III.

Arbeiten aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie in Strassburg.

6.

Ueber die Wirkung der „Emetica“ auf die quergestreiften Muskeln.

Von

Dr. Erich Harnack,

Assistenten an dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie an der Universität Strassburg.

In meiner unlängst veröffentlichten Abhandlung „Ueber die Wirkungen des Apomorphins“*) habe ich darauf aufmerksam gemacht, dass eine Anzahl von chemisch sehr verschieden charakterisirten Substanzen, denen jedoch die brechenerregende Wirkung auf den Organismus gewisser Säugethiere gemeinsam ist, in gleichförmiger Weise lähmend auf den quergestreiften Muskel des Frosches einwirken. Es ergab sich, dass von den noch heutzutage als „Emetica“ gebräuchlichen Mitteln das Emetin, Apomorphin und der *Tartarus stibiatus*, von den früher gebräuchlichen, gegenwärtig obsoleten Brechmitteln und „Nauseosen“ das Cyclamin (*Cyclamen europaeum*) und das Asclepiadin (*Cynanchum vincetoxicum*) jene Muskelwirkung ausüben. An die genannten lässt sich noch eine Anzahl von Substanzen organischen Ursprungs anreihen, bei welchen ebenfalls beide Wirkungen bereits nachgewiesen worden sind: zunächst der wirksame Bestandtheil der früher als Emeticum etc. officinellen**) *Radix sanguinariae* (*Sanguinaria canadensis* L.), das Sanguinarin, dessen deletärer Einfluss auf die Substanz des quer-

*) Vgl. dieses Archiv. Bd. II. Heft 4. S. 254 ff.

**) Vgl. auch: Husemann's Toxikologie. S. 590.

gestreiften Muskels von Weylandt*) nachgewiesen wurde. Nach meinen Versuchen mit dieser Substanz sind etwa 5 Mgm. erforderlich (Präparat von Merck), um in wenigen Stunden einen Frosch complet zu lähmen. Bei Application kleinerer Dosen wird die Muskeleirregbarkeit nur herabgesetzt, ohne völlig zu erlöschen. Weiter ist das Delphinin und Veratrin zu erwähnen. Die brechenenerregende Wirkung des ersteren wurde durch die Arbeiten von Dorn**), Falck und Röhrig***) u. A., die Muskelwirkung durch Weylandt†) und Böhm††) nachgewiesen. Die Wirkung des Veratrins nach beiden Richtungen hin ist zur Genüge bekannt. Endlich muss des Digitalins an dieser Stelle Erwähnung geschehen. Die emetische Wirkung der Pflanze ist bereits seit geraumer Zeit bekannt, der Einfluss der Digitalis auf den quergestreiften Muskel wurde zuerst von Buchheim und Eisenmenger†††) mit einem „Digitalin“-Präparate am Frosche constatirt.

Nach allen diesen Thatfachen wird bereits die Annahme sehr wahrscheinlich gemacht, dass der Zusammenhang zwischen brechenenerregender und muskellähmender Wirkung kein zufälliger sei. Die Ursachen desselben lassen sich allerdings gegenwärtig noch keineswegs überblicken, und es wäre erfolglos, sich in vagen Vermuthungen und Hypothesen über dieselben zu ergehen, aber der Schluss, dass dieser Zusammenhang kein zufälliger sei, lässt sich wohl mit annähernder Sicherheit aus den folgenden Mittheilungen ziehen. Dieselben enthalten die Resultate der Untersuchungen über den Einfluss derjenigen „Emetica“ auf den quergestreiften Muskel, welche bisher nach dieser Richtung hin noch nicht näher geprüft wurden. Es ist damit die Reihe derjenigen Substanzen, deren emetische Wirkung nur einigermaassen in Frage kommen kann, geschlossen, und wenn wir am Schlusse die ermittelten Thatfachen überblicken, wird es möglich sein, aus dem gesammelten Beobachtungsmaterial ein allgemeines Gesetz zu formuliren.

So wenig wir, wie gesagt, augenblicklich im Stande sind, dieser Thatfache eine zutreffende Deutung zu geben, so ist dieselbe doch

*) Weylandt, Vergleichende Untersuchungen über Veratrin etc. Eckhardt's Beiträge. V. 1. S. 42 f., 55 f., 70.

**) Dorn, de delphinino observationes et experimenta. Diss. inaug. Bonn 1857.

***) Falck und Röhrig, das Delphinin und das Pflanzengenus Delphinium. Vierordt's Archiv XI. S. 528.

†) l. c. S. 51 ff., S. 70.

††) Böhm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871. S. 52 ff.

†††) Buchheim und Eisenmenger, Eckhardt's Beiträge V. 3. S. 56 ff. S. 71.

an sich eine sehr bemerkenswerthe und könnte vielleicht einst dazu beitragen, unsere bisher sehr ungeklärten Anschauungen über die Physiologie des Brechactes wesentlich zu modificiren.

Es kommt hinzu, dass unter den Symptomen der „Nausea“ das Gefühl der Muskelschwäche, Hinfälligkeit, der Erschlaffung in dem ganzen Muskelgebiete, des Unvermögens sich zu bewegen, welches nur durch energische Willenseinflüsse überwunden werden kann, eine bedeutende Rolle spielt. Es ist sehr fraglich, ob wir es hier lediglich mit einem subjectiven Symptom zu thun haben, oder ob nicht die Affection der wirklichen Muskeln in einem engen Zusammenhang mit dem Brechact steht. Manche Thatsachen, der praktischen Erfahrung entnommen, deuten darauf hin, dass sämmtliche Körpermuskeln, auch die glatten, an der allgemeinen Erschlaffung Theil nehmen. In früherer Zeit hat man diese Wirkung vielfach therapeutisch herbeizuführen und zu verwerthen gesucht, indem man die Emetica in den sogenannten „nauseosen“ Dosen reichte, selbst mit der Absicht, eingeklemmte Darmschlingen zu lösen, schwierige Luxationen einzurenken u. s. w., ehe man mit der Wirkung der „Anästhetica“ bekannt geworden war; aber noch immer gelten die nauseosen Dosen der Brechmittel als „vortreffliche Expectorantien“, und ihre in vielen Fällen günstige Wirkung kann vielleicht auf eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur zurückgeführt werden. Auch die Erfahrung, dass nach starken Muskelanstrengungen, grosser Ermüdung etc. leicht Erbrechen eintritt, könnte mit den bisher angeführten Thatsachen in Zusammenhang stehen. Doch wir müssen befürchten, uns zu weit in das Gebiet der Hypothesen und unerwiesenen Theorien zu verlieren und wenden uns unserer eigentlichen Aufgabe zu.

I.

Zum Gegenstand eingehender experimentell-pharmakologischer Studien sind die Kupfersalze trotz ihrer ziemlich ausgedehnten praktischen Anwendung bisher nur selten gemacht worden. Die wenigen Untersuchungen, welche uns vorliegen, wurden fast ausschliesslich am Säugethier angestellt und beziehen sich, abgesehen von dem Studium der rein localen Wirkung dieser Salze, hauptsächlich auf das von ihnen hervorgerufene Erbrechen. Doch finden sich in der älteren Literatur einige Angaben, welche auf eine Beziehung zwischen den Kupfersalzen und der Substanz des quergestreiften Muskels hindeuten. So beobachtete Orfila*) nach Injection von

*) Orfila, *Traité de Toxicologie*. T. I. p. 619.

Cupr. acetic. in die Venen „Mangel der Reizbarkeit des Herzens und der quergestreiften Muskeln.“ Ferner gibt Blake*) an, nach Injection einer Lösung von Cupr. sulphur. ins Blut Herz- und Respirationslähmung, sowie Aufhebung der Muskelirritabilität und Bewegungsfähigkeit beobachtet zu haben; ebenso hat Neebe**) bei Anwendung des essigsauren Kupfers und einiger andern Kupfersalze mit organischen Säuren Adynamie, Respirationsstörung, Herzlähmung und Muskelzittern beobachtet.

