XX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

12.

Pharmakologische Untersuchungen über das Physostigmin und Calabarin.

Von

Dr. Erich Harnack,

und

Dr. Ludwig Witkowski,

Assistent an dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie.

Assistent an der psychiatrischen Klinik der Universität Strassburg.

Die bedeutenden Differenzen und Unsicherheiten, welche in den Anschauungen über die Wirkung des Calabargiftes trotz sehr zahlreicher Untersuchungen auf diesem Gebiete noch heute bestehen, erklären sich vor-Allem daraus, dass das Alkaloid der Calabarbohne ein in chemischer Hinsicht wenig beständiger, sich leicht verändernder Körper ist, und sodann aus dem Umstande, dass weitaus die meisten der bisher vorliegenden Untersuchungen mit dem Extracte der Calabarbohne, einige auch mit käuflichen „Calabarin“-Präparaten ausgeführt worden sind. Da diese Präparate Gemenge verschiedener, zum Theil durch Zersetzung des Physostigmin gebildeter Substanzen sind, so fehlt jedes sichere Urtheil darüber, welche wirksame Bestandtheile und in welcher Menge dieselben in das betreffende Präparat übergegangen sein mögen. Das Vorhandensein mehrerer wirksamer und nach verschiedenen Richtungen hin wirkender Substanzen complicirt natürlich das Wirkungsbild und verwirrt dasselbe derartig, dass es nicht Wunder nehmen kann, wenn nicht nur die Anschauungen der Experimentatoren weit auseinandergehen, sondern auch die Beobachtungsergebnisse selbst sich zum Theil unvereinbar gegenüberstehen. Der grösste Theil jener Einzelbeob-

achtungen aber ist fast völlig werthlos, da man bei den wenigsten derselben mit Sicherheit angeben kann, welchem wirksamen Agens sie ihre Entstehung verdanken.

Mit Recht betont Buchheim (Lehrb. d. Arzneimittl. 2. Aufl. 1859 S. 19): „Wir müssen die Anforderung stellen, dass zu pharmakologischen Untersuchungen, welche Werth für die Wissenschaft haben sollen, nie Drogen, sondern nur die wirksamen Agentien für sich benutzt werden.“

Bei dieser Sachlage hätte eine Wiederaufnahme der Untersuchungen mit Anwendung eines Extracts oder unreinen Präparats die bestehende Unklarheit nur vermehrt, und da andererseits Veranlassung genug vorlag, den Gegenstand einer erneuten Prüfung zu unterziehen, so war die wesentlichste Bedingung für eine erfolgreiche Untersuchung die, das wirksame Alkaloid in chemisch reinem Zustande anzuwenden. Zu dem Ende mussten wir, da das im Handel vorkommende „Calabarin“ kaum irgend welche Vorzüge vor sorgfältig dargestellten Extracten besitzt, die Substanz durch eigene Darstellung aus dem Rohmaterial zu gewinnen suchen.

Es ist von vornherein verständlich, dass wir in den vorliegenden Untersuchungen nicht viel neue Beobachtungen über die bei der Vergiftung mit Physostigmin sich darbietenden Erscheinungen bringen werden: unter den von zahlreichen Forschern mitgetheilten Schilderungen finden sich fast sämtliche vom Physostigmin abhängigen Vergiftungssymptome schon genannt. Unsere Aufgabe war es vor Allem, die Thatsachen zu sichten und einer möglichst eingehenden experimentellen Analyse zu unterziehen; so konnte es gelingen, die dem Physostigmin zukommenden Wirkungen von den durch andere Bestandtheile der Bohne oder durch Zersetzungsproducte bedingten zu trennen und endlich den Versuch zu machen, die wesentlichsten Wirkungen des reinen Calabaralkaloides richtig zu deuten und zu localisiren.

Wir schicken einige Worte über die Darstellung und die chemischen Verhältnisse voraus, betrachten sodann die Wirkung des Physostigmin auf Nervensystem, Herz und Muskeln und lassen endlich einige Bemerkungen über die Pupillen- und Darmwirkung folgen.

Unsere Experimente sind sowohl an Kalt- als an Warmblüthern angestellt. Von den äusserst zahlreichen Versuchsprotokollen werden wir nur, wo es besonders nöthig erscheint, eines oder das andere mittheilen.

I. Chemische Untersuchung des Physostigmin und Calabarin.

Zur Darstellung des Physostigmin, welche ähnlich der von Hesse (22) angegebenen Methode ausgeführt wurde, diente stets das aus gepulverten Calabarbohnen frisch bereitete alkoholische Extract. Die gepulverten Bohnen wurden einige Tage mit starkem Alkohol macerirt und sodann der Brei in einem geräumigen Glastrichter durch fortwährendes Aufgiessen von Alkohol allmählich erschöpft, die gelbgefärbte Lösung durch Destillation von Alkohol befreit, zur Syrupconsistenz eingedampft und das gewonnene Extract von Fett befreit. Nun wird das Extract mit concentrirter Sodalösung versetzt und mit Aether ausgeschüttelt, die Base durch Auswaschen der Aetherlösung mit schwefelsäurehaltigem Wasser in letzteres übergeführt, die saure Lösung mit kohlensaurem Natron im Ueberschuss versetzt, wiederum mit Aether ausgeschüttelt und aus der ätherischen Lösung durch Abdestilliren und schliesslich Abdampfen des Aethers das freie Alkaloid als klare, syrupöse, mehr oder weniger gelbroth gefärbte Masse, welche beim Eintrocknen spröde wird, gewonnen. Ist das so dargestellte Präparat noch stärker gefärbt, so behandelt man es mit Thierkohle oder wiederholt die Behandlungsweise mit Aether, an dessen Stelle auch Chloroform verwendet werden kann.

Zahlreich angestellte Versuche, das Physostigmin oder eine seiner Verbindungen krystallinisch zu gewinnen, misslangen sämmtlich. Wir versuchten zunächst, das Präparat durch Bleiessig zu reinigen und das Alkaloid durch Kaliumquecksilberjodid oder durch Phosphorwolframsäure zu fällen. Die Lösung des nach obiger Methode dargestellten Alkaloids gab mit Bleiessig nur dann eine schwache Fällung, wenn das Präparat noch etwas stärker gefärbt war. Filtrirt man den Niederschlag ab, entfernt überschüssiges Blei durch Schwefelsäure, übersättigt das Filtrat mit kohlensaurem Natron und schüttelt mit Aether aus, so erhält man nach Verdampfen des Aethers das Alkaloid wieder in dem oben beschriebenen Zustande als klare, amorphe, gelbrothe Masse. Löst man das so gereinigte Physostigmin in schwefelsäurehaltigem Wasser und versetzt mit Kaliumquecksilberjodid, so erhält man einen flockigen, weisseröthlichen Niederschlag. Es ist jedoch nicht gelungen, das Doppelsalz durch Auflösen des Niederschlages in Alkohol krystallisirt zu erhalten. Auch aus verdünnter Lösung und bei sehr langsamem Verdunsten des Alkohols schied sich das Doppelsalz stets als amorphe gelbrothe Masse ab, und waren auch mikroskopisch keine Krystalle zu entdecken. Durch Zersetzen des Doppelsalzes mit Schwefelwasserstoff konnte man das Physostigmin wieder gewinnen, jedoch nur in dem nämlichen amorphen

Zustande. Es ist um so auffallender, dass es uns nicht gelang, das Physostigminquecksilberjodid krystallisirt zu erhalten, als Hesse (22) angibt, dasselbe aus alkoholischer Lösung zum Theil in Krystallen, die er zur Analyse verwendete, erhalten zu haben.

Einen sehr schönen und reichlichen, schneeweißen Niederschlag erhielten wir beim Ausfällen einer übersäuerten Lösung eines Physostigminsalzes mit Phosphorwolframsäure, worüber sich noch keine Angaben in der Literatur zu finden scheinen. Zerlegt man aber diesen Niederschlag mit Baryt, so tritt sehr schnell jene Zersetzung des Alkaloids ein, welche sich durch intensiv purpurrothe Färbung charakterisirt, und die nach Angabe von Hesse (22) auf einer Oxydation des Physostigmin beruht. Dieselbe tritt namentlich beim Erwärmen einer Physostigminlösung mit Alkalien auf. In unserem Falle ging die Zersetzung so schnell vor sich, dass wir beim Ausschütteln der rothen Flüssigkeit mit Aether nur noch eine geringe Menge unzersetzten Alkaloids erhielten. Diese Zersetzung des Physostigmin bei Berührung mit Alkalien ist zuerst von Duquesnel (29) genauer beobachtet worden. Derselbe constatirte die Bildung eines dem Physostigmin chemisch nahestehenden, aber unwirksamen Oxydationsproductes, welches er „Rubreserin“ nannte. Dasselbe kann durch Chloroform isolirt und in Krystallen gewonnen werden. Seine allmähliche Bildung ist die Ursache der Rothfärbung der Physostigminlösungen. Ebenso beobachtete Petit (27) die Farbenveränderung, welche das Physostigmin bei Behandlung mit Schwefelsäure erleidet, und gibt an, dass die Färbung von roth durch gelb und grün in blau und violett übergeht. Wir konnten die Entstehung jener Substanz beim Erwärmen physostigminhaltiger Lösungen mit Alkalien constatiren. Die Lösungen zeigen dabei einen ausgesprochenen Dichroismus, sind in durchfallendem Lichte roth, in auffallendem grün. Auch Duquesnel (29) gibt den Uebergang jener Rothfärbung in gelb, grün und blau an. In Aether scheint das Zersetzungsproduct fast gar nicht überzugehen, wohl aber in Chloroform.

Es erhellt aus dem Bisherigen, warum wir auf eine eingehendere analytische Untersuchung des Physostigmin verzichteten. Die Reinheit unseres Präparates konnten wir durch seine Eigenschaften, seine Löslichkeitsverhältnisse und sein Verhalten gegen Fällungsmittel ohnehin sicher stellen.

Dagegen ist es uns gelungen, die Existenz eines zweiten, in den Calabarbohnen enthaltenen Alkaloids nachzuweisen. Dasselbe weicht in seinen Wirkungen völlig vom Physostigmin ab: es ruft bei Kaltblütern einen heftigen, strychnin-

artigen Tetanus hervor. Es erklärt sich dadurch die mehrfach gemachte Beobachtung, dass unreine aus Calabarbohnen dargestellte Präparate tetanisch wirkten, ja man hat jene Wirkung sogar als für das Physostigmin charakteristisch bezeichnen wollen (Vintschgau (83), Rossbach (110); vgl. auch das Handbuch von Köhler S. 219), was, wie sich zeigen wird, durchaus unrichtig ist. Wir theilen in Folgendem unsere Erfahrungen über dieses neue, tetanisch wirkende Alkaloid mit, für welches wir den Namen „Calabarin“¹⁾ vorschlagen.

Durch eine in der Literatur enthaltene Angabe veranlasst, hatte Prof. Schmiedeberg ein im Jahre 1873 von Merck bezogenes „Calabarin“ auf seine Wirkung geprüft, und gefunden, dass es bei Fröschen heftigen Tetanus verursachte, dagegen keine Spur von Physostigmin enthielt. Als wir ein von Merck im Jahre 1874 bezogenes Präparat an Fröschen prüften, erhielten wir keinen Tetanus, wohl aber Physostigminwirkung, nämlich Lähmung des Gehirns, des Rückenmarks etc. Das Präparat enthielt also Physostigmin, aber wir konnten in demselben auch das Calabarin nachweisen und vom Physostigmin trennen. Circa 1½ Grm. des Merck'schen Präparats wurden in Wasser gelöst und mit Kaliumquecksilberjodid ausgefällt. Der schwärzliche Niederschlag wurde auf dem Filter gut ausgewaschen und sodann mit absolutem Alkohol behandelt, wobei etwa die Hälfte des Niederschlages ungelöst blieb. Dieser unlösliche Rest wurde in Wasser vertheilt, die Flüssigkeit mit Natron stark alkalisch gemacht und durch Schwefelwasserstoff zersetzt. Das Filtrat wird mit Bleioxydhydrat versetzt, bis alles Jod gebunden, abfiltrirt, das braune stark alkalische Filtrat neutralisirt, zur Trockne verdampft, der Rückstand mit Alkohol extrahirt, filtrirt und die alkoholische Lösung langsam verdunstet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst. Ein Theil der dunkelbraunrothen, leicht alkalisch reagirenden Lösung wird einem Frosche injicirt. Etwa 1½ Stunde nach der Injection trat Tetanus ein. Ein anderer Theil der Lösung wurde mit Alkali versetzt und mit Aether ausgeschüttelt, die leicht gelblich gefärbte ätherische Lösung abgegossen, verdampft, der geringe Rückstand in Wasser gelöst und einem Frosche injicirt. Es trat keine Wirkung ein, während der in Aether nicht lösliche Theil,

1) Dieser Name war bisher wissenschaftlich fast gar nicht im Gebrauch, sondern wurde nur gewissen käuflichen unreinen Präparaten beigelegt. Da dies nur Verwirrung hervorbrachte, so ist es zweckmässig, dass mit dem Namen jetzt eine Substanz bezeichnet wird, die scharf vom Physostigmin zu trennen ist und die einen Hauptbestandtheil jener „Calabarine“ ausmacht.

einem anderen Frosche injicirt, Tetanus hervorrief. Das Calabarin ist demnach in Aether nicht löslich und unterscheidet sich dadurch vom Physostigmin. Es ist in Wasser leichter, in Alkohol ebenso löslich. Chloroform scheint dasselbe in geringer Menge zu lösen.

Ein Theil unserer oben beschriebenen wässrigen Lösung wurde stark angesäuert und mit Phosphorwolframsäure versetzt. Es entstand ein gelbrother flockiger Niederschlag. Derselbe wurde gut ausgewaschen, in Wasser vertheilt, mit Baryt zerlegt, der überschüssige Baryt durch Kohlensäure entfernt, erwärmt und filtrirt. Dies Filtrat rief bei einem Frosch in kurzer Zeit Tetanus hervor. Das Calabarin gibt also mit Phosphorwolframsäure und mit Kaliumquecksilberjodid Niederschläge, von denen der letztere auch in Alkohol unlöslich ist und sich dadurch von der entsprechenden Physostigminverbindung unterscheidet.

Es gelang nunmehr auch die Darstellung des Calabarin aus dem alkoholischen Extracte der Bohnen, so dass sicher angenommen werden muss, dass sich dasselbe bereits präformirt in den Bohnen findet. Zur Darstellung benutzten wir jenen Theil des Extractes, der nach der Aetherausschüttelung zurückblieb, da wir uns ja von der Unlöslichkeit des Calabarin in Aether bereits überzeugt hatten.

Die Extractrückstände wurden durch Bleiessig und Ammoniak gereinigt, die Trockenrückstände wiederholt mit Alkohol behandelt und so endlich eine Lösung gewonnen, welche mit Schwefelsäure angesäuert und mit Phosphorwolframsäure ausgefällt wurde. Der Niederschlag wurde nach der oben angegebenen Methode zersetzt, und man erhielt so relativ wenig gefärbte, sehr wirksame Lösungen; doch ist die Ausbeute dabei viel zu gering, als dass an eine genauere Untersuchung des neuen Alkaloids hätte gedacht werden können. Es ist zweckmässig, fractionirte Fällungen mit Phosphorwolframsäure zu machen: jede folgende Fällung scheint immer reiner zu sein, als die vorhergehende, und man erhält schliesslich schneeweisse Niederschläge, bei deren Zerlegung sich allerdings die Lösungen wieder röthlich färben.

Soweit sind also die Untersuchungen über diesen neuen Körper gediehen: die Wirkungen desselben an Fröschen scheinen wesentlich mit denen des Strychnins übereinzustimmen. Auch hier tritt nach grösseren Dosen sehr schnell nach dem Tetanus secundäre Lähmung ein. In chemischer Hinsicht lässt sich zunächst nicht viel mehr sagen, als dass wir es jedenfalls mit einer Substanz

von basischer Natur zu thun haben, welche sich durch gewisse Eigenschaften sicher vom Physostigmin unterscheiden lässt.

Bei unsern Thierversuchen haben wir, ausser dem von uns dargestellten reinen Physostigmin, noch eine grosse Anzahl anderer, namentlich käuflicher Präparate und Extracte zum Vergleich der Wirkungen angewendet. Dabei stellte sich heraus, dass einzelne im Handel vorkommende Präparate, z. B. ein englisches Calabarextract in Glycerin, überhaupt kein Physostigmin enthalten.

Weitaus das reinste käufliche Präparat, das in unsere Hände gelangte, ist ein französisches, von Duquesnel dargestelltes „Eserin“. Dasselbe war dem von uns dargestellten Präparate äusserlich sehr ähnlich; es bildete wie dieses eine amorphe und spröde, gelbgefärbte, harzartige Masse. Das Präparat war an sich weniger gefärbt, als unser Physostigmin, zeigte aber eine weit grössere Neigung sich unter Bildung jener purpurrothen Farbe zu zersetzen. Durch Fällen der Lösung dieses „schwefelsauren Eserins“ mit Kaliumquecksilberjodid entstand ein weisser Niederschlag, der sich in Alkohol bis auf einen nicht ganz unbedeutenden Rückstand löste. Die Existenz des „Calabarin“ war übrigens in letzterem nicht sicher nachweisbar. Das französische Präparat, dessen Wirkungen mit denen unseres Physostigmin übereinstimmten, ist demnach zu physiologischen Zwecken zwar anwendbar, aber es ist in jedem Falle gerathen, dasselbe durch Behandeln mit Aether von fremden Beimengungen zu befreien. Versuche, aus diesem Präparat das Physostigminquecksilberjodid krystallisirt darzustellen, scheiterten auch hier: ehe sich aus der alkoholischen Lösung des Doppelsalzes etwas abschied, trat die Zersetzung ein, und schliesslich restirten nach Verdunsten des Alkohols nur braunrothe amorphe Massen. Auch beim Trocknen zersetzte sich der farblose flockige Niederschlag des Doppelsalzes sehr schnell. Mit Phosphorwolframsäure erhielten wir zwar einen viel beständigeren, wenig gefärbten Niederschlag, aber bei Zerlegung desselben mit Baryt trat die Zersetzung gleichfalls so schnell ein, dass das auf diese Weise gewonnene Alkaloid dem ursprünglichen an Reinheit bedeutend nachstand.

II. Wirkung des Physostigmin auf das Nervensystem bei Fröschen und Säugethieren.

Beim Frosche afficirt das Physostigmin eine ganze Reihe verschiedener, in sämmtlichen drei Hauptabschnitten des centralen Nervensystems gelegener nervöser Apparate. Die bezügliche Wirkung besteht in einer directen Lähmung dieser Centren und

ist von den bekannten Folgen einer solchen begleitet. Applicirt man einem Frosch 0,002—0,005 schwefelsaures Physostigmin in neutraler Lösung, so beobachtet man, nachdem die durch den Eingriff der subcutanen Injection bewirkte Aufregung vorübergegangen, dass die willkürlichen Bewegungen ungeschickt und träge werden, und dass schliesslich etwa nach Verlauf einer halben Stunde das Thier unfähig wird, willkürliche Bewegungen auszuführen, während die Reflexbewegungen ungeschwächt von Statten gehen. Ferner treten auch in der Empfindungssphäre Lähmungserscheinungen auf; selbst heftige Reize werden von den Thieren nicht mehr empfunden. Dieser Zustand hält ziemlich lange Zeit an; weit später cessirt erst die Athmung, und zuletzt nimmt auch die Reflexerregbarkeit ab, um schliesslich völlig zu schwinden. Das ganze Wirkungsbild entfaltet sich sehr langsam und dauert oft viele Tage an; auch erholen sich die Thiere nach den oben genannten Gaben selten vollständig. Die Erregbarkeit der quergestreiften Muskeln, sowohl auf directe wie auf indirecte Reize vom Nerven aus, wird durch das Physostigmin nicht aufgehoben.

