VI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

81. Pharmakologische Untersuchung über das Colchicumgift.

Von

Dr. Carl Jacobj,

Assist. des Instituts.

(Mit Tafel II und 8 Abbildungen.)

Zwei Vergiftungsfälle mit Extractum colchici, welche im October 1887 in hiesiger Stadt vorkamen und im folgenden Jahre zu einer sehr eingehenden gerichtlich-medicinischen Begutachtung Anlass gaben, lenkten die Aufmerksamkeit auf die immer noch recht mangelhafte Kenntniss der Wirkungen des Colchicumgiftes. Da zu derselben Zeit die Arbeiten von Houdé¹⁾ und Zeisel²⁾ erschienen, in welchen ausführliche chemische Untersuchungen über das krystallisirte Colchicin mitgetheilt wurden, so erschien es angezeigt, auch in pharmakologischer Hinsicht wieder eine Bearbeitung dieses Giftes zu unternehmen.

I. Darstellung und chemische Beschaffenheit des krystallisirten Colchicins.

Die Isolirung des Colchicumgiftes gelang zuerst Pelletier und Caventou³⁾ (1820); sie hielten aber die gewonnene Substanz für gallensaures Veratrin. Geiger und Hess⁴⁾ stellten 1830 die eigenartige Natur des Alkaloids, welches sie Colchicin nannten, fest und waren auch im Stande, Krystalle zu gewinnen, die aber von Oberlin⁵⁾ 1857 als ein Derivat des Colchicins erkannt wurden, das er als Colchicein bezeichnete. Da das letztere sich aus dem Colchicin, unter Einwirkung von Mineralsäuren, in der Wärme leicht bildet, solche

1) Compt. rend. Vol. XCVIII. p. 1442. Houdé-Laborde, Le Colchique et la Cochicine. Paris 1887.

2) Monatshefte f. Chemie. IV. Bd. S. 162; VII. Bd. S. 557; IX. Bd. S. 1.

3) Ann. Chim. Phys. Vol. XIV. p. 69.

4) Ann. Chem. Pharm. Vol. VII. p. 274.

5) Ann. Chim. Phys. Vol. L. p. 108.

aber bei der Darstellung des Alkaloids von Bacmeister¹⁾, Hübschmann²⁾, Bley³⁾, Walz⁴⁾ und Schoonbrodt⁵⁾ in mehr oder weniger ausgiebiger Weise benutzt waren, so muss die Einheitlichkeit ihrer Präparate beanstandet werden.

Aschoff⁶⁾ Pfeiffer⁷⁾ und Hübler⁸⁾ benutzten dann zur Reinigung in verschiedener Weise den Tannatniederschlag, während Eberbach⁹⁾, Speyer¹⁰⁾, Hertel¹¹⁾ und Bender¹²⁾ die grosse Löslichkeit des Colchicins in Chloroform verwertheten, um dasselbe aus den wässrigen Lösungen auszuschütteln, und Paschkis¹³⁾ dieses Verfahren mit der Tannatfällung verband. Ein krystallisirtes Colchicin war aber mit keiner dieser Methoden gewonnen worden.

Es gelang gleichzeitig Houdé und Zeisel (l. c.) das Colchicin krystallisirt zu erhalten, indem Ersterer dasselbe aus der Chloroformlösung mit Petroläther, Letzterer mit Aethyläther ausfällte. Houdé extrahirte die fein gepulverten Samen mit Alkohol von 96 Proc., destillirte diesen bei gelinder Temperatur ab und behandelte den Rückstand mit Weinsäurelösung von 5 Proc. zur Entfernung der Hauptmassen von Harz und Fett. Die zurückbleibenden Reste dieser die Isolirung des Alkaloids sehr erschwerenden Substanzen schüttelte er mit Aether aus und entzog dann der gereinigten wässrigen Lösung das Alkaloid mittelst Chloroform. Durch vorsichtigen Zusatz von Petroläther zu der eingeeengten Chloroformlösung wurde das Colchicin zum Auskrystallisiren gebracht.

Die gewonnenen Krystalle ergaben, bei 100° getrocknet, einen Gewichtsverlust von 17 Proc., den Houdé auf ausgetriebenes Krystallwasser zurückführt. Die Elementaranalyse des bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Colchicins ergab im Mittel von zwei Analysen: C = 64,13 Proc.; H = 6,2 Proc.; N = 3,2 Proc. und veranlasste Houdé für dasselbe die Formel $C_{23}H_{27}NO_7$ aufzustellen. Es gelang

1) Arch. Pharm. Vol. LXXXIX. p. 16.

2) Ibidem. Vol. XCII. p. 330.

3) Ibidem. Vol. LXXXIX. p. 19.

4) N. Jahrb. d. Pharm. XVI. Bd. S. 1.

5) Vierteljahrschr. f. prakt. Pharm. XVIII. Bd. S. 81.

6) Arch. Pharm. Vol. LXXXIX. p. 4.

7) Ibidem. Vol. CXI. p. 3.

8) Ibidem. Vol. CXXI. p. 193.

9) Schweiz. Wochenschr. f. Pharm. XIV. Bd. S. 207.

10) Diss. Dorpat 1870.

11) Diss. Dorpat. 1881.

12) Pharm. Centralbl. XXVI. Bd. S. 291.

13) Med. Jahrb. Wien 1883. S. 257.

ihm nachzuweisen, wie dies später auch Zeisel bestätigte, dass bei der Ueberführung von Colchicin in Colchicein Methylalkohol abgespalten wird, und Beide nehmen deshalb an, dass das Colchicin als Methylcolchicein aufzufassen sei.

Zeisel verfuhr bei der Darstellung des Alkaloids im Wesentlichen wie Houdé, nur dass er die erhaltene Chloroformlösung nicht mit Petroläther ausfällte, sondern von derselben das Chloroform abdestillirte und das Colchicin aus dem syrupartigen Rückstand durch Stehen in der Kälte auskrystallisiren liess. Die erhaltenen kugligen Krystallaggregate wurden dann durch Auflösung im Wasserdampfstrom und Ausschütteln der wässrigen Lösung mit Chloroform, sowie Ausfällen mit Aethyläther gereinigt. Durch wiederholtes Umkrystallisiren erhielt er ein Präparat, welches reichliche Mengen Chloroform enthielt. Wurde dieses ausgetrieben, so betrug der Gewichtsverlust 37,4 Proc., was annähernd einer Verbindung von 1 Mol. Colchicin mit 2 Mol. Chloroform entspricht. Die wässrige Lösung des chloroformfreien Colchicins zur Trockne gebracht, lieferte eine compacte, hellgelbe Masse, welche bei der Analyse 66,05 Proc. C, 6,57 Proc. H, 3,5 Proc. N ergab. Zeisel leitet daraufhin die Formel $C_{22}H_{25}NO_7$ ab. Im Licht und an der Luft färbte sich dieses amorphe Colchicin dunkler. Pulverisirt besass es im trocknen Zustand keinen, im feuchten dagegen einen schwach heuartig-aromatischen Geruch. Zeisel stellte das Goldsalz dar und untersuchte in sehr eingehender Weise eine grössere Reihe von Colchicinderivaten, deren Analysen ihn veranlassten, das Colchicin als einen Methylester der Acetotrimethylcolchicinsäure, d. h. des Colchiceins aufzufassen.

Für die Colchicinsäure nimmt er aber folgende Constitution an:

Unter Berücksichtigung dieser beiden Arbeiten stellte ich mir zu meinen Untersuchungen das Colchicin folgendermaassen her: Das von der Firma Merck in Darmstadt bezogene krystallisirte Alkaloid, welches ein gelbliches Pulver bildet, wurde in wenig Chloroform gelöst und der ziemlich dunkel-gelbbraunen Lösung unter Umschütteln, bis zum Auftreten einer Trübung, Petroläther zugesetzt. Darauf wurde die Flüssigkeit so lange im Kolben geschwenkt, bis sich ein dunkler Niederschlag an den Wänden der Flasche abgesetzt hatte, und die Lösung wieder klar geworden war. In dieser Weise wurde so lange mit Petroläther ausgefällt, bis die Lösung einen ganz hellen, rein gelben Ton angenommen hatte. Nach dem Abgiessen von dem

amorphen Niederschlag wurde sie nun ruhig stehen gelassen, worauf sich nach mehreren Stunden schöne Krystallrosetten ausschieden. Durch weiteres successives Zusetzen von Petroläther konnte auf diese Art die Hauptmasse des in der Lösung enthaltenen Colchicins gewonnen werden. Durch mehrmaliges, in derselben Weise ausgeführtes Umkrystallisiren aus verdünnteren Chloroformlösungen gelang es mir, an Stelle der Rosetten isolirte oder zu lockeren Büscheln gruppirte, absolut farblose, stark lichtbrechende Krystalle zu erhalten, welche bisweilen eine Länge von 1 cm und eine Dicke von 2—3 mm hatten und sich in Chloroform nahezu farblos lösten. Ein Geruch konnte an solchem Präparate, auch im chloroformfreien, feuchten, pulverisirten Zustande nicht wahrgenommen werden; doch waren im Dunkeln beim Zerreiben der Krystalle die von Zeisel beschriebenen Lichterscheinungen sehr schön zu sehen. Dieses ganz reine Colchicin wurde nun der Analyse unterworfen, und das gleiche Material für die pharmakologische Untersuchung ausschliesslich benutzt. Auch aus dem *Extractum colchici* der Firma Merck, sowie aus den Samen der Pflanze versuchte ich das Alkaloid zu gewinnen, was unter Anwendung des Houdé'schen Verfahrens ohne Schwierigkeit gelang.

Zeisel wies von seinen Krystallen, wie bereits erwähnt, nach, dass sie analog dem Krystallwasser Chloroform gebunden enthielten. Houdé¹⁾ hingegen erklärt ausdrücklich, dass die von ihm gewonnenen Krystalle chlor- und deshalb auch chloroformfrei seien. Da mein Colchicin nach den Angaben Houdé's dargestellt war, so musste entschieden werden, ob und in welcher Menge dasselbe Chloroform enthalte.

Die Gegenwart des Chloroforms liess sich leicht durch Erhitzen der im Luftstrom getrockneten Krystalle mit chlorfreier alkoholischer Kalilösung im zugeschmolzenen Rohr und Füllen des abgespaltenen Chlors mit Silberlösung nachweisen. Eine quantitative Bestimmung führte ich mittelst der von Schmiedeberg²⁾ angegebenen Methode aus, indem die Krystalle im Dampfstrom erhitzt und die mit Chloroform beladenen Dämpfe über chlorfreien, in einer Glasröhre befindlichen glühenden Kalk geleitet wurden. Ich erhielt in dieser Weise aus 1,1865 g Colchicinekrystallen, welche vorher scharf getrocknet waren, 22 Proc. Chlor, entsprechend 24,7 Proc. Chloroform. Ferner bestimmte ich den Trockenverlust, welchen die gut pulverisirten, abgepressten oder oberflächlich getrockneten Krystalle erlei-

1) Houdé-Labordé, l. c. p. 38.

2) Inaug.-Diss. Dorpat 1866. S. 19.

den, wenn sie bei 100° im Vacuum über Schwefelsäure zur Gewichtsconstanz erwärmt werden. In 4 Versuchen erhielt ich folgende Gewichtsverluste:

1. Abgepresste, pulverisirte, im Luftstrom 5 Minuten getrocknete Substanz 0,4965 g, nach dem Erwärmen zur Gewichtsconstanz 0,3535 g.
Verlust = 0,1420 g = 28,8 Proc.

2. Abgepresste, pulverisirte, im Luftstrom 5 Minuten getrocknete Substanz 0,5935 g, nach dem Erwärmen zur Gewichtsconstanz 0,4240 g.
Verlust = 0,1695 g = 28,56 Proc.

3. In der Petrolätherlösung pulverisirte, dann abgepresste Substanz 0,337 g, nach dem Erwärmen zur Gewichtsconstanz 0,235 g.
Verlust = 0,102 g = 30,2 Proc.

4. In der Petrolätherlösung pulverisirte, dann abgepresste Substanz 0,5700 g, nach dem Erwärmen zur Gewichtsconstanz 0,3928 g.
Verlust = 0,1772 g = 31,1 Proc.

Da das Mittel aus diesen 4 Bestimmungen einen Verlust von 29,7 Proc. ergibt, so scheint die Annahme berechtigt, dass meine Krystalle an 2 Mol. Colchicin 3 Mol. Chloroform gebunden haben; denn in diesem Falle hätte der Gewichtsverlust 30,9 Proc. betragen müssen.

Zeisel selbst giebt an, dass auch bei grosser Vorsicht durch das vor der ersten Wägung abdunstende Chloroform Verluste von 1—2 Proc. kaum zu vermeiden seien. Eine Verbindung von 3 Mol. Colchicin auf 1 Mol. Chloroform würde nur einen Verlust von 23,0 Proc., eine solche von 1 Mol. Colchicin auf 2 Mol. Chloroform, wie sie Zeisel vor sich hatte, aber bereits ein Deficit von 37,4 Proc. erfordern, so dass diese beiden Verhältnisse wohl kaum in Frage kommen können.

Um mich zu überzeugen, ob das bei 100° im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtsconstanz erwärmte Colchicin auch wirklich chlorfrei sei, nahm ich in der oben beschriebenen Weise mittelst alkoholischer Kalilauge noch 2 Prüfungen an derartigen Präparaten vor. Es war nach Zusatz von salpetersaurem Silber zu der mit Salpetersäure angesäuerten Aschenlösung nur eine kaum wahrnehmbare Opalescenz zu bemerken, so dass sich wägbare Mengen von Chlor in der Substanz nicht befunden haben konnten, dieselbe also als chloroformfrei angesehen werden musste. Als ich dieses Colchicin der Elementaranalyse unterwarf, erhielt ich zunächst bei Anwendung der gebräuchlichen kürzeren Kupferschicht und unter Innehaltung einer Verbrennungszeit von 3 Stunden genau wie Zeisel unter diesen Verhältnissen niedrigere, den Houdé'schen nahestehende Werthe, die im Mittel von 3 Analysen 64,8 Proc. C und 6,19 Proc. H lieferten.

