XV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

55. Ueber die Wirkung einiger Gifte auf Askariden.

Von

W. v. Schroeder.

Bei Gelegenheit von Versuchen, welche ich über die Wirkung von Pelletierin auf Bandwürmer anstellte, untersuchte ich auch das Verhalten von Askariden diesem Gifte gegenüber und fiel es mir auf, wie wenig dasselbe den Lebensprocess letzterer Thiere zu beeinflussen im Stande ist. Dies führte mich dann zu Versuchen, in denen ich die Wirkung einer ganzen Reihe von Giften auf Askariden der Untersuchung unterzog. Küchenmeister¹⁾ war wohl der Erste, welcher durch Vergiftungsversuche, die er an Darmparasiten, welche sich in Lösungen befanden, anstellte, eine rationelle Basis für die therapeutischen Ansichten über die Wirkung der Anthelminthica zu gewinnen suchte. Aber selbst unabhängig von diesem Ziele werden systematisch durchgeführte pharmakologische Versuche an derartigen niederen Thieren Interesse beanspruchen dürfen und zu mancher Frage über den Lebensprocess derselben Anregung bringen können. Die Versuche von Küchenmeister sind fast alle mit sehr complicirten Gemengen von Substanzen ausgeführt worden. Er benutzte meist Infuse, Extracte etc. und lassen sich seine Versuche, da nur ausnahmsweise die Menge des angewandten Giftes angegeben ist, kaum mehr verwerthen. — Ich habe meine Versuche anfangs an *Ascaris mystax*, die im Darne der Katze vorkommt, angestellt. Später habe ich ausschliesslich *Ascaris lumbricoides* benutzt, die im Schweine sich findet und aus dem Schlachthause leicht in reichlicher Menge erhalten werden konnte. Diese *Ascaris*art beansprucht, da

1) Archiv f. physiolog. Heilkunde. Bd. X. S. 630. 1851.

sie auch die im Menschen vorkommende ist, ein besonderes Interesse. Es ist zwar die Identität des Menschenspulwurmes mit dem des Schweines von manchen Seiten bestritten, von Leuckart und Schneider¹⁾ aber aufrecht erhalten. — In Wasser lassen sich die Askariden nicht längere Zeit in normalem Zustande erhalten, da sie zu quellen scheinen, dicker und steifer werden und an Lebhaftigkeit der Bewegungen bald einbüßen. Um diesem Uebelstande abzuhelpfen, hatte Küchenmeister die Thiere in verdünnte Hühnereiweisslösung gesetzt, in welcher sich dieselben bei 25 ° mehrere Tage gut erhielten. In meinen Versuchen habe ich die von Bunge²⁾ angegebene Salzlösung verwandt, die 1 Proc. Kochsalz und 0,1 Proc. kohlenaures Natron enthält, und kann deren von Bunge angeführte Vorzüge durchaus bestätigen. Die Bechergläser, welche die Salzlösung mit den Askariden enthielten, wurden in einem Brüttofen bei 37—38 ° aufbewahrt. Küchenmeister hat meist die Temperatur von 25 ° eingehalten. Man überzeugt sich aber leicht, dass die Bewegungen der Thiere lebhafter und kraftvoller sind, wenn die Temperatur der Salzlösung der Körpertemperatur ihres Wirthes entspricht. Die Empfindlichkeit der Askariden gegen Temperaturschwankungen ist nicht auffallend, denn unter allen Thieren sind ja diejenigen, denen das Innere eines warmblütigen Thieres als Wohnsitz dient, den geringsten Temperaturveränderungen in ihrem Leben ausgesetzt. Die Askariden sind zwar im Stande, auch Temperaturen von ca. 20 ° mehrere Stunden zu ertragen, aber Intensität und Häufigkeit ihrer Bewegungen lassen hierbei bedeutend nach und sie sind ersichtlich in ihrem Lebensprocess geschädigt. Die Askariden der Katze wurden unmittelbar nach dem Tode des Thieres in die erwärmte Salzlösung gebracht. Die Schweinsaskariden wurden gleich im Schlachthaus in warme Salzlösung gesetzt und möglichst vor Abkühlung geschützt ins Laboratorium transportirt.

Die Lebenserscheinungen der Askariden, welche sich bei den Versuchen wahrnehmen lassen, bestehen in den Bewegungen, welche die Thiere, solange ihr Verhalten ein normales ist, fast ununterbrochen ausführen. In dem Maasse, als Schädlichkeiten auf sie einwirken und sie erkranken, werden die Bewegungen träger und kraftloser. Wenn schliesslich ihre Lebenskraft sehr erschöpft ist, finden nur Lageveränderungen der beiden Enden statt. Doch auch dann noch, wenn jede spontane Bewegung erloschen ist, ist das Thier noch

1) Nematoden. S. 37.

2) Zeitschrift f. physiol. Chemie. VIII. Bd. S. 48.

