Wie erwähnt, fand ich das verhältnissmässig leicht nachweissbare Dehydromorphin nie im Harn nach Morphineinverleibung. Auch sehe ich in den von Marmé geschilderten Vergiftungserscheinungen nichts, was nicht auch bei sonstigen Giften vorkommt, und die darauf folgende Morphininjection entfaltete eben ihre wohlthätige narkotische Wirkung. Uebrigens ist es bekannt, dass zuweilen lange Zeit nach ausgeführter Morphinentziehung auf 12—24 Stunden das ganze Heer heftiger Morphinentziehungserscheinungen wieder auftreten kann, während doch das Dehydromorphin nach Marmé schon in kurzer Zeit ausgeschieden wird. Gewisse Abstinenzerscheinungen zeigen sich ja auch nach Entziehung von anderen gewohnheitsmässig gebrauchten Genussmitteln (Alkohol, Tabak u. s. w.), ja selbst beim Aufgeben von Gewohnheiten mechanischer Natur bedarf es einer gewissen Zeit, bis das Gleichgewicht im Nervenleben wieder hergestellt ist.

Meinen verehrten Collegen, den Herren DDr. R. Ehrenhaft, J. Erdélyi, L. Farkas, S. Kakucsy, J. Salgó und L. Virág, welche so freundlich waren mich mit Untersuchungsmaterial bereitwillig zu versehen, spreche ich hiermit meinen verbindlichsten Dank aus.

(Aus dem physiologischen Institute in Genf.)

Ueber die allmähliche Einwirkung des Strychnins auf die Nervencentren.

Von

Dr. H. Girard.

Es wurde vor ungefähr dreissig Jahren von Professor M. Schiff die allmähliche Einwirkung des Strychnins auf das Centralnervensystem bei verschiedenen Thierarten, besonders aber

beim Frosche und beim Hunde auf experimentellem Wege festgestellt und in folgender Weise beschrieben¹⁾:

„Das Centrum, welches das Strychnin bei allmählicher Einwirkung zuerst ergreift, ist die Medulla oblongata. Man kann sich hiervon überzeugen, wenn man das Rückenmark am Halse durchschneidet. Bei Fröschen sowohl als bei Säugethieren sah ich, wenn ich diese Operation nur früh genug ausführte, die unter dem Schnitt gelegenen Theile von Starrkrampf anfangs verschont bleiben. Bald aber wird auch das Rückenmark mit ergriffen und dann nehmen alle Theile bis zum Schwanze an den Zuckungen Theil. Merkwürdig ist nun, was ich bei Fröschen beobachtet, dass wenn nur die Dosis des Giftes nicht zu stark war, so dass sie allmählich einwirken kann, ein Querschnitt weiter hinten durch das Rückenmark wieder die krankhaften Bewegungen für einige Zeit aufhält, so dass sie, wenn der zweite Schnitt in die Brustwirbel traf, jetzt wohl die vorderen, aber nicht die hinteren Extremitäten befallen. Endlich wird auch die Reflexthätigkeit im hinteren Rückenmarkstheil direct gesteigert, so dass also das Gift, wenn ihm das fliehende Leben die Zeit lässt, seine excitirende Wirkung auf die Reflexthätigkeit vom Kopf gegen das Ende des Markes hin zu verbreiten scheint.“

Diese, später auch von Prof. S. Mayer bestätigte Thatsache wurde dann von anderen Forschern angezweifelt, besonders aber war es Dr. Freusberg, der in einer längeren Arbeit²⁾ eigene Versuche mittheilte, welche nach ihm den Beweis liefern sollen, „dass, wenn seit der Durchschneidung des Rückenmarks längere Zeit verflossen ist, kein Unterschied besteht zwischen der Wirkung des Strychnins auf die Modulla oblongata und der auf den mit ihr nicht mehr zusammenhängenden Rückenmarksabschnitt“, dass also „das Strychnin auf das Rückenmark in derselben Weise wirke, wie auf die Medulla oblongata, dass es in ersterem nicht mehr und nicht weniger krampferregend wirke, als in letzterer.“

Dr. Freusberg behauptet, dass den Versuchen, welche Schiff in dieser Beziehung an Fröschen und an Säugethieren

1) Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1859, S. 1, 198.

2) Ueber die Wirkung des Strychnins und Bemerkungen über die reflectorische Erregung der Nervencentren. In Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, von Klebs und Naunyn, 1875.

angestellt hat, dadurch alle Beweiskraft geraubt wird, dass sie sogleich nach der Durchschneidung des Rückenmarks gemacht worden seien, zu einer Zeit also, wo die Wirkungen des Chocs noch fühlbar sind und die Functionen des isolirten Lendenmarks sich daher nicht in ihrer vollen Ausdehnung geltend machen und nicht genug reflectorisch anregbar werden. Dies ist aber nicht richtig, denn bekanntlich hat Schiff manchmal erst mehrere Tage nach der Operation experimentirt.

Principiell haben für mich hingegen Freusberg's Versuche einen geringen Werth, und zwar aus folgenden Gründen:

1) Hat er dabei nur tödtliche Dosen angewendet, und nach meinem Dafürhalten kann die Entwicklung der Vergiftungssymptome nur mangelhaft beobachtet werden, wenn das Gift in massiven, nach 10 bis 20 Minuten den Tod herbeiführenden Dosen einverleibt wird. Dies gilt für sämtliche von F. angegebene Versuche.

