XX.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Dorpat.

I.

Ueber die physiologischen Wirkungen des Pseudaconitin (Nepalin)

nach Untersuchungen des Dr. med. C. Ewers

mitgetheilt durch

Prof. Dr. R. Boehm.

Eine genauere Erforschung der physiologischen Wirkungen des Bikhknollen-Alkaloides erschien aus mehreren Gründen wünschenswerth. Abgesehen von dem an und für sich schon ausreichenden allgemein wissenschaftlichen Interesse musste eine solche Untersuchung auch praktisch verwerthbare Früchte tragen. Denn bekanntlich wird die aus den Wurzeln von *Aconitum ferox* erhaltene Base namentlich in England mannigfach als Arzneimittel gebraucht. Zudem gestatten uns die Kenntnisse, die wir nunmehr über die Wirkungen des wirksamen Alkaloides aus *Aconitum napellus* besitzen, eine präcise Vergleichung beider Alkaloide in physiologischer Hinsicht, die um so mehr erwünscht ist, seitdem man erfahren hat, wie wenig sie sich chemisch von einander unterscheiden. Die chemische Seite der Frage wurde vor der Hand ganz unberücksichtigt gelassen, weshalb ich auch hier Umgang nehme, darauf näher einzugehen.

Herr Prof. Dragendorff hatte die Güte, aus einer grösseren Menge schöner Bikhknollen das Alkaloid in der nöthigen Menge für unsere Untersuchungen darzustellen. Es stehen von seiner Seite detaillirtere Angaben über die chemischen Eigenschaften dieser Base in Aussicht.

Herr Dr. med. C. Ewers, in Gemeinschaft mit welchem ich die physiologische Untersuchung des Pseudaconitins*) im verflossenen Winter angestellt habe, hat die Resultate derselben bereits in seiner Dissertation**) publicirt, auf welche ich hier namentlich mit Beziehung auf die detaillirten Versuchsprotocolle und die einleitenden historischen Notizen verweise.

Ich werde mich hier auf eine gedrängte Darlegung unserer Ergebnisse beschränken, wobei ich die Wirkungen des deutschen Aconitins als bekannt voraussetzen darf.

Im allgemeinen Wirkungscharakter stimmt das Pseudaconitin mit dem deutschen Aconitin überein und es wird sich wenig gegen die Behauptung einwenden lassen, dass die vorhandenen Differenzen wesentlich quantitative sind und die Intensität der Wirkung betreffen. Die einzige offenbar qualitative Differenz, die unsere Untersuchungen constatirten, bezieht sich auf die locale Wirkung des Pseudaconitins auf die Schleimhäute und die äussere Haut. Wir haben in dieser Richtung am Pseudaconitin Wirkungen wahrgenommen, die mehreren Sorten deutschen Aconitins vollständig mangelten. Freilich haben Schroff***) u. A. auch diese locale Wirkung auf die sensibeln Nervenenden dem deutschen Aconitin zugeschrieben, und wir können demnach nicht ganz sicher entscheiden, ob nicht auch in diesem Punkte Pseudaconitin und Aconitin analoge Wirkungen äussern können.

Einige interessante Seiten der Aconitinwirkung, namentlich die Wirkung auf die Respiration, die auch beim deutschen Aconitin noch nicht näher verfolgt sind, haben wir bei dieser Gelegenheit eingehender untersucht. Insofern bilden diese Blätter auch eine Ergänzung der Kenntniss der Aconitinwirkung überhaupt.

Im äusseren Wirkungsbild des Pseudaconitins bei Versuchen an Katzen und Kaninchen springt nichts so sehr in die Augen als die in wenigen Minuten nach der Vergiftung sich einstellenden Athmungsbeschwerden der Thiere, wenn man das Gift in hinreichender Menge in eine Vene oder in das subcutane Zellgewebe injicirt hat. Bei diesem Vergiftungsmodus erliegen die Versuchsobjecte in 2 bis 40 Minuten dem Erstickungstode und die hierzu erforderliche Giftdose beträgt nur 0,5 Milligramm (= $\frac{1}{120}$ Gran). Von deutschem Aconitin sind zur Erzielung dieser Wirkung wenigstens 10 Milligramm,

*) Wir bedienen uns in der Folge ausschliesslich der Bezeichnung „Pseudaconitin“ für das aus *Aconitum ferox* dargestellte Alkaloid.

