XXIV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Tokio.

Experimentelle Untersuchungen über das Fugugift.

Ein Beitrag zur Kenntniss der Fischgifte.

Von

Prof. Dr. D. Takahashi und Dr. Y. Inoko.

Die Existenz von Fischen, welche unter allen Umständen giftige Eigenschaften besitzen, ist lange geleugnet worden. Nichtsdestoweniger findet man in Japan Gelegenheit, sich zu überzeugen, dass derartige Fische in der That vorkommen. Es sind hauptsächlich verschiedene Arten von *Tetrodon* (Fugu), welche oft genug Anlass zu Vergiftungen geben.

Diese Fische, so interessant auch in toxikologischer Beziehung, sind noch nicht Gegenstand exacter Forschung gewesen. Es liegen bis jetzt nur einige, leider sehr dürftige Mittheilungen vor, nämlich von Matsubara^{4)*)}, Gubarew⁵⁾, Sawtschenko⁶⁾ und Remy⁷⁾.

Matsubara gab einer Hündin Juni 1882 gekochten Rogen eines *Tetrodon*s, ca. 120 g schwer. Nachdem sie etwas davon gefressen hatte, wurde sie schläfrig und erbrach $\frac{1}{2}$ Stunde später. Das Erbrechen wiederholte sich 5 mal; es kam schliesslich zu Hämatemesis, grosser Prostration. Die Hündin konnte nicht gehen, nahm die Seitenlage ein und der Tod schien bevorzustehen. Nach 1 Stunde aber trat Erholung ein. Ein junger Hund, der die erbrochene Masse des vorigen Thieres frass, erkrankte auch unter denselben Erscheinungen, ging jedoch nicht zu Grunde. Versuche mit anderen Organen ergaben negative Resultate. Der wässrige Auszug des Rogens, Hunden subcutan injicirt, wirkte rasch tödtlich.

Remy stellte im December 1882 mit Ovarien und Testikeln einiger *Tetrodon*species im Ganzen 6 Experimente an. Nur ein Hund

*) Die hinter den Eigennamen stehenden Zahlen beziehen sich auf die entsprechenden Nummern des am Schluss befindlichen Literaturverzeichnisses.

starb nach subcutaner Injection des wässrigen Ovariumextractes. Die Symptome waren Unruhe, Erbrechen sehr reichlicher schleimiger Massen, heftige Contractionen des Unterleibes, dann paralytische Erscheinungen, Erschlaffung der Sphinkteren, Dyspnoe, Cyanose, Erweiterung der Pupillen. — Bei der Section fanden sich Speicheldrüsen und Pankreas injicirt und wie ekchymosirt, im Magen und Darmkanal kleine Hämorrhagien(?) und punktförmige Röthung. Die anderen Organe, wie Leber und Nieren, waren mit dunklem Blut erfüllt, wie nach dem Tode an Asphyxie. Veränderungen im Nervensystem fanden sich nicht. Mit anderen Organen des Fisches gelang es Remy nicht, Vergiftungserscheinungen hervorzurufen.

In neuerer Zeit beschäftigte sich Herr Prof. Dr. Osawa^{*)} im hiesigen physiologischen Institut mit der Erforschung des Fugugifts, deren Resultate aber nicht in extenso publicirt wurden. Wir erlauben uns aus einem kurzen Referat seines Vortrags am 17. Mai 1884 Folgendes mitzutheilen: Das Gift findet sich präformirt hauptsächlich in Eierstock und Leber, ferner in Magen und Darm, bei einzelnen Species auch in den Hoden. Es wirkt lähmend auf die motorischen Nervenendigungen, ähnlich dem Curare.

Angeregt durch die hohe wissenschaftliche und praktische Bedeutung des Gegenstandes haben wir schon seit 2 Jahren chemische und toxikologische Untersuchungen über ihn angestellt. Erstere sind noch nicht zum definitiven Abschluss gekommen; wir beschränken uns daher in der vorliegenden Arbeit auf die Mittheilung der letzteren.

Es lag uns vor Allem daran, die Wirkungsweise des Fugugifts eingehend zu studiren. Ueber die Verbreitung des Giftes in den einzelnen Organen des Tetrodons, ferner über giftige und ungiftige Species, ganz besonders über die Ergebnisse der chemischen Untersuchung werden wir später Mittheilung machen.

Das von uns in den meisten Thierversuchen benutzte Gift war im Wesentlichen eine aus Ovarien dargestellte Extractlösung mit folgender Zusammensetzung:

Wasser	84,8 Proc.
Feste Theile	15,2 =
Organische Stoffe	11,4 =
Asche ^{*)}	3,8 =

Die Darstellung dieser Lösung geschah auf folgende Weise: Die

^{*)} Der Haupttheil der Asche bestand aus Chlornatrium.

Rogen, fein zerrieben, wurden mehrmals mit starkem Alkohol erschöpft, in welchen ein nicht unbeträchtlicher Theil des Giftes übergeht, der Rückstand vom Alkohol befreit, mit HCl-haltigem Wasser digerirt, filtrirt und die saure Reaction der Lösung durch Natroncarbonat abgestumpft. Die Rogen stammen aus *Tetrodon rubripes*, *T. pardalis* und *T. vermicularis*.*)

I. Wirkung auf Frösche.

Nach Einspritzung unter die Rückenhaut werden bei kleineren Gaben (einige Milligramm des Rückstandes**) die willkürlichen Bewegungen allmählich träger und langsamer, zugleich ungeschickter. Versetzt man den Frosch in die Rückenlage, so macht es ihm grosse Schwierigkeiten, sich wieder umzudrehen. Zugleich findet man eine bedeutende Herabsetzung der Reflexerregbarkeit und Athemfrequenz; endlich tritt allgemeine Paralyse ein. Die Herzthätigkeit erscheint fast ungestört. Das Thier erholt sich gewöhnlich.

Bei grösseren subcutanen Gaben (über 20 mg des Rückstandes) stellt sich sehr rasch totale Lähmung und Athemstillstand mit Erlöschen der Reflexthätigkeit ein. Das Herz wird auch ergriffen, pulst aber lange fort.

