XI.

Mittheilungen aus dem pharmakologischen Experimentalcursus von Prof. Th. Husemann in Göttingen.

3.

Ueber einige Herzgifte.

Zum Theil nach Versuchen

Von

Dr. med. Adolf König
aus Witten.

Die Zahl der sogenannten Herzgifte, d. h. derjenigen toxischen Substanzen, welche nach Art des Digitalins auf das Herz wirken und schliesslich in der Regel systolischen Herzstillstand hervorrufen, ist bis jetzt eine verhältnissmässig geringe, obschon die ausgedehnteren Untersuchungen auf pharmakologischem Gebiete in der neueren Zeit die Reihe der Herzgifte einigermassen vermehrt haben. Ich erinnere nur an das Pfeilgift Ine oder Kombi, an das Helleborin und Convallarin, endlich an die verschiedenen neuen Digitalisstoffe, welche im Laufe des letzten Decenniums als Herzgifte erkannt worden sind. Hierzu kommt aus allerneuester Zeit die Mancônerinde aus Guinea, die als Pfeilgift und Ordeal benutzte Rinde eines Baumes aus der Familie der Leguminosen, Erythrophloeum Guineense, welche nach Versuchen von Gallois und Hardy ¹⁾ nach Art des Fingerhuts wirkt.

Einige zum Theil von mir allein, zum Theil in Gemeinschaft mit Herrn Dr. med. König angestellte Experimentaluntersuchungen liefern ein weiteres Contingent zu der in Frage stehenden Abtheilung der Gifte, und machen die Vermuthung rege, dass noch eine grössere Anzahl von Herzgiften im Pflanzenreiche verbreitet sind. Möglicher-

1) Journ. de Pharm. et de Chim. 1875. Sept. p. 218.

weise geben diese Versuche auch einen Anhaltspunkt dafür, in welchen Pflanzenfamilien man diese Stoffe vorzugsweise zu suchen haben wird. Denn wenn auch anscheinend die Herzgifte in sehr verschiedenen Pflanzenfamilien vorkommen, welche in den Systemen der Botaniker durch weite Zwischenräume getrennt sind, so gibt es doch wenigstens eine Pflanzenfamilie, welche in verschiedenen ihrer Repräsentanten differente Herzgifte entwickelt und gerade in Bezug auf diese Familie, aus welcher schon früher systolischen Herzstillstand veranlassende Giftpflanzen bekannt waren, bringen meine Versuche eine neue Pflanze, welche dieser Kategorie angehört, zur Kenntniss. Die betreffende Familie ist die der *Apocynen*, deren vorzugsweise in tropischen Ländern verbreitete Angehörige sich im Allgemeinen durch einen reichen Gehalt an stark wirkenden Principien auszeichnen und von denen viele zu den in sehr geringen Mengen deleteren Giften gehören. Dass die giftigen Apocynen nicht sämmtlich Herzgifte sind, ist eine bekannte Thatsache. Ich habe bereits bei einer früheren Gelegenheit ¹⁾ die Thatsachen zusammengestellt, welche darthun, dass gerade die Familie der Apocynen Gifte der verschiedensten Kategorien einschliesst. Ich habe selbst durch Versuche mit dem Samen von *Wrightia antidysenterica* den Beweis geliefert, dass die Apocynen auch Repräsentanten enthalten, welche auf das Gehirn und die Medulla oblongata vorzugsweise wirken. Bei manchen anderen scheint das Nervensystem überall nicht oder doch nur in untergeordneter Art in Mitleidenschaft gezogen zu werden; bei vielen sind die Wirkungen bisher nur in ungenügender Weise bekannt. Ganz gewiss aber ist, und durch die Untersuchungen der bewährtesten Autoritäten festgestellt, dass mindestens drei Apocynen exquisite Herzgifte sind, oder doch enthalten. Dahin gehört zunächst der mit der vorhin erwähnten *Wrightia antidysenterica* in botanischer Hinsicht so nahe verwandte *Oleander*, ferner die auf Madagascar und anderen Inseln der Südküste von Afrika einheimische *Tanghinia venenifera* Du Petit Thouart, deren Samen nach Art der Calabarbohne zu Gottesgerichten benutzt werden, endlich die Mutterpflanze des afrikanischen Pfeilgiftes *Iné* oder *Kombi*, als welches *Strophanthus hispidus* DC. erkannt worden ist. Zu diesen kommt nach meiner Untersuchung noch eine vierte Apocynen-species hinzu, deren Giftigkeit zwar schon längere Zeit bekannt ist, ohne dass man jedoch die Art und Weise der Wirkung genau präcisiren konnte. Es ist dies *Thevetia neriifolia* Jussieu (*Cer-*

1) Hannöversche Zeitschr. f. Medicin. 1865. H. VI. S. 557.

bera *Thevetia* L.), der Ahovaibaum der Antillen, welcher ursprünglich auf den westindischen Inseln und in einzelnen Theilen von Südamerika einheimisch, in Ostindien cultivirt ist. Es ist ein strauchartiger Baum mit wechselständigen linearen Blättern und gelben Blüten und einer fast trockenen Steinfrucht, welche ein oder zwei stumpfeckige Kerne enthält. Eine Abbildung der Pflanze und der Frucht findet sich in der *Flore méd. pittoresque et médicale des Antilles* von C. Descourtilz, T. III. Pl. 158, wo die Pflanze den corrosiven Giften beigezählt wird. Die Giftigkeit knüpft sich besonders an die Samen, welche von den Indianern zu Klappern und Schellen, die sie an ihren Gürteln als Zierrath befestigen, benutzt werden. Descourtilz bezeichnet die Rinde des Strauches als drastisch, die Früchte als brechenenerregend, im Uebrigen alle Theile des Gewächses als giftig. Er selbst beobachtete eine Vergiftung an einem jungen Neger, welcher ihn auf der Jagd begleitete und die grünen Früchte verzehrte. Es trat danach ein schwacher und wurmförmiger Puls, Nausea und Frostschauder, Delirium und andere nervöse Symptome ein; der Kranke weinte und lachte unwillkürlich durch einander, unregelmässige Krämpfe entwickelten sich, dann kam es zu ausserordentlich ausgesprochener Agitation, mit Singen, Schreien und Lärmen, endlich zu einem ruhigeren Zustande mit starrem und stierem Blicke und zu Flockenlesen. Trotz des entwickelten Koma gelang es durch Anwendung eines Brechmittels den Kranken zu retten. Von Descourtilz rührt auch die Angabe her, dass die Neger ein Extract der Pflanze zu 2 Gran als Mittel gegen Wechselfieber benutzen. Die noch in manchen neueren Büchern, z. B. Rosenthal's *Synopsis plantarum diaphoricarum* sich findende Notiz, dass die Samen ein vorzügliches Mittel gegen den Biss giftiger Schlangen seien, beruht, wie Descourtilz nachweist, auf einer Verwechslung mit anderen nicht giftigen Samen.

Ausser Descourtilz hat Ricord Madiana eigene Erfahrungen über das Gift. Ich entnehme dem *Traité de toxicologie* von Galtier die Angabe, dass der letztgenannte Autor nach einer Emulsion, die mit einem Kerne bereitet war, den Tod eines Hundes im Verlaufe von 25 Min. eintreten sah. Heftiges Zittern, Krämpfe und endlich vollständige Lähmung gingen demselben voraus.

Genau 30 Jahre später, nämlich in das Jahr 1857, fällt die Beobachtung einer Vergiftung von zwei Knaben durch den Genuss der Samenkerne von *Thevetia neriifolia*, welche von Balfour und Douglas Maclagan im *Edinburgh medic. Journ.*, June, p. 1094 beschrieben wurde. Die Vergiftung ereignete sich in Ostindien und

betrifft den Sohn des erstgenannten Arztes und einen andern Knaben, welche nach dem Verzehren von etwa einer ganzen Nuss gleichzeitig von Erbrechen ergriffen wurden, das trotz Anwendung von Brausepulvern sich wiederholte. Dazu kam Schlafneigung, doch wurde die ruhige Lage der Kinder alle 3—5 Min. durch die Entleerung eines Mund voll von schaumigem Schleim unterbrochen; ausserdem traten zwei- bis dreimal Stuhlentleerungen und wiederholt Erbrechen ein. Die Haut war kalt und feucht, die Zunge rein, der Puls war langsam und schwach. Bei dem einen Knaben betrug er 60, bei dem andern etwa 70 in der Minute. Beide Knaben genasen. Als besonders auffallend wird der Act des Erbrechens bezeichnet, indem dasselbe in keiner Weise von Würgen begleitet war, vielmehr die jedesmalige Entleerung ohne besondere Belästigung des Patienten in einem Strahle erfolgte. Bemerkenswerth ist, dass an dem einen Knaben, welcher an Intermittens litt, kein Fieberanfall wiederkehrte, wonach die eben erwähnte Angabe von Descourtilz — offenbar ist letztere die originelle Notiz, auf welche die gewöhnlich citirten Angaben von O. Shaugnessy, Lindley, Guibourt sich stützen — eine Bestätigung erfährt. Ein gebräuchliches Fiebermittel sind aber die betreffenden Samenkerne in Ostindien nicht geworden und in der Pharmacographia finden dieselben nicht einmal Erwähnung.

Diese wenigen Erfahrungen über die Wirkung der einzelnen Theile von *Thevetia neriifolia* lassen es nicht zu, der Pflanze eine bestimmte Stellung unter den Giften zu geben. Man ist versucht, an eine gemischte irritirende und cerebrospinale Action zu denken.

Descourtilz bezeichnet die Pflanze geradezu als *Poison corrosif*, obschon in seiner eigenen Beobachtung die Symptome centraler und spinaler Reizung ganz besonders ausgesprochen erscheinen. Eine Andeutung auf das Ergriffensein des Herzens findet sich in der starken Pulsverlangsamung bei Balfour's Patienten, doch wird Niemand, welcher die exquisit niedrigen Pulszahlen bei Morphinumvergiftungen kennt, aus Balfour's Beobachtung den Schluss ziehen wollen, dass *Thevetia* ein Herzgift sei.

In den Früchten der fraglichen Pflanze, welche auf Java ausserordentlich häufig vorkommt und das ganze Jahr mit Blumen und Früchten bedeckt erscheint, entdeckte De Vrij ein eigenthümliches Glykosid, von welchem sich in den ausgepressten Oelkuchen etwas mehr als 4 pCt. findet. Dieses Glykosid ist später von Hrn. Prof. C. Blas in Löwen genauer untersucht worden¹⁾ und hat den Namen

1) Neues Jahrbuch f. Pharmacie 31. S. 1. 1854.

Thevetin erhalten. Nach der Analyse von reinem Thevetin, das bei einer Temperatur von 110° getrocknet war, entspricht dasselbe der Formel: $\text{C}_{54}\text{H}_{84}\text{O}_{24}$ und spaltet sich beim Kochen mit verdünnter Salpetersäure oder Salzsäure, am besten in hermetisch verschlossenen Röhren, in Glykose und Theveresin nach der Gleichung: $\text{C}_{54}\text{H}_{84}\text{O}_{24} = \text{C}_{48}\text{H}_{70}\text{O}_{17} + \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + \text{H}_2\text{O}$. Das Thevetin ist identisch mit dem von Oudemans als Cerberin bezeichneten Glykosid, welches sich allmählich aus der Lösung des Oeles der sehr bitteren Samen von *Cerbera Odallam* Ham., des javanischen Mangas oder Harzbaumes, ausscheidet, und es liegt die Vermuthung nahe, dass es sich auch in anderen Cerberaarten findet. Es bildet ein weisses aus kleinen Krystallblättchen zusammengesetztes Pulver ohne Geruch und von schwach bitterem Geschmack, welches etwa bei 170° schmilzt und sich in höherer Temperatur zersetzt. Bei 14° erfordert es zur Auflösung 122 Th. destillirten Wassers. Reichlicher wird es von kochendem Wasser gelöst, ebenso von verdünntem und concentrirtem Weingeist, sowie in Essigsäure, dagegen nicht in Aether. Von Metallsalzen werden Thevetinlösungen nicht gefällt. Concentrirte Schwefelsäure löst das Thevetin mit rothbrauner, bald in Kirschroth und in einigen Stunden in Violett übergehender Farbe. — Das Theveresin scheidet sich beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure als harzartiger Niederschlag ab, welcher nach wiederholter Reinigung ein weisses, leicht zusammenklebendes Pulver bildet. Es schmilzt bei 140° und zersetzt sich in höherer Temperatur. Es ist geruchlos, von schwach bitterem Geschmack und in kaltem Wasser fast unlöslich, in kochendem Wasser schmilzt es und löst sich dann in geringer Quantität, um sich beim Erkalten wieder in kleinen Schuppen und Flocken auszuschcheiden. In Alkohol löst es sich leicht, in Aether äusserst schwierig. Die Lösungen schmecken analog denen des Thevetins bitter und reagiren neutral. Theveresin zeigt in concentrirter Schwefelsäure dieselbe Reaction wie Thevetin, nur ist die Färbung intensiver. In kaustischen Alkalien löst sich Theveresin mit gelber Farbe.

