IX.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg a. L.

Pharmakologische Untersuchungen über Corydalisalkaloide.

Von

Friedrich Peters, Assistenten des Instituts.

(Mit 1 Kurve.)

Die *Corydalis cava* Schwgg. (s. *tuberosa* DC., s. *Fumaria cava* L., s. *Bulbocapnus cavus* Bernh.; Hohlwurz, gemeiner Lerchensporn; *Corydale à racine creusse*) bildete im Mittelalter ein geschätztes Heilmittel; so heißt es in dem „Kreutterbuch Andreae Matthioli, bearbeitet von Joachimo Camerario, Nürnberg 1526“, daß „das Kraut der *Corydalis* s. Split. s. *Herba Slavonica* sehr in dem Grimen gerühmt wurde. Die bitter schmeckende Wurzel, in Wein gesotten, brauchte man zu den Krankheiten des Hauptes und der Nerven, ferner zu dem Zittern, Schmerzen und Lähmen der Glieder“. Die Wurzelknollen führten den Namen *Radices Aristolochiae cavae* und werden oft erwähnt, ohne daß präzise Angaben über ihre Wirkung vorliegen; allmählich verschwanden sie aus dem Arzneischatze, wie wir bei Geiger (1)¹⁾ lesen: (scil. radix) solummodo a medicis veterinariis praescribitur; radix, sane efficax, digna quae a medicis magis aestimetur. Jetzt soll sie auch von den Tierärzten nicht mehr verwandt werden.

Während so das Interesse der Therapeutiker an der *Corydalis* sank, wurde sie in der Chemie, seit Wackenroder im Jahre 1826 das erste Alkaloid aus ihr darstellte, der Ausgangspunkt für zahlreiche Untersuchungen; besonders erfolgreich wurden dieselben, als E. Schmidt seine Schüler Nölle, Ziegenbein (2), Martindale, Bruns (5) und vor allem Gadamer (3, 4) veranlaßte, die

1) Diese Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Schlusse dieser Arbeit.

Alkaloide der Wurzelknollen von *Corydalis cava* zu studieren. Betreffs der genaueren chemischen Eigenschaften der Corydalisalkaloide muß ich auf die angeführten Arbeiten verweisen, wo auch Literaturangaben über die älteren Untersuchungen gegeben sind.

Gadamer gelang es, durch ein spezielles Verfahren nicht nur die Ausbeute erheblich zu vergrößern, sondern auch außer drei noch nicht näher studierten drei andere wohlcharakterisierte neue Alkaloide: Isocorybulbin, Corycavamin, Corydin, zu entdecken. Gadamer glaubt, daß außer den 11 sicher vorhandenen Alkaloiden noch weitere in den Corydalisknollen gefunden werden, so daß die „Corydalis ein würdiges Seitenstück zu *Papaver somniferum*“ bildet.

Die kristallisierten 8 Alkaloide teilt er auf Grund ihrer Basizität und ihres Verhaltens gegen alkoholische Jodlösung in folgende drei Gruppen:

1. Corydalisgruppe: schwache Basen, die bei der Oxydation mit alkoholischer Jodlösung in berberinartige Verbindungen übergehen; ihre O-Atome sind in Methoxyl- und Hydroxylgruppen gebunden:

- a) Corydalin $C^{22}H^{27}NO^4$,
- b) Corybulbin $C^{21}H^{25}NO^4$,
- c) Isocorybulbin $C^{21}H^{25}NO^4$.

2. Corycavingruppe: mittelstarke Basen, gegen Jodlösung nicht beständig; die Bindungsweise ihrer O-Atome ist nicht bekannt, keine Methoxyl- und Hydroxylgruppen:

- a) Corycavamin $C^{21}H^{21}NO^5$,
- b) Corycavin $C^{23}H^{23}NO^6$.

3. Bulbocapningruppe: starke Basen liefern mit alkoholischer Jodlösung keine gut charakterisierten Oxydationsprodukte; die O-Atome sind durch Methoxyl- und Hydroxylgruppen angefügt:

- a) Bulbocapnin $C^{19}H^{19}NO^4$,
- b) Corydin $C^{21}H^{23}NO^4$ oder $C^{21}H^{25}NO^4$.

Zu dieser Gruppe rechnet er ferner:

- c) Corytuberin $C^{19}H^{23}NO^4$,

obwohl es eine weit schwächere Base ist wie a und b, und auch insofern eine Ausnahmestellung allen andern gegenüber einnimmt, als es in Äther unlöslich ist und aus diesem Grunde, gesondert von den übrigen, bei der Darstellung gewonnen wird.

Die aufgeführten Alkaloide, welche im hiesigen pharmazeutischen Institute dargestellt waren, wurden uns von Herrn Geheimrat E. Schmidt und Herrn Professor Gadamer freundlichst zur Verfügung gestellt. Es schien uns von besonderem Interesse, ihre

Wirkungen mit denen der Papaverazeenalkaloide, die zu einem großen Teile von H. Meyer (7) festgestellt wurden, zu vergleichen und zu sehen, inwieweit die morphologische Verwandtschaft zwischen den Papaverazeen und Fumariazeen sich auch in ihrem pharmakologischen Verhalten ausspricht.

Da die Mengen, welche uns überlassen werden konnten, größtenteils sehr klein waren, konnten wir in den meisten Fällen nur die Hauptsymptome der einzelnen Intoxikationen feststellen und mußten vielfach auf eine genauere Analyse der Erscheinungen verzichten.

Beim Herstellen unserer Lösungen gingen wir stets von der Base aus, welche in säurehaltigem Wasser gelöst wurde, worauf wir mit Na^2CO^3 neutralisierten und mit destilliertem Wasser auffüllten. Eine vollkommene Neutralisation gelang bei keinem der Alkaloide, jedoch war die saure Reaktion in den meisten Fällen so minimal, daß sie keine Berücksichtigung zu finden brauchte; nur beim Corybulbin und Isocorybulbin mußten wir, um wenigstens für einige Zeit dieselben in Lösung zu halten, einen nennenswerten Säureüberschuß bestehen lassen. Der angegebene Wert unserer Lösungen bezieht sich natürlich stets auf den Gehalt an Base, wie aus der Herstellung hervorgeht.

Die Versuche wurden an Fröschen, deren beide Arten stets gleichsinnig reagierten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunden angestellt.

I. Corydalin.

1. Versuche an Fröschen.

Die wirksame Dosis beginnt bei 0,005 g Base; tödlich sind erst mehrere Zentigramme.

Das allgemeine Vergiftungsbild möge man aus folgendem Beispiele ersehen:

13. Januar 1903. *Rana tempor.* mit 25 g.

5 h. 50 m. 0,03 Corydal. (phosphor., 2proz.) in den Bauchlymphsack.

5 h. 55 m. Die normale hockende Stellung beginnt zu schwinden infolge schlaffer Haltung der vorderen Extremitäten, jedoch wird der Kopf noch aufrecht gehalten. Versucht spontan zu springen, was gleichfalls bei der ungenügenden Benutzung der vorderen Extremitäten ungeschickt erfolgt.

5 h. 57 m. Mechanischer Reiz (Kneifen einer Pfote) ruft einen ungeschickten Sprung hervor (fällt auf die Seite); Kopf sinkt immer mehr nach vorne.

5 h. 59 m. Passive Rückenlage erregt anhaltende Umdrehungsversuche, welche bei ihrer unzweckmäßigen Ausführung erfolglos bleiben. Reflexe erhalten; Atmung sistiert.

6 h. Frosch liegt ohne jede willkürliche Bewegung da; Schnauze berührt die Unterlage.

6 h. 15 m. Mechanischer Reiz ohne Erfolg; passive Rückenlage wird ohne Reaktion ertragen; Nickhaut ist vorgezogen; stärkere Berührung derselben erzeugt Lidschluß.

6 h. 30 m. Reflexe erloschen.

8 h. 30 m. Liegt gelähmt da; Kneifen einer Pfote: schwache Bewegung dieser Pfote und einige kurze Atemzüge.

14. Januar 1903 morgens tot aufgefunden.

Betrachtet man das beschriebene und das Resultat der anderen mit gleicher Dosis angestellten Experimente, so kann man auf Grund des Verhaltens der sensiblen Reflexe ohne weiteres zwei Stadien unterscheiden: das erste bei erhaltenen Reflexen, das zweite bei erloschenen. In Fällen, wo die Vergiftung leichter verlief, war nur das erste Stadium ausgebildet.

Vergleicht man das Anfangsstadium mit den Erscheinungen der Morphinumvergiftung beim Frosche, so ist eine Ähnlichkeit der Corydalinvergiftung mit dem ersten Stadium der Morphinumvergiftung, dem sogenannten narkotischen, unverkennbar. Witkowski (8) hat bekanntlich die Erklärung für dieses Vergiftungsbild gegeben, indem er darauf hinwies, daß diese Erscheinungen denjenigen entsprechen, welche Goltz erhielt, wenn er seinen Fröschen sukzessive das Großhirn, die Vierhügel, das Kleinhirn und die Medulla oblongata abtrug. Daß natürlich durch das Gift die einzelnen Funktionen nicht so scharf und sukzessiv ausgeschaltet werden, wie bei der operativen Entfernung der einzelnen Zentren, ist leicht erklärlich. Sobald der Frosch die Rückenlage erträgt, also die Medulla oblongata in Mitleidenschaft gezogen ist, bemerkt man, wie beim Morphinum, anfangs ein Unregelmäßigwerden und periodisches Aussetzen der Atmung, darauf vollkommenes Sistieren derselben; in diesem Stadium bekommt man dann, so lange überhaupt noch Reflexe vorhanden sind, auf sensible Reize einige stoßende, hastige und vertiefte Atemzüge; Witkowski hat diese Erscheinung als Krampfathmen bezeichnet. Eine Erklärung des Phänomens hat Witkowski nicht nachgewiesen; sie scheint mir in der Annahme zu liegen, daß zwar das bulbäre Atemzentrum unerregbar geworden ist, nicht aber die akzessorischen spinalen Respirationszentren, deren Existenz bekanntlich Langendorff nachgewiesen hat. Dieser selbst gibt Analogien zu unseren Beobachtungen in seinen mit Nitschmann ausgeführten Experimenten an dekapitierten Tieren, bei denen es ihnen gelang, wenn die spontane Atmung sistierte, auf äußere Reize Atemzüge auszulösen, und zwar

bei strychninisierten auf Anblasen, bei unvergifteten durch stärkere sensible Reize (9).

Bei schwächeren Graden der Vergiftung entwickeln sich, nachdem so alle Teile des Gehirns außer Tätigkeit gesetzt sind, keine weiteren Symptome, abgesehen davon, daß die Reflexe ein wenig abgeschwächt sind; das Tier erholt sich. Ist die Vergiftungsdosis aber größer, so erlöschten allmählich die Reflexe, sowohl die taktilen, wie die chemischen; daß dies durch zentrale Lähmung bedingt ist, beweist der gleichmäßige Verlauf der Vergiftung in den beiden hinteren Extremitäten eines Frosches, bei dem die eine derselben durch eine Claude Bernardsche Unterbindung geschützt ist. Durch diese im fortgeschritteneren Stadium der Vergiftung auftretende Lähmung des Rückenmarks unterscheidet das Corydalin sich vom Morphinum, wo bekanntlich auf das narkotische das tetanische Stadium folgen kann; auch wenn man einen Frosch derart vergiftet hat, daß er mehrere Tage sich in Narkose befindet, so beobachtet man niemals eine Steigerung der Reflexerregbarkeit, die ja zuweilen beim Morphinum erst sehr spät auftritt. Da weiterhin bei den Vergiftungen nach Ligatur der einen Art. iliaca weder die zureichende Reizintensität, noch die Muskelzuckung, sei sie reflektorisch oder direkt hervorgerufen, irgendwelche Unterschiede auf beiden Seiten zeigten, so scheint eine Beteiligung der entsprechenden peripheren Apparate an der Vergiftung ausgeschlossen zu sein.

Von den sonstigen Organen ist nur noch das Herz an der Vergiftung beteiligt; den Erfolg dieser Seite der Corydalinvergiftung sieht man z. B. an folgendem Versuche:

15. Dezember 1902. *Rana tempor.* mit 30 g.

4 h. 18 m. 0,0005 Curare subkutan injiziert (Curarelösung war frei von Substanzen, welche auf das Herz einwirkten).

5 h. Herz durch ein sogenanntes Fenster der Beobachtung zugänglich gemacht; der Frosch bleibt für die Folge in einer geschlossenen feuchten Kammer; wesentliche Temperaturschwankungen waren ausgeschlossen.

5 h. 6 m. 28 As, Vs; die für die Frequenz des in situ beobachteten Froschherzens angegebene Zahl bezieht sich stets auf einen Zeitraum von 30 Sekunden.

5 h. 10 m. 28 As, Vs.

5 h. 18 m. 28 As, Vs.

5 h. 22 m. 0,01 Corydalin. (sulfur. 1 proz.) unter die Haut des rechten Oberschenkels — eine direkte Berührung des Herzens mit der Lösung war somit ausgeschlossen.

- 5 h. 27 m. 29 As, Vs.
5 h. 30 m. 29—30 As, Vs.
5 h. 35 m. 29 As, Vs; diastolische Erweiterung vergrößert, systolische Zusammenziehung verkleinert.
6 h. 20 m. 30—31 As, Vs.
6 h. 26 m. 0,01 Corydalin. (sulfur. 1 proz.) unter die Haut des linken Oberschenkels.
6 h. 30 m. 30 As, Vs.
6 h. 39 m. 28 As, Vs.
6 h. 44 m. 28 As, Vs.
6 h. 56 m. 26 As, Vs.
7 h. 24—25 As, Vs; eine Pause zwischen der aktiven und passiven Diastole des Ventrikels ist angedeutet.
7 h. 48 m. 20 As, Vs.
7 h. 58 m. 19 As, Vs.
8 h. 10 m. 18—19 As, Vs.
9 h. 10 m. 14—15 As, Vs.
11 h. 20 m. 12 As, Vs.
Herz stand am nächsten Morgen in weiter Diastole still.

Wie man sieht, ist die Einwirkung auf das Herz sehr gering und langsam eintretend; sie ist jedoch bei allen in dieser Richtung angestellten Versuchen nachzuweisen gewesen. Unter den Erscheinungen, welche auch am atropinisierten und am isolierten Herzen in derselben Weise auftreten, und daher unabhängig von den Hemmungs- vorrichtungen und von den extrakardialen Apparaten, also auch des Gefäßsystems, zustande kommen, bemerken wir erstens hinsichtlich der Frequenz nach kleinen Dosen des Giftes zu Anfang eine geringe Steigerung derselben, die bei größeren Dosen nicht auftritt. Dieses Fehlen bei schneller verlaufenden Intoxikationen, und andererseits der Umstand, daß die Steigerung, falls sie eintritt, eine längere Zeit bestehen bleibt, deutet darauf hin, daß sie nicht reflektorisch zustande kommt, etwa durch Luftreizung des Herzens bei dem Öffnen des Glaskastens oder infolge sensibler Reizung bei der Injektion (11), sondern entweder so, daß das Corydalin an dem Ausgangspunkt für die rhythmischen Herzreize — sei derselbe nun muskulär oder nervös — anfänglich in geringer Weise reizend wirkt und in einem späteren Stadium erst lähmt, oder daß die negative Chronotropie überkompensiert wird durch eine gleichzeitig einsetzende, aber schnell vorübergehende direkte Reizung des Muskels, indem dadurch der Schwellenwert für den die Kontraktion auslösenden Reiz kleiner wird. In ähnlicher Weise erklären Harnack und Witkowski (13) die von ihnen beim Chloralhydrat und verwandten Körpern beobachtete anfängliche Frequenzsteigerung.