Analysiren wir die Symptome genauer, so ergeben sich folgende Thatsachen:

Bei completer Lähmung des Thieres lassen sich durch Reizung mit inducirten Strömen vom Rückenmark aus keine Contractionen in den Muskeln der Extremitäten erzielen, ebensowenig von den Nervi ischiadici, während die Muskeln selbst auf unmittelbare Reizung prompt reagiren.

Wenn man die Gefässe eines Hinterbeins unterbindet und dann das Thier vergiftet, so findet man auf der Höhe der Wirkung die Faradaysation des Rückenmarks, sowie des vergifteten Nervus ischiadicus ganz erfolglos, selbst mit starken Strömen. Der unvergiftete Ischiadicus sowohl, wie die sämmtlichen Muskeln sind reizbar. Die Strychnininjection erzeugt jetzt keinen Tetanus mehr an dem unterbundenen Bein. Auch die elektrische Reizung des centralen Ischiadicusstumpfes der vergifteten Seite löst keine Reflexbewegungen im anderen Bein aus.

*) Durch besondere Versuche haben wir uns von der Gleichheit der Wirkung dieser Species überzeugt. Die quantitative Wirkungsdifferenz bleibt einer späteren Mittheilung vorbehalten.

**) Dieser Ausdruck bezieht sich auf feste Theile der obigen Extractlösung.

Diese Thatsachen beweisen zur Genüge, dass einmal die Längs- und Querleitung des Rückenmarks aufgehoben, zweitens die Endigungen der motorischen Nerven nach Art des Curare paralytisch werden. Die Rückenmarkslähmung tritt bei Application grosser Giftgaben ganz rapid ein, so dass selbst frühzeitige Strychnineinspritzung bei vorheriger Unterbindung der Gefässe einer Extremität ohne jede Wirkung bleibt. Der Lähmung geht keine Reizung voran.

Der Nervenstamm selbst erleidet keine Veränderung, wenigstens lässt sich an ihm die Erscheinung der secundären Zuckung sehr schön erzeugen.*)

Was das Verhalten des Herzens anbetrifft, so wird es bei kleineren Gaben nicht wesentlich afficirt, man sieht höchstens eine leichte Verlangsamung. Bei grösseren Dosen wird die Herzaction stark verlangsamt. So verminderten sich bei einem Frosche die Herzcontractionen, welche normal 44 in $\frac{1}{2}$ Minute zählten, binnen 5 Minuten nach der Injection von 0,1 ccm (= 0,015 g Rückstand) auf 18, bei einem anderen binnen 4 Minuten von 31 auf 12. Das Herz schlägt anscheinend kräftiger, füllt sich bei jeder Diastole strotzend mit Blut, wird später schwach und unregelmässig, so dass auf mehrere Vorhofsschläge nur wenige Ventrikelcontractionen folgen. Wird nun Bauchcompression ausgeübt, so schwillt das Herz an, wird mächtig und schlägt eine Weile ordentlich fort. Endlich tritt Stillstand ein, wobei der Herzmuskel noch eine kurze Zeit reizempfindlich ist. Atropin hebt die Verlangsamung nicht auf, Helleborein dagegen bringt wie gewöhnlich systolischen Stillstand hervor. Es lässt sich daher vermuthen, dass durch grosse Giftmengen nicht direct die Muskelsubstanz, sondern eher die excitomotorischen Ganglien des Froschherzens gelähmt werden.

Die Lymphherzen hören nach Eintritt der allgemeinen Paralyse auf zu schlagen.

II. Wirkung auf Säugethiere.

1. Allgemeine Erscheinungen.

Die an Hunden, Katzen, Kaninchen und Ratten angestellten Versuche ergaben im Allgemeinen gut übereinstimmende Resultate.

Bei leichter Vergiftung sind Störungen in der Motilität auffallend. Es besteht Schwäche, resp. Parese in den Beinen, der Gang wird

*) Diese Beobachtung verdanken wir Herrn Prof. Osawa.

unsicher und taumelnd. Hunde und Katzen erbrechen öfters. Andere Symptome fehlen, Herz und Athmung sind normal.

Schwere Vergiftung bietet folgende Erscheinungen dar.

Ausser Locomotionsstörungen wird die Athemfrequenz stark herabgesetzt; accessorische Athemmuskeln, Mund und Nasenlöcher betheiligen sich lebhaft an der Athmung. Es kommt zu leichten Zuckungen der Beine. Dann bemerkt man Cyanose, besonders schön an der Lippe und Zunge, Sinken der Körpertemperatur und Schwinden der Reflexe sowohl von der äusseren Haut, als von der Cornea aus. Der Athemstillstand erfolgt nun ohne Krämpfe unter Erweiterung der Pupille. Die Herztöne werden erst nach einiger Zeit unhörbar.

Eröffnet man die Brust, so schlägt noch das ganze Herz, aber nicht mehr regelmässig: Vorhöfe pulsiren häufiger als Ventrikel. Die Thätigkeit der letzteren hört ziemlich frühzeitig auf, dagegen pflegen die ersteren längere Zeit fortzufahren: in einem Falle persistirten ihre Contractionen sogar über 11 Stunden, während die Todtenstarre bereits ausgebildet war.

Der Sectionsbefund ist negativ. Die Eingeweide sind im Allgemeinen hyperämisch. Die Harnblase zeigt sich gefüllt.

Wir lassen als Beleg Protokolle einiger unserer zahlreichen Experimente folgen.

Versuch 51. Hund, 12150 g schwer, erhält 10 h. 25 m. 3 ccm (= 0,456 g Rückstand) subcutan. Kurz darauf oftmals Erbrechen.

11 h. 40 m. Extremitäten paretisch, taumelnder Gang. Bewusstsein klar. Dieser Zustand dauert bis gegen 3 h. Nachmittags. Dann tritt vollständige Genesung ein.

Versuch 53. Kaninchen, 2500 g.

7 h. 15 m. 0,75 ccm (= 0,114 g Rückstand) subcutan.

8 h. 45 m. Gang unsicher, Reflexe nicht besonders verändert. Ohrgefässe dilatirt.

9 h. — m. Bewegungen ungeschickt. Kopf zitternd, Ohren gesenkt. Besonders Vorderbeine paretisch. Athmung nicht vermindert.