**) Ueber die physiologischen Wirkungen des aus *Aconitum ferox* dargestellten Aconitin. Dorpat 1873.

***) Prager Vierteljahrsschrift. XLII. 1854.

also das 20fache Quantum erforderlich. Neben der Dyspnöe sind Salivation und Muskelschwäche bis zur Paralyse nie fehlende Intoxicationserscheinungen. Bei der Application des Giftes per os (natürlich bedarf es hierzu grosser Mengen) oder oesophagum, treten zunächst die localen Wirkungen des Giftes auf die Schleimhäute in den Vordergrund; sie bestehen in Schmerzensäusserungen, Lecken und Kauen und Erbrechen. Wird letzteres durch Oesophagusligatur verhindert, so erfolgt der Tod unter den gleichen dyspnoischen Erscheinungen wie bei Injection ins Blut oder in die Gewebe, wenn auch in viel längerer Zeit (1—8 Stunden). Niemals sahen wir gastroenteritische Erscheinungen im Gefolge der Pseudaconitinvergiftung weder unter den Symptomen während des Lebens, noch bei den Leichenöffnungen.

Bei einer genaueren Schilderung der Wirkung des Pseudaconitins auf Frösche müsste man alles das beinahe wörtlich wiederholen, was ich*) und Wartmann über die Wirkung des deutschen Aconitins mitgetheilt haben. In den seitlichen Bauchmuskeln beginnende und von da auf alle anderen willkürlichen Muskeln sich ausbreitende fibrilläre Zuckungen, allgemeine Paralyse und Erlöschen der Reflexe sind hierbei die constanten und wesentlichen Erscheinungen.

Doch ist auch hier die höhere Wirksamkeit des Pseudaconitins unverkennbar. Haben wir für das deutsche Aconitin 0,5 Milligramm als die Minimaldosis festgestellt, nach welcher die Lähmung des Thieres im Zeitraum einer Stunde erfolgt, so beträgt diese für das Pseudaconitin 0,03 Milligramm. Das Verhältniss der Wirkungsintensität beider Gifte in Zahlen ausgedrückt ist demnach für diesen Punkt 17:1; also annähernd das nämliche wie bei Säugethieren.

Die Erregbarkeit der motorischen Nerven und der Muskelsubstanz fanden wir durch das deutsche Aconitin im Gegensatz zu Ascharumow**) und Weyland***) nicht verändert. Auch beim Pseudaconitin sind Nerven und Muskeln noch lange für schwache Reize empfindlich, nachdem schon allgemeine Paralyse eingetreten ist. Doch tritt hier bald ein Zeitpunkt ein, wo es nicht mehr gelingt, durch Nervenreizung Muskelzuckungen auszulösen. Vergiftet man mit grösseren Dosen (ca. 2,5 Milligramm z. B.), so findet man die Erregbarkeit der Nerven nach 28—30 Minuten erloschen. Kleinere

*) Untersuchungen über die physiolog. Wirkungen des deutschen Aconitins. Verhandlg. der phys. med. Gesellsch. zu Würzburg. 1872.