2) Zwei Hunde (Versuch 1 und 4) wurden 10 bis 15 Tage nach der Rückenmarksdurchtrennung vergiftet. Dabei wurde eine nicht unwichtige Fehlerquelle eingeführt, da bekanntlich bei Hunden früher oder später nach dieser Operation, bei jungen oft bereits am zweiten Tag das Lendenmark stets und dauernd in einen Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit versetzt wird. In den zwei angeführten Versuchen kann man also nicht bestimmen, was in den Krämpfen des Hinterkörpers dem erwähnten Zustand, was der Strychninvergiftung zuzuschreiben ist.

3) Was endlich die Vergiftungsversuche anbetrifft, in denen theils unmittelbar, theils kurze Zeit vor der Injection des Strychnins ein nerv. ischiadicus durchschnitten war, so können wir kurz darüber hinweg kommen. Dass bei so vorbereiteten Hunden das frühere Auftreten der Vergiftungssymptome im Hinterkörper die Regel sein muss, ist von vornherein klar: in seinem „Lehrbuch“ hat Schiff die Thatsache schon angeführt, dass nach dem allgemeinen Gesetze der Mechanik, dass jeder Antrieb um so intensiver wirkt, je weniger sich sein Einfluss auf verschiedene Punkte zerstreuen kann, auch die Intensität der Reflexbewegungen vermehrt wird, je weniger sich der Reflex ausbreiten kann; einige Jahre später (1862) veröffentlichten Schiff und Herzen weitere Beobachtungen an Fröschen, bei welchen nach der Durchschneidung eines nerv. ischiadicus die Reflexe in allen anderen Theilen

des Körpers so verstärkt waren, dass z. B. im Larynx die Stimme eine ganz ausserordentliche Schärfe bekommen hatte; endlich hat auch S. Mayer¹⁾ bei zahlreichen an Kaninchen angestellten Versuchen festgestellt, dass in Folge der Durchschneidung des n. ischiadicus die Erregbarkeit des Rückenmarks, und zwar hauptsächlich bei Thieren, bei denen die Operation der Nervendurchtrennung längere Zeit (zum mindesten 3—5 Tage) vorher vorgenommen war, merklich erhöht wird.

Beabsichtigt man, die allmähliche Einwirkung des Strychnins auf das Rückenmark rein beobachten zu können, so muss man also dafür sorgen, dass die Reflexthätigkeit der Versuchsthiere weder künstlich erhöht noch herabgesetzt werde, was bei Hunden nur mit gewissen Cautelen, bei Fröschen hingegen sehr leicht zu erreichen ist.

Ich stellte nun letzthin zahlreiche Versuche an Fröschen an, über deren Ergebnisse ich in Folgendem kurz berichte, welche mir die Ueberzeugung gaben, dass die Wirkungen des Strychnins ganz entschieden auf die vorderen Rückenmarksabschnitte früher sichtbar werden, als auf die hinteren. Ich muss aber einige allgemeine Angaben vorausschicken.

1) Sämmtliche verwendeten Thiere waren männliche, und so zeigte sich eine gewisse Uniformität in den nervösen Erscheinungen, die bei weiblichen kaum zu erreichen ist. *Rana temp.* reagirt auf Strychnin langsamer²⁾ und ist desshalb zu diesem Experimente geeigneter als *Rana esculenta*.

2) Es wurden nie tödtliche Dosen angewandt, sondern stets die minimale von Falck angegebene Krampfdosis von 1 mgr auf 1 kgr Körpergewicht, welche sogar bei unseren kleinen Fröschen, die mit denjenigen die ich in deutschen Laboratorien gesehen habe, nicht zu vergleichen sind, etwas zu hoch gerechnet, nur bei *Ran. temp.* anwendbar, bei *Ran. esculenta* als gefährlich zu betrachten ist. Zu meinem Experimente wurde also eine Dosis von ungefähr $\frac{1}{20}$ mgr salpetersauren Strychnins bestimmt, welche in der That zur Tetanisation des Thieres vollständig genügte. Auf diese Weise diente mir jeder Frosch zu 4—5 Versuchen und wurde erst dann, 10—12 Tage nach der Operation getödtet. Es wurde

1) Zeitschrift für Heilkunde, Prag 1883.

2) Wintzenried, Thèse de Genève, 1882.

eben zuletzt nie zwei Tage nacheinander experimentirt, weil ich mich bald überzeugen konnte, dass beim Frosche, wo alle Lebensvorgänge langsam vor sich gehen, die Elimination des Giftes nach 24 Stunden nicht vollendet ist und seine allmähliche Wirkung in diesem Zustande sich nicht rein herausstellt.

3) Das Gift wurde durch subcutane Injection den Versuchsthiereu beigebracht; da aber Meihuizen constatirt hat, dass schon das Einstechen der Nadel an sich als Reiz wirkt und für eine gewisse Zeit von Einfluss ist auf das Reflexvermögen, so injicirte ich in der Regel unter der Rückenhaul, sodass eine etwaige Reizwirkung die vorderen und hinteren Rückenmarkstheile möglichst gleich betraf. Jedoch muss ich hervorheben, dass mehrere versuchsweise in den Schenkel oder in die Wade gemachte Injectionen ganz dieselben Erscheinungen hervorriefen.