Wie schon erwähnt, folgt auf die Steigerung eine Herabsetzung der Frequenz, die nun deutlich ausgesprochen ist. Außer diesen Änderungen der Frequenz haben wir aber noch eine Reihe von Störungen, von denen bald die einen, bald die anderen mehr oder minder ausgeprägt sind, so daß ein äußerst wechselndes Bild der Herzvergiftung entsteht. In der Schilderung dieser übrigen Erscheinungen schließe ich mich an Alcock und Meyer (14) an, welche dieselben bei Gelegenheit des Studiums der Carpainvergiftung genauer untersucht und analysiert haben; sie geben an, was auch ich beobachten konnte, daß außer der Verlangsamung eine diastolische Erschlaffung und Störungen sowohl der Energie wie des Rhythmus der Ventrikelsystolen eintreten: die ersteren erscheinen, abgesehen von einer allgemeinen Abnahme der Systolenenergie, teils als mehr oder weniger regelmäßig in periodischem Wechsel abnehmende Höhen der Systolen, teils als eine sukzessive Abnahme jeder zweiten Systole (Treppenbildung) bis zum vollkommenen Verschwinden derselben und damit Auftreten der Frequenzhalbierung; diese Störung des Rhythmus folgt entweder unvermittelt den Energiestörungen oder wird eingeleitet durch die sogenannte Gruppenbildung, d. h. Ausfallen erst der sechsten, dann der fünften Systole und so fort. Für eine bei einer Corydalinvergiftung auftretende Treppenbildung ist eine sehr charakteristische Kurve in der oben erwähnten Arbeit beigelegt. Auch Alcock und Meyer fanden, daß die Erscheinungen ohne Beteiligung der extrakardialen Apparate zustande kommen; und da ferner durch Versuche mit Anlegung der ersten Stanniuschen Ligatur eine wesentliche Beteiligung der im Sinus venosus gelegenen Apparate für das Zustandekommen der Vergiftungsphänomene ausgeschlossen werden konnte, so führen sie die Vergiftung auf myogene Störungen zurück, und zwar auf Schädigung der Anspruchsfähigkeit und Kontraktionsenergie des Ventrikels, die sie experimentell nachwiesen; daß auch eine Verzögerung der Reizleitung mitspielt, glauben sie annehmen zu müssen.

Wenn auch Alcock und Meyer nach Anlegung der ersten Stanniuschen Ligatur keine wesentliche Änderung im Ablauf der Vergiftungsphänomene fanden, so bedeutet das ja nur, wie sie selbst sagen, daß auch unabhängig von den im Sinus venosus gelegenen Apparaten die Erscheinungen zustande kommen; es wäre aber möglich, daß am intakten Herzen die Schlagfolge auch primär chronotrop beeinflusst wird. Nach folgendem Versuche scheint doch diese Annahme nicht ohne weiteres übergangen werden zu dürfen.

Zur Erklärung möchte ich hinzufügen, daß bei diesem Experimente in einer beim Bulbocapnin näher beschriebenen Weise Vorhof und Kammer

getrennt zeichneten und es so gelang, die Zeit für den Eintritt und Verlauf der einzelnen Phasen des Atriums und des Ventrikels zu bestimmen; nur beim Vorhof hat es bisweilen einige Schwierigkeiten, die Wendepunkte exakt zu ermitteln, da der Beginn der Richtungsänderungen seiner Kurve nicht immer vollkommen scharf zu erkennen ist; jedoch eliminiert sich der dadurch erhaltene Fehler durch den Vergleich mit den übrigen Werten. Die angegebenen Symbole beziehen sich auf die Engelmannsche Nomenklatur (15), und zwar bedeutet:

- As, resp. Vs: Dauer der Systole von Vorhof, resp. Ventrikel;
 Ad—As } Zeit vom Ende der (aktiven) Diastole bis zum Beginn der
 Vd—Vs } Systole;
 As—Vs: Zeit vom Beginn der Systole des Vorhofs bis zum Beginn der Systole des Ventrikels, d. i. Überleitungszeit;
 Ta, resp. Tv: Herzperiode, gemessen an der Zeit vom Beginn einer Systole bis zum Beginn der folgenden desselben Herzabschnittes.

Wir erhielten nun folgende Werte:

5. Dezember 1902. *Rana tempor.*

11 h. 30 m. 0,0005 Curare subkutan.

12 h. Suspensiert.

12 h. 56 m. As = 0,4 Sekunden; Vs = 0,6 Sekunden.

Ad — As = 0,6 Sekunden; Vd = Vs = 0,2 Sek.;

As — Vs = 0,6 Sekunden;

Ta = 1,4 Sekunden; Tv = 1,4 Sekunden.

	As	Ad—As	Ta	Vs	Vd—Vs	Tv	As—Vs
1 h. 25 m.	0,4	0,6	1,4	0,6	0,3	1,4	0,6
45 m.	0,00350 Corydalin unter den rechten Oberschenkel.						
55 m.	0,2	0,8	1,4	0,6	0,35	1,4	0,5
2 h. 10 m.	0,3	0,8	1,4	0,8	0,3	1,5	0,4
25 m.	0,3	0,8	1,6	0,7	0,25	1,5	0,5
40 m.	0,35	0,8	1,6	0,8	0,3	1,6	0,6
55 m.	0,35	0,8	1,6	0,8	0,4	1,6	0,6
3 h. 7 m.	0,0035 Corydalin unter den linken Oberschenkel.						
22 m.	0,2	1,1	1,8	0,8	0,45	1,8	0,4
40 m.	0,35	1,1	2,0	0,9	0,5	1,9	0,5
4 h.	0,35	1,2	2,0	0,9	0,5	2,1	0,5
30 m.	0,4	1,3	2,2	0,9	0,5	2,2	0,6
5 h.	0,45	1,1	2,1	0,9	0,55	2,2	0,6
20 m.	0,4	1,2	2,0	0,9	0,45	2,0	0,6
6 h.	0,4	1,1	2,0	0,8	0,55	2,1	0,6

Aus der Tabelle sieht man, daß die Dauer der Systolen von Vorhof und Ventrikel sich ziemlich gleichbleibt, ebenso die Überleitungszeit, daß aber das Verharren des Atriums wie des Ventrikels in Diastole wesentlich verlängert ist und damit die Herzperiode; hiermit im Einklang steht auch die beobachtete Pause zwischen aktiver und passiver Diastole des Ventrikels. Am ungezwungensten

lassen sich meines Erachtens diese Beobachtungen in der Weise erklären, daß man annimmt, die vom Sinusgebiet ausgehenden rhythmischen Impulse treten in größeren Intervallen auf, oder präziser ausgedrückt, der die Kontraktionswelle veranlassende Erregungszustand verläuft weniger steil, denn wie Engelmann nachgewiesen hat, werden die zur automatischen Herzbewegung führenden Reize nicht periodisch, sondern kontinuierlich erzeugt (16), so daß man füglich nicht von einem Seltenerwerden der Reize sprechen darf, sondern sagen muß, die spontanen Reize erreichen weniger früh ihre wirksame Höhe. Dies würde also für eine Lähmung der automatischen Apparate durch das Corydalin sprechen; dabei ist es gleichgültig, ob man dieselben in den Muskelfasern oder in den Ganglien sieht. Vom Standpunkte der myogenen Theorie aus ließen sich die Erscheinungen auch erklären durch eine sekundäre negativ-chronotrope Wirkung auf Grund des Sinkens der Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels und der daraus sich ergebenden Notwendigkeit eines größeren Schwellenwertes.

Außer den angeführten Erscheinungen sieht man bisweilen noch ein Phänomen, welches darin besteht, daß der Ventrikel still steht, während die Vorhöfe noch fortschlagen; auf die Erläuterung dieses Symptomes werde ich beim Corybulbin näher eingehen.

2. Versuche am Warmblüter.

Wie wir aus den Froschversuchen sehen können, ist das Corydalin bei den Kaltblütern ein nur schwach wirkendes Gift, und ebenso ist es bei den Warmblütern.

Ein Meerschweinchen, welches vergiftet wurde, zeigte folgendes Bild:

8. Jan. 1903. Meerschweinchen (lebhaftes Tier), 590 g.

11 h. 09 m. 0,1 Corydalin (phosphor. 2 proz.) subkutan injiziert.

11 h. 20 m. Läßt sich auf die Seite legen; Atmung ruhig und gleichmäßig; bei Händeklatschen richtet es sich auf; Kneifen der Ohrläppchen hat keine Bewegung zur Folge.

11 h. 30 m. Läßt sich nur bei Anwendung größter Vorsicht auf die Seite legen; bei Kneifen eines Ohrläppchens schreit es, bleibt aber sitzen.

11 h. 49 m. Läßt sich nicht mehr auf die Seite legen.

12 h. 10 m. Noch etwas träge.

1 h. 15 m. Wie vorher.

3 h. Scheint sich vollkommen erholt zu haben.

Bei einer relativ sehr großen Dosis tritt also nur eine ganz vorübergehende minimale Narkose ein. Ein Kaninchen von 1,3 kg zeigte nach subkutaner Injektion von 0,08 Corydalin keine sicht-

baren Veränderungen, ebenso eine Katze, welche 1,9 kg wog und mit 0,08 Corydalin vergiftet war; die subkutan wirksame Dosis konnte ich mithin bei diesen Tieren nicht feststellen, und mußte auf eine Untersuchung des allgemeinen Vergiftungsbildes verzichten, weil mir die dazu nötige Menge von Corydalin nicht zu Gebote stand.

Da nach den Froschversuchen eine Beeinflussung des Zirkulationsapparates zu erwarten stand, haben wir den Erfolg intravenöser Injektionen untersucht.

Bei allen unseren Blutdruckversuchen war die Injektionskanüle in eine der beiden Venae femorales eingeführt und der registrierende Apparat mit der Art. carot. sin. endständig verbunden. Wir benutzten stets den Tonographen von v. Frey in seiner neuesten Konstruktion, d. i. mit Flüssigkeitsübertragung und Metallmembran, welche durch einen ihrer Mitte aufsitzenden Zapfen einen demselben lose aufliegenden Hebel trägt. Wie Hürthle bemerkt (17), kann bei der Einwirkung von Druckänderungen auf ein elastisches Manometer durch die zur Ausgleichung der Druckdifferenz notwendige Flüssigkeitsverschiebung eine Stoßwirkung entstehen, durch die der ursprüngliche Druckwert unter Umständen beträchtlich vermehrt und durch den Zeichner entsteht wiedergegeben wird. Dieser Fehler wird bei dem v. Freyschen Tonographen infolge des losen Anliegens des Hebels auf dem Zapfen noch vergrößert, wie mir aus folgender Überlegung hervorzugehen scheint: wenn wir in einem Flüssigkeitssystem, dessen Druck der Tonograph angibt, denselben beispielsweise entsprechend 10 mm Hg erhöhen, so wird, wenn wir diese Erhöhung langsam einpressen, der Hebel durch den Zapfen ohne Beschleunigung gehoben; derselbe folgt dann nur der Veränderung der Wölbung der Membran. Wenn wir aber diese Druckerhöhung momentan geben, so wird dadurch die Mitte der Membran plötzlich eine bestimmte Beschleunigung erhalten, welche sie durch Stoßwirkung des Zapfens auf den Hebel überträgt, so daß derselbe nicht die Formveränderung der Membran anzeigt, sondern die Anfangsgeschwindigkeit der Mitte der Membran. Es wird daher, wenn wir das Ansteigen des Zeichners als systolische Erhebung bezeichnen wollen, dieselbe etwas erhöht sein gegen ihren wirklichen Wert; außerdem folgt aber noch aus unserer Überlegung, daß dieser Fehler mit der Schnelligkeit, mit welcher die Druckerhöhung erfolgt, zunimmt. Gerade deshalb ist er für uns beachtenswert, denn wir haben in unseren Blutdruckkurven einen Fehler, der bei langsamer und schneller Herzaktion verschiedene Werte besitzt. Nach dem Vorgange von Hürthle hätten wir denselben vielleicht durch Anbringen einer sogenannten Dämpfung kompensieren können; davon haben wir jedoch der auftretenden Frequenzänderungen wegen Abstand genommen. Bei der Beurteilung der Höhe des Blutdrucks haben wir ihn ausgeschaltet, indem wir stets dieselbe mit dem Minimumwerte der Kurve angeben; und bei den pulsatorischen Schwankungen müssen wir uns eben daran erinnern, daß dort der beschriebene Fehler zum Ausdruck kommt.

Nach intravenöser Injektion von Corydalin erhielten wir unter

anderen gleichen Versuchen durch Ausmessung der Kurven folgendes Resultat.

17. Aug. 1903. Kaninchen, 2,0 g.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm 1 mm = 10 mm Hg	Frequenz in 1 Min.	
0	105	3	—	—
5	105	3	228	—
11	100	3,5	228	—
14	95	3,5	228	0,04 Corydalin (phosphoric.) intravenös: Blutdruck sinkt allmählich unter geringer Verlangsamung u. Größer- werden der Pulse.
—	30	8	192	—
—	45	8,5	168	—
—	70	4	156	—
16	88	4	150	—
30	90	3,5	216	—
34	—	—	—	0,08 Corydalin (phosphoric.)
—	30	10,0	180	—
—	75	5,5	132	—
—	90	3,5	138	—
55	88	3,5	192	—

Betrachten wir diese Tabelle, so sehen wir als die am meisten ausgesprochene Wirkung eine Abnahme der Pulsfrequenz; da andere Versuche zeigten, daß dieselbe durch Atropin nicht aufgehoben wurde, so müssen wir diese Pulsverlangsamung auf eine Lähmung der muskulo-motorischen Apparate beziehen. Außerdem bemerken wir sofort nach der Injektion ein erhebliches Sinken des Blutdrucks und Zunahme der pulsatorischen Schwankungen. Das gleichzeitige Auftreten von Größerwerden der Pulse und Abnahme des Blutdruckes kann nur die Folge einer Gefäßerweiterung sein; auf das Bestehen einer solchen deutet auch hin der in der Kurve sichtbare dikrote Charakter der Pulswelle, indem die Rückstoßelevation verschoben wird und teilweise als isolierte Zacke auftritt. Ob nun neben der Gefäßerweiterung durch das Corydalin auch eine Abnahme der Herzkraft bewirkt werde, suchte ich auf indirektem Wege zu entscheiden. Einerseits schädigte ich das Herz vorher durch Chloralhydrat: nachdem die darauf folgende Unregelmäßigkeit der Herzaktion geschwunden, die Gefäße aber noch gelähmt waren, wurden 0,08 g Corydalin injiziert; darauf sank sofort der Blutdruck in allmählichem Fallen fast bis zur Nulllinie, und gleichzeitig nahm die Pulshöhe ab bis zum beinahe völligen Verschwinden derselben; hierauf trat entweder definitiver Herzstillstand ein, oder es folgte

noch vorher eine Reihe von Herzschlägen; oder aber das Herz erholte sich nach einer geraumen Periode unregelmäßiger Tätigkeit. Die beschriebenen Erscheinungen müssen wir auf eine direkte Lähmung des Herzmuskels zurückführen; da nun aber weder das Chloralhydrat allein, noch das Corydalin allein — bei den angewandten Dosen — diese Wirkung erzielen, wohl aber beide, wenn wir das Corydalin zu einer Zeit injizieren, wo das Herz noch unter der Chloralwirkung steht, so folgt, daß das Corydalin den Rest der Herzkraft, mit welchem das Chloralherz arbeitete, vernichtet. Es muß also das Corydalin, wenn auch in geringem Grade, den Herzmuskel direkt lähmen. Dieselbe Wirkung muß zutage treten, wenn wir das Herz zwingen, mit vermehrter Aufwendung von Kraft zu arbeiten; dies erreichte ich, indem ich einem Kaninchen Adrenalin injizierte, wodurch der Blutdruck von 92 mm Hg auf 150 mm Hg stieg und auf dieser Höhe erhalten blieb; sobald nun 0,08 g Corydalin injiziert wurden, sank der Blutdruck in den ersten 20 Sekunden auf 138 mm, dann trat unregelmäßige Herzaktion ein, und gleichzeitig fiel der Druck in steilem Abstieg fast bis zur Abszisse; das Herz vollführte in langen Pausen noch einzelne Schläge und stand dann still. Dies kann man meines Erachtens nur dadurch erklären, daß das Herz gegen den gesteigerten Druck insuffizient wurde.