1. Subst. 0,235 | $\text{H}_2\text{O} = 0,1300$; $\text{H} = 0,0144 = 6,1 \text{ Proc.}$
 $\text{COO} = 0,558$; $\text{C} = 0,152 = 64,6 \text{ =}$
2. " 0,3025 | $\text{H}_2\text{O} = 0,177$; $\text{H} = 0,0196 = 6,48 \text{ =}$
 $\text{COO} = 0,7225$; $\text{C} = 0,197 = 65,1 \text{ =}$
3. " 0,2967 | $\text{H}_2\text{O} = 0,160$; $\text{H} = 0,017 = 5,99 \text{ =}$
 $\text{COO} = 0,7045$; $\text{C} = 0,192 = 64,74 \text{ =}$

Als ich dann aber die Bestimmungen mit sehr langer, chromsaures Blei enthaltender Kupferschicht und unter Anwendung grösserer Verbrennungszeiten ausführte, erhielt ich Zahlen, welche mit den von Zeisel als maassgebend angenommenen nicht wesentlich differirten; denn es ergab das Mittel aus 3 Analysen 65,92 Proc. C und 6,47 Proc. H.

1. Subst. 0,2287 | $\text{H}_2\text{O} = 0,1355$; $\text{H} = 0,0150 = 6,56 \text{ Proc.}$
 $\text{COO} = 0,5515$; $\text{C} = 0,1504 = 65,76 \text{ =}$
2. " 0,3305 | $\text{H}_2\text{O} = 0,1920$; $\text{H} = 0,0213 = 6,44 \text{ =}$
 $\text{COO} = 0,7925$; $\text{C} = 0,2161 = 65,40 \text{ =}$
3. " 0,2470 | $\text{H}_2\text{O} = 0,1432$; $\text{H} = 0,0159 = 6,43 \text{ =}$
 $\text{COO} = 0,5952$; $\text{C} = 0,1646 = 66,6 \text{ =}$

War das Chloroform im Wasserdampfstrom entfernt und das Wasser im Vacuum über Schwefelsäure verdunstet, so blieb das Colchicin wie bei Zeisel in compacter, hellgelber, rissiger Masse zurück. Auch das Verhalten der Substanz hinsichtlich ihrer Löslichkeitsverhältnisse zeigte keine Abweichungen von den Zeisel'schen Angaben. Sie war in Aether, Petroläther, Essigäther und Amylalkohol unlöslich, in Chloroform, Methyl- und Aethylalkohol sehr leicht löslich. Wegen des Chloroformgehaltes waren die Krystalle im kalten Wasser zwar schwer, im kochenden indessen unter Entweichen des Chloroforms und vorübergehender Bildung öligler Tropfen leicht und in jedem Verhältniss löslich; auch gab sie genau dieselben Reactionen wie das von Zeisel dargestellte Präparat. Somit ist die Annahme berechtigt, dass, wenngleich der Gehalt der Krystalle an gebundenem Chloroform abweicht, mein chloroformfreies Colchicin mit dem von Zeisel auf das Eingehendste untersuchten identisch ist. Der Umstand aber, dass ich meine Krystalle nach dem Houdé'schen Verfahren hergestellt hatte, beweist, dass zwischen dem Zeisel'schen und Houdé'schen Colchicin kein Unterschied besteht.

II. Allgemeine Wirkungen des krystallisirten Colchicins (Vergiftungsbild).

Da die bisherigen Untersuchungen über die Wirkungen des Colchicins von den verschiedenen Autoren mit Präparaten von sehr ungleicher Reinheit angestellt wurden, so kann es nicht Wunder nehmen, wenn ihre Angaben über die Grösse der tödtlichen Dosis sowohl untereinander, als auch mit den von mir gefundenen Werthen erheblich differiren.

So fanden einerseits Dragendorff¹⁾, Jolleyet²⁾ und Speyer³⁾ als letale Dosis für Frösche 0,005—0,01 g, Schaitanoff⁴⁾ 0,015 und Rossbach⁵⁾ 0,02 g, während mein ganz reines Colchicin von diesen Thieren in Mengen von 0,06—0,1 noch ertragen wurde.

Andererseits sah Kramer⁶⁾ bei Kaninchen den Tod erst nach 0,3, Schroff⁷⁾ nach 0,1, Rossbach⁸⁾ nach 0,03 eintreten, während Granow's⁹⁾ Thiere schon nach 0,005 und meine nach 0,007 g der Vergiftung erlagen.

Ferner sind für Hunde nach Hübler¹⁰⁾ 0,05 g erforderlich, um den Tod herbeizuführen, während Schaitanoff¹¹⁾ dieselben nach 0,005 nicht, Granow¹²⁾ nach 0,001 und ich nach 0,001 pro Kilo Körpergewicht sterben sah.

Für Katzen endlich fand Rossbach¹³⁾ 0,005 als die kleinste tödtliche Menge; bei meinen Versuchen gingen sie nach 0,5—1 mg pro Kilo Körpergewicht stets zu Grunde.

Der Mensch kann, wie die Versuche von Krahmer (l. c.), Schroff¹⁴⁾ und Houdé¹⁵⁾, sowie der von Koller¹⁶⁾ beschriebene Vergiftungsfall beweisen, selbst noch Gaben bis 0,05 g per os ohne dauernden Schaden ertragen, und die von Mairé und Combemale¹⁷⁾ auf Grund ihrer Versuche angesetzte letale Dosis von 0,00125 g pro Kilo Körpergewicht bei stomachaler Application dürfte deshalb wohl als ziemlich richtig angesehen werden. Ob dasselbe auch für die von ihnen aufgestellte subcutane Maximaldosis von

1) Beiträge z. ger. Chem. Hft. 1. S. 83. Petersburg 1871.

2) Gaz. med. de Paris. 11. Aug. 1869.

3) Vgl. Dragendorff's Beiträge z. ger. chem. Nachw. d. Colch. Diss. Dorpat 1876. II. Aufl. S. 259.

4) Rossbach, Pharmakolog. Unters. II. Bd. 1876. S. 6.

5) Nothnagel-Rossbach, Arzneimittellehre. S. 718.

6) Beitr. z. Pharmakodyn. Reil, Journ. f. Pharmakodyn. 1858. II. Bd. S. 561.

7) Lehrb. d. Pharmakolog. 1873. S. 615.

8) l. c. S. 23.

9) Inaug.-Diss. Greifswald 1887.

10) Jenaer Zeitschr. f. Med. 1864. S. 247.

11) Vgl. Rossbach, Pharmakolog. Unters. l. c. S. 6.

12) l. c. S. 17.

13) l. c. S. 23.

14) Oesterreich. Zeitschr. f. prakt. Heilk. 1856. Nr. 22. S. 395.

15) l. c. S. 82.

16) Berichte d. Rudolph-Spitals. Wien 1867.

17) Compt. rend. Vol. CIV. p. 439sq.

0,00057 g pro Kilo gilt, steht einstweilen dahin. Jedenfalls ist zu beachten, dass das Colchicin subcutan injiziert infolge einer heftig reizenden Wirkung auf das Gewebe ausgedehnte Entzündungen veranlasst, wovon ich mich durch einen an mir selbst mit 1 mg angestellten Versuch überzeugt habe.

Die allgemeinen Erscheinungen, welche an Warmblütern nach Vergiftung mit dem von mir dargestellten reinen Colchicin beobachtet wurden, waren im Wesentlichen die gleichen, welche bereits von Schaitanoff, Rossbach, Paschkis, Houdé-Laborde¹⁾ u. A., die mit mehr oder weniger unreinen Präparaten experimentierten, beschrieben worden sind.

Gleichgültig in welchen Mengen ich das Colchicin den Thieren beibrachte und ob durch subcutane oder intravenöse Injection, stets verstrich eine Zeit von mindestens 1, meist 2—3 Stunden, bevor sich die ersten Vergiftungssymptome zeigten. In dieser Zeit befanden sich die Thiere völlig normal und verzehrten ganz munter und mit grösstem Behagen ihr Futter.

Ein offenbar zunächst von den Verdauungsorganen ausgehendes Unbehagen eröffnete bei Hunden und Katzen nach Einverleibung letaler Dosen von mittlerer Grösse (20—60 mg) die Reihe der Prodromalerscheinungen. Die Thiere nahmen eine kauende Stellung an und pressten, um die offenbar vorhandenen Leibscherzen zu mildern, die Beine fest gegen den Unterleib. Man bemerkte in manchen Fällen häufiges Lecken und Schlucken, was auf eine vermehrte Speichelsecretion zu beziehen sein dürfte. Die Zeichen der Nausea wurden dann allmählich immer deutlicher, und mit mehr oder weniger heftigem Erbrechen und Durchfall erfolgte der eigentliche Ausbruch der Vergiftung. Meist beherrschten die beiden letzteren Erscheinungen dann das Vergiftungsbild bis unmittelbar vor dem Eintritt des Todes. In einigen Fällen spielten dieselben eine ganz untergeordnete Rolle, indem nur wenige und geringe oder gar keine Entleerungen auftraten.

War der Magen leer, so bestand das Ausgeworfene aus zähem, bei häufiger Wiederkehr des Erbrechens aus gallig gefärbtem, schaumigem Schleim. Wie das Würgen, so dauerten auch die Tenesmen, bei völlig von Speiseresten freiem Verdauungskanal, meist noch fort, und es war dann auch hier galliger, bisweilen sogar blutig gefärbter Schleim, der wiederholt in kleinen Mengen mühsam ausgepresst wurde.

1) l. c. p. 276.

An Kaninchen beschränkten sich, da diese Thiere bekanntlich nicht erbrechen können, die Magen-Darmerscheinungen ausschliesslich auf die Durchfälle, und diese waren in der Regel weder hinsichtlich ihrer Zahl, noch der Masse des Entleerten besonders stark ausgesprochen. Zu den Wirkungen des Giftes auf die Digestionsorgane gesellten sich dann nach längerer oder kürzerer Zeit Veränderungen in der Motilität. Die Thiere wurden träge in ihren Bewegungen und vermieden dieselben, soweit als irgend möglich, obgleich die Fähigkeit sie auszuführen, noch bestand. Dann traten die Zeichen einer aufsteigenden, centralen Lähmung immer deutlicher hervor. Die hinteren Extremitäten verloren zunächst ihre Kraft, so dass beim Gehen das Hintertheil des Körpers hin- und herschwankte, darauf wurden die Bewegungen derselben, entsprechend dem Fortschreiten der Lähmung, immer ungeordneter, bis endlich das Thier, während es sich auf den Vorderbeinen mühsam weiter arbeitete, die Hinterbeine schlaff nachschleifte. Mit dem Uebergehen der Paralyse auf die Vorderbeine wurde auch die Athmung, die bis dahin vom Gift nicht wesentlich beeinflusst erschien, verändert. Die Zahl der an sich kräftigen Athemzüge nahm schnell ab, und mit dem Erlöschen der Respiration trat endlich der Tod ein. Nur in seltenen Fällen brachen noch unmittelbar vor dem Ende kurze Krämpfe aus, wie man sie bei Erstickung zu beobachten pflegt.

Gleichzeitig mit dem Auftreten der motorischen Störungen fing eine Anästhesie an sich gleichmässig über die ganze Körperoberfläche zu verbreiten. Dieselbe nahm bisweilen auffallend schnell zu und erreichte dann einen ungewöhnlich hohen Grad. So konnte ich z. B. einem kleinen Hund, welchem 30 mg Colchicin unter die Haut der Bauchdecken injicirt worden waren, nach 6 Stunden, als er noch zu sitzen und auch ziemlich gut zu gehen vermochte, mit einer Nadel quer durch die Nase stechen, ohne dass das Thier im Geringsten darauf reagirt hätte. An Kaninchen wird die Anästhesie häufig völlig vermisst.

Da man von Menschen, welche der Colchicinvergiftung erlagen, weiss, dass sie ihre volle geistige Klarheit bis zum Tode behalten, so ist wohl anzunehmen, dass auch bei Thieren das Bewusstsein bis zum Ende erhalten bleibt. Hierfür spricht der Umstand, dass Katzen nicht selten mit den Augen die in den Käfig gebrachte Hand noch mit grösster Aufmerksamkeit zu einer Zeit verfolgten, in welcher die Hinterbeine schon völlig ihren Dienst versagten. Hunde freilich verhielten sich gegen äussere Eindrücke bei vorgeschrittener Vergiftung völlig apathisch.

An Tauben erzeugte das Colchicin die gleichen Erscheinungen wie an Säugethieren. Auch bei ihnen traten vermehrte Darmentleerungen, mit den Beinen beginnende und auf die Flügel übergehende Lähmung auf, und sie erlagen der angewandten Gabe von 0,015 g nach 24 Stunden.

Wie Rossbach und Schaitanoff, so fiel auch mir auf, dass das Herz bei Warmblütern bisweilen noch bis 20 Minuten nach dem Stillstand der Athmung fortschlägt und dasselbe bei Fröschen nicht selten, selbst 30 Stunden nach dem vollständigen Eintritt der centralen Lähmung, noch kräftig pulsirend gefunden wurde.