Blas hat sowohl mit dem Thevetin als mit dem Theveresin einige Versuche an Thieren angestellt, welche die grosse Giftigkeit beider Stoffe darthun. Blas gelangt dabei zu dem Schlusse, dass die Wirkung beider Körper einander sehr nahe stehe, jedoch auch einzelne Differenzen zeige. Theveresin verursache weder Speichelabsonderung noch Diarrhöe und fast gar kein Erbrechen, auch wirke es verhältnissmässig weniger entzündungserregend als das erstere, es sei mehr narkotisch als Thevetin, welches übrigens ebenfalls zu den

narkotischen Giften gehöre. Blas spricht ferner die Ansicht aus, dass das Thevetin im Magen durch die Säure des Magensaftes sich in Theveresin und Zucker spalte, doch konnte er im Urin Glykose nicht nachweisen. Ebenso gab das letztere Secret negatives Resultat auf Thevetin und Theveresin, während Thevetin im Erbrochenen und in der Leber, in letzterer in verhältnissmässig grosser Quantität, nachgewiesen wurde. Ich erlaube mir, die bei uns wenig bekannt gewordenen Versuche von Blas in gedrängtester Kürze mitzutheilen.

Versuch 1. Interne Application von 0,5 gepulvertem Thevetin bei einem Hunde von mittlerer Grösse. Nach 20 M. ziemlich bedeutende Speichelabsonderung; Unruhe, wiederholtes Niederlegen, Brechneigung, Wimmern; nach 30 Min. Erbrechen von gelblicher Farbe, Entleerung von flüssigem Koth, Thier anscheinend sehr ermüdet, jedoch auf Geräusche horchend; nach 2 Stunden wiederum heftige Entleerungen nach unten und oben, auch starker Urinabgang. Das Versuchsthier liegt ruhig am Ofen und zittert beständig; es ist im Stande zu stehen und zu gehen, wenn man es dazu nöthigt. Speichelfluss mit verminderter Intensität bis zum Tode fortdauernd; von Zeit zu Zeit wimmerndes Geheul und Entleerung, Pupillen im Verlaufe der Vergiftung nicht verändert, Tod nach $5\frac{1}{2}$ Stunden ohne vorausgehende Convulsionen.

Versuch 2. Interne Application von 0,05 Thevetin bei einem Hunde von mittlerer Grösse. In der ersten Stunde, mit Ausnahme von leichten Schauern, die ihn bisweilen überliefen, nichts Bemerkenswerthes. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunde Erbrechen des ganzen Mageninhalts, wonach das Thier still und hinfällig wird, aus der eingenommenen Lage erhebt sich der Hund bisweilen spontan, um langsam einige Schritte zu machen. Speichelabsonderung mässig; jeder Athemzug von deutlich vernehmbarem Zischen begleitet; das Thier will keine Nahrung und kein Wasser nehmen; keine Pupillenveränderung; Entleerung flüssiger Excremente. Das Thier verharrt im apathischen und anscheinend schlaftrunkenen Zustande bis zu dem $8\frac{1}{2}$ Stunden nach der Vergiftung erfolgenden Tode.

Versuch 3. Interne Application von 0,3 Thevetin bei einer mittelhohen Hündin. Bald darauf ziemlich reichliche Speichelabsonderung und Drang zum Erbrechen; „das Thier schnaubt, als ob es stark gelaufen wäre, bleibt aufrecht stehen, erbricht sich nicht und ist ohne jegliche Bewegung.“ Am folgenden Morgen Abneigung gegen Speise und Trank, später Erbrechen. Um 9 Uhr Morgens werden dem Thierte noch weitere 0,5 Thevetin beigebracht, worauf sofort reichliche Speichelabsonderung und Auswurf von weisslichem Schleim, nach einer Stunde Erbrechen, in 10 Min. sich dreimal wiederholend, erfolgt; schwaches Zittern der Hinterextremitäten, Winseln. Nach 2 Stunden legt sich das Thier nieder, erbricht noch einmal, zittert heftig am ganzen Körper; Sensibilität überall erhalten, Bewusstsein vorhanden, so dass das Thier mit dem Blicke alle Bewegungen verfolgt. Nach 5 Stunden flüssige Entleerung und Urinabgang; $\frac{1}{2}$ Stunde später steigt das Thier auf ein Brett, legt sich nieder und ist todt. Section: Gehirn von schwachrother Färbung, sonst nor-

mal. Luftröhre am unteren Ende mit Schaum angefüllt; Lungensubstanz brüchig. Rechte Herzkammer fast leer, linke mit flüssigem Blute angefüllt. Im Magen gelbliche Flüssigkeit; Magenschleimhaut dichte Falten von violettrothlicher Färbung zeigend; die übrigen Theile des Tractus normal, ebenso Milz und Nieren. Leber stark angeschwollen, Harnblase mit normal aussehendem Urin angefüllt.

Versuch 4. (Theveresinversuch.) Interne Application von 0,05 Theveresin bei einem Hunde mittlerer Grösse. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde Erbrechen, welches in intensiver Weise sich $\frac{1}{2}$ Stunde später wiederholt. Von da ab legt sich der Hund nieder, erhebt sich, wenn man ihn dazu zwingt, nur langsam, ist schlaftrunken, antwortet durch keine Bewegung auf absichtlich gemachte Geräusche, ist steif in den Gliedern, Pupillen normal. In dem gedachten Zustande verharret der Hund den ganzen Abend, nur zuweilen leise knurrend und ohne sich zu wehren oder aufzustehen, wenn man ihn stösst. 3 Stunden nach der Vergiftung erhebt er sich noch einmal langsam und kauert mit gesenktem Kopfe an derselben Stelle nieder. Am folgenden Morgen sind die Glieder vollständig steif und das Thier gibt kein Lebenszeichen von sich; an der Luft erholt es sich etwas, so dass es die Augen öffnet und den Versuch, sich zu erheben, macht. Der Tod erfolgt im anscheinend völlig gelähmten Zustande 17 $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Vergiftung. Speichelfluss trat im ganzen Verlaufe des Versuches nicht ein, ebensowenig Entleerung von Koth und Harn. Sectionsresultate im Ganzen die nämlichen wie bei den mit Thevetin vergifteten Hunden, doch war der Magen weniger roth und die linke Herzkammer enthielt viel weniger Blut. Harnblase gefüllt, Harn von normaler Beschaffenheit. Erwähnung verdient, dass in Versuchen 2 und 4 die benutzten Versuchsthiere mehrere Stunden vorher keine Nahrung zu sich genommen hatten, während in Versuch 1 der Hund 10 Min. vorher gefressen hatte.

Wer mit der Symptomatologie der durch Herzgifte hervorgerufenen Intoxicationen vertraut ist, wird aus den mitgetheilten Vergiftungserscheinungen leicht den Schluss ziehen, dass sowohl das Thevetin als das Theveresin recht wohl zu den Herzgiften gehören können und dass es kein anderes Vergiftungsbild gibt, welches in so ausgesprochener Weise Aehnlichkeit mit ersterem zeigt, wie das durch Digitalin, Helleborein oder analoge Stoffe bei Hunden hervorgerufene. Das Bild dieser Vergiftung setzt sich in der Regel zusammen aus wiederholten Anfällen von Erbrechen, welche hie und da, jedoch nicht constant, mit flüssigen Defäcationen und profuser Speichelabsonderung verbunden sind; dazu kommt grosse Schwäche der Musculatur, welche die Thiere bald nöthigt die liegende Stellung einzunehmen, aus welcher sie sich nur selten spontan erheben, wenn z. B. Brechneigung dies nothwendig macht, während die cerebralen Thätigkeiten in der Regel vollständig intact sind und die Thiere, wenigstens im Anfange der Vergiftung, auf Anrufen hören und die äusseren

Vorgänge beachten. Später — die Zeitverhältnisse schwanken nach der Grösse der Dosis — nimmt die Muskelschwäche immer zu und es kommt dann zu einem Zustande von Adynamie, wo das Thier mit geschlossenen Augen daliegt und den Eindruck eines in Schlummersucht versunkenen, an narkotischer Vergiftung leidenden Thieres darbietet. Dyspnoëtische Erscheinungen sind bei Herzgiften constant, während die Pupille in der Regel bis zum Tode die normale Beschaffenheit zeigt. Zittern der Muskeln ist eine weitere constante Erscheinung, die schon frühzeitig vorkommt, während eigentliche Krämpfe fehlen, oder doch nur unter bestimmten Bedingungen kurz vor dem Tode eintreten. Man wird beim genaueren Studium der Mittheilungen von Blas weder eine der für Herzgifte charakteristischen Erscheinungen vermissen, noch in dem Verlaufe der Vergiftung mit Thevetin und Theveresin derartige Unterschiede erkennen, dass es möglich wäre, diese beiden Vergiftungen so zu trennen, dass die Theveresinvergiftung etwa der rein narkotischen Intoxication, die Thevetinvergiftung der Intoxication mit Herzgiften zuzuzählen wäre. Blas hat als Differenz theils die starke Schlummersucht, theils den Mangel des Speichelflusses und der Diarrhöe bei der Vergiftung mit Theveresin hervorgehoben; auch das geringe Erbrechen bei derselben gilt ihm als ein zur differentiellen Diagnose zu benutzender Umstand. Alle diese Momente aber sind keineswegs conclusent; denn keines derselben ist für die Vergiftung durch sog. Herzgifte pathognomonisch; vielmehr findet gerade in Bezug auf den Ptyalismus und auf die Entleerungen nach unten fast bei jedem einzelnen Versuchsthier eine Verschiedenheit statt. Blas selbst führt in seinem zweiten Versuche mit Thevetin wörtlich an: „Speichel wird wenig abgesondert“ und zeigt dadurch, dass auch in Bezug auf das Thevetin Fälle vorkommen können, in denen vom Ptyalismus keine Rede ist. Derselbe Fall beweist auch, dass beim Thevetin wiederholtes Erbrechen gar nicht vorzukommen braucht. Der Versuch redet nur von einem einzigen Anfalle von Vomitus, während in dem Theveresinversuche wenigstens zweimal heftiges Erbrechen erfolgte. Ueberhaupt haben der Theveresinversuch und Versuch 2 der Thevetinversuche eine überraschende Aehnlichkeit, denn auch in letzterem findet sich die anscheinende Schlaftrunkenheit ausdrücklich hervorgehoben. Den Grund dieser Aehnlichkeit der Symptome kann man meines Erachtens in dem Umstande finden, dass beide Versuchsthier verhältnissmässig lange Zeit vor dem Versuche keine Nahrung zu sich genommen hatten, in Folge wovon trotz der scheinbar geringen Giftmenge eine relativ grosse Quantität in die Circulation aufgenom-