4) Endlich muss hinzugefügt werden, dass bei der subacuten Vergiftung, welche durch die angegebene kleine Dosis von Strychn. nitric. bei meinen Versuchen hervorgerufen wurde, ich zur Feststellung der eigentlich wissenschaftlich einzig gültigen Tetanisirbarkeit der verschiedenen Körpertheile nicht nur die „spontan“ sich einstellenden Krämpfe protocollirte, die manchmal lange Zeit auf sich warten liessen, sondern den richtigen Augenblick herauszufinden mich bemühte, wo zuerst beim Klopfen auf den Tisch oder durch andere Reize, Kneifen, Stechen u. dgl. wirkliche Tesisanisation bewirkt wurde.

Erstens wurde bei einigen Fröschen das Rückenmark hinter dem Austritt der Armnerven an der Grenze zwischen drittem und viertem Wirbel einfach mit einem feinen Tenotom durchgeschnitten, was mit möglicher Schonung der Medulla und nicht zu weitem Oeffnen des Wirbelkanals leicht auszuführen ist. Man könnte sogar das kleine Messer einfach zwischen zwei Wirbel einführen, würde aber dabei der vollständigen Trennung des Rückenmarks nie ganz sicher sein. — Die Wirkungen des Strychnins auf die so präparirten Thiere wurde anfangs erst eine Woche nach der Operation geprüft, eine genaue Beobachtung lehrte mich aber bald, dass ein so langes Warten durchaus nicht angezeigt ist, da besonders beim Frosche die Reflexthätigkeit nach 24 Stunden vollständig vorhanden ist. Uebrigens wurde wie gesagt jeder Frosch zu mehreren ähnlichen Versuchen benutzt.

Es folgen zunächst aus dieser ersten Versuchsreihe einige

abgekürzte Protocolle als Belege, welche dahin lauten, dass nach einfacher Durchschneidung des Rückenmarks, auch bei gut entwickelten Reflexbewegungen, die Strychninkrämpfe sich im Vorderkörper bedeutend früher einstellen, als im Hinterkörper.

1. Versuch. Einem mittelgrossen männlichen Frosch (Ran. temp.) wird am 22. September das R.-M. hinter dem Austritt der Armnerven durchschnitten.

29. Sept. 9 h 50 m Injection von $\frac{1}{30}$ mgr Strychn. nitric. im Grenzgebiet der vom vordern und hintern Rückenmarksabschnitte versorgten Rückenhaut.

10 h 45 m Pupillen etwas dilatirt; sehr beträchtliche Reflexerregbarkeit; lebhaft Bewegungen der vordern Extremitäten.

10 h 55 m Beim Klopfen auf den Tisch zeigt der Hinterkörper einige klonische Krämpfe, während die vorderen Extremitäten in anhaltenden tonischen Krampf gerathen und in der bekannten charakteristischen Betstellung (Flexion) gehalten werden.

11 h 10 m Die tetanischen Krämpfe ergreifen den ganzen Körper.

30. Sept. 9 h 15 m Injection von $\frac{1}{20}$ mgr Strychn. nitric. Der Frosch ist sehr aufgeschreckt, macht lebhaft Reflexbewegungen mit allen 4 Extremitäten und es stellen sich schon um

9 h 40 m gleichzeitige tonische Krämpfe des Vorder- und Hinterkörpers ein. — Das gestern einverleibte Gift war heute offenbar nicht vollständig eliminirt und deshalb rief diese zweite Injection nicht die gewöhnliche Entwicklung der Vergiftungssymptome hervor.

2. Oct. 9 h 10 m Frosch I bekommt $\frac{1}{20}$ mgr Strychn.

9 h 45 m Tetanus des Vorderkörpers mit Betstellung (bewirkt durch starkes Klopfen auf den Tisch).

9 h 53 m Allgemeine Streckkrämpfe.

5. Oct. 9 h 30 m $\frac{1}{20}$ mgr Strychn. in die rechte Wade injicirt.

10 h 25 m Tonische Krämpfe des Vorderkörpers.

10 h 35 m Allgemeiner Tetanus.

7. Oct. 10 h — m $\frac{1}{20}$ mgr Str. subc. am Rücken injicirt.

10 h 50 m Tetanus des Vorderkörpers bedingt durch Kneifen einer Vorderpfote.

10 h 56 m Der nämliche Reiz ruft allgemeine Streckkrämpfe hervor.

2. Versuch. Gross. männlich. Ran. temp. Präparirt am 2. October.

5. Oct. 9 h 30 m $\frac{1}{20}$ mgr Strychn. nitr. unter die Rückenhaut injicirt.

10 h 20 m Tetanisation des Vorderkörpers.

10 h 27 m Allgemeiner Tetanus.

7. Oct. 10 h — m $\frac{1}{20}$ mgr Strychn. nitr. subc. am Rücken.

10 h 35 m „Spontane“ Betstellung der vorderen Extremitäten, leichte klonische Krämpfe der hinteren.

