Ueber die physiologische Wirkung des schwefelsauren Guanidins.

Von

Felix Putzeys und **Aug. Swaen**

in Lüttich.

Am 15. December 1875 hatten wir die Ehre, der Königlich-Belgischen Akademie ein versiegeltes Schreiben zu senden, in welchem wir einige der Resultate darlegten, die wir durch die Anwendung des schwefelsauren Guanidins bei Fröschen erzielt hatten. — Es war unsere Absicht, diese Untersuchungen zu vervollständigen und die Wirkung zu studiren, welche dieses Gift nicht nur auf alle Werkzeuge des Frosches, sondern auch auf warmblütige Thiere ausübt.

Eine Arbeit der Herren Gergens und Baumann, die in einer der letzten Nummern dieses Archivs erschienen ist, veranlasst uns hier, die Bekanntmachung der Resultate nicht zu verzögern, die wir bis jetzt erhalten haben, indem wir uns vorbehalten, bei einer zweiten Ausgabe diese Untersuchung zu vollenden.

Die Versuche, über welche wir jetzt Bericht erstatten werden, sind sämmtlich an Fröschen von der Gattung *Rana temporaria* angestellt worden. Das schwefelsaure Guanidin war synthetisch dadurch erhalten worden, indem Chlorpikrin mit einer alkalischen Lösung von Ammoniak mehrere Stunden lang in zugelötheten Röhren bis zu 120° erhitzt wurde; das Chlorhydrat wurde vermittelst schwefelsauren Silbers in schwefelsaures Salz verwandelt. Wir gebrauchten eine wässrige Lösung von 4—1%.

Die auffallendsten Erscheinungen, die an dem vergifteten Thiere hervortreten, zeigen sich im Muskelsystem.

Wirkung des Guanidins auf die quergestreiften Muskeln.

Wenn man in einen der lymphatischen Säcke des Frosches eine Dosis schwefelsaures Guanidin spritzt von $\frac{1}{2}$ —4—5 Centigramm

abwechselnd, so sieht man, nach Verlauf einiger Minuten, dass in den Muskeln, die unmittelbar mit dem Gifte in Berührung stehen, fibrilläre Zuckungen stattfinden. Diese Zuckungen accentuiren sich, erscheinen in immer kürzeren Zwischenräumen und dehnen sich bald auf alle Muskeln des Körpers aus; vor und nach verbreiten sich diese anfangs fibrillären Zuckungen auf die Muskelbündel und endlich auf die ganzen Muskeln. — Alle Muskeln des Froschkörpers sind dann zu klonischen Zuckungen hingerissen, die in sehr kurzen Zwischenräumen sich offenbaren. Besonders an den Gliedern sind die Erscheinungen augenscheinlich; die hinteren Glieder werden heftig nach verschiedenen Richtungen geworfen, bald nach inwärts, bald nach auswärts, bald vorwärts, bald rückwärts; das Bein biegt sich oder streckt sich heftig über den Schenkel aus (jedoch unvollständig), die Füße sind abwechselnd gebogen und über das Bein ausgestreckt, endlich werden die Zehen durch ununterbrochene Bewegungen der Biegung und der Ausdehnung belebt, die Schwimmhäutchen werden hintereinander straff angespannt und schlaff. An den vorderen Gliedern zeigen sich dieselben Erscheinungen; man bemerkt ausserdem Pronations- und Supinations-Bewegungen am Vorderarme. Die Muskeln des Mundbodens werden durch heftige, klonische Zuckungen bewegt; oft öffnet und schliesst sich die Mundhöhle wechselweise. Die sehr breiten Muskeln des Bauches ziehen sich nicht in ihrer Totalität zusammen: hier bleiben die Zusammenziehungen gemeiniglich auf die Bündel beschränkt und gehen nacheinander von dem einen auf das andere über, entweder von oben nach unten, oder von unten nach oben, dergestalt, dass man eine wirkliche wellenförmige Bewegung der Seitenwand der Bauchhöhle unterscheidet. Endlich bringen die Muskeln des Rückens häufig Bewegungen der Ausdehnung des Kopfes hervor, abwechselnd mit der Biegung. Die Muskeln des Auges zeigen selbst klonische Zuckungen, die abwechselnd die Retraction und die Projektion des Augäpfel, die Erschlaffung und das Niedersinken des unteren Augenlides herbeiführen.

Diese Erscheinungen erreichen ihre völlige Intensität in ungefähr einer Stunde.

Wenn man den Frosch in Freiheit lässt, so sieht man, wie er, im Anfange der Vergiftung, sich viel hin und her bewegt, nicht auf einer Stelle bleiben kann, beständig von einer Seite zur andern springt, wie er dann, in dem Maasse, wie die Vergiftung wirkt, ruhiger wird, zusammengekauert bleibt, während der Körper von klonischen

Zuckungen bewegt wird, unbeholfen springt, wenn man ihm die Pfötchen kneift; wie er auf die Seite oder platt auf den Bauch fällt; nach und nach endlich folgt er keiner Aufregung mehr und wenn man ihm eine hinreichende Dosis gibt (2—5 Centigramm), so bleibt der Frosch endlich auf dem Bauche liegen, die 4 Glieder von sich gestreckt; er lässt dieselben bald in allen Lagen, die man ihnen gibt, und wenn man ihn endlich auf den Rücken legt, so bleibt er da, ohne die geringste Bewegung zur Aenderung seiner Stellung zu machen. Zugleich muss man bemerken, dass die klonischen Zuckungen fortdauern, wenn auch schwächer, und dass sie oft damit enden, bis auf fibrilläre Zusammenziehungen vermindert zu werden. Man kann sie für einen Augenblick durch die mechanische-chemische oder elektrische Reizung der Muskeln oder der Nerven wiederbeleben.

Die klonischen Zuckungen werden gemeiniglich 15 bis 25 Minuten nach der Einspritzung des Giftes sehr deutlich sichtbar.

Bei schwachen Gaben ($\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1 Centigramm) bestehen diese Zuckungen einen, zwei, bisweilen drei Tage lang; sie verlieren jedoch allmählig von ihrer Kraft und erscheinen nur noch in immer längeren Zwischenräumen. Während dieser ganzen Periode ist der Frosch sehr ruhig; er wird langsam wieder gesund. — Nach Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Centigramm ist er gewöhnlich nach Verlauf von 24 Stunden wieder hergestellt. Bei starken Gaben (2—5 Centigramm) zeigt sich die Lähmungs-Periode nach Verlauf von 3 bis 6 Stunden und zieht den Tod des Thieres in 12—24 Stunden nach sich.

Die merkwürdigste Wirkung des schwefelsauren Guanidins ist also die Bestimmung der klonischen Zuckungen in allen quergestreiften Muskeln, klonische Zuckungen, die den anfänglichen fibrillären Zusammenziehungen nachfolgen.

Diese Zusammenziehungen könnten einer Aufregung des Centrum cerebro-spinale, der Bewegnerven oder der Terminal-Extremitäten der motorischen Nervenfasern zugeschrieben werden, oder endlich einer direkten Reizung der Muskelfasern.

In dem Curare hatten wir ein kostbares Mittel, um uns zu beweisen, ob wir mit einem Gifte zu thun hatten, das direkt auf die Muskelfasern einwirkt.

Folgende Versuche haben wir angestellt:

1. Curarisirten Fröschen haben wir das Guanidin beigebracht, und keine der oben erwähnten Erscheinungen ist wahrgenommen worden.

2. Anderen Fröschen haben wir in einen lymphatischen Sack eine Lösung von Curare gespritzt, und in einen andern lymphatischen Sack eine Dosis Guanidin. Wir haben jedes Mal gesehen, dass die guanidinischen Symptome sich zuerst zeigten, einige Zeit lang dauerten, ihre Intensität vor und nach verloren und endlich durch die Curarisation ersetzt wurden. Es ist jedoch wohl zu bemerken, dass durch das Guanidin die Wirkung des Curare bedeutend verzögert wird.

Die folgenden Versuche beweisen es ganz deutlich.

Versuch I.

Man wählte 2 Frösche, an Grösse und Stärke so identisch wie möglich.

Zeit.	Frosch A.	Frosch B.
11 Uhr 15'	Einspritzung von 0,01 Gr. Guanidin.	
— " 35'	Fibrilläre Zuckung.	
— " 58'	Klonische Zuckungen.	
2 " 00'	Die Vergiftung ist vollständig, die Muskelaufregung fort-dauernd.	
	Einspritzung einer schwachen Dosis Curare.	Man spritzt dieselbe Dosis ein.
2 " 11'		Wenn man die hinteren Glieder kneift, keine Reflex-Bewegungen; taucht man sie in Wasser, angesäuert durch H^2SO^4 , so zieht der Frosch dieselben nicht mehr zurück, aber man bemerkt noch Zusammenziehungen der Bauchmuskeln.
2 " 15'	Die klonischen Zuckungen dauern heftig fort, die Glieder sind beständig in Bewegung. Das Thier bewegt heftig die Hinterfüsse, wenn man sie ins Wasser taucht.	
2 " 27'	Die klonischen Zuckungen nehmen ab.	Völlige Unbeweglichkeit, die fort-dauert, obgleich man das Thier in angesäuertes Wasser taucht.
2 " 32'	Im Wasser zeigen sich noch die Bewegungen der Glieder und der Zehen.	
2 " 41'	Schwächere Bewegungen.	
— " 45'	Jede Bewegung hat aufgehört. Am folgenden Morgen dauert die Cirkulation fort, aber sehr schwach. Am zweiten Tage wird der Frosch todt gefunden.	

Versuch II.

Zeit.	Frosch A.	Frosch B.
3 Uhr 55'	Einspritzung von 0,01 Gramm schwefelsaures Guanidin.	
4 " 10'	Fibrilläre Zusammenziehung.	
4 " 39'	Allgemeine klonische Zuckungen. Einspritzung einer schwachen Dosis Curare.	Man spritzt dieselbe Dosis Curare ein.
— " 44'		Freiwillige und Reflex-Bewegungen unendlich weniger lebhaft und weniger ausgedehnt, als vor der Einspritzung.
— " 47'		Lähmung des Unterkiefers.
— " 50'	In angesäuertem Wasser gibt sich der Frosch allgemeinen Bewegungen mit den hinteren Gliedern hin, die er nicht zurückziehen kann. Aeusserst lebhaft zusammenziehungen in den Muskeln der vorderen Glieder und des Rumpfes.	Bewegungen der vorderen Glieder und der Muskeln des Rumpfes; Biegung des Fusses auf das Bein.
4 " 53'	In angesäuertem Wasser, deutliche Bewegungen der 4 Glieder.	Leichte Bewegungen der vorderen Glieder; die hinteren sind unthätig.
5 " 00'	Die klonischen Zuckungen werden schwächer an den hinteren Füssen.	Im angesäuerten Wasser bemerkt man nur eine sehr leichte Bewegung der vorderen Glieder.
5 " 6'	Heftige Reflex-Bewegungen der 4 Glieder (der ganze Körper wird dadurch geschüttelt), jedoch ohne dass der Frosch die hinteren Glieder aus der Flüssigkeit zurückziehen kann.	Jede Reflex-Bewegung ist verschwunden.
	Die dem Guanidin verdankten klonischen Zuckungen bestehen nur an den Vorderfüssen.	
5 " 15'	Die Reflex-Bewegungen sind immer sehr lebhaft. Es gibt keine klonischen Zuckungen mehr, auch nicht einmal fibrilläre Zuckungen.	
5 " 20'	Reflex-Bewegungen weniger deutlich.	
5 " 30'	Reflex-Bewegungen sehr geschwächt.	
— " 40'	Vollständige Curarisierung.	

Versuch III.

12 Uhr 30'	Einspritzung von 0,02 Gramm schwefelsaures Guanidin.	
— " 55'	Allgemeine klonische Zuckungen. Einspritzung von Curare.	Einspritzung von Curare.