Die in der bisherigen Literatur mehrfach sich findende Angabe, das Physostigmin übe keine Wirkung auf das Gehirn aus (Fraser (30 u. 87); die Handbücher von Köhler S. 219 und Nothnagel S. 143 und Husemann, Arzneimittell. S. 948) ist unrichtig. Vielmehr tritt, wie oben geschildert, die Wirkung auf das Gehirn weit früher hervor, als die Rückenmarkslähmung. Nach einer Angabe in Nothnagel's Lehrbuch, sollen Leven und Laborde (102) die Alterationen der Sensibilität und Reflexerregbarkeit durch Calabar in Abrede stellen; doch sprechen auch diese Autoren von einer Lähmung der Rückenmarksfunktionen. Röber (90) gibt an, dass Motilität, Schmerzempfindung und Reflexthätigkeit verloren gingen, während die Tastempfindung und das Muskelgefühl (?) erhalten bleiben sollen.

Wir bezeichneten bereits die Lähmung der Nervencentren bei Fröschen als eine directe, d. h. eine Erregung dieser Centren geht nicht voraus.

In Bezug auf diesen Punkt finden sich in der Literatur zahlreiche gegentheilige Angaben: das Physostigmin soll bei Fröschen gewisse Nervencentren erregen und Krämpfe, ja sogar heftigen Tetanus erzeugen (Vintschgau (83); vgl. auch Köhler's Handbuch S. 219). Was den letzteren betrifft, so wissen wir bereits, dass er nicht dem Physostigmin, sondern dem in den Extracten und anderen unreinen Calabarpräparaten von uns aufgefundenen, in den Calabarbohnen präformirten zweiten Alkaloide seine Entstehung verdankt. Ueber Eigenschaften und Isolirung desselben wurde schon das Nöthige bemerkt. Wenn in unreinen Präparaten, wie es wohl am häufigsten vorkommt, Calabarin neben dem

Physostigmin enthalten ist, so werden sich die Wirkungen beider Substanzen auf das Centralnervensystem in sehr verschiedener Weise combiniren und abstufen können. Denkbar ist auch, dass die tetanische Wirkung nicht zu Stande kommt, wenn die Physostigminlähmung zu schnell fortschreitet. Daraus erklären sich dann die verschiedenen Widersprüche in der Literatur über diesen Punkt. So gab uns, wie erwähnt, ein Merck'sches Calabarin keinen Tetanus, während wir nach Entfernung des Physostigmin das Tetanus bewirkende Calabarin in der angegebenen Weise aus demselben isoliren konnten. Dagegen ist von einer Erregung nervöser Centralapparate durch Physostigmin bei Fröschen nichts wahrzunehmen. Die der subcutanen Injection unmittelbar folgende Aufregung der Thiere ist nicht durch das Gift, sondern durch den Eingriff der Injection verursacht. Vielleicht sind auch jene kurzen zuckenden Bewegungen, die sich bei Fröschen im Beginne jeder Lähmung an den Extremitäten zeigen, bisweilen mit Krämpfen verwechselt worden.

Die beschriebene Wirkung des Physostigmin auf das centrale Nervensystem, Verminderung und schliessliche Vernichtung der Erregbarkeit zahlreicher Centren, ist die einzige Ursache des eintretenden Lähmungszustandes: eine Einwirkung des Giftes auf die Stämme der motorischen Nerven existirt hier ebensowenig, als sie bei irgend einem andern bisher genauer untersuchten Gifte nachgewiesen ist. Aber auch die Endigungen der motorischen Nerven in den Muskeln werden durch das Physostigmin, wenigstens in Dosen bis zu 0,01, nicht gelähmt. Unterbindet man einem Frosche die Arterien einer Extremität und applicirt sodann das Gift subcutan am Rumpfe, so zeigt sich bei directer Reizung der Nervenstämme, dass die Erregbarkeit in der intacten Extremität gegenüber der in der operirten während der ganzen Versuchsdauer unvermindert ist. Ebenso finden die Reflexbewegungen in beiden Gliedmassen mit gleicher Kraft statt.

Die Angaben in der Literatur, das Gift lähme die motorischen Nerven [Fraser (87), Harley (31 u. 65)], oder die Nervenendigungen, [Röber (90), Harley (65); vgl. auch die Lehrb. von Hermann S. 338, Nothnagel (l. c.), Köhler (l. c.) und Husemann (l. c.)], erklären sich wohl daraus, dass man Nerven und Muskeln direct in die Lösungen des Extracts brachte, welches noch hohen Aschengehalt und andere fremdartige Beimengungen enthält, und dabei ein allmähliches Absterben derselben bemerkte. Die Anschauung, dass eine Lähmung der Nervenstämme selbst durch Physostigmin nicht stattfindet, hat schon Tachau (71) Harley (l. c.) gegenüber vertreten.

Im Allgemeinen ist der Frosch dem Gift gegenüber weit toleranter als gewisse Säugethierspecies. So werden z. B. Katzen schon durch wenige Milligramme (ohne künstliche Athmung) in kürzester

Zeit getödtet. Nach unseren Versuchen treten bei Fröschen deutliche Wirkungen erst bei Dosen von 0,002—0,005 Physostigmin auf; kleinere Dosen wirken nur äusserst schwach. Auf diese relativ schwächere Wirkung des Calabargiftes bei Fröschen hat schon Harley (31) hingewiesen.

Die Angabe Fraser's (87), dass die Decapitation des Frosches an dem vorher bestehenden Wirkungsbilde nichts zu ändern vermöge, können wir in dieser allgemeinen Form nicht bestätigen. Vielmehr ist es von wesentlicher Bedeutung, in welchem Stadium der Wirkung die Decapitation gemacht wird. Enthauptet man den vergifteten Frosch kurz nachdem die willkürlichen Bewegungen geschwunden, so verhält sich das enthirnte Thier genau so wie ein decapitirtes nicht vergiftetes, während es sich doch vor der Enthauptung wesentlich vom normalen Frosche unterschieden hatte. Erst allmählich schwindet die Reflexerregbarkeit und zwar, wie sich durch die Türk'sche Versuchsanordnung nachweisen lässt, beim vergifteten Frosch schneller als beim unvergifteten, so dass der erstere schliesslich auf Reize nicht mehr reagirt, bei denen der letztere noch Reflexerregbarkeit zeigt. Decapitirt man aber einen mit Physostigmin vergifteten Frosch erst nach Verschwinden der Reflexe, so ändert die Enthauptung selbstverständlich nichts mehr am Wirkungsbilde. Diese Beobachtungen sind wichtig, weil gerade sie zeigen, dass das Physostigmin auf das Rückenmark erst weit später lähmend einwirkt als auf das Gehirn.

Das äussere Wirkungsbild bei Fröschen, wie es durch Physostigmin hervorgerufen wird, ist ein so einfaches und einförmiges, dass wir auf specielle Mittheilung unserer betreffenden vielfältigen Versuche verzichten können, um so mehr als sich in der Literatur bereits zutreffende Schilderungen, besonders in den von Laschkewitsch (81) mitgetheilten Versuchsprotokollen finden.

Bei Säugethieren ist das nach Einverleibung von Physostigmin zu beobachtende äussere Wirkungsbild etwas anders gestaltet, als bei Fröschen und ist auch je nach den verschiedenen Säugethier-species (Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen) so verschieden, dass eine einheitliche Beschreibung des gesammten Symptomencomplexes nicht wohl möglich ist. Was die Betheiligung des Nervensystems bei der Gesamtwirkung anlangt, so werden auch hier zahlreiche nervöse Centralapparate durch das Gift afficirt und vor Allem machen sich die Folgen der Veränderung des Respira-

tionscentrums unter den Erscheinungen geltend. In den meisten Fällen werden alle, sensible wie motorische, Nervencentren durch das Gift direct gelähmt, und es treten dann die bekannten Folgen einer solchen allgemeinen Lähmung auf. Bei manchen Säugethierarten aber, namentlich bei Katzen, geht dem Lähmungsstadium eine hochgradige Aufregung der Thiere voraus, die in einem ungestümen Hin- und Herrennen und gesteigerter Athmungsfrequenz ihren Ausdruck findet; die Thiere führen eigenthümliche, zum Theil unmotivirte Bewegungen aus, werden sehr scheu und empfindlich etc. Ob dieser Erregungszustand auf eine directe Reizung der nervösen Centren zurückzuführen oder indirect durch die Veränderungen der Respiration, der Herzaction u. s. f. zu erklären ist, lässt sich schwer mit Sicherheit entscheiden; doch muss letzteres als das Wahrscheinlichere bezeichnet werden, da die Wirkung des Physostigmin sowohl bei Fröschen, wie auch bei den meisten Säugethieren in einer directen Lähmung der Centren besteht. Folgende drei Versuche sollen das allgemeine Wirkungsbild in Kürze zeigen.

I. Kleiner Hund.

- 4 h 27 m Injection einer neutralen Physostigminlösung, 0,005 in die Vena saphena.
 - 4 h 31 m Unruhe, unsicherer Gang, starkes Muskelzittern am gesammten Körper. Das Thier schwankt beim Gehen.
 - 4 h 32 m Der Hinterkörper schleppt nach. Das Thier reagirt noch auf Zurufe.
 - 4 h 34 m Fortwährende Harnentleerung. Pupillen weit, unverändert.
 - 4 h 35 m Geringe Schmerzäusserung auf Quetschen des Schwanzes. Reflexe vorhanden. Beständiges Muskelzittern.
 - 4 h 37 m Starke Dyspnöe, starke Reflexerregbarkeit. Harn fliesst immerfort. Das Thier liegt meist auf der Seite, täumelt beim Aufstehen.
 - 4 h 47 m Reflexe werden schwach, Harn- und Kothentleerung.
 - 4 h 50 m Der Hund reagirt auf die stärksten Reize nicht mehr.
 - 5 h 30 m Noch häufige fibrilläre Zuckungen der Körpermuskeln, besonders auf Reize. Die Muskeln sind rigide, setzen passiven Bewegungsversuchen starken Widerstand entgegen.
- Später vollständige Erholung.

II. Mittelgrosses Kaninchen.

- 3 h 55 m Injection von 0,005 Physostigmin in die Jugularvene. Gleich darauf Lähmung; das Thier liegt ganz ruhig da, macht vergebliche Versuche sich zu erheben. Heftiges allgemeines Muskelzucken.
- 4 h — m Das Thier bewegt sich etwas besser unter Schwanken. Pupille nicht verengt.
- 4 h 2 m Grosse Unruhe, sehr beschleunigte Respiration.

- 4 h 8 m Speichelfluss. Das Thier reagirt wenig auf Quetschen. Beständige zitternde Bewegungen der Körpermuskeln.
- 4 h 10 m 2. Injection von 0,005 Physostigmin. Das Thier liegt unter sehr heftigen zuckenden Bewegungen der Extremitäten auf der Seite.
- 4 h 15 m Rechter Ischiadicus durchschnitten.
- 4 h 20 m Das Zucken dauert auch im rechten Beine fort. Das Thier reagirt auf Reize überhaupt nicht mehr.
- 4 h 25 m Tod unter Dyspnoe. Das Muskelzucken dauert noch fort. Nach der Thoraxeröffnung sind am Herzen noch einzelne leichte Zuckungen wahrzunehmen; die Därme sind stellenweise stark contrahirt. Das Muskelzittern dauert noch längere Zeit fort.

III. Grosse Katze.

- 4 h 32 m Injection von 0,005 Physostigmin.
- 4 h 35 m Unruhe, Schreckhaftigkeit, das Thier fällt leicht auf die Hinterbeine.
- 4 h 37 m Die Katze läuft beständig im Zimmer umher, beachtet kein Hinderniss.
- 4 h 40 m Das Thier fällt um, liegt gelähmt da, nur vereinzelte fibrilläre Zuckungen der Körpermuskeln sind wahrnehmbar. Starke Kotheentleerung. Pupillen weit.
- 4 h 42 m Hochgradige Dyspnoe.
- 4 h 45 m Tod ohne Convulsionen.

In ganz besonderer Weise machen sich bei Säugethieren die Veränderungen der Respiration geltend; in allen Fällen, in welchen der Tod eintritt, sind diese als Ursache desselben zu bezeichnen. Die Athmung wird im Anfang frequenter, setzt aber bald aus und stockt dann vollständig. Mittel, welche erfahrungsgemäss das Respirationscentrum heftig erregen, wie z. B. das Apomorphin, bleiben dann wirkungslos. Zur Erläuterung diene einer unserer Versuche:

IV. Grosses Kaninchen in completer Chloralnarkose bei undurchschnittenen Vagis. Marey'scher Cardiograph durch ein Gabelrohr mit der Trachealcantile verbunden. Trommelapparat.

Respirationen in 10 Sekunden.

- 5 h 10 m 7 7 $6\frac{3}{4}$ 7 $6\frac{3}{4}$
- 5 h 11 m $7\frac{1}{4}$ 7 7

Injection von 0,005 Physostigmin in die Jugularvene.

- 5 h 11 m $7\frac{1}{2}$ 8 8
- 5 h 12 m 11 11

2. Injection der gleichen Dosis.

- 5 h 12 m 13 9. Enorme fibrilläre Zuckungen. Sehr langsame, bald nicht mehr sichtbare Respirationen. Injection von 0,015 Apomorphin ohne Einfluss. Zuckungen dauern fort. Hier und da noch eine Respiration. Schliesslich Stillstand der Athmung und Tod.

Dass die Respirationslähmung in der That als die Todesursache bei der Physostigminvergiftung anzusehen ist, geht schon daraus hervor, dass die Thiere nach Einleitung der künstlichen Athmung verhältnissmässig enorme Dosen des Giftes längere Zeit ganz gut ertragen. Es kann also die künstliche Repiration bei der Physostigminvergiftung unter Umständen geradezu lebensrettend wirken.

Die anfängliche geringe Steigerung der Athmungsfrequenz ist schon von Bezold und Götz (84 und 94) beobachtet und von ihnen auf eine Reizung der peripheren Vagusendigungen in den Lungen bezogen worden, weil diese Steigerung nach Durchschneidung der Vagi ausbleibt. Letzteres schienen unsere bezüglichen Versuche zu bestätigen.

Die oben geschilderten Veränderungen der Athmung, durch Lähmung des Respirationscentrums hervorgerufen, machen es verständlich, dass die Thiere bisweilen unter den heftigsten Erstickungskrämpfen zu Grunde gehen. In den meisten Fällen aber ist neben der Respirationslähmung auch die Paralyse der motorischen Sphäre bereits so weit vorgeschritten, dass das Zustandekommen von Krämpfen nicht mehr möglich ist. So kann aus den verschiedenen, bisher angeführten Ursachen das äussere Wirkungsbild je nach der Thierart, dem Individuum, der Dosis und der Art der Application mannigfach variiren. Auf die Einzelheiten der Erscheinungen, welche von Seiten des Herzens, der Musculatur etc. sich geltend machen, soll später eingegangen werden. Hier sei nur zur weiteren Erläuterung der oben mitgetheilten Versuche bemerkt, dass ein Symptom, welches bei Fröschen sehr inconstant und schwach ausgebildet ist, an sämtlichen Säugethierarten, an denen wir Versuche anstellten, ungemein in die Augen fällt, nämlich heftige fibrilläre Zuckungen in sämtlichen Körpermuskeln.

In Betreff der Höhe der wirksamen Dosis des reinen Physostigmin hat sich aus unseren Säugethierversuchen etwa Folgendes feststellen lassen: Letal wirken bei Hunden 4—5, bei Kaninchen etwa 3, bei Katzen 2—3 Mgm. Ein Mgm. bringt überall schon deutliche Wirkungen hervor, während diese Dosis bei Fröschen so gut wie unwirksam bleibt.

Die im Gebiete des Nervensystems der Säugethiere durch das Calabargift hervorgerufenen Störungen sind namentlich von Fraser (30 und 87), Roeber (90), Harley (31 und 65), Tachau (71), Bezold und Götz (84), Bauer (78), Westermann (82) u. A. untersucht und in der verschiedensten Weise gedeutet worden; besonders hat die Frage nach der eigentlichen Todesursache viele Controversen veranlasst. Die Bedeutung der Respirationsstörung haben in dieser Hinsicht nament-

lich Bauer (l. c.) und Bezold und Götz (l. c.) geltend gemacht. Nach der Ansicht des Ersteren sind bei der eintretenden Asphyxie neben der Lähmung des Athmungscentrums auch die krampfhaften Contractionen der Bronchialmuskeln im Spiel. Diese Contractionen scheinen namentlich bei Katzen sehr intensiv einzutreten (Westermann l. c.), und sind wahrscheinlich eine Hauptursache der heftigen Aufregung, welche, wie geschildert, diese Thiere im Beginne der Vergiftung befällt. Indessen ist es nach den oben besprochenen Thatsachen unmöglich, den Bronchialmuskelerkrampf als einzige Ursache für den schliesslichen Respirationsstillstand anzusehen, wie Laborde und Leven (102) und Westermann (82) anzunehmen scheinen.

An dieser Stelle seien noch einige Erfahrungen mitgetheilt, welche wir mit dem Physostigmin an Meerschweinchen, sowie in einigen Versuchen am Menschen gewonnen haben. Dieselben lassen sich gut bei der Discussion der Frage verwerthen, ob und wie weit die bisher empfohlene und auch vielfach versuchte therapeutische Anwendung des Physostigmin bei gewissen Krankheiten des Centralnervensystems sich rechtfertigen lasse.

Am normalen Meerschweinchen treten nach mässigen Dosen (1—2 Mgr.) keine wesentlich anderen Erscheinungen ein, als bei anderen Säugethieren. Sehr deutlich tritt meist ein anfängliches Erregungsstadium hervor, zum Theil wohl nur ein Ausdruck der schmerzhaften Reaction dieser höchst empfindlichen Thiere gegen die Injection. Die Thiere laufen in heftiger Angst umher, verstecken sich in den finstersten Ecken, werden durch jede Berührung lebhaft erregt, knirschen mit den Zähnen u. dgl. Die ausserordentlich intensiven fibrillären Zuckungen nehmen hier öfters einen vollständig rhythmischen Charakter an und können dem Ungeübten wohl als klonische Krämpfe imponiren. Indessen gibt es Fälle, in welchen auch wirklich Krämpfe eintreten und unabhängig neben den fibrillären Zuckungen einhergehen.

Wenn man nämlich Thiere in Gebrauch zieht, die durch einen der bekannten Brown-Séguard'schen oder Westphal'schen Versuche zu epileptischen Krampfanfällen disponirt sind, so sieht man ausnahmslos in den nächsten Stunden und Tagen nach der Physostigminvergiftung eine oft enorme Zahl dieser Anfälle eintreten. Sonst beobachtet man, zumal nach dem Westphal'schen Klopffversuch, spontane Anfälle nur recht selten, im besten Falle wenige Male am Tage. Hier dagegen, nach der Vergiftung, traten ausser einer ganz unzählbaren Reihe abortiver, dem sog. petit mal beim Menschen vergleichbarer Anfälle im Verlaufe des Tages bis über 40 ganz spontane und vollständig epileptische Anfälle ein.

Auch am folgenden Tage dauerte diese Erhöhung der Disposition, wenn auch in verringertem Maasse, fort. Controllversuche mit subcutaner Injection anderer Flüssigkeiten ergaben zwar auch eine geringe, aber mit der soeben geschilderten gar nicht vergleichbare Zunahme der täglichen Anfallsfrequenz (höchstens bis zu 10 Anfällen täglich). Trotz dieser grossen Zahl von Anfällen starben übrigens diese Thiere meistens nicht nach einmaliger Vergiftung mit den oben genannten Physostigmindosen; erst bei zu rascher Wiederholung der Versuche tritt der Tod im Koma ein. Auch ist zwischen den Anfällen meist eine relative Euphorie unverkennbar; ausser dem unaufhörlichen Muskelflimmern und der stertorösen Athmung ist dem ruhig dasitzenden Thierchen nichts Besonderes anzumerken.

