VI.

Studien über Krampfgifte im weiteren Sinne.

Von

Prof. Dr. Th. Husemann
in Göttingen.

Bekanntlich kommen im Laufe der verschiedensten Vergiftungen der Willkür entzogene Muskelbewegungen vor, welche wir mit dem Namen Krämpfe oder Convulsionen belegen. In vielen Fällen bilden dieselben gewissermaassen den Abschluss des ganzen Vergiftungsbildes (terminale Convulsionen) und sind dann nicht directe Folge des eingeführten Giftes, sondern diejenige gewisser durch das Gift hervorgebrachter Veränderungen, welche erregend auf bestimmte Stellen der Nervencentren wirken. Diese Krämpfe, wie sie z. B. in einzelnen Fällen von Intoxication mit Herzgiften zur Beobachtung gelangen, gleichen häufig genau den durch Verblutung entstehenden fallsuchtähnlichen Anfällen und sind wie diese abhängig von Blutleere des Gehirns und des verlängerten Marks. Im Gegensatze zu diesen terminalen Convulsionen stehen diejenigen Krämpfe, welche nach der Einführung gewisser giftiger Substanzen verhältnissmässig rasch auftreten und im Laufe der ganzen Intoxication das prägnanteste Symptom derselben bilden, ja mitunter den Tod direct, sei es durch Ueberanstrengung und Erschöpfung, sei es durch mechanische Behinderung der Athmung herbeiführen. In diesen Fällen muss das Gift als directe Ursache der unwillkürlichen Muskelbewegungen angesehen werden.

Man könnte Gifte, welche in diesem Sinne wirken, unter der Bezeichnung der Krampfgifte zusammenfassen; doch haben sich die Pharmakologen leider daran gewöhnt, diesen Namen für eine Gruppe krampferregender Mittel zu benutzen, welche direct erregend auf gewisse, im Gehirn und in der Medulla oblongata belegene Partien (Krampfcentren) wirken und in Folge davon auch Krämpfe

erzeugen, welche ausgesprochene Aehnlichkeit mit den durch Anämie des Gehirns bei Verblutung hervorgerufenen besitzen. Die Krämpfe tragen vorzugsweise den Charakter der sogenannten klonischen; oft an den Augen oder Gesichtsmuskeln beginnend, dehnen sie sich über die gesammte Musculatur des Körpers aus und erzeugen, indem sie anfallsweise hervortreten, ein eigenthümliches Bild grotesker Art; bisweilen kommt es, indem die Streckmuskeln vorzugsweise afficirt werden, zu Krämpfen, welche das Gepräge des Tetanus zeigen; doch treten die Streckkrämpfe sowohl in Bezug auf ihre Frequenz als hinsichtlich ihrer Dauer entschieden gegen Schwimmkrämpfe, Rollkrämpfe, Drehbewegungen und Zuckungen isolirter Muskeln zurück. Man kennt die diesen Giften eigenthümlichen Convulsionen zwar schon verhältnissmässig lange aus der Literatur der Kamphervergiftung, doch sind dieselben experimentell bei Thieren zuerst von Falck (1853) genau beobachtet und beschrieben und alle neueren Arbeiten über derartig wirkende Stoffe schliessen sich meist an die Studien von Falck und von Roeber (1869) über das Pikrotoxin an. Das Pikrotoxin existirt nicht allein in den verschiedenen Theilen von *Anamirta cocculus*, sondern auch wahrscheinlich in einzelnen Angehörigen der Gattung *Cocculus*. Ich muss hier auf ein Factum hinweisen, welches oft übersehen wird. Die ältesten Experimente, welche in Europa mit Pfeilgift angestellt wurden, das aus Südamerika stammte, liessen in demselben nicht ein paraly sirendes, sondern ein krampferregendes Gift erkennen. Das als *Tikunas* damals bezeichnete Pfeilgift muss nach den dadurch bedingten Vergiftungserscheinungen ganz entschieden von dem Curare verschieden gewesen sein, durch welches es jetzt fast vollständig verdrängt zu sein scheint. Nach Martius wird das sogenannte *Tikunas* aus den jungen Sprossen einer als *Urari Sipo* bezeichneten Schlingpflanze, welcher er den Namen *Cocculus Amazonum* beigelegt hat, bereitet. Ein aus der von Martius mitgebrachten Rinde dieser Liane bereitetes Extract fand Herberger ebenfalls krampferregend. Wünschenswerth wäre es, wenn es gelänge, der betreffenden Giftpflanze resp. des *Tikunas*gifts aufs Neue habhaft zu werden, um festzustellen, ob wirklich Pikrotoxin das wirksame Princip beider darstellt, wie ich bereits in meinem Handbuche der Toxikologie vermuthungsweise ausgesprochen habe. Wenn man daher Vergnügen daran findet, die gleichartig wirkenden Stoffe um einen bestimmten Kern zu gruppiren, so kann man hier von einer „Gruppe des Pikrotoxins“ reden. Ich meinerseits würde die Bezeichnung cerebrale Krampfgifte (Hirnkrampfgifte) für die zweckmässigste erachten, da, wie man sich beim Pikrotoxin

leicht überzeugen kann, in der Regel die vom Hirn innervirten Muskeln zuerst krampfhaft afficirt werden und man beim Eintritt eines Anfalls zuerst Zuckungen an den Augen- und Gesichtsmuskeln wahrnimmt. Es sind, wie Crichton Browne 1865 nachwies, vor dem in der Medulla oblongata oder in deren Nähe gelegenen Krampfcentrum auch Centren in den vorderen Partien des Gehirns, welche das Pikrotoxin und die ihm verwandten Gifte afficiren. Unter diesen sind die bekanntesten das Santonin und das Codeïn, welchem letzteren sich noch verschiedene der von Hesse entdeckten modernen Opiumbasen, wie Laudanosin und Hydrocotarnin anzuschliessen scheinen. Allerdings ist in Bezug auf die letzteren ein strikter Beweis für die Zugehörigkeit derselben zu den Hirnkrampfgiften noch nicht geführt worden, und die Analogie der Krampferscheinungen ist allein die Stütze für diese Annahme, welche ich für das Codeïn durch einen directen physiologischen Versuch am Kaninchen, in welchem Rückenmarksdurchschneidung die Krämpfe in der hinteren Hälfte des Körpers sofort aufhob, nachgewiesen habe. Die Aehnlichkeit der Convulsionen ist übrigens keineswegs ein genügender Anhaltspunkt; denn es gibt Gifte, welche klonische Krämpfe erregen, ohne dass dabei das Krampfcentrum κατ' ἐξοχὴν ausschliesslich oder vorzugsweise afficirt wird. Smith hat neuerdings (1876) vom Sanguinarin, welches klonische und tonische Krämpfe mit nachfolgender Paralyse hervorruft, auf Grund von Rückenmarksdurchschneidungen behauptet, dass dasselbe auf das Rückenmark wirke, und da das Bild der Sanguinarinvergiftung genau so viel Aehnlichkeit mit der Intoxication durch Laudanosin u. s. w. zeigt wie das der Codeïnavergiftung, da ferner das Sanguinarin aus Pflanzen derselben Familie (*Sanguinaria Canadensis* und *Chelidonium majus*) stammt, müssen wir, ehe physiologische Versuche über die betreffenden Opiumalkaloide vorliegen, die Stellung derselben als eine unsichere ansehen. Sicher gehört dagegen zu den Hirnkrampfgiften das Cicutoxin, das giftige Harz des Wasserschierlings, dessen richtige Stellung in der Giftlehre den Bemühungen Böhm's zu verdanken ist. Böhm vermuthet auch wohl mit Recht, dass die dem Wasserschierling in ihrer Wirkung so nahe stehende südeuropäische Umbellifere, *Oenanthe crocata* ein zu den Hirnkrampfgiften gehörendes wirksames Princip einschliesse. Ich möchte dieselbe Vermuthung für *Sium latifolium* aussprechen, in welcher Umbellifere Porter ein dem Cicutoxin sehr ähnliches, in seinen Lösungsverhältnissen jedoch einigermaassen davon abweichendes Harz auffand, welches bei Thieren Speichelfluss und Krämpfe erzeugte. Möglicherweise gehören noch einige Umbelli-

feren zu den Hirnkrampfgiften und namentlich dürfte in dieser Beziehung das Augenmerk auf andere Species der Gattungen *Cicuta*, *Oenanthe* und *Sium* sich richten. Man darf zwar nicht jeden Angehörigen dieser Genera für verdächtig halten, denn in keiner Pflanzenfamilie stehen Nahrungsmittel und Gifte so dicht neben einander wie in derjenigen der Doldenblüthler. Die Gattung *Oenanthe* z. B. enthält neben jener in Südfrankreich und Spanien so sehr gefürchteten *Oenanthe crocata* die ebenfalls in Südeuropa einheimische *Oenanthe pimpinelloides*, deren Wurzel nach Rosenthal pastinakähnlich schmeckt und ohne Schaden gegessen werden kann; dagegen werden ausser *O. crocata* noch die in Deutschland einheimischen drei Species *Oenanthe fistulosa*, *O. Lachinali* und *O. peucedanifolia*, ferner die griechische Species *O. incrassans* und die portugiesische *O. apiifolia* als giftig gefürchtet. Es fehlt indessen an Beobachtungen, um zu entscheiden, ob dieselben eine gleichartig giftige Action wie die Safranrebellolde zeigen. Die Gattung *Cicuta* hat namentlich in Nordamerika noch einen Repräsentanten, welcher Beachtung verdient. Es ist dies die *Cicuta maculata* L., welche man der Angabe von Rosenthal nach, an Stelle von *Conium maculatum* L. verwendet. Das Alkaloid des Fleckschierlings gehört bekanntlich keineswegs zu den Krampfgiften, sondern ist ein nach Art von Curare die Nervenendungen lähmendes Gift, so dass es kaum zu begreifen ist, wie in früherer Zeit Wasserschierling und Fleckschierling in gleicher Richtung medicinisch Verwendung fanden. Neben *Sium latifolium* dürfte vielleicht noch *Sium angustifolium* (*Berula angustifolia*) Untersuchung verdienen, die in einzelnen Gegenden für giftig gilt, was freilich auch nicht ohne Zweifel ist, wenn man in Erwägung zieht, dass zur Gattung *Sium* auch *Sium Sisarum* gehört, deren Wurzel die als Gemüse geschätzte Zuckerwurzel darstellt. Die Stoffe, welche wir bisher als Hirnkrampfgifte hervorgehoben haben, zeigen in ihren chemischen Eigenschaften und in ihrer Elementarzusammensetzung ebenso wenig wie bezüglich ihrer Abstammung besondere Verwandtschaft. Das Codein ist eine Pflanzenbase; Pikrotoxin, Santonin, Cicutoxin sind frei von Stickstoff, aber in ihren chemischen Beziehungen von einander sehr different. Man hat neuerdings vielfach angenommen, dass derartig gleich wirkende Substanzen im Molecüle ein und denselben Körper einschließen und dadurch eine gleichartige Wirkung erhielten. Buchheim glaubt z. B. wahrscheinlich gemacht zu haben, dass verschiedene Stoffe, welche nach Art des schwarzen Pfeffers eine brennende Geschmacksempfindung erzeugen, im Molecüle Piperidin und den Rest einer eigenthümlichen Säure (Piperidinsäure, Chavicin-