Die erwähnten Untersuchungen leiden jedoch an dem Uebelstande, dass bei denselben Kupferpräparate angewendet wurden, denen eine sehr ausgeprochene Wirkung auf die Albuminate zukommt, und die deshalb eine starke Localwirkung ausüben müssen. Die Versuchsergebnisse, namentlich bei directer Einführung der Salze ins Blut werden deshalb unsicher. Es handelt sich bei derartigen Versuchen mit Metallsalzen in erster Linie um die Herstellung eines möglichst neutralen, dem Eiweiss gegenüber möglichst indifferenten Präparates, welches ausser dem Metalloxyd keine andere differente Substanz, Base oder Säure, besitzt. Das Gift muss in eine zweckmässige chemische Form gebracht werden, bei welcher die Allgemeinwirkungen der Substanz klar zu Tage treten, ohne dass das Präparat die Applicationsstelle durch locale Wirkungen verändert oder seinerseits an dieser verändert wird. Diesen Bedingungen scheinen die Doppelsalze der schweren Metalle mit Natrium am besten zu entsprechen: von den bezüglichen Kupfersalzen wurde das weinsaure Kupferoxyd-Natron gewählt. Dass die Doppelsalze der schweren Metalle die relativ schwächsten Wirkungen auf die Eiweisskörper ausüben, oder dass solche Wirkungen nur unter bestimmten Bedingungen zu Stande kommen, ist keine unbekannte Thatsache. So steht fest, dass das weinsaure Antimonoxyd-Kali nur in saurer Lösung Verbindungen mit den Albuminaten eingeht; ebenso werden die löslichen Doppelsalze, welche der Sublimat mit Chloriden, Jodiden etc. bildet, zur praktischen Anwendung empfohlen, da sie weniger stark local reizen sollen, als das Quecksilberchlorid selbst.

*) Blake, Edinb. med. Journ. Bd. 56. H. 1. p. 619. Benutzt wurde das Referat in Frank's Magazin II. 1847. S. 404 f.

**) Neebe, Versuche über die Wirkung des essigsauren Kupferoxyds und einiger anderen organischsauren Kupfersalze. In.-Diss. Marburg 1857. Benutzt wurden die Referate in Reil's Journal f. Pharmakodynamik I. 4. S. 597 ff. und Canstatt's Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmacie etc. N. F. VIII. Jahrg. 1857. S. 206.

Zur Herstellung unseres Präparates wurde eine gewogene Menge Kupfervitriol gelöst, mit Natronlauge völlig ausgefällt, der Niederschlag auf dem Filter gut ausgewaschen, in der wässrigen Lösung einer entsprechenden Menge Weinsäure vertheilt und Natronlösung zugesetzt, bis die Flüssigkeit neutral reagirte. Die letztere wurde nun abermals filtrirt. Das Filtrat fällte eine Eiweisslösung nur bei Gegenwart eines Ueberschusses von Säure. Nachdem der Gehalt an Kupferoxyd durch eine quantitative Bestimmung ermittelt war, wurde die Lösung soweit verdünnt, dass ein C.-C. derselben 25 Mgm. CuO enthielt. *)

Um die Erregbarkeit des Muskels zu prüfen, bediente ich mich ausschliesslich der Methode der directen Reizung des Muskels mit inducirten Strömen. Die Anwendung feinerer Methoden erschien nicht angezeigt, da es sich in unseren Fällen durchaus nicht um geringe, schwer wahrzunehmende Unterschiede handelte.

Was nun die Wirkung der Kupfersalze auf die Substanz des quergestreiften Muskels betrifft, so ist dieselbe sowohl bei Fröschen als bei Säugethieren eine sehr heftige, und zwar schon in minimalen Gaben. Beim Frosch genügen $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Mgm., um im Laufe mehrerer Stunden complete Lähmung aller willkürlichen Muskeln zu erzeugen. Grössere Gaben wirken in weit kürzerer Zeit: 3 Mgm. CuO etwa innerhalb einer Stunde. Das Vergiftungsbild weicht von demjenigen, welches man durch andere muskellähmende Gifte erhält, nicht wesentlich ab, die gelähmten Muskeln werden nicht zugleich todtstarr, beide Froscharten werden in gleichförmiger Weise von dem Gifte afficirt. Der Herzmuskel wird verhältnissmässig früh gelähmt. Im Beginn der Wirkung sind regelmässig fibrilläre Muskelzuckungen zu beobachten. Eine centrale Lähmung ausser der peripheren scheint nicht vorhanden zu sein; denn so lange die afficirten Muskeln es noch wahrnehmen lassen, deutet Alles darauf hin, dass Wille und Sensibilität intact geblieben sind.

Nicht minder heftig zeigt sich die Wirkung der Kupfersalze am Säugethier: für das Kaninchen sind 5 Cgrm. CuO subcutan und 1— $1\frac{1}{2}$ Cgrm. direct ins Blut injicirt als letale Dosis zu betrachten: im ersteren Falle tritt der Tod nach einigen Stunden, im letzteren nach wenigen Minuten ein. Man beobachtet zuerst eine Unsicherheit in den Beinen, Schwäche im Gange; dieselbe steigert sich bis zu einem vollständigen Lähmungszustand: das Thier liegt platt auf dem Bauche mit ausgestreckten Extremitäten, Herzschlag und Respirationsbewegungen sind ausserordentlich schwach und langsam ge-

*) Im Folgenden sind die bei den Versuchen angewandten Dosen stets auf die Mengen des betreffenden Metalloxydes berechnet, da sich selbstverständlich nur auf diese Weise ein richtiger Maassstab für die Dosirung gewinnen lässt.

worden, die Pupillen sind erweitert. Die Sensibilität scheint erhalten zu sein, bei Reizung mit inducirten Strömen habe ich die Thiere laut schreien hören, willkürliche Bewegungen werden versucht, fallen aber äusserst mangelhaft aus. Während der Lufthunger sichtlich steigt, wird die Respiration durchaus nicht dyspnoisch, vielmehr schwach und oberflächlich, gleichzeitig aber erlischt die directe Reizbarkeit der willkürlichen Muskeln immer mehr: selbst bei übereinandergeschobenen Inductionsrollen sind die durch einen frischen Schnitt blossgelegten Muskeln der hinteren Extremitäten nicht erregbar, die Irritabilität der Muskeln des Kopfes und Halses hält noch am längsten an. Bald geht das Thier, nachdem die Respiration allmählich erloschen ist, ruhig, ohne Convulsionen, höchstens unter ganz geringen Zuckungen derjenigen Muskeln, deren Reizbarkeit noch nicht völlig erloschen war, zu Grunde. Bei der während des Absterbens vorgenommenen Section zeigt sich das Herz blutgefüllt, schlaff und völlig unerregbar. Es ist nicht fraglich, dass es sich bei diesem Erscheinungscocomplex in erster Linie, wahrscheinlich sogar ausschliesslich, um eine Lähmung der quergestreiften Muskeln des Körpers handelt; Wirkungen auf nervöse Centren, ausser dieser Muskelwirkung, anzunehmen fehlt uns jeder Grund, da, soweit man sich davon überzeugen konnte, die Functionen der nervösen Centralorgane intact erschienen. Es ist ein seltener Fall, wenn die Einwirkung einer giftigen Substanz auf den quergestreiften Muskel des Säugethieres in so handgreiflicher, leicht zu erkennender Weise sich geltend macht.