nicht todt, denn hinreichend starke Reize rufen oft stundenlang noch reflectorische Bewegungen hervor. Küchenmeister wandte als Reiz, um sich von etwa noch vorhandenem Leben zu überzeugen, Elektrizität an. Ich habe der Wärme den Vorzug gegeben. Es wurde über einer kleinen Flamme eine Stelle des Bodens des Becherglases und zwar dort, wo die *Ascaris* direct denselben berührte, erwärmt. Dieser Reiz genügte stets, um Bewegungen zu erzeugen, wenn noch Leben vorhanden war. Anderenfalls liess sich auch durch den elektrischen Strom oder mechanische Insulte keine Bewegung hervorrufen. — Wenn es als Regel gelten kann, dass durch schädigende Einflüsse die Bewegungen der Askariden seltener und schwächer werden, so begegnet man doch bei der Einwirkung einzelner Gifte vorher einem Zustand, den man wohl als Erregungsstadium bezeichnen könnte. Es treten nämlich unter Umständen nach Application eines Giftes auffallend lebhafte, ja heftige Bewegungen ein. Dass man es bei diesem Zustand nicht mit einem gesteigerten Wohlbefinden zu thun hat, sondern dass derselbe ein Zeichen dafür ist, dass der Aufenthalt in der Flüssigkeit den Thieren in hohem Maasse verleidet ist, das ersieht man am besten, wenn man ein Agens auf sie einwirken lässt, welches ihr Leben zweifellos unangenehm alterirt und dabei gerade obige Erscheinung hervorruft — es ist die Wärme. Wie schon bemerkt, nimmt, wenn man die Salzlösung von 37° an allmählich abkühlt, die Bewegung der Askariden ab und bei 18° bis 20° pflegt spontane Locomotion ganz aufzuhören. Ein ganz anderes Bild bietet die Erwärmung der Flüssigkeit dar. Die für gewöhnlich gleichmässigen Bewegungen des Thieres werden, bis eine Temperatur von 46—47° erreicht ist, successive unregelmässiger und nehmen einen heftigen Charakter an. Das Thier macht offenbar lebhafte Anstrengungen, aus der Flüssigkeit zu entkommen, und wenn solches möglich, hebt es das Kopfende über das Niveau der Flüssigkeit. Bei weiterem Ansteigen der Temperatur werden die Bewegungen schwächer und bei 52—53° hört jede spontane Locomotion auf. Hat letztere Temperatur nur ganz kurze Zeit gedauert, so treten bei Abkühlung wieder Bewegungen ein und das Thier erholt sich, doch in der Regel nur in mässigem Grade.

Mit dem Eintritt des Todes verliert die Körperdecke der Askariden an Durchsichtigkeit und werden sie bald steif. Was die Grösse der Thiere betrifft, so wiegt eine *Ascaris mystax* circa 0,1 g, eine *Ascaris lumbricoides* 3—5 g.

Die Art der Application der verschiedenen Stoffe anlangend, welche auf ihre Wirkung geprüft werden sollten, so wurden die-

selben, wenn möglich, der Salzlösung direct zugesetzt. Bei Zusatz von Alkaloiden, welche durch das kohlensaure Natron zum Theil ausgefällt worden wären, wurde dasselbe fortgelassen. In Fällen, in denen eine ein- bis mehrprocentige Giftlösung benutzt wurde, brachte ich die Thiere direct in dieselbe unter Fortlassung des Kochsalzes und kohlensauren Natrons. Ich wählte die Gifte aus möglichst verschiedenen pharmakologischen Gruppen, um so zu ermitteln, welcher Art Gifte gegenüber die Askariden eine besondere Empfindlichkeit an den Tag legen.

Zuerst wurde die Wirkung der Säuren und Alkalien, sowie der Alkalicarbonate untersucht. — Wenn nichts bei dem Versuche über die Askarisart bemerkt ist, bezieht sich derselbe stets, ebenso wie die einleitenden Bemerkungen, auf *Ascaris lumbricoides*.

Versuch 1.

Schwefelsäure 0,8 Proc. ClNa 1 Proc.

- a) 3 h 40 m. Das Thier wird in die erwärmte Salzlösung gesetzt.
4 h 5 m. Schwache spontane Bewegung.
5 h 40 m. Tod.
Lebensdauer 2 Stunden.
- b) 4 h 12 m. Eingesetzt.
5 h 20 m. Schwache reflectorische ¹⁾ Bewegung.
6 h 15 m. Tod.
Lebensdauer 2 Stunden 3 Minuten.
- c) 5 h 16 h. Eingesetzt.
6 h 40 m. Nur schwache reflectorische Bewegung.
7 h — m. Tod.
Lebensdauer 1³/₄ Stunde.

Versuch 2.

Natronlauge.

- a) Natronlauge 1 Proc.
Lebensdauer 5—7 Minuten.
- b) Natronlauge 0,2 Proc. ClNa 1 Proc.
4 h 51 m. Eingesetzt.
5 h 9 m. Nur reflectorische Bewegung.
5 h 11 m. Tod.
Lebensdauer 20 Minuten.
- c) Natronlauge 0,022 Proc. ClNa 1 Proc.
In dieser Lösung blieben mehrere Askariden 27 Stunden normal.
Versuch abgebrochen.

1) Unter reflectorischer Bewegung ist eine solche gemeint, die bei Abwesenheit der spontanen erst durch den Reiz der Wärme hervorgerufen wurde.

Versuch 3.

Kohlensaures Natron 5,8 Proc.

- a) 3 h 27 m. Eingesetzt.
 6 h 12 m. Spontane Bewegung.
 6 h 30 m. Nur reflectorische Bewegung.
 8 h 30 m. Tod.
 Lebensdauer 5 Stunden.
- b) 3 h 31 m. Eingesetzt.
 5 h 20 m. Schwache spontane Bewegung.
 6 h 12 m. Nur reflectorische Bewegung.
 9 h 15 m. Tod.
 Lebensdauer 5 Stunden 49 Minuten.

Kohlensaures Kali 5 Proc.

- a) 3 h 47 m. Eingesetzt.
 4 h 55 m. Lebhaftige Bewegung.
 6 h — m. Schwache spontane Bewegung.
 7 h — m. Nur reflectorische Bewegung.
 7 h 30 m. Tod.
 Lebensdauer 3 Stunden 26 Minuten.
- b) 5 h 23 m. Eingesetzt.
 8 h 45 m. Lebhaftige Bewegung.
 2. Tag:
 11 h — m. Schwache reflectorische Bewegung.
 11 h 30 m. Tod.
 Lebensdauer 18 Stunden.

