VIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

10.

Ueber die Wirkungen des Toxiresins*) und des Digitaliresins*) auf den thierischen Organismus.**)

Von

Dr. Henri Perrier.

Aus dem Französischen übersetzt von Dr. Erich Harnack.

I. Wirkung des Toxiresins.

1. Versuche an Fröschen.

Wir bedienten uns zuerst einer wässrigen Lösung, welche im C.-C. $\frac{1}{4}$ Mgm. Toxiresin enthielt. Nachstehender Versuch gibt über das allgemeine Vergiftungsbild Aufschluss.

1. Versuch. Grosse Rana esculenta.***)

- 4 h 5 m Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin. Unmittelbar darauf starke Erregung, die jedoch bald schwächer wird. Anfangs reagirt das Thier prompt auf schwache Reize, allmählich wird die Reaction schwächer.
- 4 h 15 m Der Frosch bleibt, auf den Rücken gelegt, längere Zeit liegen.
- 4 h 17 m Das Thier reagirt nicht mehr auf Reize.
- 4 h 20 m Das Thier streckt eine der hinteren Extremitäten aus und biegt den Kopf zurück. Einige Secunden darauf treten allgemeine Convulsionen ein, welche sich während einer halben Minute rasch wiederholen. Die Krämpfe zeigen den Charakter

*) Vgl. dieses Archiv Bd. III. S. 30 f., 39 ff.

**) Vorliegende Abhandlung ist bereits als Inaugural-Dissertation unter dem Titel: „Des effets de la toxiresine et de la digitaliresine sur l'organisme animal. Strasbourg 1875.“ erschienen.

***) Zu sämtlichen Froschversuchen, die wir anstellten, wurden nur Rr. esculenta benutzt.

des Opisthotonus, der Kopf ist gewaltsam zurückgebogen, der Rücken ausgesprochen concav. Die Extremitäten zeigen während einiger Secunden ein tetanisches Zittern.

Dem beschriebenen Zustand folgt eine allgemeine Lähmung, doch treten bald darauf ähnliche Convulsionen, nur etwas schwächer, zum zweiten Mal auf, worauf definitiv complete Lähmung folgt.

4 h 25 m Das Sternum wird entfernt. Beträchtliche Verminderung in der Frequenz der Herzschläge.

5 h — m Diastolischer Herzstillstand. Tod.

Die Ursache der von dem Toxiresin hervorgerufenen Convulsionen kann nur in einer ausgesprochenen Wirkung, welche diese Substanz auf das centrale Nervensystem ausübt, liegen. Auf welche Theile des letzteren jedoch sich die Wirkung erstreckt, das mögen folgende Versuche lehren.

2. Versuch. Mittलगrosser Frosch.

6 h — m Entfernung der beiden Grosshirnhemisphären. Thalami optici bleiben intact.

6 h 10 m Subcutane Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin. Heftige Sprünge und Bewegungen. Allmähliche Abnahme der Reizbarkeit. Convulsionen und weitere Veränderungen wie in Vers. 1.

3. Versuch. Grosser Frosch.

9 h 45 m Entfernung der beiden Hemisphären und Zerstörung der Thalami optici.

Zum Zweck der Blutstillung wird ein Stückchen Schwamm leicht aufgelegt.

9 h 55 m Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.

10 h 18 m Convulsionen und tetanisches Zittern.

Zwei andere analoge Versuche ergaben ein völlig gleiches Resultat.

4. Versuch. Mittलगrosser Frosch. Die Vereinigungsstelle der Medulla oblongata und des Rückenmarks wird freigelegt. Leichte Blutung.

3 h 35 m Trennung der Medulla oblongata vom Rückenmark.

3 h 45 m Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin. Der ganze Hinterkörper, sowie die vorderen Extremitäten, sind völlig gelähmt.

4 h 15 m Zu zwei Malen Zuckungen der Kopfmuskeln. Im Uebrigen bleibt der ganze Körper völlig unbewegt.

5. Versuch. Mittलगrosser Frosch.

4 h — m In einer Ausdehnung von einem Centimeter wird die Wirbelsäule im Rückentheile derselben geöffnet und an dieser Stelle das Rückenmark durchschnitten. Blutung.

4 h 5 m Die hinteren Extremitäten sind völlig gelähmt, die vorderen ganz intact. Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.

4 h 15 m Convulsionen, wie früher, am Vorderkörper, völlige Unbeweglichkeit unterhalb der Trennungsstelle.

6. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

- 5 h — m Durchschneidung des rechten Nervus ischiadicus.
 5 h 5 m Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.
 5 h 15 m Convulsionen am Rumpf; die linke hintere Extremität wird mehrfach heftig ausgestreckt und wieder zurückgezogen, die rechte ist vollkommen unbeweglich.

Einige Versuche der nämlichen Art, wie No. 2—6, ergaben das gleiche Resultat. Es fragt sich nunmehr noch, welche Rolle die Medulla oblongata beim Zustandekommen der Convulsionen spielt.

7. Versuch. Grosser Frosch.

- 4 h — m Zerstörung der Medulla oblongata.
 4 h 5 m Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin. Das Thier geht sehr schnell in einen komatösen Zustand über und stirbt, ohne dass die leichteste Convulsion zu beobachten gewesen wäre.