10 h. — m. Besserung, bald darauf vollständige Wiederherstellung.

Versuch 65. Katze von 900 g Schwere bekommt 7 h. 30 m. die hintere Hälfte eines kleinen weiblichen Exemplars von *Tetrodon vermicularis*, ca. 60 g, zu fressen.

7 h. 45 m. 2 mal Erbrechen.

8 h. — m. Mattigkeit, Parese der Beine, stärker an den hinteren. Athmung langsamer. Die Schmerzempfindung ist noch vorhanden. Die Katze macht kriechende Bewegungen, wenn man sie zum Gehen zwingt. Das Bewusstsein scheint noch klar zu sein; die Katze will z. B. den Stuhl besteigen, ist aber dazu unfähig.

8 h. 30 m. Die Parese nimmt noch mehr zu, die Katze liegt platt

auf dem Boden. Athmung verlangsamt und tiefer. Pupille schon ziemlich weit. Stimmlos.

8 h. 50 m. Cornea ohne Reaction, Mydriasis. Pupille reagirt nicht mehr auf Licht. Extremitäten paralytisch. Athmung stark verlangsamt.

9 h. — m. Von Zeit zu Zeit zappelnde Bewegungen, Reflexe fast verschwunden.

9 h. 4 m. Athmung bedeutend verlangsamt, verflacht und steht still ohne Convulsionen.

Das ganze Herz schlägt noch, Vorhof mehr als Ventrikel. Pupille bleibt erweitert.

10 h. 15 m. Vorhof schlägt 15 mal mehr als Ventrikel. Der letztere macht 8 Schläge in $\frac{1}{2}$ Minute.

1 h. — m. Bis jetzt Pulsation des ganzen Herzens; von jetzt ab schlägt Vorhof allein.

2 h. — m. Schon Starre eingetreten, dennoch Herzschlag noch da.

7 h. 50 m. Vorhofcontractionen hören noch nicht auf. Beobachtung unterbrochen.

Eine andere Katze, 740 g schwer, frisst das Erbrochene der vorigen Katze. 20 Minuten später Erbrechen. Kurz darauf Schwäche in den Beinen, vorzugsweise in den hinteren. Sonst gleiche Symptome wie im vorigen Falle. Nach $1\frac{1}{4}$ Stunden Stillstand der Respiration. Die Pupille bleibt erweitert. Das ganze Herz schlägt bis 10 h., von da ab Vorhof allein. Gegen 10 h. 30 m. vollständiger Stillstand.

Versuch 58. Kaninchen, 2450 g.

10 h. 23 m. Abkochung der frischen Ovarien eines *Tetrodon vermicularis* = 120 ccm, entsprechend 31,9 g frischer Ovariensubstanz, in den Magen eingespritzt.

10 h. 28 m. Verlangsamung der Athmung, die zugleich tiefer wird. Etwas Stöhnen.

10 h. 30 m. Grosse Beklemmung, Angst, Schwäche in den Gliedern.

10 h. 35 m. Umfallen, sehr starke Athemverlangsamung, accessoriale Athemmuskeln arbeiten mit. Mund und Nasenlöcher öffnen sich bei jeder Inspiration. Ohrgefäße erweitern sich.

10 h. 37 m. Wiederholt zappelnde Bewegungen, krampfartig; Cyanose.

10 h. 40 m. Athemstillstand, keine Krämpfe, Verengerung der Ohrgefäße, Erweiterung der Pupille, die sich rasch verengt. Bei Eröffnung des Thorax Herzschläge sichtbar.

11 h. — m. Ventrikelpulsation sistirt.

11 h. 20 m. Vorhofcontractionen noch da.

11 h. 40 m. Vollständiger Herzstillstand.

Versuch 50. Kaninchen, 1400 g.

7 h. 57 m. 0,75 ccm (= 0,114 g Rückstand) subcutan.

8 h. 14 m. Ohrgefäße erweitert.

8 h. 27 m. Deutliche Verlangsamung der Athmung, die an Tiefe zunimmt. Die Nasenlöcher bewegen sich, ebenso der Kopf. Reflex noch da. Das Kaninchen kann sich nicht mehr auf die Beine stützen, sondern liegt platt auf dem Boden.

8 h. 34 m. Mund und Nasenlöcher arbeiten mit. Lufthunger. Athmung tief, stark verlangsamt. Blutfarbe in den Ohrgefässen dunkelvenös. Reflexe fehlen, Cornea unempfindlich.

8 h. 39 m. Athemstillstand ohne Krämpfe, zugleich Pupille erweitert. Die Ohrgefässe contrahiren sich. Das Herz schlägt noch regelmässig.

8 h. 42 m. Herztöne nicht mehr hörbar, Pupille verengt.

9 h. — m. Herz pulsirt noch; gegen 10 h. definitiver Stillstand.

Versuch 52. Hund, 12000 g.

1 h. — m. 4,5 ccm (= 0,684 g Rückstand) subcutan eingespritzt. Sehr bald Erbrechen.

1 h. 30 m. Der Hund ist unfähig zu gehen. Er taumelt, wenn er zum Gehen gezwungen wird. Athemfrequenz vermindert.

1 h. 45 m. Athmung stark verlangsamt, zugleich tiefer.

1 h. 48 m. Lufthunger. Mitwirken von Hals- und Schultermuskeln bei der Athmung. Die Extremitäten hin- und hergeschleudert.

1 h. 50 m. Zunge hervorgestreckt. Der Hund schnappt nach Luft.

1 h. 52 m. Zunge cyanotisch. Pupille etwas erweitert. Cornea reagirt noch. Schwache Reflexe.

1 h. 54 m. Athemstillstand, Pupille ad maximum erweitert, Cornea reactionslos.

2 h. 30 m. Definitiver Herzstillstand.