Die Laugen der Alkalien wirken heftig auf die Askariden ein, wohl vorherrschend, weil sie die Körperdecke derselben zerstören. Man sieht die Aussenfläche der Haut voluminös werden und es treten dann an einzelnen Stellen Perforationen ein, aus denen bei den Weibchen die weissen, fadenförmigen Ovarien heraustreten. Bemerkenswerth ist die Resistenz der Askariden gegenüber den Carbonaten der Alkalien, während Säuren stark auf sie einwirken. Selbst in 5proc. Lösung der Alkalicarbonate leben die Thiere mehrere Stunden. Der normale Aufenthaltsort der Askariden, der mittlere Theil des Dünndarms zeigt bekanntlich eine im Wesentlichen durch kohlen-saure Alkalien bedingte alkalische Reaction, während saure Reaction im Darminhalt nur ausnahmsweise vorkommt. Teleologisch ist also die Resistenz der Askariden gegen Alkalicarbonate leicht verständlich.

Versuch 4.Salpetersaures Strychnin $\frac{1}{2}$ Proc.Chlornatrium $\frac{1}{2}$ Proc.

Mehrere Thiere lebten in dieser Lösung 3 Stunden normal. Versuch abgebrochen.

Lebensdauer mehr wie 3 Stunden.

Versuch 5.

Bromwasserstoffsäures Coniin 2 Proc.

Nach 20 Stunden zeigten die Thiere gute spontane Bewegung. Abgebrochen.

Versuch 6.

Alkohol 5 Proc.

5 h 45 m. Eingesetzt.

6 h 22 m. Sehr lebhaft Bewegung.

7 h — m. Nur reflectorische, dann aber sehr kräftige Bewegung.

2. Tag:

11 h — m. Es zeigte sich auch keine reflectorische Bewegung. Das Thier wird in Salzlösung gebracht. Um 4 Uhr, also nach 5 Stunden, waren wieder spontane Bewegungen vorhanden.

Versuch 7.

Chloralhydrat 1 Proc.

3 h 30 m. Eingesetzt.

8 h 30 m. Spontane gute Bewegung.

2. Tag:

11 h 30 m. Spontane Bewegung.

6 h 30 m. Nur reflectorische Bewegung. Beendet.

Lebensdauer mehr wie 27 Stunden.

Versuch 8.

Salzsaures Morphin 2 Proc.

3 h 30 m. Eingesetzt.

7 h 30 m. Normale Bewegung. Beendet.

Lebensdauer mehr als 4 Stunden.

Versuch 9.

Veratrin 0,5 Proc. Chlornatrium 1 Proc.

Die Thiere lebten in dieser Lösung in normaler Weise mehr wie 60 Stunden. Beendet.

Versuch 10.

Salicylsaures Physostigmin 0,5 Proc. Chlornatrium 1 Proc.

Die Thiere blieben 19 Stunden normal. Beendet.

Versuch 11.

Helleborein 4 Proc.

4 h 25 m. Eingesetzt.

5 h 5 m. Nur reflectorische Bewegung.

8 h 30 m. Schwache reflectorische Bewegung. Beendet.

Lebensdauer länger wie 4 Stunden.

Versuch 12.

Chlorbaryum 5 Proc.

4 h 20 m. Eingesetzt.

Am anderen Tage um 12 h., also nach ca. 20 Stunden, befand sich die *Ascaris* ganz normal. Ich zerschnitt das Thier in 2 Hälften, um zu sehen, ob nicht in die geöffnete Körperhöhle das Gift rasch eindringen würde. Die mit dem Kopf versehene Hälfte liess ich in der Chlorbaryumlösung, die andere brachte ich in Salzlösung. Nach 6 Stunden zeigten beide Hälften ein gleiches Verhalten und bewegten sich spontan. Versuch beendet.

Versuch 13. (*Ascaris mystax*.)

Salzsaures Pelletierin 0,4 Proc. Chlornatrium 1 Proc.

3 Thiere verhielten sich nach 24 Stunden völlig normal. Beendet.

Versuch 14. (*Ascaris mystax*.)

Aconitin 0,2 Proc. Chlornatrium 1 Proc.

4 h 50 m. Eingesetzt 2 Thiere.

8 h — m. Normales Befinden.

Am anderen Morgen fand ich die Thiere todt vor.

Lebensdauer länger als 3 Stunden 10 Minuten.

Versuch 15.

Sublimat.

- a) Sublimat 0,1 Proc. Chlornatrium 1 Proc.

4 h 8 m. Eingesetzt.

4 h 37 m. Nur reflectorische Bewegung.

4 h 58 m. Ganz schwache reflectorische Bewegung.

5 h 8 m. Tod.

Lebensdauer 1 Stunde.

- b) Sublimat 0,2 Proc. Chlornatrium 1 Proc.

4 h 11 m. Eingesetzt.

4 h 25 m. Nur reflectorische Bewegung.

4 h 37 m. Tod.

Lebensdauer 26 Minuten.

- c) Sublimat 0,2 Proc. Chlornatrium 1 Proc.

4 h 37 m. Eingesetzt.

4 h 48 m. Wenig spontane Bewegung.

4 h 55 m. Nur reflectorische Bewegung.

5 h 19 m. Tod.

Lebensdauer 42 Minuten.

Versuch 16.

Salzsaures Chinin 4 Proc.

4 h 20 m. Eingesetzt.

8 h 30 m. Normales Befinden. Beendet.

Lebensdauer länger wie 4 Stunden.

Versuch 17.

Pikrotoxin 0,1 Proc. Chlornatrium 1 Proc.

Mehrere Askariden zeigten in dieser Lösung noch nach 24 Stunden normales Befinden. Beendet.

Versuch 18.

Arsenigsaurer Natron 2 Proc.

- a) 3 h 18 m. Eingesetzt.
 3 h 40 m. Auffallend heftige Bewegung.
 4 h 18 m. Nur reflectorische Bewegung.
 6 h 30 m. Ebenso.
 7 h — m. Tod.
 Lebensdauer 3 Stunden 42 Minuten.
- b) 3 h 23 m. Eingesetzt.
 3 h 40 m. Kräftige Bewegung.
 4 h 18 m. Schwache spontane Bewegung.
 4 h 54 m. Nur reflectorische Bewegung.
 6 h 30 m. Ebenso.
 7 h 20 m. Tod.
 Lebensdauer 4 Stunden.