Dem beschriebenen völlig analog zeigt sich das Wirkungsbild der Kupfersalze am Hunde. Hier wirken bei subcutaner Application etwa 4 Dgrm. CuO , bei directer Injection ins Blut bereits $\frac{1}{4}$ Dgrm. letal. Im Beginn der Wirkung tritt bisweilen starkes Muskelzittern auf. Schon vor dem Tode geht die Reizbarkeit der quergestreiften Muskeln in gewissen Gebieten, namentlich an den hinteren Extremitäten, vollständig verloren, und der Tod tritt unter Herz- und Respirationslähmung ruhig, ohne erhebliche Zuckungen ein, da die Muskeln keine Contraktionen mehr zu machen im Stande sind. Der Versuch durch Einleitung künstlicher Respiration das Leben zu erhalten, wäre erfolglos, da ja auch der Herzmuskel der Lähmung verfällt. Bei den am Hunde angestellten Versuchen hatten wir jedesmal Gelegenheit, die Erfahrung zu machen, dass bei subcutaner Application oder bei directer Einführung des Salzes in die Venen kein Erbrechen eintrat, welche Dosirung auch gewählt werden mochte.

Diese Beobachtung widerspricht der Angabe Orfila's*), dass 0,05 bis 0,1 Cupr. acetic. in die Vene eines Hundes injicirt Erbrechen bewirken. Dagegen stimmen meine Beobachtungen mit den Erfahrungen Daletzky's**) überein, welcher nach Application von 4—5 Gramm Cupr. sulphur. in Substanz unter die Haut eines Hundes zwar Darmerscheinungen, aber kein Erbrechen eintreten sah. Dass bei den bezüglichen Versuchen Daletzky's (l. c. S. 27) die angewandten grossen Dosen keine erheblichen Allgemeinerscheinungen verursachten, erklärt sich leicht aus der Art der Application wie aus dem Umstande, dass ein einfaches Salz bei den Versuchen angewandt wurde; es kann daher das letztere nur langsam gelöst werden und noch langsamer ins Blut treten, da das Gelöste zum grössten Theil an der Applicationsstelle fixirt werden muss.

Bei Einführung des Kupfersalzes in den Magen tritt bei Hunden Erbrechen ein, jedoch erst nach Dosen von 6—7 Cgrm. CuO.

Diese Beobachtung stimmt mit den Erfahrungen früherer Autoren überein. Daletzky***) fand, dass 0,05—0,2 Cupr. sulphur. (= 0,01 bis 0,05 CuO) einem Hunde in den Magen gebracht keine Wirkung ausübten; Flandin und Danger†) geben an, dass bei Einführung von 18—20 Cgrm. Cupr. sulph. (= ca. 0,05 CuO) in den Magen eines Hundes bisweilen Erbrechen eintrat.

Aus meinem Beobachtungsmaterial wird die Annahme wahrscheinlich gemacht, dass das Erbrechen, welches durch Kupfersalze hervorgebracht wird, lediglich durch die locale Wirkung auf gewisse Theile in der Magenwand bedingt wird, und es scheint, dass zum Zustandekommen des Erbrechens eine gewisse Menge CuO direct in den Magen eingeführt werden muss. Applicirt man nicht letale Dosen subcutan, oder bringt man sie direct ins Blut, so mögen die zur Ausscheidung in die Magenwand kommenden Mengen zu gering sein, um das Erbrechen auf reflectorischem Wege zu veranlassen. Bei Anwendung grösserer Dosen aber scheint die Lähmung der willkürlichen Muskeln zu schnell einzutreten, als dass es noch zu einer so angestrengten Muskelthätigkeit, wie sie der Brechact erfordert, kommen könnte. Bei Einführung grosser Dosen in den Magen treten keine Allgemeinerscheinungen auf, weil der grösste Theil des eingeführten Salzes durch das Erbrechen wieder entleert wird.

*) Orfila, l. c. T. I. p. 618 f.

**) Daletzky, de praeparatis cupri ratione medico-forensi. Diss. inaug. Petropoli 1857.

***) l. c. p. 25.

†) Flandin et Danger, Compt. rend. T. XIX. p. 644.

I. Versuchsreihe.

a) An Fröschen.

1. Mittलगrosse *R. temporaria*.

- 5 h 17 m $\frac{1}{8}$ C.-C. der Lösung ($= 0,003 \text{ CuO}$) wird in den Rücken-lymphsack injicirt.
 5 h 50 m Die Bewegungen des Thieres beginnen träge zu werden, das Thier bleibt, auf den Rücken gelegt, liegen.
 6 h 10 m Sehr heftige fibrilläre Zuckungen, willkürliche Bewegungen werden noch versucht, sind aber äusserst schwach. Das Sensorium scheint intact zu sein.
 6 h 20 m Die Muskeln reagiren noch schwach bei R.-A. von 4 Ctm. (Zink-Kohle-Element). Bei jeder Reizung schreit das Thier laut.
 6 h 40 m Die Muskelerregbarkeit ist völlig erloschen; das Herz steht in Diastole still, ist nicht mehr erregbar.

2. Sehr grosse *R. esculenta*.

- 10 h 30 m Injection von 1 C.-C. ($= 0,025 \text{ CuO}$).
 10 h 50 m Beginn der Wirkung.
 12 h — m Complete Muskel- und Herzlähmung. *)

3. Mittलगrosse *R. esculenta*.

- 10 h 35 m Injection von $\frac{1}{2}$ C.-C. ($= 0,012 \text{ CuO}$).
 10 h 55 m Beginn der Wirkung.
 11 h 30 m Vollständige Lähmung.

4. Kleine *R. esculenta*.

- 10 h 37 m Injection von $\frac{1}{4}$ C.-C. ($= 0,006 \text{ CuO}$).
 11 h — m Beginn der Wirkung.
 11 h 40 m Complete Lähmung.

5. Kleine *R. esculenta*.

- 10 h 40 m Injection von $\frac{1}{8}$ C.-C. ($= 0,003 \text{ CuO}$).
 11 h — m Beginn der Wirkung.
 11 h 30 m Vollständige Lähmung.

6. Grosse *R. esculenta*.

- 5 h 40 m Injection von $\frac{1}{8}$ C.-C. ($= 0,003 \text{ CuO}$).
 5 h 55 m Beginn der Wirkung.
 6 h 55 m Complete Lähmung.

7. Mittलगrosse *R. esculenta*.

- 5 h 40 m Injection von $\frac{1}{16}$ C.-C. ($= 0,0015 \text{ CuO}$).
 5 h 55 m Beginn der Wirkung.

Am Morgen des folgenden Tages wird das Thier todt gefunden; die Reizbarkeit sämmtlicher Körpermuskeln ist erloschen.

*) Die Erscheinungen stimmen im Detail bei allen Froschversuchen völlig überein, daher dieselben nicht jedesmal wiederholt sind.

8. Kleine *R. esculenta*.

5 h 40 m Injection von $\frac{1}{32}$ C.-C. ($= 0,00075 \text{ CuO}$).

6 h — m Eine schwache Wirkung macht sich bemerkbar.

Am Morgen des folgenden Tages wird das Thier todt gefunden; die Lähmung ist complet.

9. Kleine *R. esculenta*.

5 h 40 m Injection von $\frac{1}{64}$ C.-C. ($= 0,00037 \text{ CuO}$).

Es machen sich keine Wirkungen bemerkbar.

b) An Säugethieren.

1. Grosses Kaninchen.

11 h 45 m 4 C.-C. der Lösung ($= 0,1 \text{ CuO}$) werden subcutan injicirt.

2 h 30 m Die hinteren Extremitäten des Thieres sind paretisch; das Thier kann sich nur mit Mühe vorwärts bewegen.

3 h — m Das Thier liegt platt auf dem Bauche mit ausgestreckten Extremitäten.

3 h 30 m Das Thier liegt völlig regungslos. Die Respiration ist sehr schwach und langsam, ebenso der Herzschlag: bei directer Reizung der frisch blossgelegten Muskeln der Hinterbeine mit sehr starken Strömen (übereinandergeschobene Rollen des Zink-Kohle-Elementes) sind Muskelcontractionen nicht sichtbar. Die Muskeln der vorderen Extremitäten und des Kopfes reagiren noch bei so starken Strömen; Reflexe am Kopfe sind noch vorhanden, die Sensibilität scheint intact zu sein, das Thier schreit laut bei jeder Reizung.