säure u. s. w.) einschliessen. Wenn ich die Möglichkeit eines solchen Verhaltens allerdings nicht in Abrede stelle, so muss ich es doch, namentlich so lange die chemischen Verhältnisse nicht durch Elementaranalysen völlig sicher gestellt sind, selbst bezüglich der Gruppe des sogenannten Piperidins als keineswegs erwiesen betrachten, dass die Gegenwart eines und desselben Körpers im Molecül die Gleichartigkeit der Wirkung derselben bedingen. Bei gleichartig wirkenden Körpern aber, deren Spaltungsproducte völlig unbekannt sind, ohne Weiteres eine Gleichartigkeit der Constitution voraussetzen, nennen wir ein nicht zu rechtfertigendes Spiel der Phantasie. Denn einerseits kann es ja derartige dunkle Existenzen im Molecül in Hülle und Fülle geben, denen die nämliche Wirkung zukommt und andererseits kann ja durch Behandlung von ganz verschieden wirkenden Substanzen mit Zersetzungsmitteln derselben Art ein und der nämliche Körper resultiren, wie z. B. ja aus dem hypnotischen Morphin und dem krampferregenden Codein durch Behandeln mit concentrirten Säuren das durch seine brechenenerregende Wirkung ausgezeichnete Apomorphin entsteht. Obschon ich nicht zweifle, dass die Untersuchung der Spaltungsproducte verschiedener reiner Pflanzenstoffe der Pharmakologie manchen Gewinn abwerfen wird, und obschon ich nicht verkenne, dass manche toxikologisch interessante Thatsachen auf diesem Wege gewonnen sind, glaube ich doch, dass die Auffindung allgemeiner Gesetze erst nach dem Vorhandensein einer weit grösseren Anzahl von einzelnen Untersuchungen möglich ist. Ich muss offen bekennen, dass ich einzelne solcher chemisch-pharmakologischen naturphilosophischen Speculationen weder begreife noch verstehe.

Besonderes Interesse hat es, dass Spaltungsproducte von Pflanzenstoffen, welche ihrerseits nicht auf die im Gehirn belegenen Krampfcentren erregend einwirken, ihrerseits zu den Krampfgiften gehören. Perrier¹⁾ hat unter Schmiedeberg den Nachweis geliefert, dass die Spaltungsproducte zweier Herzgifte, welche aus derselben Pflanze, aus *Digitalis purpurea* stammen, nämlich das aus dem Digitalin entstehende Digitaliresin und das aus dem Digtotoxin erhaltene Toxiresin, ganz nach Art von Pikrotoxin auf Frösche und Kaninchen wirken. Da beide Stoffe, welche vielleicht auch in den Digitalisblättern präformirt sind, von einander wesentlich different erscheinen, ist damit der Beweis für unsere Behauptung geliefert, dass man keineswegs in allen Hirnkrampfgiften ein

1) Dieses Archiv. IV. S. 191.

und dieselbe Substanz im Molecüle zu vermuthen braucht. Derselbe Autor fügt übrigens zu den Krampfgiften noch durch eigene Versuche das *Coriamyrtin*, jenes von Riban in den Blättern und Früchten von *Coriaria myrthifolia* aufgefundene nicht glykosidische Gift, welchem ich bereits früher auf Grundlage der Versuche von Riban seine Stellung neben dem Pikrotoxin angewiesen habe¹⁾ und von welchem ich vermuthete, dass es auch in dem neuseeländischen Tut-Gifte, *Coriaria Samentosa*, *S. ruscifolia*²⁾ das giftige Princip bildet, insofern die nach letzteren, besonders bei Wiederkäuern beobachteten Symptome den Erscheinungen der Vergiftung mit Kockelskörnern entsprechen. Wir haben es auch hier wieder mit Giftpflanzen aus einer besonderen Pflanzenfamilie und mit einem indifferenten Stoffe zu thun, welcher hinsichtlich seiner Elementarzusammensetzung keine besondere Verwandtschaft mit Pikrotoxin, Santonin oder gar mit Codein aufweist.

Eine grössere chemische Verwandtschaft könnte vielleicht dem bereits oben als klonische Krämpfe erzeugend genannten Kampher und verschiedenen ätherischen Oelen, die eine gleiche Wirkung besitzen, zukommen, da hier auch die elementare Zusammensetzung auf eine Verwandtschaft hindeutet. Ich muss hier zunächst wieder auf eigenthümliche Beziehungen der Abstammung zur Wirkung hinweisen. Die ätherischen Oele gehören, obschon bekanntlich eine Reihe ausgezeichneter Forscher und namentlich der verstorbene C. G. Mitscherlich zur Kenntniss ihrer Wirkung beigesteuert haben, zu den verhältnissmässig wenig genau bekannten Partien der Pflanzenstoffe in pharmakodynamischer Hinsicht. In der neuesten Zeit hat man nach dem Vorgange von Binz sich gewöhnt als eine Hauptwirkung der ätherischen Oele im Allgemeinen eine Herabsetzung der Reflexfunction des Rückenmarks anzusehen. Es erscheint in der That sehr fraglich, ob man diese Action als allen Aetherolea zukommende charakteristische Wirkung anzusehen berechtigt ist, und soviel ist gewiss, dass bei den ätherischen Oelen einer bestimmten Pflanzenfamilie sich die krampferregende Wirkung weit mehr sowohl bei Thieren als bei Menschen in den Vordergrund drängt, als ihre reflexvermindernde Action. Es ist dies die Familie der Synanthereen oder Compositen, also die nämliche Familie, welche von den obengenannten hauptsächlichsten Repräsentanten der Hirnkrampfgifte, das Santonin³⁾,

1) Pflanzenstoffe. S. 739.

2) Vgl. Th. Husemann, Neues Jahrbuch f. Pharmacie. XXX. Novbr. und Decbr. S. 257.

3) Neben dem Santonin findet sich in der Familie der Synanthereen ent-

liefert und zu welcher auch der Kampher in einer bestimmten Beziehung steht, insofern der sogenannte Pyrethrumkampher, d. h. das aus dem ätherischen Oel von *Pyrethrum Parthenium* sich absetzende Stearopten dem Camphol aus *Laurus Camphora* nicht allein isomer ist, sondern auch in allen übrigen Eigenschaften bis auf das entgegengesetzte Rotationsvermögen damit übereinstimmt.¹⁾ Unter den bekannten ätherischen Oelen der Synanthereen ist bis jetzt nur ein kleiner Bruchtheil genauer auf seine toxischen Wirkungen untersucht, doch wissen wir von drei derselben mit Sicherheit, dass sie klonische und tonische Krämpfe produciren. Es sind dies das Wurmsamenöl, das Reinfarrenöl und das Wermuthöl. Das erstgenannte, welches wohl in sämmtlichen santoninhaltigen *Artemisia*-arten vorkommt, ist nach den Versuchen von E. Rose²⁾ für Kaninchen schon zu 2 Grm. ein tödtliches Gift, und unter den durch dasselbe bedingten Erscheinungen werden tetanische und klonische Muskelcontractionen geradezu hervorgehoben. Das Oel ist somit mindestens doppelt so giftig wie der Kampher, von welchem ich wiederholt 4—5 Grm. in Methylalkohol gelöst unter die Haut von Kaninchen eingespritzt habe, ohne dadurch die charakteristischen Intoxicationsphänomene zu erzeugen. Das ätherische Oel aus den Blättern und Blüthen von *Tanacetum vulgare*, welches als wurmwidriges Mittel bekanntlich dem Santonin die Wage hält, hat bisher bei Thieren eine Prüfung nicht gefunden, ist aber bekanntlich wiederholt in den Vereinigten Staaten die Ursache zu Vergiftungen bei Menschen geworden, welche zum Theil tödtlich endeten. Auch hier sind heftige tonische und klonische Krämpfe von den Beobachtern hervorgehoben. Das Oel aus dem blühenden Kraut von *Absinthium vulgare* (*Artemisia Absinthium* L.),

schieden noch ein zweites Hirnkrampfgift. Es ist dies das nach dem mexikanischen Chemiker Maximino Rio de la Loza eine eigenthümliche Säure darstellende Princip von *Senecio Canicida*, le poison du Mexique, wie es Teissier nennt, welcher beim Menschen damit vorgekommene Vergiftungen beschrieben hat. Sowohl die Symptomatologie dieser, als die Erscheinungen bei Hunden, welche das von den Eingeborenen als Itzcuimpal (Mittel gegen rändige Hunde, Hundetödter) und von den Spaniern Yerba de la Puebla oder Yerba de los perros bezeichnete Gift hervorbringt, lassen keinen Zweifel darüber, dass dasselbe mit Pikrotoxin und Coriamyrtin in seiner Wirkung übereinstimmt. Ausführliche Mittheilungen über *Senecium Canicida*, welche in Mexiko so gefürchtet ist, dass man, sobald Jemand von krampfhaften Erscheinungen befallen wird, sofort an eine Einwirkung des Itzcuimpatli denkt, habe ich 1869 im Neuen Jahrbuche für Pharmacie. XXXII. S. 129 gegeben.

1) Vgl. Pflanzenstoffe. S. 947.

2) Archiv f. pathologische Anatomie. XVI. S. 233.

3) Pflanzenstoffe. S. 1148.

ebenfalls ein vielgepriesenes Wurmmittel, ist sowohl an Thieren geprüft als durch Erfahrungen am Menschen als Convulsionen erregendes Gift festgestellt. Man weiss, dass verschiedene französische Pathologen dem unter dem Namen Absinth bekannten Getränke acute und chronische Intoxicationerscheinungen zuschreiben, welche von den durch den Genuss anderer spirituösen Getränke bedingten wesentlich abweichen; insbesondere wird behauptet, dass Absinth in grossen Quantitäten genossen an Stelle der gewöhnlichen Trunkenheit das Auftreten epileptiformer Anfälle veranlasse. Magnan, welcher vorzüglich die Differenzen des Absinthismus und Alcoholismus chronicus klar legte, hat auch bei Versuchen von Tauben, Hunden und anderen Säugethieren gefunden, dass 3—4 Grm., innerlich gegeben, Zittern der Muskeln und elektrische Stösse in den Vorderbeinen, grosse Gaben Trismus und Tetanus mit anfallsweise auftretenden klonischen Krämpfen abwechselnd bewirken.¹⁾ Eine Vergiftung beim Menschen mit Absinthöl, von welchem 15 Grm. genommen waren, zeigte nach der Mittheilung von G. Smith²⁾ ebenfalls Convulsionen, Trismus und Schäumen des Mundes, somit krampfhaftige Symptome, welche die Bezeichnung epileptiforme verdienen. Als terminale Krämpfe können dieselben in diesem Falle nicht betrachtet werden, da der Ausgang der Vergiftung nicht letal war. Magnan hat den Nachweis geführt, dass die anderen im Absinth enthaltenen ätherischen Oele in Dosen von 15—20 Grm. bei Thieren keine Convulsionen erzeugen und dass namentlich dem Fenchel- und dem Anisöl, also zwei Oelen aus der Familie der Umbelliferen, die convulsions-erregenden Eigenschaften abgehen, was übrigens bezüglich des Anisöls schon von Strumpf und bezüglich des Fenchelöls von Mitscherlich nachgewiesen wurde.³⁾ Auch von keinem anderen Umbelliferenöl ist es bis jetzt bekannt, dass dasselbe Convulsionen erregt. Besonders zu untersuchen wäre in dieser Beziehung gewiss das ätherische Oel von *Cicuta virosa*, und zwar in möglichst hoher Dose, da nach den in der Literatur enthaltenen Angaben kleine Dosen überhaupt nicht giftig wirken.