Bei der Section fand ich, wenn die Thiere unter heftigen gastrischen Erscheinungen zu Grunde gegangen waren, den Darm meist fest contrahirt, und es zeigten sich vor Allem im Magen und Dickdarm auf der durchweg geschwellten und gelockerten Schleimhaut mehr oder weniger zahlreiche und ausgedehnte Ekchymosen und Hämorrhagien. Am Dünndarm erstreckten sich diese Blutungen verschieden weit vom Duodenum an abwärts, doch hatte der unterste Theil desselben vor der Valvula iliocoeccalis fast ausnahmslos eine normale Beschaffenheit.

Bei chronischem Verlauf der Vergiftung und in den Fällen, in welchen die Darmerscheinungen weniger heftig waren, habe ich bis auf eine Schwellung der Schleimhaut entweder jedes Zeichen einer pathologischen Veränderung vermisst, oder es zeigten sich im Magen und Duodenum, sowie im Mastdarm einige kleine, zerstreut liegende Ekchymosen.

Das rechte Herz, sowie die Venen der Bauchhöhle und des Mediastinums fand ich, wie dies auch Caspar¹⁾, Houdé-Laborde u. A. angeben, stark mit Blut gefüllt. Ebenso konnte ich die Angaben der beiden Letztgenannten, sowie Rossbach's, Levin's²⁾ und Speyer's³⁾ betreffs der Hyperämie der Nieren in vielen Fällen bestätigen. Am Gehirn und Rückenmark hingegen war in den beiden Fällen, wo diese Theile freigelegt wurden, makroskopisch durchaus keine Veränderung nachzuweisen, so dass ich annehmen muss, dass die von Warncke⁴⁾ bei einer Section gefundene Rückenmarkserweichung, welche er als eine für die Colchicinvergiftung charakteristische Erscheinung hinstellt, ein rein zufälliger Befund gewesen sei.

1) Caspar's Archiv d. Pharmak. LXXXI. Bd. S. 1.

2) Edinb. med. and surgical journ. Vol. XLVII. 1840.

3) Beiträge z. gerichtl. chem. Nachweis d. Colchicins. Inaug.-Dissert. Dorpat 1870.

4) Hosp. Tidende. Vol. VI. 1863.

III. Ueber die Bildung des wirksamen Oxydicolchicins aus dem Colchicin durch Oxydationsmittel und im Organismus.

Bei der grossen Giftigkeit, welche das Colchicin an Warmblütern entfaltet, musste es auffallen, dass Frösche, wie oben erwähnt, so enorme Mengen ohne Schaden zu ertragen vermögen. Brachte ich diesen Thieren aus frisch hergestellten, völlig reinen, farblosen Colchicinkrystallen ganz frisch bereitete und infolge dessen auch nur eben wahrnehmbar gelblich erscheinende Lösungen in den Lymphsack, so vertrugen dieselben Dosen von 40 mg stets recht gut. Nach Gaben von 50 mg wurden sie bisweilen etwas schlaff, gelegentlich traten auch wohl Lähmungserscheinungen auf, aber dieselben verschwanden nach mehreren Stunden wieder, und die Thiere waren nach einem halben bis ganzen Tag völlig normal und verblieben auch so. Das Gesagte wird am besten veranschaulicht werden durch die Wiedergabe einer jener Versuchsreihen, welche behufs Prüfung der Präparate angestellt wurden.

Es erhielten 4 *Ranae esculentae* in den Rücken-lymphsack

Angabe der Zeit	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4
31./5. 4 h — m N.-M.	50 mg es bleiben alle völlig	40 mg normal	30 mg	20 mg
1./6. 10 h — m V.-M.	50 mg	40 mg	30 mg	20 mg
12 h 30 m	schlaff	schlaff	normal	
2 h — m N.-M.	beginnende Lähmung, kann sich noch bewegen, erträgt Rückenlage	sehr schwach, kann sich aus der Rückenlage noch umdrehen		
2./6. 10 h — m V.-M.	nur noch schlaff, kann springen	nur noch träge		
5 h — m N.-M.	normal	normal		

Wurde die Lösung, auf 24 Stunden vertheilt, in die Lymphsäcke eines Frosches gebracht, so konnten die Thiere selbst Gesamttgaben bis 0,1 ohne dauernde Schädigung vertragen, wie dies auch obiger Versuch zeigt.

Da die Möglichkeit vorhanden war, dass infolge der zu langsamen Resorption und mit dieser Schritt haltenden Ausscheidung des Colchicins die gleichzeitig im Blut circulirenden Mengen desselben zu gering seien, um Wirkungen hervorzubringen, so wurde mehreren Fröschen die Lösung durch eine in die Bauchvene eingebundene Canüle direct in das Blut injicirt. Aber auch unter diesen Bedingungen blieben die Thiere nach Gaben von 30 mg völlig normal und erst bei sehr

grossen Mengen, die in einem Fall 47 mg, in einem anderen 56 mg betrugen, trat eine mehrere Stunden anhaltende grosse Schwäche auf; dieselbe verschwand aber, wie nach subcutaner Injection, in den folgenden 12 Stunden völlig, so dass die Thiere nach dieser Zeit wieder durchaus normal waren.

Bedenkt man, dass selbst indifferente Substanzen, wenn man sie in einer concentrirteren Lösung direct in das Herz bringt, vorübergehende Störungen zu veranlassen im Stande sind, so ist man wohl berechtigt, auf Grund der angestellten Versuche das Colchicin als eine an Fröschen sehr wenig wirksame Substanz zu bezeichnen.

Anders gestaltete sich die Sache, wenn das Präparat, sei es durch langes Stehen an der Luft und im Licht, oder infolge mangelhafter Reinigung bei der Darstellung, braun gefärbt war. Solches unreines Colchicin, wie es auch das Colchicinum purissimum krystall. von Merck ist, führte in der Regel nach Gaben von 30—40 mg unter krampfhaften Symptomen, die sich gelegentlich zu wirklichen Krämpfen steigerten, durch darauf folgende Lähmung in 1—2 Tagen den Tod herbei.

Diese Beobachtung musste so gedeutet werden, dass das Gift, welches die Krämpfe erzeugt, sich aus dem krystallisirten Colchicin unter den oben angeführten Bedingungen bildet und den unreinen Präparaten beigemengt ist. Ich versuchte deshalb diese Substanz aus den letzteren zu isoliren.

Da beim Ausfällen der braungefärbten Chloroformlösungen des Colchicins mit Petroläther immer zuerst dunkle Massen in Form harziger Niederschläge sich an den Wänden des Gefässes absetzten, und in diesen die gesuchte Substanz vermuthet werden konnte, so sammelte ich dieselben, löste sie wieder in Chloroform und fällte mit Petroläther aus. Indem ich diese Operation mehrmals wiederholte und dabei immer die zuerst ausfallenden, am dunkelsten gefärbten Portionen benutzte, erhielt ich schliesslich eine braune Masse, aus der sich unter keinen Bedingungen mehr Krystalle abschieden. Ich befreite dieselbe dann im Vacuum über Schwefelsäure von Chloroform und löste sie in Wasser. Es gelang dies freilich nur unter beständigem Kneten erst nach längerer Zeit, da die Substanz in Wasser eine gummiartige Consistenz annimmt und daher ihre Auflösung nur sehr langsam von Statten geht. Die wässrige Lösung wurde abermals im Vacuum über Schwefelsäure eingetrocknet und hinterliess dann einen rothbraunen, durchsichtigen, von Rissen durchzogenen Körper, der sich leicht pulverisiren und jetzt in Wasser lösen liess.

Präparate von verschiedenen solchen Darstellungen wurden der Elementaranalyse unterworfen und ergaben bei Anwendung langer Kupferschicht und sehr langsamer Verbrennung die folgenden, vom Colchicin nicht unbedeutend abweichenden Werthe für den Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt.

	Angewandte Substanz	Gefundene Kohlensäure	Daraus berechneter Kohlenstoff	Gefundenes Wasser	Daraus berechneter Wasserstoff
I.	0,279	0,6635	0,1809 = 64,8 Proc.	0,156	0,0173 = 6,38 Proc.
II.	0,2705	0,6465	0,1761 = 65,1 =	0,154	0,0171 = 6,32 =
III.	0,3980	0,9449	0,2577 = 64,6 =	0,2235	0,0248 = 6,23 =
IV.	0,2620	0,6195	0,1689 = 64,46 =	0,150	0,0166 = 6,33 =
Im Mittel also			C = 64,7 Proc.	H = 6,31 Proc.	

Mit diesen Zahlen stimmt aber unter der Annahme, dass bei der neuen Substanz wie beim Colchicin im Molekül ein Atom Stickstoff enthalten sei, der für die Formel $(C_{22}H_{25}NO_6)_2O$ berechnete Gehalt von 64,86 Proc. C und 6,14 Proc. H recht gut überein. Dass die untersuchte Substanz Stickstoff enthielt, war durch den qualitativen Nachweis desselben festgestellt worden. Auf eine quantitative Stickstoffbestimmung musste aber wegen der geringen Menge des zu Gebote stehenden Materials verzichtet werden.

Nach seiner Zusammensetzung dürfte der isolirte Körper als Oxydicolchicin aufgefasst werden, und ich werde ihn deshalb im Folgenden so bezeichnen. Dass es sich um ein Oxydationsproduct des Colchicins handelt, wird durch die weiter unten anzuführenden Versuche zweifellos bewiesen.

Sowohl hinsichtlich seiner Löslichkeit in den verschiedenen Lösungsmitteln, als auch den verschiedenen Reagentien gegenüber verhält sich das Oxydicolchicin genau wie das Colchicin.

Es unterscheidet sich von demselben nur durch seine amorphe Beschaffenheit, seine rothbraune Farbe, welche auch bei einigen Farbenreactionen zu etwas anderen Nuancen führt, sowie durch seine etwas geringere Löslichkeit in Chloroform. Letztere Eigenschaft bedingt, dass es aus solchen Lösungen auf Zusatz von Petroläther früher ausfällt, als das Colchicin. Ausserdem besitzten die wässrigen Lösungen desselben den von manchen Autoren an feuchtem Colchicin bemerkten heu- oder juchtenartigen Geruch in ausgesprochener Weise, während ich, wie schon bemerkt, denselben an wirklich reinem Colchicin nie habe wahrnehmen können.

Den wesentlichsten Unterschied zwischen beiden Substanzen bildet aber ihre verschiedene pharmakologische Wirksamkeit an Fröschen.

Es erzeugt nämlich das Oxydicolchicin in Gaben von 5 mg und mehr an diesen Thieren die erwähnten, auch nach gefärbten Colchicinpräparaten auftretenden Krampferscheinungen, sowie eine der Veratrinwirkung ähnliche functionelle Veränderung der Muskeln und führt schliesslich den Tod durch allgemeine Lähmung herbei.

Die ersten Symptome der Vergiftung treten meist $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injection der wässrigen Lösung in einen Lymphsack auf. Die Reflexerregbarkeit der Thiere wird zu dieser Zeit erhöht, sie sperren häufig das Maul auf, als ob sie brechen wollten, stossen gelegentlich, wenn man sie anfasst, einen lauten Schrei aus, und ihre Hautsecretion wurde häufig vermehrt gefunden.

Nach 1— $1\frac{1}{2}$ Stunden stellen sich dann die eigentlich charakteristischen Veränderungen an den Muskeln ein. Veranlasst man die Thiere jetzt zu einem Sprung, so wird derselbe zwar in der gewöhnlichen Weise und mit grosser Kraft ausgeführt, dann aber verharren die Schenkel einige Zeit in der gestreckten Stellung und werden nur langsam wieder angezogen; gleichzeitig bemerkt man ausgebreitete fibrilläre Muskelzuckungen, die sich indessen bald wieder verlieren.

Mehrere möglichst rasch hintereinander ausgeführte Sprünge bringen diesen an eine Veratrinwirkung erinnernden Zustand der Muskeln zum Verschwinden. Nach einer Ruhe von mehreren Minuten kehrt derselbe indessen wieder zurück. Nach einiger Zeit treten krampfartige Bewegungen auf, die in förmliche Reflexkrämpfe übergehen, welche anfangs einen convulsiven Charakter zu haben scheinen, dann aber sich zu einem wahren Tetanus ausbilden, welcher zuweilen 1—2 Tage anhalten kann. In einigen Fällen fiel es auf, dass in den späteren Stadien der Vergiftung die Krampfanfälle durch äussere Reize, wie Erschütterung der Unterlage u. s. w., nicht mehr ausgelöst werden konnten, während dieselben sofort auftraten, sobald sich das Thier selbst zu bewegen versuchte. Die Erklärung für diese Erscheinung dürfte vielleicht in der bei vorgeschrittener Vergiftung eintretenden völligen Anästhesie der Haut zu finden sein, welche die Auslösung eines Reflexkrampfes durch Erregung der Hautnerven verhindert.

Schliesslich gingen die Thiere unter allgemeiner Lähmung zu Grunde.

Das Herz schlägt nach dem völligen Eintritt der Lähmung noch fort und auch die Muskelerregbarkeit ist noch einige Zeit erhalten; doch schwindet die letztere schon mehrere Stunden, bevor das Herz zu schlagen aufhört.

Nach dem Gesagten scheint wohl die Annahme berechtigt, dass

die krampfhaften Symptome, welche von den verschiedenen Autoren an Fröschen nach Vergiftung mit Colchicin gesehen und beschrieben wurden, nicht durch dieses Alkaloid selbst, sondern durch das demselben beigemengte Oxydicolchicins bedingt waren.