- 10 h 40 m Gleichzeitige tetanische Krämpfe des Vorder- und Hinterkörpers.
9. Oct. 9 h — m $\frac{1}{20}$ mgr Strychn. nitr. in den linken Schenkel injicirt.
 9 h 33 m Kneifen der Pfote ruft tonische Krämpfe des Vorderkörpers hervor; Hinterkörper ohne Bewegungen.
 9 h 40 m Allgemeine Tetanisation.
12. Oct. 9 h 15 m Inj. von $\frac{1}{20}$ mgr St. nitr. subc. am Rücken.
 9 h 48 m Beim Klopfen auf den Tisch Tetanus des Vorderkörpers.
 9 h 52 m Allgemeine tetanische Krämpfe.

3. Versuch. Frosch III, präparirt am 16. October, schreit sehr laut bei jedem tetanischen Anfall, den er auf diese Weise sehr genau angiebt; ausserdem wird dieser Versuch dadurch sehr demonstrativ, dass nach den ersten Injectionen von Strychn. nitric. die vorderen Extremitäten 15—20 min. früher in Tetanus geriethen, als die hinteren.

17. Oct. 9 h 40 m Inj. v. $\frac{1}{20}$ mgr Str. subc. am Rücken.
 10 h 15 m Bei einem plötzlichen Geräusch im Laboratorium „spontaner“ sehr deutlicher Tetanus des Vorderthiers (Betstellung), während die Hinterbeine ganz ruhig bleiben.
 10 h 25 m Kneifen der vorderen Extremitäten bewirkt Tetanus ihrer Musculatur; der gleiche Reiz ruft an den Hinterbeinen keine andere Wirkung hervor, als gewöhnliche, nur etwas lebhaftere Reflexbewegungen.
 10 h 33 m Erste leichte klonische Krämpfe des Hinterthiers.
 10 h 45 m Allgemeiner Tetanus.
19. Oct. 9 h — m $\frac{1}{25}$ mgr Str. nitr. subc.
 9 h 45 m Tetanus des Vorderthiers.
 10 h 5 m Allgemeines Tetanus,
21. Oct. 9 h 10 m $\frac{1}{30}$ mgr Str. nitr. subc.
 9 h 50 m Erste Krämpfe der vorderen Extremitäten.
 10 h 5 m Die Streckkrämpfe ergreifen auch den Hinterkörper.
23. Oct. 9 h 15 m $\frac{1}{20}$ mgr Str. nitr.
 9 h 45 m Tetanus anterior.
 9 h 52 m Allgemeiner Tetanus.
26. Oct. 10 h 12 m $\frac{1}{20}$ mgr Strychn.
 10 h 52 m Vorderkörper tetanisirt.
 10 h 58 m Hinterkörper id.
28. Oct. 10 h 10 m Injection von $\frac{1}{20}$ mgr Strychn. nitr. an den linken Schenkel.
 10 h 53 m Tetanisation des Vorderkörpers.
 11 h 4 m Allgemeine Tetanisation.

4. Versuch. Einem kleinen lebhaften männlichen Frosch (*Ran. temp.*) wird ebenfalls am 16. October das Rückenmark im Grenzgebiet der 3. und 4. Wirbel durchschnitten.

17. Oct. 9 h 41 m $\frac{1}{30}$ mgr Str. n. subc.
10 h 18 m Tet. des Vorderkörpers.
10 h 23 m Allg. Tet.
 19. Oct. 9 h 1 m $\frac{1}{30}$ mgr Str. n. subc.
9 h 35 m Tet. des Vorderkörpers.
9 h 40 m Allg. Tetanus.
 21. Oct. 9 h 11 m Inj. v. $\frac{1}{40}$ mgr Strychn.
9 h 57 m Erste tonische Krämpfe der vorderen Extremitäten.
10 h 6 m Allgemeiner Tet.
 23. Oct. 9 h 19 m wird versuchsweise $\frac{1}{10}$ mgr injicirt.
9 h 33 m Allgemeiner Tetanus. Ein Stadium, wo bei dieser acuten Vergiftung der Vorderkörper einzig tetanisirbar geworden wäre, konnte nicht gesehen werden.
5. Versuch. Frosch V, mittelgross, operirt am 19. Oct.
20. Oct. 9 h 5 m $\frac{1}{20}$ mgr Strychn. nitr.
9 h 42 m Betstellung der vorderen Extremitäten.
9 h 47 m Streckkrämpfe auch der Hinterbeine.
 22. Oct. 9 h 25 m $\frac{1}{20}$ mgr Str.
10 h — m Tetanus des Vorderthiers.
10 h 7 m Allgemeiner Tetanus.
 24. Oct. 9 h 10 m $\frac{1}{20}$ mgr Str.
9 h 58 m Tet. der vorderen Extremitäten.
10 h 2 m Allgem. Tet.
 26. Oct. 10 h 10 m $\frac{1}{30}$ mgr Strychnin nitr. sub. injicirt.
10 h 7 m Tet. ant.
11 h 15 m Allg. Tet.
6. Versuch. Frosch VI. Präparirt am 19. October.
20. Oct. 9 h 6 m $\frac{1}{20}$ mgr Strychn. nitr. subc. am Rücken.
9 h 55 m Tet. ant.
10 h 8 m Allg. Tet.
 22. Oct. 9 h 26 m $\frac{1}{20}$ mgr Str. subc. unter der Bauchhaut.
10 h 15 m Erste Krämpfe des Vorderthiers.
10 h 22 m Allgem. Tetanus.
 24. Oct. 9 h 11 m Inj. von $\frac{1}{20}$ mgr Strychn. nitric.
9 h 48 m Tetanus des Vorderkörpers.
9 h 57 m Tetanus der gesammten quergestreiften Körpermusculatur.
 26. Oct. 10 h 11 m $\frac{1}{20}$ mgr subc. am Rücken injicirt.
10 h 45 m Tet. ant.
10 h 48 m Allgem. Tet.
7. Versuch. Frosch VII, präparirt am 24. October.
26. Oct. 10 h 13 m Injection von $\frac{1}{20}$ mgr Str. nitr.
10 h 57 m Tet. des Vorderkörpers.
11 h 4 m Allgem. Tet.