Auffallend ist es, dass auch unter den aus der Familie der Laurineen stammenden ätherischen Oelen bisher keins als convulsions-erregend bekannt geworden ist; allerdings ist nur das Zimmetöl einer genaueren Prüfung unterzogen und dürfte vielleicht ein oder das andere exotische Oel bei experimenteller Prüfung sich den Syanthieren-

1) Compt. rend. LXVIII. 14. Gaz. des Hôp. 79, 82. 1869.

2) Lancet. Dec. 6. 1862.

3) Pflanzenstoffe. S. 1128.

ölen anreihen. Namentlich ist dies wohl gewiss von dem Oele aus *Laurus Camphora*, dem Japankampheröl, insofern derselbe *Laurus-kampher* in Lösung enthält und das Eläopten desselben durch Salpetersäure in gewöhnlichen Kampher übergeführt wird.

Bei einzelnen ätherischen Oelen aus anderer Familie kommen Krämpfe als Vergiftungserscheinungen vor. Beim Terpentinöl trifft man sie häufiger nicht, als sie vorkommen, dagegen scheinen Juniperusöle solche hervorzurufen. In den Versuchen, welche Mitscherlich mit Sadebaumöl an Thieren anstellte, wird wenigstens Zittern der Muskeln als Symptom hervorgehoben. Allgemeine tetanische Krämpfe und Trismus kommen dagegen in den Vergiftungsgeschichten vor, welche wir über die Einwirkung des als Cedernöl bekannten Oels aus dem Holze von *Juniperus Virginiana*, namentlich aus amerikanischen Quellen besitzen.¹⁾ In Bezug auf die Labiatenöle finden wir Krämpfe in Mitscherlich's Thierversuchen mit Rosmarinöl erwähnt; doch erscheinen dieselben hier mit grosser Bestimmtheit als terminale Krämpfe, welche vielleicht der veränderten Blutbeschaffenheit ihre Entstehung verdanken.

Sicher ergibt sich aus dieser kurzen Uebersicht, dass in Bezug auf das Vorkommen von Krämpfen nach ätherischen Oelen Verschiedenheiten obwalten und dass ausgedehntere Studien nöthig sind, um mit Sicherheit zu entscheiden, ob überall die Oele bestimmter Pflanzenfamilien eine besondere krampferregende Wirkung besitzen. Vom chemischen Gesichtspunkte aus ist eine Vergleichung der als krampferregend erkannten Aetherolea deshalb unthunlich, weil bekanntlich alle ätherischen Oele des Handels, die bisher ausschliesslich zu Versuchen verwendet wurden, nicht einfache chemische Verbindungen, sondern Gemenge verschiedener reiner Pflanzenstoffe sind. Selbst die neueren Arbeiten über ätherische Oele, z. B. die Arbeit von Bock über *Oleum Valerianae* haben die gemengten Verbindungen zum Gegenstande ihrer Untersuchungen gemacht. Es liegt in meiner Absicht, einen Theil der in dieser Beziehung vorhandenen pharmakodynamischen Lücken durch Experimente auszufüllen. Vorläufig muss ich mich damit begnügen, die Vermuthung aufzustellen, dass es nicht der Kohlenwasserstoff oder nicht die Kohlenwasserstoffe, sondern der sauerstoffhaltige Antheil der Oele ist, welcher die Convulsionen erregt. Ich will in dieser Beziehung betonen, dass zwei der exquisit Convulsionen erzeugenden Syanthereenöle z. Th. aus

1) Med. Zeitg. Berl. 1843. S. 204.

2) Pflanzenstoffe. S. 1156.

einem sauerstoffhaltigen Oele bestehen, welches die Formel $C_{10}H_{16}O$, somit die des Camphols oder Japankamphers besitzt. In dem Wurm-samenöl ist dieser sauerstoffhaltige Bestandtheil geradezu prävalent, was wenigstens in dem älteren, an der Luft dunkler und dickflüssig gewordenem Wermuthöl ebenfalls der Fall ist. In beiden Oelen ist der betreffende sauerstoffhaltige Bestandtheil übrigens nicht identisch; beim Wurm-samenöl liegt der Siedepunkt desselben bei 175° , beim Wermuth dagegen bei 205° (Kampher schmilzt bei 175° und siedet bei 204°). Das Oel von Tannacetum vulgare ist in Bezug auf seine Zusammensetzung nicht so genau erforscht, aber nach Persoy und Vohl lässt sich aus demselben durch Oxydationsmittel gewöhnlicher Kampher erzeugen. Auch in Hinsicht auf das Cedernöl vermute ich, dass die dadurch bedingten Krämpfe mehr auf Rechnung des darin enthaltenen Cedernkamphers als auf die des als Cedren bezeichneten Kohlenwasserstoffs zu bringen sind, obschon das Stearopten eine vom Camphol abweichende Zusammensetzung trägt; doch muss natürlicherweise über diese Vermuthung das Experiment entscheiden.

Ueberhaupt ist auch die Stellung des Kamphers und der ätherischen Oele zu den Hirnkrampfgiften noch keineswegs so unerschütterlich feststehend, dass nicht auch hierüber weitere Experimente wünschenswerth wären. In Bezug auf den Kampher gibt Wiedemann¹⁾ an, dass das Rückenmark dabei direct sich nicht betheilige, indem nach wiederholt an Kaninchen angestellten Versuchen nach Trennung des verlängerten Marks vom Rückenmark und Einleitung künstlicher Athmung trotz einer Gabe von 5 Grm. Kampher der Eintritt von Convulsionen nicht erfolgte. Vermuthlich hat Wiedemann zu diesen Versuchen grosse Thiere ausgewählt, welche, wie ich mich zu überzeugen Gelegenheit hatte, bisweilen dieselbe Dosis Kampher vom Unterhautzellgewebe aus toleriren, ohne in Convulsionen zu verfallen. Ueber die Krämpfe beim Absinthöl hat Magnan im Gegensatze hierzu behauptet, dass sie sowohl vom Gehirn als vom Rückenmark ausgehen, indem nachträgliche Durchschneidung des Rückenmarks keine Beseitigung der Krämpfe in den unterhalb des Schnittes belegenen Partien des Körpers hervorrief. Man ist daher versucht in dem letzten Falle das Vorhandensein eines cerebros spinalen Krampfgiftes zu supponiren und das Absinthöl im Verein mit den ihm nahestehenden ätherischen Oelen zu einer besonderen Gruppe der Hirn-Rückenmarks-Krampfgifte zu vereinigen.

1) Dieses Archiv. Bd. VI. H. 3 u. 4. S. 217.

Auch die anatomischen Befunde in Magnan's Beobachtungen, welche Hyperämien im Gehirn und in der Medulla spinalis demonstirten, scheinen einer solchen gleichzeitigen Einwirkung auf die beiden Centraltheile des Nervensystems das Wort zu reden. Man muss indessen im Auge behalten, dass die Versuche von Magnan ebensowenig vollständig conclusent sind, wie die Kampherexperimente Wiedemann's, insofern nämlich die Fortdauer der Krämpfe nach Rückenmarksdurchschneidung auch auf eine andere Weise erklärlich ist. Es können nämlich unfreiwillige Muskelbewegungen auch dadurch entstehen, dass eine directe Erregung auf den Muskel oder auf die peripherischen Nervenendigungen in demselben stattfindet.

Es ist durch die Untersuchungen von Bezold und Hirt¹⁾ festgestellt, dass Veratrin in sämmtlichen ungestreiften Muskeln eine eigenthümliche Veränderung der Contractilität zu Stande bringt, so dass dieselben auf einen einfachen kurzdauernden Reiz des Muskelnerven oder des Muskels selbst mit einer sich nur langsam lösenden tetanischen Contraction antworten. Solche Contraktionen können nun in der That Aehnlichkeit mit Krämpfen haben, welche von den Nervencentren aus hervorgerufen werden, aber selbstverständlich gleichen sie mehr dem Tetanus toxicus als den durch Pikrotoxin und Kampher hervorgerufenen Convulsionen. Bei Fröschen dauern sie selbst nach Abtrennung von Extremitäten in diesen längere Zeit fort und selbstverständlich werden sie auch durch Durchschneidung oder Zerstörung des Rückenmarks nicht aufgehoben. Derartige tetaniforme Muskelzusammenziehungen sind übrigens bisher mit Sicherheit nur in Bezug auf das Veratrin nachgewiesen worden, das früher bekanntlich geradezu als tetanisirendes Gift bezeichnet wurde. Die Angabe von Buchheim und Weiland, dass Sabadillin, Delphinin und verschiedene andere Gifte in einer dem Veratrin analogen Weise auf die quergestreiften Muskeln wirken, kann nach den neueren Versuchen von Böhm (1876) als widerlegt betrachtet werden. Auch bringen die in Frage stehenden Substanzen bei Lebzeiten keinen Tetanus hervor.

Eine viel nähere Beziehung zu den Hirnkrampfgiften haben dagegen Stoffe, welche Muskelzusammenziehungen dadurch veranlassen, dass sie auf die intramusculären Nervenendigungen erregend wirken, also Stoffe, welche im Wesentlichen gerade umgekehrt wie Curare wirken, das die betreffenden Nervenendigungen lähmt. Man hat seit längerer Zeit schon aus einer Erregung der in den Muskeln sich

1) Würzburger physiologische Untersuchungen. H. I. S. 73.

verbreitenden Nervenendigungen die leichten unwillkürlichen Bewegungen zurückgeführt, welche sich bei einer grösseren Anzahl von Giften, z. B. beim Nicotin, Physostigmin u. a. m. finden und denen man, da sie sich oft nur an einzelnen Muskelbündeln documentiren, den Namen „fibrilläre Zuckungen“ beigelegt hat. Es ist eine Errungenschaft des Jahres 1876, dass wir wissen, wie auf solche Weise nicht bloss flimmernde Muskelbewegungen, sondern geradezu den allgemeinen klonischen Krämpfen ähnliche, über die gesamte Musculatur des Körpers verbreitete Zusammenziehungen veranlasst werden können. Fast zu gleicher Zeit haben E. Gergens in Strassburg und die Holländer Svan und Putzeys die Entdeckung gemacht, dass das Guanidin in der angegebenen Weise allgemeine Krämpfe hervorruft, wobei sie freilich in ihren Ansichten darüber divergiren, in wie weit noch das Rückenmark an diesen Muskelbewegungen theiligt sei. Ein stricter Nachweis für die Betheiligung des letzteren ist allerdings nach meiner Ansicht nicht geliefert worden. Das dafür angeführte Vorkommen coordinirter Muskelkrämpfe bei der Vergiftung mit Guanidin ist nicht ausreichend, um die Medulla spinalis mit Sicherheit als afficirt zu betrachten, denn einerseits wäre es immerhin denkbar, dass solche auch vereinzelt, wie sie vorkommen, durch gleichzeitige Reizung der Nerven gleichartig wirkender Muskeln hervorgerufen werden, und andererseits lassen sich bei Säugethieren absichtliche Bewegungen, z. B. zum Aufrichten, wenn die Thiere in Folge der Einwirkung eines Giftes die Seitenlage eingenommen haben, schwer von zuckenden Bewegungen der Extremitäten unterscheiden. Ich habe dies namentlich wiederholt bei antidotarischen Versuchen, welche ich in meinem pharmakologischen Experimentalcursum bei Strychninvergiftung mit grossen Dosen Weingeist anstellen liess, beobachtet, und auch die durch Carbolsäure hervorgerufenen Muskelbewegungen sind oft gar nicht leicht zu deuten, ob sie den verfehlten Zweck haben, das Thier wieder auf die Beine zu bringen oder ob sie dem Willen entzogen sind. Ein herabsetzender Einfluss des Chloralhydrats auf die Guanidinkrämpfe beweist nichts für deren centralen Ursprung, da Chloral auch eine herabsetzende Wirkung auf den Muskel selbst äussert, wie sich dies namentlich aus dem Verhalten chloralisirter Kaninchen, welche mehrfach letale Dosen Strychnin erhielten, ergibt, bei denen die krampfartige Zusammenziehung der Thoraxmuskeln selbst bei dem Zustandekommen ausgesprochener tetanischer Convulsionen gewöhnlich nicht so heftig ist, dass dadurch auf mechanische Weise Erstickung eintritt.