Versuch 19.

Cyankalium 3 Proc.

- 3 h 55 m. Eingesetzt.
 4 h 25 m. Gute Bewegung.
 4 h 55 m. Nur das Kopfende wird spontan bewegt.
 5 h 10 m. Tod.
 Lebensdauer 1 Stunde 15 Minuten.
- Das Cyankalium wirkt ebenso wie die Laugen der Alkalien stark ätzend auf die Körperdecke der Askariden. Die Haut wird an der Aussenseite voluminös und schliesslich treten Perforationen ein.

Versuch 20.

Nicotin.

- 1 Theil Nicotin auf 1000 Salzlösung.
- a) 3 h 54 m. Eingesetzt.
 3 h 57 m. Schwache Bewegung.
 4 h 1 m. Nur reflectorische Bewegung.
 4 h 13 m. Tod.
 Lebensdauer 19 Minuten.
- b) 3 h 59 m. Eingesetzt.
 4 h 3 m. Schwache spontane Bewegung.
 4 h 6 m. Nur reflectorische Bewegung.
 4 h 15 m. Tod.
 Lebensdauer 16 Minuten.
- c) 4 h 15 m. Eingesetzt.
 4 h 20 m. Nur reflectorische Bewegung.
 4 h 35 m. Tod.
 Lebensdauer 20 Minuten.
- 1 Theil Nicotin auf 5000 Salzlösung.
- d) 4 h 24 m. Eingesetzt.
 4 h 29 m. Nur reflectorische Bewegung.
 4 h 43 m. Ebenso.
 4 h 51 m. Tod.
 Lebensdauer 26 Minuten.

- 1 Theil Nicotin auf 10000 Salzlösung.
- e) 4 h 44 m. Eingesetzt.
 4 h 49 m. Schwache spontane Bewegung.
 5 h 13 m. Nur reflectorische Bewegung.
 5 h 17 m. Schwache reflectorische Bewegung.
 5 h 50 m. Ebenso.
 6 h — m. Tod.
 Lebensdauer 1 Stunde 16 Minuten.
- 1 Theil Nicotin auf 20000 Salzlösung.
- f) 5 h 35 m. Eingesetzt.
 5 h 45 m. Schwache spontane Bewegung.
 5 h 55 m. Nur reflectorische Bewegung.
 6 h 37 m. Tod.
 Lebensdauer 1 Stunde.
- g) 5 h 21 m. Eingesetzt.
 5 h 40 m. Schwache spontane Bewegung.
 5 h 45 m. Gute reflectorische Bewegung.
 6 h 30 m. Schwache reflectorische Bewegung.
 7 h — m. Tod.
 Lebensdauer 1 Stunde 39 Minuten.

Versuch 21.

Carbol.

- a) Carbol 0,5 Proc. Chlornatrium 1 Proc.
 5 h 30 m. Eingesetzt.
 5 h 47 m. Schwache spontane Bewegung.
 6 h 25 m. Schwache reflectorische Bewegung.
 8 h 30 m. Tod.
 Lebensdauer 3 Stunden.
- b) Carbol 1 Proc. zu der Salzlösung.
 5 h 30 m. Eingesetzt.
 5 h 38 m. Keine spontane Bewegung.
 6 h 20 m. Tod.
 Lebensdauer 50 Minuten.
- c) Carbol 1 Proc. zur Salzlösung.
 4 h 59 m. Eingesetzt.
 5 h 13 m. Keine spontane Bewegung.
 5 h 55 m. Schwache reflectorische Bewegung.
 6 h — m. Tod.
 Lebensdauer 2 Stunden.
- d) Carbol 2 Proc. zur Salzlösung.
 5 h 47 m. Eingesetzt.
 5 h 49 m. Keine spontane Bewegung.
 6 h 20 m. Tod.
 Lebensdauer 33 Minuten.

Versuch 22.

Salicylsäure.

Es wird die Säure der Salzlösung im Ueberschuss zugesetzt, so dass ein Theil ungelöst blieb.

- a) 4 h 5 m. Eingesetzt.
6 h 30 m. Nur reflectorische Bewegung.
7 h — m. Tod.
Lebensdauer 2 Stunden 55 Minuten.
- b) 4 h 6 m. Eingesetzt.
5 h — m. Nur reflectorische Bewegung.
5 h 30 m. Tod.
Lebensdauer 1 Stunde 24 Minuten.
- c) 5 h 30 m. Eingesetzt.
7 h — m. Schwache reflectorische Bewegung.
7 h 30 m. Tod.
Lebensdauer 2 Stunden.

Nur die freie Salicylsäure wirkt stark auf die Askariden ein, nicht neutrale Salze derselben. Die Thiere sind eben gegen Säuren relativ empfindlich. Das zeigt der nächste Versuch.

Versuch 23.

Salicylsaures Natron 5 Proc.

- 12 h 7 m. 2 Askariden eingesetzt.
- 6 h 15 m. Beide zeigen normales Verhalten.
- Am anderen Morgen fand ich beide todt vor.
- Lebensdauer länger wie 6 Stunden.

Versuch 24.

Benzoëssäure.

- Es wird Benzoëssäure im Ueberschuss der Salzlösung zugesetzt.
- 4 h 32 m. 3 Askariden eingesetzt.
- 9 h — m. Normales Verhalten.
- Am anderen Tage um 11 h. waren alle Thiere bereits todt.
- Lebensdauer länger wie 4½ Stunden.

Versuch 25.

Pikrinsaures Natron.

- 2 g Pikrinsäure werden in 160 ccm Wasser gelöst und kohlenaures Natron bis zu schwach alkalischer Reaction zugefügt.
- 4 h — m. 4 Askariden eingesetzt.
- 9 h — m. Normales Verhalten.
- Am anderen Tage um 11 h. fand ich die Thiere todt vor.
- Lebensdauer länger wie 5 Stunden.

Versuch 26.

Naphtalin.