28. Oct. 9h 30m $\frac{1}{20}$ mgr Str. nitr. subc.
 10h 1m Tetanus ant.
 10h 7m Allgem. Aet.
 30. Oct. 9h 26m $\frac{1}{20}$ mgr St. nit. subc.
 10h 2m Tetanisation der vorderen Extremitäten.
 10h 7m Tetanisation der gesammten Körpermusculatur.

Aus diesen ersten und aus zahlreichen anderen Versuchen, welche ich der Kürze halber hier nicht anführe¹⁾, stellt sich klar heraus, dass wirklich bei der Strychninintoxication der Vorderkörper zeitlich früher in Tetanus geräth, als die hinteren Extremitäten. Diese Thatsache könnte aber bei einfacher Rückenmarksdurchschneidung als selbstverständlich und ohne Interesse

1) Bei einigen Fröschen wurde die Medulla zuerst wie bei den ersten Versuchen durchschnitten, etwa 1 mm weiter hinten ein zweiter Schnitt ausgeführt, das getrennte Stück entfernt, und weil nach van Deen die Strychninlösung mit den auch vom Blute aus vergifteten Wundsecreten auf die naheliegenden Theile überfließt, mehrere Tage nach der Operation erst dann die gewöhnliche Strychnininjection gemacht, nachdem ich die Lücke zwischen vorderem und hinterem Rückenmarksabschnitt sorgfältig getrocknet und mit Fliesspapier ausgestopft hatte. In diesen Fällen schien mir die mittlere Dauer des Tetanus anterior etwas länger zu sein, als bei der einfachen Rückenmarksdurchschneidung, jedoch unbedeutend.

Aus den Ergebnissen dieser Versuche wurde folgende Tabelle aufgestellt:

No. des Versuchsthiers.	Datum der Operation.	Datum der Injection.	Zeit der Injection. St. Min.	Tetanus anterior. St. Min.	Allgemeiner Tetanus. St. Min.
1.	9./2.	16./2. 19./2.	9,20 9,—	10,18 9,56	10,33 10,4
2.	10./2.	16./2. 20./2.	9,25 9,10	10,10 9,53	10,18 10,2
3.	12./12.	19./2. 22./2.	9,5 9,30	9,58 10,22	10,10 10,33
4.	13./2.	16./2. 18./2. 20./2.	9,10 9,25 9,15	10,12 10,20 10,5	10,25 10,28 10,15
5.	15./2.	22./2.	9,35	10,25	10,35

erklärt werden, wenn man bedenkt, dass, wie Dr. Freusberg sehr richtig einwendet, „auf das Vorderthier viel mehr und mannigfaltigere Erregungen, die kaum auszuschliessen, gar nicht zu controlliren sind, vermöge der höheren Sinne einwirken, als auf das abgetrennte Rückenmark.“ Vulpian spricht sogar die Meinung aus, der Vorderkörper müsse nach der Durchschneidung des Rückenmarks einfach deshalb von tetanischen Krämpfen früher ergriffen werden, als der Hinterkörper, weil bei den Versuchsthiere „spontane“ Bewegungen nur in den vorderen Extremitäten möglich sind, und diese spontane Bewegungen an sich die Schuld tragen, dass das Vorderthier in Tetanus geräth. — Dieser Einwand lässt sich aber schon dadurch beseitigen, dass ich bei meinen Versuchen durch verschiedene, in nicht zu langen Intervallen wiederholte Reize, Klopfen auf den Tisch, Kneifen einer Pfote u. dgl. die Reflexerregbarkeit prüfte, welche den latenten tetanisirbaren Zustand ebensowohl zu verrathen vermochten, als die willkürlichen Bewegungen des Thieres.

Es schien mir jedoch deshalb gerathen, bei einer zweiten Versuchsreihe zu prüfen, ob dieselbe Erscheinung sich zeigt, wenn nach zweifacher Durchschneidung des Rückenmarks sein vorderer resp. oberer Abschnitt einerseits mit dem hinteren resp. unteren, andererseits mit dem Gehirn und der Medulla oblongata nicht mehr zusammenhängt.

Zu diesem Zwecke wurde bei mehreren Fröschen, ausser dem früher beschriebenen, noch ein zweiter Schnitt oberhalb der Armnerven ausgeführt, im möglichst genauen Grenzgebiet der M. obl. und Spin., beim Austritt der nervi hypoglossi. Diese Operation verlangt allerdings ein weites Oeffnen des Wirbelkanals, bietet aber keine Schwierigkeit und wird gewöhnlich gut vertragen.