Zwei analoge Experimente ergaben das gleiche Resultat.

Wir haben auf diese Weise successive dargethan, dass die Grosshirnhemisphären, die Thalami optici und das Rückenmark durch das Toxiresin durchaus nicht erregt werden, sondern dass diese Erregung einzig und allein das verlängerte Mark betrifft. Wir sagen „einzig und allein“; denn beide, die Grosshirnhemisphären und die Sehhügel, haben in keiner Weise etwas mit den oben beobachteten Erscheinungen zu thun. In einigen unserer Versuche glaubten wir zu bemerken, dass durch die Zerstörung der Sehhügel die Convulsionen etwas an Intensität verloren hätten. Durch spätere Versuche jedoch gelangten wir zur Ueberzeugung, dass hierbei eine rein zufällige Ursache im Spiele war, sei es nun in Folge von gewissen Manipulationen, sei es durch die Versuchsthiere selbst. Was das Rückenmark betrifft, so ist es nach den oben mitgetheilten Thatsachen leicht, sich davon zu überzeugen, dass es die Erscheinungen, welche wir kennen gelernt haben, durchaus nicht verursacht.

Die folgenden Versuche sind mit der Absicht angestellt, zu prüfen, ob das Chloralhydrat und Chloroform vielleicht irgend einen Einfluss auf die Entstehung, den Verlauf und die Dauer der Convulsionen auszuüben im Stande sind.

8. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

- 5 h 20 m Injection von 0,006 Chloralhydrat.
 5 h 50 m Das Thier erholt sich.
 Zweite Injection von 0,004 Chloralhydrat.
 6 h 10 m Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.
 6 h 40 m Convulsionen sind nicht eingetreten.

9. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

- 4 h — m Injection von 0,010 Chloralhydrat.
 5 h — m Schwache Reaction auf Reize. Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxir.
 7 h — m Convulsionen sind nicht eingetreten.

10. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

- 3 h 30 m Injection von 0,005 Chloral.
 3 h 50 m Das Thier reagirt noch. Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.
 4 h 20 m Allgemeine Convulsionen. Die Convulsionen treten nur einmal auf. Sie sind analog den in den ersten Versuchen beobachteten, doch bei weitem weniger intensiv als diese.

11. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

- 4 h 30 m Injection von 0,008 Chloral.
 4 h 50 m Reizbarkeit herabgesetzt. Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.
 Es treten ähnliche Convulsionen, wie in Versuch 10 ein.

12. Versuch. Drei grosse Frösche.

- 4 h 15 m No. 1 Injection von 0,006 Chloral.
 " 2 " " 0,008 "
 " 3 " " 0,010 "
 4 h 30 m No. 1 reagirt gut, No. 2 mässig, No. 3 schwach auf Reize.
 4 h 35 m Injection von je $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.
 4 h 55 m Klonische Krämpfe bei No. 1.
 5 h 15 m Aehnliche, aber weit schwächere Convulsionen bei No. 2.

Bei No. 3 macht sich nur ein schwaches Zittern der Rücken- und Brustmuskulatur bemerkbar.

Ein anderer Frosch, durch Chloroform in absolute Nar-
 kose versetzt, erhielt $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin und zeigte relativ
 starke Convulsionen, jedoch erst etwa 40 Minuten nach der
 Injection.

Diese Versuche belehren uns, dass das Chloralhydrat und das Chloroform die Eigenschaften besitzen, das Zustandekommen der Convulsionen zu verhindern, oder doch beträchtlich zu verzögern und sie eines grossen Theils ihrer Intensität zu berauben. Diese Wirkung der genannten Substanzen wird durch ihre lähmende Einwirkung, welche sich auch auf die Medulla oblongata erstreckt, erklärlich. Bei der durch Chloralhydrat etc. bewirkten Herabsetzung der Erregbarkeit dieser Centren ist der durch das Toxiresin auf dieselben ausgeübte Reiz nicht im Stande, sie zu einer so angestrengten Thätigkeit, wie sie das Zustandekommen von Convulsionen voraussetzt, zu veranlassen.

Die in Versuch 1 beobachtete, den Convulsionen bald nachfolgende Lähmung konnte entweder von einer directen oder indirecten Einwirkung des Toxiresins auf nervöse Centralapparate, im

letzteren Falle durch Ermüdung der angestrengt thätigen Centren, oder von einer Einwirkung des Giftes auf die Muskelsubstanz selbst abhängen. Auch in diesem Falle konnte es sich um eine directe Einwirkung oder um eine Lähmung der Muskeln durch Ermüdung handeln.

Um diese Fragen zu entscheiden, wurden folgende Versuche angestellt:

13. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

- 6 h 35 m Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.
- 6 h 45 m Das Thier bleibt auf dem Rücken liegen, reagirt jedoch gut auf Reize.
- 6 h 55 m Reflexerregbarkeit beträchtlich vermindert. Auf starke Reize erfolgt keine Reaction.
- 7 h — m Allgemeine Convulsionen, von Lähmung gefolgt. Muskelerregbarkeit etwas herabgesetzt.
- 7 h 5 m Isolirte krampfartige Muskelcontractionen am Rumpf und an den vorderen Extremitäten.
- 7 h 10 m Die Muskelirritabilität ist schwach geworden.
- 7 h 20 m Bei Reizung mit den stärksten Strömen*) beobachtet man kaum noch eine leichte Zuckung der Rückenmuskeln. Im Uebrigen sind die Muskeln complet gelähmt.