- Es wird Naphtalin im Ueberschuss der Salzlösung zugesetzt.

- a) 5 h 28 m. Eingesetzt.
8 h 45 m. Sehr lebhafte Bewegung.
2. Tag:
11 h — m. Schwache reflectorische Bewegung.
11 h 30 m. Tod.
Lebensdauer 18 Stunden.
- b) 5 h 28 m. Eingesetzt.
8 h 45 m. Normal.
2. Tag:
11 h — m. Kräftige reflectorische Bewegung.
1 h — m. Schwache reflectorische Bewegung.
3 h — m. Tod.
Lebensdauer 21½ Stunden.

Versuch 27.

Campher.

Es wird Campher im Ueberschuss der Salzlösung zugesetzt.

- a) 4 h 52 m. Eingesetzt.
8 h 45 m. Normal.
2. Tag:
11 h — m. Kräftige reflectorische Bewegung.
1 h — m. Schwache reflectorische Bewegung.
5 h — m. Tod.
Lebensdauer 24 Stunden.
- b) 4 h 58 m. Eingesetzt.
8 h 45 m. Normal.
2. Tag:
11 h — m. Nur reflectorische schwache Bewegung.
1 h — m. Tod.
Lebensdauer 20 Stunden.

Versuch 28.

Campherol 1 Proc.

- a) 5 h — m. Eingesetzt.
8 h — m. Normal.
2. Tag:
10 h 30 m. Nur reflectorische Bewegung.
1 h — m. Tod.
Lebensdauer 20 Stunden.
- b) 5 h — m. Eingesetzt.
8 h 45 m. Normal.
2. Tag:
10 h 30 m. Schwache spontane Bewegung.
1 h — m. Nur reflectorische Bewegung.
4 h 45 m. Tod.
Lebensdauer 23¾ Stunden.

Versuch 29.**Kamalin.**

Es wird Kamalin im Ueberschuss der Salzlösung zugesetzt. In dieser Lösung lebten mehrere Askariden 40 Stunden in normaler Weise. Beendet.

Ein ganz besonderes Interesse muss das Verhalten der Askariden dem Santonin gegenüber beanspruchen. Schon Küchenmeister (l. c.) hatte die Unschädlichkeit des Santonins, wenn es der wässrigen Eiweisslösung zugesetzt wird, beobachtet und kann ich dieses Verhalten bestätigen.

Versuch 30.**Santonin.**

Es wird 1 g Santonin zu 150 ccm der Salzlösung gesetzt, wobei natürlich der grösste Theil ungelöst blieb. 3 Askariden zeigten nach 40stündigem Verweilen in dieser Lösung noch völlig normales Verhalten, so dass ich den Versuch abbrach.

Auch mit santoninsaurem Natron erzielt man kein anderes Resultat. In Lösungen, die 0,75 santoninsaures Natron auf 100 Theile Wasser enthielten, zeigte das Befinden der Thiere nach 48 Stunden keine Aenderung.

Küchenmeister hatte nun infolge ähnlicher Befunde das Santonin in Oelen gelöst angewandt. Als er einen Gran Santonin in Ricinusöl löste, dasselbe mit der Eiweisslösung mischte und eine *Ascaris mystax* hineinthat, war dieselbe in einigen Minuten todt. Eine zweite in dieselbe Lösung gebrachte *Ascaris* starb ebenso binnen 10 Minuten. Infolge dieser zwei Beobachtungen rieth Küchenmeister, das Santonin nur in Oelen gelöst zu ordiniren. In seiner Schlusstabelle führt Küchenmeister das Santonin als ein Anthelminthicum an, welches, in fetten Oelen gelöst, Askariden rascher wie irgend ein anderes Gift tödtet.

Diese Angabe, die eine so gute Uebereinstimmung zwischen physiologischem Versuch und therapeutischer Erfahrung zu bekunden schien, ist dann in die meisten pharmakologischen und therapeutischen Lehrbücher übergegangen, obgleich in praxi die empfohlene Ordinationsform bald durch die Trochisci Santonini verdrängt worden ist. Zur Nachprüfung der Befunde von Küchenmeister stellte ich folgende Versuche an.

Ich überzeugte mich zuerst, dass in reinem Oliven- oder Ricinusöl Askariden 50 Stunden gut leben können.

Versuch 31.

Santonin 0,25 g. Olivenöl 100 g.

3 h 33 m. Eingesetzt.

8 h 15 m. Gute spontane Bewegung.

2. Tag:

11 h — m. Kräftige spontane Bewegung.

3. Tag:

12 h — m. Fand ich das Thier todt vor.

Lebensdauer länger wie 28 Stunden.

Versuch 32.

Santonin 0,5 g. Olivenöl 100 g.

3 h 30 m. Eingesetzt.

8 h 15 m. Kräftige spontane Bewegung.

2. Tag:

11 h — m. Spontane Bewegung, aber schwächer wie am 1. Tag.

7 h — m. Ebenso.

3. Tag:

12 h — m. Nur reflectorische Bewegung. Beendet.

Lebensdauer länger wie 44 $\frac{1}{2}$ Stunden.

Versuch 33.

Santonin 1,0 g. Olivenöl 100 g.

a) 3 h 33 m. Eingesetzt.

8 h 15 m. Kräftige spontane Bewegung.

2. Tag:

11 h — m. Spontane Bewegung.

7 h — m. Ebenso.

3. Tag:

11 h — m. Fand ich das Thier todt vor.

Lebensdauer länger wie 28 Stunden.

b) 5 h — m. Eingesetzt.

8 h 15 m. Kräftige spontane Bewegung.

2. Tag:

11 h — m. Seltene spontane Bewegung.

7 h — m. Ebenso.

3. Tag:

12 h — m. Nur reflectorische Bewegung. Beendet.

Lebensdauer länger wie 43 Stunden.

Versuch 34.

Santonin 1,4 g. Ricinusöl 100 g.

a) 4 h — m. Eingesetzt.