men wurde. Ferner trug der Umstand, dass in beiden sehr wenig erbrochen wurde, offenbar dazu bei, die neurotischen Symptome in vollendeterer Form zur Erscheinung gelangen zu lassen, da fort-dauernd von der Magenschleimhaut die vorhandenen Giftresiduen, welche in den übrigen Fällen durch die wiederholte Emese theilweise beseitigt wurden, zur Resorption gelangen konnten. Es ist somit meines Erachtens nicht nothwendig, eine besondere Differenz der Wirkung des Thevetins und Theveresins aus den Versuchen von Blas zu folgern, in Bezug auf welche letzteren ich übrigens ausdrücklich betonen will, dass dieselben nicht in der Absicht angestellt sind, um eine genaue physiologische Wirkung des Thevetins und Theveresins zu eruiiren, sondern um die Versuchsthiere zu chemischen Zwecken zu benutzen, d. h. um den Nachweis der beiden Gifte in den Secreten zu ermöglichen. In Folge davon hat Blas auch nur von zwei Fällen, nämlich im dritten Thevetinversuch und im Theveresinversuch, vollständige Sectionen gemacht, aber selbst diese wenigen Sectionen genügen, um den aus den Symptomen zu ziehenden Schluss, dass es sich wahrscheinlich um Herzgifte handele, zu bestätigen. Offenbar war bei dem Thevetinversuche der Füllungszustand der einzelnen Herzhälften ein abnormer und wenn beim Theveresinversuche hervorgehoben wird, dass diese Abnormität nicht in gleichem Maasse sich gezeigt habe, ist daraus doch nicht der Schluss erlaubt, dass das Theveresin in anderer Richtung wirke wie das Thevetin. Der Sectionsbefund bei letzterem deutet mit ziemlicher Bestimmtheit auf systolischen Herzstillstand hin. War ein solcher beim Theveresin nicht vorhanden, so dürfen wir nicht aus dem Auge verlieren, dass es sich um einen einzigen Thierversuch handelt, welcher nach unseren Erfahrungen über Herzgifte, die mit den von Böhm, Schmiedeberg und Koppe u. A. erhaltenen Resultaten übereinstimmen, recht wohl einen diastolischen Herzstillstand darbieten konnte, da das Vorkommen eines solchen bei exquisiten Herzgiften nicht abgeleugnet werden kann und selbst nicht einmal gerade zu den Seltenheiten gehört. Unbedingt aber findet in Bezug auf das Thevetin der aus dem Gesamtbilde der von Blas beobachteten Vergiftungserscheinungen gezogene Schluss, dass es sich um ein nach Art des Digitalins wirkendes Gift handele, eine gewisse Stütze.

Von der Richtigkeit der eben vorgetragenen Erwägungen mich zu überzeugen, hat mich Herr Prof. Blas durch freundliche Uebersendung des zu einigen Versuchen ausreichenden Materials in den Stand gesetzt. Die Resultate der damit angestellten Versuche sollen

im Folgenden mitgetheilt werden. Dieselben sind an Fröschen und Kaninchen ausgeführt, da zur Anwendung grösserer Versuchsreihen an voluminösen Thieren die Menge der Gifte nicht ausgereicht haben würde. Ein Theil der auf das Theveresin bezüglichen Froschversuche ist in der Dissertation von Adolf König¹⁾ publicirt. Bei den Untersuchungen wurde durchgängig die subcutane Methode benutzt, um die von Blas vermuthete Spaltung des Thevetin in Theveresin und Glykose durch die Einwirkung der Säure des Magensaftes zu vermeiden. Im Uebrigen waren für die Bevorzugung der Subcutanapplication die bereits früher in dieser Zeitschrift²⁾ entwickelten Gründe maassgebend. Die Application geschah in wässriger Lösung. Beim Thevetin, dessen Löslichkeit in Wasser eine grössere ist, wurde wässrige Solution ausschliesslich benutzt; bei dem schwerlöslichen Theveresin recurirten wir einige Male auf spirituöse Lösung, wofür der Grund weiter unten auseinander gesetzt werden wird.

Betrachten wir zunächst die Versuche mit Thevetin, so erweist sich dieses Glykosid sowohl für Frösche als für Kaninchen in sehr kleinen Mengen als tödtliches Gift. Das uns zu Gebote stehende Material reichte zwar nicht aus, eine derartige Anzahl von Versuchen zu machen, um über die minimale letale Dosis ein vollkommen sicheres Urtheil zu erhalten. So viel aber können wir als sicher behaupten, dass es den gewöhnlichen unreinen Digitalinsorten des Handels in seiner Wirksamkeit gleich kommt und dass es in der Dosis von 3—4 Cgrm. den Tod von Kaninchen von 1600 Grm. Schwere in 2—3 Stunden zu bewirken im Stande ist.

Die Erscheinungen der Vergiftung bei Kaninchen differiren von den durch Blas bei Hunden beobachteten nur insoweit, als die erstgenannten Versuchsthiere einmal aus bekannten Gründen nicht erbrochen, dann aber auch niemals so bedeutende Vermehrung der Speichelsecretion zeigen, wie sie nach Blas' Experimenten bei Hunden vorkommt. Defäcation wurde allerdings im Laufe der Vergiftung mehrfach beobachtet, jedoch keine Diarrhöe. Die Diurese war in keiner Weise auffallend vermehrt. Das auffälligste Vergiftungssymptom bei Kaninchen war stets die Verminderung der Pulsfrequenz mit Irregularität des Herzschlages, neben welchem Dyspnoe von grosser Intensität und allmählich zunehmende Lähmung in den Vordergrund treten. Die Gehirnthätigkeit bleibt ausserordentlich

1) Einige Untersuchungen über die Wirkungsart des Extractum Scillae, Scillitin und Theveresin. Göttingen 1875.

2) Band IV. H. 4. S. 313.

lange erhalten; selbst wenn das Thier bereits die Seitenlage eingenommen hat, reagirt es noch auf Schall- und Gesichtseindrücke. Die Athemnoth kommt weniger in der ersten Zeit der Parese, wo das Thier die Bauchlage einnimmt, ausgesprochen später, wenn die Seitenlage eingenommen wird, zu Stande. Die Respiration erscheint dann gleichzeitig langsam und insufficient. Der Herzschlag ist anfangs entschieden verstärkt, im späteren Verlaufe der Vergiftung oft ganz ausserordentlich gesunken, oft mehrere Secunden aussetzend. Eine besondere Veränderung der Pupille war bei der Intoxication nicht bemerkbar. Voraufgehen von Convulsionen vor dem Tode wurde nicht beobachtet. Der Herzstillstand war manchmal ein exquisit systolischer, so dass der linke Ventrikel stark contrahirt und der rechte Vorhof mit dunklem, flüssigem Blute gefüllt war, doch kommen auch exquisit diastolische Stillstände vor. Wurde nach dem Erlöschen der Herzthätigkeit, welche stets eher als die Respiration cessirte, die Section sofort gemacht, so reagirte das Herz nicht mehr auf direct applicirte starke mechanische Reize, und durch Reizung des Vagus konnte bei systolischem Stillstande eine Dilatation nicht hervorgebracht werden. Zu dieser Zeit waren dagegen die Muskeln der Extremitäten und des Rumpfes noch reizbar und reagirten sowohl auf directen elektrischen Reiz als bei Reizung der Nerven. Ob die Muskelcontractilität und Nervenirritabilität vermindert war, wie es nach Analogie mit Digitoxin¹⁾ sowohl beim lebenden Thiere als kurz nach dem Tode anzunehmen ist, kann ich mit absoluter Gewissheit nicht sagen, da zur genaueren Ermittlung dieser Verhältnisse einschlägige Versuche nicht angestellt wurden, doch waren die durch die Elektrizität hervorgerufenen Zuckungen allem Anscheine nach schwächer als in der Norm. Im Uebrigen war der Sectionsbefund ohne sonderliche Bedeutung.

Erwähnen muss ich noch, dass bei Thieren, welche die Vergiftung mit Thevetin überstanden, sich regelmässig an der Applicationsstelle Bildung von abscedirenden Bindegewebsknoten zeigte. Es stimmt dies mit den Beobachtungen von Blas, welcher geradezu dem Thevetin eine irritirende Action auf den Magen zuschreibt. Die blauviolette Färbung der Magenschleimhaut in dem Sectionsprotokoll von Blas braucht freilich nicht Zeichen von Entzündung zu sein, sondern könnte möglicherweise auch als Folge der überaus starken Brechanstrengungen gedeutet werden, die zu Rupturen von Gefässen und Austritt von Blut unterhalb der Schleimhaut führen konnten.

1) Vgl. dieses Archiv Bd. III. H. 3 u. 4. S. 287.

Wahrscheinlicher ist es indessen, dass es sich um erethistische Prozesse handelt, denn wir sehen solche in entschiedener Weise auch bei Subcutaninjection von Thevetinlösung am Oberschenkel von Fröschen hervortreten, indem sich an der Injectionsstelle um dieselbe herum sehr rasch starke Injection und rosenrothe Färbung entwickelt.

Ehe ich die Froschversuche bespreche, muss ich die Temperaturverhältnisse noch kurz erwähnen, welche beim Kaninchen beobachtet wurden. Messungen im Rectum, unter den bekannten Cautelen mit zuverlässigen Thermometern ausgeführt, ergaben mit Bestimmtheit, dass das Thevetin keine Herabsetzung der Temperatur bewirkt und sich in dieser Beziehung dem Digitalin und einigen anderen Herzgiften anschliesst. Die erhaltenen Zahlen lassen eher eine Steigerung als eine Abnahme der Eigenwärme erkennen und bisweilen ging der höchste Stand der Temperatur während der Thevetinwirkung über die Grenzen der Schwankungen hinaus, welche beim normalen Thiere beobachtet waren. Es geht nicht wohl an, diese Steigerungen in genetischen Zusammenhang zu setzen mit der entzündlichen Reizung des Unterhautbindegewebes, da auch bei rasch tödtlich verlaufener Thevetinvergiftung Temperatursteigerung vorkommt. Ein eigentliches Antipyreticum ist Thevetin bestimmt nicht, denn auf die postmortale Temperatursteigerung scheint es völlig ohne Einfluss zu sein.

Auf Frösche (*Rana temporaria*) wirkt Thevetin zu jeder Jahreszeit in intensivster Weise giftig. Die Giftigkeit ist auch hier etwa der der käuflichen Digitalinsorten gleich und kann man 1—3 Mgm. als diejenige Giftmenge bezeichnen, welche in der Regel den für das Thevetin in gleicher Weise wie für das Digitalin charakteristischen systolischen Herzstillstand bewirkt. Das Bild der Digitalinwirkung zeigt sich beim Thevetin in ausgeprägteste Weise. Unregelmässige und vermehrte Respirationen leiten die Intoxicationsercheinungen ein und gehen dem Herzstillstande voraus, welcher je nach der Dosis oder nach der Grösse des angewandten Versuchstieres in verschieden langer Zeit vor dem Erlöschen der Respiration erfolgt. Wir haben uns wiederholt überzeugt, dass, sobald dieser Herzstillstand eingetreten, den die Füllung der Vorhöfe mit dunklem Blute und die Blässe und Blutleere des Ventrikels charakterisirt, die Reizbarkeit des Herzens vollständig vernichtet ist, so dass selbst unter der Einwirkung sehr starker elektrischer Ströme keine Contraction bewirkt werden kann. Ebensowenig vermögen mechanische oder andere Reize eine Zusammenziehung hervorzurufen. Zu dieser Zeit sind das

Rückenmark, die peripherischen Nerven und die Muskeln der Extremitäten noch elektrisch reizbar und es kann vorkommen, dass die Versuchsthiere noch längere Zeit nach dem Herzstillstande lebhaft Willkürbewegungen ausführen. Letztere bleiben freilich aus, wenn man in beide Hinterextremitäten injicirt, wie dies in einigen Versuchen geschah. Bei derartigen Versuchsthiere ist aber auch schon vor dem Eintritte des Stillstandes des Herzens die Bewegung der Hinterbeine eine mangelhafte, indem die so behandelten Frösche die Hinterextremitäten stets in auffälliger Weise nachschleppen und namentlich keine Sprünge mehr ausführen. Es kann dies seinen Grund in zwei Umständen haben: einmal kann die mit der durch die Injectionsröthe an der Einstichstelle sich documentirenden Entzündung verbundene Schmerzhaftigkeit die Thiere verhindern, die Extremitäten zu stärkeren Bewegungen zu gebrauchen, andererseits ist an eine directe Erregbarkeitsherabsetzung der in der Gegend der Injectionsstelle befindlichen Nerven und Muskeln zu denken. In der That ist die Leistungsfähigkeit der Nerven am Orte der Application herabgesetzt und noch mehr gilt dies von den Muskeln, da nicht allein die Oberschenkelmuskeln, sondern auch die Wadenmuskeln auf Ströme derselben Stärke minder stark reagiren. Man überzeugt sich davon leicht, wenn nur ein Oberschenkel zur Einspritzung des Thevetins benutzt wird. Wird die Einspritzung am Rücken gemacht, so hat die an einer Extremität ausgeführte Arterienunterbindung einen nennenswerthen Einfluss auf die Reizbarkeitsverhältnisse der Nerven und Muskeln nicht. Die Sensibilität ist an der Injectionsstelle entschieden erhöht und nicht herabgesetzt, denn bei Berührung dieser Stellen werden Reflexe mit ausserordentlicher Raschheit ausgelöst.