Die Resultate dieser Versuchsreihe fasse ich in folgender Tabelle zusammen, bei deren Uebersicht man ebenfalls die Ueberzeugung gewinnen wird, dass das vordere Segment der Medulla spinalis, auch wenn es von der Medulla oblongata vollständig getrennt wurde, der toxischen Wirkung des Strychnins zu einer Zeit reagirt, wo die hinteren, mit ihm nicht mehr zusammenhängenden Segmente noch unangetastet scheinen. Die Zeit, in welcher die vorderen Extremitäten allein tetanisirbar sind, ist aber bei diesem zweifachen Schnitt durchgehends etwas kürzer als der Tetanus anterior, der nach einfacher Durchschneidung des Rückenmarks

erzeugt wird, und könnte bei nicht sehr genauer Beobachtung leicht übersehen werden.

No. des Versuchs- thiers.	Datum der Opera- tion.	Datum der In- jection v. Strychn. nitr.	Dosis der In- jection.	Zeit der Injection. St. Min.	Tetanus des Vorder- körpers. St. Min.	Allge- meiner Tetanus. St. Min.
1.	2./11.	3./11.	$\frac{1}{20}$ mgr	8,40	9,25	9,28
		5./11.	"	8,30	9,18	9,22
		7./11.	$\frac{1}{15}$ mgr	9,10	9,43	9,45
		9./11.	"	8,50	9,28	9,30
		11./11.	"	9,5	9,38	9,42
2.	2./11.	3./11.	$\frac{1}{20}$ mgr	8,41	9,34	9,36
		5./11.	"	8,31	9,21	9,23
		7./11.	"	9,11	9,47	9,48
		9./11.	"	8,51	9,38	9,39
		11./11.	"	9,6	9,58	10,—
3.	12./11.	13./11.	$\frac{1}{20}$ mgr	9,—	9,46	9,48
		16./11.	"	9,10	10,2	10,3
		18./11.	"	8,55	9,37	9,40
		20./11.	"	9,5	9,58	10,—
		13./11.	$\frac{1}{20}$ mgr	9,1	9,57	9,58
4.	12./11.	16./11.	$\frac{1}{15}$ mgr	9,11	?	10,3
		18./11.	$\frac{1}{20}$ mgr	8,56	9,50	9,52
		20./11.	"	9,6	10,—	10,5
		23./11.	$\frac{1}{15}$ mgr	9,—	9,46	9,50
		25./11.	"	9,10	9,55	9,57
5.	21./11.	27./11.	"	9,15	9,50	9,53
		30./11.	"	9,5	9,38	9,39
		23./11.	$\frac{1}{20}$ mgr	9,1	10,8	10,11
		25./11.	"	9,11	10,12	10,15
		27./11.	"	9,16	10,24	10,25
6.	21./11.	29./11.	"	9,6	10,12	10,14
		23./11.	$\frac{1}{20}$ mgr	9,2	9,59	10,—
		25./11.	"	9,12	?	10,15
		27./11.	"	9,17	10,22	10,23
		29./11.	"	9,7	10,10	10,12?
7.	1./12.	2./12.	$\frac{1}{15}$ mgr	9,30	10,10	10,12
		4./12.	"	9,35	10,24	10,28
		7./12.	"	9,30	10,15	10,17
		9./12.	"	9,35	10,25	10,28
		2./12.	$\frac{1}{20}$ mgr	9,31	10,35	10,36
8.	1./12.	4./12.	"	9,36	?	10,45
		7./12.	"	9,31	10,42	10,44
		9./12.	"	9,36	10,40	10,41
		2./12.	$\frac{1}{20}$ mgr	9,32	10,28	10,30
		4./12.	"	9,37	10,44	10,46
9.	1./12.	7./12.	"	9,32	10,18	10,19
		9./12.	"	9,37	10,42	10,45

Einen weiteren Beweis für unsere Behauptung, dass bei der gewöhnlichen Anwendungsweise das Strychnin auf die hinteren

Rückenmarksabschnitte viel langsamer, vielleicht sogar nie so intensiv wirkt, als auf die vorderen, gebe ich in Folgendem.

Herr Professor Schiff forderte mich auf, auch die Wirkung des Strychnins auf die hinteren Lymphherzen nach der Durchschneidung des Rückenmarks zu prüfen. Es geht nämlich aus seinen Versuchen hervor, dass nach Application des Giftes auf die Schleimhäute oder in's Unterhautzellgewebe die Lymphherzen nicht in Tetanus gerathen¹⁾; aber Aufstreuen von Strychnin auf das Mark bewirkt nach seinen späteren Mittheilungen dauernde tetanische Contraction.

Einigen Fröschen wurde also das Dorsalmark, auch zwischen 3. und 4. Wirbel durchtrennt und nach 4—8 Tagen, um die systolischen und diastolischen Bewegungen der Lymphherzen bequem und genau beobachten zu können, auch die Lumbalnerven einer Seite mit Ausnahme des nervus coccygeus neben dem Steissbein durchschnitten. Den so präparirten Thieren wurde dann am folgenden Tag das Gift einverleibt, und zwar in der Dosis von $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{2}$, 1 und 2 mgr. Im Beginne der Vergiftung wurden in der Regel die Bewegungen der Lymphherzen frequenter und stärker, worauf sie gewöhnlich etwas schwächer und unregelmässiger sich zeigten; in allen Fällen, wo das Strychnin in minimalen Dosen injicirt wurde, konnte ich aber stets, selbst beim heftigsten Tetanus des übrigen Körpers, ihr ruhiges Fortschlagen beobachten. Bei sehr starken Dosen sah ich im zweiten Stadium der Vergiftung einen schnell und für immer eintretenden Stillstand in Diastole (durch Erschöpfung?); es war mir aber unmöglich durch subcutane Strychnininjectionen einen tetanischen Stillstand der hinteren Lymphherzen zu bewirken, wie dies nach Aufstreuen von Strychnin auf das Mark selbst zu erreichen ist.