Wie ich mich überzeuete, gelingt es auch, aus den Samen des *Colchicum autumnale* Oxydicolchicin zu gewinnen, und es kann also dasselbe, da es in Wasser, Alkohol und Chloroform nicht erheblich weniger löslich ist, als das Colchicin, wenn bei der Darstellung nicht sehr häufig und sorgfältig umkrystallisirt wird, leicht die Präparate verunreinigen. Ferner gelang es mir aber auch, aus Colchicin, das absolut rein gewesen war, aber Monate lang in offener Schale im Zimmer gestanden und sich infolge dessen dunkler gefärbt hatte, Oxydicolchicin in wägbaren Mengen zu isoliren, woraus hervorgeht, dass selbst die besten Präparate, wenn sie nicht vor dem Einfluss der Luft sehr sorgfältig geschützt werden, durch die Bildung von Oxydicolchicin ihre Reinheit einbüßen.

Wenn die Einwirkung der Luft schon im Stande war, Colchicin in Oxydicolchicin überzuführen, so konnte angenommen werden, dass dies mit Hilfe entsprechender chemischer Agentien in grösserem Maassstabe leicht gelingen werde. Die auf Grund der Analysen aufgestellte Formel verlangte bei der Umwandlung einen Oxydationsvorgang anzunehmen, und es stand also zu erwarten, dass dieselbe mit Hilfe der üblichen Oxydationsmittel herbeizuführen sei. Ich konnte jedoch durch die Behandlung des Colchicins mit solchen nachweisbare Mengen Oxydicolchicins nicht erhalten und versuchte deshalb durch directe Einwirkung nascirenden Sauerstoffs, wie er bei der Elektrolyse des Wassers entsteht, meinen Zweck zu erreichen.

Der Strom von 30 Accumulatoren mit einer Spannung von 65 Volt. wurde durch eine, mit einigen Tropfen Schwefelsäure ganz schwach angesäuerte 5 proc. wässrige Colchicininlösung gehen gelassen. Diese Lösung befand sich dabei in einem Glascylinder, welcher unten mit einer Thierblase geschlossen war und in eine mit der gleichen Lösung gefüllte Platinschale eintauchte. Diese Schale diente zugleich als Kathode. Als Anode wurde eine die Oberfläche der im Cylinder befindlichen Flüssigkeit bedeckende Platinscheibe benutzt. Der Widerstand, welchen die auf diese Weise 1 cm mächtige Schicht der Lösung dem Strom entgensetzte, war so gross, dass ein in den Kreis eingeschaltetes Kohlrausch'sches Federgalvanometer nur 7 Milli-Ampères anzeigte. War der Strom 6—8 Stunden durch die Lösung gegangen, so hatte sich die am negativen Pole befindliche Flüssigkeit zwar dunkler gefärbt, ohne indessen für Frösche

wesentlich wirksamer geworden zu sein; die am positiven Pol befindliche Lösung hingegen, welche eine bräunlich orangegelbe Farbe angenommen hatte, erzeugte in Gaben, welche 20—25 mg Colchicin entsprachen, an einem Frosch nach 1—1½ Stunden ausgesprochene Reflexerhöhung mit sich anschliessenden Krämpfen. Aus der Lösung gelang es aber auch durch Ausschütteln mit Chloroform und Fällen der Chloroformlösung mittelst Petroläther relativ ansehnliche Mengen einer Substanz zu gewinnen, die sich in Allem wie Oxydicolchicin verhielt.

Auf diesen Erfolg hin versuchte ich, ob sich das Colchicin nicht auch mittelst Ozon oxydiren lasse, und leitete zu diesem Zweck längere Zeit durch die wässrige Lösung Sauerstoff, welcher vorher eine Glaskugel passirt hatte, in der das beständige Ueberspringen elektrischer Funken ihn ozonisirte. Die Lösung veränderte ihre Farbe und Wirksamkeit nur ganz unbedeutend und es wurde deshalb der Versuch dahin abgeändert, dass an Stelle der Lösung die Substanz selbst in innige Berührung mit Ozon gebracht wurde. Es geschah dies auf folgende Weise: Das fein gepulverte Colchicin wurde in Glaswolle vertheilt und in eine durch einen Kork luftdicht verschliessbare kleine Kochflasche gebracht. Durch den Kork derselben traten ausser den beiden Poldrähnen eines Funkeninductors zwei Glasröhren; die eine derselben stand mit einem Sauerstoffgasometer in Verbindung, die andere gestattete vor Beginn des Versuchs die Luft durch Sauerstoff aus dem Ballon zu verdrängen und wurde dann während des Versuchs geschlossen. blieb nun das Colchicin mehrere Stunden unter wiederholtem Umschütteln in der durch das beständige Ueberspringen von Funken ozonisirten Sauerstoffatmosphäre, so bräunte es sich, und aus der Chloroformlösung desselben konnte dann ebenfalls Oxycolchicin ausgefällt werden. Grössere, eine eingehendere chemische Untersuchung der Substanz ermöglichende Mengen konnten indessen mit keiner der beiden Oxydationsmethoden erhalten werden, und ich musste zufrieden sein, für die pharmakologischen Thierversuche auf diese Weise das nöthige Material zu gewinnen. Jedenfalls aber spricht der Umstand, dass durch Einwirkung von nascirendem Sauerstoff auf das Colchicin sich die als Oxydicolchicin bezeichnete Substanz bildet, mit für die Richtigkeit der aufgestellten Formel.

Da die Wirksamkeit des Oxydicolchicins sich an Fröschen gegenüber der des Colchicins als so wesentlich verschieden erwiesen hatte, so stand zu erwarten, dass auch an Warmblütern sich ein entsprechender Unterschied der Wirkung beider Substanzen werde constataren lassen. Die angestellten Vergiftungsversuche an Hunden, Katzen

und Kaninchen führten indessen zu dem auffallenden Resultat, dass nicht nur die minimale, letale Gabe des Oxydicolchicins genau mit der des Colchicins übereinstimme, da Thiere der beiden erstgenannten Arten nach 1 mg pro Kilo Körpergewicht, Kaninchen nach 6—10 mg starben, sondern dass auch hinsichtlich der bei der Vergiftung beobachteten Erscheinungen ein bemerkenswerther Unterschied nicht aufgefunden werden konnte.

Die mit Colchicin angestellten Oxydationsversuche hatten gezeigt, dass Sauerstoff in statu nascendi im Stande sei, dasselbe in Oxydicolchicin überzuführen. Dass das lebende Gewebe der **Warmblüter** auf die verschiedensten Substanzen dem activen Sauerstoff gleich oxydirend einzuwirken vermag, ist eine wiederholt gemachte Erfahrungsthatsache. Es musste somit auch in diesem Falle an die Möglichkeit gedacht werden, dass aus dem in den Organismus der warmblütigen Thiere eingeführten Colchicin unter dem Einfluss der Gewebe auf dasselbe Oxydicolchicin gebildet werden könne. Geling es eine derartige Umwandlung der einen Substanz in die andere im Organismus derselben nachzuweisen, so erschien die verschiedenartige Wirksamkeit des Colchicins an Warm- und Kaltblütern erklärlich.

Es war am zweckmässigsten, die diesbezüglichen Versuche an isolirten und künstlich durchbluteten Organen vorzunehmen, da die von Houdé-Laborde¹⁾ und Speyer (l. c.) angestellten Untersuchungen über das Verbleiben des Colchicins im Organismus ergeben hatten, dass bereits 2 Stunden nach dem Einführen der Substanz in die Vene auch nicht Spuren derselben mehr im Blut nachzuweisen sind, und sich dieselbe auf die verschiedenen Organe und Secrete vertheilt. Schmiedeberg²⁾ und Andere hatten gezeigt, dass in den Nieren Oxydationsvorgänge besonders gut von Statten gehen, und es erschien dieses Organ deshalb auch für den vorliegenden Fall das geeignetste zu sein.

Die Versuche wurden folgendermaassen angestellt: Mit 800 ccm defibrinirten Schweineblutes, welches nebst den Nieren sofort nach dem Töden des Thieres aus dem Schlachthaus geholt wurde, füllte ich den von mir für künstliche Durchblutungen hergestellten Apparat³⁾ und schaltete in den Strom desselben dann die Niere ein. Als darauf die Temperatur des Organs, sowie des Blutes auf 38° gebracht war und die Messungen des Blutstroms, welcher das Organ bei einem

1) l. c. p. 109.

2) Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 288.

3) Ebenda. XXVI. Bd. S. 388.

Druck von 130 — 140 mm Quecksilber passirte, die erwünschte Geschwindigkeit (nahezu 100 ccm pro Minute) ergaben, setzte ich dem Blute 330 mg reinsten, chloroformfreien Colchicins in Form einer 5 proc. wässrigen Lösung zu. Es sank darauf freilich allmählich die Durchflussmenge herab, so dass sie nach Verlauf von 1 1/2 Stunden nur noch 100 ccm in 3 Minuten 20 Secunden betrug; indessen, da in den 85 Minuten, welche das Gift mit der Blutmasse circulirt hatte, 4850 ccm Blut aus der Vene des Organs ausgetreten waren, und demgemäss die 800 ccm angewandten Blutes die Niere 6 mal durchflossen hatten, so wurde der Versuch abgebrochen.

Nimmt man mit Schmiedeberg¹⁾ die während der Durchblutung in solchen Nieren enthaltene Blutmenge zu 40 ccm an, so ergibt sich, dass das gesammte zugesetzte Colchicin etwa 4 Minuten mit dem Gewebe in Berührung war.

Nach beendeter Durchblutung wurde die Niere fein zerhackt und dem aus dem Apparat entleerten und mit der 6fachen Menge destillirten Wassers verdünnten Blute zugesetzt; die ganze Masse wurde bei schwach essigsaurer Reaction coagulirt.

Von den Coagulis wurde die klare Flüssigkeit abfiltrirt und bei ganz schwach saurer Reaction auf dem Wasserbad eingeeengt. Darauf wurde mit neutralem essigsauren Blei gefällt, vom Niederschlag abermals abfiltrirt, der Ueberschuss an Blei mit schwefelsaurem Natron entfernt, und die abermals abfiltrirte neutrale Flüssigkeit, nachdem sie, um einen etwa vorhandenen Ueberschuss an Schwefelsäure unschädlich zu machen, mit Chlorbarium versetzt war, auf etwa 50 ccm eingedunstet. Das gut ausgepresste Coagulum wurde mit Alkohol von 90 Proc. ausgezogen, der Alkohol eingedunstet, mit Wasser aufgenommen und dann ebenfalls mit Blei gefällt und, wie oben beschrieben, weiter behandelt. Endlich wurden noch die Bleiniederschläge mit Schwefelsäure versetzt, das Filtrat von Schwefelsäure mittelst Chlorbarium befreit und bei neutraler Reaction eingedunstet. Nachdem die 3 Lösungen vereinigt waren, wurden sie zunächst neutral, sodann durch Schwefelsäure angesäuert mit Chloroform gut ausgeschüttelt. Dieses wurde bis auf 5 ccm verdunsten gelassen und endlich aus der braunen Lösung mit Petroläther in der früher beschriebenen Weise das Oxydicolchicin isolirt. Nachdem im Vacuum über Schwefelsäure das Chloroform aus der Substanz entfernt und dieselbe gewichtsconstant geworden war, ergab die Wägung 0,042 g. Bei einem zweiten Versuch, der in gleicher Weise angestellt wurde, und bei

1) Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 293.

welchem den 800 ccm Blut eine Menge von 0,2 g reinsten Colchicins zugesetzt war, erhielt ich nach 5 maligem Durchtritt desselben durch das Organ, nachdem es dabei 2 Minuten mit den Geweben in Berührung gewesen war, 0,033 g eines dunkelbraunen, sich durchaus wie Oxydicolchicin verhaltenden Körpers. An Fröschen erzeugten diese Präparate, in Gaben von 30 mg, nach 1 Stunde alle oben für Oxydicolchicin beschriebenen Erscheinungen. Auch die Krämpfe brachen, wenngleich erst nach mehreren Stunden aus und unter ihrer Wirkung gingen die Thiere zu Grunde. Nach dem ganzen Vergiftungsbild erschien es somit zweifellos, dass die aus dem Blut nach der Durchleitung isolirte Substanz, wenn sie auch vielleicht nicht reines Oxydicolchicin sei, so doch wesentlich aus demselben bestehe. Um mich zu überzeugen, dass sich das gewonnene Oxydicolchicin nicht erst infolge der Verarbeitung des Blutes gebildet habe, setzte ich ebenfalls zu 800 ccm Blut 0,930 g reines Colchicin und behandelte es dann, ohne es vorher durchgeleitet zu haben, genau in gleicher Weise. Ich erhielt 0,499 g ganz weisses krystallisirtes Colchicin und 0,048 g einer zwar etwas bräunlich gefärbten, aber beim Stehenlassen sehr schön in Rosetten krystallisirenden Substanz, welche einem Frosch in den Lymphsack gebracht ohne jede Wirkung war.

Um auch dem Einwand zu entgehen, dass diese relativ kleinen Mengen Oxydicolchicin bereits dem angewandten Colchicin beige-mengt gewesen seien, so schüttelte ich eine entsprechende Menge Colchicinlösung mit Chloroform direct aus und versuchte durch Ausfällen mit Petroläther Oxydicolchicin zu gewinnen. Es war nicht die geringste Menge desselben darin enthalten. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, dass ein Theil des Colchicins sich bei der Durchleitung durch das lebende Gewebe des Organs (Nieren) in Oxydicolchicin verwandelt. Findet nun diese Oxydation schon nach so kurzer Einwirkung des künstlich ernährten Gewebes statt, so muss angenommen werden, dass dieselbe im Organismus eines normalen Thieres in noch weit umfangreicherem Maasse vor sich geht.