3 h 45 m Die Respiration wird immer flacher und sistirt endlich; unter leichten Zuckungen der Nackenmuskeln verendet das Thier. Der Herzschlag ist in den letzten Minuten vor dem Tode nicht fühlbar. Bei der sofort vorgenommenen Section erweist sich der Herzmuskel als nicht mehr erregbar.

2. Kleines Kaninchen.

9 h 46 m Subcutane Injection von 1 C.-C. ($= 0,025 \text{ CuO}$).

Es machen sich keine Wirkungen bemerkbar.

3. Mittलगrosses Kaninchen.

3 h 7 m Subcutane Injection von 2 C.-C. ($= 0,050 \text{ CuO}$).

6 h 5 m Die ersten Symptome beginnender Lähmung sind bemerkbar.

8 h 5 m Tod unter den oben geschilderten Lähmungserscheinungen.

4. Grosses Kaninchen.

2 h — m Injection von 2 C.-C. ($= 0,05 \text{ CuO}$) in die Ven. jugular. extern.

Gleich nach der Injection tritt der oben geschilderte Lähmungszustand ein.

2 h 5 m Tod. Gleich darauf Section: Herz und Gefässe mit flüssigem Blut gefüllt, nirgends Gerinnsel; Herz sehr schlaff, unerregbar.

5. Grosses Kaninchen.

- 10 h 35 m Injection von $\frac{1}{4}$ C.-C. ($= 0,006 \text{ CuO}$) in die Jugularvene.
Es treten keine abnormen Erscheinungen auf.
11 h 20 m Injection von $\frac{1}{2}$ C.-C. ($= 0,012 \text{ CuO}$) in die Jugularvene.
Gleich nach der Injection tritt der geschilderte Lähmungszustand ein und das Thier verendet nach wenigen Minuten.

6. Kleine Hündin.

Im Laufe von 4 Stunden werden $\frac{1}{2}$ C.-C., 1 C.-C. und 4 C.-C. (im Ganzen $0,137 \text{ CuO}$) subcutan injicirt, ohne dass irgend ein Erfolg eintritt.

7. Kleiner Hund.

- 9 h 10 m Subcutane Injection von 10 C.-C. ($= 0,25 \text{ CuO}$).
Es tritt keine Wirkung ein.
11 h 20 m Subcutane Injection von 25 C.-C. ($= 0,625 \text{ CuO}$).
11 h 35 m Lähmungszustand. Die Muskeln der hinteren Extremitäten haben ihre Erregbarkeit vollständig verloren.
11 h 45 m Die Respiration stockt. Das Thier verendet unter leichten Zuckungen der Nackenmuskeln.

8. Kleine Hündin.

- 5 h 27 m Injection von $\frac{2}{10}$ C.-C. ($= 0,005 \text{ CuO}$) in die Vena saphena.
Es erfolgt eine geringe Mattigkeit, Salivation, Lecken.

9. Dieselbe Hündin am folgenden Tage.

- 3 h 35 m Injection von $\frac{1}{2}$ C.-C. ($= 0,012 \text{ CuO}$) in die V. saphena.
Beschleunigte Respiration, Salivation, Lecken.
3 h 45 m Injection von $\frac{1}{2}$ C.-C. in die Vena.
Gleich nach der Injection stellt sich der Lähmungszustand ein: das Thier versucht sich noch aufzurichten, taumelt aber und fällt auf die Seite. Die Muskelerregbarkeit ist an den hinteren Extremitäten völlig erloschen. Durchfälle, kein Erbrechen.
4 h 10 m Tod.

Das Verhalten der Zinksalze gegenüber dem thierischen Organismus hat bisher nur vereinzelt experimentellen Studien zum Vorwurf gedient. Hauptächlich wurden die localen Wirkungen untersucht. Orfila*) beobachtete das Erbrechen bei Thieren, welches ihm zufolge auch bei Einführung des Salzes in die Vene (ca. 1,0 Zinc. sulphur.) auftritt. Michaelis**) untersuchte die Wirkung des per os gereichten Zinkoxyds am Menschen und Säugethiere und beobachtete dabei gewisse Erscheinungen, die auf nervöse Affectionen hindeuteten. Von mehreren Autoren sind Lähmungserscheinungen

*) Orfila, Tr. de Toxicologie. T. II. p. 37.

**) Michaelis, Archiv v. Vierordt und Roser. 1851. S. 109 ff.

nach Darreichung von Zinksalzen gesehen worden, jedoch ohne dass dieselben in richtiger Weise gedeutet wurden. Meihuizen*) gibt an, dass Zinc. acetic. die Reflexerregbarkeit herabsetze, Letheby**) beobachtete nach Darreichung von Chlorzink Veränderungen in der Circulation und Respiration, Lähmungen und Pupillenerweiterungen und nahm an, dass das Zink in hervorragender Weise das Nervensystem beeinflusse. Ferner sah Blake***) durch Zinc. sulphur. vollständige Herzlähmung, Aufhören der Athmung und Muskelprostration auftreten, während die Sensibilität nicht afficirt erschien. Auch nach Zinc. hydrobrom. wurde Herzlähmung beobachtet. Endlich gibt Falck†) an, nach Darreichung von Zinc. acetic. Erscheinungen von Paralyse, Störungen der Respiration und Herzlähmung beobachtet zu haben.

Nach meinen Untersuchungen kommen den Zinksalzen sehr ausgesprochene Wirkungen auf die Substanz des quergestreiften Muskels zu. Ihr Verhalten ist dem der Kupfersalze ganz analog, es besteht jedoch ein nicht unbedeutender quantitativer Unterschied, indem von den Zinksalzen sowohl zum Zustandekommen des Erbrechens, als auch der Muskelwirkung grössere Dosen als von den Kupfersalzen erforderlich sind.

Aus den oben erörterten Gründen suchte ich auch hier eine möglichst zweckmässige chemische Form des Giftes zu finden und glaube eine solche im pyrophosphorsauren Zinkoxyd-Natron gefunden zu haben. Daneben wurden noch Versuche mit einer Lösung von Zinc. valerian. (1 C.-C. = 0,004 ZnO) angestellt. Beide

*) M i huizen, Referat im Med. Centralbl. 1873. 6. S. 88 f.

**) Letheby, The Lancet. Juli 1850. p. 23 f.

Wenn Nothnagel (Handb. d. Arzneimittell. 2. Aufl. S. 325) angibt, Letheby hätte nach grösseren Gaben Zinc. sulphur. Muskelparalyse beobachtet, so stimmt dies mit den Angaben im Original nicht überein; denn Letheby schloss aus gewissen Lähmungserscheinungen in der motorischen Sphäre, die er nach Darreichung von Chlorzink eintreten sah, auf eine entschiedene Einwirkung des Zinks auf das Nervensystem. Seine eigenen Worte lauten: „The second effects are of a constitutional nature, and it would appear, that the poison exerts a distinct and specific action on the motor and organic systems of nerves, for soon after the poison gains access to the circulation, the breathing and pulse become accelerated, paralysis of the voluntary muscles commences, the surface of the body grows cold, the pupil is dilated etc.“ Eine Herabsetzung der directen Muskeleerregbarkeit gibt daher der Verf. durchaus nicht an.

***) Blake, Edinb. med. Journ. Bd. 56. H. 1. p. 109 f. Referat in Frank's Magazin II. 1847. S. 550 f. und 367.

†) Falck, Referat in Schmidt's Jahrbüchern. 1861. Bd. 112. S. 18 f.

Präparate besaßen durchaus die gleichen Wirkungen; nur schien das baldriansaure Salz bei Einführung in die Venen bereits in etwas kleineren Dosen als das Doppelsalz zu wirken.

Zum Zweck der Darstellung des letzteren wurde eine gewogene Menge Zinc. sulphur. in Wasser gelöst, mit einer Lösung von Natr. pyrophosphoric. genau ausgefällt, das pyrophosphorsaure Zinkoxyd auf dem Filter ausgewaschen, in einer Solution von pyrophosphorsaurem Natron gelöst und filtrirt. Die Lösung reagierte schwach alkalisch und fällte neutrale Eiweisslösung nicht. 1 C.-C. Flüssigkeit entsprach 24 Mgm. ZnO.

