V.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber einige krampferregende Morphinderivate und ihren Angriffspunkt.

Von

Dr. Albert C. Barnes aus Philadelphia.

Beim Kochen einer alkoholischen Lösung von Morphinkalium mit der äquivalenten Menge von chloressigsaurem Kalium entsteht das Kalisalz einer neuen Säure, die höchst wahrscheinlich als Morphoxylessigsäure oder Morphinglycolsäure anzusprechen ist. Aus dem gebildeten Kalisalz wird durch äquivalente Menge HCl die betreffende Säure in Freiheit gesetzt und krystallisirt aus der Lösung nach Aetherzusatz in schönen Nadeln aus. Die Einwirkung verläuft nach dem Schema:

Das pharmakologische Institut erhielt das so gewonnene Präparat von Herrn Dr. Vieth in Ludwigshafen, welcher an anderem Orte über die chemischen Eigenschaften desselben berichten wird. Hier sei von den Notizen, die ich der Freundlichkeit des Darstellers verdanke, nur mitgetheilt, dass sich die Substanz aus verdünntem Alkohol leicht umkrystallisiren lässt und bei 192° C. unter Schäumen einen scharfen Zersetzungspunkt zeigt. Da sich aus der Säure Morphin nicht wieder abspalten lässt, so kann ihre Constitution als Morphoxylessigsäure nicht mit Sicherheit als erwiesen gelten; dieselbe ist aber nach der Darstellung wie nach den Resultaten der Elementaranalyse höchst wahrscheinlich. Wir werden sie vorläufig als Morphoxylessigsäure bezeichnen. Sie ist in Wasser leicht löslich; mit Alkalien bildet sie Salze und das morphoxylessigsaure Kali krystallisirt aus Alkohol in Nadeln aus.

Pharmakologisch ist diese Morphoxylessigsäure so gut wie unwirksam, 1 g der Säure per os ruft an mittelgrossen Kaninehen nur einen kurz vorübergehenden Zustand von Abstumpfung der Grosshirnfunktionen hervor, ähnlich kleineren Dosen von Papaverin; 0,1 g der Säure in die Vene injicirt wird gleichfalls mit diesen geringen Symptomen vertragen.

Hingegen zeigen die Methyl- und Aethylester dieser

Säure eine vollständig veränderte Wirkung. Sie sind bei subcutaner und intravenöser Injection Krampfgifte, die am Säugethier pikrotoxinartige Convulsionen hervorrufen.

Die Ester entstehen nach der bekannten Esterificierungsmethode, wenn man die Säure in Methyl- oder Aethylalkohol auflöst und Salzsäure einleitet. Die gebildeten Ester können durch Aetherextraction von der ätherunlöslichen Säure getrennt werden. Die salzsauren Salze der wasserunlöslichen Ester sind firnissartig, aber in Wasser löslich. Wie alle Glykolsäureester werden sie von NaOH schon in der Kälte äusserst leicht verseift. Hierbei entsteht dann wieder freie Morphoxylessigsäure, welche sich durch ihren Zersetzungspunkt von 192° und durch ihre Krystallform erkennen lässt. Sowohl nach der Darstellung als nach diesen Resultaten der Verseifung kann es keinem Zweifel unterliegen, dass die entstandenen Producte als Methyl- und Aethylester der Morphoxylessigsäure anzusehen sind, und es ergibt sich der interessante Gegensatz, dass aus der ungiftigen Säure durch Esterificierung heftige Krampfgifte entstehen, Dass wir es hier nicht etwa mit einer von dem Morphincomplex im Molecul unabhängigen Wirkung aller Glykolsäureester zu thun haben, erscheint wohl selbstverständlich; doch überzeugte ich mich auch davon, dass ein dem Morphinderivat analog gebauter Phenoxylessigsäureaethylester durchaus nicht als Krampfgift wirkt.