Ich habe die Erscheinungen am Herzen gefensterter Frösche wiederholt genau verfolgt und kann in Folge davon mit Bestimmtheit sagen, dass dieselben von den beim Digitalin vorkommenden, wie sie R. Böhm¹⁾ ausführlich geschildert hat, und von den durch das Kombi- oder Inegift, welche Valentin²⁾ beschrieben hat, in keiner Weise abweichen. Es gilt dies sowohl von dem gewöhnlichen Bilde als von den Irregularitäten, welche dabei vorkommen, und unter denen am häufigsten die meist mit peristaltischen Bewegungen verglichenen am Ventrikel beobachtet wurden. Auffallende Differenzen

1) Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalin. Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. V. S. 158.

2) Histiologische und physiologische Studien. XXVIII. Die Giftwirkungen des Kombi. Zeitschr. f. Biologie. Bd. X. H. 2. S. 139.

der Zahl der Vorhofscontractionen und der Ventrikelcontractionen sind aus mehreren der weiter unten mitgetheilten Beobachtungsprotokolle ersichtlich. Auf eine detaillirte Darstellung der Irregularitäten verzichten wir um so lieber, als unsere Beobachtungen im Wesentlichen nur die schon vom Digitalin und vom Kombi her bekannten Erscheinungen bestätigen und als die meisten der hierhergehörigen Punkte in den Protokollen kurz angedeutet sind. Ausdrücklich hervorheben will ich nur, dass die zuerst von Dybkowsky und Pelikan beobachteten diastolischen Stillstände des ganzen Herzens im Verlaufe der Vergiftung ebenfalls beobachtet wurden und dass beim Frosche in keinem Falle eine Zunahme der Herzschläge, vielmehr stets eine Verlangsamung derselben gesehen wurde.

Einzelne Versuche wurden an curarisirten Fröschen unternommen. Die Erscheinungen der Thevetinwirkungen am Herzen wurden dadurch in keiner Weise alterirt, wie dies mit Bezug auf das Digitalin bereits von Böhm, gefunden wurde.

Auch dem Atropin gegenüber verhält sich das Thevetin genau wie Digitalin (R. Böhm) und Kombiauszug (Valentin). Atropin vermag nicht die Wirkung des Thevetins auf das Froschherz zu paralysiren oder selbst zu modificiren. Die eigenthümlichen Veränderungen des Herzschlages oder, wie wir auch sagen können, die eigenthümlichen Formen des Herzens bei der Thevetinvergiftung und der systolische Herzstillstand blieben in keinem Falle aus. Ein Wiederaufleben des in Systole stillstehenden Herzens durch unmittelbar nachfolgende subcutane Injection von Atropin habe ich niemals beobachtet, wohl aber einige Male bei directer Einbringung desselben auf das Herz. Das Verhalten anderer auf das Herz und Herznervensystem wirkender Substanzen habe ich nicht geprüft, dagegen einige Versuche mit directer Application von Thevetinlösung auf die Herzoberfläche und in das Innere des Ventrikels gemacht. Die Wirkung ist auch hier insofern keine momentane, als das Herz dadurch nicht unmittelbar zum Stillstande gebracht wird, es erfolgt danach vielmehr rasch Abnahme der Pulsfrequenz und später bei ausreichenden Giftmengen systolischer Herzstillstand, aber kaum eher als es bei subcutaner Injection des Giftes geschehen würde. Valentin hat mit Kombiauszug das nämliche Resultat erhalten.

Schliesslich muss ich in Bezug auf Thevetin noch auf das Verhalten des Vagus hinweisen. Auch in dieser Beziehung ergibt sich dem Digitalin gegenüber kein Unterschied. Böhm hat zuerst das interessante Factum ermittelt, dass Digitalin eine bedeutende Steigerung der Vagusreizbarkeit bedingt, so dass „elektrische Ströme,

die vor der Digitalinvergiftung nicht stark genug waren, durch Vermittelung des Vagus das Hemmungscentrum im Herzen überhaupt zu afficiren, einige Zeit nach der Vergiftung hinreichen, um nicht blos Verlangsamung, sondern oft minutenlange diastolische Stillstände hervorzurufen.“ Die auffallend langen diastolischen Stillstände durch Vagusreizung finden sich auch bei der Thevetinvergiftung. Durchschneidung des Vagus bleibt auf die Verlangsamung des Pulses und den Ausgang der Thevetinvergiftung ohne Einfluss. Die angeführten Facta setzen es ausser Zweifel, dass das Thevetin zu den Herzgiften gehört. Die nachfolgenden Versuchsprotokolle ergeben die Belege für die einzelnen, im Obigen vorgetragenen Details der Thevetinwirkung.

Versuche mit Thevetin.

Versuch 1. Albinokaninchen von 1594 Grm. Schwere. Vor dem Versuche P. 200. R. 86. T. 38,5. (Frühere Temperaturmessungen ergaben Schwankungen von 38,4—39,7.) 2 h. 45 m. wird 0,01 Grm. Thevetin in wässriger Lösung am Rücken subcutan injicirt. In der ersten halben Stunde, wo das Thier ungestört gelassen wird, werden durchaus keine Befindensveränderungen beobachtet; kein Speichelfluss, keine Pupillenveränderung. 3 h. 15 m. Das Thier schreckt auf Geräusche zusammen und läuft auf Berührungen in gewöhnlicher Weise fort. 3 h. 20 m. P. 180. R. 90. T. 39,1. Der Herzschlag des Thieres scheint etwas verstärkt zu sein. 3 h. 45 m. P. 160. R. 104. 3 h. 50 m. Defäcation in gewohnter Weise. 4 h. 2 m. Die Vorderbeine des Thieres weichen auseinander, so dass dasselbe mit der Brust den Boden berührt. 4 h. 10 m. T. 39,2. P. 114. R. 100. 4 h. 35 m. P., R. und T. unverändert, das Thier sitzt wieder in gewohnter Weise und erscheint nur etwas träger in seinen Bewegungen. 5 h. P. 140. R. 96. T. 39,1. 5 h. 30 m. P. 160. R. 96. T. 39,2. Das Thier hat sein normales Verhalten wieder angenommen und wird deshalb die Beobachtung unterbrochen. Am folgenden Morgen P. 200. R. 92. T. 39,2. Fresslust normal. Die Gegend der Injectionsstelle ist geschwollen und zeigt am Tage darauf starke Empfindlichkeit bei Berührung. Es entwickelt sich im Laufe der folgenden Tage ein nussgrosser Abscess.

Versuch 2. Das nämliche Kaninchen erhielt 6 Tage später um 2 h. 15 m. 0,05 Grm. Thevetin in wässriger Lösung subcutan unter die Haut des Rückens. Vor dem Versuche P. 200. R. 80. T. 39,4. Die am Tage vor dem Versuche ausgeführten Temperaturmessungen ergaben Schwankungen von 38,9—39,7°. 2 h. 30 m. P. 144. R. 104. T. 39,7. Das Thier bewegt sich nur träge; Herzschlag anscheinend kräftiger. 2 h. 40 m. Ausgleiten der vorderen Extremitäten, so dass das Thier vorn auf der Brust ruht. Sensorium vollständig intact; Hautsensibilität und Sensibilität der sichtbaren Schleimhäute unverändert. Pupillen normal. 2 h. 50 m. P. 120. R. 104. T. 39,9. Der Puls beginnt irregulär zu werden und zeigt bisweilen Intermissionen von 1—2 Sec. Dauer.

3 h. T. 39,8. P. 120. R. 104. Entleerung von Urin. 3 h. 10 m. Die Hinterbeine weichen auseinander, so dass das Thier auf dem ganzen Bauche anliegt. Die Athmung hat einen ausgesprochen dyspnoëtischen Charakter angenommen. 3 h. 15 m. Defäcation; Koth geformt. 3 h. 20 m. T. 40,0. R. 120. P. 80. 3 h. 30 m. Das Thier fällt auf die Seite. 3 h. 40 m. Puls 50, höchst unregelmässig und aussetzend. Dyspnöe fortdauernd. Pupillen normal, fibrilläre Zuckungen in den Rumpfmuskeln. 3 h. 45 m. Stillstand des Herzens, worauf das Thier noch einige Athemzüge macht. Die Eröffnung des Thorax wird unmittelbar darauf vorgenommen. Das Herz pulsirt nicht mehr; exquisiter systolischer Stillstand. Der linke Ventrikel ist völlig blutleer, der rechte enthält eine Menge dunkles flüssiges Blut. Das in das Rectum eingesenkte Thermometer steigt auf 40,4. Elektrische Reizung blossgelegter Nerven und Muskeln erzeugt Muskelzuckungen. Lungen von nicht abnormem Blutgehalte, Leber ziemlich blutreich, Nieren gross, hyperämisch. Blase wenig Flüssigkeit enthaltend. Schleimhaut des Magens und Darmes blass.

Versuch 3. Kaninchen von 1300 Grm. Schwere. Temperatur 39,6. R. 76. P. schwach, ausserordentlich frequent, so dass die Zahl nicht genau festgestellt werden kann. 2 h. 30 m werden 0,03 Grm. Thevetin in wässriger Lösung unter die Haut des Rückens gespritzt. 3 h. P. 190. Der Herzschlag ist entschieden kräftiger geworden. T. 39,7. R. 96. 3 h. 15 m. T. 39,7. P. 170. 3 h 30 m. T. 39,9. R. 90. P. 140. Das Verhalten des Thieres hat während der ganzen Zeit keine auffälligen Veränderungen erfahren; höchstens ist eine geringe Veränderung in der Munterkeit zu bemerken; weder Se- und Excretionen, noch die Pupille zeigen eine Abweichung von der Norm. 4 h. 35 m. Das Thier legt sich auf die Brust. P. 120. T. 40,1. R. 76. Der Herzschlag ist kleiner und unregelmässiger geworden; die Athmung mühsam. 5 h. 40 m. T. 40,3. R. 76. P. 120. Die Hinterbeine des Thieres sind auseinander geglitten. 5 h. 40 m. T. 40,4. R. 80. P. 80. Das Thier fällt auf die Seite, wobei etwas Urin abfließt. 6 h. 3 m. Stillstand des Herzens. Extension der Extremitäten, jedoch keine eigentlichen Krämpfe. Sofortige Section. Herzstillstand systolisch. Die mit Blut gefüllten Vorhöfe zeigen noch einige oberflächliche Contractionen, elektrische Reizung des blossgelegten und durchschnittenen Vagus verändert das Verhalten des Herzens nicht, Reizbarkeit der Muskeln und Nerven erhalten. Hirn und Hirnhäute anämisch. Lungen von normalem Blutgehalte. Nieren blass. Im Uebrigen keine nennenswerthen Veränderungen.