Zeit.	Frosch A.	Frosch B.
1 Uhr 20'	Das Thier zieht die in angesäuertes Wasser getauchten hinteren Füsse lebhaft zurück. Die klonischen Zuckungen dauern mit sehr grosser Intensität fort.	Nachdem die hinteren Füsse in angesäuertes Wasser getaucht sind, bewegt der Frosch dieselben auf sehr schwache Weise, ohne sie daraus zurückziehen zu können.
1 " 25'	Aeusserst lebhafteste Bewegungen der 4 Glieder in dem angesäuerten Wasser. Der Frosch bewegt die Hinterfüsse, ohne sie aus dem Wasser zu ziehen. Die klonischen Zuckungen dauern fort, sind aber schwächer.	Das Thier reagirt nicht mehr; die Lähmung ist vollständig.
1 " 30'	Ebenso.	
— " 35'	Die Muskelstösse sind schwach, sie erscheinen noch, wenn man die Glieder ins Wasser taucht.	
— " 40'	Noch schwächere Bewegungen und nur in den 2 Gliedern der rechten Seite.	
— " 45'	Der Frosch reagirt schwach mit den 2 rechten Gliedern und nur, wenn man die zwei Hinterfüsse tiefer eintaucht.	
1 " 52'	Identischer Zustand.	
2 " 00'	Vollständige Lähmung.	

3. Das Curare endlich, einem durch Guanidin vergifteten Frosche beigebracht, macht allmählig den Symptomen dieser Vergiftung ein Ende und führt die vollständige Lähmung des Thieres herbei.

Da die direkte Aufregung der Muskelfaser ausgeschlossen war, so hatten wir die folgenden Fragen zu lösen:

Bewirkt das Guanidin die Muskel-Zuckungen durch Aufregung der Nerven-Centren, der motorischen Nerven oder der peripherischen Enden der motorischen Fasern?

Um diese Fragen zu lösen, haben wir die folgenden Experimentirungs-Methoden angewendet:

1. Durchschneidung der Hüftnerven, ehe man das Gift beibringt. Bei allen Versuchen haben wir constatirt, dass die Erscheinungen sich mit voller Intensität in den Gliedern offenbarten, die dem Einflusse des Rückenmarks entzogen waren und ausserdem, wenn die Wurzeln eines einzigen der Hüftnerven im Becken durchschnitten waren, erschienen die klonischen Zuckungen zuerst in dem entnervten Gliede, und gelangten da zum Maximum

ihrer Intensität, weit rascher als in dem gesund gebliebenen Gliede. Diese Verschiedenheit in den Erscheinungen erklärt sich durch die Ausdehnung der Gefässe, welche in Folge der Durchschneidung des Nervs eintritt, durch die Vermehrung der Circulirthätigkeit, die eine raschere Vergiftung herbeiführt.

2. Zerstörung des Centrum cerebro-spinale bei den vergifteten Fröschen. — An Fröschen, die durch 1—4 Centigramm schwefelsauren Guanidins vollkommen vergiftet sind, zerstören wir mittelst eines roth glühenden Eisendrahtes das Gehirn und das Rückenmark dergestalt, dass keine Hämorrhagie eintritt. Die klonischen Zuckungen beharren mit ihrer ganzen Intensität, manchmal werden sie sogar deutlicher als vor der Operation. Zu anderen Malen zeigen sie sich noch, jedoch abgeschwächt. Einer dieser Versuche verdient beschrieben zu werden.

Versuch IV.

Männlicher Frosch, welchem man das Rückenmark hinter den Trommeln durchschneidet.

- 11 Uhr 45'. Einspritzung von 0,02 Gramm schwefelsaures Guanidin.
- 12 " 40'. Die Symptome der Vergiftung sind sehr deutlich.
- 12 " 45'. Man zerstört das Mark in der ganzen Ausdehnung des Rückgraths. Die klonischen Zuckungen fahren fort, sich mit derselben Intensität zu zeigen.
- 1 " 5'. Derselbe Zustand. Durchschneidung des rechten Hüftnervs. Man erregt ihn durch einen unterbrochenen Strom und der Tetanus, der sich in dem Gliede zeigt, dauert einige Augenblicke, sogar nach dem Aufhören der Erregung; jedoch sind die Muskeln nicht ganz so heftig zusammengezogen, als während des Durchgangs des Stroms. Bei erneuerter Erregung nimmt der Tetanus zu.
- 3 " 30'. Die klonischen Zuckungen sind noch sehr deutlich in den vier Gliedern.

Ein Inductions-Strom, durch die Haut auf die Muskeln geleitet, vermehrt für einige Zeit die Intensität dieser Zuckungen.

- 3 " 55'. Zerstörung der Medula oblongata und des Gehirns.
- 4 " 55'. Die klonischen Zuckungen dauern sehr lebhaft in allen Gegenden des Körpers fort.
- 5 " 30'. Dieselben sind schwächer.

Am folgenden Morgen um 11 Uhr 00' dauern die klonischen Zuckungen noch fort. Die Circulation ist sehr lebhaft in den Schwimmhäuten. Man legt das Herz bloss; um 12 Uhr 00' schlägt es: 19—17—18—18—18—17—18mal in der Minute. Die Pulsschläge sind also selten, aber das Herz zieht sich vollständig und auf normale Art zusammen.

- 1 Uhr 15'. Die Circulation dauert fort in den Schwimmhäutchen und in der Zunge. Es zeigen sich noch von Zeit zu Zeit Muskelstöße an den Gliedern und in der Zunge. Die Durchschneidung des linken Hüftnervs ruft eine Reihenfolge von Stößen hervor. Die Erregung des peripherischen Endes durch den Inductions-Strom bringt den Tetanus des Gliedes hervor, und dieser Starrkrampf dauert noch einige Augenblicke nach Aufhörung der Erregung fort. Die Ausdehnung und die Trennung der Finger zeigen es sehr gut.
- 2 = 15'. Die Circulation existirt noch in den Schwimmhäutchen und in der Zunge. Fibrilläre Zuckungen zeigen sich an den unteren Gliedern und in der Zunge. 2. Durchschneidung des rechten Hüftnervs, welche eine Reihe von Stößen in dem Gliede hervorruft.

Um die schwächer gewordenen klonischen Zuckungen gut zu unterscheiden und sie augenscheinlicher zu machen, muss man den Frosch an einem, durch die Kinnbacken gezogenen Faden aufhängen und ihn in Wasser tauchen. Die Glieder schwimmen dann frei in der Flüssigkeit, die ausgebreiteten Schwimmhäutchen lassen die Finger getrennt. Unter diesen Bedingungen werden die geringsten Bewegungen leichter und sehr gut sichtbar gemacht.

3. Unterbinden der Gefässe der unteren Glieder und Vergiftung des Frosches. Damit diese Versuche gelingen, muss man bemerken, dass das schwefelsaure Guanidin ausserordentlich dehnbar ist und dass durch die Wand, welche die beiden lymphatischen Säcke trennt, oder durch kleine Verbindungsgefässe, die von der Bauchwand nach der Haut der unteren Glieder führen, sehr leicht eine hinreichende Quantität Gift dringt, um nach Verlauf einiger Zeit Symptome der Vergiftung herbeizuführen.

Um sehr klare Resultate zu erlangen, hängen wir die Frösche auf, den Kopf nach unten, nachdem wir an zwei Stellen die Beckengefässe an einer Seite oder zugleich an beiden Seiten unterbunden und dieselben zwischen den Binden durchschnitten haben, und wir spritzen das Gift in den lymphatischen Bauchsack ein.

Unter diesen Bedingungen zeigen sich die fibrillären und klonischen Zuckungen mit ihrer ganzen Intensität in den vorderen Gliedern, in den Muskeln des Kopfes und des Rumpfes, in denen der hinteren Glieder, deren Arterien frei geblieben sind, und erscheinen nicht in den Muskeln des Gliedes oder der Glieder, deren Arterien und Adern unterbunden und durchschnitten sind.

Wir haben übrigens diese Versuchsweise vermannichfaltigt und 4. die Unterbindung in Masse gemacht und unterhalb der Binde den Durchschnitt aller Gewebe des Schenkels, indem wir den Hüftnerv allein unversehrt lassen. Zu andern Malen haben wir diese Operation an dem unteren Theile des Rumpfes vorgenommen, indem wir nur die Hüftgeflechte verschonten, dann spritzten wir das Gift ein.

Ogleich bei diesen Versuchen die Nerven vollkommen reizbar geblieben waren, haben wir nie die Zuckungen in den Muskeln unterhalb der Binde erscheinen sehen, während in dem übrigen Theile des Körpers die Vergiftung vollständig war.

5. Durchschneidung eines Gliedes, dessen Muskeln in Folge der Vergiftung von klonischen Zuckungen erregt sind.

Bei Fröschen, denen wir 0,01 Gramm oder 0,02 Gramm schwefelsaures Guanidin beigebracht haben und welche die augenscheinlichsten klonischen Zuckungen darlegen, schneiden wir die hinteren oder die vorderen Glieder ab: im ersten Augenblick verlieren die Zuckungen ein wenig von ihrer Intensität, dann, nach Verlauf einiger Minuten, nehmen sie ihre erste Thätigkeit wieder an und das durchschnittene Glied zeigt noch die Bewegungen der Biegung und der Ausdehnung des Beines, des Vorderarms, der Hand, des Fusses und der Zehen. Alle Erscheinungen dauern mit einer grossen Intensität während 1—4 Stunden fort, dann nehmen sie allmähig ab und hören endlich auf.

Aus diesen Versuchen folgern wir daher, dass das schwefelsaure Guanidin die fibrillären und klonischen Zuckungen der Muskeln herbeiführt, indem es die motorischen Nervenfasern aufregt, sei es in ihrem Gange oder an ihren peripherischen Enden.

In der That hat das Curare uns gezeigt, dass das Gift nicht auf die Muskelfaser wirkt. Die Durchschneidung des N. ischiadicus, die Zerstörung des Centrum cerebro-spinale, die Amputation der Glieder beweist, dass es nicht durch die Vermittelung des Rückenmarks wirkt, endlich die Unterbindung der Blutgefässe oder die Unterbindung in Masse aller anderen Theile, als des Nervs, haben endlich uns sehen lassen, dass das Gift seine Wirkung an der Peripherie auf die motorischen Nervenfasern ausübt.

Es wäre uns für den Augenblick unmöglich, definitiv die Frage zu entscheiden, zu wissen, ob das Guanidin auf die letzten Enden

der motorischen Fibern im Innern des Sarcolemma (Endplatten oder intrafasciculären Fibrillen) oder ob es auf die motorischen Nervenfibern wirkt in ihren innerhalb der Muskeln befindlichen Verzweigungen oder in der Stetigkeit des Nervs.

Doch scheint uns die erste dieser beiden Hypothesen zulässiger. Die Gründe, die zu ihren Gunsten sprechen, sind:

1. Der Gang der Vergiftung, die Erscheinung der ersten Phänomene in den Muskeln, die am directesten mit dem Gifte in Verbindung gesetzt sind.

2. Der Anfang der Zuckungen, die zuerst fibrillär sind.

3. Wenn man die Unterbindung der Gefässe macht oder die Durchschneidung in Masse aller anderen Gewebe, als des Nervs, dann erhält dieser letztere noch das Gift in dem ganzen Theile, der oberhalb des Fadens liegt und doch zeigen sich die Erscheinungen der Vergiftung nicht in dem Gliede.

4. Wenn man endlich Frösche durch das Curare und das Guanidin vergiftet, so zeigen sich die Erscheinungen der Curarisation langsamer, als bei der Vergiftung durch das Curare allein. Es ist also sehr zulässig, dass das Guanidin auf dieselben Theile wirkt, wie das Curare.

Wenn man die Erregung der Endplatte annähme, so bliebe doch noch zu erklären, wie diese Erregung nicht nur fibrilläre Zuckungen herbeiführen kann, sondern auch klonische Zuckungen, das heisst: gleichzeitige Zuckungen aller Muskelfasern eines Muskels. Die Sache ist jedoch nicht unmöglich.