2. Einfluss auf die Athmung.

Bei leichter Intoxication ist die Athmung, wie oben erwähnt, nicht wesentlich verändert. Bei grösseren Gaben findet eine starke Herabsetzung der Athmungsfrequenz ohne vorhergehende Beschleunigung statt. Die Tiefe nimmt anfangs zu, später ab. Die Verminderung der Frequenz kann oft unbedeutend sein, plötzlich aber in den Vordergrund treten und zum Stillstand führen (besonders bei Hunden). In anderen Fällen wird die Athmung zuerst rasch verlangsamt, bleibt eine Zeit lang auf dieser Stufe und sistirt dann rapid. Intravenöse Injection kann fast momentanen Stillstand bewirken.

Versuch 28. Kaninchen, 2060 g.

Zeit	Frequenz in 1 Min.	Bemerkungen
9 h 35 m	65	
39 m	—	0,75 ccm (= 0,114 g Rückstand) subcutan.
45 m	62	
10 h 31 m	60	Der Blutdruck bleibt fast gleich hoch wie vor der Vergiftung
32 m	—	0,75 ccm subcutan injicirt.
45 m	60	Der Blutdruck fängt an zu sinken.
55 m	48	Ohrgefässe erweitert. Reflexe noch erhalten.
11 h 1 m	38	
13 m	40	
19 m	48	
27 m	46	
40 m	46	

Zeit	Frequenz in 1 Min.	Bemerkungen
11 h 47 m	22	Reflexe schwach.
50 m	6	Cornea reactionslos, Herzthätigkeit verlangsamt.
51 m	0	Ohrgefäße contrahirt, keine Krämpfe.

Versuch 29. Kaninchen, 1700 g.

9 h 40 m	62	0,75 cem subcutan injicirt. Blutdruck sinkt schon.
43 m	—	
50 m	28	
54 m	22	
57 m	22	
10 h 2 m	20	Reflexe schwach.
10 m	26	
13 m	26	
24 m	28	
37 m	24	
40 m	8	Cornea unempfindlich, Reflexe verschwunden.
41 m	6	
42 m	4	
43 m	6	
44 m	0	

3. Einfluss auf den Blutdruck und Puls.

Geringere subcutane Gaben ändern den Blutdruck fast gar nicht, grössere dagegen setzen ihn erheblich herab, ohne vorausgehende Steigerung zu bewirken. Diese Erscheinung ist sehr charakteristisch für die schwere Fuguvergiftung.

In vielen Fällen sinkt der Blutdruck anfangs stetig, bleibt dann eine Zeit lang auf geringer Höhe und fällt dann auf die Abscisse. In anderen Fällen, besonders bei Hunden, bleibt er anfangs noch hoch, sinkt plötzlich um eine bedeutende Höhe und nach wenigen Minuten auf die Nulllinie.

Was den Puls anbelangt, so bietet er keine eigenthümliche Veränderung dar. Er wird im Laufe der Blutdruckerniedrigung allmählich verlangsamt. Sonst ist er bis zum Tode durchaus regelmässig.

Versuch 29. Kaninchen, 1700 g, linke Carotis mit dem Kymographion in Verbindung gebracht.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
9 h 40 m	115	0,75 cem subcutan injicirt.
43 m	—	
48 m	93	
50 m	75	
52 m	56	
54 m	39	
57 m	27	

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
10 h 6 m	19	Respiration erlischt. Blutdruck sinkt auf die Abscisse.
15 m	13	
17 m	6	
18 m	4	
25 m	4	
44 m	3	

Versuch 36. Kaninchen, 1600 g, linke Carotis mit dem Kymographion verbunden.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen
10 h — m	77	41	0,75 ccm unter die Haut eingespritzt.
1 m	—	—	
5 m	74	40	
12 m	74	41	
20 m	62	39	Nach ca. 10 Minuten Stillstand der Respiration, Sinken des Blutdrucks auf die Abscisse.
23 m	50	36	
26 m	37	33	

Versuch 28. Kaninchen, 2060 g, linke Carotis mit Kymographion.

9 h 35 m	143	42	0,75 ccm subcutan injicirt.
39 m	—	—	
50 m	143	42	
10 h 32 m	—	—	0,75 ccm subcutan eingespritzt.
33 m	143	42	
39 m	65	44	
41 m	47	42	Athmung hört auf. Der Blutdruck fällt auf die Nulllinie.
45 m	24	40	
50 m	12	32	
11 h — m	5	29	
34 m	5	26	
51 m	4	26	

Versuch 26. Katze, 3080 g, linke Carotis mit dem Kymographion verbunden.

11 h — m	162	41	1,5 ccm (= 0,228 g Rückstand) subcutan injicirt.
3 m	—	—	
4 m	165	38	
12 m	148	41	
54 m	68	33	
12 h — m	60	30	Nach 5 Minuten Athemstillstand, Blutdruck wird = Null.
18 m	54	26	

Wir geben im Folgenden eine Tabelle, die aus unseren Versuchsprotokollen ausgezogen ist und dazu dienen soll, die Grösse der Blutdruckerniedrigung ersichtlich zu machen.

Nummer des Versuchs	Thierart	Körpergewicht in g	Nummer d. subcutanen Giftinjection u. Giftmenge in g des Rückstandes	Blutdruck vor der Injection in mm Hg	Blutdruck nach der Injection	Grösse der Abnahme des Blutdrucks	Zeitdauer zwischen beiden Beobachtungen in Min.	Zeitdauer von der 1. Injection bis zum Tode in Min.	Gesamtmenge des injicirten Giftes pro 1 Kilo Thier
10	Kaninchen	3300	{ 1. 0,228	118	114	4	10	—	—
			{ 2. 0,228	114	60	54	5	38	0,138
11	Kaninchen	2800	{ 1. 0,228	110	102	8	9	—	—
			{ 2. 0,228	102	52	50	8	21	0,163
12	Kaninchen	2320	0,456	115	50	65	12	16	0,197
13	Kaninchen	1720	0,342	110	46	64	6	27	0,199
14	Hund	4110	0,456	118	43	75	21	34	0,111
15	Kaninchen	1440	0,228	103	58	45	10	57	0,158
22	Kaninchen	2550	0,342	120	74	46	12	40	0,134
27	Katze	2800	{ 1. 0,228	155	84	71	100	—	—
			{ 2. 0,114	84	60	24	21	—	—
			{ 3. 0,114	60	17	43	37	202	0,163

Fragen wir nach der Ursache der Blutdrucksabnahme, so kommen verschiedene Factoren in Betracht: wir müssen vor Allem unser Augenmerk richten 1. auf das Herz, 2. das vasomotorische Centrum und 3. die Gefässnerven. Wir fangen an mit dem ersteren.