Versuch 4. 3 h. 12 m. Ein männlicher Frosch erhält 5 Mgm. Thevetin in die Lymphsäcke des Rückens. Das Thier zeigt in Bezug auf Lebendigkeit der Bewegungen und die Hervorrufung von Reflexen durch Berührung in der ersten Stunde keine Veränderung, dagegen sind die Kehlbewegungen anfangs entschieden beschleunigt, wie folgende Zählungen ergeben: 3 h. 14 m. Zahl der Kehlbewegungen in 15 Secunden 8—9. 3 h. 20 m. R. 11. 3 h. 50 m. 12. 4 h. 6 m. 12. Es braucht nicht erwähnt zu werden, dass die normalen Pausen der Athmung, wie sie Frösche darbieten, auch bei den mit Thevetin vergifteten Fröschen sich deutlich zeigen, so dass oft mehrere Secunden lang Kehlbewegungen

überhaupt nicht stattfanden. 4 h. 15 m. Die Bewegungen des Thieres scheinen etwas schwächer zu werden, doch springt das Thier bei Reizungen mechanischer oder chemischer Art. 4 h. 20 m. Bei Eröffnung des Thorax wird das Herz vollständig regungslos angetroffen; der Ventrikel ist blass, contrahirt, die Vorhöfe von Blut ausgedehnt. Mechanische und elektrische Reize rufen keine Bewegung des Ventrikels und der Atrien hervor. Subcutane Injection von Atropinlösung (1:100) bewirkt keine Herzbewegung.

Versuch 5. Grosser weiblicher Frosch gefenstert. Das Herz schlägt in 15 Secunden 20 Mal. 2 h. 15 m. Subcutaninjection von 2 Mgm. Thevetin in den linken Oberschenkel. Alsbaldige Röthung an der Injectionstelle. 2 h. 30 m. P. 18. 2 h. 35 m. P. 15. Die Herzcontractionen sind sehr kräftig. Der Frosch ist in seinen Bewegungen etwas behindert, springt indess, wenn man ihn in die normale Position bringt, sowohl auf Geräusche als bei Versuchen sich seiner zu bemächtigen, vom Tische; bei weiteren Fortbewegungsversuchen schleppt er indessen die injicirte Extremität nach. Berührung der Gegend der Injectionstelle ruft rasche Bewegungen hervor. 2 h. 40 m. P. 12. 2 h. 50 m. P. 11. 3 h. P. 11. Der Ventrikel wird weniger als früher bei der Diastole ausgedehnt. 3 h. 10 m. Ventrikel nur noch wenig sich ausdehnend; 2 Ventrikelcontractionen auf 9 Vorhofcontractionen. 3 h. 15 m. Vorhofcontractionen 4, Ventrikelcontractionen 1—2. 3 h. 20 m. Ventrikelstillstand; 1—2 Vorhofcontractionen. 3 h. 25 m. auch die Vorhöfe sind in Ruhe. Starke elektrische Reizung des Ventrikels und der Vorhöfe lässt keine Spur von Bewegung hervortreten. Der blossgelegte Ischiadicus reagirt auf schwache Ströme, ebenso sind die Muskeln reizbar. 4 h. 15 m. Das Thier ist noch nicht todt, indem noch vereinzelte Kehlbebewegungen sich bemerkbar machen; auch werden durch Berührung mit Säuren noch Reflexe ausgelöst. Ischiadicus reizbar, jedoch in geringerem Grade; directe Muskeleerregbarkeit, obschon in geringerem Grade, fortbestehend.

Versuch 6. Gefensterter curarisirter Frosch. P. 16. 2 h. 5 m. Injection von 3 Mgm. Thevetin in wässriger Lösung. 2 h. 12 m. P. 11. 2 h. 15 m. P. 11. 2 h. 30 m. P. 10. Die Energie des Herzschlages ist verstärkt. 2 h. 40 m. Herzcontractionen 9, Ventrikeldiastole nur theilweise erfolgend; die Herzspitze bleibt contrahirt, während die Herzbasis sich diastolisch erweitert, doch ist auch die Diastole der Herzbasis offenbar schwächer. 3 h. Ventrikelcontractionen 2. Vorhofcontractionen 8. 3 h. 5 m. Der Ventrikel steht still; Vorhöfe 2—3 Mal in der Minute sich contrahirend. 3 h. 10 m. Keine Vorhofcontractionen mehr bemerkbar. Auf Einbringung von einem Tropfen Atropinlösung in das Herz erfolgen noch einige Vorhofscontractionen. Ischiadicus und Muskeln elektrisch reizbar.¹⁾

1) Ich theile diesen Versuch hauptsächlich deshalb mit, um zu zeigen, dass eigenthümliche partielle Contractionen des Ventrikels auch in Fällen eintreten können, wo der systolische Herzstillstand verhältnissmässig rasch eintritt. Die Angabe von Böhm, dass die in Frage stehende Herzschlagsabnormität besonders bei ungenügenden Giftmengen eintritt, ist übrigens zweifellos richtig.

Versuch 7. Gefensterter Frosch. P. 18. 1 h. 45 m. Injectionen von $1\frac{1}{2}$ Mgm. Thevetin in Lösung unter die Haut des Oberschenkels. 2 h. 1 m. P. 16. 2 h. 4 m. P. 15. 2 h. 10 m. P. 14. 2 h. 30 m. P. 14. 2 h. 40 m. P. 14. 2 h. 45 m. Injection von Atropinlösung (1 : 100) unter die Haut. 3 h. P. 14. 3 h. 5 m. P. 13. 3 h. 10 m. P. 14. Die Herzsystolen sind ausserordentlich kräftig. 3 h. 15 m. zweite Injection von Atropin ($\frac{1}{10}$ Mgm.). 4 h. P. 14. Das Versuchsthier erhält eine weitere Injection von 1 Mgm. Thevetin in wässriger Lösung. 4 h. 10 m. P. 8. Kammerdiastole geschwächt. 4 h. 20 m. P. 6. Es kommen bisweilen mehrere Vorhofsschläge auf eine Ventrikelcontraction. 4 h. 30 m. Stillstand des Ventrikels. Am rechten Vorhofe ist noch hie und da eine Bewegung merklich. Elektrisches Verhalten der Nerven und Muskeln wie im vorhergehenden Versuche.

Versuch 8. Frosch gefensterter. P. 12. 2 h. Das Versuchsthier erhält an einem Schenkel 3 Mgm. Thevetin, am anderen 1 Mgm. Atropinsulphat in wässriger Lösung injicirt. Am Thevetinschenkel macht sich Röthung der Injectionsstelle bald bemerklich. 2 h. 10 m. P. 12. 2 h. 14 m. P. 10. Die Füllung der Kammer nimmt ab. 2 h. 20 m. P. 8—9. 2 h. 25 m. P. 6. 2 h. 35 m. P. 6. 2 h. 50 m. P. 5. 2 h. 55 m. Ventrikelcontractionen 3—4; Vorhofscontractionen 4—6. 4 h. 15 m. Systolischer Herzstillstand. Die Willkürbewegungen des Thieres sind zu dieser Zeit noch erhalten, ebenso reagiren Nerven und Muskeln selbst auf schwache elektrische Ströme, während das Herz auch durch starke inducirte Ströme zu Contractionen nicht gebracht werden kann.

Wir haben somit in dem Thevetin ein neues Herzgift aus der Familie der Apocynen, und da sich dasselbe nach den oben gemachten Mittheilungen in zwei verschiedenen Pflanzen dieser Familie, nämlich in *Thevetia neriifolia* Juss. und *Cerbera Odallam* findet, zwei neue Repräsentanten in dieser Familie. Bei dem eben angedeuteten Umstande, dass noch weitere drei Pflanzen aus derselben Familie, verschiedenen Genera angehörig, exquisite Herzgifte sind, wird es gewiss sehr wahrscheinlich, dass die nämliche Pflanzenfamilie noch verschiedene Repräsentanten zu der Rubrik der Herzgifte liefern wird, wenn man bisher weniger bekannte Apocynen einer physiologischen Prüfung unterzieht. Ich halte dies für um so wahrscheinlicher, weil manchen Apocynen therapeutische Effecte zugeschrieben werden, wie sie wohl nach Art der Herzgifte wirkenden Pflanzen zugeschrieben werden können. Manche werden als Brechmittel gelobt, so z. B. der sogenannte Mückenfänger, *Apocynum androsaemifolium* L.; anderen werden ausgezeichnete Erfolge bei Wassersuchten nachgerühmt, so u. a. auch der eben genannten Pflanze, dann dem verwandten *Apocynum cannabinum* L. u. a. m. Gerade die letztgenannten Anthydropica verdienen unsere Aufmerksamkeit, da bei der Wirkung der Diuretica die den Herzgiften eigenthümliche Steigerung

des Blutdruckes besonders in Frage kommt. Ich will bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, dass auch unsere deutsche Apocynee, *Vinca minor* L., als Immergrün oder Todtenmyrthe bekannt und in früherer Zeit als *Folia Vincae pervincae* officinell, in einzelnen Gegenden Deutschlands als *Diureticum* geschätzt ist. Ich hoffe, dem Gegenstande in einiger Zeit selbst näher treten zu können.

Interessant ist es, dass die als neues Herzgift von uns constatirte Substanz ein Glykosid ist, insoweit es damit eine gewisse chemische Zusammengehörigkeit zum Digitalin, Digitalein, Digitoxin, Helleborein, Convallarin und Antiarin bildet. Schon Schmiedeberg hat darauf hingewiesen, dass die mit Sicherheit als Herzgifte bekannten reinen Pflanzenstoffe durchgängig Glykoside sind und es ist nicht unwahrscheinlich, dass man auch im Oleander, in welchem man eine basische Substanz als Ursache von dessen Giftigkeit aufgefunden haben will, schliesslich doch noch ein glykosidisches Herzgift antreffen wird. Bestimmte Beziehungen der elementaren Zusammensetzung der einzelnen, oben namentlich aufgeführten glykosidischen Pflanzenstoffe, welche als Herzgifte wirken, sind bisher nicht zu eruiren.

Wenn sich das Thevetin den Digitalisglykosiden und dem Helleborein als ein Stoff, welcher leicht in einen Paarling und Traubenzucker zerfällt, nahe stellt, so bietet der daraus entstehende Paarling doch bedeutende Differenzen von den analogen Spaltungsproducten der genannten Glykoside. Während das Helleboretin unwirksam ist und die Spaltungsproducte des Digitoxins und Digitalins zu den krampferregenden Substanzen gehören, ist das Spaltungsproduct des Thevetins wiederum ein Herzgift und zwar ein relativ starkes Herzgift, welches dem Thevetin selbst in seiner Wirksamkeit nahe steht, oder doch fast vollkommen gleich kommt. Die grosse Giftigkeit erhellt schon aus dem Versuche am Hunde, welchen wir oben in Kürze nach den Mittheilungen von Blas publicirten, und Blas hat aus seinen bezüglichen Experimenten geradezu die Möglichkeit geschlossen, dass das Thevetin durch die Säure des Magensaftes eine Spaltung erleide und im Organismus durch das aus ihm abgespaltene Theveresin wirke. Gegen diese Vermuthung liesse sich freilich einwenden, dass nach Blas eigenem Befinden gewisse Unterschiede in der Wirkungsweise des Thevetins und Theveresins sich ergeben. Blas bezeichnet das Theveresin als *Narcoticum*, während er dem Thevetin zwar auch eine narkotische Wirkung, daneben aber eine stark irritirende Action beilegt. Völlig abgesprochen wird übrigens von Blas auch dem Theveresin die entzündungserregende Wirkung

nicht; nur soll sie in dem einzigen Theveresinversuche minder ausgesprochen hervorgetreten sein, als bei dem mit Thevetin vergifteten Hunde, dessen Section mitgetheilt wird. Da nun das letztere Versuchsthier 10 Mal mehr Thevetin als das erste Theveresin erhielt, ausserdem die heftigsten Brechanstrengungen wiederholt machte, so sind die beiden Versuche miteinander nicht gut zu parallelisiren. Meine eigenen Versuche lassen es mich übrigens mit Bestimmtheit aussprechen, dass auch Theveresin eine erethistische Localaction besitzt. Ich habe hier zwar keine Kaninchenversuche aufzuweisen, bei denen an der Injectionsstelle sich eine intensive Entzündung im subcutanen Bindegewebe mit Abscedirung entwickelte. Aber jene auffallend vermehrte Gefässfüllung und rosenrothe Färbung, welche wir als Folge der Injection von Thevetin unter die Haut der Oberschenkel von Fröschen oben anführten, jene Vermehrung der Sensibilität an den gedachten Stellen kommt auch dem Theveresin zu. Wir haben diese Erscheinungen sogar beobachtet, wenn wir Lösungen in heissem Wasser erkalten liessen und die von dem ausgefallten harzigen Rückstand abfiltrirte Flüssigkeit, welche bei der fast vollkommenen Unlöslichkeit des Theveresins in Wasser nur äusserst geringe Mengen enthielten, am Oberschenkel subcutan injicirten. Eine Differenz des Thevetins und Theveresins in Hinsicht auf ihre topische Wirkung kann somit nicht zugestanden werden.