14. Versuch. Grosser Frosch.

- 4 h 30 m Durchschneidung des Rückenmarkes.
- 4 h 55 m Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.
- 5 h 5 m Muskelirritabilität normal.
- 5 h 15 m Muskelerregbarkeit leicht herabgesetzt.
- 5 h 17 m Convulsionen am ganzen Vorderkörper.
- 5 h 20 m Die directe Muskelerregbarkeit ist an den vorderen und hinteren Extremitäten in gleicher Weise vermindert.
- 5 h 30 m Muskelirritabilität völlig erloschen.

15. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

- 5 h 20 m Injection von 2 Mgm. Toxiresin in alkoholischer Lösung.
Es zeigt sich eine stärkere Erregung des Thieres als sie in den mit der wässrigen Lösung angestellten Versuchen zur Beobachtung kam.
- 6 h — m Muskelirritabilität an den Extremitäten vermindert.
- 6 h 5 m Mit Hilfe eines sehr starken Stromes lässt sich noch eine schwache Reaction erzielen. Die Muskeln der Lumbargegend reagiren ebenfalls nur noch schwach.
- 6 h 15 m Muskelerregbarkeit erloschen. Nur an den Brustmuskeln noch ganz schwache Zuckungen bei Reizung mit starken Strömen.

In diesem Versuche traten keine Krämpfe auf, was vielleicht

*) Schlittenapparat nach Du Bois-Reymond Bunsen'sches Zink-Kohle-Element mit Chromsäure gefüllt.

auf die zu grosse Dosis des Giftes, welche dem Thiere einverleibt wurde, zurückgeführt werden kann.

Andere, hier nicht aufgeführte Versuche ergaben das gleiche Resultat.

In einem anderen Falle traten nach Injection von 2 Mgm. Toxiresin in wässriger Lösung zwar Krämpfe ein, aber sie waren von kurzer Dauer und weit weniger heftig, als die, welche durch eine Gabe von $\frac{1}{2}$ Mgm. erzeugt wurden.

16. Versuch. An zwei Fröschen wurde die Arteria cruralis an einer der Extremitäten unterbunden. Darauf wurde das Bein etwas unterhalb der Ligatur durchschnitten und zugleich darauf gesehen, dass der Nerv. ischiadicus intact blieb und möglichst wenig bei der Operation maltrairt wurde.

7 h 35 m Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin in wässriger Lösung.

7 h 55 m Allgemeine Convulsionen.

Eine halbe Stunde darauf reagirten die Muskeln des abgelösten Beines bei einem R.-A. von 18 Ctm., das andere Bein blieb unbeweglich. Um Zuckungen an der Muskulatur desselben auszulösen, war ein R.-A. von 14 Ctm. erforderlich.

17. Versuch. Grosser Frosch.

7 h 40 m Operation und Injection wie oben.

8 h 20 m Die Muskeln des abgelösten Beines reagiren bei einem R.-A. von 30 Ctm., die der vorderen Extremitäten bei R.-A. von 24 Ctm., die des intacten Beines bei R.-A. von 26 Ctm.

Obgleich sich also eine der Extremitäten unter ungünstigen Bedingungen befindet, indem die Muskeln derselben kein Blut mehr erhalten, ist die Muskeleerregbarkeit an derselben doch grösser, als an dem nicht operirten Beine, weil die Muskeln des letzteren unter dem Einfluss des durch das Blut ihnen zugeführten Giftes stehen.

Es ergibt sich demnach, dass durch das Toxiresin auch die quergestreiften Muskeln afficirt werden, indem sehr schnell eine Lähmung derselben eintritt. Diese Einwirkung ist eine ganz directe, nicht etwa allein durch die Ermüdung der Muskeln hervorgerufene, weil nach den Resultaten der Versuche 14—17 die Muskellähmung eintritt, auch ohne dass Convulsionen vorhergegangen sind und andererseits trotz der Convulsionen in einer Muskelgruppe, zu welcher das Gift nicht gelangen kann, nicht eintritt, oder sich doch weit weniger als in den übrigen Muskeln geltend macht.

Bereits der erste unserer Versuche an Fröschen liess einen Einfluss des Toxiresins auf die Herzaction nicht verkennen. Die folgenden Versuche werden zeigen, bis zu welchem Grade das Toxiresin die Frequenz der Herzcontractionen herabzusetzen im Stande ist.