Ich bin der Ansicht, dass ähnliche Verhältnisse wie beim Gua-

nidin noch bei verschiedenen, zu den Krampfgiften gehörigen toxischen Substanzen vorliegen. Beweisen kann ich dies vorläufig nur für eine einzige Krämpfe eigenthümlicher Art erzeugende toxische Substanz, nämlich für die Carbolsäure. Man hat die Carbolsäurekrämpfe meist als spinale bezeichnet, weil nach den Versuchen von Salkowski nach Durchtrennung des Rückenmarks die spastischen Muskelbewegungen nicht aufhören. Das Thatsächliche des Experiments ist richtig, aber der Schluss ist natürlich, seit wir die Ursache der Guanidinkrämpfe kennen, nicht mehr statthaft. Durchschneidet man nun bei einem Kaninchen, welches subcutan 0,4—0,5 Carbolsäure erhalten hat und danach das bekannte Bild allgemeiner klonischer Muskelbewegungen zeigt, das Rückenmark und einige Zeit später, nachdem man sich davon überzeugt hat, dass in den Hinterextremitäten die Muskelzusammenziehung persistirt, den Nervus ischiadicus, so bleiben die Zuckungen auch in den von diesen innervierten Muskeln der betreffenden Extremität bestehen. Zerstört man nun die ganze untere Partie des Rückenmarks, so dass die hinteren Extremitäten ihres Zusammenhanges mit den Nervencentren vollständig beraubt sind, so werden die Muskelzuckungen in den Hinterextremitäten doch nicht aufgehoben. Führt man bei einem Kaninchen gleichzeitig subcutan 0,4—0,6 Carbolsäure und eine nicht letale aber stark hypnotisch wirkende Menge (etwa 0,5—0,6 per Kilo) Chloralhydrat ein, so treten die Carbolsäurekrämpfe nichtsdestoweniger auf, obschon in einem geringeren Grade. Ganz dasselbe ist der Fall, wenn man die Carbolsäure erst bei dem durch die betreffende Chloralgabe in tiefen Schlaf versetzten Kaninchen nachträglich injicirt. Sind die durch tödtliche Dosen hervorgerufenen spasmodischen Bewegungen in vollem Gange, so haben grosse Dosen Chloral nur eine geringe mindernde Wirkung. Eine Aufhebung der Spasmen erreicht man, wie schon früher Woldemar Hoffmann¹⁾ angab, durch gewöhnliche lähmende Dosen von Curare nicht vollständig, obschon allerdings danach eine Milderung einzutreten pflegt. Ganz analog wirkt Coniin. Wir haben hier somit eine gewisse Differenz vom Guanidin, welche möglicherweise das Vorhandensein einer centralen Reizung im Rückenmark, wahrscheinlich aber die Mitbetheiligung der Muskeln voraussetzen lässt. Da die betreffenden Untersuchungen über die Carbolsäurekrämpfe, welche zum Theil von Herrn Cand. Wehr, unter meiner Leitung ausgeführt

1) Beiträge zur Kenntniss der physiologischen Wirkung der Carbolsäure und des Kamphers. Dorpat 1866.

wurden, noch nicht völlig abgeschlossen sind, begnüge ich mich mit diesen kurzen Andeutungen, welche vor Allem den Zweck haben darzuthun, dass seit der Entdeckung der eigenthümlichen Wirkung des Guanidins über viele Krampfgifte die Nothwendigkeit erneuerter und vervollständigter Untersuchungen sich herausstellt.

Die Carbolsäure zeigt in Bezug auf ihre krampferregende Wirkung bekanntlich ein eigenthümliches Verhalten darin, dass die betreffenden Krämpfe nur in ausgezeichneter Weise bei Kaninchen, Hunden, Katzen, Tauben und anderen Warmblütern, dagegen nicht beim Frosche eintreten. Allerdings kommen bei *Rana temporaria* und *Rana esculenta* fibrilläre Muskelzuckungen vor, aber dieselben constituiren nicht die Hauptphänomene der Vergiftung, welche bekanntlich auch beim Menschen sich anders äussert, wie bei den genannten Säugethieren und Vögeln. Es bestehen hier also Differenzen in der Wirkung eines und desselben Giftes bei verschiedenen Thieren und namentlich bei Säugethieren und Vögeln einerseits und bei Batrachiern andererseits, welche einigermassen an die Eigenthümlichkeiten der Wirkungsdifferenz des Coffeins und Aconitins auf die Muskeln resp. peripherischen Nervenendigungen bei den beiden Species der Gattung *Rana* erinnern und, welche offenbar in bestimmten chemischen Differenzen der fraglichen Organe ihren Grund haben. Man findet häufig die Carbolsäure, z. B. schon in der erwähnten Dissertation von Woldemar Hoffmann mit dem Kampher zusammengestellt oder geradezu der Gruppe des Kamphers zugezählt. Zu den Aehnlichkeiten, welche Phenole und Kampher darbieten, kommt nun noch die hinzu, dass auch der Kampher bei Fröschen keine krampfhaften Bewegungen erzeugt, wohl aber bei Warmblütern und hier auch abweichend wie die Carbolsäure beim Menschen. Es würde demnach gerade in Bezug auf den Kampher sich fragen, ob hier nicht die intramusculären Nervenendigungen oder die Muskeln selbst mitbetheiligt erscheinen. Hierüber hoffe ich bald Mittheilung machen zu können, wie ich auch die Erforschung der bezüglichlichen Verhältnisse der dem Kampher in ihrer Wirkung nachstehenden ätherischen Oele und ihrer einzelnen Bestandtheile mir für eine weitere Studie vorbehalte. Ich will indessen heute bereits hervorheben, dass das Absinthöl, wenn dasselbe in nicht zu grossen toxischen Dosen gereicht wird, nach Magnan an Stelle der klonischen Krämpfe fibrilläre Zuckungen, also jene dem Willen entzogene Muskelbewegungen, die man auf Erregung der intramusculären Nervenendigungen bezieht, verursacht.

Nach den Erfahrungen über die Wirkung des Guanidins und

der Carbolsäure kann es nicht zweifelhaft sein, dass namentlich auch verschiedene organische Artefacte, welche klonische Krämpfe erzeugen, in Bezug auf ihre Stellung unter den Krampfgiften einer erneuten genaueren Untersuchung zu unterziehen sind. Ausgenommen dürfte nur in dieser Beziehung das von Shadow¹⁾ und W. Filehne²⁾ gleichzeitig geprüfte Nitropentan sein, welches beim Frosche so exquisit das zuerst von Roever so scharf gezeichnete Bild der Pikrotoxinvergiftung bei Kaltblütern hervorbringt und gleichzeitig auch in charakteristischer Weise die Schwimm- und Rollkrämpfe der Hirnkrampfgifte bei Warmblütern erzeugt. Beim Amylnitrit, der dem Nitropentan isomeren Verbindung, liegen ebenfalls hinlängliche Beweise dafür vor, dass die durch dasselbe erregten klonischen Convulsionen durch Erregung gewisser Hirnpartien bedingt sind. Durch die Untersuchungen von S. Mayer und J. J. Friedrich³⁾ ist man bei Amylnitritinhalation durch Compression sämtlicher Hirnarterien im Stande die Amylnitritkrämpfe zu verhindern. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass noch einige andere durch Einwirkung von Salpetersäure auf Alkohole u. s. w. erhaltene Verbindungen nach Art des Amylnitrits und Nitropentans wirken, wenn schon nach den Untersuchungen von Filehne Nitromethan und Nitroaethan anders wirken als Nitropentan. So bringt z. B. das gewöhnlich zu den tetanisirenden Giften gerechnete Nitroglycerin bei Warmblütern vorwiegend klonische Convulsionen hervor; andere Verbindungen dieser Art, wie z. B. Nitrobenzin bedingen höchstens fibrilläre Muskelzuckungen und Zittern, aber keine eigentlichen Krämpfe.

Wenn wir im Amylnitrit und Nitropentan zwei isomere Verbindungen kennen gelernt haben, welche beide durch Erregung im Hirn belegener Centren Krämpfe hervorrufen, so haben wir eine vollkommene Verschiedenheit in der Wirkung zweier anderer isomerer Verbindungen, nämlich des Hydrobenzamid und des Amarin, beide von der Formel $C_{21}H_{15}N_2$ und beide miteinander um so näher verwandt, als man nach Bertagnini durch mehrstündiges Erhitzen des Hydrobenzamid auf 120 bis 130° das Amarin erhält. Aus den von Professor Bacchetti in Pisa angestellten Versuchen ergab sich bekanntlich die Giftigkeit des Amarin, und die vollständige Ungiftigkeit des Hydrobenzamid, welche mich, als ich sie bei Bacchetti zu beobachten Gelegenheit hatte, sofort an die durch Pikrotoxin und Santonin veranlassten erinnerten, die jedoch auch in ihrer ununter-

1) Dieses Archiv. VI. H. 3 u. 4. S. 101.

2) Centralbl. f. d. med. Wissensch. Nov.

3) Dieses Archiv. V. H. 1 u. 2. S. 80.

brochenen Fortdauer an die durch Guanidin und Carbolsäure producirt sich anreihen. Ich führe diesen interessanten Körper hier auch aus dem Grunde auf, weil er meines Wissens das prägnanteste Beispiel von einer Substanz bildet, die ohne eine Veränderung in ihrer elementaren Zusammensetzung zu erleiden, einfach durch Erhitzen eine Veränderung ihrer Constitution erfährt und dadurch auch eine vollständig andere Wirkung bekommt. Dieses Factum scheint ausserhalb Italiens wenig bekannt geworden zu sein, obschon ich dasselbe bereits früher¹⁾ hervorgehoben habe.