Diese Versuchsergebnisse werfen ein eigenthümliches Licht auf die bekannte Empfehlung des Physostigmin gegen die menschliche Epilepsie; indessen hatte uns schon vor der Zeit, als wir diese Erfahrungen machten, ein therapeutischer Versuch gelehrt, dass auch beim Menschen unter begünstigenden Verhältnissen ganz ähnliche Erscheinungen auftreten können.

Ein epileptischer Idiot, dessen im Allgemeinen wöchentlich mehrmals wiederkehrende Anfälle in der letzten Zeit vorher auf Bromkaliumgebrauch seltener geworden waren, erhielt am 8., 9. und 10. September 1875 je $\frac{1}{2}$ Mgr. Physostigmin in Form subcutaner Injectionen. Eine besondere Einwirkung auf Puls und Respiration liess sich nicht constatiren, auch zeigten sich ausser leichter Empfindlichkeit keine Localerscheinungen an der Applicationsstelle. Dagegen fühlte der Kranke sich schon am zweiten Tage sehr unwohl, weigerte sich das Bett zu verlassen, klagte über seinen stark contrahirten Leib, der in der linken Fossa iliaca gedämpften Percussionsschall zeigte, und bekam an diesen und den nächsten Tagen eine grosse Reihe von epileptischen Anfällen, die sich nach Aussage des Wärters besonders in der Nacht vom 10. zum 11 in fast ununterbrochener Folge und mit kaum viertelstündlichen Intervallen wiederholten. Am anderen Morgen (24 Stunden nach der letzten Physostigmingabe) bestand grosse Hinfälligkeit und Bewegungsschwäche, erschwerte Athmung und Gastricismus, aber keine Temperaturerhöhung. In der nächsten Nacht war der Patient sehr unruhig, hatte vielfache Anfälle und befand sich Tags darauf in einem höchst bedrohlichen Zustand körperlicher Schwäche. Zugleich fiel es auf, dass er auch psychisch in einer bei ihm ganz ungewöhnlichen Weise afficirt war. Er sah verwirrt aus, gab auf Fragen keinerlei Antwort, versuchte beständig aus dem Bett aufzustehen und fiel dann sofort vor Schwäche um u. dgl.

Noch deutlicher war die psychische Störung am folgenden Tag. Der Kranke lag mit eigenthümlich verzücktem Blick, wie in Ekstase, da, blickte beständig in die Höhe, als sähe er dort Etwas, was er auch einige Male laut abzählte und wonach er öfters griff, schrie manchmal ganz unmotivirt laut auf und hatte für seine wirkliche Umgebung weder Ohr noch Auge. Zugleich traten von Zeit zu Zeit Contractionen einzelner Muskeln ein. Im Laufe des Tages wurde er munterer, fing wieder an zu essen und antwortete auf Fragen. Nur vorübergehend trat noch am anderen Morgen ein annähernd ähnlicher Zustand geistiger Benommenheit ein, der gleichfalls von einzelnen convulsiven Bewegungen begleitet war. Im Ganzen aber konnten hiermit die abnormen Erscheinungen als beseitigt gelten. Ein gewisser Theil derselben mag nun allerdings auf das kurz vorher erfolgte Aussetzen des Bromkalium zu schieben sein, wonach erfahrungsgemäss häufig eine etwas gesteigerte Anzahl von Anfällen zunächst eintritt. Indessen ist doch eine so hochgradige Affection bei derselben Gelegenheit weder bei diesem noch bei anderen Kranken jemals beobachtet worden. Zur Erklärung dieser enormen Zahl von Anfällen, der Prostration sowie der acuten Geistesstörung muss um so eher auf die drei Injectionen von Physostigmin zurückgegangen werden, als der ganze Verlauf den Charakter einer acuten Intoxication deutlich zeigte und die seitdem an Meerschweinchen gewonnenen Erfahrungen einen Analogieschluss gestatten. Es scheint darnach sicher, dass unter gewissen Bedingungen unser Mittel die Erscheinungen der Epilepsie zu steigern im Stande ist. Wenn ähnliche Beobachtungen bei den vielfachen therapeutischen Versuchen mit Calabar noch nicht gemacht worden sind, so mag das in der Mangelhaftigkeit der bisher angewandten Präparate seinen guten Grund haben.

Auch darin scheint die Analogie vorhanden zu sein, dass bei fehlender Prädisposition eine erregende Wirkung des Mittels beim Menschen ebenso wenig als bei Thieren sich beobachten lässt. Wenigstens haben Versuche, die mehrfach mit Vorsicht einige Tage bei einer apathischen Geisteskranken angestellt wurden, in dieser Hinsicht durchaus negative Resultate ergeben. Bei Dosen, die mit $\frac{1}{2}$ Mgr. pro die anfangen und bis zu 1 Mgr. stiegen, traten dieses Mal ausser einer leichten, aber constanten Verminderung der Pulsfrequenz und etwas kachektischer Verfärbung der Gesichtsfarbe überhaupt keine besonderen Erscheinungen ein. Da eine weitere Erhöhung der Dosis aus naheliegenden Gründen unthunlich erschien, so wurden diese Versuche damit aufgegeben.

Nach unseren zahlreichen und übereinstimmenden Erfahrungen

an allen anderen Thierarten, sowie an nicht „epileptoiden“ Meer-schweinchen dürfte es ungerechtfertigt erscheinen, wenn man die soeben geschilderten Erregungssymptome bei prädisponirten Individuen ohne Weiteres auf eine durch das Physostigmin bedingte directe Erregung gewisser im Gehirn und in der Med. oblong. gelegener Centren beziehen wollte. Vielmehr hat die Annahme weit grössere Wahrscheinlichkeit für sich, dass es sich hier nur um eine secundäre Wirkung handelt, d. h. um eine Erregung von Nervencentren, welche von anderen Wirkungen des Giftes abhängig ist. In dieser Hinsicht sind besonders die schon besprochenen Störungen der Respiration und die später zu schildernden Veränderungen der Circulation zu beachten. Ausserdem hat der sensible Reiz der Injection, wie wir nachgewiesen haben, schon an sich eine gewisse Bedeutung.

Ist demnach die Deutung dieser Beobachtungen keine ganz einfache, so scheinen sie uns doch nicht ohne Gewicht zu sein zur Entscheidung der Frage, ob die therapeutische Anwendung des Physostigmin bei gewissen Reizzuständen im Gebiete des Centralnervensystems zulässig und geboten sei. Bekanntlich ist die Calabarbohne von verschiedenen Seiten gegen Reflexsteigerungen aller Art, besonders gegen Tetanus, Epilepsie, Chorea etc. empfohlen und angewendet worden. Auch liegen theilweise günstige Berichte hierüber vor, u. A. von Fraser (30), Mac Laurin (134), Watson (89), Bouchut (142 u. 188), Monti (150), Keyworth (151), Lawson Tait (163), de Mello (73), Röber (90), Black (170).

Nach unseren oben mitgetheilten Erfahrungen muss, wie auch die Deutung derselben ausfalle, die Anwendung des Physostigmin bei allen erwähnten Reizzuständen des Centralnervensystems als eine sehr bedenkliche erscheinen. Zumal aus der Behandlung der Epilepsie wird man ein Mittel gänzlich verbannen müssen, welches gerade bei den zu dieser Krankheit disponirten Individuen nachgewiesenermassen die bedenklichsten Erregungs- und Erschöpfungszustände hervorzurufen im Stande ist. Wenn wir uns auch in Bezug auf die anderen Krankheitszustände reservirter aussprechen müssen, da uns hier eigene Erfahrungen fehlen, so ist doch nach Allem, was wir über die Wirkungen des Physostigmin ermittelt haben, Grund genug anzunehmen, dass seine Anwendung überall mit grossen Gefahren verbunden sein muss; und diese werden durch die bisher berichteten, grösstentheils sehr problematischen Erfolge keineswegs aufgewogen.

III. Wirkung des Physostigmin auf das Herz und andere musculöse Organe bei Fröschen und Säugethieren.

Beobachtet man ein Froschherz, welches unter der Wirkung einer Menge von $\frac{1}{2}$ bis zu wenigen Mgm. des reinen schwefelsauren Physostigmin steht, so nimmt man an demselben äusserlich zwar nur geringe, aber ganz constante Veränderungen wahr: die Herzcontractionen erfolgen jetzt langsamer, sind aber zu gleicher Zeit stärker geworden; reizt man nach erfolgter Vergiftung den Vagusstamm oder den Venensinus mit Inductionsströmen, so erhält man keinen diastolischen Stillstand mehr, sondern nur Verlangsamung der Herzaction und auch letztere nur durch relativ kräftige Ströme. Applicirt man ferner einem Frosche, dessen Herz durch Muscarin zum diastolischen Stillstande gebracht ist, Physostigmin, so findet allmählich eine Aufhebung des Stillstandes statt, indem anfangs der Ventrikel schwach zu schlagen beginnt, dann auch die Vorhöfe ihre Thätigkeit wieder aufnehmen. Es tritt jedoch dabei niemals eine der normalen völlig gleiche Herzaction wieder ein, wie es bei der Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Atropin stets der Fall ist. Auch lässt sich durch nochmalige Application grosser Muscarinmengen der durch Physostigmin bereits aufgehobene Stillstand herbeiführen, was nach geschehener Atropinisirung bekanntlich nicht mehr möglich ist. Applicirt man endlich einem zuvor mit Physostigmin vergifteten Frosche eine nicht zu grosse Menge Muscarin, so tritt kein Herzstillstand ein, aber die Herzschläge nehmen an Intensität und Frequenz ab, was erfahrungsgemäss nicht stattfindet, wenn man Muscarin auf ein atropinisirtes Herz einwirken lässt, indem die Thätigkeit des letzteren durch Muscarin in keiner Weise verändert wird.

Es fragt sich, wie wir die genannten Erscheinungen zu deuten haben. Was zunächst die primäre Verlangsamung der Herzaction anbetrifft, so kann dieselbe von einer Erregung des Centrums oder der Endigungen des Vagus nicht abhängen, da, wie sich direct erweisen liess, Durchschneidung der Vagi oder Lähmung der Vagusenden durch Atropin ohne Einfluss auf dieselbe bleibt. Ebenso wenig aber kann die relative Erfolglosigkeit der Vagus- und Sinusreizung, sowie die Aufhebung des diastolischen Muscarinstillstandes auf eine Lähmung der Vagusendigungen zurückgeführt werden. Würde das Physostigmin die im Herzen gelegenen Hemmungscentren direct lähmen, so bliebe die primäre Verlangsamung der Herzaction unverständlich, ebensowenig könnte dann künstliche Vagusreizung die Herzaction noch weiter verlangsamen,

und endlich müsste auch die Aufhebung des Muscarinstillstandes in gleicher Art und Weise erfolgen, wie durch Atropin, was, wie wir sahen, nicht der Fall ist. Wir schliessen demnach, dass die durch Physostigmin am Froschherzen hervorgebrachten Veränderungen nicht aus einer Wirkung auf die herzhemmenden Nerven zu erklären sind.

Dagegen lässt sich durch eine bestimmte Versuchsanordnung die Annahme wahrscheinlich machen, dass das Physostigmin direct die Muskelsubstanz des Froschherzens erregt. Injicirt man einem Frosche, dessen Herz zuvor durch Muscarin zum diastolischen Stillstande gebracht ist, etwas Physostigmin und applicirt nach erfolgter Aufhebung des Stillstandes eine kleine Quantität eines muskellähmenden Mittels, z. B. Apomorphin oder ein neutrales Kupferdoppelsalz¹⁾, wodurch die Erregbarkeit der Herzmuskelfasern herabgesetzt wird, so tritt bei einer gewissen Dosirung der Muscarinstillstand wieder ein, und erst später erfolgt die Lähmung des Herzmuskels. Dass es sich dabei in der That um Wiedereintritt des Muscarinstillstandes und nicht etwa um beginnende Herzlähmung handelt, lässt sich mit Sicherheit daraus entnehmen, dass Atropin diesen Stillstand mit Leichtigkeit aufhebt, und dass während desselben jede mechanische Reizung des Herzmuskels eine Contraction auslöst. Da also die Ursachen, welche der Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Physostigmin zu Grunde liegen, durch ein muskellähmendes Mittel weggeschafft werden, so muss die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Physostigmin auf einer Reizung des Herzmuskels beruhen.

Zum Belege diene folgender Versuch:

Grosse Rana esculenta. Herz gefenstert.

Zeit.

Frequenz: 56 in der Minute.

- 5 h 24 m Injection einer Quantität Muscarin-Lösung.
- 5 h 29 m Diastolischer Herzstillstand complet.
- 5 h 30 m Injection von 0,003 Physostigmin. sulphur. pur. (neutr.)
- 5 h 32 m Der Ventrikel macht die erste Contraction. Schwache, langsame Ventrikelcontractionen, Vorhöfe noch ganz still.
- 5 h 33 m Leichte Contractionen der Vorhöfe.
- 5 h 35 m 0,001 Physostigmin. sulphur. wird nachinjicirt.
- 5 h 36 m Pulsfrequenz 12 in der Minute.
- 5 h 42 m Frequenz 14 in der Minute.
- 5 h 43 m Frequenz 28 in der Minute.
- 5 h 44 m Frequenz 28 in der Minute.

1) Vgl. Harnack, dieses Archiv. Bd. III. S. 48.

Injection einer geringen Menge völlig neutraler weinsaurer Kupferoxydnatron-Lösung.

6 h 10 m Completer Muscarinstillstand. Jeder Reiz löst eine Contraction aus.

6 h. 12 m Ein Tropfen Atropin-Lösung wird applicirt. Sofort wird der Herzstillstand aufgehoben.

6 h 14 m Herzcontractionen noch ziemlich kräftig. Frequenz 50—60 in der Minute.

Versuch aufgegeben.

Alle übrigen analogen Versuche ergaben ein gleiches positives Resultat, gleichgültig, ob das Kupferdoppelsalz oder ein anderes muskellähmendes Gift, z. B. Apomorphin, dazu verwandt wurde. Nur bei einem unserer Versuche ging das Herz zu schnell in Lähmung über, weil die injicirte Apomorphindosis zu hoch gewählt war.

Die durch Physostigmin bewirkte Erregung der Muskelsubstanz des Froschherzens erklärt nun die oben beschriebenen Veränderungen, welche sich an dem letzteren zeigen, vollständig. Für den Muscarinstillstand ist es ja charakteristisch, dass jeder auf den Herzmuskel applicirte Reiz eine Contraction desselben auslöst, ist aber der Reiz ein dauernder, so dauert auch die Thätigkeit des Herzens an, welches letztere auf continuirliche Reizzufüsse bekanntlich mit rhythmischen Contractionen antwortet. Andererseits ist es nun leicht ersichtlich, warum die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Physostigmin einen anderen Charakter trägt, als die durch Atropin bewirkte: das Physostigmin schafft nicht, wie das letztere, die Ursachen des diastolischen Herzstillstandes fort, sondern die durch Muscarin bedingte Erregung der Hemmungscentren bleibt bestehen. Daher dauert es längere Zeit, bis dieselbe durch die Muskelreizung überwunden wird, und die Contractionen bleiben schwach und langsam. Sobald der den Muskel treffende Reiz durch ein die Muskeleerregbarkeit vermindernendes Mittel aufgehoben wird, machen sich die Folgen der Vagusreizung durch Muscarin wieder allein geltend, der diastolische Herzstillstand tritt wieder ein. Ebendaheerklärt es sich auch, dass bei der Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Physostigmin zuerst der Ventrikel zu schlagen beginnt und erst später auch die Vorhöfe zu arbeiten anfangen.¹⁾ Die Thatsache, dass grosse Dosen Muscarin den durch Physostigmin aufgehobenen

1) Diese Erscheinung zeigte sich bei allen unseren Versuchen als ganz constant. Böhm, welcher zuerst die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Calabargift beobachtete, beschreibt in dem einen bezüglichen Versuche (Die Herzgifte. S. 85 f.), dass zuerst die Vorhöfe und dann erst der Ventrikel zu schlagen anfangen.

Stillstand wieder herbeiführen können, erklärt sich wohl daraus, dass in diesem Falle die stärkere Erregung der Hemmungsnerven die Reizung des Muskels überwiegt.

Die directe Erregung des Herzmuskels durch Physostigmin erklärt uns aber ferner, warum nach geschehener Vergiftung Vagus- oder Sinusreizung keinen Herzstillstand, nur eine Verlangsamung der Herzaction hervorbringt. Die Hemmungsnerven vermögen augenscheinlich das unter einem verstärkten Reize arbeitende Herz nicht völlig ausser Action zu setzen. Auch hier lässt sich direct nachweisen, dass, sobald der Muskelreizung durch ein muskellähmendes Gift die Wage gehalten wird, Vagusreizung wieder von gleichem Erfolge, wie am normalen Herzen, begleitet ist.

Diese Thatsache möge folgender Versuch beweisen:

Mittelgrosse *Rana esculenta*. Herz gefenstert. Rechter Vagus freigelegt.

- 4 h 23 m Reizung des Vagus mit inducirtem Strome bei 18 Ctm. R.-A. bewirkt noch diastolischen Herzstillstand.
 - 4 h 24 m Injection von 10 Mgm. Physostigmin in den Schenkellymphsack.
 - 4 h 27 m Vagusreizung bei 18 Ctm. R.-A. bewirkt keinen Stillstand.
 - 4 h 31 m Vagusreizung bei 16 Ctm. R.-A. bewirkt keinen Stillstand.
 - 4 h 33 m Vagusreizung bei 14 Ctm. R.-A. und bei 12 Ctm. R.-A. bewirkt keinen Stillstand mehr.
 - 4 h 34 m Vagusreizung bei 10 Ctm. R.-A. bewirkt nur starke Verlangsamung der Herzaction.
 - 4 h 36 m Eine kleine Menge einer neutralen Lösung von weinsaurem Kupferoxydnatron wird injicirt.
 - 4 h 37 m Vagusreizung bei 12 Ctm. R.-A. bewirkt langdauernden diastolischen Stillstand.
 - 4 h 39 m Vagusreizung bei 14 Ctm. R.-A. bewirkt Stillstand.
 - 4 h 40 m Vagusreizung bei 16 Ctm. R.-A. bewirkt Stillstand. Herzcontractionen werden schwächer.
 - 4 h 42 m Vagusreizung bei 17 Ctm. R.-A. bewirkt Stillstand.
- Versuch beendet.

Es ist demnach klar, dass die relative Erfolglosigkeit der Vagusreizung während der Physostigminvergiftung nicht auf einer Lähmung des Vagus beruhen kann, sondern auf die Reizung, welche der Herzmuskel durch das Gift erleidet, zurückzuführen ist. Es wird also sogar der durch künstliche Reizung gesteigerte Einfluss der Hemmungsnerven durch den auf den Herzmuskel selbst sich erstreckenden Reiz, welchen das Physostigmin ausübt, paralysirt oder doch so weit in seiner Wirkung abgeschwächt, dass nur Verlangsamung der Herzaction, kein Stillstand derselben eintritt. Dass bei erhöhter Herz-

arbeit kein Herzstillstand mehr von Seiten der Hemmungsnerven zu erzielen ist, folgt auch aus der von Arnstein und Sustschinsky (95) (l. c. S. 87) bei Säugethieren gemachten Beobachtung, dass bei Aortenklemme Vagusreizung erfolglos bleibt.