18. Versuch. Mittलगrosser Frosch, Vormittags curarisirt. Herz gefenstert.

3 h 50 m	Herzcontractionen regelmässig, 58 in der Minute.
3 h 55 m	Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.
4 h — m	Herzschläge 44 i. d. M.
4 h 10 m	" 39 "
4 h 13 m	" 34 "
4 h 15 m	" 19 " Mitunter verlängerte Diastole.
4 h 17 m	" 17 "
4 h 19 m	Diastolischer Stillstand von 30 Secunden.
4 h 20 m	16 regelmässige Herzcontractionen.
4 h 25 m	Ein Tropfen Atropinlösung wird applicirt.
4 h 26 m	Pulsationen 28
4 h 28 m	" 27
4 h 30 m	" 24
4 h 31 m	Diastolischer Herzstillstand von 30 Secunden.
4 h 32 m	Pulsationen 15
4 h 40 m	" 14
4 h 45 m	" 13
4 h 55 m	" 14
5 h — m	" 19
5 h 10 m	" 15
5 h 20 m	Die Contractionen werden noch langsamer und sehr gedehnt. Convulsionen sind selbstverständlich nicht eingetreten.

19. Versuch. Mittलगrosser Frosch.

2 h — m	Curarisirung.
3 h 35 m	Herz freigelegt. 50 Contractionen in der Minute.
3 h 44 m	Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.
3 h 46 m	Contractionen 50 i. d. M.
3 h 55 m	" 46 "
4 h — m	" 40 "
4 h 8 m	" 40 "
4 h 15 m	" 36 "
4 h 22 m	" 28 " Mitunter verlängerte Diastolen.
4 h 30 m	Herzcontractionen 22 i. d. M.
4 h 35 m	Contractionen 20.
4 h 36 m	Atropinisirung.
4 h 40 m	28 Herzschläge i. d. M.
4 h 45 m	28 " "
4 h 50 m	24 " "
4 h 55 m	26 " "
5 h — m	22 " "
5 h 10 m	20 " "

20. Versuch. Mittलगrosser Frosch, curarisirt.

4 h 5 m	Herz freigelegt. 60 Pulsationen.
4 h 10 m	60 Pulsationen.
4 h 15 m	Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.

4 h 20 m	44 Pulsationen.
4 h 30 m	40 „
4 h 35 m	28 „ , unregelmässig.
4 h 40 m	24 „
4 h 50 m	22 „
5 h — m	17 „
5 h 5 m	Längerer diastolischer Stillstand.
5 h 10 m	16 Pulsationen. Atropinisirung.
5 h 15 m	16 „
5 h 20 m	20 „

21. Versuch. Frosch nicht curarisirt. Herz freigelegt.

3 h 20 m	68 Herzschläge.
3 h 25 m	69 „
3 h 30 m	Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.
3 h 35 m	60 Pulsationen.
3 h 40 m	Convulsionen; während derselben contrahirt sich das Herz regelmässig.
3 h 45 m	28 Pulsationen.
3 h 50 m	24 „ Mitunter verlängerte Diastolen.

Durch Atropin lässt sich die Energie und die Frequenz der Herzcontractionen für einen Augenblick erhöhen.

Eine Reihe anderer Versuche, theils mit theils ohne Curare, ergaben das nämliche Resultat. Es ergibt sich daraus, dass das Toxiresin einen erheblichen Einfluss auf das Herz ausübt, indem es die Zahl der Herzcontractionen vermindert. Da sich durch Atropinisirung die Zahl der Pulsationen für kurze Zeit wieder steigern lässt, so ist anzunehmen, dass bei der Wirkung des Toxiresins auf das Froschherz eine Reizung des Vagus, voraussichtlich von seinem Centrum aus, im Spiele ist. Dennoch ist die Vagus-Reizung wohl schwerlich der wichtigste Factor für das Zustandekommen dieser Wirkung, wir müssen dieselbe vielmehr hauptsächlich auf eine Affection des Herzmuskels selbst zurückführen. Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich, dass die durch Atropin bewirkte Beschleunigung der durch Toxiresin verlangsamten Pulsationen nur von sehr kurzer Dauer ist und bald einer weiteren Verlangsamung Platz macht. Ferner haben wir die Thatsache, dass das Toxiresin die quergestreiften Muskeln lähmt, bereits kennen gelernt, und endlich spricht der folgende Versuch, welchem die Durchschneidung der beiden Vagi vorausgeschickt wurde, für die entwickelte Anschauung.

22. Versuch. Grosser Frosch.

3 h 30 m	Durchschneidung beider Vagi.
3 h 40 m	Herzcontractionen 50 i. d. M.
3 h 50 m	„ 50 „

3 h 58 m	Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Toxiresin.
4 h 5 m	Pulsationen 42
4 h 10 m	" 36
4 h 20 m	" 32
4 h 25 m	" 30. Atropinisirung.
4 h 27 m	" 30
4 h 28 m	" 30
4 h 35 m	" 24. Atropin.
	Herzcontractionen 24.

Während der Convulsionen schlug das Herz ohne Unterbrechung weiter. Da das Thier aufgebunden war, konnte über die Intensität der Convulsionen kein sicheres Urtheil gewonnen werden. In diesem Versuch hat das Atropin keinen ausgesprochenen Einfluss gehabt.

Indem wir nochmals auf den Einfluss, welchen das Toxiresin auf die quergestreiften Muskeln im Allgemeinen ausübt, hinweisen, müssen wir in dem vorliegenden Fall annehmen, dass die Muskelsubstanz des Herzens eine directe Affection durch das Gift erleidet.