Die nach demselben Verfahren dargestellte Morphoxylpropionsäure erwies sich gleich der Morphoxylessigsäure als ein sehr ungiftiger Körper; der Morphoxylpropionsäureäthylester sowie der Buttersäureäthylester zeigten dagegen eine ganz analoge krampferregende Wirkung, wie die Ester der Essigsäure. Ich unterzog mich daher gern der Aufgabe, die Wirkung dieser von Herrn Dr. Vieth in dankenswerther Weise zur Verfügung gestellten Ester einer experimentellen Analyse zu unterziehen. Ihre toxikologischen Eigenschaften stimmen so sehr überein, dass eine für alle vier Ester gemeinsame Schilderung gegeben werden kann.

a. Wirkung auf Frösche.

Gaben von 2 mg — 2 cg versetzen eine Temporaria zuerst in ganz leichte Narkose, so dass sie die üblichen Bewegungen mit dem Kopfe und dem ganzen Körper beim Drehen des Tellers unterlässt; manchmal gelingt es auch, sie dauernd in Rückenlage zu bringen. Darnach lässt sich eine deutliche Steigerung der Reflexerregbarkeit constatiren, Erschütterung der Unterlage ruft leichte Zuckungen hervor. Von diesem Zustand aus pflegen dann plötzlich, beginnend mit

dem bekannten „Schrei“, klonische Convulsionen heftigster Art auszubrechen, welche den charakteristischen Pikrotoxinkrämpfen so sehr gleichen, dass eine nähere Beschreibung unnöthig ist. Die Krämpfe dauern mit Unterbrechungen fort, geben aber allmählich immer mehr in Streckbewegungen, später Streckkrämpfe über, bis zum Schluss das Thier von einem mit Strychnin vergifteten nicht zu unterscheiden ist. Daran schliesst sich dann weiter centrale (nicht curareartige) schlaffe Lähmung an. Noch aus diesem Zustand kann Erholung erfolgen, meist tritt aber der Tod ein.

Man kann demnach folgende Wirkungen beobachten: Zuerst geringe Narkose, dann pikrotoxinartige Krämpfe, zugleich Steigerung der Reflexerregbarkeit, die später in strychninartigen Starrkrampf übergeht, schliesslich centrale Lähmung und Tod.

Bei Fröschen, denen einige Tage vorher das Rückenmark unterhalb der Medulla durchtrennt war, traten die pikrotoxinartigen Convulsionen nicht in deutlicher Weise auf, dagegen folgte auf die Steigerung der Reflexerregbarkeit ein Zustand, in welchem scheinbar spontan abwechselnd mit den Hinterbeinen Beugungen und Streckungen ausgeführt wurden, so lebhaft, dass daraus Fortbewegung resultirte, einerlei, ob die Thiere auf dem Bauch oder Rücken lagen. Erst dann traten die Starrkrämpfe rein auf, denen Lähmung folgte.

Die Athmung intacter Thiere wird zuerst wenig verändert, dann zeigt sich starke „Krampfathmung“ in Gruppen, welche von längeren Pausen unterbrochen werden, bis schliesslich Athmungsstillstand erfolgt.

Am Herzen sieht man eine allmähliche Abnahme der Frequenz, hauptsächlich bedingt durch Verlängerung der Pausen zwischen den einzelnen Schlägen, welche von unmessbar kurzer Zeit beispielsweise bis 2,3" wuchsen, während die Dauer der Contractionen nur wenig (z. B. von 1" auf 1,4") zunimmt. Hierbei ist eine Vaguswirkung unbetheiligt, denn auch nach Atropinisirung treten alle Erscheinungen am Herzen ganz unverändert auf.

Fast in allen Fällen war nach einiger Zeit am Ventrikel deutliche Gruppenbildung zu constatiren, welche so zu Stande kam, dass der Vorhof rhythmisch und langsam pulsirte, während der Ventrikel sich nicht auf jede Vorhofssystole hin contrahirte, sondern nach jedem zweiten oder dritten Schlage eine Contraction ausfallen liess und erst nach der nächsten Vorhofssystole sich wieder zusammenzog.¹⁾

1) Anmerkung: Derartige nach verschiedenen Giften schon mehrfach beobachtete Veränderungen sind eben bei der Antiarinvergiftung von Straub einer genaueren Analyse unterzogen worden (Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLV. S. 346).