Das Vergiftungsbild durch Zinksalze verhält sich dem bei den Kupfersalzen beschriebenen so analog, dass hieüber wenig mehr beizufügen ist. Bei Fröschen genügen etwa 2 Mgm. ZnO zur Herbeiführung der completen Muskellähmung; nach 12 Mgm. sahen wir sie in 30 Minuten eintreten. Der Herzmuskel wird verhältnissmässig früh gelähmt. Bei Einführung kleinerer Dosen als 2 Mgm. tritt einige Zeit nach der Injection eine Schwäche in den Bewegungen auf, von der sich jedoch das Thier bald erholt. Die Letaldosis von 2 Mgm. ZnO ergab sich sowohl aus den Versuchen mit dem Doppelsalze, als mit dem baldrians. Salze.

Das Kaninchen ist ebenfalls gegen das Zinn resistenter, als gegen das Kupfer. Als Letaldosis ergibt sich aus beiden Versuchsreihen 8—9 Cgm. ZnO. Wird diese Gabe subcutan applicirt, so tritt der Tod unter den mehrfach geschilderten Erscheinungen nach ein bis zwei Tagen ein, bei Einbringung der gleichen Quantität in die Vene erfolgt der Tod nach 10—15. Minuten. Nach kleineren Dosen als den angegebenen treten überhaupt keine Erscheinungen ein ausser einer geringen Erregung, Schreckhaftigkeit und Lust zum Nagen, die auch Michaelis*) nach Darreichung von Zinkoxyd beobachtet hat.

Der Hund ist gegen Zinksalze bei Einführung derselben in den Magen oder unter die Haut ebenfalls verhältnissmässig resistent; um Erbrechen hervorzubringen, sind etwa 4—5 Cgm. erforderlich, durch die gleiche Dosis sah ich auch bei subcutaner Injection Erbrechen eintreten; ausserdem stellte sich ein Zustand der Mattigkeit und Schwäche ein, von dem sich das Thier allmählich erholte. Bei Einführung des Salzes in die Vene wirken dagegen bereits 10—12 Cgm. ZnO, bei Anwendung des Zinc. valerian. 7—8 Cgm. ZnO letal. Die Erscheinungen sind den oben geschilderten fast gleich. Anfangs

*) Michaelis, l. c. S. 114.

tritt eine Beschleunigung der Respiration und Circulation, sowie heftiges Muskelzittern ein, bald aber verfällt das Thier, während der Herzschlag und die Respirationsbewegungen schwach werden, einem ausgesprochenen Lähmungszustand. Der Verlust der Muskel-erregbarkeit ist nicht minder deutlich, als bei Anwendung der Kupfersalze. Der Tod tritt innerhalb 5—20 Minuten ein.

II. Versuchsreihe.

a) An Fröschen.

1. Mittelgrosse *R. esculenta*.

- 5 h 47 m Injection von $\frac{1}{2}$ C.-C. der Lösung des Doppelsalzes (= 0,012 ZnO).

Wenige Minuten nach der Injection werden die Bewegungen träge, langsam. Die Muskeleerregbarkeit nimmt mehr und mehr ab, das Sensorium scheint intact.

- 6 h 17 m Die Erregbarkeit sämtlicher Körpermuskeln ist erloschen.

2. Mittelgrosse *R. esculenta*.

- 11 h — m Injection von $\frac{1}{10}$ C.-C. derselben Lösung. (= 0,0024 ZnO).

- 11 h 5 m Beginn der Wirkung.

- 11 h 50 m Das Herz wird blossgelegt. Der Ventrikel steht in Diastole still, der Vorhof macht noch leise Bewegungen. Die Respiration hat aufgehört.

- 1 h — m Die Muskeleerregbarkeit ist völlig erloschen.

3. Kleine *R. esculenta*.

- 11 h 4 m Injection von $\frac{1}{20}$ C.-C. derselben Lösung (= 0,0012 ZnO).

Es tritt ein leichter Schwächezustand ein, von dem sich das Thier bald erholt.

4. Grosse *R. esculenta*.

- 12 h 20 m Injection von 1 C.-C. der Lösung von Zinc. valerian. (= 0,004 ZnO).

- 12 h 35 m Beginn der Wirkung.

- 5 h — m Complete Muskellähmung.

5. Mittelgrosse *R. esculenta*.

- 12 h 22 m Injection von $\frac{1}{2}$ C.-C. derselben Lösung (= 0,002 ZnO).

- 12 h 32 m Beginn der Wirkung.

- 3 h — m Complete Muskellähmung.

6. Kleine *R. esculenta*.

- 12 h 23 m Injection von $\frac{1}{4}$ C.-C. derselben Lösung (= 0,001 ZnO).

Ausser einem leichten Schwächezustand treten keine abnormen Erscheinungen auf.

b) An Säugethieren.

1. Mittelgroßes Kaninchen.

- 12 h 45 m Subcutane Injection von 4 C.-C. der Lösung des Doppelsalzes (= 0,096 ZnO).

3 h — m Beginn der Wirkung.

Am Morgen des folgenden Tages ist der mehrfach geschilderte Lähmungszustand eingetreten und das Thier geht unter den bekannten Erscheinungen 21 Stunden nach der Injection des Salzes zu Grunde.

2. Mittलगrosses Kaninchen.

10 h 30 m Subcutane Injection von 23 C.-C. der Lösung v. Zinc. valer. (= 0,092 ZnO).

Erst am folgenden Tage macht sich der Beginn der Wirkung geltend und das Thier geht am zweiten Tage nach der Injection unter den Erscheinungen der Muskellähmung zu Grunde.

3. Mittलगrosses Kaninchen.

11 h 52 m Injection von $\frac{1}{2}$ C.-C. der Lösung des Doppelsalzes (= 0,012 ZnO) in die V. jugular. ext.

Bald nach der Injection ein Zustand leichter Parese, von welchem sich das Thier bald völlig erholt.

12 h 10 m Injection von 1 C.-C. (= 0,024 ZnO) in die Vene.

12 h 15 m Injection von 2 C.-C. (= 0,048 ZnO).

Besondere Erscheinungen treten nicht auf.

12 h 25 m Injection von 2 C.-C. (= 0,048 ZnO).

Gleich nach der Injection völlige Paralyse, Unerregbarkeit der Muskeln der hinteren Extremitäten etc.

12 h 35 m Tod.

4. Mittलगrosser Hund.

2 h 55 m 20 C.-C. der Lösung des Doppelsalzes (= 0,48 ZnO) werden subcutan injicirt.

Bald darauf Salivation, Lecken.

3 h 50 m Hund matt, unsicher auf den Hinterbeinen.

4 h 30 m Erbrechen.

Starke Salivation und Mattigkeit dauern fort; erst am folgenden Tage ist der Zustand des Thieres wieder ein normaler.

5. Derselbe Hund.

9 h 55 m Injection von 2 C.-C. derselben Lösung (= 0,048 ZnO) in die Vena saphena.

Respiration und Herzschlag beschleunigt und schwach. Salivation. Grosse Mattigkeit.

10 h 5 m Injection von 2 C.-C. (= 0,048 ZnO) in die Vene.

Flüssige Darmentleerung. Starkes Muskelzittern.

10 h 15 m Injection von 2 C.-C. (= 0,048 ZnO).

Starkes Muskelzittern. Grosse Prostration. Respiration und Herzschlag sehr schwach. Bald ist der Lähmungszustand völlig ausgebildet, die Erregbarkeit der Muskeln an den hinteren Extremitäten verloren gegangen.

10 h 30 m Tod.