2. Versuche an Säugethieren.

Wir studirten die Symptome der durch das Toxiresin bewirkten Vergiftung an Katzen, Kaninchen und Hunden.

23. Versuch. Mittलगrosse Katze.

3 h 30 m	Subcutane Injection von 0,019 Toxiresin in alkoholischer Lösung. Das Thier wird sofort in Freiheit gesetzt. Während der ersten 10 Minuten lassen sich keine abnormen Erscheinungen beobachten.
3 h 45 m	Das Thier setzt sich in eine Ecke und lässt sich nicht aus derselben verscheuchen. Das Thier wird unruhig.
3 h 55 m	Pupillen sehr verengert, Respiration frequenter.
3 h 57 m	Das Thier beginnt zu zittern, liegt auf der Seite, versucht vergeblich sich aufzurichten.
3 h 58 m	Leichte Zuckungen der Nackenmuskeln. Dieselben werden allmählich stärker und gleichzeitig die Respiration unregelmässig und frequenter. Der Kopf ist gegen den Nacken gebeugt.
4 h — m	Heftige klonische Krämpfe der Extremitäten. Pupillen fast verschwunden.
4 h 2 m	Allgemeine Convulsionen, welche sich über den ganzen Körper erstrecken. Die linke vordere Extremität wird heftig bewegt.
4 h 5 m	Einen Augenblick Ruhe, Conjunctiven sehr injicirt. Respiration 200.
4 h 15 m	Die Extremitäten werden unausgesetzt hin- und herwegt. Diese Schwimmbewegungen dauern etwa 4 Minuten.
4 h 20 m	Convulsionen haben aufgehört. Respiration 145.

- 4 h 22 m Eine leichte Reizung hat genügt, einen erneuten Anfall herbeizuführen. Respiration fliegend, stossweise.
- 4 h 23 m Alle Extremitäten werden lebhaft bewegt. Die Convulsionen erreichen ihren Höhepunkt. Alle Muskeln des Rumpfes sind tetanisch contrahirt.
- 4 h 25 m Respirationsstillstand. Dazwischen noch einzelne Respirationsstösse. Der Mund ist mit Schaum bedeckt.
- 4 h 27 m Das Thier scheint todt zu sein, doch sind noch Herzcontractionen, zwei in 15 Secunden, fühlbar.
- 4 h 28 m Tod.

24. Versuch. Kleiner Hund.

Eine in der Rückengegend gemachte subcutane Injection von 0,008 Toxiresin in alkoholischer Lösung blieb ohne merkliches Resultat.

- 3 h — m Zweite Injection von 0,006 Toxiresin.
- 3 h 10 m Bisher nichts Abnormes bemerkbar.
- 3 h 15 m Leichtes Zittern.
- 3 h 20 m Hund etwas aufgeregt: legt sich häufig nieder und erhebt sich wieder.
- 3 h 30 m Das Thier scheint sich völlig erholt zu haben.

25. Versuch. Hund vom vorigen Versuche. An der Stelle, wo dem Thiere die ersten Injectionen (Vers. 24) gemacht worden waren, zeigt sich eine Ulceration von beinahe 3 Ctm. im Durchmesser mit gleichzeitiger Entzündung der benachbarten Gewebe. Puls 86; Respiration 38 in der Minute.

- 5 h 36 m Injection von 0,020 Toxiresin (alkoholische Lösung).
- 5 h 45 m Puls 86; Respiration 50 i. d. M.
- 6 h — m Zeichen von Unruhe und Erregung.
- 6 h 5 m Die letztgenannten Erscheinungen steigern sich. Der Hund kann sich auf seinen Vorderfüssen nicht aufrecht erhalten, auch im Hinterkörper macht sich eine beträchtliche Schwäche geltend. Puls 70; Respiration 60. Pupille erweitert, Salivation. Das Thier bleibt in sitzender Stellung, den Kopf gebeugt und reagirt nicht mehr auf Zurufe.
- 6 h 10 m Zittern der hinteren Extremitäten. Der Kopf wird abwechselnd nach links und rechts geneigt und gegen den Nacken zurückgebogen. Endlich fällt das Thier nieder. In demselben Augenblick treten allgemeine Convulsionen ein. Wie bei der Katze, treten Schwimmbewegungen an einer der vorderen Extremitäten und endlich an allen ein. Pupille erweitert. Die Kiefer sind fest geschlossen, schaumiger Schleim ergiesst sich aus dem Munde.
- 6 h 20 m Puls 80; Respiration 80 i. d. M. Die Krämpfe dauern noch fort: etwas abgeschwächt im Vorderkörper, sind sie sehr heftig im Hinterkörper. Respiration 60 stossweise.
- 6 h 25 m Neue klonische Krämpfe, stärker als die vorigen. Salivation sehr reichlich, schaumig. Seufzer, von lautem Schreien unterbrochen. Respiration unregelmässig.