In diesem Falle aber kann begreiflicher Weise an solchen Thieren die reine Colchicinwirkung, wenn eine solche überhaupt existirt, nie zur Beobachtung gelangen, sondern wird stets mit der des Oxydicolchicins combinirt sein müssen. Auf Grund des Vergleiches der Vergiftungssymptome beider Substanzen an Warmblüthern, welche nicht den geringsten Unterschied ergaben, könnte man nun zwar annehmen, dass die Wirkungen des Colchicins denen des Oxydicolchicins gleich oder doch der Art seien, dass sie von den durch das letztere hervorgerufenen Erscheinungen verdeckt würden. In beiden Fällen stände

dann aber zu erwarten, dass die Versuche am Frosch die entsprechenden Unterschiede deutlich hervortreten liessen. Nun haben wir aber gesehen, dass das ganz reine Colchicin am Frosch überhaupt so gut wie unwirksam ist. Somit erscheint mir die Annahme, dass das Colchicin als solches an Warmblütern ebenso unwirksam sein würde, wie an Fröschen, wenn es nicht in ihnen in Oxydicolchicin verwandelt würde, eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich zu haben. Dann aber müssten alle an diesen Thieren nach Colchicin beobachteten Erscheinungen auf eine Wirkung des im Körper erst gebildeten Oxydicolchicin bezogen werden.

IV. Wirkungen des Colchicins, resp. Oxydicolchicins auf die einzelnen Organsysteme.

Da, wie schon früher wiederholt gesagt, die Beschaffung reinen Oxydicolchicins grosse Schwierigkeiten machte, und infolge dessen immer nur sehr geringe Mengen desselben zur Verfügung standen, so wurden die im Folgenden wiedergegebenen Untersuchungen vornehmlich mit reinem Colchicin angestellt, und es war nur hin und wieder möglich, einen Versuch unter Anwendung von Oxydicolchicin zu wiederholen, um zu sehen, ob ein Unterschied in der Wirkung beider Substanzen nachzuweisen sei —, was indessen in keinem Falle gelang.

a) Wirkung auf den Blutkreislauf.

Caspar¹⁾ und Hafner²⁾ beschreiben eine eigenthümlich kirschrothe Farbe des Blutes, welche bei der Section einiger an Colchicin gestorbener Personen auffiel.

Ich konnte bei meinen Versuchen an Thieren nichts von einer solchen Färbung des Blutes, weder nach Colchicin noch nach Oxydicolchicin, wahrnehmen, und auch nach Zusatz von Colchicin bis 1 Proc. und Oxydicolchicin bis $\frac{1}{2}$ Proc. zu frischem Blute konnte an demselben eine mikroskopisch oder spectroscopisch nachweisbare Veränderung nicht gefunden werden.

Houdé und Laborde sahen an einem Hunde bei directer Injection in die Vene nach der innerhalb 20 Minuten beigebrachten, colossalen Gabe von 0,25 g ihres Colchicins zwar den Blutdruck um 30 mm ansteigen, nach den in ihren Ergebnissen übereinstimmenden Untersuchungen von Rossbach und Paschkis³⁾ aber, von denen

1) Handb. d. gerichtl. Med. II. Bd. S. 424.

2) Württemberg. med. Correspondenzbl. Nr. 45. 1855.

3) Pharmacolog. Unters. II. Bd. S. 1. 1876.

der Erstere das amorphe Merck'sche Präparat, Letzterer sowohl selbst dargestelltes ¹⁾, als auch von Zeisel ihm zur Verfügung gestelltes, synthetisches und genuines krystallisirendes Colchicin ²⁾ benutzte, übt keines dieser Präparate in tödtlichen Gaben von mittlerer Grösse auf die Circulationsorgane eine wesentliche Wirkung aus, und ich selbst kann diese letzteren Angaben vollkommen bestätigen. Die mit dem Williams'schen Apparat am Froschherz nach der Dreser'schen Methode ³⁾ angestellten Versuche zeigten, im Gegensatz zu der von Schaitanoff gemachten Beobachtung, dass die Herzen sogar, in 4 proc. Colchicin- oder $\frac{1}{2}$ proc. Oxydicolchicinlösung eingetaucht, weder ihre Schlagzahl noch auch ihr Pulsvolumen und ihre absolute Kraft änderten. In einem Versuche mit Colchicin z. B. führte das Herz in normalem Zustand 42 Contractionen pro Minute aus. Nach der Vergiftung schwankte die Zahl derselben zwischen 44 und 38, und sowohl vor als während der Einwirkung des Giftes warf dasselbe mit 5 Contractionen die gleiche, eine Steigröhre 20 cm weit füllende Blutmenge aus und war im Stande eine Blutsäule auf die Höhe von 70 cm emporzuheben. Ferner ergab ein Versuch am Kaninchen, dass der normale Druck von 120 mm Quecksilber nach Einführen von 40 mg Colchicin in die Vene sich während 4 Stunden mit unwesentlichen Schwankungen constant erhielt und auch die Zahl der Pulse, trotz der sehr langen Dauer des Versuches, in dieser Zeit nur von 185 auf 160 herabging. Erst in der fünften Stunde, als das Thier moribund wurde, fielen die Werthe für beide Functionen schnell ab.

Um das lange Liegen der gefesselten Thiere zu vermeiden, wurden 2 andere Versuche so angestellt, dass die Kaninchen erst zur Zeit des Beginns der Giftwirkung und im Zustande der vorgerückten Vergiftung für längere oder kürzere Zeit aufgebunden und der Blutdruck in der Carotis am Kymographion gemessen wurde. Es ergab sich dabei in einen Falle, auf den wir bei Besprechung der Athmung noch einmal zurückkommen werden, dass das Thier, das um 10 h. 135 mg Colchicin in die Vene injicirt erhalten hatte, als es um 5 h. 45 m., wo sich die ersten Lähmungserscheinungen einstellten, aufgebunden wurde, einen Blutdruck in der Carotis von 99 mm hatte. Nach 15 Minuten langem Liegen, wurde es um 6 h. losgebunden. Die Lähmung der Hinterbeine trat deutlich hervor, bald wurden auch die Vorderbeine von derselben ergriffen, um 6 h. 30 m. traten einige krampfartige Zuckungen auf und um 6 h. 40 m. stand die Athmung.

1) Wiener med. Jahrb. 1883. S. 277.

2) Ebenda. 1889. S. 571.

3) Dreser, Dieses Archiv. XXIV. Bd. S. 221.

Der Blutdruck war also noch 1 Stunde vor dem Tode ein durchaus normaler gewesen. Auch die Pulszahl, welche 180 pro Minute während der Blutdruckbestimmung betrug, ist als eine normale anzusehen. Von dem am gleichen Tag angestellten 2. Versuch, der ein ähnliches Resultat lieferte, möge hier ein kurzes Protokoll folgen.

Kaninchen.

Zeit	Athmung pro Min.	Blutdruck	Puls	Bemerkungen
9 h 20 m	106	—	—	135 mg Colehicin in die Vena jug. injicirt.
9 h 30 m	105	—	—	
9 h 40 m	—	—	—	
10 h 30 m	91	72	250	Aufgebunden.
11 h 50 m	84	72	248	Losgebunden. Aufgebunden.
12 h — m	—	—	—	
2 h 30 m	—	—	—	Losgebunden. Aufgebunden.
2 h 50 m	—	75	190	
3 h 15 m	—	98	203	Künstliche Dyspnoe.
3 h 45 m	—	von 70 auf 120	96	
3 h 50 m	105	96	176	
3 h 52 m	—	142	150	Das Thier wird am Bein gedrückt, reagirt darauf.
4 h 5 m	—	80	150	
4 h 30 m	—	80	140	Losgebunden.
4 h 50 m	—	75	153	
5 h — m	80	—	—	
5 h 30 m	54	—	—	Ist sehr matt, kann nicht mehr laufen, liegt auf der Seite.
6 h 15 m	34	—	—	Tod.
7 h — m	20	—	—	
7 h 5 m	Athemstillstand	—	—	

Man sieht also, dass trotz der relativ langen Dauer, welche das Thier gefesselt liegt, noch 2 Stunden vor dem Tode die Circulation keine bedeutende Schädigung erlitten hat, und dass sowohl der Vagus, als das Gefässcentrum durchaus erregbar sind.

Der infolge von Colehicinvergiftung eintretende Tod kann also auf Grund der bisherigen maassgebenden Untersuchungen durch eine Wirkung des Giftes auf das Circulationssystem nicht erklärt werden und demnach ist auch die Annahme von Schroff¹⁾, Boeck²⁾ und Kobert³⁾, dass eine durch das Colehicin bewirkte Herzlähmung den letalen Ausgang herbeiführe, unhaltbar.

1) Oesterr. Zeitschr. f. prakt. Heilk. 1856. Nr. 22. S. 426.

2) Ziemssen's Handb.: Intoxicat. 1880. S. 431.

3) Toxikologie.

b) Wirkung auf die quergestreifte Musculatur.

Houdé und Laborde¹⁾, welche die Wirkung des von ihnen dargestellten krystallisirten Colchicins am Froschmuskel prüften, fanden, dass Gaben von 5 mg in dieser Richtung ohne jeden Einfluss seien. Nach grösseren Mengen, von 20 g (es liegt hier offenbar ein Druckfehler vor und soll jedenfalls 20 mg heissen), erhielten sie den nach Veratrin auftretenden ähnlich sehende Curven, welche ein nach beiden Seiten hin steil abfallendes Plateau darstellten. Rossbach²⁾ hingegen konnte mit Hilfe der gleichen Untersuchungsmethode keine Veränderungen constatiren. Es erschien mir deshalb nöthig, sowohl das reine Colchicin, als auch das Oxydicolchicin auf seine Muskelwirkung in gleicher Weise näher zu prüfen.

Nach Gaben von 40—50 mg reinsten Colchicins zeigten die von Fröschen im Verlauf mehrerer Stunden aufgenommenen Muskelcurven nichts Abnormes. Als indessen Oxydicolchicin in Gaben von 10—15 mg angewandt wurde, erhielt ich, wie die nachfolgenden Myogramme beweisen, Curven, welche mit den nach Veratrin auftretenden in der That eine ganz auffallende Aehnlichkeit zeigten. Man sieht an ihnen (Fig. 1) das dem Contracturzustande entsprechende allmähliche Absinken der Curve, sowie eine im aufsteigenden Theil befindliche, der

Fig. 1.

Rana escul. erhielt 3 h. 15 mg Oxydicolchicin. Curve bei directer Reizung des curarisirten Muskels um 5 h. aufgenommen. Rollenabstand 120.

Veratrinwirkung fast analoge Zacke. Ausserdem aber findet man nicht selten vor diesem Haupttheile der Curve noch eine nahezu unabhängig von ihr dastehende, steil ansteigende und abfallende Zuckungsline, wie die Abbildung sie wiedergiebt. In den Fällen, wo dieselbe durch den Schreibhebel fixirt wurde, war man auch stets im Stande, bei der Reizung des Muskels diese Vorzuckung, wie man sie nennen könnte, mit dem Auge an demselben wahrzunehmen. Da dieselben Curven erhalten werden konnten, gleichgültig ob das Rückenmark,

1) l. c. p. 85.

2) l. c. S. 515.

der Nerv oder der **curarisirte** Muskel selbst durch den Strom gereizt wurde, so kann kein Zweifel darüber bestehen, dass sie das Ergebniss einer functionellen, durch das Oxydicolchicin bedingten Veränderung der Muskelsubstanz sind. Die eigenthümliche Form der Curve aber dürfte wohl auf ähnliche Weise zu erklären sein, wie dies Overend¹⁾ bei der Veratrin-, „Nase“ gethan hat, nämlich durch eine zeitlich und der Dauer nach verschieden verlaufende Contraction zweier verschiedenartiger Muskelfasern.

Aber nicht nur auf die Art der Einzelcontraction des Muskels wirkt das Oxydicolchicin ein, sondern es erhöht auch die Ermüdbarkeit

Fig. 2.

Rana escul. erhielt 3 h. 30 m. 12 mg Oxydicolchicin. Curve aufgenommen 4 h. 35 m. Belastung des Muskels 38 g. Rollenabstand 120. In jeder Secunde 1 Reizung, dann nach 15–20 Reizen 1 Minute Pause.

desselben in ganz auffallender Weise. Wie Fig. 2 zeigt, sinkt die Höhe der Zuckungen, wenn mehrere Reize hintereinander in Zwischenzeiten von 1 Secunde applicirt werden, bereits nach der 5. Contraction auf die

Hälfte der ersten Zuckungshöhe herab, um sich dann auf dieser Höhe constant zu erhalten. Ist dem Muskel dann aber eine Ruhepause von nur 1 Minute gegönnt worden, so ist er wieder im Stande, eine Zuckung von normaler Höhe auszuführen.

Diese Ergebnisse am Froschmuskel veranlassten mich, die Versuche am Kaninchen zu wiederholen. Zu der Zeit, wo an den vergifteten Thieren bereits die ersten Durchfälle aufgetreten waren,

Fig. 3.

Kaninchen erhielt 1 h. 30 mg Oxydicolchicin. Curve aufgenommen bei einer Belastung von 38 g um 4 h. 5 m. Rollenabstand 130.

Fig. 4.

Kaninchen erhielt 3 h. 32 m. 50 mg Colchicin, puriss. Curve aufgenommen 6 h. 5 m. Belastung 38 g. Rollenabstand 125.

brachte ich nach Durchschneidung des Nervus ischiadicus die sich in der Achillessehne vereinigenen Muskeln unter Erhaltung ihrer Blutcirculation mit dem Schreibhebel des Myographions in Verbindung. Die darauf bei directer Reizung des Muskels gewonnenen Curven zeigten, wie aus Fig. 3 u. 4 ersichtlich, sowohl nach Oxydi-

1) Dieses Archiv. XXVI. Bd. S. 21.

colchicin, als nach Colchicin den für das Veratrin charakteristischen Verkürzungsrückstand, und auch eine relativ schnell eintretende Ermüdbarkeit konnte, wie Fig. 5 u. 6 zeigen, an ihnen constatirt werden.