Um mich dessen zu vergewissern, dass die bei den Kupfer- und Zinksalzen beobachtete Lähmung der quergestreiften Muskeln nicht etwa eine allgemeine Wirkung der Metallsalze überhaupt sei, sondern in so spezifischer Weise und nach so geringen Dosen nur denjenigen Metallsalzen zukomme, welche eine spezifische emetische Wirkung besitzen*), prüfte ich noch die Wirkung einiger anderer Metalle auf den Froschmuskel. Zu diesem Zweck wurde das Blei, Mangan, Quecksilber und Zinn gewählt.

Von den Bleisalzen wurde ein Doppelsalz, und zwar das unterschwefligsaure Bleioxyd-Natron angewandt.

Zur Herstellung desselben wurde eine gewogene Menge Bleizucker gelöst, die Lösung mit einer concentrirten Solution von unterschwefligs. Natron genau ausgefällt, der Niederschlag gesammelt, ausgewaschen in einer Lösung von unterschwefligs. Natr. gelöst und die Flüssigkeit sodann filtrirt. Das klare Filtrat fällte neutrale Eiweisslösung nicht und setzte bei längerem Stehen Spuren von Schwefelblei ab. Ein C.-C. der Lösung entsprach 50 Mgrm. PbO.

Gegen die Bleisalzlösung verhielten sich die Frösche völlig indifferent; Erscheinungen von Muskellähmung traten selbst nach sehr grossen Dosen (50 Mgm. PbO) nicht auf. Bald nach der Application des Salzes schien eine geringe Steigerung der Empfindlichkeit einzutreten, die jedoch bald dem völlig normalen Zustande Platz machte. (Vergl. die bezügl. Versuche.) Eine emetische Wirkung liess sich am Säugethier selbst nach Dosen von 0,5 PbO nicht hervorrufen.

Weniger indifferent war das Verhalten der Frösche gegenüber dem Mangan, von welchem ein einfaches Salz, das schwefels. Manganoxydul angewandt wurde. Die Wirkungen der Mangansalze am Frosch und Säugethier sind von Laschkewitsch**) näher studirt worden. Am Frosche beobachtete derselbe einen completen Lähmungszustand, der sich aus einer Lähmung der Nerven (?) und Muskeln zusammensetzte, bei Kaninchen traten nach Einführung des Salzes in die Venen Krämpfe und Herzlähmung ein, bei Hunden wurden Schwächezustände beobachtet. Bei meinen bezüglichen Versuchen an Fröschen trat allerdings ein Lähmungszustand ein: die willkürlichen Bewegungen hörten auf, die Sensibilität und Reflex-

*) Selbstverständlich kann jedes Salz, sobald es nur in genügend grossen Dosen dem Organismus einverleibt wird, durch die sich einstellende Gastroenteritis Erbrechen hervorrufen.

**) W. Laschkewitsch, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Mangan- und Eisensalze. Med. Centralbl. 1866. S. 369 ff.

erregbarkeit waren bedeutend herabgesetzt, während die Muskel-erregbarkeit sowohl bei directer Reizung als bei Reizung vom Nerven aus sich als intact erwies. Bei Dosen bis zu 10 Mgm. MnO trat, nachdem dieser Zustand 1—2 Stunden angedauert, völlige Erholung ein, nach grösseren Dosen (25 Mgm. MnO) ging dieser Zustand in den Tod über, aber auch hier dauerte die Erregbarkeit der Muskeln lange Zeit an und wurde nur allmählich herabgesetzt, nachdem schon seit Stunden jede Function der nervösen Centralorgane erloschen war. Eine directe Wirkung auf die quergestreiften Muskeln scheint also dem Mangan nicht zuzukommen, abgesehen davon, dass das Salz locale Wirkungen auf das Körpereiwiss ausüben muss. Am Säugethier liess sich mit dem Mangansalz keine emetische Wirkung hervorrufen.

Bei Anwendung der Quecksilbersalze machte ich die Erfahrung, dass dieselben zur Entscheidung der vorliegenden Frage deshalb weniger geeignet waren, weil sie, selbst als Doppelsalze, sowohl an Fröschen als an Säugethieren zu heftig local wirken.

Zu den Versuchen wurden zwei Doppelsalze, das Quecksilberjodid-Jodnatrium und das pyrophosphorsaure Quecksilberoxydul-Natron angewandt.

Ersteres wurde durch Lösen von Quecksilberjodid in Jodnatrium, letzteres durch Fällen des salpeters. Quecksilberoxyduls mittelst pyrophosphors. Natr., Auswaschen des Niederschlags und Lösen desselben in pyrophosphors. Natr. dargestellt.

Am Säugethiere trat schon nach sehr kleinen Dosen ($0,05 Hg_2O$) Erbrechen, nach grösseren heftige Gastroenteritis mit letalem Ausgang durch jene Doppelsalze ein. Ebenso war bei Fröschen die locale Reizung sehr bedeutend: die Thiere gaben zu erkennen, dass sie intensiven Schmerz empfanden, sprangen unbändig hin und her, rieben die Applicationsstelle u. s. w. Schon wenige Minuten nach der Injection trat ein allgemeiner Lähmungszustand ein, der bald zum Tode führte; sämmtliche Functionen sistirten, auch die Muskeln wurden sehr bald unerregbar und verfielen in einen Zustand der Todtenstarre.

Es wurden daher noch Versuche mit einem anderen Metallsalz, dem weinsauren Zinnoxidul-Natron an Fröschen angestellt.

Dasselbe wurde durch Ausfällen einer Zinnchlorürlösung mit Nafron, Vertheilen des ausgewaschenen Niederschlags in Wasser und Lösen desselben durch Zusatz von Natronlauge dargestellt. Das Präparat reagirte völlig neutral.

Es ergab sich, dass das Zinnsalz selbst in grossen Gaben

(50 Mgm. SnO) keinen Einfluss auf den Froschmuskel ausübt, dass die Thiere vielmehr sich diesem Metallsalz gegenüber nicht weniger indifferent als gegen das Bleisalz verhielten. (Vergl. die bezügl. Versuche.) Bei Hunden trat selbst nach 0,5 SnO keine emetische Wirkung ein.

Aus dem gesammelten Beobachtungsmaterial geht demnach zur Genüge hervor, dass von denjenigen Metallsalzen, die nicht eine intensive Localwirkung ausüben, nur denen eine ausgesprochene, bereits nach minimalen Gaben eintretende Wirkung auf den quergestreiften Muskel zukommt, die eine specifische emetische Wirkung besitzen. Selbstverständlich kann man einen Frosch auch mit dem indifferentesten Salze tödten, wenn es in entsprechender Gabe gereicht wird, und kann dabei auch die Muskelerregbarkeit schnell zum Schwinden bringen, aber wo wenige Milligramme oder gar Bruchtheile eines Milligrammes genügen, um sämtliche Muskeln eines Frosches ihrer Erregbarkeit zu berauben, da kann von derartigen localen Wirkungen auf das gesammte Körpereiwiss nicht die Rede sein.

III. Versuchsreihe.

a) Blei.

1. Mittलगrosse R. esculenta.

3 h 13 m $\frac{1}{4}$ C.-C. (= 0,0125 PbO) injicirt.

Nach der Injection ist das Thier etwas erregt, doch treten weitere Wirkungen im Laufe dieses und des folgenden Tages nicht ein.

2. Kleine R. esculenta.

$\frac{1}{2}$ C.-C. (= 0,025 PbO) injicirt.

Es treten keine abnormen Erscheinungen ein (zwei Tage beobachtet).

3. Kleine R. esculenta.

1 C.-C. (= 0,050 PbO) injicirt.

Abnorme Erscheinungen treten nicht auf (drei Tage beobachtet).

b) Mangan.

1. Mittलगrosse R. esculenta.

12 h — m Injection von $\frac{1}{10}$ C.-C. (= 0,0025 MnO).

Gleich nach der Injection ist das Thier unruhig, sehr empfindlich, macht heftige Sprünge.

12 h 10 m Bewegungen schwach und träge, Muskelerregbarkeit intact; nach Verlauf einer Stunde ist der Zustand des Thieres wieder normal.