Die Höhe der Ventrikelpulse ändert sich im Anfang nicht, allmählich nimmt aber auch die Energie der Herzcontraction bis zum Stillstand ab.

Sind demnach die Wirkungen unserer Substanzen auf Frösche verhältnissmässig complicirter Art, zusammengesetzt aus Convulsionen, strychninartigen Krämpfen, Lähmung und Beeinflussung des Herzens, so zeigt es sich, dass bei Warmblütern, speciell bei Kaninchen, das Symptomenbild sich auf eine reine Krampfwirkung beschränkt.

b. Wirkung auf Warmblüter.

Gaben von 0,02—0,05 g pro Kilogramm subcutan eingespritzt rufen bei Kaninchen nach 3—10 Minuten heftige Krampfanfälle hervor, denen entweder ein Prodromalstadium vorhergehen kann, in welchem das Thier mit erhobenem Kopf, leicht gespreizten Beinen und deutlich zitternd dasitzt, oder die ganz plötzlich einsetzen. Dabei kann das Kaninchen in grossem Bogen durch die Luft und vom Tisch auf den Boden geschleudert werden, dann liegt es in Seitenlage und führt mit den Extremitäten die heftigsten klonischen, aber coordinirten Bewegungen aus, Lauf- und Trampelbewegungen, anfangs noch unterbrochen durch freie Intervalle, in denen es sich wie normal aufsetzt, bald aber in ununterbrochener Folge. Dazwischen können kurzer Opisthotonus und Streckbewegungen eintreten, die aber rasch wieder durch die klonischen Bewegungen abgelöst werden. Die Gesichtsmuskulatur führt heftige mimische Krämpfe aus, die Augen zeigen rotatorischen Nystagmus, am charakteristischsten sind aber heftige Kaumuskelkrämpfe, bei denen das Thier mit den Zähnen knirscht und sich oft Zunge und Lippen blutig beisst.

Das Thier kann schon im ersten Anfall eingehen, wenn die Krämpfe die Athemmuskulatur ergreifen; hilft man ihm aber mit einigen manuellen künstlichen Respirationen über dieses und nachfolgende gleiche Stadien weg, so zeigt sich, dass das Athemcentrum nicht gelähmt ist. Vielmehr kann das Thier noch nach 10 mal grösseren Dosen stundenlang in Krämpfen liegen, wenn nur rechtzeitig immer kurze Zeit künstlich respirirt wird. Es ist erstaunlich, dass dabei die Centren nicht ermüden. Aber eine Abnahme der Krämpfe liess sich nicht constatiren.

Bei intravenöser Injection sind wesentlich kleinere Dosen wirksam. 2—3 mg rufen schon Krampfanfälle hervor, die sehr schnell einsetzen, von denen sich aber das Thier nach auffallend kurzer Zeit wieder erholt. In interessantem Gegensatz zu dieser sehr heftigen, aber, falls nicht tödtlich, rasch vorübergehenden Wirkung intravenöser Gaben steht die Unwirksamkeit der Ester, wenn sie per os gegeben werden. Auch die 20fache Menge der Dosis, welche, subcutan bei-

gebracht, nach etwa 5 Minuten unter den heftigsten Krämpfen tödtet, bleibt bei Einführung in den Magen des Kaninchens völlig wirkungslos. Diese Abhängigkeit der Wirkung von der Aufnahmepforte ist auf die leichte Spaltbarkeit der Ester zurückzuführen, welche im Magendarmcanal schon vor der Resorption die Bedingungen ihrer Zerlegung in die ungiftige Morphoxyessigsäure und den Alkohol finden.

Die in folgendem geschilderten Versuche wurden alle mit subcutanen Injectionen ausgeführt.