Eine wesentliche Beeinflussung der Atmung konnten wir in keinem Falle bemerken; ebenso zeigten auch die Tiere nach Beendigung des Blutdruckversuches keine Anzeichen für eine eingetretene Narkose.

II. *Corybulbin*.

Das Corybulbin macht nur einen sehr geringen Bestandteil der in den Corydalisknollen enthaltenen Alkaloide aus; es steht dem Corydalin chemisch sehr nahe, indem das letztere ein Methylcorybulbin ist (5).

1. Versuche an Fröschen.

Das folgende Protokoll möge das allgemeine Vergiftungsbild veranschaulichen:

24. Juli 1903. *Rana tempor.* mit 24 g.

4 h. 18 m. 0,01 Corybulbin (lact. 1proz.) in den Bauchlymphsack; springt nach der Injektion nicht lebhafter wie vorher.

4 h. 22 m. Springt nicht mehr umher,

4 h. 23 m. Ein ungeschickter Sprung: fällt dabei auf den Rücken und wendet sich langsam um. Haltung normal; springt nach Entfernung der Glocke nicht fort.

- 4 h. 26 m. Haltung nicht mehr so aufrecht.
 4 h. 27 m. Erträgt Rückenlage; Atmung sistiert.
 4 h. 28 m. Auf mechanischen Reiz versucht er sich umzuwenden, was aber mißlingt; Kornealreflex etwas abgeschwächt.
 4 h. 35 m. Erträgt Rückenlage nach einigen schwachen Abwehrbewegungen; mechanischer Reiz: mattes Anziehen der betreffenden Extremitäten, bisweilen spontan Versuch, sich fortzubewegen, jedoch kein Sprung.
 4 h. 42 m. Unverändert.
 5 h. Sehr selten spontan Versuch einer Kriechbewegung; starkes Kneifen: mühsames Aufrichten und Versuch fortzukriechen; erträgt Rückenlage.
 5 h. 20 m. Spontan in 5 Minuten nichts; taktile wie chemische Reflexe erloschen.
 5 h. 30 m. Unverändert.
 6 h. 45 m. Unverändert; Herz schlägt noch.
 8 h. Tot vorgefunden.

Wie bei diesem Versuche, so treten auch bei anderen keine Anhaltspunkte für eine etwa durch die nicht ganz neutralisierte Lösung veranlaßte sensible Reizung auf. Im übrigen sieht man, daß das Corybulbin qualitativ nicht anders wie das Corydalin wirkt und ebenso wie jenes eine absteigende Lähmung des Gehirns und Rückenmarks bewirkt; daß der Angriff des Corybulbins zentral stattfindet, erhärteten Versuche, wo den vergifteten Fröschen die eine Art. iliac. unterbunden war.

Da bei den Experimenten zur Auffindung des allgemeinen Vergiftungsbildes auch eine Schädigung der Herztätigkeit bemerkt wurde, wurden Frösche, denen das Herz gefenstert war, vergiftet; dann machten wir folgende Beobachtungen.

17. August 1903. *Rana tempor.* mit 24 g.

- 5 h. 30 m. Gefenstert.
 5 h. 45 m. 28—27 As, Vs.
 5 h. 50 m. 27—27 As, Vs.
 6 h. 30 m. 28—28 As, Vs.
 6 h. 40 m. 28 As, Vs.
 6 h. 42 m. Muskarin in den Bauchlymphsack.
 6 h. 45 m. 22 As, Vs; Systolen kaum merklich, Herz prall gefüllt.
 6 h. 55 m. 17—17 As, Vs.
 6 h. 57 m. Vorhöfe stehen still; Ventrikel, prall gefüllt, schlägt noch. 0,02 mg Atrop. sulfur. in den Bauchlymphsack.
 6 h. 59 m. Vorhöfe arbeiten sichtbar.
 7 h. 24—26 As, Vs.
 7 h. 05 m. 29—30 As, Vs.
 7 h. 10 m. 29—30 As, Vs.
 7 h. 15 m. 30—29 As, Vs.
 7 h. 16 m. 0,01 Corybulbin (lact. 1 proz.) in den r. Seitenlymphsack.

- 7 h. 18 m. 29—29 As, Vs.
7 h. 22 m. 27—27 As, Vs; Vs schlaff und klein.
7 h. 25 m. 23—23 As, Vs.
7 h. 30 m. 20—20 As, Vs.
8 h. 18—18 As, Vs. Ventrikel schwach gefüllt.
8 h. 06 m. 0,01 Corybulbin (lact. 1 proz.) in den l. Seitenlymphsack.
8 h. 10 m. 17—17 As, Vs.
8 h. 15 m. 14—15 As, Vs. Herzaktion matt; diastolischer Charakter.
8 h. 22 m. 13—13 As, Vs.
8 h. 30 m. 7—7 As, Vs.
8 h. 45 m. 8—8 As, Vs. Vs leicht peristaltisch.
9 h. 6—6 As, Vs. Vs peristaltisch u. schwach; diastol. Charakter.
9 h. 30 m. In 30 Sekunden gezählt: 5 schwache, dann 1 energische As, welcher 1 Vs folgt; darauf schwache As, und zwar sind 20 beobachtet, ohne daß eine energische As oder eine Vs aufgetreten wäre; die energischen As erfolgen sehr selten, und es folgt ihnen nicht jedesmal eine Vs; eine solche wurde bis 9 h. 40 m. nur einmal gesehen.
9 h. 40 m. Ventrikel steht diastolisch still; auf schwachen mechanischen Reiz desselben erfolgt nichts, auf stärkeren eine energische As.

Das Corybulbin bewirkt also sehr bald eine langsam fortschreitende Abnahme der Frequenz; gleichzeitig sinkt die Kraft der Herz-tätigkeit, indem der Ventrikel bei im ganzen diastolischem Charakter sich nur schlaff zusammenzieht und ein kleines Volumen auswirft; darauf folgen Unregelmäßigkeiten im Rhythmus, indem Ventrikel-systolen ausfallen. In diesem Stadium bemerkt man auch, daß sowohl die Vorhofs- wie Kammerkontraktionen bisweilen von wechselnder Stärke sind; es folgt darauf eine Periode, welche in dem angeführten Versuche nicht beobachtet wurde, aber bei anderen deutlich war, wo allein der Vorhof schlägt, während der Ventrikel nur auf direkten Reiz sich kontrahierte; dann erfolgt Stillstand des Vorhofs ebenfalls in Diastole, und schließlich ist auch die anfangs noch erhaltene direkte Reizbarkeit geschwunden. Da vorherige Atropinisierung an dem Verlauf der Vergiftungserscheinungen nichts ändert, so sind dieselben von den Hemmungsapparaten sicher unabhängig; wir können sie also in gleicher Weise wie beim Corydalin erklären und als Folge der Schädigung der allgemeinen Reaktions-fähigkeit des Herzens auffassen.

Nur zwei Punkte, die gerade in dem angeführten Versuche beschrieben sind, möchte ich noch etwas eingehender berühren: erstens den Umstand, daß der Vorhof fortfährt, sich zu kontrahieren, während der Ventrikel stillsteht, aber noch direkt erregbar ist.

Wollen wir zur Erklärung des Phänomenes von der muskulären Theorie der Herzbewegungen ausgehen, so werden wir im Anschluß an

Engelmann eine negativ-dromotrope Wirkung des Giftes annehmen, d. h. eine Leitungshemmung (16); an einer anderen Stelle (20) weist er des Näheren darauf hin, daß die Tätigkeit des Ventrikels aufgehoben werden muß, wenn die Blockfasern für den vom Vorhof kommenden Reiz nicht mehr empfänglich sind, und daß diese Möglichkeit leicht eintreten kann, da schon normalerweise die Blockfasern sehr träge sind; daher hat es auch nichts Befremdendes, wenn an ihnen eine schädigende Wirkung des Giftes früher zum Ausdruck kommt, als an den übrigen Muskelfasern.

Der zweite Punkt, auf den ich aufmerksam machen möchte, geht aus der letzten Bemerkung des verzeichneten Protokolles hervor: wir ersen aus derselben, daß zu einer Zeit, wo die Muskulatur des Ventrikels auf einen stärkeren mechanischen Reiz (Druck mit einer stumpfen Spitze) nicht mehr mit einer sichtbaren Zuckung antwortete, dieser Reiz — auf die Kammer ausgeübt — aber eine Kontraktion der Vorhöfe auslöste. Ich erwähne diese Erscheinung, weil ich sie im Laufe meiner Untersuchung noch öfter beobachtet habe; die Möglichkeit eines Irrtums, wie sie nach Muskens (21) bei bloßer Inspektion des Herzens vorkommen könnte, halte ich für ausgeschlossen, denn die kleinste Kontraktion würde sich durch eine sichtbare Veränderung des Lichtreflexes der Herzoberfläche zu erkennen geben. Die Erscheinung führe ich nur als eine Beobachtung an, ohne eine Erklärung dafür geben zu wollen; bei dieser wäre auf alle Fälle zu berücksichtigen, daß Gehirn und Rückenmark noch vorhanden waren, und daß nur der Vagus ausgeschaltet war.

2. Versuche an Warmblütern.

Ein Meerschweinchen, welches 0,35 g pro kg subkutan erhielt, zeigte, soweit sichtbar, vollkommen normales Verhalten; ein anderes, welchem 0,105 g pro kg injiziert wurden, starb unter den Erscheinungen von Herzschwäche, nachdem vorher sich Anzeichen von Nar-kose eingestellt hatten. Bei einem Kaninchen von 1,5 kg waren 0,05 g Corybulbin subkutan unwirksam. Eine Katze, die vergiftet wurde, zeigte folgendes Verhalten:

19. September 1904. Katze, w., 930 g.

- 4 h. 45 m. Respiration 48.
- 4 h. 53 m. 0,1 Corybulbin (lact. 1proz.) subkutan.
- 4 h. 56 m. Respiration 56; das Kätzchen, welches vorher lebhaft war, sitzt jetzt still in einer Ecke.
- 5 h. Reflexe vorhanden; kriecht bisweilen herum, geht nie.
- 5 h. 05 m. Ist nicht mehr zutraulich.

5 h. 30 m. Sitzt noch immer etwas schläfrig da; Reflexe erhalten.

5 h. 45 m. Respiration 48; diese Unlust zu Bewegungen verliert sich bald; ein anderes Symptom war nicht zu bemerken.

Bei einer anderen von 1 kg, welche ebenfalls 0,1 kg Corybulbin subkutan erhielt, bemerkten wir, wie bei der beschriebenen, auch nur eine Abnahme an Lebhaftigkeit. Aus den mitgeteilten Daten geht hervor, daß das Corybulbin ein wenig wirksamer Körper ist; es scheint, als wenn es in größeren Dosen narkotisch wirkt.

Auch die intravenösen Injektionen zeigen uns diese Base als ein schwaches Gift; bei dieser Art der Applikation wurde die saure Reaktion der Lösung, soweit wie überhaupt möglich, abgestumpft und bis zu dem in der Tabelle eingegebenen Volumen ausgefüllt; wir erhielten so folgendes Resultat:

22. September 1903. Kaninchen, w., 2,4 kg.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm 0,5 mm = 10 mm Hg	Frequenz in 1 Min.	
4	80	1,5	240	—
12	80	1,75	252	—
12. 8—12.27	—	—	—	3 ccm 1proz. Coryb. lact. ad 8 ccm.
13	80	2	252	—
15	75	1,75	252	—
30	80	1,5	252	—
30.24—30.47	—	—	—	3 ccm 1proz. Coryb. lact. ad 8 ccm.
30.50	55	1,5	240	—
31.25	70	2	216	—
39	70	1,75	228	—
44	—	—	—	0,01 Atrop. sulfur.
46	66	1,75	240	—
54	70	1,5	252	—
54. 7—54.30	—	—	—	3 ccm 1proz. Coryb. lact. ad 8 ccm.
54.52—55.4	—	—	—	—
55. 9	55	2	—	—
55.30	80	1,5	204	—
56	75	1,75	180	—
57	75	1,75	192	—
61	70	1,5	210	Vollkommene Erholung.

Wie man sieht, bewirkt auch das Corybulbin, freilich erst nach Einführung von großen Dosen, beim Warmblüter eine geringe Frequenzabnahme des Herzens, welche auch nach Atropinisierung auftritt und daher auf eine Lähmung der muskulo-motorischen Apparate hindeutet. Die Schwankungen des Blutdrucks sind so wenig ausgesprochen, daß sie keinen berechtigten Schluß auf Veränderungen der Herzkraft und der Gefäße zulassen. Im allgemeinen aber hat

es den Anschein, daß das Corybulbin qualitativ in seiner Wirkung dem Corydalin ähnlich ist.

III. Isocorybulbin.

Mit der uns überlassenen Menge konnten nur die beiden untenstehenden Versuche angestellt werden.

A. Froschversuch.

24. September 1903. *Rana tempor.* m. 25 g.

11 h. 18 m. 0,01 Isocorybulbin (lact. 1proz.) in den Bauchlymphsack; springt eine kurze Zeit nach der Injektion lebhaft herum.

11 h. 40 m. Saß bisher ruhig in normaler Haltung; macht jetzt Brechbewegungen.

11 h. 45 m. Brechbewegungen.

11 h. 55 m. Hin und wieder Brechbewegungen, wobei er lebhaft umherspringt; in den Pausen platte Bauchlage. Läßt sich auf den Rücken legen; Atmung sistiert; Berühren: keine Reaktion; Kneifen der Zehen hat Anziehen des betroffenen Beines zur Folge und einige stoßende Atemzüge.

12 h. 15 m. Fehlen der willkürlichen Bewegungen; erträgt Rückenlage; Reflexe erhalten, bisweilen beantwortet mit Umdrehungsversuchen.

12 h. 20 m. 0,01 Isocorybulbin (lact. 1proz.) in den Rückenlymphsack.

12 h. 40 m. Reflexe abgeschwächt.

12 h. 50 m. Reflexe nahezu erloschen.