**) Arch. f. Anat. u. Physiologie. 1866.

***) Eckhard's Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Bd. V.

Giftmengen (0,05—1,0 Milligramm) führen das gleiche Resultat in 40 Minuten bis 5 Stunden herbei. Gerade wegen des Gegensatzes, der sich hierin im Vergleich mit der Wirkung des deutschen Aconitins ausspricht, wurde diesem Punkte eine besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Es liess sich zunächst leicht constatiren, dass der Verlust der Erregbarkeit in der That eine Wirkung des Pseudaconitins und keine zufällige Erscheinung war. Denn der Nervus ischiadicus eines Frosches, dessen entsprechende Arteria femoralis vor der Vergiftung unterbunden wird, behält seine Irritabilität so lange wie ein normaler durchschnittener Nerv. Es fragte sich daher nur, ob man an diesem Verhalten des mit Pseudaconitin vergifteten Nervmuskelpreparates wirklich etwas von dem Wesen der Wirkung des deutschen Aconitin Abweichendes erblicken darf. Meine Versuche mit deutschem Aconitin hatte ich an gesunden Exemplaren von *Rana esculenta* angestellt. Hier in Dorpat ist diese Art nicht zu haben. Wir mussten uns daher mit allerdings recht kräftigen Repräsentanten der *Rana temporaria* begnügen. Dieser Umstand aber legte es nahe, das Verhalten dieser Thiere auch gegen deutsches Aconitin zu prüfen, und diese Vorsichtsmassregel rechtfertigte sich. Denn es stellte sich alsbald heraus, dass das deutsche Aconitin — und zwar das gleiche Präparat, das ich zu meinen Untersuchungen mit Wartmann in Würzburg benutzte — bei den Dorpater Fröschen ebenso die Nervenirritabilität aufhebt wie das Pseudaconitin. Was folgt nun aus diesen widerspruchsvollen Resultaten? Vor Allem, so glaube ich, eine neue Mahnung, mit der Verallgemeinerung von Versuchsergebnissen vorsichtig zu sein. Unsere Versuche mit dem deutschen Aconitin hatten wir hauptsächlich wegen unserer von Ascharumow*) und Weyland**) abweichenden Resultate in solcher Anzahl und unter so mannigfach variirten Bedingungen angestellt, dass wir das damalige Ergebniss auch heute noch aufrecht halten müssen. Ebenso sicher haben wir uns aber von dem entgegengesetzten Verhalten der hiesigen Frösche überzeugt. Es bleibt also nichts Anderes übrig, als anzunehmen, dass die beiden angewandten Froscharten sich in dieser Beziehung verschieden verhalten, dass aber deutsches Aconitin und Pseudaconitin auch in dieser Richtung keine Wirkungs differenzen zeigen. Wahrscheinlich wird es sich auch hier, wie beim Veratrin und Curare, um eine Lähmung der intramuskulären Nervenendapparate handeln; denn die Muskelsubstanz selbst bleibt erregbar und eine Veränderung der Nerven-

*) l. c. **) l. c.

faser selbst ist nach allen vorliegenden Erfahrungen kaum mehr anzunehmen. Für die sofort nach der Vergiftung eintretende Lähmung der willkürlichen Bewegungen kommt diese Veränderung der Nervenirritabilität über nicht in Betracht. Die Thiere sind schon vollständig gelähmt zu einer Zeit, wo noch schwache elektrische Nervenreizung prompte Muskelzuckungen auslöst. Die Paralyse bei der Aconitin- und Pseudaconitinvergiftung muss daher als eine spinale aufgefasst werden.

Eine Veränderung der Muskelzuckungscurve konnten wir ebenso wenig bei der Vergiftung mit Pseudaconitin ermitteln, als dies mir mit Wartmann beim deutschen Aconitin gelungen war.

Ueber die Wirkungen des Pseudaconitins auf das Froschherz haben wir dem nichts hinzuzufügen, was bereits vom deutschen Aconitin in dieser Beziehung bekannt ist, nur kommt auch hier die quantitative Differenz beider Gifte in dem oben angegebenen Verhältniss von ca. 17:1 zur Geltung.

Die Respirationsstörungen an Säugethieren sind unstreitig die interessanteste Erscheinung der Aconitin- und Pseudaconitinvergiftung. Sie verdienen vor Allem ein eingehenderes experimentelles Studium. In unserer mehrfach erwähnten Arbeit über das deutsche Aconitin kamen wir zu dem Schluss, dass es sich um eine centrale Affection der Respirationsmechanismen handle. Näher waren wir auf diese Frage damals nicht eingegangen. Diese Lücke sollte nun ausgefüllt werden. Es hat sich herausgestellt, dass qualitativ auch in dieser Sphäre Aconitin und Pseudaconitin identisch wirken und das Folgende gilt deshalb auch für beide Gifte in gleicher Weise.

Das einzig passende Versuchsobject für derartige Versuche sind bekanntlich Kaninchen. Der Mangel an solchen Thieren hat es verschuldet, dass wir die interessanten Resultate dieser Untersuchung in einigen Punkten nicht weiter verfolgen konnten.

Ueber unsere Methode ist wenig zu sagen. Wir brachten die Trachealcantile mit einem Gabelrohr in Verbindung, dessen eine Zinke mit einem Marey'schen Cardiographen communicirte, der die Frequenz der Athemzüge an der Kymographiontrommel registrirte. In anderen Versuchen wurde das Thier einfach auf den Tisch gesetzt und die Athemzüge an den Bewegungen der Lippen beobachtet und gezählt.

Es muss noch vorausgeschickt werden, dass eine genauere Beobachtung der Athmungsphänomene nur dann möglich ist, wenn man das Gift subcutan injicirt. Spritzt man es in die Vene ein, so

erfolgt der Tod so rasch, dass die dyspnoëtischen Symptome kaum zum deutlichen Ausdruck gelangen können.