Fig. 5.

Kaninchen erhielt 1 h. 30 mg Oxydicolchicin. Curve aufgenommen 5 h. 10 m. Belastung 38 g. Rollenabstand 145.

Dass diese Veränderungen der Muskelfunction auf den Gesamtverlauf der Vergiftung infolge ihres Einflusses auf die Athembewegung

Fig. 6.

Kaninchen erhielt 2 h. 30 m. 50 mg Colchicin. puriss. Curve aufgenommen 6 h. 20 m. Belastung 38. Rollenabstand 140.

von Bedeutung sein können, musste erwartet werden. Die in Bezug auf letztere angestellten und später zu beschreibenden Versuche scheinen indessen dieser Annahme zu widersprechen, da aus der über die Norm gesteigerten Grösse des mit einem Athemzug ausgeathmeten Luftvolumens hervorgeht, dass die Athemmuskulatur sich bis zum letzten Athemzug noch mit voller Kraft zu contrahiren vermochte. Vielleicht ist dies aber nur deshalb möglich, weil die zwischen den einzelnen Athembewegungen auftretenden Pausen an Dauer immer mehr und mehr zunehmen, so dass sich die Musculatur, wie wir es auch an den Versuchen am Myographion sahen, in diesen Ruhezeiten wieder zu erholen vermag.

Wenn nun auch auf Grund der Versuche nicht festzustellen ist, ob und wie weit die Wirkung des Giftes auf die Musculatur zu dem schliesslich eintretenden tödtlichen Ausgang mit beiträgt, so scheint mir dieselbe doch bei der Erklärung der allgemeinen grossen Schwäche, welche die Thiere im Verlauf der Vergiftung befällt, nicht ganz ausser Acht gelassen werden zu dürfen.

c) Die Wirkungen auf den Darmkanal.

Wir haben gesehen, dass unter allen Erscheinungen der Colchicumvergiftung das Erbrechen und die Durchfälle die auffälligsten sind. Es muss deshalb Wunder nehmen, dass gerade diese hinsichtlich ihrer Genese bisher eine eingehendere Untersuchung nicht häufiger erfahren haben.

Die Einzigen, welche mehr gethan haben, als die Zahl der per os und per anum aufgetretenen Entleerungen festzustellen oder über die Ursachen der Darmerscheinungen Meditationen anzustellen, sind Rossbach¹⁾ und Paschkis²⁾. Ersterer versuchte durch das Experiment zu ermitteln, ob die Gastroenteritis durch eine Wirkung des Giftes auf die Gefässnerven oder die Gefässwandung selbst zu erklären sei; er fand aber, dass weder der Splanchnicus noch der Darmvagus eine Veränderung in ihrer Function durch das Colchicin erleiden, und dass auch eine die Gefässmuskeln direct lähmende Wirkung dem Gifte nicht zukomme. Nach den Resultaten seiner Untersuchungen scheint also der Durchfall von einer Gefässhyperämie nicht abhängig zu sein.

Zwar hat Rossbach sich bei seinen Versuchen auch gelegentlich an der eröffneten Bauchhöhle über die in derselben ablaufenden Vorgänge orientirt; die Wirkungen des Colchicins auf den Darm nach dessen Freilegung eingehender zu untersuchen hat jedoch nur Paschkis unternommen. Er konnte indessen wunderbarerweise, bei seinen Versuchen, die freilich ausgeführt wurden, ohne dabei den Darm vor dem schädigenden Einfluss³⁾ der Luft zu schützen, nur schwache und selten auftretende Bewegungen wahrnehmen. Durch künstlich erzeugte Dyspnoe und Nicotininjection wurde eine erhebliche Verstärkung der Peristaltik nicht erzielt, und auch nach dem Eintritt des Todes blieb dieselbe aus. Ebenso war Vagusreizung nach vorangegangener Rückenmarksdurchschneidung ohne Wirkung an vergifteten Thieren, während bei unvergifteten sich unter gleichen Bedingungen sehr energische Bewegungen einzustellen pflegten.

Auf Grund aller dieser Ergebnisse kommt deshalb Paschkis zu dem Schluss, dass das Colchicin eine den Darm lähmende Wirkung besitzen müsse. Wie man aber bei dieser Annahme das Zustandekommen der oft massenhaften, gewaltsamen Entleerungen erklären soll, giebt er nicht an.

Es erschien deshalb angezeigt, unter Anwendung einer einwandsfreieren Methode abermals festzustellen, ob die heftigen, namentlich am Menschen oft tagelang anhaltenden Durchfälle und das Erbrechen wirklich von einer directen Verstärkung der Magen- und Darmbewegung abhängen, und in welcher Weise diese Wirkung zu Stande kommt.

Sanders und Braam-Houckgeest⁴⁾ waren die Ersten, welche

1) l. c. S. 19.

2) l. c. S. 278 ff.

3) Nothnagel, Beitr. z. Phys. u. Pathol. des Darmes. Berlin 1884. S. 15.

4) Pflüger's Arch. VI. Bd. S. 266. 1872.

den freigelegten Darm, um ihn während der Beobachtung vor dem Einfluss der Luft zu schützen, in einer erwärmten ClNa -Lösung von 0,6 Proc. untersuchten.

Sie und andere Experimentatoren benutzten dazu eine Blechwanne, in welcher das Thier horizontal gelagert war. Dieses Verfahren bietet aber mancherlei Unbequemlichkeiten. Ich erinnere nur an die Schwierigkeit den stets an die Oberfläche des Wassers steigenden Darm vor der Berührung mit der Luft zu schützen, ohne ihn dabei der Beobachtung unzugänglich zu machen, sowie an die Unannehmlichkeit, dass man ganze Theile, namentlich des Dick- und Mastdarms oft kaum zu Gesicht bekommt und die Zusammengehörigkeit der einzelnen Darmschlingen meist nur schwer festzustellen vermag.

Ich liess mir deshalb zu meinen Beobachtungen einen in nebenstehender Zeichnung wiedergegebenen, auf vier Füßen stehenden Blechkasten von 80 cm Höhe und 40 cm Breite und Tiefe

Fig. 7.

anfertigen, der an drei der Längsseiten in möglichst grosser Ausdehnung mit Spiegelscheiben versehen war. Derselbe wurde mit Kochsalzlösung von 0,6 Proc. gefüllt und diese durch eine untergestellte Gasflamme auf 38°C . constant erhalten.

Bei den Versuchen wurden die auf einem Czermak'schen Halter befestigten, tracheotomirten und mit einer Venencanüle versehenen Thiere in Aethernarkose versetzt, da dieselbe nach den Angaben von

Nothnagel¹⁾, deren Richtigkeit ich bestätigen konnte, auf die Darmbewegungen ohne Einfluss ist. Nachdem sodann die Bauchdecken bis auf das Peritoneum gespalten und die dabei entstandenen Blutungen gestillt waren, brachte ich die Thiere, mit der Bauchseite gegen die vordere Glasscheibe gewandt, in den Kasten. Jetzt wurde unter Wasser das Peritoneum geöffnet. Durch einen leichten Druck auf die Weichen traten die Därme aus der Bauchhöhle heraus und waren, nachdem das Netz von ihnen vorsichtig abgehoben und auf die Seite geschoben war, vom Duodenum bis zum Rectum von allen Seiten bequem sichtbar. Auch konnte man sich leicht orientiren, in welcher Reihenfolge sich die einzelnen Schlingen aneinander schlossen, wenn man dieselben mit einem Glashaken hin- und herschob, was vorsichtig ausgeführt den Darm in keiner Weise alterirt.

Da die Därme durch den eigenen Auftrieb, besonders wenn sie Gase enthalten, leicht an die Oberfläche der Kochsalzlösung gehoben und hierdurch geschädigt werden, so hielt ich sie in der Weise beständig unter dem Niveau der Flüssigkeit, dass ich über ihnen eine in der Mitte durchbohrte und an einem Stiele befestigte concave Glasscheibe anbrachte. Dann wurde durch einen am Boden des Kastens befindlichen Tubus so viel Kochsalzlösung ablaufen gelassen, bis sich das Niveau um einige Centimetern höher befand, als man den oberen Theil der Zwerchfellhöhle annehmen konnte.

Unter diesen Versuchsbedingungen zeigte der normale, leere Darm stundenlang keine oder nur ganz schwache, vorübergehende Bewegungen, und ein kräftiges Pulsiren der Mesenterialarterien bewies, dass die Circulation in keiner Weise gestört war.

Die ganze Versuchsanordnung gewährt ausserdem noch den Vortheil, dass sie gestattet, die Vorgänge am Darm einem grösseren Auditorium, sei es direct oder durch Projection, sichtbar zu machen, und sogar dieselben bei elektrischer Beleuchtung durch die Momentphotographie zu fixiren, wie die beigegebene Tafel zeigt.

Meine Untersuchungen stellte ich hauptsächlich an Katzen an, da Durchfälle und Erbrechen bei der Colchicinvergiftung an diesen am heftigsten aufzutreten pflegen. Doch fand ich später, dass auch der Kaninchendarm die Peristaltik nicht weniger ausgesprochen zeigt. Der Verlauf der Erscheinungen war nach Colchicin und Oxydicolchicin in den angestellten Versuchen im Wesentlichen der gleiche; doch traten die ersten peristaltischen Bewegungen nach letzterem in der Regel erheblich früher ($\frac{1}{2}$ —1 Stunde) auf, als nach ersterem.

Da die Wirkungen, auch wenn das Gift direct in das Blut ge-

1) l. c. S. 12.

bracht wird, sich immer erst nach längerer Zeit entwickeln, so wurden einige Versuche so angestellt, dass die mittelst intravenöser Injection von 20—60 mg vergifteten Thiere erst zu der Zeit, wo die ersten Erscheinungen von Seiten des Darms aufzutreten pflegen, in den Kasten gebracht wurden; bei anderen verfuhr ich so, dass das Gift erst dem bereits im Bade befindlichen Thiere injicirt wurde, nachdem zuvor der normale Darm einige Zeit beobachtet worden war. Im letzteren Falle war von einer Peristaltik in den ersten 1½ bis 2 Stunden nach der Vergiftung nichts wahrzunehmen. Der platt zusammengelegte Dünndarm flottirte an seinen Mesenterialfalten in Knickungen schlaff umher; höchstens zeigte er einmal einige schwache Pendelbewegungen oder einige ganz oberflächliche Contractionswellen, die aber bald verschwindend wieder völliger Ruhe Platz machten. Sowohl auf Berühren mit dem Kochsalz-, als auch mit dem Chlorkaliumkrystall traten die für den normalen Darm von Nothnagel als charakteristisch gefundenen Contractionen auf.

Nothnagel¹⁾ und mit ihm die meisten Autoren, welche sich mit der Darmperistaltik beschäftigten, sind der Ansicht, dass antiperistaltische Bewegungen normalerweise am Darm nicht vorkommen. Ich habe nun aber bei meinen Versuchen, vornehmlich an Katzen zur Zeit, wo die Thiere noch unvergiftet waren, am Dickdarm und bisweilen auch am letzten Ende des Ileum, wenn sich in diesen Theilen Kothmassen oder Luft befanden, antiperistaltische Contractionswellen auftreten sehen, und zwar mit einer Regelmässigkeit, die den Eindruck, dass es sich dabei um einen durchaus normalen physiologischen Vorgang handele, erzeugen musste. Es gestaltete sich in diesen Fällen das Bild folgendermaassen: Von dem unteren Ende der im Dickdarm befindlichen Kothsäule, wo die Musculatur sich zu einem mehr oder weniger breiten Abschnürungsringe contrahirt hatte, liefen in Zwischenzeiten von 1—5 Minuten, den weichen Inhalt comprimirende Wellen von wechselnder Breite und Tiefe gegen die Valvula (vgl. Taf. II, Fig. 2 u. 3) und, wenn das untere Ende des Ileum zufällig gefüllt war, gelegentlich auch an diesem noch ein Stück aufwärts. In grösseren Zeiträumen rückte die Kothmasse beim Erschlaffen der an ihrem unteren Ende gelegenen Abschnürung etwas abwärts, um aber sogleich wieder infolge der von Neuem auftretenden Antiperistaltik aufgehalten oder selbst wieder zurückgetrieben zu werden. Hatte ein Kothballen die nöthige Consistenz erlangt, so wurde er abgeschnürt und durch eine abwärtslaufende starke Contraction dem Mastdarme zugeschoben. Das von ihm durchlaufene Darmstück von 10—15 cm Länge ver-

1) l. c. S. 517.

harrte darauf offenbar, um einen Rücktritt der geförderten Massen zu verhindern, einige Zeit in fest contrahirtem Zustande, um dann wieder bis auf den, die von Neuem andrängenden Massen zurückhaltenden Ring zu erschaffen. Wurden vom Dünndarm während der Colchicinvergiftung, wie dies ja auch sonst bei Durchfällen geschieht, Massen von mehr flüssiger Consistenz und mit grosser Gewalt abwärts getrieben, so sah man, wie der Dickdarm gegen das Andrängen derselben zunächst mit vermehrter Antiperistaltik arbeitete, bis seine Musculatur endlich ermüdet für einige Augenblicke erschlaffte, so dass der Inhalt, ohne Widerstand zu finden, weit nach abwärts vordringend, den betreffenden Darmabschnitt erfüllte. Hatte sich dann nach Verlauf von einigen Minuten die Musculatur wieder erholt, so trieb sie durch eine energische Zusammenziehung die Massen sowohl nach oben als unten aus, und die Antiperistaltik begann in der beschriebenen Weise von Neuem.