2. Mittelgrosse *R. esculenta*.

- 3 h 5 m Injection von $\frac{1}{2}$ C.-C. ($= 0,0125 \text{ MnO}$).
 3 h 15 m Die Bewegungen beginnen träge zu werden.
 3 h 25 m Willkürliche Bewegungen werden nicht mehr ausgeführt, die Sensibilität und Reflexerregbarkeit sind bedeutend herabgesetzt, der Herzschlag ist unregelmässig; die Muskeleerregbarkeit intact erhalten.
 3 h 40 m Das Thier erholt sich allmählich wieder und macht kräftigere Sprünge.

3. Grosse *R. esculenta*.

- 5 h 42 m Injection von 1 C.-C. ($0,025 \text{ MnO}$).
 Wenige Minuten nach der Injection stellt sich ein Lähmungszustand ein; die willkürlichen Bewegungen hören auf, die Reflexthätigkeit erlischt vollständig.
 Die Muskeln reagiren noch bei 20 Cm. R.-A.
 6 h 50 m Sämmtliche Körperfunktionen haben aufgehört, die Muskeln reagiren bei 12 Cm. R.-A.

c) Quecksilber.

1. Kleine *R. esculenta*.

- 5 h 15 m Injection von 1 C.-C. der Lösung von Quecksilberjodid-Jodnatrium ($= 0,050 \text{ HgJ}_2$).
 Das Thier springt heftig umher, schreit und reibt mit den Beinen die Applicationsstelle. Bald tritt vollständige Aufhebung der willkürlichen Bewegungen, der Athmung und Reflexerregbarkeit ein.
 7 h — m Das Thier ist todt. Die Muskeln sind unerregbar, todtstarr.

2. Grosse *R. esculenta*.

- 11 h 35 m $\frac{1}{4}$ C.-C. ders. Lösung ($= 0,012 \text{ HgJ}_2$) wird injicirt.
 Hochgradige Erregung des Thieres.
 11 h 45 m Aufhebung der willkürlichen Bewegungen etc.
 12 h — m Die Muskeln reagiren noch leicht bei Reizung mit starken Strömen.
 1 h — m Die Muskeln sind völlig unerregbar, todtstarr.

3. Mittelgrosse *R. esculenta*.

- 3 h 30 m $\frac{1}{2}$ C.-C. der Lösung von pyrophosphors. Quecksilberoxydul-Natron ($= 0,010 \text{ Hg}_2\text{O}$) wird injicirt.
 Heftige Erregung des Thieres; nach wenigen Minuten Aufhebung der willkürlichen Bewegungen etc.
 4 h — m Die Muskeln sind todtstarr.

4. Mittelgrosse *R. esculenta*.

- 3 h 32 m $\frac{1}{4}$ C.-C. derselben Lösung ($= 0,005 \text{ Hg}_2\text{O}$) wird injicirt.
 Die Erscheinungen stimmen mit den sub 3 genannten überein. Nach Verlauf einer Stunde befinden sich sämmtliche Körpermuskeln in Todtenstarre.

d) Zinn.

1. Mittelgrosse *R. esculenta*.

11 h 50 m Injection von 1 C.-C. (= 0,025 SnO).

Abnorme Erscheinungen treten nicht auf.

2. Grosse *R. esculenta*.

2 h — m Injection von 2 C.-C. (= 0,050 SnO).

Besondere Veränderungen sind am Thiere nicht zu bemerken (zwei Tage beobachtet).

II.

Von den der organischen Natur entstammenden Substanzen mit emetischer Wirkung sind die wesentlichsten hinsichtlich ihres Einflusses auf den Froschmuskel bereits untersucht und im Eingang der vorliegenden Mittheilungen erwähnt worden. Um die Reihe derselben noch mehr zu vervollständigen, sowie dem sich ergebenden Gesetze eine noch festere Grundlage zu verleihen, prüfte ich noch zwei Substanzen organischen Ursprungs in Rücksicht ihrer Wirkung auf den Froschmuskel: den wirksamen Bestandtheil der in älterer Zeit als Emeticum und Nauseosum officinellen Radix asari, das Asaron, und das Colchicin.

Das Asaron ist bekanntlich eine chemisch indifferente Substanz, welche in der Wurzel von *Asarum europaeum* L. zuerst von Görz*) gefunden wurde und die specifischen Wirkungen der Wurzel zu besitzen scheint. Am Säugethier wirkt die Substanz nach Feneulle und Lassaigue**) ekel- und brechenenerregend und wird in dieser Wirkung dem Emetin an die Seite gestellt. An Fröschen liegen meines Wissens keine Versuche mit dem Mittel vor. Auch dieses Emeticum erwies sich an Fröschen als ein ausgezeichnet muskellähmendes Mittel und zwar schon in Gaben von 10 Mgm. (Präparat von Merck), als Emulsion in den Magen des Thieres eingeführt. Im Uebrigen zeigte die Wirkung nichts Specifisches.

Die Wirkung des Colchicins wurde an Fröschen von Albers***) untersucht, der nach $\frac{1}{2}$ Gran Unempfindlichkeit und Lähmung der Thiere eintreten sah; der Herzmuskel nahm an der Lähmung nicht Theil, die Wirkung erfolgte spät wegen der langsam vor sich gehenden Lösung der Substanz. Ob die directe Erregbarkeit der Muskeln

*) Görz, Pfaff's System der Mater. med. III. 229.

**) Feneulle et Lassaigue, Journ. de Pharm. 2. Serie. VI. p. 561.

***) Albers, Ueber Colchicin und seine Wirkung. Deutsche Klinik 1856. No. 36. S. 369 f.

aufgehoben war, ist in der betreffenden Mittheilung nicht angegeben. Es zeigte sich bei meinen Versuchen, dass auch das Colchicin (Präparat von Merck) den quergestreiften Muskel des Frosches lähmte und zwar in Dosen von etwa 50 Mgm. Die Wirkung tritt spät ein, auch der Herzmuskel wird erst relativ spät afficirt. Dass erst so grosse Dosen des Mittels zur Wirkung kommen, beruht zum Theil wohl auf der Unreinheit des im Handel vorkommenden Präparates. Im Beginn der Wirkung macht sich eine Erregung der Thiere geltend, die wohl auf die locale Reizung zurückzuführen ist.

IV. Versuchsreihe.

a) Asaron.

Mittelgrosse *R. esculenta*.

- 3 h 20 m 10 Mgm. Asar. werden als Emulsion mittelst Schlundsonde in den Magen injicirt.
 3 h 30 m Die Bewegungen sind träge, unbehilflich; die hinteren Extremitäten werden nachgeschleift.
 4 h 5 m Die Muskeln reagiren noch leicht bei Reizung mit übereinandergeschobenen Rollen. Der Herzschlag ist sehr verlangsamt.
 4 h 30 m Die Muskeleerregbarkeit ist völlig geschwunden, das Herz macht noch einzelne schwache Schläge.

b) Colchicin.

Mittelgrosse *R. esculenta*.

- 10 h 10 m 50 Mgm. Colch. werden in Substanz unter die Schenkelhaut gebracht.
 Frosch sehr erregt, springt heftig hin und her.
 11 h — m Die Bewegungen beginnen träge zu werden.
 11 h 5 m Willkürliche Bewegungen werden noch versucht, sind aber sehr schwach. Die Sensibilität scheint erhalten zu sein.
 12 h — m Die Muskeln reagiren noch schwach bei Reizung mit starken Strömen.
 2 h — m Die Muskeleerregbarkeit ist erloschen. Das Herz macht noch langsame Pulsationen.

Nach der nunmehr vorliegenden grossen Reihe übereinstimmender Thatsachen dürfte wohl das Gesetz, dass alle Substanzen, denen eine specifische emetische Wirkung zukommt, zugleich in naher Beziehung zum quergestreiften Muskel stehen, indem sie schon in relativ kleinen Dosen die Erregbarkeit desselben vernichten, als hinlänglich gestützt erscheinen. Selbstverständlich ist damit eine Umkehrung dieses Satzes durchaus nicht ausgesprochen, und wir verwahren uns

gegen die Auffassung, dass jedes muskellähmende Mittel zugleich auch emetisch wirke.