Nach Obigem ist es klar, dass alle diejenigen Substanzen, welche erregend auf den Herzmuskel einwirken, den Muscarinstillstand aufheben müssen. So ist z. B. schon bekannt, dass Veratrin und Digitalin dies bewirken. Die Wirkung des Digitalin auf den Froschherzmuskel muss jedoch eine andersartige sein, als die des Physostigmin, weil letzteres einen eigentlichen Tetanus des Herzmuskels nicht hervorruft. Wenn es sich nach der von Schmiedeburg¹⁾ geltend gemachten Anschauung bei der Digitalinwirkung um eine Aenderung der Elasticitätsverhältnisse des Herzmuskels handeln könnte, so wäre es denkbar, dass durch das Physostigmin die Contractilität des Muskels beeinflusst und zwar gesteigert würde.

Die besprochene Wirkung des Physostigmin auf den Froschherzmuskel lässt sich auch durch Versuche an dem nach der Coats'schen Methode hergestellten Herzpräparate erweisen. Legt man das Herz auf die angegebene²⁾ Weise frei, versieht die Hohlvene und einen Ast der Aorta mit Canülen und leitet nun Serum durch das Herz, so sieht man, sobald man bei völlig gleichbleibendem Druck das reine Serum mit physostigminhaltigem vertauscht, dass das Herz mehr und mehr die Neigung erhält, sich zu contrahiren; Vorhöfe und Ventrikel ziehen sich, während ihre Farbe immer heller wird, zusammen und schliesslich befindet sich das ganze Herz in einem Zustande hochgradiger Contraction. Doch tritt dabei kein completer, systolischer Stillstand ein, sondern das Herz fährt fort, schwache Bewegungen auszuführen. Dehnt man nun das Herz durch Vermehrung des Flüssigkeitsdruckes mechanisch aus, so findet wieder der regelmässige Wechsel von Systole und Diastole statt, und zwar sind die ersteren ungemein kräftig, so dass sich der Ventrikel, trotz des vermehrten inneren Druckes, bei jeder Systole bis zum Schwund des Lumens verkleinert. Es zeigen also auch diese Versuche, dass durch das Physostigmin ein Reiz auf den Muskel ausgeübt und die Neigung desselben, sich zu contrahiren, verstärkt wird.

Weniger leicht als bei den bisher besprochenen Erscheinungen lassen sich die Ursachen der durch das Physostigmin bedingten

1) Beiträge z. Anatomie u. Physiol. zu C. Ludwig's Jubil. 1874. S. 222.

2) Vgl. Bericht über d. Verh. d. k. sächs. Ges. d. Wiss. M.-Ph. Cl. 1869. S. 360 f.

primären Verlangsamung der Froschherzaction mit Sicherheit ermitteln. Wahrscheinlich walten hier, ähnlich wie bei der Digitalinwirkung, complicirtere, nicht völlig zu übersehende Verhältnisse ob. Die Verlangsamung kann als direct abhängig von der Reizung des Herzmuskels gedacht werden, indem das Herz zu der kräftigeren Contraction längere Zeit braucht, und auch die Wiedererschaffung des Herzmuskels langsamer von Statten geht. Es ist dies um so wahrscheinlicher, als die Verlangsamung auch dann eintritt, wenn das Herz von jedem Einflusse des Gehirns und Rückenmarkes durch Zerstörung der letzteren zuvor befreit wurde. Dennoch lässt sich das gleichzeitige Vorhandensein anderer, nach dieser Richtung hin wirksamer Momente nicht mit voller Sicherheit ausschliessen: z. B. die Lähmung des vasomotorischen Centrums könnte in dieser Hinsicht gleichfalls von Bedeutung sein, indem durch die Erweiterung sämtlicher Gefässe das Herz blutleer gemacht und dadurch die Action desselben verlangsamt wird. In der That beobachtet man stets nach der Application des Physostigmin ein Blasswerden des Froschherzens. Das letztgenannte Moment kann jedoch aus dem soeben geltend gemachten Grunde nicht die einzige Ursache für die durch das Gift bedingte Verlangsamung der Herzaction sein.

Alles, was sich in der bisherigen Literatur über die Wirkung der Calabарbohne auf das Froschherz findet, bezieht sich auf unreine Präparate — Harley (31), Fraser (87), Laschkewitsch (81), Westermann (82), Böhm (103), Köhler (109), Rossbach (110) — und muss daher mit grosser Vorsicht aufgenommen werden. Ziemlich übereinstimmend wird die Verlangsamung der Herzaction angegeben und in verschiedener Weise, von Einigen auch durch Lähmung herzbeschleunigender Nerven — Röber (90), Köhler (109) — zu erklären versucht. Dass die Verlangsamung auch nach Durchschneidung oder Lähmung der Vagi eintritt, wird ebenfalls von den meisten Beobachtern angegeben. Köhler (l. c.) betont namentlich, dass die musculo-motorischen Herzganglien intact bleiben, und dass das Calabar auf die Vagusendigungen am atropinisirten Froschherzen ohne Einfluss bleibe. Im Uebrigen finden sich in der Literatur auch in Betreff der Thatsachen viel Widersprüche, so z. B. betreffs der Erfolglosigkeit der Vagus- und Sinusreizung, welche von Einigen geleugnet wird, u. A. m. Auch die Angabe, dass am calabarisirten Froschherzen ein diastolischer Stillstand zwar nicht durch Vagus-, wohl aber durch Sinusreizung zu Stande käme, ist von einem der Beobachter gemacht worden. Die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Calabargift wurde, wie erwähnt, zuerst von Böhm (103) beobachtet und von ihm auf Lähmung der Hemmungscentren bezogen. Da er gleichzeitig die Erfolglosigkeit der Vagus- und Sinusreizung nachweisen konnte, so schloss er, das Calabargift wirke auf das Froschherz wie Atropin. Im Uebrigen müssen wir es uns ver-

sagen, die sämtlichen Beobachtungen, welche die Forscher bei Anwendung jener unreinen Präparate gemacht haben, hier anzuführen, da sich von vielen dieser Beobachtungen nicht einmal angeben lässt, durch welche der in den Präparaten enthaltenen wirksamen Substanzen sie bedingt waren.

Wenn das Physostigmin, wie wir wahrscheinlich gemacht zu haben glauben, den Froschherzmuskel selbst erregt, und dadurch bestimmte Veränderungen an demselben hervorruft, so war zu erwarten, dass dies nicht der einzige Muskel des Frosches sein werde, auf welchen sich jene Wirkung des Physostigmin erstreckt. Wir mussten daher unser Augenmerk weiter auf die Skelettmuskeln des Frosches lenken. Bei oberflächlicher Betrachtung war kaum etwas wahrzunehmen, was auf irgend eine Veränderung dieser letzteren hindeuten konnte; nur liessen sich bisweilen sehr schwache fibrilläre Zuckungen an den Muskeln verschiedener Körpergegenden nach der Vergiftung mit Physostigmin beobachten.

Wir untersuchten nun die Zuckungscurve¹⁾ des physostigminisirten Muskels im Vergleiche mit der normalen, doch unterschied sich die erstere von der letzteren nur wenig: während der aufsteigende Schenkel der Curve ebenso steil blieb, wie der der normalen, war der absteigende Schenkel etwas verlängert, es fand also die Wiederausdehnung des vergifteten Muskels langsamer statt, als die des normalen, eine Beobachtung, welche an sich wenig Charakteristisches hat, da diese Veränderung der Muskelcurve durch eine grosse Anzahl pharmakologisch wirksamer Agentien hervorgebracht wird. Ausserdem zeigte sich bei unseren Versuchen, dass man die Physostigminlösung direct auf den Muskel appliciren kann, ohne dass derselbe dadurch früher abstirbt, als ein unvergifteter Muskel; das Physostigmin übt demnach auf den Muskel durchaus keine deletäre Wirkung aus, wie dies einige Beobachter vom Calabargift angeben (Fraser (87); vgl. auch d. Handbuch von Köhler, S. 219).

Wenn aber das Physostigmin wirklich ein Reiz für die Substanz des Muskels ist, oder deren Erregbarkeit erhöht, so war anzunehmen, dass der unter dem Einfluss des Physostigmin stehende Froschmuskel bereits durch geringere Reize in den Zustand der physiologischen Thätigkeit übergeführt

1) Die Zuckungscurve des mit Calabar vergifteten Muskels ist unseres Wissens bisher nur von Rossbach (120) untersucht worden, jedoch mit Anwendung eines käuflichen (Merck'schen) tetanisch wirkenden Präparates, so dass sich hieraus für die Wirkung des Physostigmin kein sicherer Schluss ziehen lässt.

wird, als der normale Muskel, und zwar musste der Beweis um so sicherer sein, wenn das Nämliche auch am curarisirten Muskel eintrat. Unsere, zur Entscheidung dieser Frage angestellten Versuche ergaben nun durchweg ein positives Resultat. Dieselben wurden in der Weise ausgeführt, dass bei zwei gleich grossen, der gleichen Art angehörigen Fröschen, welche entweder im normalen Zustande sich befanden oder mit Curare vergiftet waren, die Erregbarkeit der Musculatur je eines der Oberschenkel bestimmt wurde. Zu dem Ende wurden feine nadelförmige Elektroden in die Muskeln eingesenkt, und sodann der weiteste Rollenabstand aufgesucht, bei welchem der Oeffnungsinductionsschlag gerade noch genügte, um eine eben noch sichtbare Zuckung der Muskeln zu bewirken. Nachdem bei jedem der beiden Frösche durch genaue mehrmalige Prüfung diese Grenze festgestellt war, wurde der eine von ihnen mit Physostigmin vergiftet und nun wiederum in bestimmten Zeitabschnitten jene Grenze festgestellt. Beide Versuchsfrösche befanden sich sonst natürlich genau unter gleichen Bedingungen: die Oberschenkelmusculatur war entweder bei beiden von der Haut befreit oder nicht, Jeder einzelne Versuch wurde etwa auf $\frac{1}{2}$ Stunde ausgedehnt. Selbstverständlich konnten diese Versuche nur in dem Falle als beweisend angesehen werden, wenn sich dabei grosse Differenzen herausstellten, während kleine Abweichungen ganz vernachlässigt werden mussten. Das Resultat sämmtlicher Versuche war ein übereinstimmendes, und zwar gleichgültig, ob die beiden Versuchsfrösche vorher curarisirt waren oder nicht: die Ströme, welche die Minimalzuckung des mit Physostigmin vergifteten Muskels erzeugten, mussten anfangs immer schwächer und schwächer genommen werden, während gleichzeitig bei dem Controllfrosch die Ströme aus naheliegenden Gründen allmählich etwas verstärkt werden mussten, um den gewünschten Effect zu erzielen; letzteres namentlich dann, wenn die Musculatur beider Versuchsfrösche blossgelegt war. Es nimmt daher die Erregbarkeit des mit Physostigmin vergifteten Muskels erheblich zu; und zwar bezieht sich diese Wirkung des Physostigmin, da sie sich in gleicher Weise am curarisirten Muskel zeigt, augenscheinlich auf die Muskelsubstanz selbst. Dass in unseren Versuchen allmählich auch die Erregbarkeit des physostigminisirten Muskels abnahm, kann natürlich nicht wundernehmen: dies ist aber nicht etwa eine Wirkung des Physostigmin; im Gegentheil, das letztere verzögert die unter solchen Verhältnissen unvermeidliche geringe Abnahme der Muskelerregbarkeit um ein Erhebliches, nachdem es anfänglich eine Zunahme derselben bewirkt hat.

Wir theilen zum Belege folgende Versuche mit:

a) Zwei gleich grosse Esculenten. Die Musculatur der Oberschenkelextensoren wird freigelegt und in der oben angegebenen Weise derjenige schwächste Inductionsstrom aufgesucht, dessen Oeffnung eine eben noch sichtbare Zuckung der Muskeln auslöst. Die Zahlen geben den Abstand der Inductionsrollen in Centimetern an, gewähren also den Maassstab für die Stärke der dazu erforderlichen Ströme. (Grove'scher Becher. Dubois'scher Schlitten. Der Inductionsschlag wird durch eine Unterbrechungsvorrichtung mit Schlüssel und Quecksilbernäpfchen bewirkt.)

	I.	II.
Normale Zuckungsgrenze:	40 ¹ / ₂	40 Ctm.
Dem Frosch No. I. werden 8 Mgm. Phys. sulph. injic.		
5 Minuten nach der Injection	45	40 "
10 " " " "	49	40 "
15 " " " "	55	38 "
20 " " " "	60	37 "
30 " " " "	48	35 "
40 " " " "	42 ¹ / ₂	35 "
Versuch beendet.		

b) Zwei mittelgrosse Esculenten. Versuchsanordnung wie oben; aber beide Versuchsfrösche curarisirt.

	I.	II.
Zuckungsgrenze	34	37 ¹ / ₂ Ctm.
Dem Frosch No. I. werden 8 Mgm. Phys. sulph. injic.		
5 Minuten nach der Injection	38	37 "
10 " " " "	43	37 "
15 " " " "	38	35 "
18 " " " "	38	31 "
20 " " " "	37 ¹ / ₂	30 "
Versuch beendet.		

Wir lernen also im Physostigmin ein Mittel kennen, welches die quergestreiften Muskeln des Frosches in sehr interessanter Weise zu beeinflussen und in dieser Wirkung sich den muskellähmenden Substanzen entgegengesetzt zu verhalten scheint. Es ist bisher kein Körper bekannt gewesen, welcher den Muskel in derartiger Weise verändert. Wie sich nun unter dem Einflusse eines solchen muskel-erregenden Agens die mechanische Arbeitsleistung des Muskels gestaltet, in welcher Weise die Ermüdungscurve des Muskels dadurch Abänderungen erleidet u. s. w., das zu untersuchen, wird weiter von hohem Interesse sein. Wir haben vorläufig noch darauf verzichtet, diese Fragen in den Kreis unserer Untersuchungen zu ziehen; dieselben standen dem Zweck unserer Arbeit zunächst ferner; doch wird die Discutirung derselben voraussichtlich den Inhalt einer weiteren Mittheilung bilden.

Dass dem Physostigmin eine Wirkung auf den Froschmuskel selbst in dem besprochenen Sinne zukomme (von der Angabe, dass das Calabargift den Froschmuskel lähme, sehen wir hier ab), ist eine Annahme, welche in der Literatur, unseres Wissens, nur an einer Stelle sich findet: nämlich in der Abhandlung von Martin Damourette (119), auf welche wir bei Besprechung der Pupillenwirkung des Physostigmin noch zurückkommen.

An dieser Stelle mögen einige Bemerkungen Platz finden, betreffend das Resultat unserer Untersuchungen über Substanzen, welche analog der oben beschriebenen Wirkung des Physostigmin den Muscarinstillstand des Froschherzens nicht dadurch aufheben, dass sie die Vagusendigungen lähmen, sondern dadurch, dass sie einen Reiz auf das Froschherz ausüben.

Zunächst wurde in dem Campher ein solches Mittel gefunden. Untersuchungen über die Wirkung des Camphers auf das Froschherz hat bisher nur Heubner¹⁾ veröffentlicht, und als Resultat derselben die Annahme bezeichnet, dass der Campher ein Reizmittel für das Froschherz sei. Unsere Beobachtungen über die Wirkung des Camphers an Fröschen sind folgende: Bringt man Frösche unter eine Glocke, an deren Wänden sich Campher in fein vertheiltem Zustande (durch Verdunsten einer ätherischen Lösung) befindet, so beobachtet man anfänglich eine Erregung der Thiere, die sich in Unruhe, Umherspringen u. s. w. äussert; bald aber werden die Bewegungen träge, und allmählich bildet sich ein vollständiger Lähmungszustand aus, der augenscheinlich von einer Wirkung des Camphers auf centrale motorische Apparate abhängt. Convulsionen treten nicht ein (während bekanntlich bei Säugethieren der Campher sehr heftige epileptiforme Convulsionen verursacht), dagegen starkes fibrilläres Muskelzucken. Die Muskeleerregbarkeit ist nicht vermindert, die Reflexerregbarkeit, anfangs etwas erhöht, nimmt später mehr und mehr ab. Die Athmung sistirt bald. Legt man jetzt das Herz frei, so nimmt man wahr, dass dasselbe mit dunklem Blute gefüllt ist und sehr kräftig pulsirt, wobei die Frequenz meist etwas erhöht ist, während durch grössere Dosen Campher eine Verminderung derselben eintritt. In diesem Zustande bewirkt Muscarin oder künstliche Vagusreizung keinen Herzstillstand, umgekehrt wird der Muscarinstillstand des Froschherzens durch Campher aufgehoben. Die Art der Aufhebung ist dabei

1) Archiv f. Heilkunde. XI. 1870. S. 334.

die gleiche, wie wir sie oben beim Muscarin geschildert haben, langsam und allmählich, und die Herzaction wird nicht zur normalen Frequenz und Intensität zurückgeführt. Letzteres aber erreicht man sofort, wenn man noch etwas Atropin applicirt. Bei Fröschen, die mit Campher vergiftet, bewirken Vagus- und Sinusreizung nur noch eine Verlangsamung, keinen Stillstand der Herzaction. Uebrigens verhalten sich Campher und Physostigmin bei Fröschen auch in ihrer Wirkung auf das centrale Nervensystem sehr analog.

Die Wirkung des Camphers auf das Froschherz mögen folgende Versuche illustriren:

a) Mittelgrosse Esculenta. Herz gefenstert.				
Zeit.	Pulse in 15 Sekunden.			
4 h 20 m	10	10	9	10
4 h 21 m	10	10	9	10
4 h 22 m	Injection einiger Tropfen Muscarin-Lösung.			
4 h 30 m	Completer diastolischer Stillstand.			
4 h 46 m	Stillstand hat unverändert angedauert. Frosch wird unter die Campher-Glocke gesetzt.			
4 h 47 m	Erste Contraction des Ventrikels.			
4 h 48 m	1	1	1	1
4 h 49 m	2	2	2	2
4 h 50 m	3	2	3	3
4 h 52 m	3	4	3	3
4 h 54 m	5	5	5	6
4 h 56 m	6	7	7	7
4 h 57 m	7	7	7	7
4 h 59 m	7	7	7	7
5 h 3 m	7	7	7	7
Die Contraktionen der Vorhöfe sind sehr schwach.				
5 h 4 m	Ein Tropfen Atropin-Lösung wird injicirt.			
5 h 5 m	—	—	7	7
5 h 6 m	7	7	8	7
5 h 7 m	8	8	8	8
5 h 8 m	9	9	9	9
5 h 9 m	10	10	9	10
5 h 10 m	9	10	10	10
5 h 11 m	10	10	10	10

Vorhöfe contrahiren sich kräftig.

Versuch beendet.

b) Mittelgrosse Esculenta. Herz gefenstert. Linker Vagus freigelegt. Reizung desselben mit Inductionsstrom (Bunsen'sches Zink-Kohle-Element) bei 19 Ctm. R.-A. bewirkt diastolischen Herzstillstand von mehreren Sekunden Dauer.

Zeit.	Pulse in 15 Sekunden.			
	10	10	10	10
11 h 31 m	Injection von 0,05 Campher in Emulsion.			
11 h 32 m	10	10	10	10

Zeit.	Pulse in 15 Secunden.			
11 h 33 m	10	10	10	10
11 h 35 m	10	11	10	10
11 h 36 m	Vagusreizung bei 19 Ctm. R.-A. bleibt völlig ohne Einfluss.			
11 h 37 m	Vagusreizung bei 15 Ctm. R.-A. bleibt wirkungslos.			
11 h 38 m	10	10	11	10
11 h 39 m	Vagusreizung bei 10 Ctm. R.-A. bewirkt keinen Herzstillstand.			
12 h 4 m	9	9	8	9
Vagusreizung bei maximalen Strömen bewirkt keinen Stillstand.				