B. Blutdruckversuch am Warmblüter.

25. September 1903. Kaninchen, w., 1,83 kg.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm 0,5 mm = 10 mm Hg	Frequenz in 1 Min.	
0	85	2,25	252	—
40	80	2,5	288	—
40.13—40.33	—	—	—	2 ccm. 1proz. Isocor. lact. ad 5 ccm.
41	95	2	252	—
44	90	1,5	180	Tier unruhig.
51	85	2,25	252	—
68	75	2,5	300	—
68.26—68.56	—	—	—	4 ccm 1proz. Isocorybulbin. lact. ad
69.26—69.43	—	—	—	8 ccm.
70	100	2	204	—
72	100	2,5	162	—
73	95	2,25	168	—
74	—	—	—	0,01 Atrop. sulfur.
75	80	1,25	228	—
76	90	1,2	228	—
78	85	1,25	216	—
80	85	1,25	222	—
85	90	1,5	240	—
89	75	2	264	—
96	68	2,5	288	Erholt sich vollkommen.

Die beiden angestellten Versuche lassen mit Wahrscheinlichkeit erkennen, daß das Isocorybulbin ebenfalls nur in sehr großen Dosen wirksam ist; und es scheint, daß es dem Corybulbin ähnlich wirke.

IV. *Corycavamin*.

Dieses Alkaloid steht in chemischer Beziehung dem Papaverazenalkaloid Protopin sehr nahe, denn einerseits könnte es, wie man aus dem Vergleich ihrer Formeln $C^{21}H^{21}NO^5$ und $C^{20}H^{19}NO^5$ sieht, das erste Homologe des letzteren sein, andererseits sind beide frei von Methoxyl- und jedenfalls auch Hydroxylgruppen. Diese Ähnlichkeit ist bemerkenswert, da das Protopin, welches als das Leitalkaloid der Papaverazen und Fumariazen angesehen wird, bisher unter den Corydalisalkaloiden nicht aufgefunden wurde und eben möglicherweise bei der *Corydalis cava* durch das Corycavamin vertreten wird (Gadamer).

1. Versuch an Fröschen.

Das Corycavamin ist merklich wirksamer als die Alkaloide der Corydalingruppe; schon 0,005 g führen unter schnell zunehmenden Vergiftungserscheinungen den Tod herbei.

In der Art seiner Wirkung ist es ebenfalls wesentlich verschieden von den bisher beschriebenen Giften; im Beginne haben wir allerdings auch hier die morphiumartige Narkose, dann aber treten sehr lebhaft klonische, vorübergehend auch tonische Zuckungen in der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur auf; diesem Stadium, welches bei größeren Dosen sehr kurz sein kann, folgt dann ein Aufhören aller spontanen Bewegungen mit Erlöschen der Reflexe; darauf verlieren auch die Muskeln ihre direkte Erregbarkeit, und es tritt der Tod ein. Die klonischen Zuckungen treten in mehr oder weniger langen Pausen spontan auf, d. h. ohne erkennbaren äußeren Grund; gleichzeitig erscheinen die von den Extremitäten her ausgelösten sensiblen Reflexe abgeschwächt und leicht erschöpfbar, wenn sie nicht — was bisweilen geschieht — mit klonisch-tonischen Krämpfen zusammentreffen. Daß diese Erscheinungen nicht Folge des Reizes sind, sondern nur scheinbar reflektorisch, geht mit großer Wahrscheinlichkeit aus folgendem hervor: wenn der Teller, auf welchem der Frosch lag, in kurzen regelmäßigen Zwischenräumen stark erschüttert wurde, so erhielt man z. B. bei dem ersten Reiz Andeutung eines Fluchtversuches (abgeschwächter Reflex), bei dem zweiten nichts und so eine Zeit fort, dann eine klonisch-tonische Zuckung, dann wieder eine geraume Zeit nichts, dann eine klonisch-tonische Zuckung.

Zur Illustration der Vergiftungssymptome diene das folgende Beispiel:

15. Juni 1903. *Rana escul.* m. 30 g.

5 h. 40 m. 0,005 Corycavamin (phosphor. 1proz.) in den Bauchlymphsack.

5 h. 52 m. Erträgt Rückenlage.

5 h. 55 m. Spontan intermittierendes Rückwärtsbeugen des Kopfes, schnappende Bewegungen des Maules, Pronieren und Supinieren der Hände, klonische Krämpfe der unteren Extremitäten (in den Pausen bisweilen fibrilläre Zuckungen); Kneifen der Schwimmbaut: schwache Beugung im Kniegelenk, zuweilen auch Streckung; bald darauf spontan eine energische Streckung.

6 h. 02 m. Kneifen der Schwimmbaut: schwache Beugung im Kniegelenk.

6 h. 05 m. Kneifen der Finger: wackelnde Bewegung der Hände.

6 h. 15 m. Spontan kräftige klonische Krämpfe und Wackelbewegungen; Reflexe wie vorher.

6 h. 30 m. Kneifen der Schwimmbaut: nichts; Kneifen der Finger: meistens fibrilläre Zuckungen der Armmuskeln; spontan wackelnde Händebewegungen, Spreizen der Zehen, klonische Krämpfe.

7 h. 20 m. Spontan nichts zu bemerken: Atmung sistiert; Kneifen der Schwimmbaut: fibrilläre Zuckungen.

7 h. 50 m. Keine Reflexe: Muskel direkt erregbar.

Die klonischen Erscheinungen treten besonders charakteristisch in den hinteren Extremitäten auf, wo sie als abwechselndes Beugen und Strecken im Kniegelenk erscheinen; ich möchte sie als Tret- oder Steigbewegungen bezeichnen; es sei bemerkt, daß bisweilen dadurch, daß der Zustand der Extension etwas länger andauert als der der Flexion, ein tonisches Aussehen der Zuckung resultiert. In den vorderen Extremitäten haben die Bewegungen mehr choreatischen Charakter, sie bestehen teils in Supinieren und Pronieren, teils auch in Greifbewegungen; am Rumpfe sehen wir die intermittierenden Muskelkontraktionen sehr deutlich in der Nacken- und Maulmuskulatur. In den Pausen bemerkt man sehr häufig fibrilläre Zuckungen. Das Vergiftungsbild hat sehr große Ähnlichkeit mit dem nach Karbolsäureinjektion auftretenden Symptomenkomplex (22). Durch Unterbindungsversuch überzeugten wir uns, daß das Zentralnervensystem allein an dem Zustandekommen der Erscheinungen beteiligt ist und zwar nicht der aufnehmende sensible Teil, wie höchstwahrscheinlich schon aus dem Verhalten der Reflexe hervorgeht. Nunmehr handelte es sich darum, zu entscheiden, ob der Erregungszustand im Rückenmarke selbst lokalisiert ist, oder ob die Erregung des Rückenmarkes seinen motorischen Elementen durch

höhergelegene übergeordnete Stationen des zentralen Nervensystems übermittelt würde. Diese Frage konnte ich beantworten durch Versuche, bei denen das Rückenmark und Gehirn auf verschiedener Höhe durchschnitten wurde; die Trennung geschah mit einem feinen heißen Messerchen, nachdem die betreffende Stelle in einem zur vollkommenen Orientierung genügenden Umfange freigelegt war. Es wurde mit der Vergiftung solange gewartet, bis der Frosch außer den sich ergebenden Ausfallserscheinungen normales Verhalten zeigte. Wir fanden so ganz unzweideutig, daß bei einem Frosch, dem das Rückenmark hinter der Medulla oblongata durchschnitten ist, die charakteristischen spontanen klonischen Zuckungen nicht auftreten, und daß für ihr Zustandekommen der Bezirk wesentlich ist, welcher zwischen dem kaudalen Winkel der Rautengrube und dem hinteren Rande der Thal. optici liegt. Es ist möglich, daß in zweiter Linie eine Affektion der spinalen motorischen Elemente in Betracht zu ziehen ist. Jedenfalls wäre dies aber bei dem Zustandekommen der Vergiftung erst von sekundärer Bedeutung, denn das wesentliche ist doch die ohne äußeren Grund erfolgende Verknüpfung der verschiedensten Muskelgebiete zur Aktion.

Bei der der Corycavaminvergiftung sehr ähnlichen Karbolintoxikation nimmt Baglioni (23) als Ursache der klonischen Zuckungen eine Steigerung der Erregbarkeit „der motorischen Mechanismen der Vorderhörner“ an, „die klonischen Zuckungen sind lediglich eine Folge des von der Karbolsäure affizierten Rückenmarkes“.

Baglioni scheint mir die von ihm für die Karbolsäure nachgewiesene Veränderung der Vorderhornzellen im Rückenmark bei der Erklärung des Wesens dieser Vergiftung zu sehr in den Vordergrund zu stellen. Zur Begründung meiner Ansicht führe ich die beiden folgenden von ihm angestellten Versuche an:

1. Betupft er den oberen Teil des Rückenmarkes und den unteren Teil der Medulla oblongata, so erhielt er klonische Zuckungen nicht nur in dem Gebiete der Kopf-, Augen- und Halsmuskeln, sondern auch in den Vorder- und Hinterextremitäten, und zwar spontan wie auf Reizung des Trigeminusgebietes, während die Reflexe von den Extremitäten her normal waren.

2. Wenn er einem in Karbolsäurekrämpfen liegenden Frosch die Medulla oblongata quer durchtreunte (genauere Angabe der Stelle fehlt), so hören die klonischen Zuckungen auf; nach eingetretener Erholung „treten auf Reizung hin auch die klonischen Zuckungen wieder auf, aber ihrer Natur nach kaum zu erkennen“, „nur durch andauernden Reiz erhält man deutlichere klonische Zuckungen“, „auf einzelne kurze Reize erhält man nur einzelne Zuckungen, deren klonische Natur sich nicht erkennen läßt“, nach durchtrennter Medulla erhält man „von selbst keine einzige klonische Zuckung“.

Aus Versuch 1 geht hervor, daß diese lokale Veränderung gar nicht

nötig ist, sondern daß bei intaktem Rückenmark durch lokale Veränderung der Medulla oblongata allein solche Karbolsäurekrämpfe ausgelöst werden. Wenn nun weiter Versuch 2 uns demonstriert, daß bei einem mit Karbol vergifteten Frosch nach Durchschneidung der Medulla spontan überhaupt keine klonischen Zuckungen erfolgen, die ihrer Natur nach als solche zu erkennen sind, so dürfte doch das wahrscheinlichere sein, daß außer der Medulla spinalis auch und vielleicht als der wesentlichste Angriffspunkt das motorische Sammelzentrum der Medulla oblongata in Betracht kommt, sowie es mir bei der äußerlich sehr ähnlichen Corycavaminvergiftung der Fall zu sein scheint. Zudem ist ja von Heubel (24) experimentell nachgewiesen, daß im hinteren Teil der Rautengrube ein Bezirk vorhanden ist, dessen Reizung allgemeine klonische und tonische Krämpfe der Körpermuskulatur veranlaßt (Krampfbereich). Diese Sammelstation für sämtliche tiefer gelegenen motorischen Zellen des Rückenmarkes benutzt auch Verworn zur Erklärung des allgemeinen Reflex-tonus (25).

Am Herzen ruft das Corycavamin einen diastolischen Charakter seiner Tätigkeit und Frequenzzunahme hervor, außer den Störungen des Rhythmus (Gruppenbildung, Frequenzhalbierung) und der systolischen Energie; der Stillstand des Herzens erfolgt in Diastole. Als Beleg für unsere Angaben diene folgendes Protokoll:

19. Juni 1903. *Rana tempor.* m. 20 g.

- 11 h. Herz gefenstert.
- 11 h. 15 m. 21—20 As, Vs.
- 11 h. 25 m. 20—20 As, Vs.
- 11 h. 29 m. 0,005 Corycavamin (phosphor. 1proz.) in den Lymphsack des rechten Oberschenkels.
- 11 h. 32 m. 20—20 As, Vs, diastolischer Charakter.
- 11 h. 34 m. Frequenzhalbierung.
- 11 h. 36 m. Halbierung verschwunden; Frequenz verlangsamt; deutlich diastolischer Charakter
- 11 h. 38 m. 6 As; Halbierung.
- 11 h. 45 m. 6—4 As, Vs, zwischen den einzelnen Herzrevolutionen eine Pause, in welcher alle Teile des Herzens in Diastole stehen.
- 11 h. 55 m. Vd 1 erfolgt seit Beginn der Verlangsamung peristaltisch.
- 12 h. 05 m. 7—7 As, Vs, pralle Diastole; Systole sehr schwach (Vd 2 kaum bemerkbar).
- 1 h. 30 m. 8—8 As, Vs, ausgesprochen diastolischer Typus, jedoch fehlt die pralle Füllung.
- 5 h. 30 m. 4—3 As, Vs.
- 9 h. 30 m. 3—4 As, Vs.

Die Erscheinungen kommen unabhängig von den Hemmungs- vorrichtungen des Herzens zustande, da sie auch bei Ausschaltung derselben durch Atropin sich entwickeln. Abgesehen davon, daß sie viel schneller und intensiver eintreten, gleichen sie den von Corydalin bewirkten Symptomen.

2. Versuche an Warmblütern.

Auch bei den Warmblütern erweist sich das Corycavamin als ein ausgesprochenes Krampfgift, wie man aus den angeführten Versuchen ersehen kann:

a) 12. Juni 1903. Meerschweinchen, m., 500 g.

6 h. 0,01 Corycavamin (phosphor. 1 proz.) subkutan.

6 h. 15 m. Macht spontan Kaubewegungen, hebt den Kopf an, fällt auf die Seite und macht lebhafte Laufbewegungen mit den vorderen und hinteren Extremitäten.

6 h. 17 m. Sitzt wieder ruhig atmend da.

6 h. 18 m. Beim Anfassen des Tieres treten ebenfalls die geschilderten Erscheinungen auf.

6 h. 20 m. Es treten nunmehr in kurzen Pausen sehr heftige Anfälle von Laufbewegungen auf, so daß es bisweilen buchstäblich durch den Käfig geschleudert wird; in den Zwischenräumen liegt es mit beschleunigter röchelnder Atmung und andauernden Nagebewegungen da.

7 h. Unverändert.

7 h. 40 m. Sitzt aufrecht da mit anhaltenden Kaubewegungen; plötzlich richtet es sich auf und ein Anfall erfolgt.

7 h. 50 m. Geht tastend im Käfig umher, dabei Nagebewegungen machend; Kneifen eines Ohres: Schütteln mit dem Kopfe.

8 h. 45 m. Geht noch immer lebhaft kauend umher; bisweilen steht es still und nimmt den Kopf hoch; jedoch wird kein Anfall mehr beobachtet.

13. Juni 1903 morgens: nichts Anormales zu bemerken. Erholt sich vollkommen.

b) 12. September 1903. Kaninchen, w., 1,3 kg.

3 h. 47 m. 38,5° C. in ano.

3 h. 54 m. Respiration 50,2.

3 h. 58 m. 0,04 Corycavamin (phosphor. 2 proz.) subkutan.

4 h. 03 m. Richtet sich spontan auf den Vorderbeinen auf, nimmt den Kopf hoch und hüpfte hoch empor.

4 h. 06 m. Heftiger Anfall von Laufbewegungen, wobei es durch den Käfig geworfen wird.

4 h. 10 m. 38,5° C. in ano. Es folgen jetzt in kurzen Intervallen Anfälle von intensiven Laufbewegungen, dazwischen bisweilen Streckstöße in den hinteren Extremitäten; in den Pausen liegt das Tier, ununterbrochen mit den Zähnen knirschend, auf der Seite.

5 h. 15 m. Die einzelnen Pausen werden etwas länger; das Tier versucht, sich bisweilen aufzurichten.

5 h. 30 m. 32,8 C. in ano. Kneifen reaktionslos ertragen.

5 h. 45 m. Die Anfälle erfolgen nur noch selten und weniger intensiv; auch das Zähneknirschen läßt nach; liegt meistens ruhig atmend auf der Seite. Kornealreflex vorhanden.