Ausser dem Amarin gibt es noch eine Reihe organischer Basen, welche klonische Krämpfe allein oder im Gemenge mit tonischen hervorrufen. Ich erinnere in dieser Beziehung an das Anilin, dessen krampferregende Action durch Schuchardt (1861) und Ollivier und Bergeron (1863) festgestellt wurde, ferner an die von C. Werber²⁾ untersuchten Pyridinbasen, Collidin und Parvolin, welche Dyspnoe, heftige allgemeine Convulsionen und Lähmung erzeugen, während die unter 160° siedenden Basen dieser Reihe Pyridin, Pikelin und Lutidin, Stupor und Paralyse hervorrufen, ohne Krämpfe zu bedingen. Werber vermuthet, dass die Wirkung der ersteren sich vorzugsweise auf das Rückenmark richte, doch fehlt es an einer physiologischen Begründung dieser Ansicht, welche auch M'Kendric und Dewar (Pharm. Journ. III. Vol. 5. p. 868) in ihrer neuesten Arbeit über diese Stoffe nicht geben.

Auch von den unorganischen Giften hat man in neuester Zeit die Verbindungen des Baryum zu den Hirnkrampfgiften gezogen, denen sich vermuthlich diejenigen des Strontiums anschliessen werden. Böhm³⁾ hat die Aehnlichkeit des durch Chlorbarium und andere Barytsalze bedingten Intoxicationsbildes bei Fröschen mit demjenigen des Pikrotoxins und Cicutoxins als gleichzeitig bezeichnet und auf Grund davon die Barytverbindungen dem Krampfgifte angereiht. Ich glaube, wir sind hierzu nicht wohlberechtigt, da, wie dies übrigens Böhm auch selbst gesehen hat, weder Chlorbarium, noch ein anderes Barytsalz bei Säugethieren irgendwie klonische Convulsionen hervorrufft, welche von einer Erregung im Gehirn belegener Krampfcentra abgeleitet werden können. Mitunter zeigen sich, wie ich dies beim Kaninchen wiederholt gesehen habe, kurz vor dem Tode die bekannten terminalen Convulsionen, welche wohl in Herzlähmung ihren Ursprung haben. Als das

1) Supplement zu meinem Handbuche der Toxikologie. S. 96.

2) Archiv der Pathologie. 1870. S. 545.

3) Dieses Archiv. III. S. 316.

wesentlichste Symptom der Barytvergiftung beim Kaninchen betrachte ich, neben der hochgradigen Adynamie, die auch bei subcutaner Injection sich einstellende violente Defäcation, wenn ich mich so ausdrücken darf, die stundenlang anhält und auf dem Operationstische Berge von halbflüssigen, halbfesten Kothmassen anhäuft. Wiederholt habe ich gesehen, dass sich ein mehrere Centimeter langes Stück Mastdarm aus der Apertura ani hervorstülpte. Die Section zeigte in vielen Fällen intensive Rosenröthe des Peritoneum, und Entzündung des Darmes selbst in seinem ganzen Verlaufe. Auch bei Fröschen sind, wie Böhm selbst angibt, Abdomen und Eingeweide nicht exempt von der Wirkung der Barytsalze, ja dieselbe tritt in sehr verschiedener Weise zu Tage. Man ist nach meiner Ueberzeugung, da derartige entzündliche Affectionen nicht ohne Schmerz verlaufen können, ja von recht intensiven Schmerzen begleitet werden müssen, wohl kaum mit Bestimmtheit zu sagen im Stande, in wie weit zwischen beiden ein Zusammenhang stattfindet oder nicht; das eigenthümliche Geschrei kann ebenso wohl durch Schmerz hervorgepresst sein als durch einen directen Reiz vom Gehirn aus verursacht werden und ebenso können die Spreizungen der Zehen, welche in dem Vergiftungsbilde besonders hervorgehoben werden, die eigenthümlichen Stellungen der hinteren Extremitäten u. a. m. als Ausdruck der Leibschmerzen angesehen werden. Will man diese Deutung etwa nicht zulassen, so muss man doch jedenfalls zugeben, dass wir nicht im Stande sind, aus dem Verhalten einer Substanz beim Frosche, wenn dieselbe hier Krampfanfälle erzeugt, wie sie Pikrotoxin, Cicutoxin u. s. w. produciren, auch beim Warmblüter klonische Krämpfe erzeugen muss; denn Baryt reizt bei Warmblütern entschieden nicht die im Hirn belegenen Krampfcentra.

Ich muss die Divergenz dieser Wirkung bei Kalt- und Warmblütern um so mehr betonen, als ganz dasselbe Verhalten auch bei der zweiten Abtheilung der centralerregenden Gifte sich findet, bei denen man im Allgemeinen das Rückenmark als primär betroffen ansieht. Man kann diese Stoffe, welche sich bekanntlich dadurch auszeichnen, dass sie die Krampfform erzeugen, welche man als reflectorischen Tetanus bezeichnet, am besten um das stärkste dieser tetanisirenden Gifte, das Strychnin, ordnen und als Gruppe des Strychnins zusammenfassen. Die Zahl dieser Venena spinalia ist eine verhältnissmässig kleine und es sind nur wenige Pflanzenfamilien, welche Repräsentanten zu dieser Gruppe liefern. Zunächst ist es die Familie der Loganiaceen, eine nahe verwandte der Apocynen, welche sich daran theiligt, insofern als in den verschiedenen Pflanzen-

theilen von *Strychnos nux vomica*, in denen von *Ignatia amara* und anderen *Strychnos*arten neben Strychnin noch Brucin und vielleicht noch verschiedene andere sogenannte *Strychnosalkaloide* sich finden. Bekanntlich sollen nach Schützenberger ¹⁾ im käuflichen Brucin nicht weniger als 11 verschiedene Basen, das Brucin und Strychnin eingerechnet, vorhanden sein, welche sowohl ihrer Zusammensetzung als bezüglich ihrer Löslichkeit in Wasser verschieden sind. Eins dieser Alkaloide ist vielleicht das Igasurin von Desnoix, welches nach den von diesem Autor in Verbindung mit Soubeiran ausgeführten Versuchen an Thieren qualitativ wie Strychnin wirkt, quantitativ jedoch sich zwischen dieses und das Brucin stellt. Nachdem man in der neueren Zeit in vielen Pflanzen, welche früher als nur ein Alkaloid einschliessend betrachtet wurden, weitere Pflanzenbasen und bisweilen sogar eine ganze Reihe derselben aufgefunden hat, können wir kaum noch die Angaben Schützenberger's als irgendwie auffallend bezeichnen. Für die Richtigkeit derselben sprechen ausserdem die verschiedenen Resultate, welche in Bezug auf die quantitative Giftigkeit des Brucins von verschiedenen Experimentatoren erhalten wurden. Der Strychningehalt im Brucin des Handels ist dafür nicht eine ausreichende Erklärung. Ich selbst habe noch in neuerer Zeit mit Brucin experimentirt, welches das Siegel einer der ausgezeichnetsten Fabriken chemischer Präparate trug und, trotzdem es durch die bekannten, so äusserst empfindlichen Farbenreactionen als strychninfrei erkannt wurde, in weit geringeren Dosen den Tod von Kaninchen bewirkte, als dies nach den neuesten experimentellen Studien von F. A. Falek durch salpetersaures Brucin der Fall ist. Das Resultat meiner Versuche bestätigte vollständig meine früheren Angaben, wonach subcutan bei Kaninchen 0,012 Brucin den Tod herbeizuführen im Stande sind. Genauer über diese zu einem anderen Zwecke angestellten Versuche werde ich später mittheilen.

Zu der Familie der Loganiaceen gehört auch wahrscheinlich die als Akayga oder Boundou bekannte Pflanze, deren Rinde und Stamm den Eingeborenen Afrikas zu Gottesgerichtsurtheilen dient und in welcher 1867 Fraser ²⁾ ein nach Art des Strychnins wirkendes Alkaloid nachwies, welches zu 6 Grm. Kaninchen zu tödten vermag.

Eine dem Strychnin durchaus ähnliche, jedoch ebenfalls schwächere und selbst der Giftigkeit des Brucins und Akaygins nicht gleichkommende Wirkung besitzt ferner das bekannte Opiumalkaloid

1) Pflanzenstoffe. S. 414.

2) Brit. and for. med. chir. Rev. LXXIX. p. 210.

Thebain, welches, wie ich mich wiederholt — neuerdings noch mit einem ausgezeichneten Präparate von Thebainum hydrochloricum, welches ich der Güte der Herren Th. und H. Smith in London verdanke — zu überzeugen Gelegenheit hatte, sowohl bei Fröschen als bei Kaninchen und anderen Säugethieren tetanisirend wirkt. Wie sich dem Codein einzelne andere Opiumalkaloide anschliessen, welche die Krampfcentren des Gehirns vorzugsweise erregen, so scheinen andere dem Thebain in ihrer Wirkung zu gleichen und Tetanus zu erzeugen. C. Ph. Falek hat dies von Laudanin 1874 nachgewiesen, dessen Wirkung freilich quantitativ noch unter der des Thebain steht. Das von Albers nach Versuchen an Fröschen als stark krampferregend bezeichnete Porphyroxin¹⁾, welches sogar ihre Reflexerregbarkeit stärker als Strychnin steigern soll, scheint nach den Versuchen von Baxt ebenfalls zu den tetanisirenden Giften gestellt werden zu müssen und selbst noch stärker giftig als Laudanin zu sein. Baxt stellt es freilich zwischen Papaverin und Thebain, indem es bei Fröschen in kleineren Dosen narkotisch wirke, wobei jedoch nach dem Erwachen Excitationerscheinungen sich geltend machen und Tetanus resultire, der indessen schwächer als beim Thebain ausfalle. Die Verbindung von Narkose und Krampf, welche bei Warmblütern stets so charakteristisch für Pikrotoxin und die übrigen Hirnkrampfgifte ist, könnte zu der Vermuthung leiten, dass auch das Porphyroxin zu dieser Abtheilung der Krampfgifte gehöre, indessen sprechen die Versuche, welche Baxt mit Porphyroxin an Kaninchen anstellte, nicht gerade für solche Anschauung. Von Einzelnen wird bekanntlich auch das Narkotin²⁾ zu den krampferregenden oder tetanisirenden Giften gezogen. In den älteren Versuchen von Orfila traten tetanische Convulsionen freilich nur bei Injection in die Venen, wobei gleichzeitig Oel angewendet wurde, auf, während bei anderer Einführung des Giftes die Krämpfe wahrscheinlich als terminale zu fassen sind. Exquisiter stellen sich tetanische Erscheinungen als Folge der Einführung von Narkotin in den Versuchen von Charvet ein, während die von Kautzmann zwar eine tetanische Spannung der Extremitäten, daneben aber klonische Convulsionen, anfallsweise auftretend, und Coma hervorrufen. Die klonischen Krämpfe können in diesen Fällen nicht terminale gewesen sein, da auf dieselben ein comatöser Zustand von selbst mehrtägiger Dauer folgt. Auch Cl. Bernard zählt Narkotin zu den krampf-

1) Pflanzenstoffe. S. 192.