Man muss daraus den Schluss ziehen, dass dieses Gift, durch Blutstrom dem Centralnervensystem beigebracht, auf die kurzen Reflexbahnen im Lumbalmark, welche bekanntlich einzig die Bewegungen der hinteren Lymphherzen vermitteln, seine volle Wirkung nicht ausüben kann.

Diese Froschversuche haben mir also den Beweis geliefert,

1) cf. Schiff in Henle und Pfeuffer's Zeitschrift, 1850, pag. 259 und folg. — Scherhej hat bereits (Du Bois Archiv 1879, pag. 227) diese Angabe theilweise bestätigt, ohne seines Vorgängers irgend zu erwähnen.

dass mein hochgeehrter Lehrer Prof. M. Schiff auch in dieser Richtung sehr genau und scharfsinnig beobachtet hat, und dürften für die richtige Auffassung der in Folge einer Strychninvergiftung auftretenden Erscheinungen nicht ganz ohne Interesse sein.

Die gegenwärtig wohl von den meisten Physiologen angenommene Theorie ist die, dass das in nicht allzu grossen Dosen einverleibte Strychnin zunächst eine gesteigerte Erregbarkeit der mit der Reflexübertragung betrauten Apparate hervorruft. Wirkt eine äussere Reizung, wenn auch geringen Grades, auf ein strychnisirtes Centrum, so wird es in einen Zustand hochgradiger Erregung versetzt.

Dass die reflexvermittelnden Apparate von den für die „automatischen“ und für die „willkürlichen“ Bewegungen getrennte Centren seien, ist nicht mehr denkbar. Und höchst wahrscheinlich wirkt das Strychnin auf alle diese Centren in der gleichen Weise.

Es ist aber eine nicht zu leugnende Thatsache, dass die höheren Combinationscentren und diejenigen die mit ihnen verwandt sind, auf das Gift früher und feiner reagieren, als die unteren.

Jeder Experimentator wird beim unversehrten Frosch im Beginn der Intoxication, lange bevor die Extremitäten in Tetanus gerathen, ganz charakteristische, verstärkte, mehr oder weniger frequente, manchmal laut hörbare Expirationsbewegungen beobachtet haben.

Pupillenerweiterung ist in diesem Stadium auch vorhanden.

S. Mayer hat uns auf die Steigerung des arteriellen Blutdruckes aufmerksam gemacht, welche bei der Strychninvergiftung durch „eine ausserordentlich intensive Reizung des vasomotorischen Centrums im Gehirn und die hierdurch hervorgerufene Contraction der kleinen Arterien“ erzeugt wird, und wir finden in seiner Arbeit¹⁾ folgende Stelle.

„Mit Rücksicht auf zweierlei Punkte hat man bei der Strychninvergiftung die primären und secundären Wirkungen des Giftes auseinander zu halten.

Primär wirkt das Gift erstlich auf das vasomotorische Centrum, zweitens auf das Hemmungscentrum für das Herz, drittens

1) Ueber die Einwirkung des Strychnins auf das vasomotorische Centrum. Wiener Sitzungsberichte, 1871, Bd. 64.

in so heftiger Weise auf das Athemcentrum, dass die Erregung von diesem auf die gesammte quergestreifte Körpermusculatur irradiirt; viertens auf die reflexübertragenden Apparate des Rückenmarks. Nun sieht man aber leicht ein, wie secundär mit dem Auftreten der eben erörterten Erscheinungen der Effect derselben auf den Körper gleichsam multiplicirt werden kann. Durch die heftigen von der Medulla oblongata ausgehenden Innervationsstösse für die quergestreifte Musculatur erleidet der Körper derartige Erschütterungen, dass durch die hierdurch eingeführten sensiblen Erregungen vom Rückenmark ausgehenden neuen Reflexinnervationen sich zu den cerebralen Erregungen hinzugesellen. Hat aber diese Wirkung auf die motorischen Apparate nur kurze Zeit gedauert, so tritt sofort ein neues Moment hinzu, nämlich die eintretende Verarmung des Blutes an Sauerstoff, welche, wie oben erwähnt, abgesehen von der erhöhten Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, ebenso wirkt, wie das Strychnin. Hiermit steht auch die allgemeine Ansicht vollkommen im Einklang, dass mit Strychnin vergiftete Thiere eigentlich an Erstickung zu Grunde gehen, indem die specificirten Wirkungen des Giftes immer zu denjenigen Störungen der Functionen führen, die, bei hinlänglicher Stärke der Dosis, schliesslich den Tod durch Erstickung in ihrem Gefolge haben.“

Ich glaube festgestellt zu haben, dass die Erhöhung der Erregbarkeit reflectirender Apparate bei der Strychninvergiftung nicht nur zuerst im Gehirn und verlängerten Mark, sondern auch im proximalen Abschnitt der Medulla spinalis früher als im distalen sich geltend macht.