Nach dem Tode wurde, wenn vorher lange Krämpfe bestanden hatten, schon nach 5 Minuten der Beginn der Todtenstarre constatirt. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde ist das Thier vollkommen steif. Während der Krämpfe stieg die Körpertemperatur (im Rectum gemessen) in einem Falle von 39,35 auf 39,8. Bei einem Hunde wurde 6 Minuten nach dem Tode im Oesophagus 43° C. gemessen.

Am Hund und an der Katze treten ganz ähnliche Krämpfe auf, wie beim Kaninchen. Beim Hunde stellt sich vorher Erbrechen und Durchfall nach subcutaner Gabe, bei beiden Thieren Speichelfluss ein. Nach einem Prodromalstadium, in welchem die Thiere auf jedes Geräusch hin sofort zusammenschrecken, erfolgen dann die typischen Krämpfe, klonische Lauf- und Zappelbewegungen, Zuckungen im Schwanz und Nacken Kaumuskelkrämpfe etc. Hunde müssen während der Anfälle künstlich geathmet werden.

Bei einem Kaninchen wurde während der Krämpfe die Muskulatur eines Hinterbeines freigelegt. Man sah deutlich blitzartige Zuckungen der ganzen Muskeln und Muskelgruppen, während fibrilläre Zuckungen fehlten.

Die Athmung scheint durch nicht krampfmachende Dosen nicht wesentlich afficirt zu werden.

Die Analyse des Blutdrucks beim Kaninchen ergab, dass die Blutdruckcurve bis zum Eintritt der Krämpfe vollkommen ungeändert blieb. Ebenso liess sich feststellen, dass am curarisirten Thiere nach Injection auch grosser Giftdosen überhaupt keine Veränderung des Blutdrucks eintrat. Daraus geht hervor, dass die vasomotorischen Centren bei der Wirkung unserer Körper unbetheiligt sind. Dieses Verhalten steht in auffallendem Gegensatze zu den durch Pikrotoxin und verwandte Gifte ausgelösten Krämpfen, bei welchen bekanntlich zugleich mit dem Eintritt des Krampfes auch die vasomotorischen Centren erregt werden. Dasselbe erhellt auch aus dem Verhalten des Blutdrucks bei Thieren, welche die heftigsten Krämpfe hatten. Nach dem Ende des Krampfes geht die Blutdruckcurve einfach zur Norm zurück, sie sinkt nicht nach jedem Anfall, wie wir es nach dem

Strychninkrampf zu sehen gewohnt sind, unter den alten Stand herab. Ja, nachdem das Thier mehrere Stunden in den allerheftigsten Krämpfen gelegen hat, ist am Schlusse der Blutdruck noch auf der alten Höhe. Es zeigt sich also, dass die Krämpfe an sich, und zwar heftige und langdauernde Krämpfe, keinen ermüdenden oder erschöpfenden Einfluss auf die vasomotorischen Centren haben. Dagegen ist der Blutdruck sehr empfindlich gegen Störungen der Athmung. Jedem Stillstand der Respiration durch Athemmuskelkrämpfe folgen starke Blutdrucksenkungen, die sich erst allmählich wieder ausgleichen. Deshalb thut man gut, bei diesen Versuchen sich dauernd künstlicher Athmung zu bedienen. Während der Blutdrucksteigerungen am nicht curarisirten Thier kann, bedingt durch die Drucksteigerung und durch Vermittlung des Vagus, eine Pulsverlangsamung eintreten. Sonst bleibt der Puls ganz unverändert. Der Vagus ändert seine Reizbarkeit gleichfalls im Gegensatz zur Pikrotoxinvergiftung nicht. Vagusdurchschneidung wie Atropinisirung lässt charakteristische Veränderungen im Verlauf der Vergiftung nicht auftreten. Es zeigt sich also, dass die beschriebenen Substanzen auf Herz und Gefäße ebenso wenig einwirken, als auf die vasomotorischen Centren. Wir haben es mit einem Gifte zu thun, dessen einzige Wirkung bei Kaninchen eine centrale ist, die zu heftigen klonischen Krämpfen führt.