6 h 37 m. Gute spontane, dem dickflüssigen Medium aber entsprechend langsame Bewegung.

2. Tag:

12 h — m. Nur reflectorische Bewegung. Beendet.

Lebensdauer länger wie 20 Stunden.

b) 3 h — m. Eingesetzt.

8 h — m. Normal.

2. Tag:

12 h — m. Spontane Bewegung.

3. Tag:

9 h 30 m. Gute spontane Bewegung.

7 h — m. Schwache reflectorische Bewegung. Beendet.

Lebensdauer länger wie 52 Stunden.

In den letzten Versuchen war sowohl das Olivenöl wie das Ricinusöl für die Temperatur von 37° mit Santonin gesättigt. Da ich behufs möglichst vollständiger Lösung das Oel erst stark erwärmt hatte, so krystallisirte nach Erkalten auf 37° ein Theil des Santonins erst allmählich aus und setzten sich die Krystalle zum Theil auf der *Ascaris* ab, so dass dieselbe von ihnen ganz bedeckt war.

Obige Versuche beweisen, dass die Ansicht Küchenmeister's von der grossen Giftigkeit des in Oelen gelösten Santonins für Askariden auf einem Irrthum beruht. Schon Falck¹⁾, der die Versuche wiederholte, erkannte die Unrichtigkeit derselben. Küchenmeister²⁾ sagt in seinem späteren Werke bei Erwähnung der Falk'schen Versuche: „Ich gebe zu, dass der Apothekergehilfe, dem ich die Ueberwachung des Versuches übertragen hatte, einen Fehler in der Regulirung der Temperatur beging und dieselbe zu hoch und zu schnell steigen liess.“ Dies ist die Entstehungsgeschichte der Versuche von Küchenmeister, die noch neuerdings als fundamentale citirt worden sind, auf die sich die Behauptung von der grossen Giftigkeit des in Oelen gelösten Santonins für Askariden gründet, eine Ansicht, die also ausschliesslich dem Irrthum eines Apothekergehilfen zu verdanken ist. Es wäre auch in der That erstaunlich, wenn bei der grossen Resistenz der Askariden gegen die verschiedenartigsten Gifte das Santonin eine so schwer verständliche Ausnahme machen würde.

Wie lässt sich die vorzügliche therapeutische Wirkung des Santonins mit obigen Versuchen in Einklang bringen? Thatsache ist, dass es mit Santonin allein nicht gelingt, die Wurmeur erfolgreich auszuführen. Dafür sprechen zahlreichste Erfahrungen am Menschen, sowie neuerdings von Neumann³⁾ in Dragendorff's Laboratorium angestellte Versuche, bei denen an Katzen, die ja fast ausnahmslos Askariden haben, selbst nach 0,5 g Santonin niemals Abgang von Spulwürmern beobachtet wurde. Schon dieses Verhalten beweist, dass von einer wirklichen Tödtung der Askariden auch im Darm nicht die Rede sein kann. Denn wenn dem so wäre, würden die Thiere in den Ausleerungen der dem Santoningegebrauch folgenden Tage sich finden, was nicht stattfindet. Aber auch in den Curen, in welchen mit oder nach dem Santonin ein Abführmittel gegeben

1) Froriep's Tagesberichte 1852. S. 341 u. 381.

2) Die in und an dem Körper des lebenden Menschen vorkommenden Parasiten. 1855. S. 337.

3) Der forensisch-chemische Nachweis des Santonins und sein Verhalten im Thierkörper. Dissertation. Dorpat 1883.

wird und reichlicher Abgang von Spulwürmern erfolgt, verlassen die Thiere lebend den Darm, wie aus ihren Bewegungen ersichtlich ist. Wenn in manchen Fällen dieselben für todt gehalten werden, so wird das wohl daran liegen, dass sie nach dem Verlassen des Darms zu starker Abkühlung ausgesetzt waren, wodurch, wie früher bemerkt, sehr bald die Bewegungen der Thiere schwinden. Es ist demnach auch auf Grund der therapeutischen Erfahrungen das Santonin nicht als ein die Spulwürmer tödtendes, sondern sie nur vertreibendes Mittel aufzufassen. Durch einen nicht angebbaren Umstand verleiht der Eintritt des Santonins den Thieren ihren Aufenthaltsort im Dünndarm und veranlasst sie in den Dickdarm hinabzuwandern, wo sie dann durch das Abführmittel entfernt werden. Für diese Ansicht der Wirkung des Santonins bieten die extra corpus gemachten Versuche insofern eine Grundlage, als ein Zusatz von Santonin zur Salzlösung die Bewegungen der Thiere beeinflusst. Sie werden unruhig, Häufigkeit und Intensität der Bewegungen nehmen zu und sie machen in einzelnen Fällen Versuche, über den Rand des Becherglases zu entkommen. Auf diesem Einfluss, den das Santonin übt und der ja natürlich eine schädigende Wirkung auf die Thiere einschliesst, scheint mir im Wesentlichen seine therapeutische Wirkung zu beruhen. Für andere Annahmen ist augenblicklich kein hinreichender Grund vorhanden. Neumann (l. c.) hat die interessante Beobachtung gemacht, dass ein Theil des Santonins schon vom Magen aus resorbirt und in den Darm ausgeschieden wird. Hierbei erleidet das Santonin eine chemische, noch nicht näher bekannte Umwandlung. Wie weit dieses Umwandlungsproduct bei der Wirkung des Santonins mit in Frage kommt, ist bisher noch nicht entschieden. Bemerkenswerth ist allerdings der eine Versuch von Neumann, in welchem einer Katze nach Abbindung des Magens am Pylorus Santonin in den Magen gebracht wurde. Bei der nach 10 Stunden vorgenommenen Tödtung des Thieres fanden sich im Dickdarm desselben 20 Askariden. Da nun in diesem Falle das Santonin nur durch Resorption und Wiederausscheidung in Form des Umwandlungsproductes in den Darm gelangen konnte, so hatte letzteres möglicherweise santoninartig gewirkt und die Spulwürmer aus dem Dünndarm vertrieben, doch ist bei dem unbekannten Einfluss der ausgeführten Operation ein sicherer Schluss nicht möglich. Ob bei der gewöhnlichen Santonincur das erwähnte Umwandlungsproduct eine Rolle spielt, lässt sich bis jetzt noch nicht beurtheilen.