Wenn man von dieser Thatsache ausgeht, dass in gewissen Augenblicken in einem Muskel mehrere zerstreute Fibern sich zusammenziehen (fibrilläre Zuckungen), so wird die negative Schwankung, die das Resultat dieser Zuckung ist, die Nervenfasern erregen, die sich mit diesen Muskelfasern in Berührung finden. Wenn man ferner annimmt, dass das schwefelsaure Guanidin den End-Nervenplatten eine sehr grosse Reizbarkeit giebt, so wird die leichte Erregung der Nervenfasern, die durch die negative Schwankung verursacht wird, hinreichend sein, um die Zuckung der Muskelfasern zu bestimmen, in welche sie sich vertheilen. Es wird sich daraus ergeben, dass die fibrilläre Zuckung einiger, in dem Muskel zerstreuten Fasern also nebenbei die gleichzeitige Zuckung aller Fasern dieses Muskels herbeiführt, das heisst, die Zuckung des ganzen Muskels.

Die paralytischen Erscheinungen der 2. Periode der Vergiftung werden später studirt werden, bei Gelegenheit der Wirkung des schwefelsauren Guanidins auf das Rückenmark.

In ihrer Abhandlung über die tonische Wirkung des Guanidins auf den Frosch, theilen Gergens und Baumann die krampfhaften Bewegungen in zwei Arten ein: fibrilläre Zuckungen und krampfhafte Streckbewegungen der Extremitäten.

»Etwas später beginnen krampfhafte Streckbewegungen der Extremitäten, anfangs in grösseren Zeitintervallen, später häufiger werdend und nach mehreren Stunden in dauernde tetanische Streckung übergehend.«

Ihrer Ansicht nach rühren die fibrillären Zuckungen von der Erregung der letzten, innerhalb der Muskeln befindlichen Verzweigungen der motorischen Fibern her, die convulsivischen und tetanischen Streckungen der Extremitäten von der Erregung des Rückenmarkes.

Nach diesen Verfassern zeigen sich die fibrillären Zuckungen allein in Folge der Durchschneidung des Gliedes, der Hüftnerven und der Zerstörung des Markes. Diese fibrillären Zuckungen würden ein Phänomen bilden, ohne die geringste Analogie bis heute.

Was die tetanischen Zuckungen betrifft, so haben wir nie gesehen, in mehr als 200 Fällen von Vergiftung, hervorgebracht durch Einspritzung von $\frac{1}{8}$ bis 5 Centigramm schwefelsauren Guanidins, dass dieselben von selbst hervorgetreten sind. Erst in Folge von Erregungen der Hüftnerven haben wir zuweilen einen leichten Tetanus der hinteren Glieder constatiren können. Indem wir, in der Periode der klonischen Zuckungen, durch einen unterbrochenen Strom das peripherische Ende des durchschnittenen Hüftnervs electricirten, haben wir den Tetanus der Muskeln des hinteren Gliedes bestimmt, und nach Aufhörung der electricischen Erregung haben wir gesehen, dass dieser Tetanus noch während einiger Secunden fort dauerte. (Siehe Versuch IV.) In diesem Falle war augenscheinlich der Tetanus nicht dem Einflusse des Rückenmarks zu verdanken.

Was die fibrillären Zuckungen und die krampfhaften Streckbewegungen der Extremitäten betrifft, von denen Gergens und Baumann sprechen, so bedauern wir, in ihrer Arbeit keine ausführliche Erklärung entdeckt zu haben, die uns eine Idee von der genauen Bedeutung geben könnte, die sie mit diesen Aus-

drücken verbinden. — Die klonischen Zuckungen, die wir beobachtet haben, treten in keine der beiden Kategorien der krampfhaften Bewegungen ein, welche sie zulassen. Es sind gewiss keine einfachen, fibrillären Zuckungen und es sind noch weniger einfache krampfhafte Streckbewegungen der Extremitäten. Diese klonischen Zuckungen bewirken gewiss Streckbewegungen, aber, je nach den Muskeln, die sie treffen, sie bewirken Bewegungen jeder Art, Bewegungen nach auswärts und nach inwärts, Biegungen, Pronations- und Supinations-Bewegungen, Bewegungen der Niedersenkung und der Erhebung der Kinnlade u. s. w.

Wenn diese krampfhafte Streckbewegungen der Extremitäten nicht die klonischen Zuckungen der Streckmuskeln sind, so haben wir an ihnen keinen Differenzial-Character entdecken können und wir haben sie nicht davon unterschieden. Wenn diese Bewegungen die klonischen Zuckungen der Streckmuskeln sind, so haben wir sie sehr gut gesehen, können sie aber in nichts von den anderen beobachteten klonischen Zuckungen unterscheiden. Angenommen, dass die Worte „krampfhafte Streckbewegungen der Extremitäten“ bedeuten: klonische Zuckungen der Streckmuskeln, so müssen wir bemerken machen, — was auch Gergens und Baumann darüber sagen mögen, — dass diese klonischen Zuckungen sich noch vollkommen bei den Fröschen zeigen, deren Mark zerstört ist, an den Gliedern, deren Nerven abgeschnitten sind, an den durchschnittenen Gliedern. Wenn die Zuckungen indessen zuweilen vermindert sind, so sind sie doch nicht weniger augenscheinlich, vorausgesetzt, dass man sich in gute Lagen stellen, um sie zu constatiren, zum Beispiel, dass man die Glieder im Wasser schwimmen lasse.

Wir glauben daher folgern zu können, dass Gergens und Baumann das Dasein der klonischen Zuckungen nicht erkannt haben, dass sie dieselben theils mit den fibrillären Zuckungen, theils mit den tonischen Zuckungen verwechselt haben, die sie beobachtet haben, wie sie sagen, und die sie der Erregung des Central-Nervensystems zuschreiben.

Die fibrillären Zuckungen, die im Anfange der Vergiftung erscheinen, haben nichts, was dem Guanidin besonders eigen ist, da dieselben sich ebenfalls nach Anwendung des Eserins, des Nicotins, des Aconitins zeigen (Böhm und Wartmann).

Aber die klonischen Zuckungen bilden eine wirklich aussergewöhnliche Erscheinung, herbeigeführt

durch die Wirkung des Guanidins auf die letzten Verzweigungen, vielleicht auf die äussersten Enden der motorischen Nervenfasern; sie sind es, die ohne irgend eine Analogie sind mit den bis heute in der Wissenschaft bekannten Thatsachen.

Wirkung auf das Rückenmark.

Um die Wirkung des schwefelsauren Guanidins auf das Rückenmark zu studiren, haben wir die Methode von Turck angewendet, welche den Zustand des Rückenmarks erkennen lässt durch die Integrität oder die Alteration der Reflex-Bewegungen, deren Centrum es ist.

Wir verfahren auf folgende Weise:

Die Frösche, welche der Experimentirung unterworfen werden sollten, waren mehrere Stunden vorher vorbereitet. Wir machten ihnen die Durchschneidung des Rückenmarkes hinter den Tympanen, und bei einer Reihe von Versuchen die Unterbindung der Beckengefässe, um zu verhindern, dass ein grosser Theil der Wirkung des Giftes sich auf die Nerven der hinteren Glieder übertrage, und um so die klonischen Zuckungen zu vermeiden, die uns hindern konnten. Die angewandte Säure-Lösung bestand aus 1 Theil Schwefelsäure auf 500 Theile Wasser.

Der Frosch war an einem Faden aufgehängt, der durch die obere Kinnlade ging; wir tauchten seine hinteren Glieder alle 5 Minuten in die Säure-Lösung; wenn er sie dann zurückzog, liessen wir ihn in reinem Wasser schwimmen bis zum folgenden Versuche. Die Zeit, welche verfloss zwischen der Berührung der Säure und dem Augenblicke, wo der Frosch die Füsse zurückzog, wurde mit Hülfe des Metronoms bestimmt.

Ehe wir die Wirkung des Giftes auf die Reflex-Bewegungen der Frösche studirten, deren Beckengefässe wir vorläufig unterbunden hatten, haben wir uns über den Punkt versichert, zu wissen, ob dieses Hinderniss der Cirkulation in den hinteren Gliedern nicht durch sich selbst die Wirkung habe, die Reizbarkeit ihrer Nerven zu vermindern. Wir haben bald die Ueberzeugung erlangt, dass der Frosch, trotz dieser Operation noch mehrere Stunden lang denselben Grad der Reizbarkeit behielt. Die folgenden Versuche werden es ganz klar beweisen.

Versuche über das Rückenmark.

Versuch I.

Versuch II.

Zeit.	Schläge der Metronoms- Beobachtungen.	Zeit.	Schläge der Metronoms- Beobachtungen.
12 Uhr 00'	Durchschneidung des Rückenmarks. Unterbin- dung der Beckengefäße.	12 Uhr 00'	Durchschneidung des Rückenmarks. Unterbin- dung der Beckengefäße.
2 = 40'	6—6—6—6	3 = 23'	3—2—2—2—2
— = 50'	6	4 = 20'	2
3 = 05'	6	4 = 30'	2
— = 25'	6	4 = 40'	2
4 = 20'	7	5 = 10'	2
— = 30'	6	5 = 25'	2
— = 40'	7		
5 = 10'	7		
— = 25'	7		

Indem wir auf diese Art experimentirten, sind wir zu folgenden Resultaten gelangt:

1. Bei den Fröschen, denen man die Beckengefäße unterbunden hat, wie bei denen, wo die Unterbindung nicht gemacht worden ist, hat das schwefelsaure Guanidin in den meisten Fällen zur Wirkung vom Anfang der Vergiftung an die Reizbarkeit des Rückenmarks zu vermindern; diese Verminderung wird so gross, dass die Reflexbewegungen sich nicht mehr erzeugen unter den Bedingungen, wo man sie im Anfange des Versuchs erhielt.

In den vorgerückten Perioden der Vergiftung, sobald der Frosch unbeweglich bleibt, nicht mehr springt, erscheinen die Reflexbewegungen nur noch in Folge viel stärkerer Erregungen. Die elektrische Aufregung durch einen von der Haut hergeleiteten Strom bewirkt sie sogar nicht mehr auf allen Punkten, und oft haben wir nur einige Reflexzuckungen dadurch bestimmen können, dass wir die Elektroden auf das Auge, auf die Haut des Schädels und des Gesichtes, auf die Schleimhaut des Mundes setzten.

Versuch III.

Durchschneidung des Rückenmarkes hinter den Tympanen.

Unterbindung der art. Iliac. prim. Metronom zu 132: 9—4—4—4—4—4—

Einspritzung von 0,01 Gramm schwefelsaurem Guanidin.

10 Minuten später fängt man an zu zählen: 4—4—6—5—.

2. Einspritzung von 0,91 Gramm Guanidin; 6—6. (12 Uhr 45').

1 Uhr 45'. 5—6—7—6—6—6—7—7—7—8—8—8—9—9—9—11—13—11—

12—12—12—24—18—28—20—21—20—31.

Man ist genöthigt, den Versuch zu unterbrechen.

Versuch IV.

Durchschneidung des Rückenmarks hinter den Tympanen.

Unterbindung der Arterien und der Adern Iliac.

11 Uhr 35'. 8—8—7—8—9—8—8—7—8—.

Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Centigr. Guanidin in $\frac{1}{4}$ Kubikcentimeter Wasser: 8—10—.

2. Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Centigr. 10—13—14—14—37—. Nach 60 Schlägen des Metronoms zieht der Frosch die Füße nicht mehr zurück.

Versuch V.

Durchschneidung des Rückenmarks hinter den Tympanen.

Unterbindung der Arterien Iliac. und der Adern. Metronom zu 138: 16—15—16—16—.

Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Centigr. Guanidin in $\frac{1}{4}$ Cubikcentimeter Wasser.

10 Minuten später: 19—21—21—. 2. Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Centigr.: 24—22—27—27—39—63—. Der Frosch zieht die Füße nicht mehr zurück.

Versuch VI.

Rückenmark durchschnitten. Unterbindung der Art. Iliac. primit. 33—16—13—14—11—12—12—.