Bei der isolirten Wirkung unserer Substanzen schien es aussichtsreich, den Angriffspunkt der Krampferregung im Centralnervensystem der Kaninchen festzustellen. Es wurden zu dem Zwecke systematische Durchschneidungsversuche ausgeführt, über deren interessantes Resultat in Folgendem zu berichten ist.

Die Operationen, bei welchen ich mich der Hilfe von Herrn Dr. Magnus zu erfreuen hatte, wurden in Aethernarkose ausgeführt. Es wurde dann stets gewartet, bis alle Shokerscheinungen vorüber waren. Der Vergiftung folgte jedesmal die Section, durch welche das Gelingen des Eingriffs und seine genaue Localisation festgestellt wurde.

Versuch I. Kaninchen, 1010 g.

10 h. Durchschneidung des Rückenmarkes in der Höhe des zweiten Brustwirbels in Aethernarkose. Das Thier wird darauf, um Abkühlung zu vermeiden, in den Brutschrank mit 28° C. gesetzt. Nachmittags sind die Reflexe (Patellarreflexe, Abwehrbewegungen auf Kneifen) am Hinterthier vollkommen deutlich; der Hinterkörper ist gelähmt.

3 h. 10—20 m. Injection von 0,08 g Aethylmorphoxylessigsäureester.

3 h. 22 m. Unruhe am Vorderkörper.

3 h. 40 m. Starke klonische Krämpfe des Vorderthieres; Lauf- und Zappelbewegungen der Vorderbeine, mimische und Kaumuskelkrämpfe. Der Hinterkörper absolut ruhig, die Patellar- u. s. w. Reflexe vollständig ungeändert.

3 h. 50 m. Athmungsstillstand, im Anschluss daran in Folge der Erstickung leichte Streckbewegungen der Hinterbeine, die nach künstlicher Athmung sofort wieder aufhören.

3 h. 57 m. Die Krämpfe der Vorderbeine dauern ununterbrochen fort.

3 h. 58 m. Exitus durch Versagen der Athmung.

Section bestätigt die vollständige Durchtrennung des Rückenmarkes in der Höhe des zweiten Brustwirbels.

Dieser, wie mehrere andere Versuche zeigten darnach auf das Deutlichste, dass das Rückenmark am Zustandekommen der Krämpfe vollständig unbetheiligt ist. Damit ergibt sich ein interessanter Gegensatz zum Pikrotoxin, welches nach Luchsinger¹⁾ und Gottlieb²⁾ auch vom Rückenmark aus krampferregende Wirkungen besitzt.

Die nächste Aufgabe war, die Medulla und das Rückenmark gemeinsam vom Gehirn zu trennen.

Versuch II. Kaninchen, 1040 g.

10 h. 30 m. Nach Anlegung der Trachealcantüle Eröffnung des Schädels am Occiput, Freilegung des Kleinhirns und Durchschneidung desselben und des Pons. Dabei starke Bewegung des Thieres, Pupille maximal erweitert, nach Sondirung des Schnittes maximal verengt. Cornealreflex dauernd erloschen.

10 h. 58 m. Spontane Athmung, Reflexe an den Beinen sind ganz deutlich und zwar gesteigert.

11 h. — m. } Injection von je 0,05 g Aethylmorphoxylessigsäureester.

11 h. 20 m. } Darnach keine Krämpfe, Reflexe sind dauernd unver-

11 h. 40 m. } ändert gesteigert.

12 h. 2 m. Thier getödtet. Section: Der Schnitt hat das Kleinhirn und den Pons gerade in der Mitte durchtrennt. Vierhügel und Hirnschenkel ganz unverletzt. Nur auf der linken Seite besteht ganz lateralwärts eine schmale, undurchtrennte Brücke der Kleinhirnhemisphäre. Pons ganz durchschnitten.