Da diese Beobachtungen von allgemeinerem Interesse sein dürften, so glaubte ich dieselben hier mittheilen zu sollen und kehre nach dieser kurzen Abschweifung zur Colchicinwirkung zurück.

Wie schon gesagt, konnte unmittelbar nach der Injection des Giftes an den freigelegten Organen nichts Auffallendes wahrgenommen werden. Zwar wurden gelegentlich an dem zufällig für einen Augenblick sichtbaren Magen bereits nach einer Stunde mehrere energische Contractionswellen gesehen; diese Beobachtungen schienen indessen wenig Werth zu haben, da infolge der versteckten Lage dieses Organs nicht festgestellt werden konnte, ob solche Bewegungen nicht auch am normalen Thiere vorkommen, und wenn dies nicht der Fall war, ob ihr relativ frühzeitiges Auftreten nach der Vergiftung eine regelmässige Erscheinung sei.

Am Darne zeigten sich die ersten Veränderungen in der Regel nach 2—3 Stunden, und zwar wurde von denselben fast ausnahmslos zuerst das Duodenum ergriffen. Dieselben gingen dann von hier aus fortschreitend zunächst auf das Jejunum und dann auf das Ileum über. Man sah, wie sich dabei die bis dahin schlaffe, aber ebene Oberfläche des betreffenden Abschnittes anfänglich, wahrscheinlich infolge einer Contraction der Längsmuskeln, mit kleinen zur Axe querstehenden Fältchen bedeckte; dann aber nach einiger Zeit verschwanden dieselben, indem sie einem, vermuthlich infolge der sich hinzugesellenden Contraction der Ringmusculatur, auftretenden glatten und runden Aussehen des Darms Platz machten. Hatten schon mit dem Auftreten der ersten Erscheinung (Riefelung) die ergriffenen Darmschlingen ihre Knickungen und faltigen Lagerungen in mehr

abgerundete verändert, so sah man dieselben beim Auftreten der letztgenannten sich zu kreisförmiger und spiralförmiger Anordnung aufrollen. Ueber die in diesen Zustand versetzten Darmstücke begannen darauf wiederum vom Duodenum zuerst ausgehende Contractionswellen nach abwärts zu laufen. Dieselben nahmen attackenweise an Zahl und Intensität zu und erreichten bisweilen eine solche Heftigkeit, dass stellenweise der Darm in einer Länge von mehreren Centimetern wie zur Schnur contrahirt erschien.

Nachdem diese Erscheinungen sich in ihrer Heftigkeit während einiger Zeit verstärkt hatten, trat plötzlich eine länger andauernde Ruhepause ein, während welcher der Darm häufig sein ursprünglich glattes und schlaffes Ansehen wieder annahm. Am Dickdarm freilich sah man auch zu dieser Zeit meist die oben beschriebenen Bewegungen ungeschwächt fortbestehen. Da bei jedem Anfall die Erscheinungen wieder vom Duodenum beginnend nach abwärts fortschritten und dieses Fortschreiten immer längere Zeit erforderte, so wurde der letzte Theil des Ileums in der Regel jedesmal nur auf kurze Zeit in Mitleidenschaft gezogen, und dürfte darin vielleicht der Grund zu suchen sein, dass bei der Section dieser Theil gewöhnlich die geringsten Veränderungen zeigte. Die beiden folgenden Versuchsprotokolle, welche einer grösseren Zahl entnommen sind, werden das Gesagte im Einzelnen am besten veranschaulichen.

6. October 1888. Kaninchen, 1490 g, erhält 1 h. Mittags 40 mg krystallisirtes weisses Colchicin subcutan. 3 h. 30 m. ist noch keine Entleerung aufgetreten. Das Thier wird in das Salzbad von 38,3° gebracht. Die Därme sind nach Eröffnung der Bauchhöhle platt, hängen mit Knickungen schlaff am Mesenterium ohne jede Peristaltik, die Mesenterialgefässe, besonders die Venen, sind ziemlich stark gefüllt. Am Duodenum, das stärker als der übrige Darm injicirt ist, sieht man abwärtslaufende peristaltische Wellen. Im Dickdarm sind einige wohlabgegrenzte Kothballen, im Uebrigen ist er fest contrahirt. 4 h. 20 m. Die Peristaltik greift vom Duodenum auf den oberen Theil des allmählich in geriefelten Zustand übergegangenen Dünndarm über und schreitet immer weiter nach abwärts vor. Gleichzeitig röthen sich diese Theile etwas stärker. Am Dickdarm sind deutlich abwärtslaufende Wellen, die feste Kothballen vor sich herschieben, zu sehen. 4 h. 50 m. wird fester Koth entleert. Der Dünndarm, der in seiner grössten Ausdehnung rund geworden ist, wird von heftigen peristaltischen Contractionsringen überlaufen und nimmt stellenweise das Aussehen einer weissen Schnur an. 5 h. 15 m. Die Peristaltik lässt nach, der Dünndarm geht wieder aus dem gerundeten in den geriefelten Zustand über. 5 h. 35 m. Die Peristaltik beginnt wieder, bald schwächer, bald stärker werdend (Temperatur des Kochsalzbades 38,3°). Die Mesenterialarterien pulsiren mit schön hellrothem Blut. 6 h. Gewaltige peristaltische Attacke. Eine 10—15 cm lange Contractur läuft über den

Dünndarm, dann wildes Gewoge der Därme. Es folgt eine Ruhepause bis 6 h. 30 m., eine neue Attacke beginnt, wie die vorige, an mehreren Stellen förmliche Intussusceptionen von ca. $\frac{1}{2}$ cm Länge, gegen 10 Minuten lang bestehend. 6 h. 45 m. neue Attacke. Das Thier giebt Schmerzenslaute von sich. Es wird zuerst noch geballter, dann weicher formloser Koth entleert. Darauf tritt völlige Ruhe der Därme ein. Da bis 7 h. 30 m. noch keine Bewegung wieder aufgetreten ist, wird der Versuch abgebrochen. Beim Herausnehmen des Thieres aus dem Warmbade sieht man lebhaftes Durcheinanderkriechen der Därme auftreten.

7. Januar 1889. Eine Katze, welche um 1 h. 250 g Fleisch zu fressen erhalten hatte, wird um 5 h. ätherisirt, tracheotomirt und mit Venencanüle versehen ins Kochsalzbad von 38° eingesetzt, dann die Bauchhöhle geöffnet. Der Dünndarm ist platt, hängt in Falten und Knickungen am Mesenterium; die Gefäße des Darms und Mesenteriums wohl injicirt; einige weisse glänzende Streifen am Dünndarm, die aber nicht fortschreiten. Keinerlei Peristaltik. Der Dickdarm am oberen Ende stark rund gefüllt, unten platt. Berührung mit dem Kochsalzkrystall erzeugt am Ileum unterhalb der getroffenen Stelle einen Ring, der etwa 2 cm nach aufwärts läuft. 5 h. 5 m. 20 mg Colchicin in die Vene injicirt. Es bleibt Alles unverändert. 6 h. 15 m. am Dickdarm antiperistaltische Wellen. Am Magen heftige abwärtslaufende Wellen. Am Pylorusende des Duodenums colossale peristaltische Einschnürungen. 6 h. 35 m. Der Dünndarm rief sich fortschreitend von oben nach unten. 6 h. 40 m. Am Dickdarm starke Antiperistaltik über dem gefüllten Theil nach der Valvula laufend. Duodenum wie bisher. Der geriefelte Zustand des Dünndarms geht in den rund gespannten über. Häufig abwärts vordringende Contractionsringe laufen über diesen Theil. 6 h. 50 m. winden sich die Dünndärme plötzlich während einer peristaltischen Attacke spiralig auf. An den Stellen lebhafter Peristaltik scheint der Darm stärker injicirt. 7 h. Die Peristaltik ist so heftig, dass Stücke von 1—2 cm zur Schnur contrahirt erscheinen. Der letzte Theil des Ileum, ca. 15 cm lang, ist ganz fest contrahirt, blass und glatt. Am Dickdarm und unteren Theile des Ileum sieht man sehr kräftige antiperistaltische Bewegungen auftreten. 7 h. 5 m. Infolge unausgesetzter Peristaltik des Dünndarms giebt das letzte Ende desselben endlich seine Contractur auf, erweitert sich und lässt die von oben andringenden Kothmassen eintreten; er treibt dieselben jedoch sofort mittelst einiger starken Contractionen durch die Valvula in den Dickdarm, worauf er sich wieder fest schliesst und antiperistaltische Wellen nach oben treibt. 7 h. 10 m. Der Dünndarm erschlafft und wird ruhig. 7 h. 30 m. Am Dickdarm beginnt jetzt eine antagonistische Thätigkeit von peristaltischen und antiperistaltischen Bewegungen, indem von der Valvula ausgehende, abwärtslaufende Wellen gegen solche treffen, welche von der unteren Spitze der schon vorhandenen Kothsäule über dieselbe nach oben als antiperistaltische sich bewegen. Das Resultat ist, dass nach 10 Minuten der Inhalt des Dickdarms ca. 1 cm nach abwärts gedrängt worden ist. Es tritt nun bis 7 h. 55 m. eine Pause relativer Ruhe ein. Das Protokoll noch bis zu Ende in dieser Ausführlichkeit wiederzugeben, erlaubt der Raum nicht und ist auch un-

nöthig, da es genügen wird, zu sagen, dass der beschriebene Hergang sich in den nächsten 2 Stunden noch 2 mal, vom Duodenum beginnend, in ziemlich derselben Weise wiederholte, worauf der Versuch um 9 h. abgebrochen wurde.

Bei Thieren, deren Darmtractus wenig oder gar keinen Inhalt besass, traten die peristaltischen Erscheinungen zwar weniger heftig, aber doch in derselben Reihenfolge deutlich wahrnehmbar auf, und es ist fast unerklärlich, wie es möglich war, dass der Darm bei den Versuchen von Paschkis sich so bewegungs- und reactionslos zeigte. Da durch die bereits erwähnten Untersuchungen von Rossbach eine Wirkung des Colchicins auf Vagus und Splanchnicus, sowie auf die Gefässmuskeln ausgeschlossen erscheint, so konnten für die Erklärung der Peristaltik nur noch die in der Darmwand liegenden Nervenapparate und Muskeln in Frage kommen. Um zu entscheiden, auf welche von beiden das Gift seine Wirkung ausübt, wurde der folgende Versuch angestellt.

26. Januar 1889. Eine Katze erhielt 3 h. 30 m. 94 mg Colchicin in die Vene injicirt. 4 h. 25 m. treten die Zeichen der Nausea auf, das Thier ist etwas schläfrig. 4 h. 45 m. erster Durchfall; 5 h. 47 m. Erbrechen galligen schaumigen Schleims. Darauf wird das Thier ätherisirt und die Bauchhöhle im Kochsalzbad eröffnet. 6 h. 15 m. Der Darm sieht ganz glatt, glänzend aus, die Schlingen sind in runden Ringen angeordnet. Am Mastdarm starke antiperistaltische Wellen. 6 h. 25 m. beginnt eine sehr heftige peristaltische Attacke, während welcher sich der Darm spiralig aufrollt. Die Darm- und Mesenterialgefässe sind sehr blutreich. 6 h. 30 m. werden 0,6 mg Atropin injicirt, die Pupillen erweitern sich. Die Peristaltik hört auf, der Darm wird platt und nimmt ein gerieftes Aussehen an. 7 h. 10 m. Die Peristaltik beginnt wieder und erfasst allmählich den ganzen Dünndarm. Am Dickdarm sieht man ununterbrochene antiperistaltische Wellen. 7 h. 15 m. 2 mg Atropin. Die Peristaltik dauert noch einen Augenblick fort und steht dann völlig still. 7 h. 20 m. Muscarin ist nicht mehr im Stande, eine Peristaltik zu erzeugen. 7 h. 35 m. Das Thier durch Chloroforminjection in die Vene getödtet. An dem aus dem Wasserbad genommenen Darm treten noch einige, wenn auch schwächere peristaltische Bewegungen auf.

Als ich denselben Versuch an einem mit 45 mg Colchicin vergifteten Kaninchen anstellte, wurde nach der Injection von Atropin in mehreren Gaben von 0,2 mg nicht nur kein Stillstand der Bewegungen gesehen, sondern dieselben nahmen regelmässig nach jeder Injection an Heftigkeit zu, und ein weiterer an einem normalen Kaninchen angestellter Versuch ergab, dass an diesen Thieren in der That auf Atropininjection zunächst ziemlich heftige peristaltische Bewegungen auftreten, die wohl durch eine, die glatte Musculatur direct erregende Wirkung

dieses Giftes zu erklären sind. Diese Beobachtung wurde durch die von Hagen¹⁾ angestellten Versuche später bestätigt.

Aus dem obigen an der Katze angestellten Versuch geht aber zweifellos hervor, dass die bei der Colchicinvergiftung auftretende Peristaltik auf einer directen Erregung der Darmmuskulatur nicht beruhen kann, da sie in diesem Falle auch nach Atropin noch hätte fort dauern müssen. Dieselbe muss demnach die Folge einer Wirkung des Colchicins auf die in der Darmwand gelegenen nervösen Gebilde sein. Würden diese direct in Erregung versetzt, wie es nach Muscarin geschieht, so müssten wie nach Vergiftung mit diesem letzteren die Erscheinungen über den ganzen Darm gleichzeitig und mit gleicher Heftigkeit auftreten. Dies ist aber, wie wir gesehen haben, nicht der Fall; vielmehr verlaufen die Bewegungen nach Colchicin in einer der normalen Function des Darms entsprechenden Reihenfolge und treten nur häufiger und mit grösserer Heftigkeit auf. Ich glaube deshalb annehmen zu müssen, dass das Colchicin im Gegensatz zum Muscarin auf die betreffenden Apparate nicht direct erregend wirkt, sondern dieselben vielmehr in einen Zustand erhöhter Reizbarkeit versetzt, so dass jeder die Schleimhaut des Darms berührende Inhalt, mag er nun bestehen aus Speiseresten, Schleim oder Luft, abnorm heftige peristaltische Bewegungen auslöst.

