XVI.

Aus dem pharmakologischen Institute zu Tokio.

Ueber Athemversuche mit einigen Giften.

Von

Dr. H. Hayashi und Dr. K. Muto.

(Mit 1 Abbildung.)

Einleitung.

Bei pharmakologischen Untersuchungen verschiedener Gifte kommt es nicht selten vor, dass Lähmung des Centralnervensystems mit curareartiger Lähmung der motorischen Nerven Hand in Hand geht, und wenn die Versuchsthiere dabei durch Athemlähmung zu Grunde gehen, so kann man schwer entscheiden, ob die Ursache central oder peripher gelegen ist. Die früheren Autoren haben dies durch elektrische Reizung des Phrenicus entschieden. Cushman und Matthews¹⁾ z. B. haben dadurch die Ursache der Athemlähmung bei Spoteinintoxication als Phrenicuslähmung erkannt, entgegen der früheren Ansicht, nach welcher eine centrale Lähmung angenommen wurde. Aber die Versuchsmethode ist nicht einwandfrei, so lange es unentschieden bleibt, ob der Impuls vom Athemcentrum auf das Zwerchfell die gleiche Wirkung ausübt wie die Phrenicusreizung mit secundärem Strome, d. h. die gelähmten Phrenicusendigungen im Zwerchfell, welche den Centralimpulsen nicht mehr folgen, könnten die Erregung des Phrenicusstammes, hervorgerufen durch elektrische Reizung, dennoch durchlassen, oder im Gegentheile, es könnte der Willensreiz stärker als der des Inductionsstromes sein. Um die Frage nach der Ursache der Athemlähmung einwandfrei zu entscheiden, muss man diese Möglichkeiten prüfen. Dieses Ziel wollen wir zunächst in der vorliegenden Abhandlung verfolgen und dann weiter gehen.

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXV. S. 129. 1895.

Die allgemeine Methodik.

Die beiden Phrenici werden am Halse blossgelegt und von der Umgebung freipräpariert, aber nicht durchgeschnitten. Ansa cervicalis VI wird beiderseits am Armgeflechte blossgelegt und der laterale dicke Strang präpariert, welcher Oberarmabduction, Vorderarmflexion und Extension und Adduction der Hand besorgt. Der N. ischiadicus wird am Oberschenkel blossgelegt und der Tibialtheil allein von der Umgebung freipräpariert und isoliert.

Die elektrischen Apparate sind Bunsen'sches Chromsäureelement und Dubois-Reymond'scher Schlitten. Um die Verletzung des Nervenstammes durch die Nadelspitze zu vermeiden, wird die Nadel in einem feinen, 2—3 cm langen Glasröhrchen mit schmalen Streifen von weichem Leder, umhüllt. Die Nadelspitze darf nicht den Spitzenrand des Röhrchens überragen, dafür ragt das Lederende conisch zugespitzt hervor. Als Elektroden benutzen wir Leder spitzen, welche mit physiologischer Kochsalzlösung durchtränkt werden.

Zur Isolirung des elektrischen Stromes schieben wir unter den Nervenstamm ein dünnes, sattelförmig gekrümmtes, $\frac{1}{2}$ —1 cm breites und 1—2 cm langes Glasplättchen.

Zur Controlirung der Zwerchfellbewegung benutzten wir nach Snellen¹⁾ eine ca. 4 cm lange, mit einem 10 cm langen Holzstiel versehene Nadel, die dicht unter dem Sternum tief in die Lebersubstanz hineingestochen wird. Mit der Contraction und Erschlaffung des Zwerchfells steigt die Leber ab und auf und mit ihr die Nadel. Durch Hebelwirkung überträgt der lange Holzstift die Nadelbewegung mehrfach vergrößert, und man kann so selbst die leiseste Zwerchfellcontraction sehr deutlich controliren. Herzcontractionen werden auch deutlich durch den Nadelstift fortgeleitet, wenn die Athembewegung sehr leise ist oder gänzlich stillsteht.

1) Rosenthal, Die Athembewegungen. S. 27.

Athemversuche mit Curarin.

Durch genaue Untersuchungen früherer Autoren ist es übereinstimmend bestätigt, dass das Curarin in einer Dosis, welche complete motorische Lähmung hervorruft, keine Functionsstörung des Centralnervensystems verursacht. Wir wollen nun die elektrischen Reizeffekte des Nervenstammes, namentlich des Phrenicus in verschiedenen Stadien der Curarinparese und -paralyse genau beobachten. Das uns zur Verfügung gestellte Curarin stammt von der Firma Merck und ist mit der Etiquette „Curarinum purissimum, frei von Curin“ versehen.

An *Rana esculenta* kommt die complete Paralyse erst bei einer Dosis zu Stande, welche 3—4 mal grösser ist, als die Normaldosis Tillie's¹⁾: 0.00000028 g pro 1 gr Frosch.

Zuerst vergifteten wir die *Rana esculenta* mit Curarin und prüften den Ischiadicus. Die Resultate können wie folgt zusammengefasst werden:

Der maximale Rollenabstand, der bei der Reizung des Ischiadicusstammes Muskelcontraction hervorrufen kann, ist in der Curarinparese gar nicht oder nur wenig geringer, wie im normalen Zustande. Wenn die Parese fortschreitet, wird die Muskelcontraction allmählich schwächer, und schliesslich kann man selbst mit starken Strömen nur ganz schwache Muskelcontractionen erzielen. So lange aber die willkürliche Muskelcontraction, wenngleich spurweise, noch ausgeführt wird, kann man sie auch elektrisch hervorrufen, und schliesslich, wenn die spontane Bewegung erlischt, also wirkliche, echte Paralyse entsteht, lässt sich die Musculatur nicht mehr durch Nervenreizung zur Contraction bringen, selbst wenn die stärksten Ströme angewandt werden.

Nachdem wir durch vielfache Versuche uns von dieser Thatsache überzeugt hatten, gingen wir weiter und stellten Versuche an anderen motorischen Nerven, namentlich an dem Phrenicus des Kaninchens an. Unser Curarinpräparat lähmt Kaninchen fast vollständig, wenn 0,5 mg pro Kilo Körpergewicht intravenös injicirt werden. Um aber die Lähmung eine Zeitlang anhalten zu lassen, muss man etwas mehr injiciren, weil die Wirkung sonst sehr bald vorübergeht.

Versuch I.

Kaninchen ♀, 1350 g.

N. phrenicus sin. präparirt. V. jugularis ex. sin. mit der Injections-cantüle verbunden. Tracheotomie, und T-Cantüle eingebunden. Nadel in der Leber. Rollenabstand in Centimeter.

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVII. S. 1. 1890.

10 h. 40 m. Phrenicus reagirt mit deutlicher Zwerchfellcontraction bei R. A. 34.

10 h. 45—48 m. 0,46 mg Curarin intravenös.

10 h. 50—53 m. 0,2 mg Curarin intravenös. Hochgradige Parese, Zwerchfellathmung vorhanden, doch ganz leise ausgeführt.

10 h. 54 m. Leise Phrenicusreaction, bei R. A. 34.

10 h. 58—60 m. 0,27 mg Curarin intravenös. Totale Paralyse, spontane Athmung verschwindet. Künstliche Respiration.