6 h. 31,1° C. in ano. Wird mit Watte zugedeckt.

6 h. 30 m. Hat sich bei den noch selten auftretenden Zappelbewegungen aus der Watte entfernt. Respiration 52.

8 h. Tot vorgefunden.

c) 12. September 1903. Katze, w., 1,16 g.

11 h. 58 m. Respiration 8—10,4.

11 h. 59 m. 0,04 Corycavamin (phosphor. 2 proz.) subkutan.

12 h. 05 m. Augen sehen stark glänzend aus; Kotentleerung.

12 h. 06 m. Heftiger epileptiformer Anfall; als die klonischen Zuckungen abklingen, treten bei gestreckten vorderen Extremitäten noch einige kurze Streckstöße in den hinteren Extremitäten auf. In der Folge häufen sich die Anfälle in kurzen Zwischenräumen; während zu Beginn der ersten Anfälle die Katze miaute, tritt dies später nicht mehr ein. Dem Tiere steht dicker Schaum vor dem Munde, der Speichel fließt tropfenweise; die Pfoten schwitzen sehr stark.

1 h. 24 m. Noch immer treten Anfälle auf.

1 h. 32 m. Unverändert. Tier liegt auf der Seite; auch die belichteten Pupillen bleiben weit.

1 h. 40 m. 32,8° C. in ano.

1 h. 48 m. Reflektorisch sind keine Anfälle auszulösen.

3 h. 15 m. Anfälle noch immer vorhanden.

4 h. 50 m. Unverändert. 32,2° C. in ano.

4 h. 53 m. 1 cc 20 proz. Chloralhydrat.

5 h. 02 m. 1 cc 20 proz. Chloralhydrat subkutan; das Tier wird auf ein Warmwasserkissen gelegt und mit Watte zugedeckt.

5 h. 06 m. Die klonischen Zuckungen haben aufgehört; es erfolgen in regelmäßigen Zwischenräumen in beiden hinteren Extremitäten kurze krampfartige Stoßbewegungen.

5 h. 15 m. Auch diese Zuckungen werden seltener.

5 h. 35 m. Das Tier liegt ruhig ohne Zuckungen da.

6 h. 10 m. 34° C. in ano.

6 h. 30 m. Aus der Watte herausgenommen, wird es tot vorgefunden; es besteht keine Starre der Muskulatur.

Das ganze Symptomenbild der Corycavaminvergiftung beim Warmblüter wird also durch tonisch-klonische Konvulsionen beherrscht, welche den Krämpfen des epileptischen Anfalles ungemein ähnlich sind; dabei besteht — in ausgeprägter Weise bei den Katzen — reichliche Tränen- (glänzende Augen) und Speichelsekretion, heftige Kaumuskelkrämpfe bei Meerschweinchen und Kaninchen. Die Reflexerregbarkeit läßt sich natürlich in den Pausen zwischen den einzelnen Attacken nur schwer beurteilen, da die intensiven Krämpfe am unversehrten Tiere zur Erschöpfung und Ermüdung des Rückenmarkes führen müssen; eine wesentliche Steigerung derselben scheint jedoch nicht vorhanden zu sein. Zudem haben die Krämpfe ausgesprochenenmaßen den Charakter spontanen Entstehens; und da die Bewegungen meistens gut koordiniert auftreten, so dürfen wir

mit großer Wahrscheinlichkeit ihr Zustandekommen zurückführen auf einen durch das Corycavamin hervorgerufenen Zustand abnormer Reizung einer Sammelstation der spinalen motorischen Elemente, also eines Zentrums, welches nicht im Rückenmark gelegen ist. Auch für die dieser Vergiftung außerordentlich ähnlichen Erscheinungen der Intoxikation mit den Methyl- und Äthylestern der Morphoxylessigsäure und ihrer Homologen hat Barnes (26) den Angriffspunkt des Giftes im Hirnstamm nachgewiesen, während Gottlieb (27) bei der ebenfalls sehr ähnlich, wenn auch nicht ganz übereinstimmend verlaufenden Pikrotoxinvergiftung auch eine Beteiligung des Rückenmarkes gefunden hat.

Diese beiden Krampfgifte unterscheiden sich ja auch noch in anderen Punkten voneinander: die Ester der Morphoxylessigsäure haben nach Barnes weder auf das Herz und die Gefäße, noch auf die vasomotorischen Zentren irgendwelchen Einfluß, während für das Pikrotoxin und das ihm nahestehende Cikutoxin Böhm (28) nachgewiesen hat, daß diese Gifte auch auf den Vagusursprung und auf die vasomotorischen Zentren einwirken. Um auch in dieser Beziehung einen Anhaltspunkt für die Wirkungsweise des Corycavamins zu bekommen, haben wir den Einfluß desselben auf den Blutdruck des Kaninchens untersucht. Bei intravenöser Injektion von 0,02 g der Base sank in einem Falle sofort der Blutdruck allmählich ab unter starker Verlangsamung des Herzschlages; dann erfolgte Stillstand des Herzens. In einem anderen Experimente, wo das Gift subkutan gegeben wurde, erhielten wir die umstehende Tabelle — das Kaninchen war kurarisiert, jedoch nicht bis zur vollkommenen Lähmung der motorischen Nervenendigungen, so daß die Krämpfe nicht ganz aufgehoben wurden, aber doch sehr stark abgeschwächt zur Erscheinung kamen (siehe umstehende Tabelle).

Dieser Versuch zeigt uns, daß das Corycavamin jedenfalls nicht, wie das Cicutoxin, eine anhaltende Steigerung des Blutdruckes hervorruft, daß aber während der Anfälle eine bedeutende Zunahme desselben und eine Verlangsamung der Herztätigkeit eintritt; es liegt die Annahme sehr nahe, daß diese Erscheinungen zentralen Ursprunges sind. Abgesehen von diesen vorübergehenden Änderungen neigt der Blutdruck zu einer ganz allmählich erfolgenden Abnahme; da gleichzeitig die Pulshöhen und die Frequenz denselben Charakter bieten, und die Verlangsamung durch Atropin nicht aufgehalten wird, wird man diese Symptome höchstwahrscheinlich auf eine auch bei subkutaner Injektion erfolgende, wenn auch nur schwache Schädigung des Herzens selbst zurückführen können. Dafür, daß das Herz

15. September 1903. Kaninchen, m., 2,1 kg.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm 0,5 mm = 10 mm Hg	Frequenz in 1 Min.	
5	70	1,25	216	—
9	—	—	—	0,5 cem 1proz. Kurare intravenös.
21	—	—	—	do.
27	—	—	—	Künstliche Atmung.
36	72	1,5	264	—
40	75	1,25	252	—
41	—	—	—	0,04 Corycavin (phosphor. 2-proz.) subkutan.
43	72	1,25	240	—
50	70	1	228	—
56	78	0,8	192	—
58	92	1,25	192	Während eines Anfalles.
60	86	1	204	Ruhig.
63	75	1	192	—
76	—	—	—	Beginn eines Anfalles: Blutdruck steigt an.
76.30	100	2	108	Typische Vaguspulse.
79	98	0,75	192	Zappelt noch.
114	64	1	228	Ruhig.
148	50	1	240	—
150	—	—	—	0,01 Atrop. sulf. intravenös.
155	50	1	240	—
170	50	0,75	234	—
176	55	0,75	234	—
177.10—177.29	—	—	—	0,02 Corycavin (phosphor. 2-proz.) intravenös.
177.35	35	1,25	228	—
178.30	35	1	228	—
179.30	40	0,5	192	—
181	40	0,5	202	—
186	35	1	180	Zappelt.
194	45	1	216	Erstickung: unter hochgradiger Verlangsamung sinkt der Blutdruck zur Abszisse.

stark geschädigt war, scheint auch der Umstand zu sprechen, daß wir bei der Erstickung keine Blutdrucksteigerung, sondern sogleich eine Abnahme bekamen.

V. Corycavin.

1. Versuche an Fröschen.

Dieselben lehrten uns, daß das Corycavin auf die Kaltblüter in derselben Weise wirkt, wie das Corycavin: der gleiche Symptomenkomplex kehrt hier wieder. Auch hier zeigten uns Versuche, bei denen die Claude Bernardsche Ligatur angelegt war, daß der Angriffspunkt des Giftes zentral liegt; aus Durchschneidungsver-

suchen müssen wir ferner folgern, daß die Erscheinungen ebenso wie beim Corycavin zustande kommen.

Am Herzen sieht man außer der Verlangsamung die schon des öfteren beschriebenen Störungen der Energie und des Rhythmus der Systolen; hierbei ist ebenfalls eine Vaguswirkung unbeteiligt, denn auch nach Atropinisierung treten alle Erscheinungen unverändert auf,

2. Versuche an Warmblütern.

Bei den Warmblütern sind die hervorstechendsten Symptome der Corycavinvergiftung gleichfalls Krampfanfälle. Ein Meerschweinchen, 465 g schwer, bot nach subkutaner Injektion von 0,01 g die gleichen Erscheinungen wie das mit Corycavin vergiftete; es erholte sich ebenfalls von den heftigen epileptiformen Krämpfen. Dieselbe Übereinstimmung finden wir bei einem Kaninchen, welches auf 0,4 Corycavin — es wog 1,2 kg — reagierte mit vermehrter Speichelsekretion, lebhaftem Zähneknirschen und sehr heftigen Laufbewegungen; diese traten periodisch auf, in den Zwischenräumen saß das Kaninchen meistens hockend da; Störungen in der Reflexerregbarkeit waren nicht zu bemerken; das Tier erholte sich. Bei einer Katze von 1 kg riefen 0,02 g Corycavin außer gesteigerter Tränen- und Speichelsekretion keine augenfälligen Erscheinungen hervor; bei einer stärkeren Vergiftung bot sie folgendes Bild:

7. September 1903. Katze, w., 1 kg.

- 4 h. 40 m. 0,04 Corycavin (phosphor. 0,5 proz.) subkutan.
- 4 h. 45 m. Respiration 36.
- 4 h. 50 m. Die Augen sehen sehr glänzend aus, der Speichel tropft aus dem Maule, obwohl das Tier fortwährend schluckt.
- 4 h. 55 m. Epileptiformer Anfall, welcher in einige kurze Streckstöße der hinteren Extremitäten ausklingt; Pupillen sind stark erweitert.
- 4 h. 56 m. Noch ein Anfall.
- 4 h. 57 m. Richtet sich auf und miaut; Pupillen von mittlerer Weite.
- 5 h. 04 m. Erbrechen.
- 5 h. 06 m. Überaus heftiger Anfall.
- 5 h. 08 m. Sitzt wieder aufrecht.
- 5 h. 12 m. Abermals Erbrechen.
- 5 h. 22 m. Wird unruhig, schaut andauernd umher, zuckt bisweilen ganz leicht und miaut; dann erfolgt plötzlich:
- 5 h. 25 m. ein Anfall; in der nächsten Stunde wurden 30 Anfälle beobachtet; dieselben verliefen alle in der Weise, daß ruckartig eine Streckung der Extremitäten auftrat, darauf sehr schnelle Laufbewegungen erfolgten, die allmählich langsamer wurden; dann richtete das Kätzchen jedesmal sich wieder auf, miaute bisweilen und versuchte auch umherzugehen, wobei sie sich unsicher verhielt und schwankte. Der nächste Anfall wurde sehr oft eingeleitet durch eine deutlich zu bemerkende Un-

ruhe des Tieres. Die Reflexe sind in den Krampfpausen erhalten, nicht gesteigert und beeinflussen in keiner Weise das Auftreten der Krämpfe. Die Pupillen sind während des Anfalles weit und starr, in den Pausen nicht wesentlich verändert: während einmal die Pupillen eine längere Zeit hindurch konstant sehr grell beleuchtet wurden, bemerkte man schon zur Zeit der dem Anfall vorangehenden Unruhe die Pupillen sich erweitern, während des Anfalles so verharren, und sobald das Tier sich aufrichtete, sich wieder kontrahieren. Die Atmung ist in den Pausen regelmäßig, vielleicht etwas vertieft, nicht beschleunigt.

6 h. 22 m. Letzter Anfall. Speichelfluß noch immer vorhanden.

6 h. 30 m. Die Katze geht fortwährend unsicher und schwankend an den Wänden des Käfigs umher. Als die eine Glasscheibe zur Hälfte weggezogen wurde, zeigte die Katze dennoch nicht das Bestreben, den Käfig zu verlassen, sondern setzte unbekümmert ihre Wanderung fort. Das Tier wird aus dem Käfig herausgenommen: es geht schwankend in der Stube umher und zeigt eine sehr merkwürdige Eigenschaft, indem es sich durch die Schuhe des Untersuchers oder durch ein Handtuch so fixieren läßt, daß es diesen Gegenständen, falls sie in ihrem Gesichtskreis bewegt werden, in deren Bewegungsrichtung folgt; stellt man ihr dabei einen Kasten in den Weg, so klettert sie über denselben hinweg.

7 h. Sie wird auf einen hohen Tisch gesetzt, tastet fortwährend am Rande umher, verliert bisweilen das Gleichgewicht und fällt.

7 h. 30 m. Im Käfig dieselbe Unruhe wie vorher; stellt man den Futternapf mit Milch in eine Ecke, so geht sie durch denselben hindurch, ohne die Milch anzurühren.

9 h. Läuft noch immer im Käfig umher. Nächsten Morgen erholt.

Vergleicht man dieses Vergiftungsbild mit dem der Corycavaminvergiftung einer Katze, so besteht in der Form der Anfälle keine Verschiedenheit; jedoch scheint insofern eine Differenz vorhanden zu sein, als bei der Corycavinintoxikation in den Pausen das Bewußtsein zurückkehrte und meistens eine — wenn man so sagen darf — aurea den Anfall einleitete. Die motorische Unruhe, welche wir hier nach Aufhören der Anfälle sehen, konnten wir dort nicht beobachten, da die Corycavaminvergiftung ja tödlich verlief.

Auf den Blutdruck wirkt das Corycavin augenscheinlich in derselben Weise ein wie das Corycavamin: nach intravenöser Injektion von 0,01 g der Base erhielten wir bei einem Kaninchen von 2 kg unter sofortigem Sinken des Blutdruckes und Verlangsamung der Pulsfrequenz in drei Minuten Stillstand des Herzens; bei subkutaner Injektion beobachteten wir auch eine durch Atropin nicht aufhaltbare allmählich zunehmende Verlangsamung der Herzaktion, während der Blutdruck im allgemeinen nicht wesentlich beeinflußt wurde, nur während eines Anfalles stieg derselbe wie beim Corycavamin.

VI. Bulbocapnin.

1. Versuche an Fröschen.

Bei diesen wurde nur die Wirkung von 0,02 und 0,01 g der Base untersucht und von einer Prüfung nicht tödlicher Dosen abgesehen, da die genannten Mengen ein charakteristisches Bild hervorriefen.

Das erste Symptom, das wir bei den vergifteten Fröschen bemerkten, ist eine morphiumpartige Narkose; gleichzeitig sind in den meisten Fällen die Reflexe ein wenig abgeschwächt; dann treten Erscheinungen auf, welche das nachstehende Protokoll des näheren anführt:

28. Februar 1903. *Rana tempor.* m. 30 g.

12 h. 20 m. 0,02 Bulbocapnin (phosphor. 2 proz.) in den Bauchlymphsack.

12 h. 44 m. Vergeblicher Versuch, sich aus passiver Rückenlage umzuwenden, benutzt dazu nur die hinteren Extremitäten, während die vorderen über der Brust gekreuzt sind.