Der Campher hebt also den Muscarinstillstand ebenfalls dadurch auf, dass er einen Reiz auf das Froschherz ausübt. In dieser Richtung scheint nun auch eine grössere Anzahl von Substanzen aus der aromatischen Gruppe dem Campher analog zu sein. Mit positivem Erfolge wurden in dieser Hinsicht untersucht: das Phenylglykokoll, das schwefelsaure Anilin, der Monobromcampher, das Ol. Arnic. cryst. und das Cumarin.

Alle diese Substanzen heben den Muscarinstillstand auf; nur die Intensität der Wirkung ist eine verschiedene. Fibrilläre Muskelzuckungen werden namentlich durch die beiden erstgenannten Substanzen in sehr ausgesprochener Weise hervorgerufen.

In Bezug auf das Cumarin hat Köhler¹⁾ in jüngster Zeit angegeben, dass bei Fröschen, welche damit vergiftet wurden, Vagus- und Sinusreizung erfolglos bleiben. Dies stimmt mit dem Obigen völlig überein; nur möchten wir bezweifeln, ob es sich dabei, wie Köhler annimmt, um Lähmung der Vagusendigungen handelt, oder ob nicht auch hier die gleichen Ursachen, wie beim Physostigmin und beim Campher obwalten.

Endlich wurde von uns nach der nämlichen Richtung hin das Guanidin geprüft, welches nach den Mittheilungen von Gergens und Baumann²⁾ bei Fröschen ausser seiner Wirkung auf das centrale Nervensystem sehr heftige Muskelzuckungen fibrillärer Art verursacht. G. und B. nehmen an, dass das Guanidin die intramusculären Nervenendigungen erzeuge, weil Curare jene Muskelzuckungen augenblicklich aufhören lässt, während Durchschneidung der motorischen Nerven nichts an denselben ändert. Wir konnten die genannte Wirkung des Guanidins mit einem von unserem Collegen Baumann uns gütigst überlassenen Präparate völlig bestätigen und fanden ausserdem, dass auch das Guanidin den Muscarinstillstand in ähnlicher Weise wie das Physostigmin aufhebt, und dass Vagusreizung bei den mit Guanidin vergifteten Fröschen

1) Medicin. Centralbl. 1875. S. 867 u. 881.

2) Pflüger's Archiv. Bd. XII. S. 205.

keinen Herzstillstand verursacht. Dass es sich bei dieser Wirkung nicht um Lähmung der Vagusendigungen handelt, lässt sich auch hier sicher nachweisen; denn erstens gelingt es bei Guanidinvergiftung durch Vagusreizung mit sehr starken Strömen bisweilen einen incompleten Stillstand, stets jedoch Verlangsamung der Herzaction zu erzeugen, und sodann erzielt man im Beginne der Aufhebung des Muscarinstillstandes, wenn die Herzaction noch schwach, aber bereits regelmässig ist, durch Vagusreizung noch Herzstillstand. Hier überwiegt also die Erregung der Hemmungsnerven noch den auf das Herz ausgeübten Reiz.

Zwischen der Wirkung des Physostigmin und des Guanidin bei Fröschen zeigen sich aber folgende Unterschiede: das Guanidin verursacht sehr starke fibrilläre Muskelzuckungen, bei den mit Physostigmin vergifteten Fröschen sind dieselben inconstant, und, wenn vorhanden, schwach. Ferner gelang es uns nicht, den durch Guanidin aufgehobenen Muscarinstillstand durch muskellähmende Substanzen wieder herzustellen, was beim Physostigmin stets gelingt. Es ist daher wohl denkbar, dass das Physostigmin die Muskelsubstanz selbst, das Guanidin die im Muskel gelegenen nervösen Elemente, im Herzen das musculomotorische Centrum, erregt.

Interessant ist, dass, soweit bisher bekannt, alle die Substanzen, denen Wirkungen auf periphere, motorische Apparate zukommen, zugleich auch auf das centrale Nervensystem einwirken. Die bezüglichlichen Wirkungen des Physostigmin und des Camphers sind bekannt, die des Guanidin von Gergens und Baumann (l. c.) beschrieben. Aber auch die muskellähmenden Substanzen scheinen sämtlich in Beziehung zu gewissen central gelegenen nervösen Apparaten zu stehen. Wir erinnern in dieser Hinsicht an das Theïn einerseits und an die muskellähmenden Stoffe, welche nicht zugleich Todenstarre machen, wie Saponin, Apomorphin etc. etc. andererseits. Freilich lässt sich nach dem bisherigen Stande unseres Wissens nicht angeben, ob dies Zusammen treffen ein „zufälliges“ ist, oder ob wirklich irgend ein Causalnexus zwischen diesen beiden Gruppen von Wirkungen besteht.

Nach den am Frosche gemachten Erfahrungen musste es wahrscheinlich werden, dass auch bei Säugethieren ausser der Wirkung auf nervöse Apparate noch musculöse Organe durch das Phy-

sostigmin afficirt würden. Dies war um so mehr anzunehmen, als, wie bereits erwähnt, in dem äusseren Wirkungsbilde, welches das Physostigmin bei den verschiedenen Säugethierspecies hervorruft, ein Symptom, welches bei Fröschen nicht so constant und nicht so intensiv auftritt, besonders ins Auge fällt: nämlich heftige fibrilläre Zuckungen sämmtlicher Körpermuskeln.

Dieses Symptom findet sich in der Literatur mehrfach beschrieben, z. B. Fraser (87), Laschkewitsch (81), Röber (90) u. A.; die Zuckungen können in der That so hochgradig werden, dass sie bisweilen wohl mit Krämpfen verwechselt und als solche beschrieben sein mögen. Auch die Angabe, dass das Calabargift krampfartige Contractionen in gewissen Muskelgebieten, z. B. den Bronchial-, Glottis- und Venenmuskeln, hervorruft, findet sich in der Literatur an mehreren Orten, z. B. Bauer (78), Westermann (82).

Fraser (87) nimmt an, dass das Calabargift in kleinen Dosen die Substanz des quergestreiften Säugethiermuskels errege.

Es ist von vornherein verständlich, dass sich der Nachweis einer Veränderung des quergestreiften Muskels bei Säugethiern nicht so direct führen lässt, als uns dies bei Fröschen möglich war.

Was zunächst den Herzmuskel der verschiedenen Säugethierspecies betrifft, so beobachtet man, dass das reine Physostigmin durchaus keine deletäre Wirkung auf denselben ausübt: selbst sehr grosse Dosen des Giftes rufen keine Lähmung des Herzens, nicht einmal eine Abschwächung der Herzaction hervor. Daher erklärt es sich, dass das Leben der Thiere selbst bei kolossalen Dosen des Giftes keineswegs gefährdet ist, wenn vorher künstliche Respiration eingeleitet wurde, und dass, wenn Letzteres nicht geschah, das Herz noch längere Zeit nach Sistirung der Athmung unverändert fortschlägt.

Die Veränderungen, welche das Physostigmin auf dem Gebiete der Circulation hervorbringt, machen sich nach zwei Richtungen hin geltend: wir beobachten eine Steigerung des Blutdruckes und eine Abnahme in der Frequenz der Herzschläge. Was die erstere betrifft, so wird sie, sowohl bei Hunden als bei Katzen, an welchen Thieren wir die bezüglichen Versuche anstellten, schon durch einige Milligramm des Giftes hervorgerufen. Ganz kleine Dosen (1 Mgm.) bringen keine Drucksteigerung hervor; dieselben bewirken bisweilen eine geringe Abnahme des Blutdruckes, auf welche wir später zurückkommen. Die durch Physostigmin bedingte Drucksteigerung ist nicht etwa abhängig von den heftigen Bewegungen, welche das vergiftete Thier ausführt, ebensowenig auch von den Störungen, welche die Respiration durch das Gift erleidet; denn sie tritt auch ein, nachdem jede

Bewegung der Thiere durch starke Curarisirung beseitigt und künstliche Respiration eingeleitet ist. Die Drucksteigerung kann ferner nicht abhängig sein von einer Wirkung auf die Hemmungsnerven; denn sie kommt sowohl nach vorgängiger Durchschneidung der Vagi als auch nach geschehener Atropinisirung zu Stande. Ebenso wenig kann dieselbe auf einer Veränderung des Gefässnervencentrums oder der Gefässmusculatur beruhen; denn sie kommt ebenso gut zur Erscheinung, nachdem das vasomotorische Centrum völlig gelähmt oder nachdem der Einfluss Seitens der peripheren Gefässe durch Aortenklamme so gut wie beseitigt worden ist. Die durch das Gift bedingte Erhöhung des Seitendruckes in den Arterien muss demnach auf einer Vermehrung der Herzenergie beruhen, indem entweder das excitomotorische Herzcentrum oder der Herzmuskel selbst durch das Gift erregt werden. Welches von beiden letzteren den Angriffspunkt für die Giftwirkung bildet, das lässt sich hier selbstverständlich nicht mit Sicherheit entscheiden. Die Steigerung der Herzenergie macht sich häufig auch durch eine Zunahme in der Höhe der Einzelcurve geltend.

Ueber die Technik der Blutdruckversuche, in welchen wir die obigen Fragen zur Entscheidung zu bringen suchten, brauchen wir hier nichts mehr beizufügen, da die Methode hinlänglich bekannt und häufig genug beschrieben ist. Wir bemerken nur, dass die Versuche an einem durch Maschinenkraft in Bewegung gesetzten grossen Ludwig'schen Kymographion und mit Zuhülfenahme der in der Neuzeit an den bezüglichlichen Apparaten geschehenen Verbesserungen ausgeführt wurden. Auch die für die künstliche Respiration bestimmte Vorrichtung wurde durch die Maschine in Bewegung gesetzt. Die oben erwähnte Lähmung des vasomotorischen Centrums wurde durch Einführung von Chloral in die Vene des Versuchstieres bewerkstelligt. Es tritt hierbei schliesslich ein Zustand ein, in welchem der arterielle Druck fast auf Null gesunken ist, während die Herzcontractionen mit ungeschwächter Kraft vor sich gehen.¹⁾ Ist dieser Zeitpunkt erreicht, so kann man sicher sein, dass das Gefässnervencentrum total unerregbar geworden ist, was sich dadurch beweisen lässt, dass keine Erhöhung des Blutdruckes eintritt, wenn man durch Abschneidung der Luftzufuhr Erstickung des Thieres herbeiführt. Man erreicht also den gewünschten Zweck durch diese Versuchsanordnung auf bequemere und sichrere Weise, als durch Rückenmarkdurchschneidung.

¹⁾ Vgl. die Abhandlung von Mering (dieses Archiv Bd. III. S. 185 und die darin enthaltenen Abbildungen).

Während, wie wir sahen, bei Fröschen nach geschehener Physostigminvergiftung Vagusreizung keinen Herzstillstand mehr veranlasst, ist bei Säugethieren die Reizung des Vagus, selbst nach sehr grossen Dosen des Giftes, von ihrem gewöhnlichen Effecte begleitet und es zeigt sich nach dieser Richtung überhaupt keine Abweichung vom normalen Verhalten, namentlich auch keine Zunahme der Erregbarkeit der Hemmungsnerven. Auch diese Thatsache spricht dafür, dass das Erfolgloswerden der Vagusreizung bei Fröschen nicht auf einer Lähmung des Vagus oder seiner Endigungen beruht; denn in diesem Falle würde das Physostigmin höchst wahrscheinlich auch auf den Säugethiervagus nicht ohne Einfluss bleiben. Weiter aber deutet jene Thatsache darauf hin, dass die Vermehrung der Herzenergie durch Physostigmin bei Säugethieren nicht hochgradig genug ist, um dem durch künstliche Reizung gesteigerten Einfluss der Hemmungsorgane das Gegengewicht zu halten.

Ausser der Blutdrucksteigerung bewirkt das Physostigmin, wie wir oben sahen, auch eine Abnahme der Pulsfrequenz, ein Symptom, welches wir schon am Froschherzen kennen lernten. Bei Säugethieren wird diese Abnahme niemals sehr bedeutend, sie zeigt sich aber bereits nach sehr kleinen Dosen, welche letztere sonst am Herzen keine Veränderung hervorbringen. Auch hier ist die Frage, welches die Ursachen dieser Verlangsamung sind, nicht mit voller Sicherheit zu beantworten. Nur so viel lässt sich sagen, dass es sich dabei nicht um eine Reizung der Hemmungsnerven handelt; denn die Verlangsamung tritt auch ein, nachdem der Einfluss der Hemmungsnerven durch Atropin oder Curare völlig ausgeschaltet worden ist. Von der durch Physostigmin bedingten Drucksteigerung ist die Pulsverlangsamung ebenfalls unabhängig. Am wahrscheinlichsten ist daher die Annahme, dass die Lähmung im Gebiete des centralen Nervensystems, namentlich des Gefässnervencentrums, eine Veränderung in dieser Richtung verursacht: möglich auch, dass eine Lähmung herzbeschleunigender Nerven hierbei im Spiele ist, eine Annahme, welche sich in der Literatur bereits findet [Fraser (l. c.) Roeber (90)]. Die Thatsache, dass die Verlangsamung nach der ersten Injection des Giftes am bedeutendsten ist, während die folgenden Injectionen selbst in weit grösserer Dosis nur noch eine geringe oder auch keine Verlangsamung mehr bewirken, sowie der Umstand, dass die Verlangsamung überhaupt keine sehr hochgradige ist, stimmen mit jener Annahme überein.

An der Wirkung, welche das Physostigmin auf das centrale Nervensystem ausübt, nimmt augenscheinlich auch das Gefäss-

nervencentrum Theil, dessen Erregbarkeit ebenfalls vermindert wird. Daher kommt es, dass kleine Dosen des Giftes ein geringes Sinken des Blutdruckes veranlassen, und dass, wenn man von vornherein eine grössere Dosis injicirt, der durch Vermehrung der Herzenergie bedingten Steigerung des Druckes eine geringe Abnahme desselben folgt. Eigenthümlich ist, dass das Physostigmin, wie es den durch Chloral bedeutend reducirten Blutdruck erhöht, zugleich auch die durch Chloral verminderte Frequenz der Herzschläge steigert, in diesem Falle also Pulsbeschleunigung verursacht. Wir theilen in Folgendem die Resultate einiger Blutdruckversuche in Kürze mit:

a) Kleiner junger Hund.		
Zeit.	Pulse in 10 Secunden.	Blutdruck in Mm. Hg.
4 h 52 m	18	153
4 h 53 m	Injection von 1 Mgm. Phys. sulph. in die Jugularvene.	
	15	151
4 h 54 m	14	149 ^{1/2}
	Beide Vagi werden doppelt unterbunden und durchschnitten. Reizung des rechten peripheren Vagusstumpfes bei 15 Ctm. R.-A. macht Herzstillstand.	
5 h 8 m	31	131
5 h 9 m	Injection von 2 Mgm. Phys. in die Vene.	
5 h 10 m	22	162
	Es beginnen sehr heftige fibrilläre Zuckungen. Das Thier wird stark curarisirt. Zuckungen lassen allmählich nach.	
5 h 14 m	42	36
	Reizung des rechten periph. Vagusstumpfes bei 15 Ctm. R.-A. macht Herzstillstand.	
5 h 16 m	40	35
	Injection von 2 Mgm. Phys.	
5 h 17 m	42	57
5 h 18 m	Injection von 1 Mgm. Phys.	
5 h 19 m	38	60
	Reizung des rechten periph. Vagusstumpfes bei 15 Ctm. R.-A. macht Herzstillstand.	
5 h 24 m	34	47
	Injection von 4 Mgm. Phys.	
5 h 25 m	33	72
	Aortencompression steigert den Blutdruck nicht weiter.	
5 h 38 m	31	40
	Injection von 5 Mgm. Phys.	
5 h 39 m	31	50
5 h 40 m	Injection von Atropin in die Vene.	
5 h 42 m	38	21
	Injection von 7 Mgm. Phys.	
5 h 43 m	33	42
	Der Versuch wird aufgegeben; das Herz schlägt noch unverändert weiter.	

b) Mitteltgrosser Hund.

Zeit.	Pulse in 10 Sekunden.	Blutdruck in Mm. Hg.
3 h 32 m	14	90
3 h 33 m	Injection von 5 Mgm. Phys. sulph. in die Vene.	
3 h 34 m	13	146
3 h 35 m	Heftige fibrilläre Zuckungen aller Muskeln beginnen. Respiration ungemein beschleunigt; die Feder schreibt nur die Respirationsbewegungen auf.	
	Heftige Erstickungskrämpfe, während der Blutdruck bis 240 steigt. Das Thier wird stark curarisirt, worauf die Krämpfe sofort aufhören, während die fibrillären Zuckungen noch längere Zeit andauern.	
3 h 45 m	19	70
3 h 46 m	Injection von 5 Mgm. Phys.	
3 h 47 m	18	120
3 h 48 m	16	95
3 h 50 m	17 ¹ / ₂	86
	Injection von Atropin.	
3 h 52 m	30	38

Der Versuch wird aufgegeben. Nachdem die Respiration schon längst unterbrochen und sodann nochmals 6 Mgm. Phys. injicirt, schlägt das Herz nach Oeffnung des Thorax noch längere Zeit sehr regelmässig und mit kräftigen Contractionen fort.

c) Grosse Katze.

Zeit.	Pulse in 10 Sekunden.	Blutdruck in Mm. Hg.
3 h 11 m	41	147
	Injection von ¹ / ₂ Mgm. Phys. sulph.	
3 h 13 m	36	133
	Injection von 1 Mgm. Phys.	
3 h 15 m	26	148
	25	168
	Starke fibrilläre Muskelzuckungen beginnen. Das Thier wird stark curarisirt. Die Zuckungen halten anfangs mit grosser Intensität an, schwinden aber allmählich.	
3 h 24 m	42	62
	Injection von 10 Mgm. Phys.	
	39	86
3 h 25 m	Compression der Aorta.	
	42	105
3 h 26 m	Injection von 10 Mgm. Phys., während weiter comprimirt wird.	
	40	133
	Compression wird aufgehoben. Injection von 0,25 Chloralhydrat.	
3 h 31 m	26	33
	Injection von 0,25 Chloral.	
3 h 34 m	23	18
	Injection von 10 Mgm. Phys.	

Zeit.	Pulse in 10 Sekunden.	Blutdruck in Mm. Hg.
3 h 35 m	34	43
	Injection von 0,25 Chloral.	
3 h 37 m	27	13
	Injection von 7 Mgm. Phys.	
3 h 41 m	35	29
	Injection von 0,5 Chloral.	
3 h 43 m	6	10
	Injection von 4 Mgm. Phys.	
3 h 45 m	17	20
	Versuch beendet.	

Die Veränderungen, welche das Calabargift auf dem Gebiete des Circulationssystems hervorbringt, bilden den Gegenstand zahlreicher Untersuchungen; wir begegnen aber aus den schon mehrfach erörterten Gründen auch auf diesem Punkte ebenso zahlreichen Differenzen und Widersprüchen. Besonders finden wir an mehreren Orten die Angabe, das Calabargift bedinge in grösseren Dosen Schwächung der Herzaction, Lähmung des Herzens oder seines excitomotorischen Centrums und führe dadurch den Tod herbei [vgl. Fraser (30 u. 87), Laschkewitsch (81), Tachau (71), Westermann (82), Röber (90)].