11 h. 1 m. Phrenicusreizung, keine Reaction bei R. A. 34 sowie bei 20. Das Thier erholt sich mit der Zeit allmählich. Spontane Athmung tritt wieder ein.

11 h. 15 m. Phrenicus reagirt bei R. A. 34, obgleich nur ganz schwach, entsprechend der schwachen spontanen Zwerchfellcontraction. Versuch aufgegeben.

Versuch II.

Kaninchen ♀ 3600 g.

Beide Phrenici, Ansae cervicales VI und N. ischiadicus sin. blossgelegt. V. facialis ant. sin. mit Venencanüle versehen. Tracheotomie und T-Canüle.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
11 h. 08 m. l. Phrenicus	R. A. 55	50
11 h. 10 m. r. "	" 65	60
11 h. 15 m. l. Cervicalis	" 50	45
11 h. 18 m. r. "	" 50	45
11 h. 22 m. l. Ischiadicus	" 55	45
11 h. 30—32 m. 1,08 mg Curarin intravenös.		

Paretisch doch spontane Athmung.

11 h. 37 m. l. Phrenicus	R. A. 50	—
11 h. 39 m. r. "	" 65	—
11 h. 43 m. l. Cervicalis	" 55	—
11 h. 45 m. r. "	" 40	—
11 h. 47 m. l. Ischiadicus	" 55	—
11 h. 48—50 m. 0,72 mg intravenös.		

Nach der Injection totale Paralyse. Athmung erloschen. Künstliche Respiration.

11 h. 52 m. l. Phrenicus unerregbar sogar bei R. A. 30.

Das Zwerchfell beginnt sich ganz schwach spontan zu contrahiren, künstliche Respiration fortgesetzt.

11 h. 54 m. r. Phrenicus R. A. 65 —
Stärkerer Reiz, z. B. R. A. 45 giebt fast gleich leise Reaction wie R. A. 65.

11 h. 57 m. l. Phrenicus	R. A. 50	—
12 h. — m. r. Cervicalis	" 55	—
12 h. 05 m. l. Ischiadicus	" 50	—
12 h. 07—09 m. 1,08 mg intravenös.		

Totale Paralyse.

12 h. 10 m. l. Phrenicus	unerregbar bei R. A. 30.
12 h. 11 m. r. "	"

12 h. 12 m. l. Cervicalis unerregbar bei R. A. 30.
 12 h. 12¹/₂ m. r. Cervicalis
 12 h. 13 m. l. Ischiadicus
 Versuch aufgegeben.

Versuch III.

Kaninchen ♀ 1300 g.

Beide Phrenici, Ansaе cervicales und N. ischiad. sin. präparirt. V. facialis ant. sin. mit Canüle verbunden. Tracheotomie und T-Canüle.

Minimale Reaction. Deutliche Reaction.

2 h. 20 m. l. Phrenicus	R. A. 60	55
2 h. 22 m. r. "	= 65	55
2 h. 25 m. l. Cervicalis	= 40	—
2 h. 26 m. r. "	= 50	—
2 h. 28 m. l. Ischiadicus	= 55	50

2 h. 30—32 m. 0,68 mg Curarin intravenös.

Einige Minuten nach der Injection Paralyse. Zwerchfellcontraction geht weiter. Künstliche Respiration.

2 h. 36 m. l. Phrenicus	unerregbar bei R. A. 30.	
2 h. 38 m. Zwerchfell	beginnt ganz leise spontan zu contrahiren.	
2 h. 40 m. r. Phrenicus	R. A. 50*)	—
2 h. 45 m. l. "	= 55*)	—
2 h. 47 m. r. Cervicalis	= 50*)	—
2 h. 49 m. l. Ischiadicus	= 60*)	—

2 h. 51—52 m. 0,26 mg C. intravenös.

Wieder Paralyse, daher künstliche Respiration.

2 h. 56 m. r. Phrenicus	unerregbar bei R. A. 30.
2 h. 57 m. l. "	=
2 h. 59 m. r. Cervicalis	=
3 h. — m. l. Ischiadicus	=

Von 2 h. 59 m. an beginnt spontane Athmung, allmählich stärker werdend.

3 h. 3 m. r. Phrenicus	R. A. 50*)	—
3 h. 4 m. l. "	= 55*)	—

Vordere Extremität zuckt reflectorisch ganz leise.

3 h. 6 m. r. Cervicalis	R. A. 50*)	—
-------------------------	------------	---

Hintere Extremität bewegt reflectorisch ganz leise.

3 h. 7 m. l. Ischiadicus	R. A. 55*)	—
--------------------------	------------	---

3 h. 8—9 m. 0,26 mg intravenös.

Paralyse, daher künstliche Respiration.

3 h. 10 m. l. Phrenicus	unerregbar bei R. A. 30.
3 h. 12 m. r. "	=

3 h. 14 m. Athmung wieder spontan.

3 h. 18 m. r. Phrenicus	R. A. 55*)	—
-------------------------	------------	---

3 h. 20 m. l. "	= 50*)	—
------------------------	--------	---

Athmung allmählich stärker.

*) Im paretischen Zustande kann ein starker Reiz nicht viel stärkere Muskelcontractionen hervorrufen, als ein minimaler Reiz.

Minimale Reaction.

3 h. 22 m. Armbewegung beginnt.

3 h. 23 m. r. Cervicalis R. A. 50*) Deutliche Reaction.

3 h. 26 m. Der Fuss ist spontan beweglich.

3 h. 27 m. l. Ischiadicus R. A. 55*) —

Versuch aufgegeben.

Die Nn. phrenici, die Ansaе cervicales und der Ischiadicus vermochten in paretischem Zustande die Erregung, hervorgerufen durch secundäre Ströme, zum Muskel fortzuleiten, wenn aber die totale Paralyse eintritt, der Muskel also dem Willensimpulse nicht mehr gehorcht, so ist selbst eine sehr starke elektrische Reizung nicht mehr im Stande, Muskelcontractionen hervorzurufen. Wenn die willkürlichen Muskelcontractionen, namentlich die Zwerchfellathmung wieder eintreten, so ist der secundäre Strom sofort auch wirksam. Bei der hochgradigen Parese ist der maximale Rollenabstand im Vergleich zum normalen Zustande gar nicht oder nur wenig vermindert, nur bei der Parese ist der Reizeffect des starken Stromes fast ebenso gering wie der des minimalen.

Aus diesem Resultat können wir den Schluss ziehen: Bei der Curarinvergiftung ist das Leitungsvermögen der peripheren Endigung des motorischen Nervens vermindert. Bei fortschreitender Parese wird der Reizeffect allmählich geringer bei gleichbleibender Reizschwelle, und ein starker Reiz kann nicht viel stärkere Muskelcontraction hervorrufen, als ein minimaler. Die Endigungen der motorischen Nerven lassen, so lange sie noch paretisch sind, die Erregung vom Nervenstamme, hervorgerufen durch secundären Strom, durchpassiren, aber bei der totalen Paralyse, wenn der Willensimpuls schon wirkungslos ist, ist der elektrische Reiz auch unwirksam, und diese elektrische Erregbarkeit kehrt gleichzeitig mit den willkürlichen Muskelcontractionen wieder zurück. Kurz, bei der Curarinvergiftung hat die elektrische Reizung des motorischen Nervenstammes den gleichen Effect wie der motorische Impuls vom Centralnervensystem her.