4. Einfluss auf das Herz.

Wir haben oben gezeigt, dass der Puls regelmässig ist und das Herz den Athemstillstand weit überdauert. Unsere Versuche zeigen ferner, dass die Herztöne gut hörbar sind, während der Blutdruck bereits hochgradig gesunken ist. Das Herz arbeitet mit ungestörtem Rythmus. Erst nach dem Stillstand der Respiration fängt es an unregelmässig zu werden. Der Ventrikel schlägt weniger als der Vorhof und setzt seine Pulsation früher aus, als der letztere, welcher lange Zeit allein thätig sein kann.

Aus Alledem folgt, dass der musculomotorische Apparat des Säugethierherzens nicht alterirt sein kann. Nun fragt es sich, ob vielleicht eine Verminderung der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels stattfindet. Um dies zu entscheiden, haben wir folgende Versuche angestellt.

Versuch 27. Katze, 2800 g, tracheotomirt, linke Carotis mit dem Kymographion in Verbindung.

Blutdruck vor der Vergiftung 155 mm Hg, Puls 28 in 10 Secunden.

2 h. 22 m. 1. Injection von 1,5 ccm unter die Haut.

4 h. 19 m. 2. Injection von 0,75 ccm.

4 h. 54 m. 3. Injection von 0,75 ccm.

5 h. 30 m. Blutdruck 42—46 mm Hg, Puls 21.

5 h. 31 m. Compression der Aorta hart am Hiatus aorticus des Zwerchfells. Sofort steigt der Blutdruck auf 150 mm Hg und der

Puls auf 26. Nachlass der Compression bewirkt wieder Sinken des Blutdrucks auf 17 mm und des Pulses auf 13 Schläge.

Versuch 45. Kaninchen, 2370 g. Tracheotomie, linke Carotis mit Kymographion, rechte Jugularis mit Injectionscanüle.

Blutdruck vor der Vergiftung 98 mm Hg.

4 h. 38 m. 1,5 ccm subcutan injicirt.

5 h. — m. Blutdruck 52 mm Hg.

5 h. 24 m. Blutdruck 32 mm Hg.

5 h. 25 m. Helleborein 0,005 g in die Vene eingespritzt.

5 h. 25 1/2 m. Blutdruck 76, 89, 116.

5 h. 26 m. = 112, 100, 64.

5 h. 27 m. = 42.

5 h. 30 m. = 0.

Versuch 31. Katze, 3000 g. Tracheotomie, linke Carotis mit Kymographion, rechte Jugularis mit Venencanüle. Curare, künstliche Athmung.

Blutdruck vor der Vergiftung 144 mm Hg.

3 h. 5 m. 3 ccm subcutan.

3 h. 30 m. Blutdruck 34 mm Hg.

3 h. 35 m. Chlorbaryum 0,02 g in die Vene eingespritzt. Der Blutdruck steigt sehr bald auf 149 mm Hg.

Versuch 40. Hündin, 11400 g. Carotis mit Kymographion; Tracheotomie. Rechte Vena femoralis mit Canüle versehen, welche durch eine Gummiröhre mit derjenigen Canüle communicirt, die in die Art. femoralis dextra eines anderen Hundes eingebunden ist; die letztere durch Klemme geschlossen.

12 h. 16 m. 3 ccm unter die Schenkelhaut eingespritzt.

1 h. — m. Blutdruck noch ziemlich hoch.

1 h. 17 m. 1,5 ccm subcutan beigebracht.

1 h. 20 m. Blutdruck bedeutend gesunken.

1 h. 27 m. Directe Transfusion durch Oeffnen der Klemme.

Der Blutdruck steigt rasch auf eine bedeutende Höhe, bis zur Norm und noch höher, bleibt dann ca. 5 Minuten auf derselben Höhe, um dann gegen 1 h. 34 m. wieder zu fallen.

Diese Versuche beweisen zur Evidenz, dass das Säugethierherz vom Fugugift nicht direct afficirt wird, denn der hochgradig gesunkene Blutdruck lässt sich sowohl durch Aortencompression, als durch Helleborein und Chlorbaryum, endlich durch Transfusion wieder bis zur Norm und sogar noch höher bringen.

Wir müssen allerdings gestehen, dass es uns nicht gelungen ist, durch fortgesetzte künstliche Athmung die Herzthätigkeit auf die Dauer zu erhalten, denn das Herz wird allmählich geschwächt und arbeitet schliesslich unregelmässig.

5. Einfluss auf die Gefässnerven und ihr Centrum.

Da das Herz sich nicht an der Blutdruckerniedrigung theilnimmt, so kommt jetzt das Verhalten des Gefässnervensystems in Frage.

Zunächst prüften wir, ob die vasomotorische Lähmung in der That besteht. Zu diesem Behufe benutzten wir, nachdem das Thier vergiftet war, entweder sensible Reize, hervorgerufen durch Kneifen an irgend einer Hautstelle oder durch elektrische Reizung des centralen Stumpfes eines sensiblen Nerven — wir wählten den Ischiadicus — oder künstliche Athemsuspension, resp. Kohlensäurereize. Alle diese Einflüsse blieben erfolglos, wenn der Blutdruck bereits gesunken war. Es ist folglich der Beweis erbracht, dass entweder das vasomotorische Centrum oder die periphere Bahn oder beide gelähmt sind. Um darüber ins Klare zu kommen, untersuchten wir die Gefässnervenfaseren auf ihre Erregbarkeit, indem wir das Halsmark durchschnitten und nach der Vergiftung den peripheren Stumpf desselben elektrisch reizten. Es zeigte sich, dass der gesunkene Blutdruck jedesmal bedeutend stieg.