Ein durch subcutane Injection von 0,5—2,0 Milligramm Pseudoaconitin vergiftetes Kaninchen zeigt nach ca. 5 Minuten die ersten unverkennbaren Intoxicationsercheinungen. Sie bestehen in der Regel in Zittern, Salivation und Kaubewegungen. Zählt man die Athemzüge, so beobachtet man nach 10 Minuten eine deutliche Verlangsamung derselben, die stetig zunimmt, bis das Thier in ca. 90 Minuten dem Gift erliegt. Die Respirationsfrequenz nicht tracheotomirter Kaninchen ist sehr hoch und beträgt 90—140 sehr oberflächliche Athemzüge in der Minute. Durch die Vergiftung mit Aconitin oder Pseudoaconitin reducirt man diese Zahl auf 5—20 Respirationen in der Minute, die den Charakter äusserster Dyspnöe an sich tragen. Sie sind durch lange und absolut apnoische Pausen von einander getrennt. Die Erscheinungen an tracheotomirten Thieren sind wesentlich die gleichen, nur ist die anfängliche Frequenz der Respiration in der Regel etwas geringer. Der Tod, der fast nie später als 30 Minuten nach der Vergiftung erfolgt, ist ein exquisiter Erstickungstod.

Wir haben in unserer Abhandlung über das deutsche Aconitin die Bemerkung gemacht, das Vagusdurchschneidung am Halse das Zustandekommen der Suffocationsercheinungen nicht aufhalte. Diese Behauptung muss nach unseren nunmehrigen Erfahrungen modificirt werden.

Durchschneidet man nämlich die NN. vagi eines Kaninchens nach der Vergiftung mit Aconitin oder Pseudoaconitin in dem Zeitpunkte, wo die Dyspnöe eben anfängt ihren Höhepunkt zu erreichen, so wird man durch die höchst auffallende Thatsache überrascht, dass nun die Athmung plötzlich ihren dyspnoischen Charakter verliert, regelmässig, und zugleich wieder bedeutend frequenter wird. Wir lassen ein Beispiel folgen. Die Respiration eines Kaninchens vor der Vergiftung betrug 90. 18 Minuten nach der Injection von 0,5 Milligramm Pseudoaconitin ist sie auf 16 gesunken. In der 18. Minute werden beide Nervi vagi durchtrennt und in der 19. hat sich die Respiration wieder auf 79 in der Minute erhoben und alle Dyspnöe ist verschwunden. Nachdem sich uns dieses Resultat in vielen Versuchen constant dargeboten hatte, konnten wir an keine Täuschung mehr denken. Die Vagusdurchschneidung hob also die Dyspnöe auf, während sie doch sonst beim normalen Thiere gerade Dyspnöe erzeugt.

Eine entsprechende Variirung der Versuchsanordnungen liess uns zu obigem noch folgende Resultate hinzufügen.

- 1) Die Vagusdurchschneidung verzögert wohl den Erstickungstod, hebt ihn aber nicht auf. Erfolgte er ohne sie nach 30 Minuten, so erliegt ihm das Thier mit durchschnittenen Vagis nach 2 bis 3 Stunden.
- 2) Die Vagusdurchschneidung hat keinen Effect auf die Aconitin- oder Pseudaconitin-Dyspnöe, wenn sie kurz vor dem Tode des Thieres, also in den letzten 5 Minuten ausgeführt wird. Sie muss im Anfange, wenn die Dyspnöe gerade beginnt sehr heftig zu werden, vorgenommen werden.
- 3) Es genügt häufig zur Beseitigung der Dyspnöe, wenn man nur einen Vagus durchschneidet.
- 4) Durchschneidet man die NN. vagi vor der Vergiftung mit Aconitin oder Pseudaconitin, so wird die Giftwirkung verzögert. Die Erstickung tritt viel langsamer ein als ohne durchschnittene NN. vagi.
- 5) Die NN. laryngei superiores und inferiores sind bei der Wirkung des Aconitins und Pseudaconitins ganz unbetheiligt. Ihre Durchschneidung vor und nach der Vergiftung ändert nichts an der Erscheinungsreihe.
- 6) Den gleichen Dienst wie Vagusdurtrennung thut bei der Aconitin- und Pseudaconitinvergiftung das Atropin.