Ob dieser Reizzustand noch dadurch vermehrt wird, dass das Colchicin, während es von der Darmschleimhaut ausgeschieden wird, wie Houdé-Laborde²⁾ und Speyer³⁾ angeben, dieselbe durch seine früher erwähnte entzündungserregende Wirkung irritirt, muss ich unentschieden lassen. Dass die Darmerscheinungen an sich aber nicht als die den Tod bedingende Wirkung des Colchicins angesehen werden dürfen, geht schon daraus hervor, dass sowohl Thiere, als auch Menschen⁴⁾ an der Vergiftung zu Grunde gehen können, ohne dass irgend ein Symptom der Gastroenteritis aufgetreten wäre.

d) Die Wirkung des Colchicins auf das Nervensystem und die Respirationscentren.

Wie bereits bei der Schilderung der allgemeinen Vergiftungserscheinungen erwähnt ist, stellt sich zunächst eine Lähmung der hinteren Extremitäten ein, während das Thier mit den vorderen noch recht kräftige Bewegungen auszuführen vermag. Dann werden auch diese gelähmt und der Tod erfolgt schliesslich durch allgemeine Läh-

1) Ueber die Wirkung d. Atropin auf d. Darmkanal. Inaug.-Diss. Strassburg 1890.

2) l. c. p. 112. 3) l. c. S. 46.

4) Vgl. Husemann's Handb. d. ges. Arzneimittellehre. 1883. I. Bd. S. 842 ff.

mung infolge des Aufhörens der Respirationsbewegungen. Schon dieses Fortschreiten der Paralyse von den hinteren nach den vorderen Theilen des Körpers macht es von vornherein wahrscheinlich, dass es sich dabei nicht um eine Folge von Respirations- und Circulationsstörungen, sondern um eine directe Wirkung des Colchicins auf das Centralnervensystem handelt. Der sichere Beweis für diese Art des Zustandekommens der Lähmungen liegt aber darin, dass letztere bereits sehr ausgesprochen sind zu einer Zeit, in der durch Blutdruckversuche an der Circulation keinerlei nennenswerthe Veränderungen nachzuweisen sind, wie die S. 139 angeführten Versuche beweisen.

Was nun das Verhalten der Respiration bei der Colchicinvergiftung anbelangt, so geben alle Beobachter an, dass die Athemfrequenz gegen das Ende der Vergiftung immer mehr sinkt. Rossbach, der die Respirationsbewegungen mittelst des Marey'schen Cardiographen aufzeichnen liess, fand ausserdem, dass gegen das Ende die Inspiration rascher verläuft, während die Expiration seichter wird.

Solche Curven geben indessen nur ein unklares Bild von dem in der Lunge ablaufenden Luftwechsel, der doch für die Beurtheilung der Leistungsfähigkeit dieses Organs vor Allem von Bedeutung ist. Ich habe deshalb Versuche an vergifteten Kaninchen in der Art angestellt, dass ich nach dem bereits von Dreser¹⁾ benutzten Princip die mit dem einzelnen

Fig. 8.

¹⁾ Dieses Archiv. XXVI. Bd. S. 253.

Athemzug ausgeathmete Luftmenge bestimmte. Da die von Dreser getroffene Versuchsanordnung für meine Zwecke, wo es sich darum handelte, möglichst zahlreiche Messungen anzustellen, um durch Gewinnung von Mittelwerthen die etwaigen Fehler der Einzelbeobachtung auszuschliessen, einige Unbequemlichkeiten hatte, so änderte ich dieselbe in folgender, durch vorstehende Abbildung veranschaulichten Weise ab.

Ein graduirter, oben durch einen Hahn verschliessbarer Cylinder, über dessen unterer weiter Oeffnung in der Wand ein nach oben gebogenes Rohr angesetzt ist, wird in ein mit Wasser bis zum Ueberlaufen gefülltes Becherglas so weit eingetaucht, dass gerade die innere Oeffnung des seitlich abgehenden Rohrs durch den Wasserspiegel abgeschlossen ist. Darauf wird mit einer Wasserstrahlluftpumpe das Wasser durch Oeffnen des oberen Hahnes in den Cylinder gesaugt. Nach dem Schliessen des Hahns ist diese Wassersäule durch den Luftdruck äquilibrirt. Setzt man nun das tracheotomirte oder mit einer Schnauzenkappe versehene Kaninchen an das seitlich abgehende Rohr an und lässt dasselbe zugleich durch ein Müller'sches Wasserventil einathmen, so muss es in den Cylinder ausathmen, hat aber, wie bei der Inspiration, so auch bei der Expiration nur den minimalen Widerstand von 2—3 mm Wasser zu überwinden. Für gewöhnlich lässt man das Thier durch eine unmittelbar hinter dem Ventil gelegene weite Oeffnung (a) in die freie Luft athmen; durch den jeweiligen Verschluss dieser Oeffnung ist man aber im Stande, die Luft einer beliebigen Zahl von Athemzügen im Cylinder aufzufangen und zu messen.

Die bei den Versuchen benutzten Trachealkanülen waren möglichst kurz und so gekrümmt, dass man sie mit einem kurzen Schlauch ohne Zerrung der Trachea an den Apparat ansetzen konnte. Da ein Thier, welches stundenlang auf dem Rücken gefesselt liegt, schon durch diese Lage in seiner Athmung behindert sein dürfte, so erschien es mir wünschenswerth, meine Beobachtungen bei einer möglichst normalen Stellung der Thiere vorzunehmen.

Die Kaninchen, deren beiderseitige Vagi vorher durchschnitten waren, wurden deshalb in einem Korbe durch umgebende Kissen lose fixirt und sassen mit einem Tuch bedeckt völlig ruhig. Auf diese Weise war es auch möglich, von Zeit zu Zeit ohne grosse Umstände das Thier sich wieder frei bewegen zu lassen und es dabei zu beobachten.

Es ergab nun ein mit einem normalen Thiere angestellter Versuch, dass dasselbe 3 Tage lang ohne wesentliche Schädigung seines Befindens unter diesen Bedingungen weiter zu leben vermag. Die

Athmung zeigte dabei allerdings, sowohl hinsichtlich der Frequenz als des ausgeathmeten Volumens, merkliche Schwankungen, indessen waren dieselben doch nicht so gross, dass eine etwas tiefer greifendere Störung in der Athmung nicht als solche hätte hervortreten müssen. Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich ist, wechselte innerhalb 24 Stunden die Frequenz zwischen 34 und 40 Athemzügen pro Minute und das pro Athemzug ausgeathmete Volumen zwischen 12 und 15,5 ccm, wie aus folgenden Zahlen zu ersehen ist.

Zeit	8 h — m	10 h — m	11 h — m	12 h — m	12 h 30 m	1 h — m	2 h 45 m	3 h 30 m	4 h 30 m	6 h — m	10 h — m	11 h 45 m	12 h 30 m	1 h — m
Frequenz pro Minute	40	35	34	38	35	36	36	38	34	38	37	33	35	34
Volumen pro Athemzug	12	13	14	14	15	15,5	14	12	14,5	12	14	14	12,5	15

Es wurde nun unter Benutzung dieses Verfahrens die Athmung bei einem durch subcutane Injection von 146 mg Colchicin vergifteten Thier untersucht.

Die folgende Tabelle giebt die dabei erhaltenen Werthe.

Kaninchen tracheotomirt und vagotomirt.

Zeit	1 Athemzug = ccm	1 Min. = Athemzüge	1 Min. = ccm
1 h 30 m	13	53,5	695
2 h — m	erhält 146 mg Colch. purissimum in die Vene.		
2 h 10 m	13,5	50,2	681
4 h — m	13,4	41	554
5 h — m	13,4	44	597
8 h 40 m	15,4	38	592
10 h 30 m	15,3	37,5	574
10 h 45 m	17,2	35,3	608
11 h — m	19,0	30	570
11 h 20 m	19,6	25,5	520
11 h 30 m	20,2	17,1	347
11 h 40 m	20,0	16,1	324
11 h 50 m	21,0	11,0	266
11 h 55 m	21,6	6,0	130
11 h 58 m	28,0	3,5	98
12 h — m	Tod		

Man sieht aus diesen Zahlen, dass bis zur 8. Stunde der Vergiftung nur ein geringes Absinken der Athemfrequenz auftritt. Dann aber nimmt die Zahl der Athemzüge schnell ab, die Volumina dahingegen wachsen zunächst so sehr an, dass das pro Minute ausgeathmete Luftquantum für kurze Zeit zunimmt und also sogar das infolge der verminderten Zahl der Athemzüge zu erwartende Deficit übercom-

pensirt wird. Obgleich nun bei stets abnehmender Frequenz die Volumina fortgesetzt grösser werden, hört doch bald ihre compensatorische Wirkung auf, und so sehen wir nun bei schnell wachsender Grösse des einzelnen Athemzuges und ebenso heftigem Sinken der Athemfrequenz auch die Werthe für das in der Minute ausgeathmete Luftquantum zum Nullpunkt abfallen.

Dies Verhältniss erklärt sich aber am einfachsten durch die Annahme, dass durch das Colchicin das Athemcentrum allmählich immer unempfindlicher wird, so dass eine immer grössere Summirung der durch das venöse Blut bedingten Reize nöthig wird, um den Reflexapparat der Athmung in Bewegung zu setzen. Ist dies aber geschehen, so verläuft die Inspiration, da die Muskeln sich mit der nöthigen Kraft zu contrahiren vermögen, in kräftiger Weise. Würde es sich um einen mangelhaften Gaswechsel des Blutes infolge herabgesetzter Circulation bei erhaltener Erregbarkeit des Athemcentrums handeln, so wäre eine Vermehrung der Athemfrequenz zu erwarten. Da nun die Lähmung des Centralnervensystems gleichmässig fortschreitet, so wird auch das Krampfcentrum von derselben ergriffen, und darauf ist es wohl zurückzuführen, dass in der Regel durch die Venosität des Blutes Erstickungskrämpfe nicht mehr ausgelöst werden können.

Fassen wir nun kurz noch einmal die im Verlauf der Untersuchung gefundenen Resultate zusammen, so können wir sagen:

1. Das nach der Houdé'schen Darstellungsmethode gewonnene krystallisirende Colchicin ist identisch mit dem von Zeissel eingehend untersuchten.

2. Dasselbe verwandelt sich unter Einwirkung activen Sauerstoffs in ein als Oxydicolchicin bezeichnetes Oxydationsproduct.

3. Dieses Oxydicolchicin entsteht aus dem Colchicin auch unter dem Einfluss des lebenden Gewebes.

4. Das ganz reine Colchicin ist an Fröschen sehr wenig wirksam.

5. Das Oxydicolchicin erzeugt an Fröschen in Gaben von 10 mg dem Veratrin ähnliche Erscheinungen.

6. An Warmblütern wirken beide Substanzen qualitativ und quantitativ gleich. Es tritt eine Erregung der in der Darmwand gelegenen, die Peristaltik innervirenden nervösen Apparate auf, welche die Erscheinungen einer mehr oder weniger heftigen Gastroenteritis erzeugt; sodann stellen sich Sensibilitätsstörungen und Veränderungen in der Muskelfunction ein, und infolge einer aufsteigenden, die in Rückenmark und Medulla gelegenen motorischen Centren ergreifenden Lähmung tritt durch Vernichtung der Function des Athemcentrums der Tod ein.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel II.)

Die bei elektrischem Licht mittelst Momentphotographie aufgenommenen Bilder geben den Darm einer Katze wieder, welche um 12 h. etwas Fleisch zu fressen bekommen hatte, um 1 h. mit 120 mg Colchicin. purissim. subcutan vergiftet und um 3 h. in den Darmkasten gebracht war.

Es wurde aufgenommen Fig. 1 um 4 h. 20 m.; Fig. 2 um 4 h. 25 m.; Fig. 3 um 4 h. 29 m. Auf allen 3 Bildern sieht man oben eine Dickdarmschlinge, welche in Fig. 1 sich in Ruhe befindet, während Fig. 2 und 3 die über dieselbe von rechts nach links hinlaufenden antiperistaltischen Wellen zeigen.

An den auf der unteren Hälfte der Bilder befindlichen beiden Dünndarmschlingen erkennt man die immer heftiger werdenden peristaltischen Contractionen.

Auf Fig. 1 ist die untere Schlinge noch rund gespannt und mit Riefelung bedeckt, während die in der Mitte des Bildes gelegene schon zahlreiche Contractionsringe zeigt und eine vertical gestellt daneben sich befindende fest contrahirt ist.

Auf Fig. 2 sind auch auf der unteren Schlinge ausgedehntere Contractionen der Ringmuskeln wahrnehmbar.

Fig. 3 wurde in dem Augenblick aufgenommen, in welchem fast die gesammte Ringmuskulatur des Dünndarms sich gleichzeitig fest contrahirte und den Darm dabei plötzlich in eine heftige Ringelbewegung versetzte, so dass trotz der Momentaufnahme das Bild nicht ganz scharf wurde.

Fig. 3.

Fig. 2.

Fig. 1.

Jacobj Colchicum Gift.

Lichtdruck J. Kraemer, Hofphotograph, Kehl.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.