Wie ist nun diese beim ersten Anblick auffallende Erscheinung zu verstehen?

Ich gehe hier nicht näher ein auf das Studium der Symptomatologie der Strychninvergiftung.

Ob die Wirkungen des Giftes in allen Fällen in primäre und secundäre sich scheiden lassen, was beim Frosche, wo die Venosität des Blutes eine sehr untergeordnete Rolle spielen muss, mir zweifelhaft scheint; ob das Strychnin auf die sehr fraglichen Setchenow'schen Hemmungscentren lähmend wirkt; ob bei dem Sturm der mit hypermaximalen Dosen erzeugten Intoxication die motorischen Nerven Elemente mehr geschädigt sind, als die sensiblen (Vulpian); — dies sind lauter Fragen, deren Erörterung

schlecht in den Rahmen dieser Mittheilung passen würde. Es handelt sich hier nur um die allmähliche Einwirkung des Strychnins auf das Centralnervensystem und um die Erklärung dieses Phänomens.

Wir lassen als Princip gelten, dass das Strychnin auf alle Nervencentren eine qualitativ und quantitativ gleiche Wirkung ausübt. Halten wir jedoch nicht mit unverbesserlichem Pedantismus an diesem Princip, das wir einmal als wahrscheinlich richtig angenommen haben, so werden wir uns nicht verhehlen können, dass diese Wirkung in den verschiedenen Theilen des Centralnervensystems mit verschiedener Geschwindigkeit sich entwickelt.

Bei der Strychninvergiftung gerathen in der That die höheren Centren sehr früh in verstärkte Thätigkeit; die im Begriffe der verstärkten Thätigkeit eingeschlossene Erhöhung der Reflexerregbarkeit macht sich auch beim unversehrten Thier im Rückenmark erst später fühlbar; es scheinen aber dabei die 4 Extremitäten gleichzeitig ergriffen zu werden, was leicht begreiflich ist bei Erhaltung derjenigen Reflexbogen für die Bewegungen der Hinterbeine, welche in der Medulla oblongata ihre Spitzen haben, und wenn wir annehmen, dass höchst wahrscheinlich die langen Bahnen deshalb früher Intoxicationerscheinungen zeigen, als die kurzen, weil die ersten auf einer längeren Strecke mit vergiftetes Blut führenden Gefässen in Berührung stehen.

Nach Durchschneidung der Medulla stellt sich heraus, dass ihr proximales Segment, woraus die Armnerven entspringen, früher vergiftet wird, als das Lumbalmark, und dass zuletzt das Gift allerdings auf alle Centren gleich zu wirken scheint, so dass auch die kleinsten Dosen, die erst nach Stunden Krämpfe hervorrufen, keinen Theil des Körpers ausser vielleicht die hinteren Lymphherzen unangetastet lassen. Es ist mir bei meinen Versuchen nie gelungen, einen Tetanus des Vorderthiers zu erzeugen, dem nicht nach einer kürzeren oder längeren Zeit tetanische Krämpfe des Hinterkörpers gefolgt wären.

Es lässt sich also nur eine zeitliche Verschiedenheit beim Ausbruche der Strychninkrämpfe in den Körpermuskeln erkennen, und ich führe diese Erscheinung darauf zurück, dass ich im Vorderkörper der Thiere im Allgemeinen eine lebhaftere Nutrition als im Hinterkörper annehmen zu dürfen glaube. Die Chirurgie des Menschen lehrt uns, dass die Geschwüre an den unteren Extremitäten langsamer heilen, als an den oberen; am sterbenden Frosche

habe ich öfters beobachtet, dass eine gewisse Sensibilität des Vorderthiers noch zu einer Zeit vorhanden zu sein schien, wo sie im Hinterkörper vollständig verschwunden war; und es wäre wohl nicht zu gewagt, anzunehmen, dass wahrscheinlich nicht nur die zelligen Elemente im Gehirn und im verlängerten Mark, sondern auch die kleinen Ganglienzellen des oberen Dorsalmarks einen regeren Stoffwechsel haben, als diejenigen im hinteren resp. unteren Segment der Medulla spinalis, und dass die ersteren deshalb auch leichter jener Labilität ihrer molecularen Structur verfallen werden, welche für die Strychninwirkung charakteristisch zu sein scheint.

Ich gestehe aber, dass diese Hypothese noch ungenügend begründet ist.

(Physiologisches Laboratorium in Bonn.)

Zur Kritik der Harnstoffbestimmung nach Plehn.

Von

Fritz Schenck

aus Siegen.

Während die Knop-Hüfner'sche Methode aus dem Stickstoffvolum, welches bei der Oxydation des Harnstoffs durch das in Bromlauge enthaltene Natriumhypobromit frei wird, den Harnstoff berechnet, haben F. Plehn und H. J. Hamburger versucht aus dem Volum der Bromlauge, das zur Umsetzung des Harnstoffs nothwendig ist, den Harnstoffgehalt einer Lösung zu bestimmen. Ueber die Methode Hamburger's ist vor Kurzem eine kritische Abhandlung an dieser Stelle¹⁾ erschienen, im Anschluss daran soll im Folgenden auch eine Kritik der Methode Plehn's gegeben werden.

1) Dies Archiv Bd. XXXVII p. 399.