Versuch 17. Kaninchen, 2240 g. Tracheotomie, Carotis mit Kymographion, Durchschneidung beider Vagi, Curare, künstliche Athmung.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
2 h 20 m	114	2,25 ccm subcutan injicirt.
25 m	—	
30 m	98	
33 m	63	
37 m	31	
40 m	22	Centralstumpf des Ischiadicus gereizt. Athemsuspension 1 Minute lang. Wieder Einleiten der künstlichen Athmung.
43 m	19	
45 m	16	
46 m	15	

Versuch 19. Kaninchen, 3400 g. Tracheotomie, rechte Carotis mit Kymographion, Durchschneidung beider Vagi und Sympathici und des rechten Ischiadicus, künstliche Respiration.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
11 h 50 m	152	3 ccm subcutan injicirt.
52 m	—	
12 h — m	114	
6 m	42	Reizung des centralen Ischiadicusstumpfes.
22 m	36	
25 m	31	
30 m	29	
32 m	24	Künstlicher Athemstillstand über 1 Minute. Versuch beendet.
34 m	22	

Versuch 18. Kaninchen, 2800 g. Tracheotomie, rechte Carotis mit Kymographion, linke Jugularis mit Canüle. Durchschneidung beider Vagi, Curare, künstliche Athmung.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
12 h 12 m	108	
15 m	—	Halsmarkdurchschneidung.
17 m	18	
23 m	164	Faradisation des peripheren Halsmarkstumpfes.
25 m	16	
27 m	—	3 ccm subcutan injicirt.
35 m	13	
48 m	7	
49 m	120	Faradisation des peripheren Halsmarkstumpfes.
52 m	7	Ende des Versuchs.

Versuch 20. Kaninchen, 3150 g. Tracheotomie, linke Carotis mit Kymographion, rechte Jugularis mit Canüle, Vagi und Sympathici durchschnitten, Curare, künstliche Athmung.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Bemerkungen
3 h 35 m	160	
38 m	—	Halsmarkdurchschneidung.
40 m	55	
43 m	—	1,5 ccm subcutan injicirt.
45 m	—	Wieder 1,5 ccm unter die Haut eingespritzt.
50 m	42	
4 h 10 m	32	
15 m	124	Reizung des peripheren Halsmarkstumpfes.
17 m	20	
30 m	120	Wieder Faradisation des peripheren Halsmarkstumpfes.
33 m	26	
35 m	72	Compression der Bauchorta.
36 m	20	Versuch beendet.

Aus diesen Versuchen ist wohl der Schluss gestattet, dass das vasomotorische Hauptcentrum gelähmt ist, während die peripheren Bahnen noch ihre Erregbarkeit beibehalten. Die Blutdruckerniedrigung bei der Fuguvergiftung beruht folglich auf Lähmung des Gefässnervencentrums.

Wir wollen noch hinzufügen, dass Strychnin zwar Andeutung von Krämpfen hervorruft, aber nicht im Stande ist, den Blutdruck zu erhöhen.

6. Einfluss auf die Herzwirkung des Nervus vagus.

Der hemmende Einfluss des Vagus auf das Herz wird durch grössere Gaben des Fugugiftes herabgesetzt und schliesslich vernichtet.

Versuch 44. Kaninchen, 3250 g. Tracheotomie, linker Vagus frei präparirt und durchschnitten, rechte Carotis mit Kymographion verbunden.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Puls in 10 Sec.	Bemerkungen
1 h 55 m	114	49	
2 h — m	—	—	Subcutane Injection von 1,5 cem.
5 m	109	—	
10 m	98	51	
12 m	78	49	
16 m	58	43	
18 m	{46 27	{44 30	Vagusreizung 2 Sekunden bei 200 mm R.-A.
19 m	42	45	
20 m	40	42	
24 m	33	40	
25 m	{28 17	{40 30	Vagusreizung 2 Sekunden bei 200 mm R.-A.
26 m	27	38	
32 m	26	38	
34 m	{26 20	{38 30	Vagusreizung bei 120 mm R.-A.
42 m	20	—	
50 m	19	37	
3 h — m	18	32	Vagusreizung selbst mit den stärksten Strömen erfolglos.
13 m	16	37	
14 m	16	14	
16 m	0	0	Tod.

Versuch 74. Katze, 3000 g. Tracheotomie, Präparation der beiden Vagi, Durchschneidung des linken; beide Aa. femorales mit 2 Kymographien in Verbindung gebracht.

9 h. 45 m. 1,5 cem unter die Schenkelhaut eingespritzt.

10 h. 20 m. Blutdruck noch ziemlich hoch. Vagusreizung bei 140 mm R.-A. setzt den Puls und Blutdruck herab.

11 h. 10 m. Femoralisdruck bedeutend gesunken. Vagusreizung, selbst mit den stärksten Strömen, ist ohne jede Wirkung auf das Herz und den Blutdruck.

7. Einfluss auf die Muskeln und peripheren Nerven, das Rückenmark und Hirn.

Auffallend ist, dass bei leichter Vergiftung die Motilitätsstörung in den Vordergrund tritt. Die Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven erfährt allmähliche Herabsetzung. Doch ist es nicht erlaubt, den Athemstillstand, welcher unverkennbar die Todesursache ist, auf diese Wirkung zu beziehen; denn die Versuche haben ergeben, dass die Nervi phrenici unmittelbar nach dem Aufhören der Respiration auf schwache elektrische Ströme reagiren. Was den Ischiadicus anbelangt, so ist seine Reaction zur Zeit des Athemstillstands entweder ziemlich gut erhalten, oder herabgesetzt, oder seltener vollständig erloschen. Wir lassen eine Tabelle folgen, in welcher die Rollen-

abstände*) verzeichnet sind, bei denen der Phrenicus und Ischiadicus direct nach dem Tode reagirten.