Es ergibt sich also, dass im Gegensatz zum Pikrotoxin unsere Substanz auch an der Medulla oblongata nicht angreift. Der nächste Versuch dient der Frage, ob das Grosshirn zum Zustandekommen der Krämpfe nöthig sei.

1) Luchsinger, Pflüger's Archiv Bd. XVI. S. 532. 1878.

2) Gottlieb, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXX. S. 21. 1892.

Versuch III. Kaninchen, 950 g.

3 h. 25 m. Nach Tracheotomie wird in Aethernarkose der Schädel eröffnet und beide Hemisphären mit dem scharfen Löffel abgetragen. Blutung gering. Darnach gute Athmung, Cornealreflex erhalten. Patellarreflexe leicht gesteigert. Anfangs Seitenlage.

3 h. 39 m. 0,1 g Aethylmorphoxylessigsäureester. Das Thier sitzt ganz ruhig.

3 h. 47 m. Typische Krämpfe aller vier Beine, der Gesichtsmuskeln, Kaumuskeln u. s. w.

3 h. 55 m. Thier getödtet. Section: Erhalten sind Medulla, Kleinhirn, Pons, Hirnschenkel, Chiasma, Vierhügel, Thalami optici. Der dritte Ventrikel liegt offen. Der Schnitt geht beiderseits an der lateralen Grenze der Thalami optici schräg von hinten aussen nach vorn innen, so dass vor dem Monroe'schen Loch entsprechend dem Beginn des Balkens noch ein Stück übrig geblieben ist. Beide Hemisphären fehlen vollkommen.

Es zeigt sich also, dass bei einem Thier, dem das Grosshirn extirpirt ist, die charakteristischen Krämpfe trotzdem ausbrechen.

Der nächste Versuch bestätigte das Resultat und zeigte, dass auch noch weitere Theile fehlen können, ohne das Entstehen der Krämpfe zu verhindern.

Versuch IV. Kaninchen, 930 g.

4 h. Eröffnung des Schädels. Abtragung des Grosshirns. Darauf kurzer Shok mit Athmungsstillstand. Künstliche Athmung.

4 h. 30 m. Wieder spontane Athmung. Reflexe in den Beinen deutlich. Allmählich bilden sich deutliche Uhrzeigerbewegungen aus.

4 h. 50 m. Injection von 0,1 g Aethylmorphoxylessigsäureester.

5 h. Mitten aus den Uhrzeigerbewegungen heraus ändert sich das Bild plötzlich und es treten die für das Morphinderivat charakteristischen Krämpfe in heftigster Form auf, so dass sie sich deutlich von den früheren Bewegungen des Thieres unterscheiden.

5 h. 13 m. Thier getödtet. Section: Erhalten ist die Medulla, Pons, Hirnschenkel, Chiasma n. opt., Kleinhirn, Vierhügel. Der Schnitt geht quer durch die Mitte der Thalami optici und des dritten Ventrikels bis unmittelbar vor das Chiasma n. opt. Rechts ist ausser dem halben Thalamus alles entfernt, links ist ein kleiner Theil des Hinterhauptlappens seitlich vom Thalamus erhalten.

Wird also das Grosshirn und der vordere Theil des Thalamus opticus durch einen Schnitt abgetrennt, so treten die Krämpfe trotzdem auf. Weiter mit den Durchschneidungen nach hinten zu gehen, erschien nicht rathsam, da schon in diesem Experiment Zwangsbewegungen aufgetreten waren und zu erwarten war, dass diese nach Durchschneidung der Hirnschenkel derart in den Vordergrund treten würden, dass die Unterscheidung von den hier studirten Krämpfen Schwierigkeiten machte.

Dagegen schien es nöthig zu untersuchen, ob nach Entfernung des Kleinhirns die Erscheinungen sich noch ungeändert einstellen, da Luciani¹⁾ nach Exstirpation des Kleinhirns bei Hunden Zustände beschrieben hat, welche mit den hier studirten einige Aehnlichkeit darbieten.