So unwichtig es Manchem erscheinen mag, ob man das Santonin als askaridentödtendes oder nur sie vertreibendes Mittel ansieht, so hängt doch davon zum Theil die Ausführung der Cur ab. Während über die Zeit, nach welcher bei einer Bandwurmeur das Abführmittel gereicht werden soll, völlige Uebereinstimmung herrscht, sind die Ansichten in Bezug auf denselben Punkt beim Santonin sehr verschieden.

Ewald und Lüdecke¹⁾ z. B. empfehlen bei durch Askariden hervorgebrachten Wurmbeschwerden der Kinder drei Tage hindurch Morgens und Abends ein Santoninplätzchen zu 0,05 oder 0,025, am 4. Tage ein Abführmittel zu geben. Ihnen schliessen sich Bernatzik²⁾ und Andere an.

Böhm³⁾ lässt bei Kindern Morgens und Abends 0,025—0,05 Santonin nehmen und nach 2—3 tägigem Gebrauche ein Abführmittel folgen.

Husemann⁴⁾ sagt: „Mehrere Abende eine Dose von 0,05 Santonin. Eine Gabe Calomel mit Jalape oder ein Esslöffel Ricinusöl am 2. oder 3. Tage bringt die getödteten Helminthen rascher zu Tage und ist deshalb zweckmässig.“

Nach Harnack⁵⁾ „gibt man einige Stunden nach dem Einnehmen des Santonins ein Laxans. Man setzt dies Verfahren 2 bis 3 Tage fort, bis keine Spulwürmer mehr abgehen“.

Rossbach und Nothnagel⁶⁾ rathen das Abführmittel nach 2—4 Stunden nehmen zu lassen.

In der Klinik von Gerhardt⁷⁾ werden Morgens 3—4 Dosen Santonin, Nachmittags ein Abführmittel gegeben.

Ausser der getrennten Ordination von Santonin und dem Abführmittel gibt es bekanntlich eine Menge Formen, in denen dasselbe gleich mit einem Laxans (Ol. Ricini, Resin. Jalap., Pulv. Rhei, Calomel) combinirt gegeben wird.

Diese Angaben genügen, um zu zeigen, wie gross die Differenz der Ansichten in Bezug auf die Zeit der Verabfolgung eines Abführmittels nach Santonin ist. Während die Einen das Laxans erst am

1) Arzneiverordnungslehre. 1883. S. 575.

2) Arzneiverordnungslehre. 1878. S. 770.

3) Arzneiverordnungslehre. 1884. S. 528.

4) Handbuch der gesammten Arzneimittellehre. 1883. S. 206.

5) Arzneimittellehre. 1883. S. 317.

6) Arzneimittellehre. 1878. S. 770.

7) Briefliche Mittheilung.

4. Tage des Santoningebrauches geben, führen die Anderen beide gleich combinirt ein.

Dass man auf allen diesen Wegen zum Ziele gelangt, ist sicher, aber so verschiedene Ordinationen sind nicht gleich zweckmässig. Dem mehrtägigen, dem Abführmittel vorhergehenden Gebrauch des Santonins, liegt die Absicht zu Grunde, während dieser Zeit erst eine hinreichende Abtödtung der Askariden zu erzielen. Auf Grund der Thatsache, dass das Santonin die Askariden nicht tödtet, wird derselbe wohl in Wegfall kommen können und dürften diejenigen Verfahrungsweisen den Vorzug verdienen, bei welchen das Santonin entweder mit einem Laxans combinirt eingeführt wird, oder letzteres schon nach einigen Stunden demselben folgt.

Wenn man die Reihe der Versuche, welche über die Wirkung der verschiedenen Gifte auf Askariden von mir ausgeführt worden sind, durchgeht, so ergibt sich, dass von allen untersuchten Substanzen das Nicotin und Sublimat sich als am meisten toxisch erweisen. Gegen viele heftige Gifte hingegen, wie das Coniin, das Cyankalium und arsenigsaure Natron, bekunden die Thiere eine erstaunliche Toleranz. Es fragt sich nun, wie diese Resistenz der Askariden Giften gegenüber zu deuten ist.

Bei dieser Erwägung ist zu berücksichtigen, dass die Quantität des toxischen Agens, welche von dem Thiere aufgenommen wird, sich nicht bestimmen lässt. Wenn die Resorptionsgrösse bei den verschiedenen Stoffen gleich und der Concentration der Lösung proportional wäre, würden die Versuche zu dem Schlusse führen, dass Nerven und Muskel der Askariden sich Substanzen gegenüber relativ indifferent verhalten, welche den bisherigen Beobachtungen nach ausnahmslos auf diese Gebilde energisch einwirken. Dieser Schluss hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Es erscheint die Annahme näherliegend, dass die Resistenz der Askariden Giften gegenüber zum grössten Theil dadurch zu erklären ist, dass nicht genügende Aufnahme des Giftes stattfindet. Die Frage nach der Grösse der Resorption wird also vor Allem unser Interesse in Anspruch nehmen müssen und für die Beurtheilung der Versuche von entscheidender Bedeutung sein.

Da die Askariden Verletzungen gut vertragen, so beobachtete ich zuerst, ob eine wesentlich schnellere Wirkung des Giftes eintrat, wenn ich an einer Stelle die Körperdecke entfernte, indem ich ein kleines Dreieck ausschnitt. Es liess sich auch an solchen Thieren

eine schnellere Schädigung durch das Gift nicht wahrnehmen. Da hierbei die Grösse des aufgenommenen Giftes ebenfalls unbekannt bleibt, so versuchte ich die Giftlösung zu injiciren. Mittelst der Pravaz'schen Spritze liessen sich zwar 0,05—0,1 ccm in grössere Exemplare leicht injiciren und wirkte das Gift hierbei sehr energisch ein, aber um welche Quantitäten es sich dabei handelt, das lässt sich dennoch nicht angeben, da die Thiere sich nach der Injection energisch contrahiren und so den grössten Theil der injicirten Flüssigkeit durch die Einstichöffnung wieder entfernen.