Die Frage, worin bei der Calabarvergiftung die Todesursache zu suchen sei, hat, wie wir bereits oben erwähnten, zu Controversen in der Literatur geführt. Die oben genannten Forscher wollten dieselbe entweder direct auf die Veränderungen der Herzaction zurückführen, oder doch von den letzteren die Respirationsstörungen abhängig sein lassen. Schon Harley (31), (welcher die Respirationsstörungen auf Lähmung der Respirationsnerven zurückführte), namentlich aber Bauer (78) und nach ihm Bezold und Götz (84) gebührt das Verdienst, hervorgehoben zu haben, dass nicht Herz-, sondern Respirationslähmung die Todesursache ist. Wie wir sehen, bewirkt das reine Physostigmin selbst in sehr grossen Dosen nicht einmal eine Abschwächung der Herzaction und es lässt sich in der That leicht nachweisen, dass nur die directen, von einer Herzalteration völlig unabhängigen Veränderungen der Respiration hier als Todesursache anzusehen sind. Die absolut günstige Wirkung der künstlichen Respiration, auf welche bereits Tachau (71) hinwies, sowie die constant zu beobachtende Thatsache, dass nach völliger Sistirung der Athmung das Herz noch längere Zeit mit ungeschwächter Kraft fortschlägt, sprechen deutlich genug. Jene Angaben von einer primären Herzlähmung lassen sich wieder nur auf die Anwendung unreiner Präparate zurückführen.

Die durch das Calabargift bewirkte Blutdrucksteigerung als Ausdruck einer Erhöhung der Herzenergie, wurde namentlich von Bezold und Götz (84 und 94), später auch von anderen Autoren, z. B. von

Köhler (109) beobachtet. Erstere wiesen nach, dass die Drucksteigerung auch nach Durchschneidung des Halsmarkes und der Splanchnici zu Stande komme. Dass die Drucksteigerung bei durchschnittenem Vagus bedeutender sei, als bei intactem, wie Bezold und Götz (l. c.) angeben, konnten wir nicht sicher bestätigen; dagegen konnten wir auch constataren, wie bereits erwähnt, dass in gewissen Fällen die Steigerung des Druckes von einem geringen Sinken desselben gefolgt ist, wobei dann jede weitere Injection einer genügenden Dosis des Giftes wieder regelmässig eine neue Drucksteigerung verursacht.

Die Verlangsamung der Herzaction durch das Calabargift wird ziemlich übereinstimmend von allen Beobachtern angegeben, jedoch auf sehr verschiedene Weise gedeutet. Die Einen schoben dieselbe auf die Lähmung des Herzmuskels, seines excitomotorischen Centrums oder der sympathischen Beschleunigungsnerven [vgl. Tachau (71), Röber (90), Fraser (87)]. Tachau wies darauf hin, dass jene Verlangsamung unabhängig von den Vagis sei. Nachdem jedoch schon Lenz (69), sowie Bezold und Götz (l. c.) die Anschauung, das Calabargift erregte die Vagusenden, ausgesprochen hatten, fand dieselbe namentlich durch die Arbeit von Arnstein und Sustschinsky (85 und 95) ziemlich allgemeine Verbreitung. Die genannten Forscher gaben an, dass das Calabargift auf das excitomotorische Centrum des Herzens keine oder nur geringe Einwirkung besäße, dagegen die Endigungen des Vagus im Herzen heftig erregte, in scharfem Antagonismus zum Atropin stände, ja sogar die Erregbarkeit der durch Atropin gelähmten Vagusendigungen wiederherzustellen vermöge. Diese Anschauung schien durch die Untersuchungen von Fraser (105), Schiff (106), Köhler (109) (Antagonismus zu dem ebenfalls die Vagusendigungen lähmenden Saponin) u. A. ihre Bestätigung zu finden. Fraser namentlich versuchte zu zeigen, dass das Calabargift in gewisser Dosirung bei Atropinvergiftung geradezu lebensrettend wirke, und Kleinwächter (123) theilte Fälle mit, in welchen sich die therapeutische Anwendung des Calabars bei Atropinvergiftung als günstig erwiesen hatte. Die Versuche von Fraser verlangen um so mehr Berücksichtigung, als er der einzige von den genannten Forschern ist, welcher sich zu seinen Untersuchungen, abgesehen von dem Calabarextracte, auch eines nach der Methode von Hesse (22) von ihm selbst dargestellten Physostigmin-Präparates bediente.

Wenn wir uns die oben beschriebenen Wirkungen, welche das Physostigmin auf das Herz und Circulationssystem ausübt, vergegenwärtigen, wird es uns leicht sein, darüber ins Klare zu kommen, wodurch der vermeintliche Antagonismus in der Herzwirkung des Physostigmin und Atropin vorgetäuscht wird. Wir sahen, dass gewisse Veränderungen der Herzaction durch das Physostigmin auch in dem Falle zu Stande kommen, wenn das Herz vorher atropinisiert wurde, und zwar sind es namentlich Verlangsamung und Kräftigerwerden der Herzschläge, demnach Veränderungen, welche den durch Atropin hervorgerufenen genau entgegengesetzt sind. Dass

dieselben aber auch am atropinisirten Herzen eintreten, liegt daran, dass das Physostigmin auf ganz andere Theile des Herzens einwirkt, als das Atropin. Würde das Physostigmin auch auf die Vagusendigungen wirken, und zwar dem Atropin entgegengesetzt, erregend statt lähmend, so könnten sich die Folgen der Physostigminwirkung am atropinisirten Herzen ebensowenig geltend machen, als sich an letzterem die Folgen der Muscarinwirkung zur Geltung bringen können, da die obige Annahme beim Muscarin in der That zutrifft. Die Folgen der Physostigminwirkung auf das Herz sind aber, wie wir sahen, denen der Atropinwirkung entgegengesetzt: die Veränderungen, welche die Herzaction durch Atropin erleidet, gehen demnach durch Physostigmin in das Gegentheil über, die Herzaction wird langsamer und kräftiger. Dennoch dürfen wir im Grunde dieses Verhältniss nicht mit dem Worte „Antagonismus bezeichnen, da wir diese Bezeichnung für solche Substanzen aufsparen müssen, welche auf ein und denselben Organtheil in entgegengesetztem Sinne einwirken (z. B. Atropin und Muscarin), was eben beim Atropin und Physostigmin nicht der Fall ist.

Es ist nun einleuchtend, wie das Physostigmin bei Atropinvergiftung in der That mitunter lebensrettend wirken kann: denken wir uns den Fall, dass bei einer Atropinvergiftung dem Organismus namentlich von Seiten der am Herzen hervorgebrachten Veränderungen Gefahr droht, so werden wir diese Gefahr durch Physostigmin zu vermindern im Stande sein, indem wir die Herzaction verlangsamen und kräftigen. Wir würden dasselbe durch Digitalin zu bewirken im Stande sein, aber das Physostigmin hat hier den grossen Vorzug vor dem Digitalin, dass es nicht, wie letzteres, den Herzmuskel nachträglich lähmt.

Aehnlichen Verhältnissen aber, wie am Herzen, werden wir auch an einigen anderen Organen begegnen, an welchen sich die Folgen der Physostigminwirkung auch in dem Falle geltend machen, wenn vorher atropinisirt wurde, und zwar ebenfalls aus dem Grunde, weil auch hier das Physostigmin auf ganz andere Theile des Organes einwirkt, als das Atropin. Zugleich sind auch an diesen Organen die Folgen der Physostigminwirkung denen der Atropinwirkung entgegengesetzt, da die Wirkung des ersteren auf diese Organe in einer Erregung, die des letzteren in einer Lähmung besteht. Auch hier ist also das Physostigmin im Stande, die durch Atropin gesetzten Veränderungen in das Gegentheil zu verwandeln, ohne dass von einem eigentlichen Antagonismus beider Gifte gesprochen werden darf. So ist es denn leicht verständlich, wie das

Physostigmin unter Umständen gegen gewisse Symptome der Atropinvergiftung günstig, und wenn gerade von Seiten dieser Symptome Gefahr für das Leben droht, auch lebensrettend wirken kann. Ein wirklicher Antagonismus beider Gifte ist vielleicht in Bezug auf ihre Wirkung auf gewisse Theile des centralen Nervensystems vorhanden, welche durch Atropin erregt, durch Physostigmin gelähmt werden. Auch in dieser Beziehung wäre demnach eine günstige Wirkung des Physostigmin bei Atropinvergiftung denkbar, indem ersteres die Erregbarkeit gewisser, im Gehirn etc. gelegener Centren herabsetzen und so die schädlichen Folgen einer abnormen Reizung derselben beseitigen könnte. Doch werden wir uns von dieser Wirkung nicht zu viel versprechen dürfen, einmal, weil die Lähmung dieser Centren bald gefährlicher werden dürfte, als ihre Erregung, und sodann, weil auch die Physostigminwirkung unter Umständen Erregungszustände im Gebiete dieser Centren zur Folge haben kann.

In Bezug auf die Herzwirkung des Physostigmin und Atropin liegt also ein wirklicher Antagonismus beider Gifte aus den genannten Ursachen nicht vor, und wenn einzelne Beobachter eine Restitution der Erregbarkeit der gelähmten Vagusenden durch Calabargift beobachtet haben wollen, so hat dies wohl daran gelegen, dass die durch Atropin bewirkte Lähmung der Vagusendigungen bei Kaninchen, an welchen fast ausschliesslich experimentirt wurde, bekanntlich schnell vorübergeht. Dieser Einwurf ist den Versuchen von Arnstein und Sustschinsky (85 und 95) auch bereits gemacht worden. Mit gleichem Rechte könnte man auch von einem „Antagonismus“ des Physostigmin und Chloralhydrats sprechen, weil der durch Chloral (durch Lähmung des Gefässnervencentrums) fast auf Null reducirte Blutdruck durch Physostigmin (durch Verstärkung der Herzenergie) wieder gesteigert wird. Ein solcher „Antagonismus“ ist auch bereits von Bennet (118) angenommen worden, welcher Letztere angibt, dass die Symptome der Calabarvergiftung durch Chloral so wesentlich afficirt werden, dass letzteres lebensrettend wirken kann. Zur Beurtheilung dieses „Antagonismus“ können wir auf die obige Auseinandersetzung verweisen.

Die Frage, ob es sich bei der Wirkung des Physostigmin auf das Säugethierherz ebenso wie beim Frosche um eine Muskelwirkung handelt, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden; auch in Betreff der Wirkung auf die übrigen quergestreiften Muskeln des Säugethieres lässt sich keine bestimmte Antwort auf jene Frage geben. Unter den Symptomen der Physostigminvergiftung bei den verschiedenen Säugethierspecies sind, wie wir sahen,

hochgradige fibrilläre Zuckungen sämtlicher Skelettmuskeln besonders auffallend. Die Annahme, dass wir es auch hier mit einer directen Reizung der Muskelsubstanz zu thun haben, hatte nach dem Bisherigen viel Wahrscheinlichkeit für sich. Auf periphere Apparate erstreckte sich jene Wirkung jedenfalls; denn Durchschneidung der Nervenstämmе, sowie complete Chloralnarkose änderte nichts an der Intensität der Zuckungen. Man könnte nun glauben, dass es sehr leicht sei, den Beweis, ob es sich um Reizung der Muskelsubstanz oder der intramusculären Nervenendapparate handelt, dadurch zu führen, dass man das Versuchsthier stark curarisirt und nun beobachtet, ob auch in diesem Falle die Muskelzuckungen sich einstellen. Unsere bezüglichlichen Versuche ergaben aber, dass bei vorsichtiger aber completer Curarevergiftung Physostigmin zwar fibrilläre Muskelzuckungen hervorrief, dass dieselben aber allmählich völlig aufhörten. Aus diesem Resultate lässt sich nach keiner Richtung hin ein sicherer Schluss ziehen; denn wir wissen nicht sicher, ob nicht das Curare schliesslich auch den Säugethiermuskel soweit afficirt, dass derselbe zwar seine Contractionsfähigkeit nicht einbüsst, aber doch träge und zur Leistung einer gesteigerten Thätigkeit unbrauchbar wird.

Die bisherigen Untersuchungen, welche die Frage, wie weit das Curare die Muskelfaser selbst verändert, zu ihrem Gegenstande haben, beziehen sich selbstverständlich nur auf den Froschmuskel, und lassen einen sicheren Schluss nach keiner Richtung hin zu. Kölliker und Pelikan¹⁾ fanden zwar, dass es stärkerer Inductionsströme bedarf, um den curarisirten Muskel zu erregen, Rosenthal²⁾ gibt an, dass bei gleich starken Inductionsströmen der unvergiftete Muskel früher zuckt, als der curarisirte, und auch Brücke³⁾ fand, dass der letztere durch Inductionsströme schwerer erregbar sei; aber die genannten Autoren halten jene Unterschiede nur für scheinbar, hervorgerufen durch die Entnervung des Muskels. Auch aus den Untersuchungen von Valentin⁴⁾ geht hervor, dass der curarisirte Muskel, wenigstens gegen gewisse Arten von Erregungsströmen, ein gegenüber dem normalen verändertes Verhalten zeigt, und dass in gewissen Fällen die Zuckungcurve des curarisirten Muskels von der des normalen erheblich abweicht. Pflüger und Bezold⁵⁾ geben an, dass die Zuckungcurve des curarisirten Muskels sich von der des normalen nicht unterscheidet, ebenso fand Frl. Farner⁶⁾

1) Verh. d. phys.-med. Ges. in Würzburg. 1858.

2) Moleschott's Unters. III. 185.

3) Ber. d. Wiener Akad. Cl. 2. Ab. 56. S. 594.

4) Pflüger's Arch. 1869. II. S. 518.

5) Arch. f. Anat. u. Phys. 1860. S. 168, 387.

6) Vgl. Hermann, Lehrb. d. exper. Toxikol. S. 304.

keinen Unterschied in der absoluten Kraft beider Muskeln und Röber¹⁾ fand sogar die Erregbarkeit des curarisirten Muskels gegen gewisse Reize erhöht, was er durch die stärkere Blutfülle desselben erklärt. Ebenso constatirt Valentin²⁾ in seinen Untersuchungen über die Pfeilgifte den Einfluss, welchen eine Veränderung des Blutreichthums auf die Muskel-erregbarkeit ausübt. Dagegen fanden Buchheim und Loos³⁾ die Zuckungcurve des curarisirten Muskels auf das Doppelte der normalen verlängert, was jedenfalls auf eine Veränderung des Muskels hinweist. Noch wahrscheinlicher aber ist es, dass der Säugethiermuskel durch die Curarevergiftung afficirt wird; namentlich die bedeutenden Veränderungen im Gebiete des Circulationssystems, welche dieses Gift hervorruft, werden schwerlich ohne Einfluss auf den Muskel bleiben.

In jedem Falle ist die Thatsache beachtenswerth, dass das Physostigmin noch fibrilläre Muskelzuckungen bewirkt, während gleichzeitig die Curarewirkung schon so weit vorgeschritten ist, dass die Reizung des Nervenstammes erfolglos bleibt. Ebenso beobachteten wir, dass, wenn zu gleicher Zeit fibrilläre Zuckungen und Erstickungskrämpfe durch Physostigmin hervorgerufen worden waren, die letzteren mit einem Schlage aufhörten, sobald das Thier curarisirt wurde, während die ersteren noch längere Zeit andauerten und erst allmählich schwanden. Aus diesen letztgenannten Thatsachen lässt sich übrigens umgekehrt der Beweis, dass das Physostigmin musculöse und nicht nervöse Apparate erregt, auch nicht mit Sicherheit führen, weil ja die Frage, ob das Curare wirklich die allerperiphersten Nervenapparate im Muskel lähmt, nicht mit voller Sicherheit entschieden ist, und immerhin die Möglichkeit offen bleibt, dass das Physostigmin nervöse Apparate im Muskel erregt, welche peripherer gelegen sind, als die, welche das Curare lähmt. Wir müssen demnach, was die Wirkung des Physostigmin auf die quergestreiften Muskeln des Säugethieres betrifft, zugestehen, dass die Frage, ob eine Affection der Muskelsubstanz selbst oder nervöser Apparate in derselben vorliegt, sich nicht sicher, wenn auch mit grosser Wahrscheinlichkeit zu Gunsten der ersteren entscheiden lässt.

In der Literatur findet sich an einigen Stellen die Annahme, das Calabargift erzeuge anfangs die Endigungen der motorischen Nerven, um dieselben sodann zu lähmen. — Röber (90); Harley (65) vergleicht die Calabarwirkung mit der des Curare und Coniin. — Dass eine Lähmung der Nervenendigungen nicht stattfindet, wurde bereits oben auseinandergesetzt. Fraser (87) erklärt, wie bereits erwähnt wurde, die heftigen fibrillären Zuckungen der Säugethiermuskeln durch die Annahme, dass das Calabargift in kleinen Dosen die Substanz der letzteren erregt.

1) Arch. f. Anat. u. Phys. 1869. S. 440.

2) Pflüger's Archiv. 1868. I. S. 455.

3) Die pharmakol. Gruppe d. Curarins. In.-Diss. Giessen 1870. S. 8. f.

Wenn wir in Bezug auf die quergestreiften Muskeln des Säugethieres der Schwierigkeiten wegen, mit welchen die Untersuchung an denselben verknüpft ist, zu einem ganz klaren Resultate nicht gelangt sind, so lässt sich um so sicherer die Wirkung des Physostigmin auf gewisse glatte Muskeln des Säugethieres nachweisen, und es zeigt sich hierbei, dass dem Physostigmin die Bezeichnung eines muskelerregenden Mittels im Allgemeinen zugeschrieben werden muss. Wir haben dabei namentlich die Veränderung im Sinne, welche Pupille und Darm durch das Physostigmin erleiden.

Was die ersteren betrifft, so können wir uns kurz fassen, weil uns auf diesem Gebiete bereits ein französischer Autor, Martin Damourette (119), zuvorgekommen ist. Die Versuchsreihen an den Pupillen waren bereits beendet, als jener Forscher die seinigen, deren Ergebniss mit dem unsrigen übereinstimmt, publicirte. Da das Physostigmin die Pupille auch in dem Falle verengert, wenn die Endigungen des Oculomotorius zuvor durch Atropin gelähmt wurden, und da eine Lähmung des Dilatators mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, so muss das Physostigmin auf ein peripherer gelegenes Organ im Auge wirken, als das Atropin und dieses kann nur der Muskel selbst sein. Wir besitzen bekanntlich im Muscarin ebenfalls ein pupillenverengerndes Mittel, aber dasselbe ist nicht im Stande, auch die atropinisirte Pupille zu verengern, und die Wirkung des Muscarin wird durch Atropin völlig aufgehoben und in das Gegentheil verwandelt. Das Muscarin erregt demnach das nämliche Organ, welches das Atropin lähmt, die Endigungen des Oculomotorius, das Physostigmin hingegen ein peripherer gelegenes, den *Musc. sphincter* selbst. Dadurch, dass das Physostigmin auf ein anderes Organ im Auge einwirkt, als das Muscarin, erklären sich wohl auch gewisse Unterschiede in den Folgen der Wirkungen beider Gifte, welche aus den Beobachtungen von Krenchel (115) hervorgehen.