- 6 h 30 m Nach einer kurz dauernden Ruhe führt eine leichte Reizung einen neuen Anfall herbei. Das Schreien ist seltener geworden und klingt rauher.
- 6 h 32 m Herzschläge schwach; Respiration 40, erschwerte Expiration.
- 6 h 35 m Convulsionen dauern fort. Der Kopf ist sehr stark zurückgebogen. Respiration verlangsamt, Herzcontractionen kaum fühlbar, beschleunigt.
- 6 h 40 m Pupillen weit. Das Thier macht Anstrengungen aufzustehen.
- 6 h 45 m Convulsionen schwächer, Pupillen reagiren gut; Puls 70; Respiration 28. Nach mehreren raschen Herzschlägen tritt eine Pause von mehreren Secunden ein.
- 6 h 55 m Keine Convulsionen. Die vorderen Extremitäten werden heftig bewegt. Reflexerregbarkeit vermindert. Puls 64; Respir. 28.
- 7 h 5 m Neuer Krampfanfall im Vorderkörper. Gellendes Schreien. Seufzen bei jeder Expiration.
- 7 h 20 m Die mit inducirten Strömen gereizten Muskeln reagiren nicht.
- 7 h 30 m Convulsionen schwächer. Herzcontractionen verlangsamt, mitunter längere Pausen.
- 7 h 45 m Heftige klonische Krämpfe, über den ganzen Körper sich ausbreitend. Puls 60; Respiration 100.
- 7 h 50 m Ruhe; bald wieder neue Krampfanfälle.
- 7 h 55 m Eine Minute lang lautes Bellen. Hin und wieder kehren die Convulsionen zurück.
- 8 h — m Die Zunge hängt aus dem Munde, der mit Schaum bedeckt ist. Erstickte Schreie. Respiration 55.
- 8 h 15 m Noch einige normale Respirationen; das Thier streckt seinen Kopf aus, Respiration stockt plötzlich.
- 8 h 17 m Drei oder vier Herzschläge sind noch wahrnehmbar. Tod.

26. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen.

- 6 h — m Injection von 5 Mgm. Toxiresin in wässriger Lösung.
- 6 h 15 m Depression. Respiration 120 in der Minute.
- 6 h 16 m Heftige klonische Krämpfe an allen Extremitäten.
- 6 h 20 m Der gleiche Zustand. Respiration 180; Pupille leicht verengert.
- 6 h 22 m Nach einer kurzen Pause treten die Convulsionen von Neuem auf.
- 6 h 24 m Puls 120; Respiration 180.
- 6 h 26 m Convulsionen wechseln mit freien Intervallen.
- 6 h 30 m Alle Extremitäten werden gewaltsam bewegt. Schwimmbewegungen während 4 Minuten. Der Kopf ist fast vollständig zurückgebogen.
- 6 h 35 m Sehr heftige Convulsionen, die durch Berührung reflectorisch verstärkt werden.
- 6 h 40 m Herzschlag schwach. Augapfel sehr stark rotirt. Conjunctiven injicirt. Das Thier stösst leise Schreie aus.
- 6 h 42 m Convulsionen haben aufgehört; die Pupillen reagiren nicht. Während 8 Secunden werden noch zwei Herzschläge gefühlt.
- 6 h 43 m Tod.

27. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen.

- 3 h 25 m Respiration 100; Puls 150.
 3 h 30 m Injection von 2 Mgm. Toxiresin.
 3 h 45 m Respiration 140; Puls 110. Das Thier erscheint unruhig: nach einigen Sprüngen setzt es sich nieder. Mitunter lässt es plötzlich den Kopf sinken und hebt ihn wieder. Pupillen verengert, Augenlider gesunken.
 3 h 50 m Respiration 150; Puls 100, unregelmässig. Starke Erregung und Bewegung der vorderen Extremitäten. Diese Bewegungen haben jedoch mit Convulsionen, wie wir sie oben beschrieben haben, nichts zu thun.
 4 h — m Respiration 160; Puls 100.
 4 h 5 m Respiration 160; Puls 100. Das Thier ist kaum im Stande sich aufrecht zu halten.
 5 h — m Das Thier scheint sich wieder völlig normal zu verhalten. Respiration 100; Puls 140.
 5 h 10 m Respiration 80; Puls 140.

28. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen. Respiration 100; Puls 100.

- 11 h 10 m Injection von 1 Mgm. Toxiresin in wässriger Lösung.
 11 h 20 m Pupillen verengert, Respiration und Puls unverändert.
 11 h 30 m Respiration 120; Puls 170.
 11 h 40 m " 130; " 160.
 11 h 55 m " 130; " 140.
 12 h 20 m " 110; " 160.

Trotz der schwachen Dosis ist dieselbe nicht ohne Wirkung geblieben. Abgesehen von dem merklichen Einfluss auf Circulation und Respiration liess sich eine leichte Pupillenverengung constataren. Fast 15 Minuten nach der Injection trat diese Wirkung bereits auf und 1½ Stunde später schien sie völlig verschwunden zu sein. Während der ganzen Versuchszeit zeigte das Kaninchen weder Zeichen von Depression, noch von Agitation.