Versuch V. Kaninchen, 2300 g.

11 h. 30 m. Freilegung des Occiput in Aethernarkose. Abtragung der Prot. occ. ext., Trepanation in der Mittellinie. Entfernung des Kleinhirns von dieser Oeffnung aus durch Excochleation mittels einer Drahtschlinge. Mässige Blutung.

12 h. Thier in Seitenlage, athmet spontan. Alle Reflexe deutlich, keine Zwangsbewegungen.

12 h. 10 m.—12 h. 40 m. Injection von 0,3 g Aethylmorphoxylessigsäureester.

12 h. 44 m. Eintritt typischer Krämpfe, die das Thier vom Tisch schleudern.

Section: In der Trepanationsöffnung kein Blut, sondern etwas Gehirndetritus. Vierhügel, Pons, Medulla und Decke des vierten Ventrikels intact. Vom Wurm fehlt alles bis auf das hinterste Läppchen. Hemisphären ganz entfernt. An den Kleinhirnschenkeln hängen nur spärliche zerfetzte Massen.

Darnach verhindert Kleinhirnexstirpation das Auftreten der Krämpfe nicht.

Die Durchschneidungsversuche haben somit gezeigt, dass ein Schnitt mitten durch die Brücke genügt, um die Wirkung unserer Substanz zu verhindern; dass dagegen deutliche Krämpfe auftreten, wenn der Hirnstamm bis zur Mitte der Thalami opt. erhalten ist. Wir werden deshalb den Angriffspunkt in den Hirnstamm verlegen. Rückenmark, Medulla oblongata und Kleinhirn sind an der Entstehung dieser Krämpfe unbetheiligt.

Binswanger²⁾ hat nun bei Kaninchen im vorderen Haubentheile der Brücke Centren nachgewiesen, bei deren Reizung ebensoleche associirte Bewegungen (Lauf-, Tret-, Stoss-, Schlag- und Trampelbewegungen) heftigster Art ausgelöst werden, wie in unseren Giftversuchen. Binswanger resumirt: „Diese Reflexcentren der Brücke besitzen die Bedeutung einer Sammelstation der Niveaucentren des Rückenmarks, sie dienen der Vermittelung umfassender associirter Bewegungen. Die Bezeichnung ‚Krampf‘centren entspricht sicherlich nicht der physiologischen Stellung derselben. Es ist da-

1) Luciani, Das Kleinhirn. Leipzig 1893.

2) Binswanger, Archiv für Psychiatrie Bd. XIX. S. 759. 1888.

mit nicht ausgeschlossen, dass unter bestimmten Voraussetzungen bei dem Vorhandensein einer pathologisch gesteigerten Erregbarkeit oder durch abnorme Reize die Erregung dieser Centren zu ausgebreiteten Krampfbewegungen führt. Nur in letzterem Sinne kann die Bezeichnung ‚Krampfcentren‘ beibehalten werden.“

Ein solcher „abnormer Reiz“ scheint durch die untersuchten Substanzen in der That ausgeübt zu werden, entweder auf genau dieselben Centren, die Binswanger feststellte, oder auf ähnliche im Mittelhirn gelegene. Die danach auftretenden Krampfbewegungen zeigen genau den Character gut associirter Bewegungen, wie sie der genannte Autor feststellte, und haben ihren Angriffspunkt in demselben Nervengebiete.

Zusammenfassung.

1. Während die Morphoxylessigsäure und ihre Homologen relativ ungiftige Körper sind, stellen ihre Methyl- und Aethylester heftige Krampfgifte dar, welche bei Fröschen und Säugethieren pikrotoxin-ähnliche Convulsionen erzeugen.

2. Während beim Frosch das Rückenmark an der Giftwirkung mit betheiligt ist, werden beim Kaninchen Rückenmark, Medulla, Gross- und Kleinhirn nicht afficirt. Der alleinige Angriffspunkt der charakteristischen Krampfwirkung liegt im Hirnstamm.