Zur Beurtheilung der Frage, ob und in welchem Maasse eine Resorption der in Lösung befindlichen Substanzen seitens der Askariden stattfindet, wenn letztere sich frei in der Lösung bewegen, liess ich mehrere Thiere 1½ Stunden in einer Lösung, die 1 Proc. salzsaures Lithion enthielt. Sie wurden dann während einer Stunde im Wasserstrahle der Leitung gewaschen, um sicher alle anhängende Lithionlösung zu entfernen, und schliesslich einzeln eingäschert. Die Asche wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt, Barytwasser im Ueberschuss zugefügt, filtrirt und der überschüssige Baryt durch Kohlensäure entfernt. Das Filtrat vom kohlensauren Baryt wurde zur Trockne gebracht, mit Salzsäure versetzt und die Chloralkalien mit Aether-Alkohol behandelt. Der Rückstand des Aether-Alkohols musste das Chlorlithion enthalten. Es liess sich auf diese Weise in der Asche jeder *Ascaris* eine spectral-analytisch deutlich wahrnehmbare Spur von Lithion constatiren. Es hatte also eine, wenn auch geringe Resorption stattgefunden und es liess sich vielleicht ermitteln, wann dieselbe grösser oder geringer ist.

Da der Bau der *Ascaris* es wahrscheinlich macht, dass der Eintritt von Flüssigkeit durch die Mundöffnung von der Willkür des Thieres abhängt, so erschien es plausibel, dass die Thiere, falls die Flüssigkeit unangenehm schmeckende Stoffe, wie z. B. Alkaloide, enthielt, dieselbe nicht aufnehmen würden, wohl aber, wenn ihnen dieselbe zusagte. Dies sollte der nächste Versuch zeigen.

Versuch 35.

1. Eine *Ascaris* wurde in eine 1 proc. Lösung von salzsaurem Lithion gesetzt, welcher 0,5 Proc. salzsaures Chinin zugefügt waren. Gewicht des Thieres 3,5 g.

2. Eine *Ascaris* wird in eine Lösung gebracht, die 1 Proc. salzsaures Lithion und 1 Proc. salzsaures Chinin enthielt. Gewicht des Thieres 3,4 g.

3. Eine *Ascaris* wird in eine Lösung gesetzt, die 1 Proc. salzsaures Lithion und 4 Proc. Rohrzucker enthielt. Gewicht des Thieres 3,0 g.

Nachdem die Thiere 2 Stunden in den Lösungen geblieben waren, wurden sie auf Lithion untersucht. In allen 3 Fällen liess sich eine recht gute Lithionreaction spectralanalytisch constatiren, aber dem Anschein nach nicht wesentlich verschieden.

Viel geeigneter als das Lithion erwies sich für die Beurtheilung der Frage der Resorption das Ferrocyannatrium. Mitteltst der Berlinerblaureaction liess sich die Resorption obigen Salzes gut verfolgen, sei es, dass der Darmkanal isolirt der Reaction unterworfen wurde, oder nach Durchschneidung des Thieres und Ausdrücken desselben die gesammte, in ihm enthaltene Flüssigkeit zur Reaction benutzt wurde. Es wurden zum Versuch Lösungen, die 1 Proc. Ferrocyannatrium enthielten, verwendet. Einem Theile setzte ich, um ihn dem Geschmack der Ascaris angenehm zu machen, Pepton und Rohrzucker zu.

Versuch 36.

Es werden in jede der 3 folgenden Lösungen um 4 h. 30 m. mehrere Ascariden gesetzt.

1. Ferrocyannatrium 1 Proc.
2. Ferrocyannatrium 1 Proc.
Pepton 1 Proc.
Rohrzucker 1 Proc.
3. Ferrocyannatrium 1 Proc.
Strychnin in Substanz im Ueberschuss.

Die zur Untersuchung nach einer Stunde aus jeder der Lösungen genommene Ascaris, die möglichst gleich gewählt wurde, zeigte

- bei 1. Schwach grünliche Färbung,
- = 2. Sehr blaue Färbung,
- = 3. Keine Reaction.

Nach 2 1/2 Stunden erhielt ich bei dem Thier

- aus 1. Sehr schwache Bläuung,
- = 2. Intensive Färbung,
- = 3. Keine Reaction.

Am anderen Tage um 11 h., also nach 18 1/2 Stunden, zeigte die Ascaris

- aus 1. Schwache Bläuung,
- = 2. Intensive Bläuung,
- = 3. Keine Reaction.

Um 4 h. 30 m., 24 Stunden nach Beginn des Versuches, wurde die letzte Ascaris aus der Lösung 3 mit negativem Resultat untersucht.

Die in der Strychninlösung befindlichen Ascariden zeigten lebhaftere Bewegungen, im Ganzen intensivere als die in den anderen Lösungen.

Aus dem letzten Versuche geht hervor, dass in der That die Resorption bis zu einem gewissen Grade von der Willkür der Askariden abhängt. Der Lithion-Chininversuch, sowie die zahlreichen Vergiftungen beweisen zwar sicher eine Aufnahme toxischer Substanzen, der letzte Versuch aber documentirt, dass, um nicht die Wirkung eines Giftes falsch zu beurtheilen, bei jedem der Grad der Resorption gleichzeitig untersucht werden müsste. Wie weit die beobachtete grosse Resistenz der Askariden gegen Gifte auf einer Immunität gegen dieselben beruht oder durch zu geringe resp. verweigerte Resorption zu erklären ist, wird also unentschieden bleiben müssen.