29. Versuch. Kleiner Hund.

- 3 h — m Injection von 3 Mgm. Toxiresin in alkoholischer Lösung.
 3 h 2 m Respiration 68; Puls 110.
 3 h 10 m " 74; " 100. Pupillen erweitert. Das Thier scheint ruhig, nur die Rückenmuskeln zucken schwach.
 3 h 20 m Respiration 68; Puls 98. Das Thier legt sich häufig nieder und steht wieder auf. Sonst nichts Abnormes.
 3 h 40 m Respiration 60; Puls 108.

30. Versuch. Der nämliche Hund. Respiration 50; Puls 100.

- 3 h 5 m Injection von 5 Mgm. Toxiresin in alkoholischer Lösung.
 3 h 20 m Respiration 52; Puls 80.
 3 h 40 m " 66; " 80.
 3 h 50 m " 64; " 80.
 4 h — m " 60; " 88.
 4 h 30 m " 54; " 98.

Im Ganzen zeigen sich also bei Säugethieren die gleichen Symptome, wie bei Fröschen. Die Veränderungen des Nervensystems und Circulationssystems machen sich bei jenen in gleicher Weise wie bei diesen geltend. Nur beim Hunde nimmt die Pulsfrequenz in geringerem Grade ab. Im Uebrigen zeigt sich bei Säugethieren noch ein bei Fröschen schwer wahrzunehmendes Symptom: eine wesentliche Beschleunigung der Respirationsbewegungen.

II. Wirkung des Digitaliresins.

31. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

5 h 45 m Injection von 1 Mgm. Digitaliresin in wässriger Lösung.

In Folge dieser Injection wird die Reflexerregbarkeit erheblich gesteigert.

5 h 55 m Das Thier scheint in einen komatösen Zustand zu verfallen.

6 h — m Alle willkürlichen Bewegungen haben aufgehört.

6 h 10 m Allgemeine Convulsionen während 20 Secunden. Alle Extremitäten werden heftig bewegt, der Kopf ist zurückgebogen. Das Thier stösst leise Schreie aus. Während einiger Minuten treten neue Krampfanfälle, von freien Pausen unterbrochen, auf. Durch Reize lassen sich die Convulsionen leicht hervorrufen. Bald darauf tritt ein vollständiger Lähmungszustand ein.

6 h 20 m Nach Entfernung des Sternums zeigt sich die Herzaction ungleichmässig verlangsamt und unregelmässig.

6 h 35 m Muskelerregbarkeit fast erloschen.

32. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

6 h 35 m Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. Digitaliresin.

6 h 40 m Hochgradige Reizbarkeit. Bei der leisesten Berührung macht das Thier heftige Sprünge.

7 h — m Reflexerregbarkeit vermindert.

7 h 5 m Die Erregbarkeit nimmt mehr und mehr ab.

7 h 10 m Auf starke Reize erfolgt keine Reaction mehr.

7 h 15 m Muskelzittern. Die Augen sind geschlossen.

7 h 20 m Leichte Contraktionen der Rückenmuskeln.

7 h 30 m Die Muskelerregbarkeit ist sehr schwach. Convulsionen treten nicht ein.

Wahrscheinlich ist in diesem Versuch eine zum Zustandekommen der vollen Wirkung nicht hinreichende Dosis applicirt worden.

33. Versuch. Grosser Frosch.

5 h — m Durchschneidung des Rückenmarkes und Injection von 1 Mgm. Digitaliresin.

5 h 10 m Convulsionen am Kopf und Rumpf. Absolute Bewegungslosigkeit unterhalb der Durchschneidungsstelle. Die Reflexerregbarkeit ist fast verschwunden im Vorderkörper, etwas besser erhalten im Hinterkörper.

5 h 30 m Muskelreizung mit dem inducirten Strom erfolglos, das Herz steht still.

34. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

- 3 h 5 m Injection von $1\frac{1}{2}$ C.-C. einer die Substanz fein vertheilt suspendirt enthaltenden wässrigen Flüssigkeit.
 3 h 15 m Starke klonische Krämpfe am Rumpf und an den Extremitäten, etwa 5 Minuten andauernd, mit kurzen Pausen, während welcher man allgemeines Muskelzittern beobachtet.
 3 h 25 m 35 Herzschläge in der Minute. Neuer Krampfanfall gefolgt von einem lähmungsartigen Zustand.
 3 h 30 m Pulsationen 26.
 3 h 42 m Die Anfälle haben sich noch 2mal wiederholt. Pulsationen 15.
 4 h — m Pulsationen 13.
 4 h 10 m Die Muskeln reagiren nur noch sehr schwach bei Reizung mit kräftigen Strömen.

35. Versuch. Kaninchen. Puls 160; Respiration 140.

- 4 h 15 m Injection von 2 Mgm. Digitaliresin in wässriger Lösung.
 4 h 25 m Unruhe, Erregung. Respiration 170.
 4 h 40 m Puls 130; Respiration 170.
 4 h 55 m „ 120; „ 164. Das Thier verhält sich scheinbar wieder völlig normal.
 5 h 10 m Puls 160; Respiration 140.

Die Ergebnisse der letzten Versuche zeigen uns, dass die Wirkung der beiden Substanzen im Ganzen die gleiche ist. Es scheint jedoch, dass bei gleich grossen Dosen das Toxiresin rascher und stärker wirkt, als das Digitaliresin.