Diese Facta sind nur dann einigermassen verständlich, wenn man dem Nervus vagus einen antagonistischen Einfluss auf die Respirationsbewegungen einräumt, wenn man, mit anderen Worten, ihn sowohl als Hemmungs- wie als Beschleunigungsnerven der Athmung gelten lässt. Eine solche Auffassung ist aber heute zu Tage nicht mehr ganz ohne thatsächlichen Boden. Burkhardt*) und Breuer's**) Arbeiten sprechen in gleicher Weise dafür und gegen die Annahme Rosenthal's, dass im Vagus nur inspirationsbeschleunigende und expirationshemmende Fasern verlaufen.

Wenn man nun annimmt, dass bei schwacher Reizung die beschleunigenden Fasern im Sinne Rosenthal's, bei starker die hemmenden das Uebergewicht haben, und dass das Aconitin und Pseudaconitin die sensibeln Enden der Vagi in der Lunge stark reizen, so wird die Wirkung der Vagusdurchschneidung bei der Aconitinresp. Pseudaconitinvergiftung befriedigend erklärt, ohne dass man sich allzuweit auf hypothetisches Gebiet begiebt. Wir können diese

*) Pflüger's Archiv. I.

**) Wiener Sitzgsber. Naturw. Kl. Bd. VIII.

Auffassung noch durch eine weitere Beobachtung stützen. In mehreren Fällen sahen wir bei Kaninchen, deren Dyspnöe durch Vagusdurchtrennung gehoben war, dyspnoëtische Anfälle zurückkehren, sobald man den centralen Vagusstumpf auf die Elektroden brachte und reizte.

Doch damit ist erst die Hälfte der Erscheinungen erklärt. Die andere Hälfte, die nach der Vagusdurchschneidung allmählig wieder eintretende Athemnoth und die antagonistische Wirkung des Atropins, machen es unumgänglich, dass wir auch unsere frühere Annahme von dem Einfluss der Aconitine auf das Athmungscentrum aufrecht erhalten. In welcher Weise aber dieses uns noch so wenig näher bekannte Centralorgan afficirt wird, darüber enthalten wir uns jeder Discussion. Soviel ist sicher, dass es zuletzt seine Thätigkeit einstellt, — gelähmt wird, und dass das Atropin im Stande ist, diese Wirkung bis zu einem gewissen Grade zu paralysiren. Daraus ergiebt sich auch, dass dieser Stoff das rationelle Gegengift bei der Aconitinvergiftung ist. Dass Atropin auf die Athmungscentren einwirkt, hat schon v. Bezold*) dargethan. Schmiedeberg**) fand, dass es auch die Athmungsbeschwerden zu heben im Stande ist, die mit der Muscarinvergiftung verbunden sind. Indessen sind alle diese Thatsachen physiologisch noch nicht zu erklären. Durch eine grössere Reihe vergleichender Untersuchungen über Respirationsgifte könnte vielleicht diese höchst interessante Frage ihrer Lösung näher gertickt werden.

Zu den constanten Symptomen der Aconitin- und Pseudaconitinvergiftung gehört hochgradige Salivation. Es war unsere Absicht, auch den Zusammenhang dieses Phänomens mit den übrigen Wirkungen des Giftes möglichst vollständig zu eruiren. Es war uns aufgefallen, dass bei mehreren Kaninchenversuchen die Salivation nicht eintrat, wenn zuvor die NN. vagi durchschnitten worden waren, und dass die bereits vorhandene Salivation gleichzeitig mit der Dyspnöe nach der Vagusdurchschneidung wieder verschwand. Diese Thatsachen machten es wahrscheinlich, dass Dyspnöe und Salivation in ihrem Ursprung etwas Gemeinsames haben, und es lag die Vermuthung nahe, dass etwas Analoges vorliege, wie es Oehl***) beschrieben hat, der nach centraler Vagusreizung reflectorisch eine vermehrte Salivation eintreten sah. Da Speichelversuche an Kaninchen wegen der Kleinheit der Organe schwer auszuführen sind, so experimentirten wir zur Entscheidung dieser Frage an Hunden

*) Arbeiten aus dem physiol. Institut. zu Würzburg. I. Heft.