2) Pflanzenstoffe. S. 153.

erregenden Opiumalkaloiden und Baxt hat nach Froschversuchen dasselbe als dem Thebaïn und Porphyroxin analog wirkend bezeichnet, wobei er freilich hervorhebt, dass der Reflex tetanus weit weniger stark hervortrete, während die sedative Action sich im verstärkten Maasse geltend mache. Wir haben damit dann den Uebergang zu der Anschauung von Albers, die ebenfalls auf Froschversuchen basirt, dass Narkotin nach einer vorübergehenden geringen und kurz dauernden Erregung der Sensibilität und einigem Zucken Empfindungslosigkeit, Lähmung und Schlafsucht bedinge. Was erklärt uns diese verschiedenen Widersprüche? Ich habe bereits früher ¹⁾ die Erklärung in dem Umstande gefunden, dass selbst bis in die neueste Zeit hinein ganz verschiedene Präparate unter dem Narkotin im Handel vorkommen. Im Jahre 1862 machte A. Husemann ²⁾ auf die Verschiedenheit diverser Narkotinsorten des Handels in Bezug auf ihr Verhalten gegenüber gewissen Reagentien aufmerksam. Es ist mir nicht unwahrscheinlich, dass diese Reactionsdifferenzen auf der Beimengung eines oder des anderen der oben erwähnten neuen Opiumalkaloide beruhen, welche die mühsamen Arbeiten von O. Hesse zu Tage gefördert haben. Bekannt ist, dass alle Experimentatoren darin übereinstimmen, dass zur Erzielung toxischer Wirkungen bei Thieren anderen Opiumbasen gegenüber ganz unverhältnissmässig starke Dosen gehören. Selbstverständlich ist es also um so leichter möglich, dass etwaige Beimengungen von Hydrocotarnin, Laudanin u. s. w. die Wirkung des Narkotins modificiren und es wäre leicht denkbar, dass die im Verlaufe von Narkotinversuchen zuerst auftretenden Convulsionen die Folge solcher Beimengungen wären, indem die zur Erzeugung derartiger Krämpfe nothwendige unbedeutende Menge der Nebenalkaloide sich eher im Blute vorfindet als die erst nach länger dauernder Resorption in das Blut gelangende bedeutend grössere Quantität Narkotin, welche zur Hervorbringung eines schlaf-süchtigen Zustandes erforderlich ist. Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, würde also das Narkotin weniger als krampferregend oder tetanisirend als vielmehr nach Art der Sedativa auf Hirn und Rückenmark wirkend anzusehen sein. Wie dem auch sein mag, ganz bestimmt sind wir bis jetzt nicht im Stande, die Stellung des reinen Narkotins unter den Opiumalkaloiden in pharmakodynamischer Hinsicht zu präcisiren.

Zu den Tetanus erzeugenden Giften gehören dann bekanntlich

1) Pflanzenstoffe. S. 51.

2) Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. CXXVIII. S. 308.

ausser den angeführten Pflanzenstoffen, welche also nur den Familien der Loganiaceae angehören, die Verbindungen des Ammoniaks und das Trimethylamin, an welches letztere sich vermuthlich die Reihe der sogenannten Nitrilbasen (Triäthylamin, Triamylamin) anschliessen wird, über welche ausführlichere Versuche wünschenswerth erscheinen. Damit ist das Gebiet der bis zum Jahre 1876 bekannten tetanisirenden Substanzen abgegrenzt. Dem letztgenannten Jahre gebührt das Verdienst, drei neue Pflanzenstoffe und eine sich den letzteren wenigstens sehr nahe stellende Substanz ans Tageslicht gefördert zu haben, welche bei Fröschen Tetanus erzeugen und deshalb als der Gruppe des Strychnins angehörig betrachtet werden. Zwei unter jenen drei Pflanzenstoffen, welche sämmtlich verschiedenen Pflanzenfamilien angehören, sind von Sidney Ringer und W. Murrell¹⁾ als spinale Gifte für Frösche erkannt worden, nämlich *Buxus sempervirens* (Familie Euphorbiaceae) und *Gelsemium sempervirens* (Familie Apocynaceae). In letzterem soll neben dem Gelsemin ein zweites Alkaloid vorkommen, welches tetanisirende Wirkung besitzt und dessen Action bei Versuchen mit Extractum oder Tinctura Gelsemii in der Regel nicht zu Tage kommt, weil darin das lähmende Alkaloid prävalirt, während bei Anwendung des im englischen Handel befindlichen Gelsemins nach vorheriger Verminderung der Reflexerregbarkeit Tetanus auftritt. In Bezug auf *Buxus* muss erwähnt werden, dass Ringer und Murrell nur mit Extracten gearbeitet haben und dass es somit nicht erwiesen ist, in welcher Beziehung die tetanisirende Wirkung zu dem Alkaloide Buxin steht, in welchem man bisher das wirksame Princip der Pflanze vermuthete und welches in mehr oder weniger reinem Zustande bekanntlich in den letzten Jahren als Surrogat des Chinins in einigen Theilen von Italien Lobredner gefunden hat. Hinsichtlich des Buxins ist die Ansicht ziemlich allgemein verbreitet, welche zuerst von Flückiger²⁾ ausgesprochen wurde, dass dasselbe mit dem Alkaloide der Beberurinde sowohl als das der Pereira-wurzel mit demselben identisch sei. Wäre das Buxin ein tetanisirendes Gift, so würde die auf chemischen Gründen beruhende Anschauung, dass Beberin und Buxin identisch seien, kaum noch als zutreffend anzusehen sein, da nach den Versuchen von Binz und Conzen Beberin eine dem Chinin qualitativ gleichkommende Action zeigt, also geradezu herabsetzend auf die Reflexaction wirken würde.

1) Medico-Chirurgical Transactions. Vol. LIX.

2) Neues Jahrbuch f. Pharmacie. Mai 1869.

Kommt eine analoge Action auch dem Buxin zu, so ist letzteres nach den Resultaten der Versuche von Ringer und Murrell nicht im Stande, die Wirkung des zweiten Princip, welches in Buxus neben dem Buxin vorhanden sein müsste, bei Fröschen aufzuheben.

Was die Zugehörigkeit der beiden neuen tetanisirenden zur Familie der Apocynen und Euphorbiaceen anlangt, so müssen wir betonen, dass beide Pflanzenfamilien bekanntlich eine Reihe giftiger Repräsentanten einschliessen und zwar beide Pflanzen von der verschiedenartigsten Giftigkeit. Die Familie der Apocynen, ausgezeichnet durch das ausgedehnte Vorkommen von Herzgiften in derselben, wie ich früher ¹⁾ gezeigt habe, ist den Loganiaceen so überaus nahe verwandt, dass man in früheren Zeiten selbst das Genus *Strychnos* der Familie der Apocynen zuzurechnen sich bewogen fand und könnte es daher in keiner Weise befremden, wenn in der Familie der Apocynen ein wirkliches Tetanicum aufgefunden wäre.

Es ist von Interesse, hervorzuheben, dass eine dem Buxus sempervirens botanisch sehr nahe stehende Pflanze ebenfalls ein krampf-erregendes Princip einschliesst. Dies ist die zur Gruppe der Buxineae gehörende *Hyaenanche glabra*, welche am Cap der guten Hoffnung als Mittel zur Vertilgung von Hyänen und anderen Raubthieren dient. J. B. Henkel ²⁾ bezeichnet als das active Princip ein Harz, welches nach Art des Strychnins und der Venena tetanica tetanische Convulsionen erzeuge, ohne die Reflexerregbarkeit zu erhöhen. Es würde in dieser Beziehung dann eine höchst auffallende Aehnlichkeit mit der Action des von Ringer und Murrell geprüften Extractum Buxi existiren.

Die tetanisirenden Principien in Buxus und Gelsemium haben das Eigenthümliche, dass neben ihnen lähmende Gifte, deren Wirkung bei ersteren mehr auf das Rückenmark, bei letzteren mehr auf das Gehirn gerichtet ist, vorkommen. Ein solches Verhalten, welches ja auch bezüglich des Thebaïns hervorgehoben werden könnte, wenn nicht dasselbe im Opium durch die Gegenwart des Codeïns noch complicirter würde, findet sich auch bei dem dritten neuen Tetanicum, dem von Harnack und Witkowski ³⁾ nach Versuchen an Fröschen als tetanisirendes Gift bezeichneten Calabarin, das gewissermaassen ein Nebenalkaloid des vorzugsweise wirksamen Princip der Calabarbohne des von O. Hesse Physostigmin genannten Alkaloids dar-

1) Dieses Archiv. V. H. 3. S. 228.

2) Beiträge zur Kenntniss der chemischen Bestandtheile der Früchte von *Hyaenanche globosa* Lamb. Würzburg 1857.

3) Dieses Archiv. V. H. 6. S. 401.

stellt. Dieses Calabarin hat mit dem tetanisirenden Principe von Gelsemium das Gemeinsame, dass die Wirkung beider in den aus den Mutterdroguen dargestellten alkoholischen Extracten fast vollständig oder geradezu vollständig durch die Wirkung des paralisirenden Giftes verdeckt wird, während sie an den im Handel vorkommenden, jedoch nicht völlig reinen Basen Physostigmin und Gelsemin beobachten lässt. Die tetanisirende Wirkung gewisser Sorten von Physostigmin, welche von verschiedenen Experimentatoren, wie Nothnagel und Rossbach hervorgehoben wurde und welche manche Autoren zu der irrigen Ansicht verleitete, dass die Calabarbohne ein zuerst die Reflexaction steigerndes und später lähmendes Gift sei, habe ich bisher niemals an käuflichem Calabarextract constatiren können. Ich bin deshalb lange der Ueberzeugung gewesen, dass sich bei der Darstellungsmethode des Physostigmins unter gewissen noch näher zu studirenden Umständen manchmal ein vom Physostigmin verschiedener Körper bilde, der die tetanisirende Wirkung der von den genannten Forschern untersuchten Physostigminsorten des Handels bedingt habe. Seitdem nun aber Harnack und Witkowski gezeigt haben, dass auch im Calabarextract manchmal das Calabarin in überwiegender Menge oder selbst fast ausschliesslich vorhanden sein kann, so dass dann die tetanisirende Action in den Vordergrund tritt, darf man allerdings das Calabarin nicht für ein durch den Einfluss chemischer Operation auf Physostigmin abgespaltenes Product basischer Natur halten, wie sich solche z. B. bei längerer Behandlung von Aconitin mit Alkalien oder Goldchlorid bei der Abscheidung desselben bilden. Man muss vielmehr das Calabarin mit Wahrscheinlichkeit als in der Calabarbohne präformirt betrachten. In wie weit der tetanisirende Stoff aus Gelsemium in der Pflanze präformirt enthalten ist oder erst bei der Darstellung des Gelsemins sich vermöge Einwirkung der zur Abscheidung des letzteren benutzten Chemikalien bildet, entzieht sich unserer Kenntniss vollständig.