Ebensowenig kann ich eine qualitative Verschiedenheit der entfernten Wirkung des Thevetins und Theveresins zulassen. Ich habe oben bereits ausführlich dargelegt, dass die Versuche von Blas an Hunden in Bezug auf beide Stoffe sich recht wohl mit der Einwirkung eines Herzgiftes vereinigen lassen. Wir selbst haben die charakteristischen Symptome bei Lebzeiten und nach dem Tode, wie sie den Herzgiften im Allgemeinen zukommen und wie wir sie oben in Hinsicht auf das Thevetin in ihren Einzelheiten geschildert haben, nach der Vergiftung mit Theveresin bei Kaninchen und Fröschen in exquisitester Weise beobachtet, und die weiter unten mitzutheilenden Versuchsprotokolle werden den entscheidenden Beweis dafür liefern. Wir müssen ausdrücklich leugnen, dass sich bei der Theveresinvergiftung in irgend welcher Weise eigentliche narkotische Phänomene manifestiren, denn die cerebrale Thätigkeit, d. h. das Sensorium bleibt bis unmittelbar vor dem Tode bei Kaninchen auch nach Theveresin vollkommen intact. Das Reagiren auf Geräusche bis zu der Zeit, wo der Herzstillstand eintritt, beweist die Fortdauer der Function des Gehirns. Besondere Phänomene seitens der Pupille und der Secretionsorgane treten auch bei den mit Theveresin ver-

gifteten Kaninchen nicht hervor. Die Reflexaction ist bei Kaninchen und Fröschen erhalten und beim Eintritte des Herzstillstandes persistirt die elektrische Reizbarkeit der Nerven und Muskeln. Kurz, es verhalten sich alle Functionen genau wie bei Thevetin und wir sind dadurch in den Besitz des interessanten Factums gelangt, dass es Fälle geben kann, in denen die Spaltung eines Glykosids einen Paarling liefert, welcher in qualitativer Hinsicht dieselbe Wirkung zeigt, welche dem Glykosid, aus welchem er abgespalten wurde, eigenthümlich ist.

Das Theveresin liefert aber einen weiteren Beweis dafür, dass ein aus einem Glykoside abgespaltener Paarling nicht blos dieselbe Action, sondern auch den gleichen Grad der Giftigkeit wie das Glykosid selbst besitzen kann, d. h. mit anderen Worten, dass die Abspaltung des Zuckers keine Veränderungen der Wirkungen überhaupt hervorruft. Schon Blas hat beim Hunde die grosse Giftigkeit des Theveresins dargethan und den Nachweis geliefert, dass die letale Dosis des Thevetins auch für diese Thierspecies diejenige des Theveresins ist. Allerdings gehört zur genauen Bestimmung der Dosis letalis eine grössere Reihe von Versuchen, als sie Blas in Bezug auf Hunde und mir in Bezug auf Kaninchen zu Gebote steht. Was die letztere Thierspecies anlangt, so kann ich mit Sicherheit behaupten, dass die subcutane Application von 2—3 Ctrgm. Theveresin den Tod ausgewachsener Kaninchen von ca. 1500 Grm. Schwere herbeizuführen vermag. Ich muss dabei allerdings den Umstand hervorheben, dass der Tod etwas später als bei den analogen Versuchen mit Thevetin eintrat, was, beiläufig bemerkt, auch bei dem Versuchshunde von Blas der Fall war. Da aber bekanntlich die Resistenz der einzelnen Thiere derselben Species gegen die verschiedensten Gifte in höchst auffallender Weise differiren kann, so bin ich selbstverständlich nicht geneigt, daraus eine geringere Wirksamkeit des Theveresins zu folgern.

Die ausserordentliche Giftigkeit des Theveresins ergibt sich besonders aus den Froschversuchen. Wie wir bereits oben hervorhoben, ist das Theveresin in Wasser fast vollkommen unlöslich und wenn man dasselbe in heissem Wasser auflöst, scheidet es sich als amorpher Niederschlag beinahe vollständig wieder ab. Es gelingt nun aber ausserordentlich leicht, vermittelt der nur äusserst geringe Mengen Theveresin enthaltenden Flüssigkeit systolischen Herzstillstand in einigen Stunden herbeizuführen. Dieses Factum war für uns selbst so sehr überraschend, dass ich anfangs an eine Verunreinigung des Präparates mit Thevetin dachte. Eine solche ist che-

misch sehr schwierig zu constatiren, da die Reactionen des Thevetins und Theveresins miteinander übereinstimmen und da im Ganzen nur die amorphe Beschaffenheit des Theveresins, welche auch Blas als Kriterium hervorgehoben hat, als Unterscheidungsmerkmal dienen kann. Nichtsdestoweniger bin ich vollkommen sicher, dass es sich dabei nicht um die Wirkung etwa beigemengten Thevetins handelt. Wäre Letzteres der Fall, so müsste die wässrige Flüssigkeit, welche man bei einer zweiten und dritten Behandlung des Theveresinrückstandes mit heissem Wasser erhält, an Wirkungsintensität abnehmen. Dies ist aber keineswegs der Fall, vielmehr ist die Wirkung der ersten Solution genau so stark wie die der zweiten und dritten. Löst man schliesslich den Rückstand in Weingeist auf, oder applicirt denselben in Substanz in den Lymphsack des Rückens, so treten ebenfalls die charakteristischen Erscheinungen der Intoxication mit Herzgiften ein.

Wenn somit das Thevetin und Theveresin als Gifte qualitativ und quantitativ von einander keine Abweichung zeigen, so liegt in der That die von Blas aufgestellte Vermuthung nahe, dass das Thevetin seine Wirkung im Organismus vermöge der Abspaltung von Theveresin äussere. Der directe chemische Nachweis für diese Hypothese konnte von Blas nicht geliefert werden, vielmehr ergab die Untersuchung des Urins negative Resultate sowohl in Bezug auf Thevetin als auf Theveresin. Dass auch keine Glykose gefunden wurde, wird gewiss nicht befremden; denn sicher hatte die winzige Menge, welche bei der Abspaltung von 5 Cgm. und selbst von 5 Dgm., wenn wir die in Blas' Versuchen benutzte Maximalmenge von Thevetin in Rechnung ziehen, Gelegenheit genug, während der mehrstündigen Dauer der Vergiftung im Kreisläufe oxydirt zu werden. Ich meinerseits halte eine derartige Spaltung des Thevetins in Theveresin bei der Vergiftung für nicht vorhanden und ich gründe diese Negation auf das Factum, dass Thevetin auch bei Application an Stellen, wo die Möglichkeit einer Spaltung nicht vorliegt, in der nämlichen Weise giftig wirkt. Meine eigenen Versuche sind stets mittelst der subcutanen Injection angestellt, bei welcher das Thevetin mit keinem Körper in Contact tritt, welcher eine Spaltung desselben herbeiführen könnte. Leider stand uns nicht so viel Material zu Gebote, um zu entscheiden, ob das Thevetin vom Magen oder Unterhautbindegewebe aus intensivere toxische Wirkungen entfaltet. Erfolgt, wie es die Versuche von Blas wahrscheinlich machen, im Organismus eine Veränderung oder Destruction sowohl des Thevetins als des Theveresins, so läge die Vermuthung nahe, dass beide Substanzen sich

in einen gleichen Körper umwandelten, dem die beiden gemeinsame Action auf das Herz eigentlich zukäme. Das ist indess eine Hypothese, für welche eine hinreichende Unterlage nicht gegeben ist, so lange wir nicht über die Zersetzungs- oder Oxydationsproducte der in Rede stehenden Gifte aufgeklärt sind. Bis jetzt freilich wissen wir nicht einmal, ob es überhaupt solche gibt.

Ich lasse nun die einzelnen Theveresinversuche folgen, welche die Stellung dieses Paarlings zu den Herzgiften und die Identität seiner Wirkung mit der des Thevetins darthun.

Versuche mit Theveresin.

Versuch 1. 4 h. 15 m. Einem Frosch werden 0,05 Grm.¹⁾ Theveresin unter die Rückenhaut gebracht. 5 h. 20 m. wird der Frosch gefensteret. Die Frequenz des Herzschlages beträgt 8 in einer Viertelminute. Die Herzdiastole ist unbedeutend; der Ventrikel füllt sich nur halbseitig mit Blut, während die andere Hälfte contrahirt bleibt. 5 h. 30 m. Stillstand des Ventrikels in der Systole; die Vorhöfe contrahiren sich noch einige Minuten, bis auch sie still stehen. Ventrikelcontractionen treten selbst nach starken elektrischen, chemischen und mechanischen Reizen nicht mehr ein. (Dieser Versuch zeigt, dass auch bei Application grösserer Quantitäten von Theveresin unter die Rückenhaut von Fröschen ohne irgend welches Solvens so viel Gift resorbirt wird, um in 1¼ Std. systolischen Herzstillstand zu bedingen.)

Versuch 2. Einem curarisirten, gefenstereten Frosch wird 1 Grm. wässrige Theveresinlösung injicirt. Die Lösung war in der angegebenen Weise gemacht, dass das Theveresin in kochendem Wasser gelöst und von dem als harziger Kuchen beim Erkalten niederfallenden grössten Theile durch Decanthiren getrennt wurde.) Die Pulsfrequenz betrug 21 in 15 Sekunden. 4 h. 20 m. P. 10. Herzcontractionen sehr kräftig. 4 h. 56 m. Ventrikelcontractionen 2, Vorhofscontractionen 9. Es werden noch einmal zwei Spritzen injicirt. 5 h. 45 m. Vorhofcontractionen 21 in der Minute (durchgezählt). Ventrikelcontractionen erfolgen nur noch ausnahmsweise, so dass oft 2—3 Minuten dazwischen verfiessen. 5 h. 55 m. Stillstand des Herzens in der Systole. Das Herz reagirt nicht mehr auf die verschiedensten Reize; im Uebrigen ist die Reizbarkeit der Muskeln und Nerven erhalten.

Versuch 3. Ein gefensterter Frosch, dessen Pulsfrequenz 20 in der Viertelminute beträgt, erhielt um 5 h. 5 m. 2 Grm. wässrige Theveresinlösung subcutan injicirt. Die Schenkel röthen sich an den Injectionsstellen. 5 h. 25 m. Zahl der Herzschläge 18. Die Herzcontractionen sind kräftig, die Diastolen ausgiebig. Der Frosch ist in seinen Bewegungen etwas behindert und schleppt die hinteren Extremitäten nach. Weitere Injection

1) In der Dissertation von König ist die Dosis irrtümlich auf 0,5 Grm. angegeben.

von 4 Grm. Theveresinlösung. 6 h. 10 m. Stillstand des Herzens in der Systole. Weder starke elektrische noch chemische oder mechanische Reize vermögen Contractionen des Herzens hervorzurufen.

Versuch 4. 3 h. 20 m. Ein gefensterter Frosch erhält subcutan 2 Grm. einer Theveresinlösung, welche aus dem bei Darstellung wässriger Thevetinsolution verbliebenen Rückstände bereitet war. P. 19. 2 h. 40 m. P. 10, sehr kräftig. Weitere Injection von 2 Grm. unter die Haut der Oberschenkel. 3 h. 2 m. Ventrikelcontractionen 2 auf 7—8 Vorhofscontractionen. 3 h. 8 m. Stillstand des Herzens in der Systole. Der Frosch ist in dieser Zeit hinsichtlich seiner spontanen Locomotion in keiner Weise beeinträchtigt und vollführt bei Berührung mit Essigsäure einen gewaltigen Sprung vom Tische. Sehr starke elektrische Reizungen haben auf das Herz absolut keinen Einfluss.