Einspritzung von 1 Centigr. Guanidin. Nach 15 Minuten: 17—14—14—14—14—15—17—20—23—29—39—54—. Er zieht die Füße nicht mehr zurück.

Versuch VII.

Das Rückenmark wird von dem verlängerten Rückenmarke getrennt. Unterbindung der Art. Iliac. prim. — Metronom zu 168: 7—5—5—5—4—5—4—5—4—. Einspritzung von $\frac{1}{2}$ Centigr. Guanidin. — 10 Minuten später: 6—6—6—7—6—7—8—8—9—10—10—9—10—9—10—10—9—12—10—.

Man ist genöthigt, den Versuch zu unterbrechen.

Versuch VIII.

Durchschneidung des Rückenmarks. Unterbindung der Art. und Adern Iliac. prim. — Metronom zu 168: 22—24—23—24—23—. Einspritzung von $\frac{1}{2}$ Centigr. Guanidin: 39—39—52—43—. 10 Minuten später: 44—40—58—98—. Der Frosch zieht die Füße nicht mehr zurück.

Bei den folgenden Versuchen ist die Circulation des Blutes nicht durch die Unterbindung der Beckengefäße unterbrochen worden.

Versuch IX.

Das Rückenmark wird von dem verlängerten Rückenmark getrennt. Metronom zu 168: 11—13—14—11—12—14—14—13—.

12 Uhr 32'. Einspritzung von $\frac{1}{2}$ Centigr. Guanidin.

Nach 10 Minuten: 22—23—23—24—23—25—.

15 Minuten später: 26—.

1 Stunde später: 46—48—52—62—.

Versuch X.

Durchschneidung des Rückenmarks. Metronom zu 168: 9—10—9—. Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Centigr. Guanidin in $\frac{1}{4}$ Cubikcentimeter Wasser: 10—12—11—12—. 2. Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Centigramm: 12—16—20—24—20—20—22.

Aus diesen verschiedenen Versuchen geht hervor, dass das schwefelsaure Guanidin auf das Rückenmark einwirkt, indem es zuerst dessen Reizbarkeit vermindert und sie dann immer mehr lähmt.

In einigen viel selteneren Fällen ist es uns vorgekommen, im Anfange der Vergiftung eine kurze Periode der Aufregung zu beobachten, worauf bald die gewöhnliche Abnahme der Reizbarkeit folgte. Um die Periode der Lähmung zu erklären, die durch das schwefelsaure Guanidin herbeigeführt wird und besonders nach Einspritzung von starken Gaben erfolgt, begnügen sich Gergens und Baumann damit, sich auf die Ermüdung der Muskeln zu berufen. Wir haben schon eben gesehen, dass das Rückenmark durch das Gift stark angegriffen wird. Bis jetzt haben wir diese Erscheinungen nicht hinreichend aufklären können und wir geben davon kein vollständiges Studium. Wir sind jedoch überzeugt, dass die Ermüdung der Muskeln nicht alles erklärt und dass mehrere Ursachen müssen angerufen werden. Ohne irgend einer derselben einen bedeutenden Vorrang beilegen zu wollen oder auch nur die Ordnung anzugeben, in welcher sie eintreten, sind unsere Versuche hinreichend, um uns zu zeigen, dass im Anfange der Lähmungs-Periode die meisten Erscheinungen der Lähmung der Nerven-Centren zugeschrieben werden müssen. In diesem Augenblicke bleibt der Frosch in der That unbeweglich, reagirt nicht mehr gegen die Erregungen von aussen, lässt sich auf den Rücken legen und doch scheinen die Nerven und Muskeln ihre ganze Reizbarkeit behalten zu haben.

Versuch XI.

Der Frosch, welchem man einige Stunden vorher 4 Centigr. Gift eingespritzt hat, folgt den Erregungen nicht mehr und macht nicht mehr die geringste Bewegung. Man isolirt den linken N. ischiadicus von dem Knie bis an das Rückenmark, und durchschneidet ihn in der Nähe dieses letzteren. Man erregt ihn vermittelst des Inductions-Apparats von Du Bois-Reymond in Verbindung mit 3 Elementen Daniell.

155 Mm. R. A.

Unterstes Segment des Nervi (peripherisch)	. . . 0.
Mittelstes " 	0.
Oberstes " 	einzelne Stösse.

145 Mm. R. A.

Unterstes Segment . . . 0.
 Mittelstes » . . . leichte Zuckungen.
 Oberstes » . . . Tetanus.

135 Mm. R. A.

Unterstes Segment . . . 0.
 Mittelstes » . . . vereinzelte starke Zuckungen.
 Oberstes » . . . Tetanus.

130 Mm. R. A.

Unterstes Segment . . . vereinzelte starke Zuckungen.
 Mittelstes » }
 Oberstes » } Tetanus.
 Der rechte N. ischiadicus wird isolirt und ebenso durchschnitten.

160 Mm. R. A.

Unterstes Segment . . . 0.
 Mittelstes » . . . 0.
 Oberstes » . . . sehr deutliche Zuckungen.

150 Mm. R. A.

Unterstes Segment }
 Mittelstes » } Zuckungen (stärker für das oberste Segment).
 Oberstes » }

140 Mm. R. A.

Unterstes Segment }
 Mittelstes » } Zuckungen.
 Oberstes » } Tetanus.

130 Mm. R. A.

Unterstes Segment }
 Mittelstes » } Zuckungen.
 Oberstes » } heftigerer Tetanus.

100 Mm. R. A.

Die Faradisirung der 3 Abschnitte bestimmt den Tetanus.

Versuch XII.

Frosch in der Lähmungsperiode, einige Stunden vorher durch 4 Centigr. Gift vergiftet.

Die N. ischiadici sind isolirt vom Knie bis zum Rückgrath.

Man bemerkt eine Muskelzuckung im Augenblicke der Durchschneidung.

Man faradisirt sie wie im vorigen Versuche.

Rechter Nerv. 165 Mm. R. A.

Peripherisches Segment . . . 0.
 Mittleres » . . . kaum bemerkbare Zuckungen.
 Centrales » . . . sehr bemerkliche Zuckungen.

155 Mm. R. A.

Unterstes Segment . . . fibrilläre Zuckungen.
 Mittelstes » . . . heftige »
 Oberstes » . . . Tetanus.

Linker Nerv. 175 Mm. R. A.

Unterstes Segment . . . 0.
 Mittelstes » . . . fibrilläre Zuckungen.
 Oberstes » . . . heftige »

165 Mm. R. A.

Unterstes Segment . . . kaum bemerkbare fibrilläre Zuckungen.
 Mittelstes » . . . augenscheinliche Zuckungen.
 Oberstes » . . . leichter Tetanus.

Später werden jedoch die Nerven selbst endlich in ihren Functionen geschwächt und sind weniger erregbar, und diese Verminderung der Reizbarkeit rührt wahrscheinlich von dem directen Einflusse des Giftes her.

Versuch XIII.

- 11 Uhr 50'. Einspritzung von 2 Centigr. schwefelsaurem Guanidin in einen starken männlichen Frosch.
- 12 " 00'. Fibrilläre Zuckungen der Muskeln des Bauches, der Schenkel und der Arme.
- 12 " 15'. Allgemeiner gewordene klonische Zuckungen.
- 2 " 00'. Das Thier, auf den Boden gelegt, bleibt platt auf dem Bauche ausgestreckt liegen. Die vorderen Glieder sind halb gekreuzt unter der Brust, die hinteren Glieder gebogen und ein wenig dem Rumpfe genähert; wenn man sie ausstreckt, so zieht er sie bald zurück, bald lässt er sie in der Stellung, die man ihnen gegeben hat. Wenn man den Frosch auf den Kopf schlägt, zieht er lebhaft die Glieder zurück. Er macht übrigens keine Bewegung, um seine Stellung zu ändern. Wenn man ihn auf den Rücken legt, bleibt er darauf, nachdem er nur einige Bewegungen der vorderen Glieder gemacht hat. Die klonischen Zuckungen erscheinen nur noch in seltenen Intervallen, wenn es nicht an den Bauchgliedern ist.

Am folgenden Morgen um 11 Uhr 50' findet man den Frosch wieder in der Stellung, die man ihm am vorigen Tage gegeben hatte. Dann und wann unterscheidet man noch Muskelstösse, welche die Glieder und die Muskeln des Mundbodens bewegen. — In angesäuertes Wasser getaucht bei H^2SO^4 , macht das Thier keine Bewegung mehr, um die Füße zurückzuziehen.

Die electrische Erregung des Rückenmarks durch einen unterbrochenen Strom (Strom Maximum, 3 Elemente Daniell), bewirkt keinen Tetanus, sondern nur leichte Stösse in den Muskeln der hinteren Glieder.

Die Electrisirung der Muskeln, bei 80 Mm. R. A. ruft blos Zuckungen hervor, und die der N. ischiad. leichtere Zuckungen.

Bei 35 Mm. R. A. sind die Resultate die nämlichen.

Bei 0 Mm. R. A. führt die directe Erregung der Muskeln Tetanus herbei, während man durch die Galvanisirung der Nerven nicht den geringsten Tetanus erhält.

Wenn man die Unterbindung der Beckengefäße macht, um die Vergiftung der hinteren Glieder zu verhindern, und wenn man an dem durch schwefelsaures Guanidin vergifteten Frosche durch einen unterbrochenen elektrischen Strom das Rückenmark direkt erregt, so bestimmt man den Tetanus der hinteren Glieder und bringt nur leichte Zuckungen in den vorderen Gliedern hervor.

Versuch XIV.

Bei 2 Fröschen unterbindet man die Beckengefäße. Hernach hängt man diese Thiere an den Füßen auf und spritzt ihnen um 10 Uhr 55' zwei Centigr. schwefelsaures Guanidin ein.

12 Uhr 00'. Zweite Einspritzung von 2 Centigramm.

2 Uhr 45'. Die Symptome der Vergiftung sind bis zur Periode der anfangenden Lähmung gelangt. Die hinteren Glieder sind unversehrt geblieben. Die Electricisirung des Rückenmarkes durch einen unterbrochenen Strom Maximum (3 Elemente Daniell) führt den Tetanus der hinteren Glieder herbei und nur einige Stösse an den vorderen Gliedern.

Wenn man ein Glied vollkommen isolirt durch die Unterbindung in Masse und Durchschneidung aller Theile, mit Ausnahme des Nervs unterhalb der Unterbindung, so bleibt der verschonte Nerv in seinem vom schwefelsauren Guanidin nicht erreichten peripherischen Theile erregbar.

Versuch XV.

Bei einem männlichen Frosche macht man die Unterbindung in Masse des linken hinteren Gliedes, ausgenommen den N. ischiadicus, und die Durchschneidung der weichen Theile unterhalb des Fadens.

Um 11 Uhr spritzt man ihm 4 Centigr. des Giftes unter die Haut des Rückens ein. Um 8 Uhr Abends zeigt der Frosch nur noch leichte fibrilläre Zuckungen. Durch die Galvanisirung des Rückenmarks (Strom Maximum, 3 Elemente Daniell) bringt man den Tetanus nicht hervor, sondern blos die Zusammenziehung einzelner Muskeln. Die 2 N. ischiad. sind auf ihrem ganzen Wege isolirt und in der Nähe des Rückgraths durchschnitten.

Rechter N. ischiad. R. A. von 125 bis 0 Mm. Kein Tetanus. Zusammenziehung einzelner Muskeln.

Linker N. ischiad. 100 Mm. R. A. Die Faradisation der peripherischen Theile des Nervs bringt den Tetanus hervor.

Das Herz schlägt 22 Mal in der Minute.

In den letzten Perioden der Vergiftung übt endlich

das Gift seinen schädlichen Einfluss sogar bis auf die Muskelfasern selbst aus.