Athemversuche mit Fugugift (Tetrodongift).

K. Osawa hat zuerst einige Untersuchungen über die physiologische Wirkung des Fugugiftes ausgeführt und gefunden, dass das Gift lähmend auf die motorische Nervenendigung wirkt, ähnlich dem Curarin. Später haben D. Takahashi und Inoko¹⁾ das Gift

*) Im paretischen Zustande kann ein starker Reiz nicht viel stärkere Muskelcontractionen hervorrufen, als ein minimaler Reiz.

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVI. S. 401. 1890.

sehr ausführlich untersucht. Ihre Resultate will ich hier kurz recapituliren:

1. Die Respiration wird herabgesetzt. Ihr Stillstand erfolgt ohne Krämpfe.

2. Das Herz wird nicht direct afficirt (Säugethier), überdauert den Athemstillstand und ist das *Ultimum moriens*.

3. Der Puls erfährt eine allmähliche Verlangsamung.

4. Der Blutdruck sinkt.

5. Das vasomotorische Centrum wird gelähmt, die peripheren Gefässnerven nicht.

6. Die herzhemmende Wirkung des Vagus wird herabgesetzt und schliesslich vernichtet.

7. Das Athmungscentrum wird paralysirt, und Krämpfe können nicht mehr ausgelöst werden.

8. Die Erregbarkeit der peripheren motorischen Nervenendigungen nimmt ab (Säugethier) und kann vollständig schwinden (Frosch).

9. Das Rückenmark wird beim Frosch gelähmt.

10. Die Todesursache ist, wie leicht ersichtlich, Lähmung des Athmungscentrums und des Gefässnervencentrums.

11. Das Fugugift ist hinsichtlich der Wirkung auf die motorischen Nerven dem Curare ähnlich, unterscheidet sich aber von ihm durch vorherrschende Lähmung verschiedener Centren in der *Medulla oblongata*.

Diese Untersuchung ist vollständig und braucht nicht wiederholt zu werden, nur wollen wir die Ursache der Athemlähmung etwas genauer untersuchen.

Unser Gift wurde in folgender Weise bereitet: Die reifen Eier des *Tetrodon rubripes* werden mit kochendem Wasser extrahirt und das Extract erst mit Bleiacetat, dann mit Bleiessig gefällt; das Filtrat wird durch Schwefelwasserstoff entbleit, dann mit kohlensaurem Natrium versetzt, um die freigewordene Essigsäure zu neutralisiren, und schliesslich durch Abdampfen concentrirt.

Die minimale tödtliche Dosis des von uns bereiteten Extractes, in die Ohrvene injicirt, ist bei Kaninchen ungefähr 0,38 cem pro kg Körpergewicht; eine kleinere Gabe verursacht ganz leichte Parese, taumelnden Gang, langsame und dyspnoische Athmung u. s. w., doch gehen die Vergiftungserscheinungen sehr bald vorüber. Bei der Injection tödtlicher Gaben wird die Athmung zuerst langsam und dyspnoisch, das Thier nimmt die Seitenlage ein und geht dann durch Athemstillstand unter Krämpfen innerhalb 1—7 Minuten zu Grunde.

Um die nächste Ursache der Athemlähmung festzustellen, haben wir die folgenden Versuche ausgeführt.

Versuch IV.

Kaninchen ♂ 1800 g.

Beide Phrenici, Ansa cervicalis und linker Ischiadicus blossgelegt. Linke V. facialis ant. mit der Canüle verbunden. Tracheotomie und T-Canüle.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
10 h. 30 m. l. Phrenicus	R. A. 65	60
10 h. 32 m. l. Cervicalis	" 65	60
10 h. 35 m. r. Phrenicus	" 60	55
10 h. 37 m. r. Cervicalis	" 60	55
10 h. 38 m. l. Ischiadicus	" 65	55
10 h. 40—47 m. 0,72 cem Fugugiftextract intravenös.		

Die Athmung wird während der Injection allmählich langsam. Nach der Injection verschwindet die Zwerchfellathmung. Nasenflügelheber, Kehlkopfheber und Rippenheber arbeiten langsam, doch rhythmisch; der Luftwechsel ist mangelhaft, daher wird künstliche Athmung eingeleitet.

10 h. 50 m. l. Phrenicus	unerregbar bei R. A. 30.	
10 h. 53 m. r.	"	"
10 h. 54 m. l. Cervicalis	R. A. 65	60
10 h. 55 m. r.	" 60	55
10 h. 56 m. l. Ischiadicus	" 60	55

Von 11 h. 20 m. an beginnt das Zwerchfell sich ganz leise zu contrahiren, und allmählich wird die Contraction stärker, so dass die künstliche Respiration aufgegeben werden kann.

11 h. 34 m. r. Phrenicus	R. A. 30	—
11 h. 35 m. l.	" 60	—
11 h. 50 m. Zwerchfellathmung sehr kräftig, die accessorischen Athemmuskeln betheiligen sich an der Athmung nicht mehr.		
11 h. 56 m. r. Phrenicus	R. A. 55	—
11 h. 57 m. l.	" 55	—
12 h. 3—5 m. 0,8 cem. Fugugift intravenös. Athmung sistirt. Künstliche Athmung.		

12 h. 06 m. l. Cervicalis	unerregbar bei R. A. 20.	
12 h. 07 m. r.	"	"
12 h. 10 m. l. Ischiadicus	"	"
12 h. 11 m. r. Phrenicus	"	"
12 h. 12 m. l.	"	"

Das Herz schlägt noch regelmässig, obwohl schwächer. Versuch aufgegeben.

Phrenicuslähmung kommt durch 0,4 cem des Giftextractes pro kg intravenös zu Stande, dabei sind aber die accessorischen Athemmuskeln noch nicht gelähmt.

Allgemeine Lähmung tritt ein nach 1 Std. 20 Min., wenn dazu noch 0,44 cem pro kg intravenös injicirt werden.

Versuch V.

Kaninchen ♀ 1500 g.

Vorbereitung wie beim vorigen Versuch.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
10 h. 20 m. r. Phrenicus	R. A. 60	55
10 h. 23 m. l. "	" 60	55
10 h. 27 m. l. Cervicalis	" 60	55
10 h. 30 m. r. "	" 55	50
10 h. 35 m. l. Ischiadicus	" 70	65
10 h. 40 m. l. Phrenicus	" 60	55
10 h. 45 m. r. "	" 60	55

10 h. 52—57 m. 0,52 ccm. Gift intravenös.

Zwerchfellathmung verschwunden, nur die accessorischen Athemmuskeln arbeiten. Künstliche Respiration.

11 h. — m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 20.

11 h. 02 m. r. "

11 h. 8 m. l. Cervicalis R. A. 60 55

Bei R. A. 30 1 Minute lang tetanisirt zeigt der Nerv keine Ermüdung.

11 h. 10 m. r. Cervicalis R. A. 55 50

Bei R. A. 30 1 Minute lang gereizt. Keine Ermüdung.

11 h. 15 m. l. Ischiadicus R. A. 65 60

Bei R. A. 30 1 Minute lang gereizt. Keine Ermüdung. Der Puls sistirt und das Thier stirbt.