Versuch 5. Weiblicher Frosch gefenstert. P. 21. Der Theveresinrückstand, nicht ganz 5 Mgm. schwer, wird in 60proc. Weingeist gelöst unter die Rückenhaut um 3 h. 5 m. eingebracht. 3 h. 15 m. P. 12; Ventrikeldiastolen ausgiebig. 4 h. 20 m. Systolischer Stillstand. Herz nicht mehr reizbar.

Versuch 6. 2 h. 30 m. Einem grossen Frosch werden die Vagi am Halse durchschnitten; Frosch gefenstert. P. 20—21. Elektrische Reizung der peripheren Vagusstümpfe erzeugt eine Verminderung der Pulsfrequenz auf 8, ohne diastolischen Stillstand hervorzurufen. 2 h. 50 m. P. 18. Injection von 4 Grm. wässriger Theveresinlösung. 3 h. Vermittelt eines starken elektrischen Inductionsstromes gelingt es, diastolischen Herzstillstand hervorzurufen, welcher über eine halbe Minute dauert. 3 h. 15 m. P. 12. Vagusreizung bedingt abermals diastolischen Herzstillstand von 47 Secunden Dauer. 3 h. 30 m. P. 10. 3 h. 50 m. P. 7. 4 h. 15 m. Systolischer Herzstillstand. Reizung des Herzens und der Vagi jetzt ohne Erfolg. Nervus ischiadicus und Gastrocnemii elektrisch reizbar. (Dieser Versuch beweist, dass die für Digitalin und Thevetin nachgewiesene Erhöhung der Reizbarkeit des Herzvagus auch dem Theveresin zukommt.)

Versuch 7. Männliches Kaninchen von 1438 Grm. Gewicht. T. 39,2. R. 86. P. 190, ziemlich schwach. Das Thier erhält um 2 h. 5 m. 5 Ctrgm. in Weingeist und Wasser gelöst unter die Haut des Rückens injicirt. 2 h. 30 m. P. 190. R. 92. T. 39,4. Das Verhalten des Thieres ist genau wie vor dem Versuche, keine Pupillenveränderung, kein Speichelfluss. 2 h. 45 m. Der Herzschlag anscheinend kräftiger. P. 140. R. 104. T. 39,5. 3 h. R. 112. P. etwas unregelmässig, 136. 3 h. 12 m. Die vorderen Extremitäten gleiten nach der Seite aus, so dass das Thier mit der Brust den Boden berührt. P. 110. R. 104. T. 39,4. 3 h. 19 m. Defäcation. 3 h. 25 m. P. 100. R. 104. T. 39,1. 3 h. 48 m. Ausgleiten der Hinterbeine; Dyspnöe. 3 h. 52 m. Reichliche Diurese. 4 h. P. 80. R. 124. T. 39,7. 4 h. 10 m. Dyspnöe stärker. P. 50, irregulär. 4 h. 10 m. Das Thier fällt auf die Seite. Fibrilläre Zuckungen in den meisten Muskeln; auf starke Geräusche erfolgt Zusammenschrecken, Kneifen der Pfoten wird durch Zucken beantwortet. 4 h. 20 m. Das Herz steht

still. Bei der sofortigen Eröffnung des Thorax findet sich der linke Ventrikel fest contrahirt, der rechte sammt dem Vorhofe mit flüssigem Blute gefüllt. Mechanische und elektrische Reizung bleiben ohne Erfolg am Ventrikel; am rechten Vorhof noch einige Zuckungen, doch ist auch hier jede Bewegung bald erloschen. Von den rasch blossgelegten Vagi aus gelingt es nicht mittelst eines sehr starken Stromes Herzdiastole zu erzeugen. Die elektrische Reizbarkeit der Muskeln, Nerven und der Extremitäten ist intact, im Uebrigen weist der Sectionsbefund keine besonderen Veränderungen auf. Blase leer, Hirn- und Hirnhäute ziemlich anämisch. Peristaltik erhalten. (In diesem Versuche mit Theveresin ist der Tod in $2\frac{1}{4}$ Stunden erfolgt, während in dem analogen Thevetinversuche No. 2 ein noch dazu etwas schwereres Kaninchen in $1\frac{1}{2}$ Std. zu Grunde ging. Man kann geneigt sein, hiernach das Theveresin für etwas schwächer als das Thevetin zu halten, doch muss ich hiergegen einwenden, dass namentlich der Zeitraum unverhältnissmässig prolongirt ist, welcher zwischen der Gifteinbringung und dem ersten Zeichen einer deutlichen Wirkung verfliesst. Wir haben in dem entsprechenden Thevetinversuche das Ausgleiten der Vorderbeine schon nach 25 Minuten, im Theveresinversuche dagegen nach 67 Minuten, so dass also beim Theveresin das als Prodromalstadium zu bezeichnende Intervall zwischen der Vergiftung und dem Einnehmen der Brustlage 42 Minuten länger als beim Thevetin dauerte. Der ganze Verlauf der Intoxication währte aber beim Thevetin nur 45 Minuten weniger als beim Theveresin, so dass also das eigentliche Vergiftungsstadium in beiden Vergiftungen fast vollkommen gleich ist. Es ist mir sehr wahrscheinlich, dass die Resorptionsverhältnisse der alkoholischen Theveresinlösung und der wässrigen Thevetinlösung differiren und in Folge davon die Anhäufung von Theveresin im Blute bis zu dem Punkte, wo dieselbe die zur Erzielung grösserer toxischer Effecte nothwendige Menge erreicht, längere Zeit bedarf. Sicher aber beweist der mitgetheilte Fall das, was er beweisen soll, nämlich, dass das Theveresin ein Herzgift ist, welches in seiner Wirkung auf den Organismus sich vom Thevetin nicht unterscheiden lässt.)

Versuch 8. Männliches Kaninchen von 1200 Grm. Schwere. 3 h. 22 m. Subcutanapplication von 3 Cgrm. Theveresin in wässrigspirituöser Lösung. 4 h. 5 m. Ausgleiten der Vorderbeine. 4 h. 18 m. Die Athmung nimmt einen stark dyspnoëtischen Charakter an. 4 h. 37 m. Ausgleiten der Hinterbeine, Dyspnöe verstärkt. 4 h. 53 m. Tod. (Dieser Versuch, den wir der Kürze halber nur in den grössten Umrissen geben, da die Abnahme der Pulsfrequenz und die Temperaturverhältnisse genau dem vorigen Versuche entsprechen, zeigt bei einem kleinen, und wie ich hinzufügen muss, schlecht genährten Kaninchen den Eintritt des Herztodes in etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden; auch hier ist das Intervall zwischen der Einführung des Giftes und dem Eintritte manifester Befindensänderung verhältnissmässig lang, während die letzten Phasen der Vergiftung geradezu verkürzt erscheinen. Das Hinfallen auf die Seite und der Herzstillstand bildeten ein einziges Moment.)

Ein weiteres exquisites Herzgift haben meine in Gemeinschaft mit König angestellten Versuche in dem von der Pharmacopoea Germanica aufgenommenen spirituösen Meerzwiebelextract nachgewiesen. Da diese Versuche vorwaltend einen praktischen Zweck verfolgten, indem sie die Brauchbarkeit des neu eingeführten Extractum Scillae für therapeutische Zwecke zu ermitteln bezweckten, habe ich die Versuche nebst dem dazu gehörigen Commentar in der Deutschen medicinischen Wochenschrift veröffentlicht. Ich begnüge mich hier damit, die Hauptresultate der Untersuchung in kurzen Umrissen wiederzugeben und daran eine Vermuthung über das Vorkommen von Herzgiften in weiteren Pflanzenfamilien zu knüpfen.

Die Versuche mit Extractum Scillae sind an Katzen, Kaninchen, Tauben und Fröschen (*Rana temporaria*) im August und September 1874 angestellt. Bei allen diesen Versuchsthiereu trat nach mittleren, nicht letalen Gaben Verlangsamung der Pulsfrequenz, bei tödtlichen Dosen systolischer Herzstillstand, und zwar letzterer constant vor dem Cessiren der Respiration, ein. Gleich nach dem Stillstande des Herzens ist die Irritabilität des Herzmuskels vernichtet und zwar zu einer Zeit, wo die spontane Locomotion, die Reflex-erregbarkeit, die Sensibilität und die elektrische Reizbarkeit der peripherischen Nerven und der willkürlichen Muskeln in normaler oder fast normaler Weise fortbestehen. Das Zustandekommen des Herzstillstandes durch Meerzwiebelextract ist beim Froschherzen in keiner Weise abweichend von den bei Intoxicationen durch andere Herzgifte zu beobachtenden Vorgängen; die insbesondere bei Kombi und Digitalin — von uns auch bei Thevetin und Theveresin — wahrgenommenen Irregularitäten des Herzschlages kommen auch der Vergiftung mit Scillaextract zu. Atropin und Curare beeinflussen den Verlauf der Herzwirkung des Meerzwiebelextracts nicht. Die Erregbarkeit des Vagus verhält sich unter Einwirkung von Extractum Scillae nicht anders wie beim Digitalin und Thevetin. Die mehrfach beobachteten Stillstände des Herzens in Diastole, welche vielleicht frühere Forscher, wie z. B. Schroff¹⁾, die Zugehörigkeit der Meerzwiebel zu den nach Art der Digitalis wirkenden Herzgifte übersehen liessen, deuten vielleicht an, dass im Meerzwiebelextract neben dem als Herzgift wirkenden Princip ein zweites toxisches Princip vorhanden ist, welches die Wirkung des ersteren modificirt; doch lässt sich, da auch vollständig reine Digitalisglykoside mitunter zum diastolischen Herzstillstande führen und da das wirksame Herzgift der

1) Scilla maritima. Wiener med. Wochenblatt. 1864. No. 42—51.

Scilla bisher nicht isolirt wurde, darüber mit Sicherheit nichts angeben. Das im Handel vorkommende und als Scillitin bezeichnete gereinigte Extract scheint durch den Reinigungsprocess den wichtigsten wirksamen Bestandtheil der Scilla vollkommen eingebüsst zu haben. Scillitin von Merck wirkt nicht als Herzgift und bringt überhaupt bei Fröschen zu 5 Dgm. und bei Kaninchen zu 18 Dgm., in Wasser vertheilt und subcutan angewendet, keine nennenswerthe Störung des Befindens hervor, während die tödtliche Dosis des officinellen Extractum Scillae sich durchgängig bei subcutaner Application auf 1—1,5 Grm. stellt. Das früher von Schroff experimentirte und zu 1 Grm. beim Kaninchen tödtlich gefundene Merck'sche Scillitin war offenbar ein ganz anderes Präparat als das zu unsern Versuchen benutzte. Bei dieser Sachlage ist es natürlicher Weise nicht erlaubt, dieses sogenannte Scillitin für therapeutische Zwecke an Stelle des Extractum Scillae zu setzen, welches letztere, nach Vorschrift der Pharmacopoea Germanica angefertigt, die der Scilla zukommenden diuretischen Eigenschaften insoweit repräsentirt, als eine nach Art der Herzgifte wirkende Substanz die Diurese zu befördern im Stande ist. Obschon nach Schroff's früheren Versuchen die rothe Meerzwiebel und namentlich im frischen Zustande eine grössere Activität als die weisse Meerzwiebel des Handels besitzt, lässt sich gegen die Anwendung der letzteren zur Bereitung des officinellen Extracts nichts einwenden, denn von 4 aus verschiedenen Bezugsquellen stammenden, nach Vorschrift der Pharmacopoea Germanica angefertigten Meerzwiebelextracten wirkte keines qualitativ verschieden und auch die quantitative Differenz dieser Präparate war eine in keiner Weise ins Gewicht fallende.