Die Erregung durch den Induktions-Strom bei Ansetzung der Elektroden auf den Muskel, bringt nur noch einige Zuckungen in den Bündeln hervor, die direkt berührt werden, und gelangt nicht dazu, den Tetanus des ganzen Muskels hervorzubringen. Um zu beweisen, wie sehr das ganze Nervensystem in der Lähmungsperiode der Guanidinischen Vergiftung angegriffen ist, haben wir vergifteten Fröschen schwefelsaures Strychnin eingespritzt, welches in einem so hohen Grade das Central-Nervensystem erregt. Immer haben wir gesehen, dass die Erscheinungen der Strychninvergiftung durch das schwefelsaure Guanidin bedeutend modificirt wurden.

Allgemeine Regel: Die Anfälle von Tetanus sind viel weniger lang und zu gleicher Zeit viel weniger stark gewesen.

Versuch XVI.

Zwei männliche Frösche, von mittlerer Grösse, so gleichmässig als möglich, sind an einem Faden aufgehängt, der durch die obere Kinnlade gezogen ist. Ein Einschnitt ist in die Haut des Sternums gemacht, und mittelst einer Sonde zerstört man die Scheidewände, welche den lymphatischen Bauchsack von den beiden lymphatischen Schenkelsäcken trennen.

Zeit.	Frosch A.	Frosch B.
1 Uhr 00'	Einspritzung von 5 Centigramm. schwefelsaurem Guanidin.	
4 " 23'	Der Frosch bleibt unbeweglich auf dem Rücken liegen. Man bemerkt noch einige seltene klonische Zuckungen an den vorderen Gliedern.	
4 " 33'	Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Milligramm. schwefelsaurem Strychnin. Nicht das geringste Symptom, das man auf das Strychnin zurückführen könnte.	Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Milligramm. schwefelsaurem Strychnin. Erste Erscheinungen von Strychnismus: bei der geringsten Berührung, Tetanus.
4 " 45'	Ebenso.	
4 " 55'	Die Circulation in dem Schwimnhäutchen ist vollkommen.	
5 " 20'	Einspritzung von 1 Milligramm. schwefelsaurem Strychnin in $\frac{1}{2}$ Kubikcentimeter Wasser. Nicht die geringe Tendenz zum Tetanus. Wenn man die vorderen Glieder erregt, so belebt man auch klonische Zuckungen. Die elektrische Erregung der Muskeln durch die Haut durch einen unterbrochenen Strom maximum (3 Elemente Daniell) bringt	Die tetanischen Anfälle wiederholen sich mit einer grossen Geschwindigkeit.

Zeit.	Frosch A.	Frosch B.
5 Uhr 25'	<p>keine Zuckungen mehr an den hinteren Gliedern hervor; an den vorderen Gliedern und an der Brust ruft sie starken Tetanus hervor.</p> <p>Keine tetanische Erscheinung. Man isolirt die N. ischiad. Der rechte N. ischiadicus, durch einen Strom maxim. erregt, bestimmt keine Zuckung. Die direkte Galvanisirung der Muskeln gibt nur zu sehr schwachen örtlichen Zuckungen der Bündel Anlass, die von den Elektroden berührt werden. Dieselben Resultate für den linken N. ischiad. Obere Glieder: Tetanos, wenn man die Muskeln direkt durch einen Strom maximum faradisirt. Die Erregung des Armmervs ergibt nichts, ausser einigen leichten Stössen am linken Gliede. Das Herz schlägt sehr gut, aber langsam. Am folgenden Morgen — todt.</p>	<p>Der Tetanus zeigt sich wieder unter dem Einflusse der leichtesten Ursachen.</p> <p>Todt.</p>

Versuch XVII.

- 10 Uhr 50'. Einspritzung von 1 Centigr. schwefelsaurem Guanidin in den lymphatischen Rückensack.
- 11 Uhr 05'. Allgemeine klonische Zuckungen.
- 11 " 17'. Einspritzung von 0,0005 Gr. schwefelsaurem Strychnin in den lymphatischen Bauchsack.
- 11 " 33'. Die dem Strychnin verdankten tetanischen Erscheinungen fangen an, sich zu offenbaren. Zwischen jedem kleinen tetanischen Anfall sieht man jedoch die vom Guanidin herrührenden klonischen Zuckungen fort dauern.
- 12 " 25'. Man bemerkt keinen tetanischen Anfall mehr. Am hinteren linken Gliede sind die Guanidinischen Erscheinungen immer sehr deutlich.
- 5 " 00'. Es giebt keine tetanischen Anfälle mehr, weder freiwillige, noch hervorgerufene. Die klonischen Zuckungen sind links ziemlich schwach, rechts sehr schwach.

Die Circulation ist äusserst beschleunigt, bewundernswürdig an Regelmässigkeit. Es giebt kein Capillargefäss, welches nicht seinen Antheil erhalte.

Am Morgen des zweiten Tages wird er todt gefunden.

Versuch XVIII.

Zeit.	Frosch A.	Frosch B.
11 Uhr 48'	Einspritzung von $\frac{1}{10}$ Milligr. von schwefelsaurem Strychnin in den lymphatischen Rückensack.	Dieselbe Einspritzung.
11 " 54'	Die Reizbarkeit ist vermehrt.	Man macht dieselbe Beobachtung.
12 " 00'	Steifheit der Glieder.	Steifheit der Glieder.
12 " 03'	Leichter Anfall von Tetanus.	
12 " 03'	Einspritzung von 0,01 Gramm von schwefelsaurem Guanidin in $\frac{1}{4}$ Kubikcentimeter Wasser.	Leichter tetanischer Anfall.
12 " 15'	Starker Anfall von Tetanus.	Derselbe Zustand, wie bei dem Frosche A.
3 " 00'	Der Tetanus ist ganz verschwunden. Man bemerkt nur noch fibrilläre Zuckungen. Die Circulation dauert in den Schwimmhäuten fort, wenn auch schwächer geworden. Die Elektrisirung des Rückenmarks bleibt ohne Wirkung. Wenn man die Muskeln direkt faradisirt, erhält man nur vereinzelte Zuckungen.	Der Tetanus zeigt sich noch fortwährend bei der geringsten Erregung.
6 " 00'		Der Tetanus kann noch durch die leichteste Berührung bestimmt werden. Geschrei im Anfange des Anfalls.

Der Versuch ist nicht fortgesetzt worden.

Versuch XIX.

11 Uhr 25'	Einspritzung von $\frac{1}{10}$ Milligr. schwefelsaurem Strychnin.	Dieselbe Einspritzung.
11 " 40'	Tetanischer Anfall. Einspritzung von 0,01 Gramm schwefelsaurem Guanidin.	
11 " 42'		Tetanischer Anfall.
2 " 30'	Keine Spur mehr von Tetanus. Prächtige Circulation in den Schwimmhäuten.	Tetanus mit Schrei beim Anfange des Anfalls. Keine sichtbare Circulation.
5 " 10'	Derselbe Zustand.	Der Tetanus erscheint wieder bei der geringsten Berührung.
Am folgenden Morgen 10 Uhr 00'	Derselbe Zustand.	Kein Tetanus mehr, aber verschiedene Steifheit der Glieder. Auf den Rücken gelegt, kann der Frosch sich nicht umdrehen.
4 " 30'	Die Cirkulation bleibt vollkommen regelmässig.	Der Frosch kann sich wieder lebhaft in seine normale Lage bringen. Er behält ein wenig Steifheit in den hinteren Gliedern.
Am zweiten Tage todt.		

Versuch XX.

Zeit.	Frosch A.	Frosch B.
4 Uhr 47'	Einspritzung von 0,01 Gramm schwefelsaurem Guanidin in den Rückensack und von 0,0001 Gramm schwefelsaurem Strychnin in den Bauchsack.	Einspritzung von 0,0001 Grm. schwefelsaurem Strychnin in den Bauchsack.
4 = 57'	Erster leichter Anfall von Tetanus. Der Frosch, der bis dahin vollkommen unbeweglich geblieben war, fällt auf den Rücken und bleibt so in einem halb tetanischen Zustande, die 4 Glieder ausgestreckt. Die Anfälle sind zuerst weit häufiger und länger, als bei dem Frosche B.	Erster leichter Anfall von Tetanus. Dieser bewegt sich beständig in den Intervallen der Anfälle: er zeigt jedoch eine Steifheit der Glieder, die immer entschiedener wird.
5 = 10'		Die Anfälle zeigen sich mit derselben Häufigkeit, wie bei dem Frosche A., sie gehen ihnen nichts an Intensität nach.
5 = 30'	Die tetanischen Anfälle haben aufgehört. Man bemerkt nur einen leichten Tetanus, wenn man den Frosch berührt oder wenn man auf den Tisch klopft. Tetanus sehr ähnlich einer Folge von fibrillären Zuckungen.	Sie sind noch häufiger und länger.
Am folgenden Morgen	Die Circulation in den Schwimmhäuten ist prächtig an Regelmässigkeit und Lebhaftigkeit. Jede Spur von Tetanus ist verschwunden.	Der Tetanus dauert fort.

Versuch XXI.

4 Uhr 00'	Einspritzung von 0,01 Gramm schwefelsaurem Guanidin in den lymphatischen Rückensack und von 0,0001 Grm. schwefelsaurem Strychnin in den Bauchsack.	Einspritzung von 0,0001 Grm. schwefelsaurem Strychnin in den Bauchsack.
4 = 30'	Kein Tetanus. Man gelangt nur dazu, einen leichten Stoss in dem Augenblicke der Erregung zu bestimmen. Die Schwimmhäuten sind sehr gespannt, da die Zehen von einander getrennt sind.	Tetanus mit Schrei im Anfange des Anfalls.
Am folgenden Morgen	Der Frosch wird todt gefunden.	Der Tetanus dauert fort.

Versuch XXII.

Um 10 Uhr 30' spritzt man einem Frosche von mittlerer Grösse 4 Centigr. schwefelsaures Guanidin in den Rückensack ein.

2 Uhr 30'. Der Frosch liegt platt auf dem Bauche und zieht nur noch ganz träge die hinteren Füsse zurück, wenn man ihn erregt. Es giebt noch leichte klonische Zuckungen. Man spritzt 0,001 Gramm (!) schwefelsaures Strychnin ein. Nach Verlauf von 5 Minuten scheint der Frosch reizbarer zu sein; er macht Bewegungen der hinteren Glieder, die gleichwohl eine augenscheinliche Steifheit zeigen; dann kommen bald 3 tetanische Anfälle hinzu, getrennt von einander durch einen Zwischenraum von ungefähr 1 Minute; hernach bemerkt man nur noch tetanische Zuckungen einzelner Muskeln, die an Intensität zunehmen, wenn man den Frosch erregt oder wenn man auf den Tisch klopft. Diese Zuckungen arten endlich in fibrilläre Zuckungen aus, welche dann ihrerseits aufhören. Die Circulation, in den Schwimmhäuten beobachtet, bleibt sehr lebhaft und regelmässig.

Versuch XXIII.

4 Uhr 00'. Einspritzung von 0,04 Gr. schwefelsaurem Guanidin bei einem Frosche von mittlerer Grösse.

7 Uhr 30'. Der Frosch kann die Füsse fast nicht mehr bewegen und bleibt ausgestreckt auf dem Bauche liegen. Man spritzt ihm zuerst 0,0001 Gr. schwefelsaures Strychnin ein, dann, nach Verlauf von 12 Minuten, da sich keine Wirkung davon gezeigt hat, 0,001 Gr. von demselben Gifte. Während einiger folgenden Minuten scheint der Frosch reizbarer zu sein, er bewegt die Füsse. Nach Verlauf von kurzer Zeit kehrt er in seine Apathie zurück und fällt endlich in die vollkommene Lähmung. Am zweiten Morgen wird er todt gefunden.

Aus diesen Versuchen wollen wir keineswegs den Schluss ziehen, dass das Guanidin ein Gegengift des Strychnins sei. In keiner unserer vollständigen Beobachtungen ist es uns vorgekommen, einen Fall der Heilung in Folge der Vergiftung durch das Guanidin und das Strychnin zu konstatiren. Indem wir von diesen Versuchen Bericht abstaten, haben wir nur die augenscheinlich entgegengesetzte Wirkung dieser beiden Substanzen auf das Central-Nervensystem zeigen wollen und so die sedative Wirkung des schwefelsauren Guanidins hervorheben.