Nummer des Versuchs	Thierart	Körpergewicht in g	Giftmenge in g	Art der Gift-application	Zeitraum von der Giftappli-cation bis zum Athemstill-stand in Min.	Giftmenge pro 1 Kilo Thier	Rollenabstand in mm	
							Phrenicus	Ischiadicus
55	Hund	4920	0,342	subcutan	60	0,0695	295	—
56	Hund	8700	0,456	"	102	0,052	410	310
58	Kaninchen	2450	31,9**) Ovarium	innerlich	17	—	410	—
64	Kaninchen	1700	34,0 Ovarium	"	60	—	410	keine Reaction
65	Katze	900	ganzer Fisch***)	"	90	—	405	360
66	Katze	740	ganzer Fisch†)	"	80	—	190	300
74	Katze	3000	0,228	subcutan	90	0,076	420	250
75	Kaninchen	1700	0,114	"	46	0,067	300	k. Reaction
21	Kaninchen	1950	0,228	"	47	0,117	—	250
26	Katze	3080	0,228	"	81	0,074	—	400
27	Katze	2800	0,456	"	202	0,163	—	350
28	Kaninchen	2060	0,228	"	132	0,111	—	k. Reaction
29	Kaninchen	1700	0,114	"	61	0,067	—	400
40	Hund	11400	0,684	"	101	0,060	—	230
41	Kaninchen	1700	0,114	"	37	0,067	—	375

Die Muskeln erweisen sich gegen den elektrischen Strom immer erregbar.

Ueber das Verhalten von Hirn und Rückenmark lässt sich an Thieren wenig beobachten. Das Bewusstsein scheint bei leichter Vergiftung oder wenigstens am Anfang der schweren nicht besonders verändert zu sein. Das Schwächerwerden und Schwinden der Corneal- und allgemeinen Reflexe dürften die Deutung zulassen, dass auch nervöse Centralorgane schliesslich ergriffen werden. Hauptsächlich gilt dies für das Respirationscentrum. Auch wird der Athemstillstand nicht von Krämpfen begleitet, während die Phrenici und in vielen Fällen die Ischiadici noch ihre Erregbarkeit beibehalten. Vom Gefässnervencentrum war schon die Rede.

8. Einfluss auf die Pupille.

Bei Kaninchen fanden wir ein sehr eigenthümliches Verhalten der Pupille. Dieselbe bleibt bis zum Athemstillstand gleich weit,

*) Die Phrenici, sowie Ischiadici reagirten beiderseits auf annähernd gleiche Ströme. Daher geben wir die Rollenabstände nicht getrennt an. Die von uns benutzte Batterie war das Bunsen'sche Chromsäureelement.

**) }
 ***) } Vgl. oben sub allgemeinen Erscheinungen.
 †)) }

kann sich kurz vor demselben etwas verengern. Die Mydriasis, die mit dem Aufhören der Respiration zusammenfällt, verwandelt sich rasch in Verengerung, und nach einer gewissen Zeit erweitert sich die Pupille wieder, aber gewöhnlich nicht hochgradig. Bei Katzen und Hunden fehlt dieses Phänomen.

9. Einfluss auf die Magen- und Darmbewegung.

Erbrechen wird an Katzen und Hunden öfters wahrgenommen, sowohl bei subcutaner Injection als auch bei innerlicher Verabreichung. Erhöhte Darmperistaltik, Diarrhoe, haben wir nicht beobachtet. Die zur Zeit der Respirationslähmung scheinbar gesteigerten Darmbewegungen rühren von der Einwirkung des Erstickungsblutes her.

III. Wirkung auf den Menschen.

Wir theilen einige Krankengeschichten in aller Kürze mit:

Fall 1*). Ein starker, gesunder Arbeiter erkrankte am 25. Mai 1875 $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Abendbrode, welches aus Tetrodon und Reis bestanden hatte. Die ersten Erscheinungen waren starke Leibschmerzen und Uebelkeit. Der Patient bekam sogleich ein Emeticum, welches auch die erwünschte Wirkung hatte. Nach 10 Minuten fing er jedoch an über starke Kopfschmerzen zu klagen und war bald darauf wie vom Blitz getroffen niedergestürzt. Man fand ihn mit totenbleichem Gesicht und ausgeprägtem hippokratischem Aussehen. Die Pupillen nicht auf Licht reagirend, Puls an den Radialen gar nicht vorhanden, an den Carotiden kaum fühlbar, Herztöne in grossen Intervallen nur mit Mühe mittelst des Stethoskopes hörbar. Extremitäten, Mundhöhle und Zunge kalt. Körperoberfläche kühl, Temperatur $33,5^{\circ}$. Athmungsgeräusche und Diaphragmabewegungen nicht zu constatiren. Künstliche Respiration, Faradisation des Phrenicus u. s. w. hatten nur wenig Erfolg. Der Tod trat ohne jegliche Reaction ein.

Fall 2**). Ein Europäer verspürte circa $\frac{1}{4}$ Stunde nach Genuss eines geschmorten Tetrodons am 21. Mai 1875 ein unangenehmes Gefühl in der Magengegend und Brennen im Schlunde. Im Laufe der nächsten $\frac{1}{2}$ Stunde wurden die Erscheinungen heftiger und es gesellten sich Kopfschmerz und Nausea dazu. Gesichtsfarbe blass, Gesicht, Stirn und Hände mit kaltem, klebrigem Schweiss bedeckt; Spitzenstoss, Puls an den Radialen kaum fühlbar; Pupillen etwas verengt. Der Zustand des Kranken verschlimmerte sich zusehends. Die Gesichtsfarbe wurde noch livider, die Lippen vollkommen weiss und der Athem stockend. Plötzlich fiel Patient in eine vollkommene Ohnmacht; Puls an den Radialen gar nicht, an den Carotiden kaum fühlbar. Herzthätigkeit auf ein Minimum gesunken, Athem vollkommen oberflächlich. Es wurde künstliche Respiration und Faradisation des Phrenicus angewendet. Nach 5 Minuten erlangte der Athem die normale Frequenz, die Herztöne wurden deutlich hörbar

) } Vgl. Görz).

**)

und der Radialpuls fühlbar. Das livide Aussehen fing an zu verschwinden und es trat ein warmer Schweiss auf. Allmähliche Besserung, am nächsten Morgen wieder ganz wohl.

Fall 3 *). Ein 51jähriger Mann ass zu Mittag am 26. Januar 1889 gekochtes Fleisch von *Tetrodon rubripes*. 3 Stunden später fühlte er Parästhesie an den Lippen, der Brust, dem Bauch, Oberarm u. s. w. Dann wurden die Beine schwerbeweglich, der Gang taumelnd, die Respiration verlangsamt (12 in 1 Minute). Puls nicht verändert. Verordnung: Brechmittel, Klystier. Am anderen Morgen schwand die Sensibilitätsstörung und am nächstfolgenden Tage die motorische Lähmung.