12 h. 47 m. Schnauze berührt die Unterlage; Wirbelsäule nach dem Bauche zu gebogen. Lebhafter Essigsäurereflex.

12 h. 51 m. Kneifen der Zehen ruft in dem betroffenen Beine eine kurze Streckbewegung hervor.

12 h. 54 m. Vordere Extremitäten straff gekreuzt über der Brust; sowohl in Bauch- wie Rückenlage in kurzen Pausen spontan stoßartige Streckbewegungen der hinteren Extremitäten.

1 h. Leichte Erschütterungen der Unterlage rufen prompt kurze, blitzartig verlaufende Streckbewegungen der hinteren Extremitäten hervor; leichte Berührung an jeder beliebigen Stelle des Körpers hat denselben Erfolg.

1 h. 02 m. Die hinteren Extremitäten lassen sich bei einiger Vorsicht in jede Stellung bringen, aus welcher sie aber bei Berührung sofort in Streckung fahren.

1 h. 15 m. Wirbelsäule fidelbogenartig gekrümmt. Atmung sistiert. Spontan noch schwache Streckbewegungen; auf Berührung erfolgen rudimentäre Kontraktionen der Muskeln der hinteren Extremitäten.

1 h. 50 m. Muskelzuckungen spontan wie reflektorisch auszulösen.

3 h. 40 m. Wirbelsäule wie vorher, vordere Extremitäten über der Brust gekreuzt, hintere schlaff; Reflexe erloschen.

4 h. Spontan sehr selten Zucken eines Muskelbündels.

9 h. Muskeln direkt elektrisch nicht mehr erregbar; Herz schlägt noch: Frequenzhalbierung, diastolischer Typus. Am nächsten Morgen tot.

Aus der Betrachtung des Vergiftungsbildes ergibt sich, daß bei der Bulbocapninintoxikation, ähnlich wie beim Morphinum, auf das narkotische ein Stadium folgt, in welchem selbst Reize, auf die ein normaler Frosch nicht reagiert, von den hinteren Extre-

mitäten mit gesteigertem motorischen Effekt beantwortet werden, daß diese Bewegungen auch spontan auftreten, und daß in dieser Zeit die vorderen Extremitäten eine krampfartige Beugestellung (die sogenannte Betstellung) einnehmen und höchstens bisweilen die Hände einige wackelnde Bewegungen machen; außerdem ist die Wirbelsäule fidelbogenartig gekrümmt. Daß dieser Symptomenkomplex zentralen Ursprungs ist, zeigten Experimente, bei denen das eine Bein durch die Ligatur ihrer Art. iliac. geschützt war; da sowohl die tonischen Krämpfe in dem geschützten Beine auftraten, wie auch von ihm auszulösen waren, so sind weder die peripheren motorischen Apparate noch die dort gelegenen sensiblen an dem Zustandekommen der Vergiftungsphänomene beteiligt, und wir haben es nur mit dem zentralen Nervensystem zutun. Da auch nach hoher Durchschneidung des Rückenmarkes die Erscheinungen sich ausbilden, müssen wir folgern, daß das Rückenmark sicher an ihrem Zustandekommen beteiligt ist. Darauf deutet auch schon die Differenz in dem Verhalten der vorderen und hinteren Extremitäten. Es besteht sicher eine zentral bedingte Verschiedenheit in der Muskelaktion der Arme und Beine; da nun diese nicht durch eine Affektion der bulbären oder höher gelegenen motorischen Apparate bedingt sein kann, weil diese eben alle Muskeln innervieren, so kommen wir auch auf diesem Wege zu der Annahme, daß das Gift im Rückenmark angreift, wo eine Abgrenzung der einzelnen Innervationsgebiete gegeneinander besteht.

Schon in dem zur Demonstration des allgemeinen Vergiftungsbildes angeführten Versuche wurde bemerkt, daß auch auf das Herz dem Bulbocapnin ein Einfluß zukommt; wir stellten daher zur Untersuchung dieser Wirkung mehrere Versuche an, von denen einer hier mitgeteilt sei:

20. April 1903. *Rana tempor.* m. 28 g.

- 4 h. 10 m. Gefenstert; feuchte Kammer.
- 4 h. 35 m. 19—20 As, Vs.
- 4 h. 40 m. 19—19 As, Vs.
- 4 h. 45 m. 20—19 As, Vs.
- 4 h. 50 m. 0,04 Bulbocapnin (phosphor. 4 proz.) unter linken Oberschenkel.
- 4 h. 55 m. 22—22 As, Vs.
- 5 h. 19—20 As, Vs.
- 5 h. 05 m. 19—20 As, Vs. Vs scheint nicht mehr so kräftig.
- 5 h. 15 m. 17—17 As, Vs. Vs wechselt in ihrer Amplitude.
- 5 h. 25 m. 14—15 As, Vs. Schwanken der Intensität von Vs wie vorher, diastolischer Charakter der Herztätigkeit.
- 5 h. 35 m. 15—15 As, Vs.

5 h. 40 m. 14—15 As, Vs. Pause zwischen den einzelnen Revolutionen in Diastole.

5 h. 50 m. 12—12 As, Vs.

6 h. 11—12 As, Vs.

6 h. 08 m. 0,00001 Atropin. sulf. in Seitenlymphsack.

6 h. 10 m. 11—12 As, Vs.

6 h. 20 m. 9—10 As, Vs.

7 h. 12—12 As, Vs.

8 h. 6 As, Vs. Stark diastolischer Charakter; sehr schwache Herz-tätigkeit.

9 h. 11—11 As, Vs.

10 h. 7 As. Frequenzhalbierung. Stillstand in Diastole.

Außer daß unter der Einwirkung des Bulbocapnins die Herz-tätigkeit einen diastolischen Charakter annimmt, bemerken wir als wesentlichste Erscheinung eine Frequenzabnahme und fernerhin Störungen des Rhythmus und der Energie der Systolen. Diese am Herzen in situ deutlich zu beobachtenden Erscheinungen suchten wir mit Hilfe des Suspensionsverfahrens zu fixieren.

Die Suspensionskurven bestätigen alle am in situ liegenden Herzen gemachten Beobachtungen; es sei hier derjenige Teil einer solchen beigegeben, wo der periodische Wechsel in den Systolen-höhen und das Eintreten der Frequenzhalbierung sehr charakteristisch zum Ausdruck kommt.

2. Versuche an Warmblütern.

Bei einem Meerschweinchen erhielten wir folgendes Resultat:

28. März 1903. Meerschweinchen, m., 360 g.

4 h. 20 m. 0,04 Bulbocapnin (phosphor. 2 proz.) subkutan.

4 h. 26 m. Fortwährend Kaubewegungen; läuft unruhig im Käfig umher.

4 h. 30 m. Versucht am Käfig emporzuklettern.

5 h. Kaubewegungen; läuft noch ununterbrochen im Käfig umher, klettert. Reflexe nicht verändert.

6 h. Sitzt ruhig da. Erholt.

Ein anderes von gleichem Gewichte zeigte nach subkutaner Injektion von 0,08 g dieselbe motorische Unruhe; eine Änderung der Reflexerregbarkeit war nicht zu erkennen. Ein Kaninchen von 1,2 kg

reagierte auf 0,04 g mit einer ganz schwachen und vorübergehenden Narkose, indem es sich eine Zeitlang auf die Seite legen ließ und eine Weile so liegen blieb, wenn jeder äußere Reiz vermieden wurde.

Äußerst charakteristische und interessante Bilder erhielten wir bei der Intoxikation von Hunden und Katzen. Da ähnliche Zustände bisher, außer in jüngster Zeit bei der Cannabinolvergiftung (30) nicht bekannt wurden, habe ich es für nötig gehalten, den auftretenden Symptomenkomplex etwas ausführlicher zu schildern. Damit das Studium derselben mir erleichtert wurde und auch zuverlässige Resultate lieferte, habe ich stets nur intelligente Tiere verwandt, deren normales Verhalten ich genau kannte.

Bei der Beobachtung der Hunde habe ich vielfach die Punkte beobachtet, auf welche Goltz in seinen Arbeiten aufmerksam macht (31), so namentlich seinen sogen. Falltürversuch, welchen ich in der Weise anstellte, daß ich zwei Tische mit vertikal verstellbarer Platte nebeneinander brachte, den Hund mit den vorderen Extremitäten auf den einen, mit den hinteren auf den anderen stellte und dann den einen Tisch hob oder senkte; man kann diese Anordnung noch dadurch modifizieren, daß man sie auch in ihrer horizontalen Entfernung verschiebt: da das Tier dieselbe dann gewissermaßen überbrückt, möchte ich dieses Experiment als „Überbrückungsversuch“ bezeichnen;

Folgender Versuch sei hier mitgeteilt:

9. April 1903. Lebhafter Hund, 5 kg.

11 h. 28 m. 0,1 Bulbocapnin (muriat. 0,75 proz.) subkutan.

11 h. 32 m. Sitzt mit gesenktem Kopfe da, fixiert nicht; Öffnen des Käfigs, Anrufen bringt ihn nicht aus seiner Stellung.

11 h. 40 m. Falltürversuch gelingt vollkommen, ebenso der Überbrückungsversuch; auch wenn man das eine Bein frei hängen läßt, bleibt er stehen; wenn man ihn dann bedroht, kneift oder ihm Fleisch hinhält, so läßt ihn das alles gleichgültig; man kann bei dem Überbrückungsversuch die Tische soweit voneinander entfernen, daß die Knie- und Ellenbogengelenke nicht mehr über der Tischplatte liegen.

12 h. Reichlicher Speichelfluß; auf Pfeifen rührt er sich nicht.

12 h. 30 m. Steht auf allen Vieren da mit gesenktem Kopfe, ohne Bewegung; es wird ihm ein Vorder- und ein Hinterbein in eine abnorme Stellung gebracht.

12 h. 40 m. Steht noch so da; als ihm eine starke Klemme an ein Hinterbein gesetzt wird, bricht er in ein jämmerliches Geheul aus, wendet aber nicht einmal den Kopf. Chloroform, vor die Schnauze gehalten, Fleisch, auf dieselbe gelegt, macht nichts. Es wird ihm ein Vorderbein am Halsband festgebunden, bleibt so stehen.

12 h. 55 m. Läßt sich bewegungslos an den Vorder- oder Hinterbeinen aufheben; auf drohende Bewegungen schließt er die Augen.

1 h. 5 m. Falltürversuch positiv.

2 h. Lockruf läßt ihn gleichgültig; Fleisch beriecht er, frißt aber nicht. Falltürversuch: beim Senken zeigt er eine gewisse Unruhe, beim Heben springt er hinunter; macht einige Schritte, die langsam, aber in keiner Weise ataktisch ausgeführt werden, verfällt dann wieder in den schläfrigen Zustand, welcher sich im Laufe des Nachmittags verliert.

Fassen wir das Beschriebene und die Resultate anderer Untersuchungen zusammen, so sehen wir, daß nach einer subkutanen Gabe von etwa 0,02 g Bulbocapnin pro kg die Hunde sehr schnell in einen Zustand von Stumpfsinn verfallen: sie zeigen keine Teilnahme mehr für ihre Umgebung, fixieren nicht und hören nicht mehr auf Lockrufe, höchstens daß sie bisweilen einmal den Kopf dabei heben; abgesehen von sehr reichlichem Speichelfluß ist aber das charakteristische Symptom der Vergiftung das Fehlen jeder Bewegung der Extremitäten, sei es der willkürlichen oder der reflektorischen: weder auf Reize des Appetits, des Geruches, noch bei abnormen Lagen, noch bei sensiblen Reizen macht der Hund irgendwelche Bewegungen; gibt man ihm ganz ungewohnte Stellungen, so verharret er in diesen, auch wenn man ihn kneift oder dergl. Dabei besteht aber nicht etwa eine Lähmung, denn das Tier sinkt nicht zusammen, sondern steht, ja selbst auf drei Beinen; also sind ebenfalls die das Gleichgewicht regulierenden Apparate funktionstüchtig. Auch ist kein Spasmus der Muskulatur vorhanden, da passiven Bewegungen kein Widerstand entgegengesetzt wird. Andererseits scheint die Sensibilität erhalten, da bei schmerzzerzeugenden Reizen der Hund winselt, bei drohenden Geberden in seinem Gesichtsfeld die Augen schließt. Die Pupillen zeigen normale Weite und reagieren prompt auf Lichteinfall.

Stärkere Grade der Vergiftung haben wir nicht untersucht; bei schwächeren sind die Symptome nicht so augenscheinlich, aber zu erkennen: so sahen wir bei einer Dosis von 0,007 g pro kg nur eine ausgesprochene Schlaftrunkenheit, bei einer solchen von 0,01 g pro kg fehlten alle willkürlichen Bewegungen, der Falltür- und Überbrückungsversuch gelangen, aber auf Bedrohung macht er ausweichende Bewegungen mit dem Kopfe und, wenn man ihn lange und eindringlich lockte, setzte er sich langsam in Bewegung, hörte aber sofort auf zu gehen, wenn das Locken verstummte; dabei waren keine Anzeichen für Schwanken oder Ataxie vorhanden.

An Katzen gestaltet sich die Intoxikation ganz ähnlich, wie der Symptomenkomplex bei der folgenden Vergiftung zeigt:

22. August 1903. Katze, w., 1,9 kg.

2 h. 28 m. 0,04 Bulbocapnin (phosphor. 4 proz.) subkutan.

2 h. 38 m. Anscheinend sehr schläfrig; während sie sonst auf Lockrufe sofort herbeikommt, bleibt sie jetzt sitzen und miaut nur.

2 h. 42 m. Beim Streicheln macht sie nicht wie sonst den Katzenbuckel, sondern miaut nur.

2 h. 50 m. Ins Zimmer gesetzt, bleibt sie sitzen, auch in abnormen Stellungen.

2 h. 56 m. Verharret noch immer in der abnormen Stellung; miaut nur, wenn man sie anruft; Geräusche schrecken sie nicht auf.

3 h. Kneifen der Ohren: miaut und zieht die Ohren an, bleibt aber in ihrer abnormen Stellung.

3 h. 05 m. Die Katze, welche sonst sehr mäusegierig ist, läßt es sich jetzt gefallen, daß eine Maus an ihrer Schnauze und an ihrem Maule herumkratzt.

3 h. 20 m. Läßt sich an dem Rande eines horizontalen Gitters aufhängen, klettert aber dann hinauf und bleibt in einer abnormen Stellung sitzen.

3 h. 25 m. Mit dem Vorderkörper über dem Tischrand gehängt, bleibt sie in dieser Lage, solange Gleichgewicht vorhanden ist; sobald sie dieses verliert, greift sie mit den Vorderpfoten nach dem nächsten Stützpunkt und schiebt sich wieder auf den Tisch zurück.

3 h. 30 m. Tränensekretion vermehrt.

3 h. 45 m. Läßt sich wie vorher aufhängen, so daß der Körper freischwebt; bei Kneifen miaut sie und zieht sich ein wenig an; bei Naßgießen bleibt sie ruhig hängen. Nachdem sie 4 Minuten so hing, fängt der Körper sehr stark an zu zittern; als sie abzugleiten droht, schwingt sie sich auf das Gitter und bleibt dort sitzen.

5 h. Unverändert.

9 h. Unverändert.

12 h. Sitzt schläfrig da, kommt auf Lockruf nicht herbei, sondern miaut nur; läßt sich nicht aufhängen; nach einer hingehaltenen Maus springt sie nicht wie sonst, aber sobald dieselbe ihr hingeworfen wird, faßt sie dieselbe. Erholt sich.