Wirkung auf die Pupille.

Bei den durch schwefelsaures Guanidin vergifteten Fröschen bemerkt man eine deutliche Erweiterung der Pupille.

Welches auch die eingespritzte Dosis sei, von $\frac{1}{2}$ bis zu 5 Centigr., so sieht man von den ersten Symptomen der Vergiftung an, d. h. nach Verlauf von 10 bis 15 Minuten, die Erweiterung anfangen und sich deutlich zeigen. Sie schreitet jedoch langsam fort und erst nach Verlauf von 1 bis $1\frac{1}{2}$ Stunde gelangt sie dahin, vollständig zu sein. Sie erhält sich während der ganzen Dauer der Vergiftung, sowohl während der Lähmungs-Periode, als auch während der Periode der klonischen Zuckungen.

Diese Erscheinung zeigt sich nicht nur in Folge der allgemeinen Vergiftung, sondern auch durch lokale Wirkung. Wenn man auf das Auge ein wenig Pulver von schwefelsaurem Guanidin legt, sieht man, wie die Erweiterung sehr rasch, in weniger als 10 Minuten eintritt und fort dauert, obwohl sich kein Symptom von allgemeiner Vergiftung zeigt. Wir wollen noch hinzufügen, dass diese Pupillenerweiterung immer in dem Auge lokalisiert bleibt, welches der direkten Wirkung des Giftes ausgesetzt worden ist.

Nachdem endlich die Augen eines Frosches aus den Höhlen genommen und in eine Lösung von 0,75% NaCl gelegt sind, so bemerkt man, wenn man ein wenig Pulver von schwefelsaurem Guanidin auf eines derselben streut, dass nach Verlauf von 5 Minuten die Erweiterung der Pupille sich zeigt, fortschreitet und sich erhält.

In unserer nächsten Publication werden wir die Resultate von Versuchen geben, welche die Art der Wirkung des Giftes unter diesen Umständen bestimmen.

Wirkung auf das Herz.

Die Frösche, an denen wir das folgende Studium gemacht haben, waren auf einer dünnen Korkplatte befestigt vermittelst Stecknadeln, die durch die Glieder gestochen waren. Wir machten ihnen an der vorderen Brustwand eine Oeffnung, ein Fenster so klein als möglich, um das Herz zu beobachten.

Der Frosch, auf eine geneigte Ebene gelegt und von Zeit zu Zeit mit Wasser benetzt, wurde 1—2 Stunden lang sich selbst überlassen,

damit er sich von diesen Operationen erholen könne. Unter diesen Bedingungen haben wir verschiedene Male konstatiert, dass während mehrere Stunden die Herzschläge denselben Rhythmus beibehielten, und weder rascher noch langsamer wurden.

Da die Pulsschläge einen beständigen Rhythmus angenommen hatten und eine feste Anzahl erhalten worden war, spritzten wir das Gift in den lymphatischen Bauchsack oder Schenkelsack ein. Eine Dosis von $\frac{1}{4}$ —2 Centigr. bringt sehr schnell eine deutliche Beschleunigung der Herzschläge hervor. Diese Beschleunigung kann sehr bedeutend sein und die Zahl der Herzschläge um 10—12 in einer Minute vermehren. Sie erhält sich während $\frac{1}{2}$ Stunde bis 1 Stunde, dann macht sie einer fortschreitenden Verlangsamung Platz.

Stärkere Gaben (2—5 Centigr.) führen dieselbe Beschleunigung herbei; nur erscheint die Periode der nachfolgenden Verlangsamung um so rascher, je beträchtlicher die Dosis des Giftes gewesen ist. — 5 Centigr. schwefelsaures Guanidin bestimmen nur eine schwache und vorübergehende Beschleunigung, welcher eine deutliche und fortschreitende Verlangsamung folgt.

In der zweiten Periode, in dem Maasse, dass die Herzschläge seltener werden, sieht man, wie das Herz kleiner wird, nur weit geringere Quantitäten von schwarzem Blute empfängt, dann, wenn das Herz sich nur noch selten und fast leer zusammenzieht, sieht man verlängerte Diastolen eintreten. Bei dem todtten Frosche ist das Herz in diastolischem Zustande.

Versuch I.

Der Frosch ist auf einer dünnen Korkplatte befestigt mittelst Stecknadeln, die durch die Glieder gestossen sind. Ein Fenster ist in der Brustwand, dem Herzen gegenüber, angebracht. Nach Verlauf einer Stunde ist die Anzahl der Pulsschläge in einer Minute 41—42—42—42.

11 Uhr 27'. Einspritzung von 1 Centigramm Gift.

11 " 30'. 47—49—49—51—51—51—51—51—52—53—52—52—52—52—52—51—52—51—52—51—51—51—51—51—50—49—50—49—49—48—48—47—49—48—49—49—49—49—49.

12 Uhr 12'. Zweite Einspritzung von 1 Centigr.

12 Uhr 15'. 50—49—52—52—51—51—52. Man hört während 3 Minuten auf zu zählen. 51—49—48—47—48—47—48—47—46—47—47—47—48. Es ist 12 Uhr 38 Minuten.

2 Uhr 45'. 50—49—48—46—45—45—45—44—43—44—44—43—43—44—
43—44.

4 Uhr 45'. 43—41—41—41.

Versuch II.

Kleiner männlicher Frosch. Anzahl der Herzschläge in einer Minute:
44—44—43—43. Einspritzung von 0,01 Gramm schwefelsaurem Guanidin.

Nach 2 Minuten: 47—48—48—48—47—48—48 (Symptome der Vergiftung). 47—48. Da das Thier Bewegungen gemacht hat, hört man 2 Minuten lang mit Zählen auf. 47—46—46—46—45—45—45—45—45—44—44.

14 Minuten später: 41—40—41—40.

Am folgenden Tage um 2 Uhr: 32—33—30—32—31—31—32.

Versuch III.

11 Uhr 46'. 40—41—41—42.

11 Uhr 55'. 41—40—41.

12 Uhr 05'. 39—40—40—41.

12 Uhr 09'. Einspritzung von 0,005 Grm. Gift in den lymphatischen Bauchsack.

12 Uhr 11'. 40— (erste Symptome der Vergiftung).

44—45—47—47 (die Symptome haben sich auf alle Muskeln des Körpers verbreitet).

12 Uhr 21'. 48—48—47—48—48. Die Vergiftung ist wirklich typisch.

12 Uhr 38'. 48.

12 Uhr 55'. 48—48—48.

3 Uhr 42'. 35—37—34—34—36—34—36. Das Herz zeigt Unregelmässigkeiten, einige Unterbrochungen, und ist mehrere Male in Diastole stehen geblieben.

4 Uhr 37'. 36—36.

5 Uhr 20'. 38—38—38. Die Pulsschläge sind wieder sehr regelmässig geworden.

Versuch IV.

Wie immer versichert man sich, dass das Herz sehr regelmässig schlägt, 38—37—37 Mal in 1 Minute.

2 Uhr 54'. Einspritzung von 0,01 Gramm Gift.

Nach 45 Sekunden: 36—34—43—45 (erstes Symptom der Vergiftung).
45—45—46—46—47.

3 Uhr 15'. 47—47—47.

3 Uhr 30'. 46—46—46.

3 Uhr 45'. 45.

3 Uhr 51'. 44—44—44.

Versuch V.

3 Uhr 50'. 40—40—40.

3 Uhr 54'. Einspritzung von 5 Centigr. Gift.

3 Uhr 56'. 41—41—41—40—40. Das Herz empfängt weniger Blut. 40—39—39.

Am Rumpfe deutliche Symptome der Vergiftung. 38—37. Bewegungen der Zehen. 37—38—37—36—37—36—36—36.

4 Uhr 30'. 36—36.

Wenn man auf diese Art verfährt, geschieht es oft, dass der Frosch sucht sich loszumachen, er bewegt sich, führt unregelmäßige Bewegungen aus, die während einiger Minuten auf die Zahl der Herzschläge einwirken. Um diese Ursache des Irrthums zu vermeiden, haben wir 2—3 Stunden vor der Einspritzung des Giftes die Durchschneidung des Rückenmarks hinter den Tympanen gemacht. Unter diesen Bedingungen macht das Thier keine freiwillige Bewegungen mehr, das Herz bleibt in Verbindung mit seinem Centrum in dem verlängerten Rückenmark, und es gibt in den Umständen der Circulation nichts Neues, als eine Erweiterung der Gefäße des ganzen hinteren Theiles des Körpers.

Bei den so behandelten Thieren wirkt das schwefelsaure Guanidin ebenso fort, wie bei dem unversehrten Frosche.

Versuch VI.

Das Rückenmark wird hinter den Tympanen durchschnitten. Das Herz wird blossgelegt.

3 Uhr 55'. 57—56—56—56.

4 Uhr 04'. 57—56—56.

4 Uhr 15'. 55—55.

4 Uhr 20'. 56—56.

4 Uhr 25'. 56—56.

4 Uhr 30'. 56—56.

Einspritzung von 0,005 Gr. schwefelsaurem Guanidin in den lymphatischen Bauchsack.

4 Uhr 40'. 60—61—62.

4 Uhr 46'. 66—67. Die Zuckungen erscheinen in den Bauchmuskeln.

4 Uhr 52'. 67—66—67.

5 Uhr 00'. 65—65.

5 Uhr 05'. 65—65.

5 Uhr 10'. 65—64—63—64—63. Die Muskelstöße sind jetzt allgemein, obwohl sie doch deutlicher in den Bauchmuskeln sind. Wenn man den Frosch dadurch erregt, dass man an den Stecknadeln zerrt, die ihn befestigen, so werden die allgemeinen Zuckungen für einige Augenblicke lebhafter.

5 Uhr 20'. 62—61—61.

5 Uhr 30'. 59—58—59.

8 Uhr 12'. 48—46.

8 Uhr 20'. 46—45—45.

Wir hatten also die folgenden Fragen zu lösen:

Wodurch wird die Beschleunigung — und

wodurch wird die Verlangsamung der Herzschläge bewirkt?

Die Beschleunigung kann bewirkt werden: durch eine Verminderung der Thätigkeit der hemmenden Fasern des N. Vagus oder der beschleunigenden intracardialen Centren; durch eine Vermehrung der Thätigkeit der muskulomotorischen Centren, oder durch Veränderung in der peripherischen Circulation.

Die hemmenden Fasern des N. Vagus können von dem Gifte in ihren Extremitäten in dem Rückenmark beeinflusst werden, oder in ihren Extremitäten im Herzen.

Ebenso ist es mit den beschleunigenden Fasern.

Um die Frage zu lösen, zu wissen, ob das Guanidin auf die hemmenden Fasern des N. Vagus einwirkt, oder auf die hemmenden intracardialen Centra, hatten wir eine Reihe von Mitteln zu unserer Verfügung:

1. die Zerstörung des Gehirns und des verlängerten Rückenmarkes;
2. die Durchschneidung der N. Vagi;
3. die Einspritzung schwacher Gaben von schwefelsaurem Atropin;

(alle drei der Vergiftung durch das schwefelsaure Guanidin vorhergehend);

4. die Vergiftung durch das schwefelsaure Guanidin und die nachfolgende Erregung des N. Vagus oder der hemmenden intracardialen Centra.

Die Zerstörung des Gehirns und des verlängerten Rückenmarkes vernichtet die Wirkung dieses Centrums auf die hemmenden Fasern des N. Vagus. Die Durchschneidung des N. Vagus am Halse führt zu demselben Resultate. Die Einspritzung des schwefelsauren Atropins in sehr schwachen Gaben löst, so zu sagen, die peripherischen Extremitäten des N. Vagus ab und verhindert auch, dass ihre hemmende Wirkung sich offenbare; das Atropin lähmt ausserdem die hemmenden intracardialen Centra.