Bei dem grössten Theil der genannten Substanzen ist jene lähmende Wirkung bisher nur am Froschmuskel nachgewiesen worden, und nur bei den emetisch wirkenden Metallsalzen gelang es, jene Wirkung auch am Säugethiermuskel zu constatiren, wohl der erste Fall, in welchem eine directe Lähmung des Säugethiermuskels mit Sicherheit festgestellt werden konnte. In die Ursachen des Zusammenhanges zwischen emetischer und muskellähmender Wirkung kann augenblicklich zwar die Forschung nicht weiter eindringen, aber vielleicht ergeben sich einst aus späteren Untersuchungen That-sachen, die uns darüber Aufschluss geben, welche gemeinsame Ursache beiden Erscheinungen zu Grunde liegt. Dass dieselben nicht in einem unmittelbaren Causalnexus zu einander stehen, lässt sich mit Sicherheit daraus entnehmen, dass jede von beiden auch eintreten kann, ohne dass die andere vorhergegangen ist, während sich andererseits mit annähernder Gewissheit der Schluss ziehen lässt, dass wir es hier mit einem zufälligen Zusammentreffen nicht zu thun haben.

A N H A N G.

Nachtrag zu der Abhandlung: „Ueber die Wirkungen des Apomorphins am Säugethier und am Frosch.“*)

Obgleich dem eigentlichen Zweck der vorliegenden Mittheilungen ferner liegend, möchte ich an dieser Stelle im Anschluss an die genannte Arbeit einige That-sachen nachtragen, welche geeignet sind, das Wirkungsbild des Apomorphins am Säugethier noch mehr zu klären und zu veranschaulichen.

Ich habe darauf aufmerksam gemacht, dass die Wirkung des Apomorphins bei Hunden derjenigen bei Kaninchen in vielen Beziehungen analog ist. Den wesentlichsten Unterschied bildet das Erbrechen, welches bei dem letzteren Thiere eben nicht möglich ist. Es ergab sich ferner, dass das narkotisirte Kaninchen grössere Dosen Apomorphin verträgt**), weil in der Narkose die schädlichen Folgen der Erregung motorischer Centra, die Convulsionen, die wir bei nicht narkotisirten Thieren als Todesursache anzusehen haben,

*) Vergl. dieses Archiv. II. 4. S. 254 ff.

**) l. c. S. 291.

wegfallen, also erst diejenigen Dosen letal werden, welche das Respirationcentrum lähmen. Ferner ist durch frühere Arbeiten über diesen Gegenstand nachgewiesen worden, dass auch bei Hunden durch grosse Dosen Apomorphin Erregungszustände motorischer Centra eintreten, die sich durch grosse Unruhe, gesteigerten Drang zu Bewegungen etc. kundgeben. Wie sich aber das Vergiftungsbild an nicht narkotisirten Hunden bei Einführung letaler Dosen Apomorphin weiter gestaltet, ist bisher noch nicht bekannt und ich theile daher in Folgendem die Resultate eines Versuches mit, den ich mit einer sehr grossen Dose des Mittels am Hunde angestellt habe und der uns zeigt, dass alle an Kaninchen beobachtete Wirkungen des Apomorphins nicht, wie es vielleicht auf den ersten Blick scheinen konnte, diesem Thiere specifisch zukommen.

Einem mittelgrossen Hunde wurden 0,5 Apom. mur. subcutan auf einmal injicirt. Nach Verlauf von 4—5 Minuten trat zunächst ein zweimaliges Erbrechen auf, was hervorzuheben ist gegenüber der Angabe Quehl's*), dass nach sehr grossen Dosen Apomorphin bei Hunden kein Erbrechen eintrete. Das Erbrechen war jedoch bei Weitem nicht so heftig, wie es nach kleinen Gaben des Mittels beobachtet wird und machte nach wenigen Minuten demjenigen Stadium der Wirkung Platz, welches von Siebert**) in ganz vortrefflicher Weise beschrieben wurde. Die Erscheinungen in diesem Zustand hochgradiger Erregung müssen, wie beim Kaninchen, auf eine Reizung motorischer und sensibler Centra zurückgeführt werden. Nach Verlauf von 15—20 Minuten begann das Thier im Laufe unsicher zu werden und stürzte plötzlich zusammen, um in die heftigsten epileptiformen Convulsionen zu verfallen. Dieselben waren von einer Intensität, wie sie wohl kaum durch ein anderes Mittel hervorgerufen werden können. Diese Wirkung des Apomorphins scheint an Heftigkeit selbst die Kampherwirkung weit zu übertreffen, an welche sie übrigens auffallend erinnert. Die Convulsionen traten anfallsweise mit kurzen Intervallen auf und liessen sich während der freien Pausen durch eine Berührung des Thieres mit Leichtigkeit reflectorisch hervorrufen. Während der Pausen war die Respiration dyspnoisch. Nachdem diese Krämpfe etwa 15 Minuten angedauert, in welcher Zeit 40 Anfälle gezählt wurden, wurden allmählich die freien Pausen, in

*) Quehl, Die physiolog. Wirkungen des Apomorphins. Inaug.-Diss. Halle 1872. S. 18.

**) Siebert, Unters. über d. physiol. Wirkungen d. Apomorphins. In.-Diss. Dorpat 1871. S. 33 f.

welchen das Thier noch respiriren konnte, immer kürzer, die Anfälle immer dauernder und endlich trat der Tod unter Erstickungssymptomen ein. Betäubung oder Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, wie Quehl (l. c. S. 18) sie angibt, habe ich nicht beobachtet.

Vergleichen wir diese Erscheinungen mit dem am Kaninchen beobachteten Vergiftungsbilde, so erhellt, dass dieselben in allen Punkten übereinstimmen. Auch bei Kaninchen erfolgt zunächst ein Erregungsstadium, es treten sodann Unsicherheit im Gange und endlich Convulsionen ein, unter denen das Thier zu Grunde geht. Bei narkotisirten Hunden kommen, wie bei Kaninchen, die Convulsionen nicht zu Stande, und das Thier erträgt deshalb weit grössere Mengen des Mittels.

Ein zweites Moment, welches der Erwähnung nicht ganz unwerth erscheint, betrifft die Wirksamkeit des Apomorphins bei Einführung desselben in den Magen. Quehl (l. c. S. 11 f.) gibt an, dass bei dieser Applicationsweise ein Cgm. sehr unsicher, oft gar nicht, sicher erst 3—4 Cgm. wirkten. Ich habe dagegen die Erfahrung gemacht, dass von dem Merck'schen Präparat bereits 5 Mgm., dem Hunde in den Magen gebracht, im Laufe von 5—7 Minuten sicher Erbrechen hervorrufen. Diese Differenz lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, dass Quehl sich bei seinen Untersuchungen eines nicht sehr wirksamen Präparates bedient hat. Ausserdem scheint mir die Methode, nach welcher Quehl das Mittel innerlich gereicht hat (Einblasen des trockenen Pulvers in den Mund), nicht zweckmässig zu sein. Die directe Einführung der Lösung in den Magen mittelst der Schlundsonde gewährt ohne Frage grössere Sicherheit.

Berücksichtigen wir, dass bei subcutaner Injection des Apomorphins bereits $\frac{1}{10}$ der obengenannten Dosis bei Hunden emetisch wirkt, so ist klar, dass sich für die therapeutische Anwendung des Mittels auch fernerhin die subcutane Injection im Gegensatz zur innerlichen Darreichung empfehlen wird, falls nicht etwa nachgewiesen würde, dass bei letzterer Anwendungsart der nach subcutaner Injection besonders bei jüngeren Individuen und nach grösseren Dosen bisweilen beobachtete Collaps nicht so leicht eintritt.

Strassburg, im Juli 1874.