Phrenicuslähmung durch 0,35 ccm des Giftextractes pro kg, wobei andere motorische Nerven noch intact sind.

Versuch VI.

Kaninchen ♀ 2600 g.

Vorbereitung wie vorher.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
11 h. 05 m. r. Phrenicus	R. A. 65	60
11 h. 12 m. l. "	" 55	55
11 h. 15 m. l. Ischiadicus	" 60	55
11 h. 20 m. r. Phrenicus	" 65	60
11 h. 27 m. l. "	" 55	50
12 h. 12 m. r. Cervicalis	" —	40
12 h. 15 m. r. Phrenicus	" 60	55
12 h. 17 m. l. "	" 50	45

12 h. 25—30 m. 1,0 ccm intravenös.

Athmung äusserst langsam und leise, jedoch Zwerchfellecontraction noch vorhanden. Künstliche Respiration.

12 h. 32 m. r. Phrenicus R. A. 50 —

12 h. 35 m. l. " 45 —

12 h. 37 m. l. Ischiadicus 55 50

12 h. 42 m. r. Cervicalis 40 35

12 h. 45—47 m. 0,3 ccm intravenös.

Die Zwerchfellecontraction verschwindet. Beim Unterbrechen der künstlichen Athmung contrahirt sich der Kehlkopfdepressor rhythmisch.

12 h. 58 m. r. Phrenicus	unerregbar bei R. A. 20.	
1 h. 1 m. l.	"	"
1 h. 5 m. l. Ischiadicus	R. A. 55	50
1 h. 10 m. r. Cervicalis	unerregbar bei R. A. 20.	
1 h. 14 m. l.	"	"
1 h. 20 m. ganz leise spontane Zwerchfellathmung beginnt.		
1 h. 45 m. r. Phrenicus reagirt ganz leise bei R. A. 45 sowie bei 40.		
1 h. 47 m. r. Cervicalis, sichtbare Bewegung der Pfote bei R. A. 35		
1 h. 50 m. l. Ischiadicus	R. A. 45	40
2 h. 13 m. r. Phrenicus	R. A. 45 u. 40	—
2 h. 17 m. l.	R. A. 35	—
2 h. 20 m. l. Cervicalis	" —	37
2 h. 23 m. r.	" —	40
2 h. 26 m. l. Ischiadicus	" 50	40
2 h. 28—32 m. 0,2 ccm. Gift intravenös.		

Zwerchfellcontraction hört auf. Kehlkopfdepressor und Nasenflügellevator contrahiren sich noch rhythmisch beim Unterbrechen der künstlichen Athmung.

2 h. 34 m. l. Phrenicus	unerregbar bei R. A. 20	
2 h. 36 m. r.	"	"
2 h. 38 m. r. Cervicalis, Spur von Reaction bei R. A. 35 sowie bei 20.		
2 h. 40 m. l.	"	"
2 h. 41 m. l. Ischiadicus	"	"
2 h. 42 m. 0,2 ccm. Gift intravenös.		

Kehlkopfdepressor contrahirt sich noch, wenn die künstliche Respiration sistirt wird.

2 h. 45 m. Beide Cervicales u. l. Ischiadicus unerregbar bei R. A. 15.

Das Herz schlägt noch regelmässig. Künstliche Athmung aufgehoben. Tod ohne Krämpfe.

Phrenicuslähmung kommt zu Stande, wenn 0,6 ccm des Giftes pro kg innerhalb 24 Minuten injicirt werden, dabei können die accessorischen Athemmuskeln noch arbeiten, die Cervicales sind gelähmt, der Ischiadicus aber nicht. 24 Minuten nach der letzten Injection kehrt die Zwerchfellathmung zurück.

Versuch VII.

Kaninchen ♂ 2500 g.

Beide Phrenici und l. Ischiadicus präparirt, sonst wie in den anderen Versuchen.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
2 h. 29 m. l. Phrenicus	R. A. —	45
2 h. 30 m. r.	" —	45
2 h. 34 m. l. Ischiadicus	" —	45
2 h. 36—40 m. 1,0 ccm Gift intravenös.		

Athmung allmählich langsam werdend während der Injection und schliesslich am Ende der Injection sistirt. Künstliche Respiration eingeleitet, beim Anhalten derselben sieht man Nasenflügelbewegung und Rippenhebercontraction.

2 h. 43 m. l. Phrenicus	unerregbar bei R. A. 20.	
2 h. 45 m. r.	=	=
2 h. 46 m. l. Ischiadicus	R. A. —	45
Bei R. A. 30. 1 Minute gereizt. Keine Ermüdung.		
Gegen 2 h. 50 m. wird spontane Zwerchfellcontraction sichtbar.		
Künstliche Respiration fortgesetzt.		
3 h. — m. r. Phrenicus	R. A. 30	—
3 h. 3 m. l. Phrenicus	unerregbar bei R. A. 20	
3 h. 6 m. l. Ischiadicus	R. A. —	45
3 h. 7 m. Zwerchfellathmung schon ganz kräftig, daher lässt man das Thier selbst athmen.		
3 h. 10 m. l. Phrenicus	R. A. 35	—
3 h. 14 m. r.	=	35
3 h. 27 m. l.	=	45
3 h. 30 m. r.	=	40
3 h. 33 m. l.	=	45
3 h. 35 m. r.	=	40
3 h. 37 m. l. Ischiadicus	=	40

Durch Verblutung getödtet.

0,4 cem des Giftes pro kg, intravenös injicirt, lähmt den Phrenicus vollständig; der N. ischiadicus aber ist fast wie normal erregbar.

Wie man sieht, wird der N. phrenicus immer zuerst gelähmt und zwar durch eine Dosis entsprechend der minimalen tödtlichen Menge unseres Fugugiftextracts (0,4 cem pro kg); nur Versuch VI macht eine Ausnahme, in welchem die Phrenicuslähmung erst bei 0,61 cem des Extractes eintritt. Die accessorischen Athemmuskeln werden nicht gleichzeitig mit dem Phrenicus gelähmt und führen unvollständige Athembewegungen aus; daher müssen wir annehmen, dass das Athemcentrum nicht vollständig gelähmt ist, zu der Zeit, in welcher der Phrenicus total unerregbar geworden ist. Wenn die Athmung vollständig sistirt, die accessorischen Athemmuskeln also nicht mehr arbeiten, dann werden die übrigen motorischen Nerven (N. ischiadicus und Brachialwurzeln) auch gelähmt gefunden.

Dass eine Lähmung der Muskelsubstanz selbst nicht stattfindet, wurde von Takahashi und Inoko nachgewiesen.

So können wir schliessen: 1) dass der Athemstillstand bei intravenöser Injection des Fugugiftes durch Phrenicuslähmung verursacht ist; 2) dass die curarinartige Lähmung der anderen Nerven erst bei grösseren Gaben als die der Phrenicuslähmung zu Stande kommt.

Athemversuche mit Andromedotoxin.