Wie dem auch sein mag, ich kann von allen drei genannten Substanzen vorläufig nicht als erwiesen betrachten, dass dieselben mit Sicherheit den nach Art des Strychnins Tetanus erzeugenden Giften zuzuzählen sind. Es ist eine meines Erachtens bisher viel zu wenig betonte Thatsache, dass die nämlichen Stoffe auf Frösche tetanisirend wirken können, ohne dass sie bei Warmblütern zur Entstehung von Starrkrämpfen Veranlassung geben und umgekehrt, dass bei Warmblütern die Reflexerregbarkeit in hohem Grade steigernde Stoffe bei Fröschen keinen Tetanus hervorrufen. Nehmen wir den

letzten Fall zuerst, so bietet sich uns ein prägnantes Beispiel dafür im Brucin, von welchem neuerdings in einer unter Leitung von Wittig gearbeiteten Dissertation Liedtke¹⁾ den Nachweis lieferte, dass dasselbe nicht allein quantitativ vom Strychnin sich unterscheide, sondern namentlich auch dadurch, dass es bei Fröschen lähmend auf die peripherischen Nervenendigungen wirkt, während es bei Säugethieren ganz nach Art des Strychnins tetanische Krämpfe bedingt. Eine Steigerung der Reflexerregbarkeit lässt sich zwar auch nach grösseren Dosen Brucin sowohl bei *Rana temporaria* als bei *Rana esculenta*, namentlich wenn die Versuche im Frühling vorgenommen werden, constatiren; aber zu einem wirklich ausgebildeten Tetanus, wie ihn Strychnin regelmässig hervorruft, kommt es beim Brucin niemals. Man hat dies schon von von Wittig früher hervorgehobene Factum wohl deshalb nicht allseitig constatirt, weil man meist mit einem nicht völlig reinen Brucin experimentirte, welches entweder mit kleinen Mengen Strychnin oder anderer tetanisirender Strychninbasen gemengt war. Das Factum selbst hat ein besonderes Interesse dadurch, dass es uns einen gewissen Anhaltspunkt dafür gibt, dass auch in der Familie der Loganiaceen Gifte producirt werden können, welche die peripheren Nervenendigungen lähmen, und dass man durchaus nicht nöthig hat, sich wegen der so entgegengesetzten Wirkung des Strychnins und Curarins nach einer anderen Mutterpflanze des Curare, als der von Schomburgk angegebenen Strychnosart, umzusehen.

Die Thatsache, dass andererseits tetanisirende Gifte für den Frosch nicht auch solche für Säugethiere zu sein brauchen, erläutert das Verhalten des Calabarin in dieser Beziehung. Ich erhielt im März dieses Jahres durch die Güte des Herrn E. Merck in Darmstadt eine kleine Quantität Harnack'sches Calabarin, wie es die Etiquette bezeichnete. Mit einer Untersuchung über die Wirkung des Chlorals als Antidot tetanisirender Gifte bei Kaninchen beschäftigt, war ich erfreut, auch diesen Stoff in das Bereich meiner antidotarischen Versuche ziehen zu können. Sehr überrascht war ich indess, nach subcutaner Injection einer Lösung des betreffenden Giftes bei Kaninchen nicht die Erscheinungen des Strychnismus, sondern die der Vergiftung durch Codein u. s. w. hervortreten zu sehen, welche freilich bei dem ersten derartigen Versuche mit denen der Intoxication durch Physostigmin gemengt waren. Neben den krankhaften Erscheinungen, welche anfallsweise hervortraten, zeigte das

1) Die physiologische Wirkung des Brucins. Königsberg 1875.

Versuchsthier stark gesteigerte Peristaltik, Speichelfluss und Pupillenverengung, welche Erscheinungen offenbar von beigemengtem Phytostigmin herrührten, neben welchem, wie die tiefbraune Farbe der wässrigen Lösung andeutete, noch eine ziemlich beträchtliche Menge von sogenanntem Rubreserin das betreffende Calabarin verunreinigte. Ich schüttelte daher die Lösung mit Aether und erhielt dadurch eine wenig gefärbte Lösung, welche bei einem weiteren Vergiftungsversuche weit charakteristischer die Erscheinungen der Intoxication durch ein Hirnkrampfgift hervortreten liess, freilich auch in ihrer quantitativ toxischen Wirkung bedeutend vermindert war. Da nun in den Versuchen von Harnack und Witkowski das reine Calabarin Tetanus erzeugte, so haben wir es mit einer Substanz zu thun, welche bei Fröschen nach Art der spinalen, dagegen bei Kaninchen nach Art der cerebralen Hirngifte wirkt.

Das Calabarin steht übrigens in dieser Beziehung keineswegs isolirt da. Wir kennen bereits mehrere Substanzen unter den oben aufgeführten Hirnkrampfgiften, bei welchen sich das bekannte von Roeber und Böhm detaillirt beschriebene Bild der Vergiftung mit Pikrotoxin und Cicutoxin bei Fröschen keineswegs in exquisiter Weise geltend macht, sondern an Stelle desselben mehr oder minder ausgeprägt das Bild des Strychnismus zur Erscheinung kommt. Ich erinnere in dieser Beziehung namentlich an die Verhältnisse der von Perrier¹⁾ unter Schmiedeberg untersuchten Spaltungsproducte des Digitoxins und Digitalins. In dem ersten Versuche, welcher über die Wirkung des Toxiresins mitgetheilt wird, streckt das Versuchsthier nach 20 Minuten ein Hinterbein aus und zieht den Kopf nach rückwärts. Dann treten einige Secunden später allgemeine Convulsionen auf, welche den „Charakter des Opisthotonus“ tragen und wobei die vorderen und hinteren Extremitäten von tetanischem Zittern ergriffen sind; nach eingetretener Paralyse erfolgt noch ein zweiter Anfall. In den späteren Versuchen Perrier's an Warmblütern finden wir dagegen alles, was eine Pikrotoxinvergiftung charakterisirt, auch für das Toxiresin. Die Katze in Versuch 18 hat starke klonische Krämpfe, bei denen namentlich eine Vorderpfote besonders betheiligt erscheint, später ausgesprochene Schwimmbewegungen, endlich allgemeinen Tetanus. Dasselbe Bild, von Trismus begleitet, jedoch ohne eigentlichen Tetanus zeigt der Hund in Versuch 25 und das Kaninchen in Versuch 26.²⁾ Beim Digitaliresin ist das Vergif-

1) Des effets de la toxirésine et de digitalirésine sur l'organisme animal. Strasbourg 1875. p. 8.

2) a. a. O. S. 23, 25, 27.

tungsbild beim Frosche allerdings dem Pikrotoxinismus ähnlicher, denn hier treten uns gleich im ersten Versuche die *petits cris* entgegen; krampfartige Erscheinungen sind in dem einzigen mitgetheilten Kaninchenversuche nicht ersichtlich, wahrscheinlich weil die Dosis nicht ausreicht.¹⁾

Eine Analogie mit dem Toxiresin zeigt auch das oben erwähnte Nitroglycerin, welches beim Frosche nach Art des Strychnins Tetanus hervorruft, dagegen warmblütige Thiere in der Regel in einen somnolenten Zustand versetzt und nur bei Einspritzung in die Venen heftige klonische Krämpfe der Extensoren und Flexoren hervorbringt.²⁾

Nach Maassgabe dieser Erfahrungen können wir nicht umhin, so lange nicht über die bei Fröschen tetanisirend wirkenden Stoffe aus *Buxus* und *Gelsemium sempervirens*, deren toxisches Verhalten bei Warmblütern experimentell festgestellt worden ist, alle Schlussfolgerungen, welche aus ihrem Verhalten bei Fröschen bezüglich des Strychnintetanus und des Tetanus im Allgemeinen gezogen werden, für nicht gehörig substantiirt zu betrachten. Dieselben den tetanisirenden Giften zuzurechnen, sind wir um so weniger berechtigt, als sich gewisse Differenzen in dem Auftreten des Tetanus beim Strychnin einerseits und beim Gelsemin und *Buxus* andererseits geltend machen. Ringer und Murrell betonen selbst das spätere Eintreten und die kürzere Dauer der Convulsionen bei den in Frage stehenden Stoffen und heben namentlich hervor, dass dem Ausbruche des an sich sehr heftigen Tetanus nach *Buxus* eine Abnahme der Reflexerregbarkeit vorausgeht, welche auch beim Gelsemin, wo die tetanischen Krämpfe überhaupt weniger ausgesprochen sind, sich geltend macht. Ein ähnliches Verhalten der Reflexthätigkeit oder das Auftreten tonischer Muskelcontractionen nach Voraufgehen eines paralytischen oder comatösen Zustandes kommt ja auch bei anderen Stoffen vor, die man nicht als Tetanica zu betrachten gewohnt ist. Zunächst ist ja bei den cerebralen Krampfgiften überhaupt der Wechsel von Coma und Krampfparoxysmen charakteristisch und dann besitzen wir ja durch die Untersuchungen von Fraser³⁾ in dem Atropin ein convulsionserregendes Gift, welches nach einem oft 50 Stunden anhaltenden Stadium der Lähmung der sensibeln und

1) Ebendasselbst S. 30 u. 32.

2) Vgl. die neueste Arbeit von Bruel, *Recherches expérimentales sur les effets toxiques de la nitroglycérine et la dynamite*. Paris 1876.

3) *Transactions of the Royal Soc. of Edinburgh*. 25. p. 249. 1869. *Journ. of Anat. and Physiol.* Mai 1863. p. 359.

motorischen Nerven bei Fröschen ein oft noch länger dauerndes convulsivisches Stadium erfolgt, in welchem bei gleichzeitiger Beeinträchtigung der spontanen Locomotion leichte Berührung der Haut Tetanus und Convulsionen auslöst. Fraser hat diese durch Atropin hervorgerufenen Krämpfe in einer Weise beschrieben, dass sie in der That in eine Kategorie mit dem durch Gelsemin erzeugten zu gehören scheint. Der langen Dauer nach, jedoch nicht nach der Zeit des Eintritts der Convulsionen, schliessen sich an diese Atropinkrämpfe die von Buchheim¹⁾ nach amorphem Hyosecyamin und schwefelsaurem Benzoyltropin beobachteten Reflexkrämpfe, welche wohl ebenso wie die Atropinkrämpfe nur bei Kaltblütern, nicht bei Säugethieren vorkommen. Beim Atropin sind diese Erscheinungen übrigens keineswegs constant, namentlich fehlen sie bei kleinen Dosen. Wenn man hier die Hypothese von der Hand weisen muss, dass das von Fraser benutzte Atropin vielleicht irgend ein Spaltungsproduct, welches bei der Darstellung sich bildete, eingeschlossen habe, welches die Krämpfe erzeugte, so wird man auch nicht umhin können, bezüglich des wirksamen Principes von Gelsemium sempervirens, des Gelsemins, anzunehmen, dass dasselbe gleichzeitig die convulsionserregende und deprimirende Action auf verschiedene Theile des Nervensystems hervorbringen kann und nicht allein die unreine mit einem besonderen Princip gemengte Handelswaare. Immerhin freilich bleibt es dann unerklärt, weshalb Gelsemiumextract die fraglichen Krämpfe nicht ebenso intensiv hervorruft, wie das Gelsemin von Gerrard. Dass in *Hyoseyamus niger* neben dem Hyosecyamin noch eine zweite active Substanz präformirt enthalten ist, möchte ich nach Versuchen in Zweifel ziehen, welche ich mit *Extractum Hyosecyami* anzustellen Gelegenheit hatte, insofern bei Anwendung der meisten Extracte mir keine Krämpfe bei Fröschen begegnen, wohl aber nach dem Gebrauche eines mehrere Jahre alten Extracts, das dieselben in höchst intensiver Weise producirt. Dies Factum scheint der Annahme das Wort zu reden, es könne das von Buchheim als Sekapirin bezeichnete convulsionserregende Princip aus dem Hyosecyamin unter dem Einflusse äusserer Umstände entstehen, wenn sich allerdings auch nicht die Möglichkeit in Abrede stellen lässt, dass das Bilsenkraut, aus welchem das fragliche Extract bereitet worden war, möglicher Weise mehr Sekapirin einschloss als anderes, aus welchem die übrigen Extracte bereitet waren. Es dürfte zu untersuchen sein, ob es eine berechnete Eigenthümlichkeit der

1) Dieses Archiv. V. H. 6. S. 463.