III. Pikrotoxin*) und Coriamyrtin.)**

Wir wollen an dieser Stelle noch zweier Substanzen Erwähnung thun, welche sich betreffs ihrer Wirkung auf den thierischen Organismus dem Toxiresin durchaus analog zu verhalten scheinen: das Pikrotoxin und das Coriamyrtin (*Coriaria myrtifolia*). Was das erstere betrifft, so hat Roeber mit Hülfe von Untersuchungen, die in ihrer Art ganz analog den unsrigen sind, nachgewiesen, dass die Wirkung des Giftes sich auf die Medulla oblongata erstreckt.

Die Convulsionen, welche daraus resultirten, waren den von uns beobachteten sehr ähnlich.

Die mit dem Coriamyrtin bisher angestellten Versuche beziehen sich lediglich auf Säugethiere. Die Vergiftungssymptome sind die nämlichen, welche wir mit dem Toxiresin bei denselben Thieren constatiren konnten, mit Ausnahme des Erbrechens, welches wir,

*) Ueber die physiologischen Wirkungen des Pikrotoxins. Arch. von Reichert und Du Bois-Reymond 1868.

**) Sur le principe toxique du *Coriaria myrtifolia*. Extrait d'une note de Riban. Acad. des sciences. 1863.

wenigstens nach subcutaner Injection, niemals mit dem letztgenannten Gifte erzeugen konnten.

In Betreff der Wirkung des Coriamyrtins auf Frösche stellten wir noch einige Versuche an. Das bezügliche Präparat war von Prof. Schmiedeberg dargestellt worden, und zwar aus Blättern, welche dem hiesigen botanischen Garten entstammten. Die Lösung enthielt ein Mgm. im C.-C.

Nach Injection von $\frac{1}{2}$ Mgm. folgte eine starke Erregung. Der Frosch machte heftige Sprünge. Nach einem Augenblick beruhigte er sich und schien in einen Zustand von Somnolenz zu verfallen, reagierte beinahe gar nicht mehr. Zehn Minuten nach der Injection traten Krämpfe auf: zuerst an den Rückenmuskeln, dann wurden die Extremitäten heftig ausgestreckt. Der Rücken, anfangs concav gebogen, wurde convex; im Ganzen erschienen die Convulsionen noch heftiger als die durch Toxiresin hervorgerufenen. Der Beginn der Convulsionen nach Coriamyrtin unterscheidet sich nur dadurch von den letzteren, dass das Thier einen lauten, charakteristischen Schrei*) ausstösst und, während es bisher stark aufgeblasen war, plötzlich ganz schmal wird, indem sich die Bauchmuskeln vollständig einziehen. Nachdem die Convulsionen aufgehört, verschwindet die Muskeleerregbarkeit immer mehr und mehr. Nach Durchschneidung des Rückenmarkes bringt das Gift durchaus keine Bewegung im Hinterkörper hervor, während heftige Krämpfe im Vorderkörper auftreten.

Eine Dose von $\frac{1}{3}$ Mgm. wirkt stärker als $\frac{1}{2}$ Mgm.

IV. Ergebnisse.

1) Das Toxiresin erregt gewisse in der Medulla oblongata gelegene nervöse Centralapparate. Die Folgen dieser Erregung zeigen sich in heftigen, wiederholten klonischen und tetanischen Krämpfen. Unter den Formen, welche die Krämpfe am Rumpfe zeigen, ist die des Opisthotonus die vorherrschende. Die Pupille ist meist contrahirt. Trismus, Schaum auf dem Munde. Die Thiere unterliegen der Asphyxie und der eintretenden Lähmung.

2) Die Reflexerregbarkeit ist unmittelbar nach der Injection erhöht, um sofort zu sinken, bis zum Eintritt der Convulsionen. Während der letzteren steigt die Reflexerregbarkeit von Neuem. Bald darauf verschwindet sie gänzlich.

*) Vgl. die von Böhm (Ueber die Wirkungen der Barytsalze etc. Dieses Archiv III. 216 ff.) bei der Barytwirkung an Fröschen gemachte Beobachtung.

3) Die Convulsionen können verzögert oder sogar verhindert werden durch Chloralhydrat und durch Chloroform, wenigstens bei Fröschen.

4) Das Toxiresin wirkt ausserdem direct auf die quergestreiften Muskeln, indem es dieselben ihrer Erregbarkeit beraubt.

5) Die Respirationsbewegungen werden beträchtlich beschleunigt, die Herzcontractionen dagegen verlangsamt und abgeschwächt. Diese Wirkung kommt schon durch mässige, verhältnissmässig schwache Dosen zu Stande, sie macht sich jedoch hauptsächlich geltend, nachdem die Convulsionen aufgehört. Häufig kommt es zum Herzstillstand. Diese Herzwirkung ist zum Theil auf Vagus-Reizung, zum Theil auf die Einwirkung des Giftes auf den Herzmuskel zurückzuführen.

6) Das Digitaliresin wirkt qualitativ dem Toxiresin völlig gleich, quantitativ etwas schwächer, als dieses.

7) Die Wirkung des Pikrotoxins und Coriamyrtins ist der des Toxiresins etc. sehr analog.