Bei den toxicologischen Untersuchungen des giftigen Bestandtheiles unserer einheimischen Pflanze *Andromeda japonica* sind zwei

Autoren zu nennen. Eykmann (1883) hat eine harzige giftige Masse aus der Pflanze isolirt und das Gift nach dem japanischen Pflanzennamen „Asebo“, Asebotoxin genannt. Die Vergiftungssymptome sind von ihm wenig genau beschrieben worden, doch hat er Erstickung als Todesursache angegeben. Plugge hat angeblich das Gift in krystallisirter Form erhalten und ihm den Namen Andromedotoxin gegeben. Er und de Zaayer¹⁾ haben systematische Untersuchungen über die Wirkungen des Giftes ausgeführt und geben an, dass die Todesursache bei höheren Thieren stets Stillstand der Athmung gewesen sei. Als Ursache der lähmenden Wirkung des Giftes haben sie eine curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigung beschrieben, welche besonders deutlich bei Fröschen wahrzunehmen gewesen sei. Als Ursache des Respirationstillstandes jedoch sehen sie eine Lähmung des Respirationencentrums an. Die Begründung ihrer Schlussfolgerungen ist folgende: 1) bei Fröschen tritt der Stillstand der Athmung ein, bevor irgend eine Spur von allgemeiner Paralyse bemerkbar wird; 2) bei Kaninchen wird die Frequenz der Respiration vermindert und der Modus verändert, dabei ist eine Reizung der Lungenäste des Vagus ausgeschlossen; 3) das Versuchsthier geht durch Erstickung jedesmal unter Convulsionen zu Grunde, und die Convulsionen beweisen, dass eine curarinartige Lähmung der motorischen Nerven nicht vorhanden ist; und 4) die künstliche Respiration erhält das tödtlich vergiftete Kaninchen mehrere Stunden am Leben:

Wir bereiten Andromedotoxin nach Plugge'scher Methode. Die zerschnittenen Blätter der *Andromeda japonica* wurden mit kochendem Wasser ausgezogen; der Auszug erst mit Bleiacetat und dann mit Bleiessig ausgefällt. Das Filtrat vom Bleiniederschlag wurde durch Schwefelwasserstoff entbleit; die Lösung dann mit Soda neutralisirt, durch Abdampfen eingeeengt und das Extract dann wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Die giftige Masse, gewonnen durch Verdunstung des Chloroforms, ist harzig und leicht gelbbraunlich gefärbt. Krystallbildung durch Aetherfällung resp. durch Erhitzen der kalt gesättigten Lösung gelang uns nicht, obwohl nach Plugge bei diesem Verfahren das Andromedotoxin sich in Krystallnadeln abscheiden soll. Wir benutzten Andromedotoxin, welches bei der dritten und vierten Ausschüttelung gewonnen und wenig gefärbt war, während die ersten Ausschüttelungen Verun-

1) Pflüger's Archiv Bd. XL. S. 480. 1887.

reinigungen enthalten und in Folge dessen stärker gefärbt und weniger wirksam sind.

Die ausführlichen Resultate unserer toxicologischen Untersuchungen werden bald von Einem von uns (Muto) ausführlich veröffentlicht werden. Hier beschränken wir uns auf die Mittheilung über die Todesursache, d. h. die Ursache der Erstickung, bei der Andromedotoxinvergiftung. Wir müssen aber das Resultat der Untersuchung über die lähmende Wirkung des Giftes auf die motorischen Nervenendigungen voranschicken, weil das Ergebniss derselben äusserst interessant und für die weiteren Schlussfolgerungen sehr wichtig ist.

Die lähmende Wirkung des Andromedotoxins.

An den motorischen Nerven des Frosches haben wir die lähmende Wirkung des Giftes untersucht und ganz eigenthümliche Erscheinungen beobachtet, welche kurz zusammengefasst folgendes sind.

Bei *Rana esculenta* unterbanden wir die A. iliaca comm. einer Seite und injicirten eine passende Menge (0,3 mg für 20—30 g schwere Frösche) des Andromedotoxins subcutan (grosse Dosen rufen die curarinartige Lähmung von Anfang an hervor); dann werden die Nn. ischiadici beiderseits blossgelegt und elektrisch gereizt. Der vergiftete, sowie der unvergiftete Nerv, also der von der unterbundenen Seite, verhalten sich ganz gleich sowohl in Bezug auf minimale Reizstärke als auch hinsichtlich der Contractionsweise des Gastrocnemius. Wenn man aber beide Ischiadici mit Inductionsströmen reizt, welche bedeutend stärker als der minimale Reiz sind, so wird der vergiftete Nerv durch mehrere Secunden lange Tetanisirung ganz unerregbar, dagegen bleibt der unvergiftete Nerv bei gleichem Reiz unverändert. Dabei ist der Gastrocnemius der vergifteten Seite nicht gelähmt und direct elektrisch erregbar. Es entsteht also eine echte curarinartige Paralyse durch kurzdauernde Tetanisirung. Wenn man aber dem gelähmten Nerven eine 5 bis 10 Minuten lange Ruhe gönnt, dann gelangt er wieder in den früheren Zustand. Die entsprechenden Erscheinungen sieht man an einem nicht gefesselten Frosche. Das vergiftete Thier, das unter der Glocke ruhig liegen bleibt, kann sehr kräftige Sprünge machen, wenn man es reizt, durch wiederholte Reizung aber wird das Thier sehr bald paretisch, und schliesslich liegt es total gelähmt schlaff am Boden. Durch mehrere Minuten lange Ruhe wird die Muskerregbarkeit des Thieres wieder hergestellt. Diese Erscheinung lässt uns an die Myasthenia pseudoparalytica denken. Bei dieser

seltenen Krankheit wird die Musculatur sowohl durch willkürliche Bewegungen als auch durch elektrische Reizung sehr bald bis zur totalen Paralyse ermüdet und erholt sich erst nach einige Zeit andauernder Ruhe von dem Lähmungszustande. Bei der Andromedotoxinvergiftung liegt die Hauptveränderung in den motorischen Nerven und zwar in ihrer Endigung, die Muskelsubstanz selbst ist dabei nicht betheiligt. An den motorischen Nerven des Kaninchens können wir die gleiche Veränderung constatiren (vergl. weiter unten die Protocolle). Die Erscheinung ist weder einfache Steigerung der Ermüdbarkeit des Nerven noch sogenannte Paralyse incomplète.

Athemversuche.

In die Marginalohrvene injicirt, ist unser Gift in einer Dosis von 0,6 mg pro kg Kaninchen sicher tödtlich. Eine kleinere Gabe (0,3 mg pro kg) verursacht schwere Athemstörung, aber das Thier erholt sich stets von der Vergiftung.

Wir haben sehr zahlreiche Athemversuche an Kaninchen ausgeführt und übereinstimmende Resultate erhalten. Einige davon seien in folgenden Versuchen mitgetheilt.

Versuch VIII.

Kaninchen ♂ 1400 g.

Beide Phrenici, Ansa cervicalis und linker Ischiadicus präparirt. V. facialis ant. sin. mit Venencanüle versehen. Tracheotomie und T-Canüle.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction
10 h. 43 m. r. Phrenicus	R. A. 45	40
10 h. 45 m. l. "	" 45	40
10 h. 49 m. r. Cervicalis	" 40	35
10 h. 52 m. r. "	" 42	40
10 h. 54 m. l. Ischiadicus	" 42	40
11 h. — bis 5 m. 0,42 mg Andromedotoxin intravenös.		