Dieses Resultat, welches wir bei Injektion von 0,02 g pro kg erhielten, wurde durch eine Reihe von anderen Versuchen bestätigt; nach Injektion von 0,05 g pro kg trat derselbe Erfolg ein. Wie bei den Hunden, so beobachteten wir auch bei den Katzen außer dem Speichelflusse eine Verblödung, das Fehlen aller willkürlichen Bewegungen, das Verharren in abnormen Stellungen und das Ausbleiben motorischer Effekte bei sensiblen Reizen; trotzdem besteht keine Lähmung, denn das Tier kann koordinierte Bewegungen ausführen, und der Tonus der Muskulatur ist noch vorhanden, wie man daraus ersieht, daß man die Katze mit den Vorderpfoten an einer Stange aufhängen kann und sie dann sozusagen den Klimmzughang ein-

nimmt; sensible Reize bringen sie nicht aus dieser Stellung, obwohl sie perzipiert werden, denn die Katze miaut dabei.

Über das Wesen dieser Vergiftung kann ich mir keine klare Vorstellung machen; zur Interpretation der Erscheinungen könnte man sich darauf stützen, daß sowohl die motorischen, wie die sensiblen Bahnen intakt zu sein scheinen, daß also wahrscheinlich die zwischen diesen beiden vermittelnden Apparate betroffen sind. Erwähnen möchte ich noch, daß eine Bulbocapninkatze nach Morphinum auch keine Andeutung der typischen Aufregung zeigte, daß aber ein Hund, der mit Bulbocapnin vergiftet war, auf Kokain mit der für dieses Alkaloid charakteristischen motorischen Unruhe reagierte.

Trotzdem scheint das Bulbocapnin eine für die Praxis brauchbare Substanz zu sein und zwar wegen seiner Eigenschaft, auf Katzen immobilisierend zu wirken; denn erstens könnte man es für die vivisektorische Untersuchung der Katzen als eine Art von Narkotikum benutzen, zumal wir bisher außer dem Kannabinol kein derartig wirkendes Gift kennen gelernt haben. Daß die Verwendung für solche Zwecke möglich ist, haben wir bei Vorlesungsversuchen gesehen, wo die Katzen durch Bulbocapnin immobilisiert waren.

Andererseits hat das Alkaloid vielleicht auch in der Veterinärpraxis einen therapeutischen Wert, denn, wie wir wissen, reagieren Pferde, Rinder u. a. auf Morphinum, wie die Katzen, mit Aufregungszuständen; es ist nun an die Möglichkeit zu denken, daß das Bulbocapnin auch auf die genannten Tiere in gleicher Weise wie auf Katzen beruhigend wirkt; was von erheblichem Vorteil sein würde.

Die Möglichkeit der therapeutischen Verwendung scheint mir um so mehr der Berücksichtigung wert zu sein, als die bei subkutaner Applikation wirksame Dosis = 0,02 g pro kg in keiner Weise lebensgefährlich wirkte; auch wenn wir dieselbe Menge intravenös injizierten, traten keine Anzeichen hierfür ein; so sahen wir es bei einem Hunde von 12 kg, welcher zuerst 0,2 g subkutan und dann 0,23 g intravenös erhielt. Katzen scheinen gegen die intravenöse Injektion empfindlicher zu sein: so trat bei einer Katze von 1,9 kg, welche 0,04 g subkutan bekommen hatte, nach folgender intravenöser Einführung von 0,08 g, also = dem doppelten der subkutan wirksamen Dosis, der Tod ein. Die Werte, welche wir bei diesem Blutdruckversuch erhielten, sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

24. August 1903. Katze, w., 1,9 kg.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm 0,4 mm = 10 mm Hg	Frequenz in 1 Min.	
1	130	1,3	228	—
15	135	1,5	216	—
22	120	1,25	216	—
23	—	—	—	0,04 Bulbocapnin (phosphor. 4 proz.) subkutan.
24	120	1,25	216	—
25	125	1,75	228	Miaut bisweilen.
30	85	1,75	216	Ruhig.
40	80	1,75	204	—
50	80	1,75	204	—
60	70	1,75	198	—
70	75	1,5	204	—
86	75	1,5	210	—
86.17—86.32	—	—	—	0,08 Bulbocapnin (phosphor. 4 proz.) intravenös: sofort sinkt der Blutdruck bei vorübergehender Unregelmäßigkeit d. Herzstätigkeit.
88	24	1	168	—
89	20	1	168	—
90	44	1,5	180	99. Gerinnung; nach Aufhebung derselben:
101	—	—	60	Tod.

Wir sehen daraus, daß bei subkutaner Applikation des Bulbocapnins eine Abnahme des Blutdruckes und der Frequenz eintritt und bei intravenöser Injektion der doppelten Dosis dieselben Erscheinungen, aber weit intensiver; sie zeigen aber sehr bald eine Besserung, so daß der Tod, welcher in diesem Stadium erfolgte, höchstwahrscheinlich nicht durch Herz- sondern durch Respirationslähmung zustande gekommen ist. Bei Hunden haben wir beim subkutanen Injizieren wirksamer Dosen keine wesentliche Beeinflussung weder des Blutdruckes und des Herzschlages noch der Atmung gesehen, ebenso traten bei intravenöser Injektion außer einer schnell vorübergehenden Vergrößerung des Pulses und geringem Sinken des Blutdruckes keine bleibenden Störungen auf.

Nach den Untersuchungen von Mode (6) ruft das Bulbocapnin bei Kaninchen in größeren Dosen (0,1 g bei Tieren von 1,5 kg) Dyspnoe hervor. Die Angaben des genannten Autors kann ich betreffs der an Fröschen erhaltenen Resultate bestätigen; von Warmblütern hat er nur Kaninchen untersucht und dort ebenfalls eine geringe vorübergehende Beeinflussung des Zirkulationsapparates gefunden, die er auf eine direkte Schädigung des Herzens zurückführt; außerdem sah er nach größeren Dosen in Verbindung mit der dyspnoischen Atmung Krämpfe eintreten.

Den eigentümlichen Symptomenkomplex bei Hunden und Katzen konnte er nicht auffinden, da er, wie gesagt, nur Kaninchen untersucht hat.

VII. *Corydin*.

1. Versuche an Fröschen.

Bei allen Vergiftungen konnten wir drei Stadien unterscheiden: das erste, welches durch Ausbildung einer morphiumartigen Narkose ausgezeichnet war; zuweilen beobachtet man in diesem das Auftreten von Brechbewegungen; außerdem erscheinen die Reflexe abgeschwächt. Die Narkose dauert fort, und auch die Reflexe erlöschen im dritten Stadium vollkommen; darauf tritt (nach Injektion von 0,01—0,02 g *Corydin*) der Tod ein, nach 0,005—0,01 erholt das Tier sich. Das zweite Stadium nun, welches schnell vorübergeht und nicht immer so deutlich erscheint, ist gekennzeichnet durch das spontane Auftreten von Beugebewegungen der Arme mit Falten der Hände und intermittierenden Streckbewegungen der Beine; dabei finden oft schnappende Maulbewegungen und ruckweise erfolgendes Anheben des Kopfes statt; mechanische Reize werden in diesem Stadium, falls sie normale Stärke haben, in den meisten Fällen mit Streckbewegungen der unteren Extremitäten beantwortet und nicht mit Anziehen, was bei unvergifteten der Fall ist. Das Protokoll einer *Corydin*vergiftung lautet folgendermaßen:

8. Juni 1903. *Rana tempor. m.*, 29 g.

4 h. 05 m. 0,01 *Corydin* (phosphor. 1 proz.) in Bauchlymphsack.

4 h. 18 m. Erträgt Rückenlage; auf Fingerdruck keine Reaktion, auf Kneifen mit Pinzette wendet er sich um.

4 h. 30 m. Spontan schwache Streckstöße der unteren Extremitäten mit Spreizen der Zehen; umherfahrende Bewegungen der Arme. Die Erscheinungen nehmen zu: klonische Streckkrämpfe der unteren Extremitäten, Beugen der Arme und Falten der Hände; schnappende Maulbewegungen. Fingerdruck: Streckstoß.

4 h. 45 m. Passive Rückenlage; spontan noch Zuckungen der einzelnen Muskeln; reflektorisch noch schwache Streckstöße.

5 h. 15 m. Reflexe nahezu erloschen. Erholt sich.

Aus den Versuchen, in denen eine Claude Bernardsche Ligatur angelegt war, geht hervor, daß die Erscheinungen sämtlich zentralen Ursprunges sind.

Am Herzen führt das *Corydin* unter Verlangsamung und Schwächung der Herzaktion und Störungen des Rhythmus zu einem diastolischen Stillstande; die Ausschaltung des Nervus vagus durch Atropin bleibt ohne Einfluß auf die Symptome. Daher wird der Angriffs-

punkt des Alkaloids in dem Herzen mit demjenigen der bisher beschriebenen übereinstimmen.

2. Versuche an Warmblütern.

Ein Meerschweinchen zeigte folgende Symptome:

1. September 1903. Meerschweinchen, 215 g.

12 h. 25 m. 0,01 Corydin (phosphor. 1 proz.) subkutan.

12 h. 29 m. Läuft im Käfig umher; dabei zittert es bisweilen und macht Kaubewegungen.

12 h. 30 m. Plötzlich ein hoher Sprung: es wird gleichsam emporgeschleudert; liegt auf der Seite und macht Laufbewegungen mit den hinteren Extremitäten; Reflexe erhalten.

12 h. 37 m. Liegt auf der Seite; dabei sind die vorderen Extremitäten schlaff, während die hinteren von kurzen Streckstößen erschüttert werden. Dyspnoe.

12 h. 40 m. Atemstillstand; Herz pulsiert sehr schwach; stirbt.

Bei einem Hunde von 14,5 kg traten nach subkutaner Injektion von 0,03 g Corydin außer gesteigerter Speichelsekretion keine sichtbaren Symptome ein.

Ein ausgeprägtes Vergiftungsbild bot folgende Katze:

1. September 1903. Katze, w., 1,4 g.

2 h. 50 m. 0,02 Corydin (phosphor. 2 proz.) subkutan.

3 h. Respiration 48.

3 h. 06 m. Gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion.

3 h. 15 m. Erbrechen.

3 h. 22 m. Bei Berühren des Ohres nimmt sie dasselbe zurück, bei Kneifen des Schwanzes setzt sie sich zur Wehr.

3 h. 24 m. Erbrechen.

3 h. 33 m. Sitzt zusammengekauert in einer Ecke; der Kopf sinkt ihr nach vorne. Respiration 44.

3 h. 36 m. Läßt sich nicht auf die Seite legen.

3 h. 44 m. Zittert etwa eine halbe Minute mit dem ganzen Körper, bei Klopfen gegen den Käfig hebt sie den Kopf, der dann wieder hinabsinkt.

3 h. 49 m. Macht von Zeit zu Zeit Nickbewegungen mit dem Kopfe.

4 h. 05 m. Sucht sich bisweilen zu erheben; Respiration 36.

4 h. 10 m. Sitzt hockend da; dabei ist der Kopf maximal nach vorne gesunken, so daß die Schnauze beinahe den Boden berührt.

4 h. 20 m. 0,02 Corydin (phosphor. 2 proz.) subkutan. Wehrt sich bei der Injektion.

4 h. 35 m. Respiration 36. Wenn sie liegt, legt sie den Kopf auf.

4 h. 40 m. Respiration 40—44, keuchend, stoßende Expiration; liegt platt da, Krallen gespreizt, Kopf aufgelegt, miaut andauernd. Sobald sie versucht, sich aufzurichten, geraten Kopf und Vorderkörper in angestrengte zuckende Bewegungen; darauf legt sie sich sofort wieder hin.

4 h. 55 m. Sobald man die Katze aufrichtet, beginnen sofort klonische Zuckungen des Kopfes und des Vorderkörpers, worauf sie sich hinlegt.

5 h. 10 m. Pupillen reagieren.

5 h. 15 m. Respiration 6,4, keuchend und stoßend.

5 h. 20 m. Die Katze versucht in kurzen Zwischenräumen sich aufzurichten, hält sich krampfhaft einen Augenblick auf allen Vieren, dann treten klonische Zuckungen ein, und sie fällt hin.

5 h. 35 m. Klonische Krämpfe; krampfhafter Expirationsstoß, darauf Atemstillstand; Herz schlägt noch schwach. Künstliche Respiration rettet das Tier nicht.

Überblicken wir die bei dem Hunde und der Katze aufgetretenen Symptome, so müssen wir als erstes Symptom der Corydinvergiftung eine Steigerung der Speichelsekretion ansprechen und daran anschließend Erbrechen; auf die einleitenden Symptome folgt ein Zustand von Betäubung, von Schlaftrunkenheit, in welchem die Reflexe erhalten sind; die ruckenden Muskelzuckungen, welche man beobachtet, sind wohl als durch die Schlaftrunkenheit modifizierte willkürliche Bewegungen anzusehen, und nicht als motorische Erregungszustände, da sie nicht eintreten, wenn das Tier daliegt. Die Atmung wird verlangsamt und dyspnoisch; der Tod erfolgte durch Atemstillstand.

Um auch für die Wirkung des Corydins auf den Blutdruck einen Anhaltspunkt zu bekommen, wurden an Kaninchen drei Blutdruckversuche angestellt; von diesen hatte der eine folgendes Ergebnis:

2. September 1902. Kaninchen, w., 1,8 kg.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm	Frequenz in 1 Min.	
4	75	1	192	—
20	75	1	204	—
28	75	1	204	—
28.9—28.27	—	—	—	0,01 Corydin. (phosphor. 2proz.) intravenös.
29	105	1,25	192	—
30	100	1,25	168	—
32	98	1,25	150	—
38	80	0,8	150	—
42	80	1	156	—
55	75	1	168	—
56	70	0,8	198	0,01 Atropin. sulfur.
57	70	0,8	198	—
60	75	1	186	—
62	70	1	186	—
62.12—62.22	—	—	—	0,012 Corydin. (phosphor. 2proz.) intravenös.
63	105	1,5	204	Sehr selten einmal Ausfallen eines [Pulses.]
64	105	1,3	174	—
76	90	1	156	—
84	80	1	150	—
106	75	1	156	Erholt sich.

Aus der Tabelle erkennen wir, daß das Corydin nach einer Richtung hin in anderer Weise wie die übrigen Corydalisalkaloide den Blutdruck beeinflußt: ich meine die Blutdrucksteigerung; in einem zweiten Versuche sahen wir dieselbe Erscheinung, allerdings betrug die Zunahme hier nur 10 mm. Da nun in dem dritten Versuche, wo das Kaninchen mit Chloralhydrat vergiftet war, keine Steigerung eintrat, müssen wir folgern, daß das Corydin zentral eine solche hervorruft. Das zweite Symptom ist eine Verlangsamung des Pulses, die nach dem Ausfall des Versuches auf einer Beeinflussung des Vagus beruht, und zwar scheint es sich um einen direkten Antagonismus gegenüber der Atropinwirkung zu handeln, da mäßige Atropinisierung die Corydinwirkung aufhob, umgekehrt aber durch erneute Corydininjektion die Pulsverlangsamung wieder auftrat.