Unter diesen Bedingungen fährt das schwefelsaure Guanidin fort, die Beschleunigung der Herzschläge zu bewirken.

Die wenigen nachfolgenden Beobachtungen werden es deutlich beweisen:

1. Verlängertes Mark und Gehirn zerstört.

Versuch VII.

Das Gehirn und das verlängerte Rückenmark werden mittelst der Sonde zerstört. Das Herz wird blossgelegt.

- 3 Uhr 01'. 36—36—36.
 3 Uhr 04'. Einspritzung von 0,005 Gr. Gift.
 3 Uhr 05'. 41—41.
 3 Uhr 25'. 39—40—40.
 4 Uhr 11'. 47—47.
 4 Uhr 20'. 50—50.
 4 Uhr 30'. 53—53.
 4 Uhr 38'. 53.
 4 Uhr 48'. 52—53.
 5 Uhr 05'. 51—52.
 5 Uhr 25'. 45—44—43.
 5 Uhr 35'. 40—40.

Versuch VIII. Das verlängerte Rückenmark und das Gehirn zerstört.
 Das Herz blossgelegt.

- 3 Uhr 29'. 51—51—50.
 3 Uhr 36'. 51—51. Einspritzung von 0,005 Gr. schwefelsaurem Guanidin.
 3 Uhr 40'. 56—57—58 (Symptome der Vergiftung) 58—59.
 3 Uhr 51'. 60—60.
 4 Uhr 05'. 59.
 4 Uhr 17'. 59—58.
 4 Uhr 39'. 47—47.
 4 Uhr 52'. 45—45.

Versuch IX.

- 5 Uhr 45'. Zerstörung des Gehirns und des verlängerten Rückenmarks. Das Herz ist blossgelegt.
 8 Uhr 30'. 36—36.
 8 Uhr 40'. 36.
 8 Uhr 42'. Einspritzung von 0,005 Gr. schwefelsaurem Guanidin.
 8 Uhr 44'. 40—40 (erstes Symptom) 42—43—44—44—45—46—46.
 9 Uhr 09'. 43—44—43.
 9 Uhr 48'. 34—35.

2. Durchschneidung der N. Vagi.

Versuch X. Das Herz ist blossgelegt. Die 2 N. Vagi sind unterbunden und durchschnitten.

- 12 Uhr 10'. 32—31—31—31—31—30.
 12 Uhr 20'. Einspritzung von 0,005 Gr. schwefelsaurem Guanidin.
 12 Uhr 22'. 32—32—35— (erstes Symptom) 37—37.
 12 Uhr 31'. 38—39—38.
 12 Uhr 41'. 40—41.

Vermittelt eines eingeleiteten Stromes (1 Element Leclanché) elektrisiert man den linken N. Vagus und man bestimmt zu wiederholten Malen den diastolischen Stillstand. Durch die Faradisierung des rechten N. Vagus er-

hält man nur verlängerte Diastolen; man fügt ein zweites Element hinzu und der diastolische Stillstand zeigt sich.

Versuch XI. Die 2 N. Vagus sind vorbereitet, unterbunden und oberhalb des Fadens durchschnitten. 45 Minuten nach der Operation um

1 Uhr 15'. 38—38.

1 Uhr 25'. 37—37.

1 Uhr 28'. Einspritzung von 0,005 Gramm Gift.

1 Uhr 35'. Symptom der Vergiftung 44—45.

1 Uhr 43'. 48—47—48.

1 Uhr 50'. Erregung des rechten N. Vagus durch einen unterbrochenen Strom (Apparat von Du Bois-Raymond, 2 Elemente Leclanché).

Während 30 Sekunden deutliche Verlangsamung. Verlängerte Diastolen. Man hört mit Erregung auf, und das Herz fängt wieder an, 49 und 48 Mal in einer Minute zu schlagen. Erregung des rechten N. Vagus (3 Elemente Leclanché). Deutliche Verlangsamung, dann vollständiger diastolischer Stillstand. Während der folgenden Minuten 47—47.

2 Uhr 00'. 44—45.

2 Uhr 06'. Erregung des linken N. Vagus, wie oben gesagt. Verminderung der Geschwindigkeit, dann diastolischer Stillstand.

Während der 2 folgenden Minuten 44—45.

2 Uhr 20'. 42— Erregung des rechten N. Vagus. Verlangsamung, dann diastolischer Stillstand.

Versuch XII. Die 2 N. Vagi sind durchschnitten. Das Herz ist blossgelegt.

12 Uhr 15'. 42—41—41. Einspritzung von 0,01 Gramm Gift.

12 Uhr 20'. 42—48—51—52—52—53—54—54.

12 Uhr 39'. 55—55.

3. Vorhergehende Einspritzung von Atropin.

Versuch XIII. Anzahl der Pulsschläge in einer Minute im Anfange des Versuchs: 39—40—40—39.

Einspritzung von 0,0005 Gr. schwefelsaurem Atropin. Nach 30 Sekunden: 42—42—44—46—46—46 (es ist 2 Uhr 55 Min.).

3 Uhr 25'. 46—46—46.

3 Uhr 31'. Einspritzung von 0,01 Gr. schwefelsaurem Guanidin.

3 Uhr 32'. 47—49—51—52—52—51—52—52.

3 Uhr 47'. 52—53—53—53.

4 Uhr 05'. 55—55—55.

4 Uhr 20'. 56—56—56.

4 Uhr 40'. 54—53.

4 Uhr 45'. 52—51—51.

5 Uhr 05'. 51—51.

5 Uhr 15'. 47—47.

Versuch XIV.

10 Uhr 50'. 37—37.

10 Uhr 55'. 37—37.

- 11 Uhr 00'. Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Milligramm schwefelsaurem Atropin: 40—38—40—41—42—42.
- 11 Uhr 10'. 43—42—43.
- 11 Uhr 20'. 42—42—42.
- 11 Uhr 25'. 43—42—43.
- 11 Uhr 35'. 43—42—43.
- 11 Uhr 45'. 45—45—45.
- 12 Uhr 00'. 44—44—44.
- 12 Uhr 10'. Einspritzung von 0,01 Grm. schwefelsaurem Guanidin: 44—45—46—47—46—46—45.
- Sehr schwache Anzeichen der Vergiftung: 47—47—47.
- 12 Uhr 40'. 45—45. Da die Anzeichen der Vergiftung sich nicht ganz deutlich zeigen, so macht man eine neue Einspritzung von 0,005 Gr. schwefelsaurem Guanidin.
- 12 Uhr 55'. 48—49—49—..—47—46—..—47—46—47.
- 3 Uhr 15'. 41—42.

Versuch XV.

- 8 Uhr 35'. 44—43—44.
- 8 Uhr 48'. 42—41.
- 8 Uhr 55'. 43—43—42. Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Milligramm schwefelsaurem Atropin.
- 9 Uhr 11'. 42—42.
- 9 Uhr 19'. 43—43.
- 9 Uhr 37'. 45—45—44.
- 9 Uhr 50'. 44—44.
- 9 Uhr 53'. Einspritzung von 0,005 Gramm schwefelsaurem Guanidin.
- 9 Uhr 55'. 49—49.
- 10 Uhr 00'. 52—51—52.
- 10 Uhr 7'. 54—53—53.
- 10 Uhr 17'. 53—54.
- 10 Uhr 30'. 52—52.

4. Erregung der N. Vagi und der hemmenden intracardialen Centren während der Vergiftung.

An den Fröschen werden die N. Vagi unterbunden und oberhalb der Fäden durchschnitten. Man spritzt das Gift ein, und in der Periode der Beschleunigung der Herzschläge erregt man die peripherischen Enden der beiden N. Vagi durch den Strom des Inductions-Apparats von Du Bois-Reymond. Man erhält den diastolischen Stillstand des Herzens. Wenn man durch denselben Strom den Sinus venosus und den Vorhof elektrisirt, gelangt man noch zu demselben Resultate.

Durch diese verschiedenen Versuche sind wir also autorisirt

zu schliessen, dass das Guanidin die Beschleunigung der Herzschläge nicht herbeiführt dadurch, dass es die hemmende Wirkung des N. Vagus oder der hemmenden intracardialen Centren vermindert oder zerstört.

Unter den bekannten Mitteln zur Untersuchung existirt keines, das zu bestimmen erlaubte, ob ein Gift auf die peripherischen Extremitäten der beschleunigenden Fasern des N. Vagus, auf die beschleunigenden intracardialen Centra, oder auf die muskulomotorischen Centra einwirkt. Auf einen dieser drei Gegenstände muss also das schwefelsaure Guanidin wirken, um die beträchtliche Beschleunigung zu bewirken, die wir beschrieben haben.

Was den Einfluss betrifft, den das Gift auf die peripherische Circulation haben kann, so haben wir ihn noch nicht vollständig studirt; wir halten uns jedoch für autorisirt zu sagen, dass er nicht hinreichend ist, um an sich allein die Erscheinungen zu erklären, womit wir uns jetzt beschäftigen.

Die nach einander folgende Verlangsamung der Herzschläge kann erklärt werden durch eine Erregung der hemmenden Fasern des N. Vagus, oder durch die Lähmung der beschleunigenden Fasern, der beschleunigenden Centra, oder der muskulomotorischen Centra.

1. Die Erregung der hemmenden Fasern kann auf die Extremitäten im Rückenmark oder auf die Extremitäten im Herzen einwirken.

a) Diese Erregung wirkt nicht auf die Extremitäten im Rückenmark, weil die Verlangsamung eintritt, ungeachtet der vorhergehenden Durchschneidung der N. Vagi, oder der Zerstörung des Gehirns und des verlängerten Rückenmarkes.

Versuch XVI. An einem Frosche durchschneidet man das Rückenmark hinter den Tympanen. Man zerstört das Gehirn und das verlängerte Rückenmark mit einer Sonde.

3 Uhr 00'. Das Herz schlägt kräftig und ist von Blut angeschwollen.

4 Uhr 11'. 61—60.

4 Uhr 12'. 60—60. Einspritzung von $\frac{1}{2}$ Cenligr. schwefelsaurem Guanidin.

4 Uhr 17'. 61—63—64—65—64.

4 Uhr 27'. 65.

4 Uhr 35'. 63—62.

4 Uhr 38'. 60.

4 Uhr 54'. 57—56.

5 Uhr 00'. 55—55.

5 Uhr 15'. 53—53.

Versuch XVII. Die 2 N. Vagi sind durchschnitten.

- 2 Uhr 48'. 49—49—49—49. Einspritzung von 0,01 Gr. schwefelsaurem Guanidin in $\frac{1}{4}$ Cubikcentimeter Wasser. 51—52—53—54—53.
 3 Uhr 05'. 52—52.
 3 Uhr 15'. 51.
 3 Uhr 23'. 51—50.
 3 Uhr 32'. 49—50—49.
 3 Uhr 39'. 48—49—48.
 3 Uhr 49'. 47—48—47.
 3 Uhr 58'. 46—46.
 4 Uhr 07'. 44—44.

b) Diese Erregung wirkt auch nicht auf die peripherischen Extremitäten des N. Vagus oder auf die hemmenden intracardialen Centra ein, denn die Verminderung der Geschwindigkeit offenbart sich oder dauert fort, ungeachtet der Einspritzung von schwefelsaurem Atropin, welches zur Wirkung hat, diese Centra und die peripherischen Extremitäten der N. Vagi zu lähmen.

Versuch XVIII. Die 2 N. Vagi sind unterbunden und durchschnitten.

- 12 Uhr 20'. 36. Einspritzung von 0,04 Gr. schwefels. Guanidin.
 12 Uhr 30'. 43.
 12 Uhr 36'. 39.
 12 Uhr 41'. 37.
 12 Uhr 45'. 37.
 12 Uhr 59'. 37.
 1 Uhr 04'. 36.
 1 Uhr 08'. 35. Einspritzung von 0,0005 Gramm schwefelsaurem Atropin in $\frac{1}{4}$ Cubikcentimeter Wasser.
 1 Uhr 15'. 34—33—34—33—34—33.
 1 Uhr 24'. 33.
 1 Uhr 26'. 33—33—32—31—31.
 1 Uhr 35'. 30.
 1 Uhr 41'. 31.
 1 Uhr 53'. 29. Die Electrisirung der N. Vagi hält das Herz nicht mehr in Diastole und die Zahl der Pulsschläge bleibt dieselbe.