Mauke, Krämpfe, Pupille verengert, Athmung sehr langsam und dyspnoisch, Zwerchfellbewegung sichtbar, der Gasaustausch ist mangelhaft, das Thier cyanotisch, daher künstliche Respiration.

11 h. 9 m. l. Phrenicus	R. A. 45	40
11 h. 10 m. r. "	" 50	40
11 h. 14 m. l. Ischiadicus	" 45	40

Bei R. A. 30, 20 Sekunden lang gereizt, wird der Nerv paretisch. Längere Reizung verursacht aber keine weitere Lähmung.

11 h. 15—19 m. Man lässt das Thier spontan athmen, aber die Ventilation ist mangelhaft, daher wieder künstliche Respiration.

11 h. 21 m. r. Phrenicus	R. A. 45	40
11 h. 22 m. l. "	" 45	40
11 h. 28 m. r. Cervicalis	" 45	40
11 h. 30 m. l. "	" 45	40

Bei R. A. 30, 15 Secunden lang tetanisirt, wird der Nerv paretisch. Längere Reizung hat keinen Einfluss.

11 h. 35—37 m. 0,42 mg intravenös.

Beim Unterbrechen der künstlichen Athmung respirirt das Thier mit den accessorischen Athemmuskeln, die Zwerchfellcontraction ist nicht mehr sichtbar.

11 h. 40 m. r. Phrenicus, gereizt bei R. A. 45, dann bei 40 und schliesslich bei 30, reagirt jedesmal ganz minimal, ist also schon paralytisch.

11 h. 42 m. l. Phrenicus gereizt bei R. A. 45.

11 h. 44 m. l. Ischiadicus R. A. 45 40

Bei R. A. 30, 12 Secunden lang gereizt, entsteht totale Paralyse der Nerven.

11 h. 49 m. r. Cervicalis R. A. 45 40

Bei R. A. 30, 13 Sec. lang tetanisirt, wird der Nerv total gelähmt.

11 h. 50 m. Zwerchfellcontraction beginnt, daher lässt man das Thier spontan athmen.

11 h. 52 m. r. Phrenicus reagirt ganz schwach bei R. A. 45 und 40.

12 h. 8 m. r. Phrenicus reagirt schwach bei R. A. 45 und ziemlich stark bei R. A. 40.

Das Thier ist erdrosselt, Tod unter leichten allgemeinen Krämpfen.

Eine Gabe von 0,3 mg Andromedotoxin pro kg intravenös injicirt, verursacht schwere Athemstörung, dabei ist aber die Erregbarkeit der Phrenici nicht verändert; Ansaes cervicales und N. ischiadicus zeigen leichte Parese, wenn sie tetanisirt werden. Weitere 0,3 mg des Giftes lassen das Zwerchfell stillstehen; elektrisch gereizt reagiren die Phrenici einigemal ganz schwach, sind demnach paralytisch. Die anderen Nerven werden durch kurzdauernde Tetanisirung gelähmt.

Versuch IX.

Kaninchen ♂ 1100 g.

Beide Phrenici und linker Ischiadicus blossgelegt. Venencanüle in V. fac. ant. sin., Tracheotomie und T-Canüle.

Minimale Reaction. Deutliche Reaction.

12 h. 38 m. l. Phrenicus R. A. 50 45

12 h. 40 m. r. „ „ 50 45

12 h. 45 m. l. Ischiadicus „ 55 50

12 h. 47 m. l. „ bei R. A. 30 30 Secunden lang tetanisirt, zeigt keine Ermüdungserscheinungen.

12 h. 54—59 m. 0,2 mg Gift intravenös.

Während der Injection erst dyspnoisches, dann äusserst langsames Athmen. Künstliche Respiration.

1 h. 5 m. l. Phrenicus R. A. 50 45

1 h. 7 m. r. „ „ 50 45

1 h. 12 m. l. Ischiadicus „ 55 50

Der Nerv bei R. A. 30, 30 Secunden lang tetanisirt, ermüdet gar nicht.

1 h. 15—20 m 0,2 mg intravenös.

Während der Injection Krämpfe. Beim Aussetzen der künstlichen Respiration athmet das Thier sehr angestrengt und selten.

1 h. 25 m. l. Phrenicus	R. A. 50	45
1 h. 27 m. r.	" 50	45
1 h. 29 m. l. Ischiadicus	" 55	50

1 h. 35—39 m. 0,77 mg intravenös.

Krämpfe während der Injection.

1 h. 41 m. l. Phrenicus reagirt nur einmal ganz leise bei R. A. 40 aber danach sogar bei R. A. 20 nicht mehr.

1 h. 43 m. r. Phrenicus unerregbar bei R. A. 20.

Dementsprechend kommt die Zwerchfellcontraction nicht mehr beim Aussetzen der künstlichen Respiration zu Stande, jedoch beobachtet man dabei rhythmische Nasenflügelbewegung.

1 h. 45 m. l. Ischiadicus	R. A. 55	50
---------------------------	----------	----

Nach 15 Secunden langer Tetanisirung bei R. A. 30 entsteht totale Paralyse der Nerven.

1 h. 52 m. Krämpfe.

Gegen 2 h. erholt sich der Phrenicus allmählich von der Lähmung, man bemerkt ganz schwache Zwerchfellcontractionen, welche isochronisch mit den Nasenflügelbewegungen sind.

2 h. 45 m. l. Phrenicus	R. A. 50	—
2 h. 47 m. r.	" 50	—
2 h. 50 m. l. Ischiadicus	" 50	—

Bei R. A. 30 8 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 51 m. Künstliche Respiration aufgegeben.

Das Thier athmet äusserst langsam und schwach.

2 h. 55 m. l. Phrenicus	R. A. 50	—
3 h. — m. r.	" 50	—

Athmung und Herz regelmässig.

Versuch aufgegeben.

Eine Gabe des Giftes von 0,18 mg pro kg ruft schwere Athemstörung hervor; Phrenici und Ischiadicus reagiren aber gegen elektrischen Reiz ganz wie normal. Weitere 0,18 mg haben keinen deutlichen Einfluss. Als noch 0,7 mg injicirt wurden, werden beide Phrenici total gelähmt; der Ischiadicus wird erst nach kurzdauernder Tetanisirung gelähmt. 20 Minuten nach der letzten Injection erscheinen die Zwerchfellcontractionen wieder, und später lebt das Thier bei eigener Respiration.

Versuch X.

Kaninchen ♀ 1100 g.

Beide Phrenici, Ansa cervicalis und linker Ischiadicus präparirt. Venencanüle in V. fac. ant. sin. Tracheotomie und T-Canüle.

Minimale Reaction. Deutliche Reaction.