**) Das Muscarin etc. Leipzig 1869.

***) Compt. rend. 1864. S. 336.

und Katzen, bei denen wir Canülen ohne Schwierigkeiten in den Speichelgang der Submaxillardrüse einbinden konnten. Doch gelangten wir zu keinem sicheren Resultate. Es trat bei den genannten Thieren eine viel geringere Salivation nach der Pseudaconitinvergiftung ein als bei Kaninchen — wahrscheinlich wohl deshalb, weil schon vor der Vergiftung und Präparation (es wurde wegen seines bekannten Einflusses auf die Speichelsecretion absichtlich kein Curare angewandt) das Thier durch Schreien und Befreiungsversuche, theils auch durch Knebelung u. dgl. auf reflectorischem Wege zuviel Speichel verloren hatte. Nichts destoweniger bleiben die an Kaninchen gemachten Beobachtungen bemerkenswerth und werden vielleicht demnächst den Ausgangspunkt weiterer Versuche bilden.

Der Einfluss des Pseudaconitins auf den Kreislauf der Säugethiere wurde gleichfalls einer genauen Prüfung unterworfen. In diesem Punkte wichen Pseudaconitin und deutsches Aconitin einigermassen von einander ab, wiewohl man vielleicht bei näherer Ueberlegung auch diese Differenzen auf quantitative Verschiedenheiten zurückführen können. Es ist eine geradezu charakteristische Erscheinung der Vergiftung mit deutschem Aconitin, dass wenige Minuten nach der Einspritzung des Giftes in die Vene bei allen Thieren (Kaninchen, Hunden, Katzen) eine enorme Verlangsamung der Pulsfrequenz eintritt, die in der Regel längere Zeit andauert und Anfangs mit gesteigertem oder wenigstens nicht gemindertem Blutdruck vorhanden ist. Wir sehen dies Phänomen sowohl nach vorangegangener Vagusdurchschneidung, als nach Atropinisirung unverändert eintreten und sind in Folge dessen in der mehrfach erwähnten Abhandlung über das deutsche Aconitin der Behauptung Ascharumow's entgegengetreten, der die genannten Wirkungen auf eine centrale Vagusreizung bezog. Beim Pseudaconitin begegnet man nun ganz entschieden einem Wirkungsstadium, das unmittelbar nach der Giftinjection auftretend nicht anders denn als der Ausdruck einer energischen centralen Vagusreizung gedeutet werden kann. Der Druck sinkt plötzlich, die Pulsfrequenz nimmt ab, kurz die Curven gleichen auf ein Haar denen, die man gewinnt, wenn man den N. vagus eines Thieres elektrisch reizt. Dieses Stadium fällt nun auch — folgerichtig — bei der Pseudaconitinvergiftung weg, wenn man vor der Vergiftung den NN. vagi durchschnitten hat oder es verschwindet, wenn man während seiner Dauer diese Operation vornimmt. Dadurch ist aber seine Beziehung zu einer centralen Erregung des Hemmungsvagus ausser Zweifel gesetzt. Niemals ist dieses Stadium bei der Pseudaconitinvergiftung von längerer Dauer.

Es macht vielmehr sehr bald einem Verhalten des Blutdrucks und der Pulsfrequenz Platz, das sich schwer beschreiben lässt und durch seine enorme Unregelmässigkeit charakterisirt ist. In der Regel steigen zunächst Druck und Frequenz beträchtlich und schwanken nun längere oder kürzere Zeit in weiten Grenzen hin und her — bis zuletzt unter stetigem und bedeutendem Sinken des Blutdrucks und Verschwinden der Pulscurve der Stillstand des Herzens in Diastole erfolgt. Die hierzu erforderliche Dose übersteigt auch für kräftige Hunde nicht 1 Milligramm, wenn man das Gift in die Jugularvene einspritzt. Künstliche Respiration und Curare müssen selbstverständlich angewandt werden, weil ohne dem die Respirationsstörungen die ganze Scene erfüllen würden. Die Prüfung des Verhaltens der Herznerven zeigt, dass fast unmittelbar nach dem Verschwinden des geschilderten ersten Stadiums der centralen Vagusreizung der Vagus seine Erregbarkeit verliert — die elektrische Reizung seines peripheren Stumpfes bleibt ohne Wirkung auf Puls und Blutdruck. Auch hierin sahen wir eine Differenz von der Wirkung des deutschen Aconitins, dessen Einfluss auf den N. vagus der Säugethiere ein sehr wechselnder und unbestimmter ist.