Bilsenkrautextrakte ist, bei mehrjähriger Aufbewahrung an Stelle ihrer paralysirenden Wirkung eine convulsionserregende, wenigstens so weit Frösche als Versuchsthiere in Betracht kommen, anzunehmen.

Die Bemerkungen, welche wir über die Stellung der beiden neuen Tetanica von Ringer und Murrell uns erlaubten, treffen zum Theil auch das vierte tetanisirende Gift, über dessen Verhältnisse uns das Jahr 1876 Aufschlüsse gegeben hat. Dieses an die Pflanzenstoffe sich anschliessende, aber eigentlich nicht zu ihnen gehörende neue Gift ist das von Lombrosa und Erba unter den bei Fäulniss von Mais entstehenden Produkten aufgefundene sogenannte Pellagrozein, über welches wir in einem besonderen Artikel Mittheilung machen werden, da wir durch die Güte der Herren Entdecker in den Stand gesetzt sind, die Frage über die Stellung dieses Giftes durch eigene Untersuchungen zu klären.

Wenn wir vorhin gewisse Differenzen, welche die tetanischen Zuckungen bei Fröschen, wie sie durch Buxus und Gelsemin hervorgerufen werden, hervorgehoben haben, um darauf unsere Zweifel zu begründen, dass die betreffenden Substanzen nicht eigentlich zur Gruppe des Strychnins gehören: so haben wir natürlicherweise nicht dabei ausser Acht gelassen, dass auch in dem Verhalten des Tetanus selbst bei den dem Strychnin am nächsten stehenden Substanzen sowohl bei Fröschen als bei Warmblütern sich gewisse Verschiedenheiten deutlich zu erkennen geben. Von der eigenthümlichen Wirkung des Brucins bei Fröschen war bereits oben die Rede. Bezüglich des Akazgins haben Rabuteau und Peyre ¹⁾ betont, dass dem Auftreten des Tetanus ein paralytisches Prodromalstadium vorausgehe, welches bei kleineren Dosen sogar das ganze Intoxicationsbild ausmache. Wir haben hier wohl Grund, zu vermuthen, dass das, wie oben bemerkt, von einer Loganiacee stammende Gift jene lähmende Action auf die peripherischen Nervenendigungen besitzt, welche in ihrer Reinheit beim Curare hervortritt, deutlich im Brucin bei Fröschen erscheint, aber auch, wie Liedtke am angeführten Orte dargethan hat, dem Strychnin selbst nicht fehlt. Von allen zur Gruppe des Strychnins gehörenden Giften steht demselben hinsichtlich der Erscheinung offenbar das Thebaïn am nächsten. Die Dauer und Intensität der Krämpfe bei den mit Thebaïn vergifteten Fröschen correspondirt genau mit derjenigen des Strychnismus; wir haben wiederholt 24—36 Stunden lang Frösche im Thebaïntetanus, den jede leiseste Berührung hervorrief, beobachtet. Auch beim Kaninchen haben wir

1) Compt. rend. LXXI. p. 553. 1870.

keinen Unterschied bei der Vergiftung mit Strychnin und Thebain wahrgenommen, wenn durch grosse Dosen Starrkrampf herbeigeführt war; wir haben bei beiden auch das überaus rasche Eintreten der Todtenstarre, bezüglich dessen nach den Untersuchungen von Rabuteau und Peyre das Akazgin dem Strychnin bedeutend nachsteht, und welches nach meinen Erfahrungen auch den Ammoniakalien abgeht. Injicirt man aber bei Kaninchen kleinere Gaben von Thebain, welche nicht als absolut letal anzusehen sind, so geht dem Auftreten des Tetanus ein Stadium voraus, in welchem nicht sowohl die Motilität als vielmehr die Sensibilität herabgesetzt erscheint. Diese Thatsache habe ich wiederholt auch bei meinen neuesten Versuchen mit Thebain constatirt und kann sie bei der vorzüglichen Beschaffenheit des dabei benutzten Thebainum hydrochloricum von T. und H. Smith nicht etwa auf eine Verunreinigung mit einem narkotischen Opiumalkaloide herleiten, um so weniger als wir bis jetzt keins kennen, das in so auffälliger Weise die Sensibilität herabsetzt, dass Brennen, Stechen u. s. w. weder mit Fluchtversuchen, noch mit Krämpfen beantwortet werden. Die Thatsache selbst ist nicht neu; aber gerade der Umstand, dass sie bereits früher von Rabuteau mit einem ganz gewiss von dem meinigen verschiedenen Präparate beobachtet wurde, bürgt dafür, dass die Herabsetzung der Sensibilität dem Thebain als solchem zukomme. Rabuteau hat Insensibilität namentlich auch beobachtet in einem Falle, wo er nach dem Verfahren von Moreau bei einem Hunde eine Darmschlinge durch einen Schnitt im Abdomen hervorzog. Von Hypnose oder Lähmung der motorischen Nervenendigungen ist, wie dies auch Rabuteau besonders betont hat, hier durchaus keine Rede; es handelt sich hier blos um die Sensibilität, ein Umstand, welcher Rabuteau sogar veranlasst hat, das Thebain als schmerzlinderndes Mittel zu benutzen.¹⁾

Die im Vorigen gegebenen Behauptungen lassen nach unserer Ansicht die Schlussfolgerung zu, dass bezüglich der krampferregenden Gifte eher eine grössere Anzahl von Abtheilungen gemacht werden muss, als dass man sich genöthigt sieht, dieselben zu uniformiren, wie es in der neuesten Zeit bekanntlich Sitte geworden ist. Ich habe mich früher schon gegen die Auffassung von S. Mayer und Falck jun. ausgesprochen, wonach auch die durch Strychnin verursachten Krämpfe wesentlich als Hirnkrämpfe aufzufassen seien. Wenn dieselben sagen, das Strychnin wirke primär in so heftiger

1) Rabuteau, Elements de Thérap. p. 457.

Weise auf das Athemcentrum, dass die Erregung von diesem auf die gesammte Körpermusculatur irradiirt, so glaube ich, dazu einen directen Gegenbeweis liefern zu können. Neue Versuche, welche Herr Cand. med. Hessling in Bezug auf die Behandlung des Strychnismus mit Chloral in meinem pharmakologischen Experimentalcursus angestellt hat, machen es ganz unzweifelhaft, dass der Strychnintetanus von der Erregung des respiratorischen Centrums völlig unabhängig ist. Bekanntlich treten bei chloralisirten Kaninchen, wenn die Respiration auf 6 – 8 constant heruntergebracht ist, unter dem Einflusse collossaler Strychnindosen stets tetanische Convulsionen ein, welche bezüglich ihres Charakters in vielen Fällen von dem gewöhnlichen Tetanus in nichts sich unterscheiden. Es kann in solchen Fällen durch den Tetanus der Tod geradezu bedingt werden, indem die Athmung nach dem Aufhören des tetanischen Anfalles nicht wieder spontan beginnt. Wäre nun die Anschauung von Mayer und Falck richtig, dass der Tetanus eine secundäre Erscheinung in der angegebenen Weise darstelle, so müsste ja jedem derartigen Anfälle eine entschiedene Steigerung der Respirationsfrequenz unmittelbar vorhergehen. Durch fortgesetztes Beobachten solcher chloralisirter und gleichzeitig mit der 6—10fach tödtlichen Dosis Strychnin vergifteten Kaninchen, von denen einzelne im Laufe der Intoxication 30 und mehr tetanische Anfälle darboten, haben wir uns überzeugt, dass den letzteren niemals eine Vermehrung der Athemzahlen vorausgeht, während allerdings nach Beendigung des Anfalles die Steigerung des Athembedürfnisses sich geltend macht und unmittelbar nach demselben, wie ich bereits früher angab, eine grössere Athemfrequenz bei gleichzeitiger Vertiefung der Athemzüge regelmässig auftritt, um rasch wieder auf das vor dem Anfalle bestandene Niveau herabzusinken. Wollte man die Steigerung der Athemfrequenz nach den Anfällen von directer Erregung des Athemcentrums durch Strychnin ableiten, so müssten immer die Krämpfe für unabhängig vom Athemcentrum betrachtet werden, da sie eben der Erregung desselben vorausgehen.

Ich will zum Schlusse noch hervorheben, dass der Tod, wenn derselbe beim chloralisirten Kaninchen nach einem durch Strychnin hervorgerufenen tetanischen Paroxysmus erfolgt, wohl mit Bestimmtheit als Folge mechanischer Erstickung aufgefasst werden muss. Es ist in solchen Fällen ausserordentlich leicht möglich, durch angemessene Bewegungen des Thorax die nach dem Anfalle stehen gebliebene Athmung wieder in Gang zu setzen. Eine Lähmung des Athemcentrums, wie man sie ja als Folge secundärer Depression des

hochgradig erregten respiratorischen Centrums auf Grundlage der neueren Theorien vermuthen könnte, ist somit ausgeschlossen. —

Die aus dem Vorhergehenden dargelegte Verschiedenheit der Wirkung von Hirn- und Rückenmarksgiften auf Warm- und Kaltblüter hat sicherlich eine ziemlich grosse Bedeutung für die forensische Toxikologie, in so weit insbesondere gerade für die Tetanica der sogenannte physiologische Nachweis der Vergiftung durch Experimente am Frosche ziemlich allgemein gefordert wird. Dass man ihn einerseits durch Versuche am Frosche bei einer bei Warmblütern hochgradigen Tetanus erzeugenden Substanz, dem Brucin, nicht führen kann, dass das Auftreten tetanischer Krämpfe beim Frosche theils durch Hirnkrampfgifte, wie Toxiresin, Nitroglycerin und Calabarin, theils durch Stoffe, welche, wie Gelsemin und Atropin, bei Säugethieren keine Krämpfe hervorrufen, veranlasst wird, dass die charakteristischen Erscheinungen der Pikrotoxinvergiftung beim Frosche durch Substanzen bedingt werden können, welche bei Warmblütern überhaupt keine Krämpfe erzeugen (Baryt), dass endlich in faulendem Materiale eine Substanz entsteht, welche auf Frösche nach Art des Strychnins wirkt (Pellagrocëin): das sind alles Momente, welche zu einer sehr vorsichtigen Handhabung des physiologischen Nachweises der in Rede stehenden Giftklassen von Seiten des Gerichtschemikers dringend auffordern. Eine ausführlichere Darstellung dieser forensischen Verhältnisse werde ich an einem anderen Orte geben.