1 h. 47 m. r. Phrenicus	R. A. 70	60
1 h. 50 m. l.	" 65	60
1 h. 52 m. l. Cervicalis	" 50	45

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
1 h. 54 m. r. Cervicalis	R. A. 60	50
2 h. 5 m. l. Ischiadicus	= 75	70
2 h. 19—21 m. 0,55 mg Gift intravenös.		
Unruhe, Krämpfe, Athmung sistirt, Pupille kleiner. Künstliche Athmung.		
2 h. 24 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 30.		
2 h. 25 m. r. = reagirt ganz leise je einmal bei R. A. 60, 50 und 45, danach total gelähmt.		
2 h. 28 m. l. Cervicalis	R. A. 50	45
6 Secunden lang gereizt bei R. A. 30 — Paralyse.		
2 h. 30 m. r. Cervicalis	R. A. 60	55
9 Secunden lang gereizt bei R. A. 30 — Paralyse.		
2 h. 33 m. l. Ischiadicus reagirt ganz leicht je einmal bei R. A. 60, 50 und 45, und danach Paralyse.		
2 h. 40 m. r. Ischiadicus freipräparirt und elektrisch gereizt, zeigt gleiches Verhalten wie der linke.		
Pupille allmählich kleiner werdend.		
2 h. 43 m. Künstliche Respiration unterbrochen, das Thier athmet spontan ganz schwach erst mit den Rippenhebern, dann mit dem Zwerchfell.		
2 h. 55 m. l. Phrenicus	R. A. 45	—
2 h. 58 m. r. =	= 60	—
Stärkerer Reiz (R. A. 40) giebt keine stärkere Reaction.		
3 h. — m. Trachea zugeschnürt. Tod unter leichten Krämpfen. Pupille erweitert.		
0,5 mg pro kg, intravenös injicirt, ruft typische Nervenwirkungen mit Phrenicuslähmung hervor.		

Versuch XI.

Kaninchen ♀ 1100 g.
Vorbereitung wie früher.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
2 h. 32 m. l. Phrenicus	R. A. 65	60
2 h. 37 m. l. Cervicalis	= 55	50
2 h. 40 m. r. Phrenicus	= 55	50
2 h. 42 m. l. Ischiadicus	= 55	50
2 h. 47—50 m. 0,65 mg Gift intravenös.		
Unruhe, Athmung erlischt, Pupille contrahirt. Künstliche Lungen-ventilation.		
2 h. 52 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 30.		
2 h. 54 m. r. =	=	=
2 h. 56 m. l. Ischiadicus	=	=
2 h. 58 m. l. Cervicalis	R. A. 60	55
Bei R. A. 30 8 Secunden gereizt — Paralyse. Herzschlag verschwindet.		
2 h. 59 m. r. Cervicalis	R. A. 60	55
3 h. 2 m. r. Ischiadicus bloss-gelegt und gereizt	= 60	—
Bei R. A. 30 20 Secunden gereizt — Paralyse.		

0,6 mg pro kg, intravenös injicirt, lähmen die Phrenici vollständig; die motorischen Nerven erleiden die typischen Veränderungen.

Versuch XII.

Kaninchen ♀ 1600 g. (Magen gefüllt.)

Vorbereitung wie gewöhnlich.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
2 h. 5 m. l. Phrenicus	R. A. 50	45
2 h. 8 m. r. "	" 60	55
2 h. 10 m. l. Cervicalis	" 50	45
2 h. 12 m. r. "	" 50	45
2 h. 15 m. l. Phrenicus	" 55	50
2 h. 19 m. l. Ischiadicus	" 60	50
2 h. 23—28 $\frac{1}{2}$ m. 2,5 mg Gift intravenös.		

Nach der Injection hört die Athmung auf. Pupille stark contrahirt. Künstliche Respiration.

2 h. 32 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 20.

2 h. 34 m. r. " " "

2 h. 37 m. l. Cervicalis reagirt recht prompt bei R. A. 50, aber bei R. A. 30 4 Secunden gereizt — totale Paralyse.

2 h. 39 m. r. Cervicalis reagirt gut bei R. A. 55; bei R. A. 30 5 Secunden lang gereizt — totale Paralyse. Pupille allmählich weiter.

2 h. 42 m. l. Ischiadicus unerregbar bei R. A. 30.

Rechter Ischiadicus freipräparirt.

2 h. 45 m. r. Ischiadicus R. A. 60 —

Bei R. A. 30 12 Secunden lang gereizt — Paralyse.

Beim Aussetzen der künstlichen Respiration kommt spontane Athmung nicht zu Stande, nur die Nasenflügel werden rhythmisch bewegt. Das Herz schlägt kräftig, die Extremitäten werden zeitweise spontan bewegt. Das Thier bis 3 h. 40 m. durch künstliche Respiration am Leben erhalten, die spontane Athmung kehrt jedoch nicht wieder. Durch Er-drosseln getödtet. Laparotomie. Das Zwerchfell, direct elektrisch gereizt, ist erregbar.

☛ Die Giftmenge betrug 1,5 mg pro kg. Die Phrenici werden vollständig gelähmt; die spontane Athmung ist nicht vorhanden, nur die Nasenflügel werden rhythmisch bewegt. Die motorischen Nerven sind typisch verändert.

Versuch XIII.

Kaninchen ♀ 800 g.

Vorbereitung wie früher.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
1 h. 44 m. l. Phrenicus	R. A. 50	45
1 h. 47 m. r. "	" 60	55
1 h. 50 m. l. Cervicalis	" 45	40
1 h. 51 m. r. "	" 50	45
1 h. 53 m. l. Ischiadicus	" 50	45
1 h. 59 bis 2 h. 3 m. 0,8 mg Gift intravenös.		

Während der Injection: Pupille erst etwas erweitert, dann allmählich enger, schliesslich minimal eng. Nach der Injection cessirt die Athmung. Künstliche Respiration.

2 h. 6 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 20.

2 h. 8 m. r.

2 h. 9 m. l. Cervicalis R. A. 45 40

Bei R. A. 30 15 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 10 m. l. Ischiadicus = 45 —

Bei R. A. 30 15 Secunden tetanisirt — Paralyse.

2 h. 11 m. Spontane Athmung beginnt, dabei sind nur die Rippenheber und Nasenflügellevatoren thätig. Künstliche Respiration fortgesetzt.

2 h. 13 m. r. Cervicalis R. A. 55 —

Bei R. A. 30 13 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 18 m. Man lässt das Thier selbst athmen. Die accessorischen Athemmuskeln arbeiten, aber nach 30 Secunden sind sie schon erschöpft, und es treten allgemeine Krämpfe ein. Wieder künstliche Respiration.

2 h. 26 m. r. Cervicalis	R. A. 60	50
--------------------------	----------	----

Bei R. A. 30 14 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 31 m. 1. Ischiadicus R. A. 50 45

Bei R. A. 30 14 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 38 m. r. Cervicalis (8 m. nach der vorigen Reizung)	R. A. 55	50
---	----------	----

Bei R. A. 30 13 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 35 m. l. Ischadicus (nach 6 m.) R. A. 50 45

Bei R. A. 30 12 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 40 m. l. Ischiadicus (nach 1 m.) noch paralytisch.

2 h. 42 m. r. Cervicalis (nach 6 m.) R. A. 55 50

Bei R. A. 30 10 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 44 m. l. Ischiadicus (nach 4 m.) R. A. 40 —

Bei R. A. 30 10 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 47 m. r. Cervicalis (nach 4 m.) R. A. 50 45

Bei R. A. 30 7 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 50 m. r. Cervicalis (nach 2 m.) R. A. 50

Bei R. A. 30 7 Sekunden gereizt — Paralyse.

2 h. 52 m. 1. <i>Cervicalis</i>	R. A. 55	50
---------------------------------	----------	----

Bei R. A. 30 7 Secunden gereizt — Paralyse.