Gegenüber dem vasomotorischen Centrum, seiner reflectorischen Erregbarkeit auf dem Wege sensibler Nerven sowohl als seiner directen Erregbarkeit verhalten sich Pseudaconitin und Aconitin identisch. Sensible Reize verlieren durch das Pseudaconitin sehr bald ihre Wirkung auf den Blutdruck curarisirter Thiere, der zuletzt in Folge einer directen Lähmung des Gefässnervencentrums fast bis zur Nulllinie sinkt.

Der diastolische Herzstillstand endlich ist dem durch das deutsche Aconitin erzeugten durchwegs analog.*)

Endlich bliebe mir noch die Aufgabe übrig, über einige Versuche zu referiren, die Ewers an Menschen über die locale Wirkung des Pseudaconitins auf die Haut angestellt hat. Er fand, dass der Stoff in alkoholischer Lösung auf die äussere Haut applicirt Tast- und Temperaturempfindung bedeutend herabsetzt. Die Versuche wurden an intelligenten und sachkundigen Individuen mit dem Tastercirkel und dem von Nothnagel für die Prüfung des Temperatursinns angegebenen Apparate angestellt.

Die angewandte Lösung des Giftes bestand aus gr.jj Pseudaconitin und 5j Alkohol. Die betreffenden Versuche theilen wir in extenso mit.

*) Die genauen Zahlenbelege für alle die im Vorstehenden aufgestellten Behauptungen sind in Ewers Schrift nachzusehen, die ich auf specielles Verlangen Fachgenossen gerne mitzutheilen bereit bin.

Versuch 35. 7. April 9 h. Abends. A. P., stud. phil., 18 Jahre alt von gracilem Körperbau und zarter Haut. Der geringste Abstand der Zirkelarme, bei dem die Spitzen gesondert empfunden werden, schwankt an beiden Wangen zwischen 5 und 7 Mm. An beiden Wangen wird in der Temperaturscala von 35° bis 39° der Unterschied von $0,5^{\circ}$ C. gefühlt. Die rechte Wange wird mit einer alkoholischen Aconitinlösung (gr.jj : 5j) eingerieben.

8. April 9 h 30 Min. Morgens. A. P. giebt an, dass bald nach der Einreibung heftiges Brennen und Prickeln entstanden, welches auch augenblicklich noch, aber weniger intensiv bestehe. Dasselbe brennende Gefühl habe er in einem verstärkten Maasse in dem rechten Auge empfunden, dessen Entstehung er darauf zurückgeführt, dass er mit der Hand die eingeriebene Wange und gleich darauf das Auge berührt. Das obere Lid des rechten Auges etwas geschwellt, die Gefässe der Conjunctiva injicirt. In der Weite der Pupillen keine Differenz. Versuch mit dem Tasterzirkel ergiebt als geringsten Abstand an der linken Wange 7 Mm., an der rechten 15 Mm. Der geringste empfundene Temperaturunterschied beträgt links $0,5^{\circ}$ C., rechts $1,4^{\circ}$ C. Ein und dasselbe Gefäss in rascher Aufeinanderfolge mit der rechten und linken Wange in Berührung gebracht, wird, wie mit grosser Entschiedenheit angegeben wurde, auf der linken Wange bedeutend wärmer empfunden. 9. April 8 h Abends. Das Prickeln und Brennen ist geschwunden und hat einem Gefühl von „Vertaubtheit“ Platz gemacht. Injection der Conjunctivalgefässe nicht mehr vorhanden. Geringster Abstand der Zirkelspitzen rechts 13, links 6 Mm. Geringster Temperaturunterschied, der auf der rechten Wange gemerkt wird, beträgt $1,1^{\circ}$ C.

Versuch 36. 10. April 10 h. Abends. C. H., stud. med. von kräftigem Körperbau, wird die rechte Wange mit der oben angegebenen Aconitinlösung eingerieben.

11. April 8 h. Abends. Das Prickeln und Brennen, sofort nach der Einreibung entstanden, dauert noch fort. Temperaturunterschiede von $2,7^{\circ}$ C., welche auf der linken Wange mit der grössten Präcision empfunden werden, werden an der rechten Wange nicht wahrgenommen. Geringster Abstand der Zirkelspitzen links 8, rechts 18 Mm.