Als das einzige Moment, welches zur Erklärung der diuretischen Effecte des Meerzwiebelextractes dienen kann, ergibt sich die allen Herzgiften eigenthümliche Steigerung des Blutdrucks, ein Umstand, welcher auch für die Indicationen des Mittels bei hydropischen Zuständen beachtungswerth erscheint, indem seine Anwendung hauptsächlich da geboten zu sein scheint, wo durch Mangel an genügendem Druck im arteriellen System die Absonderung durch die Nieren vermindert oder sistirt ist. Die Indicationen und Contraindicationen der Scilla sind die von Traube für die Anwendung der Digitalis bei Wassersuchten aufgestellten, so dass eine erhöhte Spannung im Arteriensystem eine Gegenanzeige des Mittels bildet. Für die Beantwortung der Frage, ob das Extractum Scillae bei Hydrops besser als Fingerhutpräparate oder andere diuretische Mittel wirke, haben unsere toxikologischen Versuche eine brauchbare Basis nicht ergeben.

Eine etwaige spezifische Action auf die Nieren ist jedenfalls von ganz untergeordneter Bedeutung. In allen Fällen, wo die Lösung des Meerzwiebelextractes subcutan applicirt wurde, fand sich keine Veränderung in den Nieren; in zwei Fällen dagegen, wo das Extractum Scillae in den Magen eingeführt wurde, ergab sich Nierenhyperämie mässigen Grades. Da Meerzwiebelextract niemals zu Nephritis oder Cystitis führt, kann das Bestehen einer gelinden Reizung der Nieren und Harnwege den Gebrauch der Meerzwiebel nicht contraindiciren. Intensivere Entzündung im Magen und Tractus wurde bei den Versuchsthieren auch nach Einführung grösserer Dosen von Meerzwiebelextract in den Magen nicht beobachtet. Die Stellung der Scilla zu der Gruppe der nach Art des Elaterium und der Bryonia wirkenden Drastica ist völlig unzulässig. Die Befürchtung, dass Reizung des Magens und Darms nach den gebräuchlichen Gaben des Extractum Scillae entstehen könne, muss um so mehr als eine irrthümliche betrachtet werden, weil das Studium der Geschichte der Anwendung der Scilla lehrt, dass in älteren Zeiten viel grössere Dosen der Meerzwiebel und ihrer Präparate verabreicht wurden als gegenwärtig. Einen herabsetzenden Einfluss auf die Körpertemperatur besitzt das Extractum Scillae nicht. Auf letale Gaben folgt nach vorhergegangenen unbedeutenden Schwankungen kurz vor dem Tode eine ziemlich starke Steigerung der Eigenwärme; nach kleineren Gaben betragen die Temperaturdifferenzen nur einige Zehntelgrade und meist scheint die Temperatur etwas zu steigen. Antipyretische Effecte können dem Meerzwiebelextracte nicht zugeschrieben werden. Eine bestimmte Wirkung auf die Expectoration konnte bezüglich des Extractum Scillae nicht beobachtet werden. Dyspnoe ist wie bei anderen Herzgiften stets ein Symptom intensiver Vergiftung mit Extractum Scillae und findet ihre Erklärung wahrscheinlich in der im Laufe der Vergiftung in Folge der Abschwächung der Herzthätigkeit eintretenden bedeutenden Stauung im kleinen Kreisläufe, womit auch die bei der Section mitunter constatirten kleinen Extravasate zwischen Pleura und Lungenparenchym in Zusammenhang stehen. Kleine Dosen Meerzwiebelextract haben auf die Athmung keinen erheblichen Einfluss. In wie weit die Scilla bei gewissen Herzaffectionen nach Art der Digitalis Günstiges leisten kann, muss die klinische Erfahrung lehren. Die brechenenerregende Wirkung theilt das spirituöse Meerzwiebelextract bei geeigneten Versuchsthieren mit den übrigen zur Kategorie der Herzgifte gehörigen Substanzen. Andere therapeutische Effecte, welche man im Laufe der Zeit der Scilla maritima zuschrieb, gehen aus unseren toxikologischen Versuchen nicht hervor.

Da man bereits früher im Convallamarin eine nach Art der Herzgifte wirkende Substanz kennen gelernt hat¹⁾ und unsere Versuche mit Sicherheit einen Stoff von gleicher Wirkung in der Meerzwiebel dargethan haben, ist es bei der beschränkten Zahl monokotyledonischer Giftpflanzen, zu welcher *Convallaria majalis* und *Scilla maritima* gehören, nicht unwahrscheinlich, dass die physiologische Prüfung noch in einer Anzahl verwandter Monokotyledonen auf das Herz in analoger Weise wirkende Gifte auffinden und isoliren wird. Aus der Familie der Smilaceen (*Asparagineen*), zu welcher unsere *Maililie* gehört, würde sich der Verdacht insbesondere auf die einheimische Einbeere, *Paris quadrifolia* L., lenken, welche insgemein den scharf narkotischen Giften zugeschrieben wird, ohne dass bisher durch das Experiment die Art und Weise ihrer giftigen Wirkung festgestellt worden ist, und ohne dass man aus den einer längst verflossenen Periode angehörigen Beobachtungen ein sicheres Urtheil abstrahiren kann, zu welchen Giften die Einbeere gehört. Die Symptome (Schwindel, Kopfschmerz, Leibscherzen und heftiges Erbrechen) lassen recht wohl die Deutung zu, dass ein Herzgift im Spiele ist, obsehon auch andere Arten der Vergiftung dadurch nicht ausgeschlossen werden. Einen gewissen Halt gewinnt diese Hypothese durch die chemische Untersuchung der Pflanze, in welcher Walz zwei Glykoside, das Paridin und Paristyphein²⁾, entdeckt hat. Möglicherweise ist der Symptomencomplex der Vergiftung mit *Paris* in Erscheinungen, die aus einer differenten Action dieser beiden Glykoside entspringen, zu zerlegen, da auch *Convallaria majalis* zwei verschieden wirkende Glykoside, das als Herzgift charakterisirte Convallamarin und das auf den Tractus wirkende Convallarin enthält. Die verwandten kamtschadalischen Species, *Paris ovata* Ledebour und *Paris polyphylla* Smith, ebenfalls als narkotisch scharf bezeichnet, sind in gleicher Weise einer genaueren Untersuchung bedürftig. Auch einige der Gattung *Paris* nahestehende Smilaceen Nordamerika's verdienen Beachtung, insbesondere *Medeola Virginica* L., deren Wurzel in einer doppelten Weise, nämlich als Emeticum und als Diureticum Anwendung findet, welche beiden Gebrauchsweisen recht wohl auf eine nach Art des Digitalins wirkende Substanz deuten.

Die Familie der Liliaceen, zu welcher *Scilla maritima* gehört, schliesst ebenfalls manche früher als brechenenerregend und diuretisch benutzte Repräsentanten ein, welche recht wohl ein Herzgift enthalten

1) Vgl. Pflanzenstoffe. S. 1041.

2) Pflanzenstoffe. S. 1042.

können. Es gehören dahin z. B. diverse Surrogate der *Scilla maritima* in verschiedenen Gegenden, wie die Zwiebeln von *Muscari moschatum* W., *Agraphis nutans* Link, *Ornithogalum altissimum* L. und *Ornithogalum caudatum* Titon, vielleicht auch die Zwiebeln einer grösseren Anzahl zum Genus *Scilla* oder *Ornithogalum* gerechneter Zwiebelgewächse. Sehr wahrscheinlich ist mir das Vorhandensein eines Herzgiftes in den Zwiebeln von *Fritillaria imperialis*, da die wenigen Versuche aus älterer Zeit neben emetischer Wirkung auch Zittern und leichte Zuckungen ergaben und da Orfila¹⁾ in Bezug auf die Schärfe der Kaiserkronenzwiebel sagt: „Ich habe Hunden oft die gequetschte Zwiebel gegeben, sie starben erst nach 36, 48 oder 60 Stunden und es war mir unmöglich, die geringste Spur von Röthe oder Entzündung im Darmkanale zu finden.“ Ich hoffe bald Gelegenheit zu haben, über die giftige Wirkung der *Fritillaria*, welche anscheinend in verschiedenen Vegetationsperioden differente Wirkung zeigt, ins Klare zu kommen. Aus der Familie der Liliaceen will ich nur noch die in den Handbüchern der Toxikologie als besonders giftig aufgeführte *Gloriosa superba* L. anführen, bei welcher indess mehr drastische Wirkung vorhanden zu sein scheint.

Es existirt ausser den beiden monokotyledonischen Pflanzenfamilien auch eine dritte, in welcher ich Herzgifte vermuthe, nämlich die den Liliaceen ausserordentlich nahe stehende Familie der Amaryllideae. Ich vermuthe solche sowohl in einigen exotischen als in einigen sehr bekannten einheimischen Pflanzen dieser Familie. In Bezug auf erstere sind insbesondere einige Angehörige der Gattung *Amaryllis* als starke Gifte längst, wenn auch nur ungenau bekannt. *Amaryllis punica* L., gewöhnlich als *Amaryllis Belladonna* bezeichnet und in Westindien einheimisch²⁾ ist nach der von Descourtilz gegebenen Symptomatologie der Vergiftung, welche freilich nicht mit Krankengeschichten belegt ist, ein Gift, welches offenbar nicht allein topisch entzündungserregend wirkt, sondern auch entfernte neurotische Wirkungen hat, welche sehr erheblich sein müssen, da 3 Gramm der getrockneten Zwiebel den Tod in 2—3 Stunden bedingen. Vielleicht sind unter den Pfeilgiften, welche aus dem Saft der Zwiebeln einzelner *Amaryllis*-arten gewonnen werden, z. B. aus der brasilianischen und westindischen *Amaryllis Reginae* L. und den am Cap heimischen Arten *A. sarniensis* L. und *A. disticha* L. (bekannter als Bruns-

1) Lehrbuch der Toxikologie. 5. Aufl. Braunschweig 1854. Bd. 2. S. 133.

2) Abbildung bei Descourtilz a. a. O. Tafel 180.

vigia toxicaria Ker. oder *Haemanthus toxicarius* Tit.), welche die Hottentotten zum Vergiften von Pfeilen verwenden, nach Art des Kombipfeilgiftes wirkende Substanzen. Von europäischen Amaryllideen ist bekanntlich *Pancreatium maritimum* L. schon seit älterer Zeit als Surrogat der *Scilla* benutzt worden; einige amerikanische Species derselben Gattung, *Pancreatium Carolinianum* L. und *P. littorale* Red., scheinen in der nämlichen Weise zu wirken. Dieselben Symptome, welche man der Vergiftung mit den Beeren von *Paris quadrifolia* zuschreibt, sind auch nach dem Genusse von Zwiebeln der Sommerknotenblume, *Leucojum aestivum*, bei sechs Personen von Brandis¹⁾ beobachtet, und schon früher hat man analoge Vergiftungssymptome nach dem Genusse der Zwiebeln von *Narcissus poëticus* wahrgenommen (Pfauf). Obschon die Möglichkeit vorliegt, dass in diesen Zwiebeln local irritirende Stoffe vorhanden sind, zumal da die Versuche von Orfila mit einem Extract aus *Narcissus pseudonarcissus* das Entstehen einer allerdings nicht bedeutenden entzündlichen Reizung constatirten, so machen doch gerade die Versuche des Letztären es wahrscheinlich, dass die Narcissenarten ein nach Analogie der Herzgifte wirkendes actives Princip einschliessen, welches bei Application auf Wunden genau die nämlichen Erscheinungen wie bei interner Einführung zur Folge hatte. Die Schilderung der Symptome bei Vergiftung mit Extractum *Narcissi pseudonarcissi* lässt für mich kaum einen Zweifel übrig, dass dieses Extract ein Herzgift enthält. Wenn aber in den genannten einheimischen Amaryllideae ein derartiges actives Princip existirt, so ist es kaum abzusehen, warum nicht auch in unseren allergewöhnlichsten Amaryllideen ein solches stecken soll, nämlich in *Leucojum vernalis* L., deren Zwiebel früher als brechen-erregendes Mittel officinell war, und *Galanthus nivalis* L., welchem ebenfalls scharfe und emetische Wirkung zugeschrieben wird. Für die Entscheidung dieser Frage wird hoffentlich der nächste Frühling ein genügendes Material liefern.

1) Deutsche Klinik. 1856. No. 53.