Ein zur Demonstrirung geeigneter Versuch bringt die verschiedene Wirkung der drei genannten Gifte auf die Pupille in sehr klarer und frappanter Weise zum Ausdruck: in das eine Auge einer Katze wird Atropin, in das andere Muscarin gebracht; nachdem nun die eine Pupille *ad maximum* dilatirt, die andere *ad minimum* contrahirt ist, wird in das atropinisirte Auge Physostigmin, in das muscarinisirte Atropin gebracht, und nach Verlauf einiger Zeit ist die vorher weite Pupille eng, die verengte weit geworden. Die Erklärung dafür ergibt sich nach dem Obigen von selbst. Da die Verengung der atropinisirten Pupille durch Physostigmin nicht so

zu Stande kommt, dass die Ursachen der Mydriasis beseitigt werden, sondern dadurch, dass ein Reiz auf den Muskel ausgeübt wird, dass also zu der bestehenden noch eine neue Wirkung hinzukommt, so tritt die Wirkung des Physostigmin am atropinisirten Auge relativ langsam ein (etwa im Laufe von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde), und es sind etwas grössere Dosen dazu erforderlich. Es ist hier also ein ganz analoger Fall, wie wir ihn bei der Aufhebung des Muscarinstillstandes am Froschherzen durch Physostigmin kennen gelernt haben. Auch dort wurde die Ursache des Stillstandes nicht beseitigt, aber durch den dauernden Reiz contrahirte sich der Muskel und zwar, wie dies beim Herzmuskel der Fall ist, rhythmisch. Auch dort geschah die Aufhebung des Stillstandes langsam und allmählich, und da die Wirkung des Muscarins bestehen blieb, so trat der Stillstand wieder ein, sobald der den Muskel treffende Reiz entfernt wurde.

Da durch das Atropin der M. sphincter selbst zunächst intact gelassen wird, so contrahirt er sich auf jeden Reiz, und auf den durch das Physostigmin gesetzten dauernden Reiz dauernd. Könnte man diesen Reiz wieder beseitigen, so müsste sich die Atropinwirkung wieder unverändert geltend machen.

Die Zahl der Untersuchungen, welche die Pupillenwirkung des Calabargiftes zu ihrem Gegenstande haben, ist eine sehr beträchtliche. Der grössere Theil der Beobachter nahm an, dass das Gift die Endigungen des Oculomotorius erzeuge, in welchem Falle es dem Muscarin gleich wirken müsste — z. B. Robertson (32), Gräfe (41), Grünhagen (42), Vintschgau (70), Engelhardt (96), Schiff (106), Rossbach (110) u. A. — Mehrere Beobachter aber, wie Robertson (l. c.), Gräfe (l. c.), Stellwag Carion, Fronmüller (67), Schiff (l. c.) und schliesslich Martin Damourette (119) geben an, dass auch die atropinisirte Pupille durch das Calabargift verengert werde, dass aber in diesem Falle die Verengung langsam und allmählich vor sich geht, und etwas grössere Dosen des Giftes dazu erforderlich seien. Ein anderer Theil der Beobachter aber — z. B. Fraser (30), Bernstein und Dogiel (79), Müller (97) u. A. — nehmen an, dass das Calabargift die Pupille durch Lähmung des Sympathicus (Dilatators) verengere. Sie stützen ihre Annahme darauf, dass künstliche Reizung des Sympathicus die calabarisirte Pupille meist nicht mehr zu erweitern vermöge. Diese letztere Beobachtung erklärt sich aber wohl ähnlich, wie die Thatsache, dass Vagusreizung am Herzen des mit Physostigmin vergifteten Frosches keinen Stillstand mehr erzeugt. Die Reizung des auf den Dilator wirkenden Nerven vermag in diesem Falle augenscheinlich den durch das Gift auf den M. sphincter selbst ausgeübten Reiz nicht zu überwinden. Uebrigens ist Sympathicusreizung auf die calabarisirte Pupille durchaus nicht in jedem Falle ohne Einfluss, wie zahlreiche Beobachtungen verschiedener Forscher beweisen.

Ganz ähnliche Verhältnisse, wie an der Pupille, ergaben sich

bei unseren Versuchen, welche die Darmwirkung des Physostigmin zu ihrem Gegenstande hatten.

Bekanntlich bewirkt das Calabargift, ähnlich dem Muscarin, heftige, bis zum starken Krampfe gesteigerte, peristaltische Bewegungen des ganzen Darmes, während durch Atropin der Darm gelähmt und jede peristaltische Bewegung beseitigt wird.

Diese Wirkung der Calabarbohne, welche, wie die Pupillenwirkung, in der That eine Wirkung des Physostigmin ist, wurde zuerst von Bauer (78) näher untersucht und beschrieben, nächst ihm von Westermann (82), Bezold und Götz (84 und 94) u. A. bestätigt und auf eine Reizung der in der Darmwand gelegenen Ganglien zurückgeführt.

Nach geschehener Atropinisirung ist bekanntlich das Muscarin nicht mehr im Stande, den Darm zu peristaltischen Bewegungen zu veranlassen: das Muscarin erregt also die nämlichen Theile der Darmwand, welche das Atropin lähmt, nämlich die gangliösen Elemente, da der Darmmuskel selbst vom Atropin zunächst nicht gelähmt wird. Das Physostigmin dagegen bewirkt nach unseren Versuchen jene heftige Darmperistaltik, resp. Darmkrampf, auch dann, wenn der Darm zuvor durch Atropin gelähmt wurde. Es muss demnach auch hier das Physostigmin auf ein peripherer gelegenes Organ, also augenscheinlich auf die Darmmuskeln selbst, erregend einwirken. Die Darmwirkung der drei genannten Gifte lässt sich auch hier durch eine bestimmte Versuchsanordnung in sehr schlagender Weise darlegen: man injicirt einer Katze zunächst Muscarin in eine Vene und lähmt sodann, nachdem der Darmkrampf seine Höhe erreicht hat, den Darm durch eine Injection weniger Milligramme Atropin. Jetzt bewirkt eine erneute Muscarininjection keine peristaltische Bewegung mehr, weil die Darmganglien, unter dem Einflusse des Atropin stehend, unerregbar geworden sind. Injicirt man aber jetzt Physostigmin (etwa 5 Mgr.), so tritt wieder die heftigste, bis zum Krampf des Darmes sich steigernde Peristaltik auf.

In sehr vollkommener Weise lässt sich die Darmwirkung des Physostigmin auch an gut chloralisirten Kaninchen beobachten: durch die krampfartige Contraction einzelner Partien gewinnt der Darm oft ein rosenkranzförmiges Aussehen. Die starke Peristaltik dauert meist noch lange Zeit nach dem Tode des Thieres an.

Die Anschauung, dass das Physostigmin ein „Strychnin“ für die Centren der nicht willkürlichen Bewegung sei [Bauer (78), Bezold und Götz (84 und 94)], müssen wir daher für eine nicht zutreffende halten, vielmehr betonen, dass das Physostigmin eine ganze Reihe musculöser Organe dadurch verändert, dass es auf die Muskelsubstanz selbst direct einwirkt.

Nach den Angaben von Bauer (l. c.) treten bei der Vergiftung mit Calabar krankhafte Contractionen auch in einigen anderen Muskelgebieten (Glottis-, Bronchial-, Venenmuskeln) auf. Die letztere Wirkung konnten wir bei Vergiftung von Katzen und Kaninchen mit Physostigmin an den Venen des Mesenterium bestätigen. Auch sonst nimmt man dabei vereinzelte Contractionen glatter Muskelfasern im Mesenterium wahr, so dass ein eigenthümliches Zittern und Zucken an zahlreichen Stellen des letzteren entsteht.

Was endlich die Wirkung des Calabargiftes auf die Speicheldrüsen betrifft, so geht aus den Untersuchungen von Heidenhain (108 und 114) hervor, dass dieselbe auch dann eintritt, wenn die Endigungen der Speicheldrüsenerven zuvor durch Atropin gelähmt wurden. Dass die Wirkung der Calabarbohne auf die Speicheldrüsen in der That eine Wirkung des Physostigmin ist, lässt sich mit Bestimmtheit nachweisen. Es hat hier also fast den Anschein, als ob die durch Atropin geraubte Erregbarkeit der Nervenendigungen durch Calabar restituirt wird. Wäre dies der Fall, so bliebe es unklar, warum nicht auch das Muscarin, welches bekanntlich die Endigungen der Speicheldrüsenerven heftig erregt, die Wirkung des Atropin beseitigt, was in der That nicht der Fall ist. Da sich ferner schwerlich annehmen lässt, dass ein durch ein Gift gelähmter Nervenapparat durch ein den nämlichen Apparat erregendes Gift wieder in Thätigkeit versetzt werden kann, so lange das lähmende Gift nicht aus dem Körper ausgeschieden ist, so ist es wohl wahrscheinlich, dass auch hier das Physostigmin auf peripherer gelegene Theile, auf das Drüsenparenchym selbst, einwirkt und dieses direct zur Thätigkeit veranlasst. Ueber die Zulässigkeit dieser Annahme müssten noch weitere Versuche entscheiden, doch dürfte der Beweis dafür voraussichtlich nicht leicht zu führen sein.

So haben wir denn zwei Hauptgruppen kennen gelernt, unter welchen sich die scheinbar so complicirten und mannigfaltigen Wirkungen des Physostigmin zusammenfassen lassen, zwei Hauptwirkungen, auf welche wir die verschiedenen Symptome der Physostigminvergiftung zurückführen können. Die Wirkungen unserer Substanz gestalten sich in hohem Grade eigenthümlich und rechtfertigen im vollem Maasse das Interesse, welches sich seit dem Tage der Entdeckung des Giftes an dasselbe geknüpft hat: nach der einen Richtung hin besteht die Wirkung in einer directen Lähmung, nach der anderen in einer directen Erregung: die erstere ist das centrale Nervensystem, die letztere eine, wie es scheint, grosse Anzahl musculöser Organe. Nur die erste Wirkung

macht das Physostigmin zu einer im hohen Grade lebensgefährlichen Substanz und verhindert es auch, die Muskelwirkungen für praktisch-therapeutische Zwecke, für welche sie sonst wohl geeignet sein möchten, in ausgedehnter Weise zu verwenden. Ausser der Pupillenwirkung, welche bereits mehrfach zu praktischen Zwecken angewendet wird, dürfte sich immerhin auch der Versuch rechtfertigen, von dem Physostigmin in vorsichtiger Weise bei gefährdenden Atropinvergiftungen Gebrauch zu machen. Nur sollte zu diesem Zwecke nie das Calabarextract, welches durchaus keine Dosirung gestattet, angewandt werden; dagegen dürfte das oben beschriebene Duquesnel'sche „Eserin“ dazu geeignet sein. Ueber die Anwendung des Physostigmin bei krankhaften Zuständen im Gebiete des centralen Nervensystems haben wir uns bereits oben ausgesprochen.

Verzeichniss der Literatur der Calabarbohne

nebst Angabe einiger Stellen, an welchen sich Referate der Abhandlungen finden, sowie kurzer Angabe des Inhaltes der Arbeiten.¹⁾

I. Chemisches und Botanisches.

1. Freemann, Daniel, Edinb. new philos. journ. 40 p. 313. (1840). [Canst. Jahresb. 1863. S. 214.] (Erste Nachricht über d. Bohne in botanischer Hinsicht). — 2. Christison, Pharmaceutic. Journ. 14. p. 470. (1855) und: The Monthly Journ. of Med. 20. p. 193. (1855). [Canst. Jahresb. 1863. S. 56. Schmidt's Jahrb. 1863. 120. S. 91.] (Botanische Verhältn.). — 3. Balfour, Trans. of the Roy. Soc. of Edinb. 22. II. p. 305. (1859/60) und: Pharmac. Journ. and Transact. IV. p. 560. (1863). [Canst. Jahresb. 1863, S. 55.] (Botanisches u. allgem. Vergift.-Sympt. Bericht von Baillie). — 4. Hanbury, Pharmac. Journ. and Trans. IV. S. 561. V. p. 25 1863 und: The Journ. of Botany by Seemann I. p. 239. (1863). [N. Report. d. Pharm. 1863. p. 289 u. 435. Brit. med. Journ.

1) Der Unterzeichnete erlaubt sich bei dieser Gelegenheit den geehrten Herren Mitarbeitern den Vorschlag zu machen, umfassenderen Abhandlungen im Gebiete der Pharmakologie, soweit es thunlich ist, ähnliche Literaturverzeichnisse beizufügen. Die unvermeidlichen Lücken liessen sich allmählich ausfüllen, insbesondere wenn die in- und ausländischen Herren Collegen der hiermit an sie gerichteten Bitte entsprechen, durch Zusendung der ihnen zugänglichen in den Verzeichnissen fehlenden Literaturangaben, die von Zeit zu Zeit in diesem Archiv abgedruckt werden sollen, sich an der Ausfüllung dieser Lücken zu betheiligen.

In dieser Weise wird es möglich sein, in nicht zu langer Zeit eine vollständige pharmakologische Literatur zusammenzubringen, welche, in geeigneter Weise geordnet und registrirt, besonders herausgegeben werden könnte und den Mitarbeitern auf diesem Gebiete viel Zeit und unnütze Arbeit ersparen würde.

Schmiedeberg.

1863. p. 239.] (Botan. u. Chemisches. Calabarpapier). — 5. Buchenau, Botan. Zeitg. v. Mohl u. Schlechtendal. 21. S. 363. (1863). (Botan.). — 6. Hager (Riedel), Centralhalle IV. S. 1081 (1863). [Canst. Jahresb. 1863. S. 56.] (Calabarpapier). — 7. Hirschler, Wien. med. Wochenschr. 13. No. 42. (1863). [Medicin. Centralbl. 1863. S. 783. Schmidt's Jahrb. 1864. 121. S. 224.] (Calabarpapier). — 8. Archer, Pharmac. Journ. and Trans. 14. p. 525. (1863). [Canst. Jahresb. 1863. S. 57.] (Botan.). — 9. Jobst u. Hesse, Annal. d. Chem. u. Pharm. 129. S. 115. (1864). [Vierteljahrschr. f. prakt. Pharm. 13. S. 183; Chem. Centr. 1864. S. 540; Journ. f. prakt. Chem. 94. S. 60; Arch. Pharm. (2.) 117. S. 235; Russ. Zeitschr. Pharm. II. p. 501; Journ. pharm. (3.) 45. p. 277; Bull. soc. chim. (2.) I. p. 387; Chem. News IX. p. 109; Jahresber. f. Chem. 1864. S. 454; Medic. Centr. 1864. S. 101; Canst. Jahresb. 1864. S. 284; Schmidt's Jahrb. 1864. 123. S. 36; N. Rep. d. Ph. 1864. p. 80.] (Chemisches). — 10. Hart, Lancet (1864). I. 3. Jan. [Schmidt's Jahrb. 1864. 23. S. 36; N. Rep. d. Ph. 1865. S. 89.] (Calabargelatine). — 11. Bryant, Brit. med. Journ. (1864). 13. Febr. p. 193. [Schmidt's Jahrb. 1864. 123. S. 36.] (Calabargallerte). — 12. Girtler, Wien. med. Wochenschr. 14, 15, 16, 18. (1864). [Schmidt's Jahrb. 1864. 123. S. 36.] (Pharmakognost. Untersuch.). — 13. Ozanam (Blondeau), Journ. d. Chim. méd. (1865). p. 496. [La France médic. 1865.] (Calabarcollyrium). — 14. Delchevalerie, Journ. de Brux. 40. p. 46. 7. Mai. (1865). (Calabarpapier). — 15. Vée, Recherch. chim. et phys. sur la fève du Calab. Thèse. Paris. (1865). („Eserin“). — 16. Vée et Leven, Journ. de Pharm. (4.) I. p. 70. (1865). [Vierteljahrschr. prakt. Pharm. 14. S. 1; Canst. ph. Jahresb. 1865. S. 26 u. I. S. 142; Chem. News 11. p. 78; Jahresber. Chem. 1865. S. 456; Schmidt's Jahrb. 1865. 128. S. 171; N. Repert. d. Pharm. 1865. S. 75.] (Darstell. d. „Eserin“). — 17. Mayer, Chem. News 12. p. 100. (1865). [A. d. Americ. Journ. of Pharm.] (Chemisches). — 18. Méry, Arch. de méd. naval. April (1866). (Chemisches). — 19. Peckolt, Zeitschr. d. österreich. Apothekerver. IV. S. 386. (1866). [Pharmac. Jahresb. 1866. S. 155.] (Botanisches). — 20. Teich, Chem. Untersuch. d. Cal.-Bohne. In.-Diss. St. Petersburg. (1867). (Bestätigt d. Angaben v. Jobst u. Hesse). — 21. Dragendorff, Pharm. Zeitschr. f. Russl. (1867). H. 10. [Schmidt's Jahrb. 1868. 140. S. 32.] (Isolir. d. Phys. u. Trenn. v. anderen Alkaloiden). — 22. Hesse, Annal. d. Chem. u. Pharm. 141. S. 82. (1867). (Darstell. d. Alkaloids). — 23. Duquesnel, Bull. de Thér. (1869). p. 357. [Schmidt's Jahrb. 1870. 145. S. 19.] (Einwirk. v. Brom auf Eserin). — 24. Almen, Upsala Läkare-Förenings Förhandlingar IV. p. 157 u. 400. (1869). [Pharm. Jahresb. 1869. S. 402 f.] (Calabargelatine). — 25. Müller, Arch. d. Pharmac. 187. S. 34. (1869). [Pharm. Jahresb. 1869. S. 414.] (Calabarpapier). — 26. Pander, Gerichtl.-chem. Nachw. d. Bruc., Emet. u. Physost. In.-Diss. Dorpat (1871). — 27. Petit, Journ. de Pharm. (4.) 13. p. 327. u. 14. p. 164. (1871). [Pharm. Jahresb. 1871. S. 141.] (Darstell. d. krystall. Eserins. Zersetzg. desselb. durch Schwefelsäure). — 28. Vincent, Journ. de Pharm. etc. (4.) 15. p. 109. (1872). [Pharm. Jahresber. 1872. S. 215.] (Botan.). — 29. Duquesnel, Bull. gén. de Thérap. (1872). p. 71. [Medic. Centr. 1872. S. 704.] (Zersetzungsproduct d. Eserin: „Rubreserin“).