VIII. Corytuberin.

1. Versuche an Fröschen.

Eine morphiumartige Narkose sah ich nur in zwei Fällen bei Fröschen von etwa 20 g, welchen 0,02 resp. 0,01 g Corytuberin injiziert waren; in den meisten Fällen bemerkt man dieselbe gar nicht oder nur angedeutet durch eine gewisse Trägheit. Vielmehr war in der größten Anzahl meiner Versuche ein Inkubationsstadium vorhanden, welches bis zu mehreren Stunden dauerte, besonders nach Injektion von 0,005 g; man bemerkt dann als erstes Symptom eine eigentümliche steife Haltung des Frosches, die ähnlich ist derjenigen, welche Verworn (25) bei großhirnlosen Fröschen als Folge eines „allgemeinen Reflexonus“ nachgewiesen hat. Bisweilen fällt nicht diese Haltung auf, sondern die Vergiftung äußert sich bei der Bewegung des Frosches, indem entweder bei einem Sprunge die hinteren Extremitäten in tetanische Streckung geraten oder aber der Frosch überhaupt nicht springt, sondern kriecht und hierbei auch eine spastische Stellung, ähnlich wie oben, zum Ausdruck kommt. Prüft man in diesem Stadium die Reflexe, so findet man, erstens daß schon Reize von unternormaler Stärke solche anlösen, und zweitens, daß die Reflexe in ihrer Ausführung verändert sind, indem entweder tetanische Streckungen der hinteren Extremitäten erfolgen, wobei gleichzeitig bisweilen die Arme gebeugt und die Hände gefaltet werden, oder daß auf einen Reiz hin der Frosch die oben beschriebene Stellung einnimmt, man könnte es als Auffahren, als Aufschrecken bezeichnen. Will man die Wirkung des Giftes kurz ausdrücken, muß man sie als eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit bezeichnen.

Zum Belege diene das folgende Beispiel:

15. Mai 1903. *Rana escul.* m., 32 g.

4 h. 20 m. 0,005 Corytuberin. (phosph. 1 Proz.) in den Bauchlymphsack.

6 h. 05 m. Bisher ununterbrochen beobachtet: dabei hinsichtlich der Haltung, der Bewegung, der Reflexe nichts Anormales zu bemerken.

10 h. Das Verhalten zeigt keine Abweichungen von der Regel.

16. Mai 1903.

9 h. Bei Berühren nimmt der Frosch unter Spreizen der Finger und Zehen eine spastische Stellung ein (Aufschrecken); springt nie, sondern kriecht, wie ein Vierfüßer; Rückenlage nicht ertragen. Diese Symptome bestehen den ganzen Tag über und sind auch noch am nächsten zu bemerken; dann erholt sich der Frosch.

Interessant ist das Auftreten eines Inkubationsstadiums; eine Analogie dazu haben wir ja beim Morphium, wo auch bei subkutaner Injektion das tetanische Stadium sehr spät eintritt. Da bei Injektion des Morphiums in die Blutbahn diese Inkubation bis auf wenige Minuten verkürzt wird, habe ich den Erfolg einer solchen direkten Applikation auch hier geprüft, indem ich einem Frosche von 62 g 0,008 g Corytuberin in die Bauchvene injizierte: bereits nach 5 Minuten traten Streckkrämpfe der hinteren Extremitäten auf. Die Inkubation hängt vielleicht mit einer Kumulativwirkung auf das Rückenmark zusammen.

Auf das Herz scheint das Corytuberin keine Wirkungen zu haben, wie Beobachtungen am Herzen *in situ* zeigten; auch bei Durchblutung eines isolierten Herzens mit einer 0,01 Proz. Nährflüssigkeit traten keine Vergiftungssymptome auf.

2. Versuche an Warmblütern.

Bei Meerschweinchen von etwa 500 g riefen 0,01 und 0,02 g Corytuberin keine bemerkbare Wirkung hervor.

Eine Katze von 2 kg reagierte auf 0,02 g mit sehr gesteigerter Speichelsekretion, beschleunigter Atmung, oft wiederholtem Mäuen und hin und wieder auftretendem leichten Zucken; nach etwa 4 Stunden war vollkommene Erholung eingetreten. Eine andere bot folgendes Vergiftungsbild:

28. August 1903. Katze, w., 1,9 kg.

4 h. 30 m. Respiration 44.

4 h. 40 m. 0,03 Corytuberin. (phosphor. 1 Proz.) subkutan.

4 h. 54 m. Vermehrte Tränensekretion.

5 h. Leckt sich oft die Schnauze und schluckt.

5 h. 05 m. Sehr energische Brechbewegungen.

5 h. 10 m. Liegt lang ausgestreckt da; Atmung unregelmäßig und sehr beschleunigt.

5 h. 15 m. Fährt bisweilen ruckweise mit dem Kopfe zurück, als wenn sie sich „ducken“ wollte; dabei auch zuckende Bewegungen mit den Ohren.

5 h. 19 m. Als man sie aufhebt, wehrt sie sich; wie man sie dann wieder hinlegt, liegt sie mit sehr beschleunigter, stark dyspnoischer Atmung eine Weile da; dann verlieren sich die Atembeschwerden wieder.

5 h. 23 m. Bei Berühren des Körpers, bei Geräuschen fährt sie zusammen.

5 h. 25 m. Wie 5 h. 19 m.

5 h. 26 m. Richtet sich ein wenig auf, klammert sich dann mit den Vorderpfoten fest, hält sich mit den Zähnen am Gitter, während der Hinterkörper wild umhergeschleudert wird.

5 h. 30 m. Ruhig, hält sich aber noch mit den Vorderpfoten fest.

5 h. 35 m. Schlägt spontan um sich: Ausbrechen eines Krampfes, wobei die Extremitäten tetanisch gestreckt sind und der Nacken maximal gebeugt ist; allmählich wird auch der Kopf gestreckt.

5 h. 38 m. Die Starre löst sich; die Katze wälzt sich umher; dann liegt sie da mit beschleunigter Atmung; Pupillen reagieren.

5 h. 42 m. Wiederum ein Krampf.

5 h. 45 m. Atemstillstand; Herz schlägt noch schwach. Tod.

Hiernach scheint das Corytuberin in größeren Dosen reflexsteigernd und krampferregend zu wirken.

Was die Wirkung auf den Blutdruck betrifft, so blieb derselbe bei einem Kaninchen von 2 kg durch intravenöse Injektion von 0,005 g und darauffolgend 0,01 g unbeeinflusst.

Bei einer Katze erhielten wir folgendes Resultat:

31. August 1903. Katze, w., 2,5 kg.

Zeit in Min.	Blutdruck in mm	Druckschwankung in mm 0,4 mm = 10 mm Hg	Frequenz in 1 Min.	
7	—	—	—	0,5 cem 1proz. Kurare intravenös.
12	—	—	—	do.
17	—	—	—	Künstliche Respiration.
25	112	2	252	—
29	105	2	240	—
29.33—29.52	—	—	—	0,005 Corytub. (phosphor. 1proz.) intravenös.
30	105	2	246	—
34	110	—	—	—
34.22—34.35	—	—	—	0,01 Corytub. (phosphor. 1proz.) intravenös.
36	112	2	240	—
38	108	2	222	Bisweilen leichte Zuckungen.
46	100	2	204	Motorische Unruhe nimmt zu; macht Atembewegungen; Ab- brechen der künstlichen Atmung. 59, Resp. 148.
63	75	2,25	120	—
64	—	—	—	0,004 Atropin. sulfur.
65	92	2,25	240	—
69	105	2	252	—
69.30	—	—	—	Beginn eines Streckkrampfes.
69.40	210	2	252	—
70.15	105	2,2	264	Bleibt dann ruhig.
80	103	2	240	—
				94. Noch ein Anfall.
				101. 0,6 Chloralhydrat: sofort Atem- stillstand.

Daraus ersehen wir, daß auch bei der Katze dem Corytuberin kein direkter Einfluß auf das Herz zukommt, denn die Verlangsamung, welche erst längere Zeit nach der Injektion deutlich wird und mit dem Intensiverwerden der motorischen Unruhe zunimmt, durch Atropin andererseits prompt aufgehoben wird, kommt höchstwahrscheinlich durch eine zentrale Erregung des Vagus zustande; die mit der Verlangsamung parallel laufende Abnahme des Blutdruckes schwindet mit Aufhebung der Frequenzherabsetzung, steht also mit ihr im Zusammenhang. Die in den Krampfanfällen beobachtete beträchtliche Blutdrucksteigerung müssen wir wohl zu einem Teil ebenfalls auf zentrale Ursachen zurückführen, wenn auch der Einfluß der Muskelaktion nicht unberücksichtigt werden darf. Dieses Durchbrechen der Kurarelähmung durch die Corytuberinerregung ist interessant; Analogien dazu sind ja bekannt (Rothberger [10]). Besonders deutlich tritt es hervor in dem Wiedereinsetzen der spontanen Atmung; dafür daß dieses durch eine Erregung zustande kommt, scheint mir der Umstand zu sprechen, daß Chloralhydrat sofort wieder Atemstillstand herbeiführte.

Übersicht.

Fassen wir die Resultate der vorangehenden Untersuchungen zusammen, so erhalten wir als die pharmakologischen Wirkungen der 8 Alkaloide folgendes:

I. Corydalin:

- bei Fröschen: 1. morphiumentige Narkose mit folgender Lähmung des Rückenmarkes,
2. Schwächung der allgemeinen Reaktionsfähigkeit des Herzens bis zum diastolischen Stillstande desselben;

- bei Warmblütern: 1. schwache Narkose (?),
2. Schädigung der musculo-motorischen Apparate des Herzens,
3. vorübergehende Gefäßlähmung.

II. Corybulbin wie I.

III. Isocorybulbin wie I.

IV. Corycavamin:

- bei Fröschen: 1. morphiumentige Narkose mit folgender Erregung motorischer Zentren und dann eintretender Lähmung des Rückenmarkes,
2. wie I, 2.

- bei Warmblütern: 1. gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion,
 2. epileptiforme Krämpfe ohne Steigerung der Reflexerregbarkeit,
 3. Schädigung der musculo-motorischen Apparate des Herzens; in den Anfällen zentral bedingte Verlangsamung der Frequenz und Steigerung des Blutdruckes.

V. Corycavin wie IV.

VI. Bulbocapnin:

- bei Fröschen: 1. morphiumpartige Narkose mit zuerst eintretender Erregung und dann folgender Lähmung des Rückenmarkes,
 2. wie I, 2.

- bei Warmblütern: 1. an Katalepsie erinnernde Aufhebung der willkürlichen wie reflektorischen Bewegungen bei erhaltenem Tonus und Statik der Muskulatur und bei bestehender Perzeption sensibler Reize,
 2. gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion,
 3. bei Katzen Schädigung der musculo-motorischen Apparate des Herzens, die bei Hunden nicht so deutlich hervortritt,
 4. Verlangsamung der Atmung.

VII. Corydin:

- bei Fröschen: 1. morphiumpartige Narkose mit anfänglicher Erregung und folgender Lähmung des Rückenmarkes,
 2. wie I, 2.

- bei Warmblütern: 1. schwache Narkose,
 2. gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion, Erbrechen,
 3. Verlangsamung des Pulses durch Vagusreizung,
 4. Steigerung des Blutdrucks durch zentrale Erregung,
 5. Verlangsamung der Atmung; Tod durch Atemstillstand.

VIII. Corytuberin:

- bei Fröschen: Steigerung der Reflexerregbarkeit;
 bei Warmblütern: 1. tonische Krämpfe mit geringer Steigerung der Reflexerregbarkeit,

2. gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion, Erbrechen,
3. Verlangsamung des Herzschlages durch Vagusreizung,
4. Steigerung des Blutdrucks in den Anfällen,
5. Erhöhung der Atemfrequenz; Tod durch Atemstillstand.

Vergleicht man die Wirkung der einzelnen Alkaloide miteinander, so ergibt sich, daß das Corytuberin, wie chemisch, so auch pharmakologisch den andern gegenüber eine Ausnahmestellung einnimmt, indem es keine morphiumartige Narkose an den Fröschen hervorruft und das Herz nicht direkt angreift.

Die übrigen zeigen untereinander eine gewisse Verwandtschaft, indem sie alle an Fröschen eine morphiumartige Narkose und die oben beschriebene Herzwirkung hervorrufen. Andererseits aber unterscheiden sie sich, und so kann man drei Gruppen bilden, welche mit den chemischen übereinstimmen: die Corydalin-Gruppe mit Lähmung des Rückenmarkes, die Corycavamingruppe mit Erregung motorischer Zentren, die Bulbocapningruppe — wenigstens bei Fröschen — mit Steigerung der Reflexerregbarkeit. Durch die ihnen gemeinsamen Wirkungen stehen sie in naher Beziehung zu den Papaverazeenalkaloiden (7); den dort bestehenden Gruppen kann man zwei der hier vorhandenen anreihen und zwar die Corydalin- zur Morphin-Gruppe, die Bulbocapnin- zur Kodein-Gruppe, während die Corycavamingruppe dort kein Analogon besitzt.

In praktischer Richtung dürfte von den hier untersuchten Körpern nur das Bulbocapnin in Betracht kommen, wie schon oben auseinandergesetzt ist. Ob es auch zur Verwendung am Menschen sich eignet, müßten dementsprechende Versuche zeigen; es wäre möglich, daß es bei motorischen Erregungszuständen sich als brauchbar erweisen würde. Darauf deutet gewissermaßen die in der Einleitung erwähnte Bemerkung des Camerarius: die Corydaliswurzel hätte man bei dem Zittern der Glieder angewandt.

Literatur.

1. Geiger, *Pharmacopoea universalis*. Heidelberg 1835.
2. Ziegenbein, *Archiv d. Pharmazie*. Bd. 234. 1896.
3. Gadamer, *ebenda*. Bd. 240. 1902.
4. Derselbe, *ebenda*. (Fortsetzung.)
5. Bruns, *Inaug.-Diss.* Marburg 1903.
6. Mode, *Inaug.-Diss.* Berlin 1892.

7. H. Meyer, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIX. 1892.
 8. Witkowski, ebenda. Bd. VII. 1877.
 9. Nitschmann, Pflügers Archiv. Bd. XXXV. 1885.
 10. Rothberger, Pflügers Archiv. Bd. LXXXVII. 1901.
 11. Engelmann, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1900.
 12. Gaskell, Philosoph. Transact. London 1882. Vol. III.
 13. Harnack u. Witkowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XI. 1879.
 14. Alcock u. H. Meyer, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1903.
 15. Engelmann, Pflügers Archiv. Bd. LII. 1892.
 16. Derselbe, ebenda. Bd. LXV. 1897.
 17. Hürthle, ebenda. LV. 1894.
 18. Tigerstädt, Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes. Leipzig 1893.
 19. Langendorff, Ergebnisse der Physiologie. 1902.
 20. Engelmann, Pflügers Archiv. Bd. LXI. 1895.
 21. Muskens, ebenda. Bd. LXVI. 1897.
 22. Gies, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. XII. 1880.
 23. Baglioni, Arbeiten aus dem physiol. Institut der Universität Jena. 1900.
 24. Heubel, Pflügers Archiv. IX. 1874.
 25. Verworn, ebenda. Bd. LXV. 1897.
 26. Barnes, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLVI. 1901.
 27. Gottlieb, ebenda. Bd. XXX. 1892.
 28. Böhm, ebenda. Bd. V. 1876.
 29. Engelmann, Pflügers Archiv. Bd. LVI. 1894.
 30. Fränkel, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIX. 1903.
 31. Goltz, Pflügers Archiv. Bd. XIII. 1876, XIV. 1877, XX. 1879, XXVI. 1881, XXXIV. 1884, XLII. 1888, LI. 1892.
-