Fall 4 **). Ein Bauer, 54 Jahre alt, ass um 1 Uhr Nachmittags am 28. März 1889 gekochtes Fleisch und Eingeweide eines *Tetrodon rubripes*. Schon nach einer Stunde fing er an zu erkranken. Um 5 Uhr wurde ein Arzt gerufen, welcher den Status praesens aufnahm: Gesichtsfarbe nicht merklich verändert; Zunge trocken; Puls gross, langsam, 60 in 1 Minute. Durst, Motilität und Sensibilität der Glieder gelähmt. Die Sprache, die anfangs ziemlich klar war, wurde nach 10 Minuten lallend, unverständlich durch Störung der Zungenbewegung. Blutandrang nach dem Kopf, abnormes Gefühl in der Brust. Weder Erbrechen noch Diarrhoe. Verordnung: Brech- und Abführmittel. — 29. März. Puls 70, starker Durst, Mangel der Esslust. Die Lähmung nimmt ab. — 30. März. Erholung.

Der 23jährige Sohn, der dieselbe Speise einnahm, erkrankte auch unter denselben Erscheinungen, starb aber binnen 6 Stunden.

Fall 5. Ein kräftiger Fischhändler bekam vor Jahren nach einem Mittagmahl, bei welchem eingemachte *Tetrodon*rogen genossen wurden, sehr bald allgemeine Müdigkeit und Schwindel. Der letztere nahm rasch zu, so dass der Kranke bewusstlos umfiel. Wieder zu sich gekommen fühlte er sich matt wie nach Alkoholrausch, taumelte beim Gehen. Gegen Abend Genesung.

Fall 6. Ein Leprakranker, der mit Fugupulver***) behandelt war, pflegte täglich zum Gebet auf einen Hügel zu steigen. Eines Tages bekam er eine leichte Vergiftung, die in Störung der Locomotion bestand. Er wurde unfähig, die Treppe zu besteigen. Das Bewusstsein war klar.

Die Symptome am Menschen stimmen in den Hauptzügen mit unseren Thierexperimenten überein. Auch hier tritt bei geringem Grade der Vergiftung die motorische Störung der Glieder in den Vordergrund. Bemerkenswerth ist, dass sogar die Bewegung der Zunge gelähmt werden kann, wodurch die Sprache undeutlich wird. Daneben scheint auch die sensible Sphäre mehr oder weniger ergriffen zu sein. Gastroenteritische Erscheinungen sind nicht constant; Bauchschmerzen, Erbrechen können auftreten, fehlen aber in manchen Fällen gänzlich. Die sehr acute, lebensgefährliche Vergiftung, die sich durch

*) Vgl. Mita⁹⁾.

**) Vgl. Aoyagi⁹⁾.

***) In Japan ist *Tetrodon* ein Volksmittel gegen Lepra.

blasse Gesichtsfarbe, kleinen Puls, stockende Athmung, Schwindel, Ohnmacht, Sinken der Körpertemperatur kund giebt, lässt die Betheligung nervöser Centralapparate nicht verkennen. Die Angabe, dass das Bewusstsein bei Personen, welche aus dem Scheintode wieder erwacht sind, wirklich klar bleiben soll, ist räthselhaft.

IV. *Resumé.*

Nach dem oben Erörterten wollen wir die Hauptwirkungen des Fugugiftes zusammenstellen.

1. Die Respiration wird herabgesetzt. Ihr Stillstand erfolgt ohne Krämpfe.

2. Das Herz wird nicht direct afficirt (Säugethier), überdauert den Athemstillstand und ist das *ultimum moriens*.

3. Der Puls erfährt eine allmähliche Verlangsamung.

4. Der Blutdruck sinkt.

5. Das vasomotorische Centrum wird gelähmt, die peripheren Gefässnerven nicht.

6. Die herzbemmende Wirkung des Vagus wird herabgesetzt und schliesslich vernichtet.

7. Das Athmungscentrum wird paralysirt, und Krämpfe können nicht mehr ausgelöst werden.

8. Die Erregbarkeit der peripheren motorischen Nervenenden nimmt ab (Säugethier) und kann vollständig schwinden (Frosch).

9. Das Rückenmark wird bei Fröschen gelähmt.

10. Die Todesursache ist, wie leicht ersichtlich, Lähmung des Athmungs- und Gefässnervencentrums.

Das Fugugift ist hinsichtlich der Wirkung auf die motorischen Nerven dem Curare ähnlich, unterscheidet sich aber von ihm durch vorherrschende Lähmung verschiedener Centren in der Medulla oblongata.

Die Therapie ist bei schwerer Vergiftung ohnmächtig. Künstliche Respiration, Faradisation des Phrenicus wären zu versuchen.

Tokio, 3. Juli 1889.

Literaturverzeichniss.

1. Siebold, Fauna japonica: Pisces. 1842. p. 275. — 2. Gö rz, Mittheilungen der deutschen Gesellschaft für Natur- u. Völkerkunde Ostasiens. I. Bd. Heft 8. 1875. S. 24. — 3. Akashi, Iji Shinbun (japanisch). 1880. No. 27. p. 19. — 4. Matsubara, Tōyō Gakugō Zassi (japanisch). 1882. p. 253, und 1885. p. 615. — 5. Gubarew, Schmidt's Jahrb. CXCVIII Bd. 1883. S. 127. — 6. Sawtschenko, Ebenda. S. 127. — 7. Remy, Comptes rendus de la Soc. de biol. 1883. p. 263; Ref. in Schmidt's Jahrb. 1883. S. 127. — 8. Osawa, Iji Shinbun. 1884. No. 122. p. 23, u. Zeitschr. der Tokioer med. Gesellsch. (japanisch). III. Bd. Heft 9. 1889. p. 532. — 9. Mita u. Aoyagi, Dōkō Ikai Zassi (japanisch). 1889. No. 2. p. 73 u. 103. — 10. Miura u. Takesaki, Zeitschrift der Tokioer med. Gesellsch. III. Bd. 1889. p. 451 u. 515.