Versuch XIX. Die 2 N. Vagi sind unterbunden und durchschnitten.

- 11 Uhr 49'. 36.
 12 Uhr 21'. 36. Einspritzung von 0,02 Gr. schwefelsaurem Guanidin.
 12 Uhr 31'. 47. 1 Uhr 05'. 43.
 12 Uhr 38'. 48. 1 Uhr 12'. 43.
 12 Uhr 43'. 48. 1 Uhr 21'. 41.
 1 Uhr 00'. 43. 1 Uhr 32'. 40.
 1 Uhr 42'. 40. Einspritzung von 0,01 Gramm schwefelsaurem Guanidin.
 1 Uhr 57'. 31.

- 2 Uhr 03'. 27. Einspritzung von 0,0005 Gramm schwefelsaurem Atropin in $\frac{1}{4}$ Cubikcentimeter Wasser.
- 2 Uhr 10'. 26. 2 Uhr 20'. 25.
- 2 Uhr 15'. 25. 2 Uhr 29'. 24.
- 2 Uhr 34'. 22. Man erhält keinen diastolischen Stillstand des Herzens mehr durch die Electricisirung der N. Vagi. Das Herz fährt fort, 22 Mal in einer Minute zu schlagen.

Versuch XX. Die N. Vagi sind unterbunden und durchschnitten. Die Faradisirung setzt das Herz in Diastole still.

- 1 Uhr 50'. Einspritzung von 0,0005 Gr. schwefelsaurem Atropin in $\frac{1}{4}$ Cubikcentimeter Wasser.
- 2 Uhr 08'. Man kann keinen diastolischen Stillstand mehr bestimmen. Es giebt, im Gegentheil, Beschleunigung in Folge der Faradisirung der N. Vagi.
- 2 Uhr 26'. 36.
- 2 Uhr 40'. 35. Einspritzung von 0,02 Gr. schwefelsaurem Guanidin in $\frac{1}{4}$ Cubikcentimeter Wasser.
- 2 Uhr 44'. 38. 2 Uhr 51". 42.
- 2 Uhr 47'. 41. 3 Uhr 10'. 42—42.
- 3 Uhr 25'. 40. Einspritzung von 0,01 Gr. schwefelsaurem Guanidin.
- 3 Uhr 30'. 36.
- 3 Uhr 40'. 33.
- 3 Uhr 45'. 31. Die electricische Erregung der 2 N. Vagi ist von keinem diastolischen Stillstande gefolgt. Die des Vorhofes und des Sinus giebt nicht mehr Resultat.
- 3 Uhr 55' (d. h. eine Minute nach der Erregung): 34.

Versuch XXI. Die 2 N. Vagi sind unterbunden und durchschnitten.

- 12 Uhr 11'. 46—45.
- 12 Uhr 18'. 45—44. Einspritzung von 0,01 Gramm schwefelsaurem Guanidin: 47—49—49—49—49.
- 12 Uhr 35'. 52—53. 1 Uhr 16'. 46—45.
- 12 Uhr 47'. 50—50. 1 Uhr 25'. 45—46.
- 12 Uhr 55'. 49—48. 1 Uhr 32'. 45—45.
- 1 Uhr 05'. 47—48.
- 2 Uhr 04'. 45—45. Einspritzung von 0,001 Gr. schwefelsaurem Atropin.
- 2 Uhr 12'. 40—40. 2 Uhr 41'. 41.
- 2 Uhr 22'. 40. 2 Uhr 52'. 41.
- 2 Uhr 27'. 40. 3 Uhr 10'. 41.

Das Guanidin vermindert also die Geschwindigkeit der Herzschläge nicht dadurch, dass es die hemmenden Fasern des N. Vagus oder der hemmenden intracardialen Centra erregt.

Wir glauben, dass in der Periode der Verlangsamung mehrere Ursachen können angerufen werden, um diese Erschei-

nung zu erklären, und dass keine derselben für sich allein wirkt. Wir haben es schon gesehen, bei der Vergiftung durch Guanidin gibt es eine Verminderung der Reizbarkeit, eine Lähmung der Nervencentra; dieses kann also bei der Erscheinung einwirken, welche wir studiren, dadurch dass es den Einfluss der beschleunigenden Fasern des N. Vagus der beschleunigenden oder muskulomotorischen Centra im Herzen vermindert; in den letzten Perioden der Vergiftung gibt es ausserdem eine Verminderung der Reizbarkeit der Nervenfasern selbst. Endlich bemerkt man eine deutliche Veränderung des Blutes, welches schwarz wird, während es anfangs roth war. Diese Veränderung muss grösstentheils dem äusserst grossen Verbräuche des Sauerstoffs zugeschrieben werden, der durch die beständigen klonischen Zuckungen der Muskeln herbeigeführt wird, und ausserdem einer unvollständigen Hematose, die durch Athemsnoth verursacht wird.

Auf die muskulomotorischen Centra des Herzens muss also nicht nur durch das Gift eingewirkt werden, sondern auch durch die Veränderungen des Blutes.

Wir glauben, dass neue Versuche nothwendig sind, um die Frage vollständig aufzuklären. Vielleicht gelangt man dahin, zu beweisen, in welcher Ordnung diese verschiedenen Einflüsse sich offenbaren; aber wir sind überzeugt, dass es unmöglich wäre, nur einen einzigen derselben in's Auge zu fassen.

Was z. B. die beschleunigenden Nerven betrifft, so hat, nach der Wirkung des Atropins, eine Erregung bald die Beschleunigung der Herzschläge bestimmt, bald hat sie keine Veränderung in dem Rhythmus derselben hervorgerufen.

Wirkung auf die Lymphherzen.

Um diese Wirkung zu studiren, befestigt man den Frosch auf eine dünne Korkplatte, mittelst Stecknadeln, die durch die Glieder gestossen sind; man legt ihn auf den Bauch und nimmt kleine Stückchen Haut weg in gleicher Höhe mit dem Orte, wo die hinteren Lymphherzen liegen. Man lässt den Frosch während 1—2 Stunden sich von diesen Operationen erholen, dann verfährt man wie für das Herz. Aus unseren Versuchen ergibt sich, dass das schwefelsaure Guanidin auf die Lymphherzen eine Wirkung ausübt, die mit derjenigen identisch ist, welche es auf das Centralorgan des Blutumlaufs ausübt. In Folge der Einspritzung desselben tritt eine deutliche Beschleunigung ihrer Schläge ein. Diese Beschleunigung

ist jedoch von kurzer Dauer, und macht bald einer deutlichen und fortschreitenden Verlangsamung Platz, welche um so rascher erscheint, je stärker die Dosis des Giftes gewesen ist.

Wie bei dem unversehrten Frosche ist man häufigen Ursachen des Irrthums ausgesetzt, in Folge der Bewegungen des Thieres, die nicht nur den Rhythmus der Pulsschläge ändern, sondern dieselben auch oft unsichtbar machen.

Wir haben häufig Versuche angestellt mit Fröschen, denen das Rückenmark hinter den Tympanen durchschnitten worden war. Immer sind wir zu denselben Resultaten gelangt.

Versuch I.

- 11 Uhr 19'. 32—31.
 11 Uhr 36'. 31.
 11 Uhr 40'. Einspritzung von 0,01 Gramm schwefelsaurem Guanidin in den lymphatischen Bauchsack: 31—34—33—33—37—39—42—42—42—42—43—43—42.
 12 Uhr 05'. 39—29—30.
 12 Uhr 14'. 28—28.
 12 Uhr 32'. 25.
 1 Uhr 04'. 23. Das Lymphherz schlägt sehr unregelmässig.

Versuch II. Das Rückenmark ist um 12 Uhr 30' durchschnitten.

- 4 Uhr 04'. 34.
 4 Uhr 11'. 35.
 4 Uhr 21'. 35.
 4 Uhr 26'. 35. Einspritzung von 0,01 Gr. schwefelsaurem Guanidin.
 4 Uhr 33'. 39. 4 Uhr 58'. 16.
 4 Uhr 45'. 27. 5 Uhr 10'. 14.
 4 Uhr 50'. 20.

Versuch III.

- 11 Uhr 30'. Durchschneidung des Rückenmarks.
 2 Uhr 42'. 34.
 2 Uhr 47'. 34.
 2 Uhr 52'. 34. Einspritzung von 0,005 Gr. Gift.
 2 Uhr 55'. 37. 3 Uhr 52'. 26.
 3 Uhr 00'. 39. 4 Uhr 17'. 25.
 3 Uhr 05'. 38. 4 Uhr 35'. 23.
 3 Uhr 10'. 38.

Versuch IV.

- 11 Uhr 30'. Durchschneidung des Rückenmarks.
 2 Uhr 38'. 29.
 2 Uhr 47'. 30. Einspritzung von 0,0125 Gr. schwefelsaurem Guanidin.
 2 Uhr 54'. 34.
 3 Uhr 02'. 31.

3 Uhr 25'. 24.	3 Uhr 58'. 15.
3 Uhr 32'. 21.	4 Uhr 03'. 15.
3 Uhr 38'. 22.	4 Uhr 20'. 15.
3 Uhr 49'. 19.	4 Uhr 26'. 16.

Versuch V. Durchschneidung des Rückenmarks um 11 Uhr 30'.

2 Uhr 39'. 32.	Einspritzung von 0,0025 Gramm Gift.
2 Uhr 50'. 37.	3 Uhr 40'. 35.
2 Uhr 56'. 36.	3 Uhr 50'. 31.
3 Uhr 26'. 35.	4 Uhr 01'. 31.
3 Uhr 34'. 35.	4 Uhr 21'. 24.

Schluss.

Das schwefelsaure Guanidin wirkt folgender Massen auf das Rückenmark, die motorischen Nervenfasern, die glatten und quergestreiften Muskeln, das Herz, sowie auf die Lymphherzen ein.

Auf das Rückenmark: es vermindert seine Reizbarkeit und bringt endlich eine Lähmung hervor.

Auf die motorischen Nervenfasern: es reizt zuerst die letzten Endausbreitungen dieser Fasern in den quergestreiften Muskeln; worauf fibrilläre, fasciculäre und clonische Zuckungen folgen. Letztthin und besonders wenn grössere Mengen gebraucht sind, vermindert es die Reizbarkeit der Nervenfasern.

Auf die quergestreiften Muskelfasern: Nachdem die klonischen Contractionen der letzten Periode der Vergiftung hervor gebracht worden sind, vermindert das Guanidin die Reizbarkeit der Muskelfasern. Diese Verminderung muss theils der Muskelermüdung, theils aber der Wirkung des Giftes zugeschrieben werden.

Auf die glatten Muskeln des Iris wirkt es insofern, dass es die Pupille ausdehnt.

Auf das Herz: das schwefelsaure Guanidin bringt zuerst eine Beschleunigung der Herzschläge hervor, indem es die muskulo-motorischen oder beschleunigenden intracardialen Centra oder die beschleunigenden Fasern des Vagus reizt. Die nachfolgende Verlangsamung der Herzschläge kommt von der herabsetzenden Wirkung des Giftes auf die muskulo-motorischen oder beschleunigenden intracardialen Centra, sowie durch die wahrscheinliche Verminderung der Reizbarkeit der beschleunigenden Fasern des Vagus.

Auf die Lymphherzen wirkt es gerade wie auf das Centralorgan des Blutkreislaufs.

Alle Lähmungserscheinungen der zweiten Vergiftungsperiode sollen zum grössten Theil direkt dem Gifte zugeschrieben werden, obgleich allerdings theilweise der Veränderung des Blutes, welches schwarz wird. Dies rührt wahrscheinlich von dem ausserordentlichen Verbrauch des Sauerstoffes während der klonischen Zuckungen her.