13. April 9 h. Abends. C. H. giebt an, dass er an der rechten Wange nur noch ein ganz leises Prickeln empfinde. Aufgefallen sei ihm die Erfahrung, dass bei Berührung der Wangen mit kalten metallischen Gegenständen letztere ihm an der rechten Wange weniger kalt erscheinen wie an der linken Wange. Geringster Abstand der Zirkelspitzen rechts 20, links 9 Mm. Geringster Temperaturunterschied, der gefühlt wird, rechts $2,8^{\circ}$ C., links $0,9^{\circ}$ C. Dasselbe Gefäss auf die rechte und linke Wange gebracht, wird stets auf der linken Wange wärmer empfunden.

15. April 2 h. Nachmittags. Prickeln und Brennen vollständig geschwunden. Geringster Abstand der Zirkelspitzen rechts 16, links 9 Mm. Temperaturunterschiede von $2,4^{\circ}$ C. werden links präcis empfunden, rechts nicht.

Versuch 37. 5. April 10 Uhr Vormittags. L. v. W., stud. med., 21 Jahre alt, von kräftigem Körperbau. Geringster Abstand der Zirkel-

spitzen beträgt auf beiden Wangen 11 Mm. Temperaturunterschiede von $0,9^{\circ}$ C. werden an beiden Wangen empfunden. Die rechte Wange wird mit der bisher benutzten Lösung, die linke mit einer Lösung Merck'schen Aconitins von derselben Concentration eingerieben.

6. April 9 h. Morgens. Die subjectiven Empfindungen an der rechten Wange werden ebenso wie von den früheren Versuchsobjecten angegeben. An der linken Wange ist keine Wirkung verspürt worden. Geringster Abstand der Zirkelspitzen beträgt rechts 18, links 10 Mm. Temperaturunterschiede von $2,3^{\circ}$ C. werden rechts nicht empfunden, links sehr präcis.

Eine am Abend desselben Tages nochmals vorgenommene Prüfung der Tast- und Temperaturempfindung ergab dasselbe Resultat.

Aus diesen Versuchen geht mit Evidenz hervor, dass das Pseudaconitin, äusserlich applicirt, die Tast- und Temperaturempfindung herabsetzt, — eine Wirkung, die wohl auf einen lähmenden Einfluss dieses Giftes auf die, diese Sinneswahrnehmungen vermittelnden, nervösen Endapparate zurückzuführen ist. Diese Eigenschaft kommt nur dem aus *Aconitum ferox* bereiteten Alkaloid zu, indem das deutsche Aconitin, das bekanntlich aus *Aconitum napellus* dargestellt wird, sich vollkommen unwirksam gegen die äussere Haut erwies.

Ueber den therapeutischen Werth des Pseudaconitins steht uns leider keine grössere Erfahrung zu Gebote. Das hier seltene Vorkommen von circumscribten, auf bestimmte Nervenbahnen beschränkten Neuralgien ist die Ursache, dass wir das Aconitin nur in einem einzigen Falle haben therapeutisch verwenden können. Dieser eine Fall betraf einen fünfzigjährigen Mann, der am 22. Februar in der Ambulanz der hiesigen Poliklinik erschien, über heftige Schmerzen in der rechten Supraorbitalgegend klagend. Diese Schmerzen bestanden nach seiner Aussage mehrere Jahre trotz vielfach äusserlich und innerlich angewandter Medicamente. Eine anatomische Veränderung liess sich an der erkrankten Partie nicht nachweisen. Druck auf die der Incisura supraorbitalis entsprechende Stelle wurde als höchst schmerzhaft empfunden. Diagnose: Neuralgia supraorbitalis. Die schmerzhafteste Stelle wird mit der zu physiologischen Versuchen benutzten Pseudaconitinlösung eingerieben. Den 23. Februar gab Patient an, er habe während der Nacht ein so starkes Brennen empfunden, dass er gar nicht habe schlafen können. Von seinen Schmerzen habe er allerdings nichts gespürt. Den 26. Februar erschien er wieder auf der Klinik, um sich für die Arznei zu bedanken. Seine Schmerzen seien nicht wiedergekehrt. Mit dem Versprechen sich sofort wieder vorzustellen, sobald jene auftreten sollten, verliess er die Ambulanz und hat sich bis zu diesem Augenblick nicht wieder gezeigt, so dass wir wohl mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen können, dass er auf die Dauer von seinen Leiden befreit worden.

Wenngleich dieser eine unter dem Einfluss des Aconitins günstig verlaufene Krankheitsfall noch durchaus nicht die therapeutische Wirksamkeit des Aconitins beweist, so dient er doch immerhin dazu, dieses Mittel zu weiteren therapeutischen Versuchen zu empfehlen.