Nach einer Ruhe von 30 Secunden gereizt, ist der Nerv bei R. A. 30 minimal erregbar.

2 h. 57 m. Beide Phrenici minimal erregbar.

2 h. 59 m. Künstliche Respiration ausgesetzt, Zwerchfellathmung tritt ein, auch die accessorischen Muskeln betheiligen sich dabei.

3 h. 17 m. l. Phrenici minimal erregbar bei R. A. 50, 45, sowie 35.

3 h. 19 m. r. ziemlich gut erregbar bei R. A. 60, 50 sowie 45.
Versuch aufgegeben.

1,0 mg pro kg intravenös injiziert; die Vergiftungserscheinungen sind nicht besonders ausgesprochen. Die Erschöpfbarkeit der Nerven und ihre Erholung werden etwas genauer untersucht. Die bis zur Paralyse erschöpften Nerven erholen sich schon nach 4 Minuten

langer Ruhe vollständig, nach 2 Minuten theilweise, aber nach 1 Minute noch fast gar nicht. Die Rippenheber arbeiten und unterhalten eine unvollständige Athmung, wenn die künstliche Lungenventilation unterbrochen wird; sie sind aber schon nach 30 Secunden langer Thätigkeit erschöpft.

Versuch XIV.

Kaninchen ♀ 870 g.

Vorbereitung wie gewöhnlich.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
2 h. 15 m. l. Phrenicus	R. A. 50	45
2 h. 18 m. r. "	" 55	50
2 h. 20 m. l. Cervicalis	" 50	45
2 h. 23 m. r. "	" 45	40
2 h. 24 m. l. Ischiadicus	" 55	50

2 h. 31—34 m. 0,7 mg Gift intravenös.

Athmung sistirt, Pupille verengert. Künstliche Respiration.

2 h. 37 m. l. Phrenicus reagirt einigemal bei R. A. 50 ziemlich kräftig, aber danach nur ganz schwach.

2 h. 38 m. r. Phrenicus unerregbar bei R. A. 30.

2 h. 39 m. l. " bei R. A. 30 gereizt, reagirt einigemal, danach paralytisch.

2 h. 42 m. Beim Aussetzen der künstlichen Athmung arbeiten die Rippen- und Nasenflügelheber.

Künstliche Respiration fortgesetzt.

2 h. 44 m. l. Ischiadicus R. A. 55 50

Bei R. A. 30 15 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 47 m. l. Cervicalis R. A. 55 50

Bei R. A. 30 9 Secunden gereizt — Paralyse. Pupille etwas weiter.

2 h. 49 m. r. Cervicalis R. A. 55 50

Bei R. A. 30 11 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 55 m. l. Phrenicus ziemlich gut erregbar bei R. A. 55 und 50.

Künstliche Respiration aufgehoben, Zwerchfellathmung wird spontan ausgeführt, obwohl schwach.

2 h. 57 m. r. Phrenicus kaum erregbar bei R. A. 40, sowie bei 30.

2 h. 58 m. Spontane Athmung hört auf. Tod ohne Krämpfe.

Bei kleinen Gaben von 0,2—0,3 mg pro kg Kaninchen, welche bei ungefesselten Thieren nicht tödtlich sind, aber sehr schwere Athemstörung verursachen, ist die elektrische Erregbarkeit der Phrenici nicht verändert. Daraus kann man schliessen, dass die Athemstörung von einer Veränderung des Athemcentrums abhängig ist. Aber bei einer Gabe, welche Athemstillstand hervorruft und in Folge dessen sicher tödtlich ist, finden wir bei elektrischer Reizung die Phrenici meist total gelähmt. Nur zuweilen sind sie anfänglich ganz schwach erregbar und werden erst nach mehr-

maliger elektrischer Reizung gelähmt (Versuch VIII, IX und XIV). Diese Erscheinung ist wahrscheinlich in der Weise zu erklären, dass der Phrenicus während der Apnoe bei der künstlichen Ventilation sich von seiner Erschöpfung erholt und electricisch erregbar wird. Bei der Phrenicuspähmung befinden sich die motorischen Nerven in einem ganz eigenthümlichen Zustande, den wir zuerst bei den motorischen Nerven des Frosches beobachtet haben; die motorischen Nerven reagiren gegen schwache Reize fast wie normal, aber wenn sie einige Secunden lang mit stärkerem Strome tetanisirt werden, so verlieren sie allmählich ihre Erregbarkeit und werden schliesslich gelähmt; nach einer Ruhe von mehreren Minuten kehrt aber die Nervenirregbarkeit wieder zurück. Dass die elektrische Reizung allein keine so starke Erschöpfung des Nerven hervorbringt, konnten wir an anderen hier nicht mitgetheilten Versuchen feststellen, in denen Phrenicus, Ischiadicus und Ansa cervicalis VI 30 bis 60 Secunden lang bei R. A. 30 cm tetanisirt wurden. So sehen wir, dass der Phrenicus, der ohne Ruhe fortwährend arbeiten muss und arbeitet, erst gelähmt wird, wenn er in den oben beschriebenen leicht erschöpfbaren Zustand versetzt wird.

Zu der Zeit, in der der Phrenicus total unerregbar ist, scheint das Athemcentrum noch nicht vollständig gelähmt zu sein, weil die accessorischen Athemmuskeln, hauptsächlich die Rippen- und Nasenflügelheber noch arbeiten und eine mangelhafte Athmung unterhalten, wenn man die künstliche Lungenventilation unterbricht. Die Athemstörung aber, welche bei der nicht tödtlichen Vergiftung mit Andromedotoxin vorkommt, scheint durch eine centrale Ursache hervorgerufen zu sein, weil dabei keine Veränderung der elektrischen Erregbarkeit des Phrenicus zu constatiren ist.

Dass die Muskelsubstanz nicht gelähmt ist, das konnten wir an Froschmuskeln bestätigen. Man kann sich auch davon überzeugen, dass der Zwerchfellmuskel selbst nicht gelähmt ist, wenn man ihn, nachdem beide Phrenici total unerregbar geworden sind, durch Laparotomie blosslegt und direct elektrisch reizt.

Unsere Versuche führen zu folgenden Schlussfolgerungen:

- 1) Andromedotoxin in passender Dosis steigert die Erschöpfbarkeit der motorischen Nerven derartig, dass sie gegen den elektrischen sowie Willensreiz zunächst zwar ganz wie normal reagiren, durch einen kurzdauernden starken Reiz aber völlig gelähmt werden und nach der Ruhe in einer gewissen Zeit ihre Erregbarkeit wieder erlangen. Diese Veränderung beobachtet man bei den motorischen Nerven des Frosches sowie des Kaninchens.

2) Bei der nicht tödtlichen Vergiftung des Kaninchens ist die Athemstörung durch eine centrale Ursache bedingt. Der Phrenicus ist dabei in seiner elektrischen Erregbarkeit nicht verändert.

3) Die Todesursache bei Kaninchen nach der Andromedotoxinvergiftung ist Athemstillstand, hervorgerufen durch Phrenicuser-schöpfung; dabei ist die Erregbarkeit des Athemcentrums noch nicht völlig erloschen.

Herrn Prof. Takahashi sind wir für seine sorgfältige Beihilfe hier zu Dank verpflichtet.