II. Pharmakologisches und Toxikologisches.

30. Fraser, Edinb. med. Journ. (1863). p. 36, 121 u. 235. [Med. Centr. 1863. S. 869; Canst. Jahresb. 1863. S. 214; Schmidt's Jahrb. 1863. 120. S. 91 und 1864. 121. S. 222.] (Myot. Wirk. durch Sympath.-Lähm., Muskel- u. Rückenmarkslähmung. Herziähm. durch grosse Dosen. Präparate. Vergift. v. 2 Dienstmädchen. Schwindel. Schwäche. Kaffee als Gegenmittel. Empfiehlt d. Cal. gegen Tetanus, Epilepsie, Erysipel, Delirien, Fieber, z. Herabsetz. d. Kreislaufs, als Anästhetie. u. Hypnot.). — 31. Harley, Brit. med. Journ. (1863). No. 140. Sept. 5. [Med. Centr. 1863. S. 880; Canst. Jahresb. 1863. S. 216; Schmidt's Jahrb. 1863. 120. S. 91 u. 1864. 121. S. 224.] (Myot. Wirk. Verlangts. d. Herzact. Muskeln nicht afficirt. Kein Herzgift. Frösche relativ unempfindlich). — 32. Robertson, Argyll, Edinb. med. Journ. (1863). p. 815. March. [Med. Centr. 1863. S. 379; Canst. Jahresb. 1863. S. 216; Schmidt's Jahrb. 1863. 120. S. 92; N. Rep. d. Ph. 1863. S. 278; Ophth. Hosp. Rep. IV. 1863.] (Myot. Wirk., auch nach Atropin). — 33. Bowman, Brit. med. Journ. (1863). Juni 27. [Canst. Jahresb. 1863. S. 55; Schmidt's Jahrb. 1863. 120. S. 92; N. Rep. d. Ph. 1863. S. 278.] (Myot. Wirk.). — 34. Ogle, Brit. med. Journ. (1863). Juni 13., 27. u. Sept. 12. [Schmidt's Jahrb. 1863. 120. S. 92. u. 1864. 121. S. 224; N. Rep. d. Ph. 1865. S. 89.] (Myot. Wirk., Versuche m. Cal.-Papier). — 35. Hart, Lancet (1863). I. May 22. II. Juli 2. Dec. 24. [Schmidt's Jahrb. 1863. 120. S. 93.] (Myot. Wirk., Anwend. b. Prolaps. Irid.). — 36. Hulke, Medic. Tim. and Gaz. (1863). Juni 20. [Schmidt's Jahrb. 1863. 120. S. 93.] (Myot. Wirk.). — 37. Soelberg Wells, Reill, Medic. Tim. and Gaz. (1863). May 16. p. 491, 501. [Canst. Jahresb. 1863. S. 55; Schmidt's Jahrb. 1863. 120. S. 93; N. Rep. d. Ph. 1863. S. 278; Brit. med. Journ. 1863. p. 521.] (Myot. Wirk.). — 38. Stewart, Med. Tim. and Gaz. (1863). May 16. [Canst. Jahresb. 1863. S. 55; N. Rep. d. Ph. 1863. S. 289.] (Myot. Wirk.). — 39. Lefort, Gaz. hebd. 10. p. 37. (1863). (Myot. Wirk.). — 40. Wecker, Gaz. hebd. 10. p. 33. (1863). (Myot. Wirk.). — 41. Gräfe, Deutsche Klinik (1863). No. 29. [Med. Centr. 1863. S. 551; Canst. Jahresb. 1863. S. 216; Schmidt's Jahrb. 1863. 120. S. 92 u. 1864. 121. S. 225.] (Myot. Wirk. in gröss. Dos. auch nach Atropin. Krampf des Sphincter u. M. ciliar. durch Oculom.-Erreg.). — 42. Grünhagen, Medic. Centralbl. (1863). S. 577. (Myot. Wirk. durch Oculom.-Erreg.). — 43. Rosenthal, Notiz z. Abhandl. v. Hirschmann. Arch. f. Anat. etc. v. Reichert u. Dubois. (1863). S. 318. (Medic. Centr. 1863. S. 685.) (Myot. Wirk., Sympath.-Reizung von gering. Erfolg. Atropin u. Calab. geben mittlere Pupillenweite u. Reactionslosigkeit). — 44. Weber, Klin. Monatsschr. f. Augenheilk. 1863. Aug. (Myot. Wirk.). — 45. Höring, Württemb. Correspondenzbl. 1863. 41. [Schmidt's Jahrb. 1864. 121. S. 224.] (Myot. Wirk. Versuche m. Calabarpapier). — 46. Workman, Ophth. Hosp. Rep. IV. 1. p. 112. (1863). [Schmidt's Jahrb. 1864. 121. S. 225.] (Myot. Wirk. bei paralyt. Mydriasis). — 47. Laurence, Ophthalm. Hosp. Rep. IV. 1. p. 129. (1863). [Schmidt's Jahrb. 1864. 121. S. 225.] (Myot. Wirk. bei traum. Mydriasis). — 48. Schelske, Monatsbl. f. Augenheilk. I. S. 380. Aug. (1863). [Schmidt's Jahrb. 1864. 121. S. 225.] (Myot. Wirk. bei paralyt. Mydriasis). — 49. Hamer,

Neederl. Tijdsch. v. Geneesk. 7. S. 561. Sept. (1863). [Canst. Jahresb. 1863. S. 216; Schmidt's Jahrb. 1864. 121. S. 226.] (Myot. Wirk.). — 50. Donders, Gaz. hebd. 10. p. 39. (1863). [Schmidt's Jahrb. 1864. 121. S. 226.] (Myot. Wirk.). — 51. Nunneley, Lancet 1863. II. Juli 3., Oct. 17., 18., Nov. 19.—22. [Canst. Jahresb. 1863. S. 216; Schmidt's Jahrb. 1864. 123. S. 35.] (Myot. Wirk., allgem. Sympt., Lähmungen etc.) — 52. Giralddès, Arch. génér. 1863. Août. [Canst. Jahresb. 1863. S. 216; Bull. de Thér. 1863. 65. p. 34; Gaz. hebd. 1863. 10. p. 29.] (Myot. Wirk.). — 53. Giraud Toulon, Gaz. hebd. 1863. p. 59. [Canst. Jahresb. 1863. S. 217.] (Myot. Wirk.). — 54. Quagliano, Gazz. Lomb. 1863. 48. [Canst. Jahresb. 1863. S. 217; Annali di Chem. 1863. Dec. 1. (Myot. Wirk.). — 55. Bacchetti n. Regnoli, Raccoglitore. Dec. 1863. [Canst. Jahresb. 1863. S. 217. u. 1865. I. S. 142.] (Myot. Wirk.). — 56. Hanbury, Lancet 1863. II. Nov. 19., Dec. 25. (Myot. Wirk.). — 57. Sharpey, Journ. de l'Anat. p. Ch. Robin. **1864.** p. 140. (Allgem. Vergiftungssympt.). — 58. Warlomont, Bullet. de l'Acad. de Belg. 1864. p. 9. 126. [Canst. Jahresb. 1864. S. 288.] (Zusammenfass. d. Bisherigen). — 59. Dor, Arch. d. scienc. phys. et natur. 18. p. 330. (1864). [Med. Centr. 1864. S. 352.] (Myot. Wirk.). — 60. Ruete, Arch. f. Heilk. V. R. 174. (1864). [Schmidt's Jahrb. 1864. 123. S. 82.] (Myot. Wirk.). — 61. Young, Edinb. med. Journ. 1864. p. 192. Aug. [Canst. Jahresb. 1864. S. 289; Schmidt's Jahrb. 1865. 125. S. 57.] (Allgem. Vergiftungssympt.). — 62. Cameron u. Evans, Med. Tim. 1864. Oct. 15. p. 406. [Schmidt's Jahrb. 1865. 125. S. 58.] (Vergiftung v. 45 Kindern u. 1 Weib. Schwindel. Schwäche). — 63. Eckards, Med. Tim. and Gaz. 1864. Sept. 10. und: Pharm. Journ. and Trans. VI. p. 261. (1865). [Canst. Jahresb. 1864. S. 289 u. 1865. S. 26; Schmidt's Jahrb. 1865. 125. S. 59; N. Rep. d. Pharm. 1865. S. 79; Med. chir. rev. 1864. p. 530; Gaz. hebd. 39. p. 641.] (Vergiftungsfälle v. 70 Kindern. Chemisches). — 64. Lingen, Petersb. med. Zeitschr. VI. 4. S. 244. (1864). [Canst. Jahresb. 1864. 289; Schmidt's Jahrb. 1864. 123. S. 36; Gaz. hebd. 39. p. 641.] (Vergiftungsfälle). — 65. Harley, Journ. de l'Anat. et de la Phys. 1864. p. 140. [Med. Centr. 1864. S. 511.] (Cal. lähmt d. motorischen Nervenenden wie Curare u. Coniin). — 66. Grünhagen, Virch. Archiv. 30. S. 481. (1864). [Med. Centr. 1864. S. 754.] (Myot. Wirk. durch Oculom-Reizung). — 67. Frommüller, Deutsche Klinik. 1864. No. 35. [Canst. Jahresb. 1864. S. 288; Schmidt's Jahrb. 1865. 125. S. 171.] (Wirk. a. d. Auge m. Extract u. käufl. Alkaloid. Vergiftung a. Menschen beobachtet). — 68. Vée u. Leven, Gaz. de Paris 1864., 51. [N. Rep. d. Ph. 1865. S. 75; Bullet. de Thér. 1865. 68. p. 29.] (Vergiftung am Menschen). — 69. Lenz, Vers. über d. Einwirk. d. Cal.-Bohne a. d. Blutkreislauf. In.-Diss. Zürich. **1865.** [Med. Centr. 1865. S. 386; Canst. Jahresb. 1865. I. S. 142.] (Reiz. d. Hemmungsapparat. i. Herz. Höhere Pulswellen. Sinken d. Seitendrucks). — 70. Vintschgau, Moleschott's Unters. 9. S. 800. (1865). [Canst. ph. Jahresb. 1865. S. 121. u. I. S. 142; Schmidt's Jahrb. 1865. 128. S. 172.] (Allgem. Sympt. bei Warm- u. Kaltblütern. Motilitätsverlust. Myot. Wirk.). — 71. Tachau (nebst Nachschrift von Fick), Arch. f. Heilk. VI. 1865. S. 69. [Med. Centr. 1865. S. 146; Canst. ph. Jahr. 1865. S. 121. u. I. S. 142;

Schmidt's Jahrb. 1865. 125. S. 172.] (Herabsetz. d. Herzthätigkeit unabhängig v. Vagus durch Lähm. excitomotor. Herznerven). — 72. Vée, L'Union méd. 1865. No. 43. [Med. Centr. 1865. S. 431.] (Myot. Wirk.). — 73. De Mello, Gaz. méd. de Paris. 1865. p. 621. [Med. Centr. 1865. S. 879; N. Rep. d. Ph. 1865. S. 484.] (Motilitätsverlust. Empfiehlt d. Cal. gegen Tetanus, Epilepsie). — 74. Balfour, Journ. de l'Anat. et de la Phys. 1865. p. 140. (Allgem. Sympt.). — 75. Barbosa, Gaz. méd. de Paris. 1865. p. 580. (Allgem. Sympt.). — 76. Vincentini u. Pasqualigo, La fava del Calab. Diss. Padova. 1865. [Meissner's Jahresb. 1865. S. 382.] (Allgem. Sympt. b. Kaltblütern). — 77. Donders, Nederl. Arch. v. Geneesk. 1865. p. 83. [Canst. Jahresb. 1865. S. 508.] (Wirk. a. d. Auge). — 78. Bauer, Medicin. Centralbl. 1866. S. 577. [Pharm. Jahresb. 1866. S. 448.] (Krampf der Glottis-, Venen- u. Bronchialmuskeln, sowie d. Milz. Secretionen vermehrt. Darmtetanus. Tod durch Asphyxie, nicht Herzlähmung. Empfiehlt Cal. geg. Meteorism. u. Milztumor). — 79. Bernstein u. Dogiel, Verh. d. nat.-med. Ver. z. Heidelberg. IV. S. 28. (1866). [Med. Centr. 1866. S. 453.] (Myot. Wirk. durch Symp.-Lähm.). — 80. Adamük, Medic. Centr. 1866. S. 564. (Steigerung d. intraoculären Druckes). — 81. Laschkewitsch, Virch. Arch. 35. S. 291. (1866). [Med. Centr. 1866. S. 245.] (Herzwirkung b. Fröschen u. Säugethieren. Pulsverlang. auch nach Vagusdurchschneid. Lähmungen. Fibrilläre Zuckungen). — 82. Westermann, Ueber d. Wirk. d. Cal.-Bohne. In.-Diss. Dorpat. 1867. [Med. Centr. 1867. S. 451; Pharm. Jahresb. 1867. S. 538; Schmidt's Jahrb. 1868. 138. S. 290.] (Respirationskrampf, durch Trachealfistel erleichtert, vgl. Bauer, Darmkrampf. Verlang. d. Herzact. b. Katzen, Kaninchen u. Fröschen). — 83. Vintschgau, Ber. d. Wien. Akad. Cl. 2. Ab. 55. S. 49. (1867). [Med. Centr. 1867. S. 453.] (Tetanus bei Kaltblüt. durch ein käufl. Präp.). — 84. v. Bezold u. Götz, Med. Centr. 1867. S. 241. [Pharm. Jahr. 1867. 538; Schmidt's Jahrb. 1869. 142. S. 288.] (Steiger. d. Blutdr., bes. n. Durchschneid. d. Vagi u. Dprss. Erhöh. d. Herzthät. Vermind. d. Pulsfrequ. n. Durchschneid. d. Vagi. Erreg. sämmtl. beschleun. u. hemmend. Centr. d. Herz. Erreg. d. Oculom.-Enden im Auge. Krampf d. Darms u. d. Gefässe; d. glatten Musk. selbst werden nicht erregt. Alle Centr. d. unwillkürl. Beweg. werden erregt, nur das Resp.-Centr. gelähmt. Völliger Gegensatz zum Atropin. Tod durch Erstickung, nicht Herzlähm.). — 85. Arnstein u. Sustschinsky, Med. Centr. 1867. S. 625. [Pharm. Jahresb. 1867. 538; Schmidt's Jahrb. 1869. 142. S. 287.] (Steiger. d. Erregbark. u. directe Erreg. d. Vagusenden. Atropinwirk. a. d. Vag. w. aufgehoben. Excitomot. Syst. d. Herz. wenig affic.). — 86. Rogow, Zeitschr. f. rat. Med. (3.) 29. 1. (1867). [Med. Centr. 1867. S. 326; Schmidt's Jahrb. 1867. 136. S. 76.] (Myot. Wirk. d. Oculom.-Reizung. Symp. w. nicht gelähmt. Atropinis. Pupille d. Cal. wenig verändert). — 87. Fraser, On the physiol. act. of Calab. bean. Edinb. 1867. [Transact. of the Roy. Soc. of Edinb. 24; Journ. of Anat. and Phys. 1867. I. p. 323; Med. Centr. 1868. S. 311; Pharm. Jahresb. 1867. S. 538.] (Lähm. d. Rückenm., d. Nerven, d. Herz. u. d. Musk. Durch kleine Dosen Erreg. d. willkürl. Musk. b. Warmblüt.). — 88. Watson, Edinb. med. Journ. 1867. May. p. 999. [Gaz. hebdom. 1867. No. 50, 51; Medic. Centr. 1868. S. 143;

Schmidt's Jahrb. 1867. 135. S. 158.] (Bericht des Mission. Thomson. Vergift. b. Eingeborenen v. Calabar. Bei Vergift. an Thieren ist Atropin wirkungslos). — 89. Watson, *Lancet* 1867. I. p. 265. u. 1868. April 14., 15. [Med. Centr. 1867. S. 301.] (Physiol. Wirk., Anwendung gegen traumat. u. Strychnin-Tetanus). — 90. Röber, Ueber d. Wirk. d. Cal.-Extr. a. Herz u. Rückenm. In.-Diss. Berlin. 1868. [Med. Centr. 1868. S. 668; N. Rep. f. Pharm. 1872. S. 422.] (Lähm. d. Rückenm., d. excitomot. Herznervecentr., Secretionsvermehr., Darmtetanus, Erreg. u. dann Lähm. d. motor. Nervenenden. Empfiehlt Calab. gegen Chorea, Tetanus, Epilepsie. Verzeichniss d. wichtigeren, bis dahin erschienenen Arbeiten). — 91. Fraser, *The Practitioner*. Aug. 1868. p. 83. (cfr. oben sub No. 87). — 92. Papi, *Gaz. Lomb.* 1868. 1, 2, 3, 5, 6, 8. [Schmidt's Jahrb. 1869. 142. S. 286.] (Wirk. a. d. Nervensyst., Pupille etc. Lähm. d. willkürli., Krampf d. glatten Musk. Kein Herzgift). — 93. Gubler, *Comment. therap. du Cod. médicament.* Paris. 1868. p. 118 ff. (Selbstversuch v. Leteinturier. Vergiftung. Behandlung derselben. Opiate geg. d. Nausea). — 94. Gscheidlen (Bezold u. Götz), *Unters. a. d. phys. Labor. i. Würzburg.* II. S. 263 ff. (1869). vgl. oben sub No. 84. — 95. Arnstein u. Sustschinsky, *Unters. a. d. ph. Lab. z. Würzb.* II. S. 81 ff. (1869); vgl. oben sub No. 85. — 96. Engelhardt, *Unters. a. d. phys. Lab. z. Würzb.* II. S. 324. (1869). (Myot. Wirk. durch Oculom.-Reizung. Symp.-Reiz. bleibt erfolglos. Directe Irisreiz. erweilt. d. calab. Pupille). — 97. Müller, *Wien. Wochenschr.* 1869. No. 62. [Med. Centr. 1869. S. 799.] (Myot. Wirk. durch Symp.-Lähm. Lähm. d. Centralnervensyst.). — 98. Fraser, *The Practitioner*. IV. p. 67. (1870). [Pharm. Jahresb. 1870. S. 596.] (Antagonismus v. Calab. u. Atropin). — 99. Bartholow, *The Practitioner*. V. p. 25. (1870). [Pharm. Jahresb. 1870. S. 596.] (Antag. v. Calab. u. Atropin). — 100. Coste, *Rec. de mém. de méd. milit.* 1870. p. 79. (Antag. v. Eserin u. Atropin). — 101. Bennet, *Edinb. med. Journ.* 1870. p. 1137. [Schmidt's Jahrb. 1871. 151. S. 100.] (Antag. v. Calab. u. Chloralhydr.). — 102. Laborde u. Leven, *Gaz. médic. de Paris.* 3, 6, 1870. [Med. Centr. 1870. S. 431; Schmidt's Jahrb. 1870. 146. S. 136; N. Rep. d. Ph. 1870. S. 114.] (Intoxicat.-Erschein. a. Fröschen u. Warmblütern. Fibrill. Muskelzucken). — 103. Böhm, *Stud. über Herzgifte.* Würzb. 1870. S. 80 ff. [Med. Centr. 1871. S. 587.] (Herzwirk. d. Calab. b. Fröschen ist der des Atropins analog). — 104. Bourneville, *Bullet. de Théor.* 1871. p. 456. [Gaz. hebdom. 2. S. 9. 3. p. 699. 1872.] (Antagonism. v. Calab. u. Atropin). — 105. Fraser, *Transact. of the Roy. Soc. of Edinb.* 26. p. 529. (1872). [Med. Centr. 1872. S. 395; Schmidt's Jahrb. 1873. 157. S. 14; N. Rep. d. Pharm. 1872. S. 422.] (Antagonism. v. Calab. u. Atropin). — 106. Schiff, *La nazione.* 1872. p. 221. [Med. Centr. 1873. S. 38.] (Erreg. d. Vagus, d. Speichelnerven. Myot. Wirk., Antagonism. geg. Atropin). — 107. Schroff jun., *Medic. Jahrb.* 1872. 420. [Pharm. Jahresb. 1872. S. 639.] (Antagon. geg. Atropin). — 108. Heidenhain, *Pflüg. Arch.* V. 309. (1872). [Med. Centr. 1872. S. 326.] (Wirk. a. d. Speichelnerven. Antagon. geg. d. betr. Atropinwirk.). — 109. Köhler, *Arch. f. exp. Patholog. u. Pharmacol.* I. S. 277. (1873). [Med. Centr. 1874. S. 123; Pharm. Jahresb. 1873. S. 591; Schmidt's Jahrb. 1873. 159. S. 233.] (Antagon.

geg. Saponin, Erreg. d. Vagusendig.). — 110. Rossbach, *Pharmakol. Untersuch.* Heft 1. Würzb. 1873. [Verh. d. phys.-med. Ges. i. Würzb. N. F. V. 1. S. 1; *Med. Centr.* 1873. S. 924 u. 940; *Pharm. Jahr.* 1873. S. 592; *Schmidt's Jahrb.* 1873. 160. S. 123.] (Pupillenwirk. durch Reiz. d. Oculom.-Enden, durch grosse Dosen Lähm. ders. Tetan. b. Kaltblüt. Erreg. d. Vagusenden u. d. musculomotor. Centr., Lähm. d. Vagusstammes. Cal. hebt d. Atropinwirk. nicht auf). — 111. Bartholow, *Cincinnati Clinic.* V. p. 61. (1873). [*Pharm. Jahresb.* 1874. S. 480; *Schmidt's Jahrb.* 1874. 161. S. 126.] (Verhältniss d. Calabar- zur Atropinwirkung). — 112. Harnack, *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.* II. S. 307. (1874). [*Med. Centr.* 1874. S. 876; *Pharm. Jahresb.* 1874. S. 479.] Kritik d. Abhandl. sub No. 110) Calabar verengert d. atropinis. Pupille). — 113. Rossbach, *Pharmakol. Unters.* H. 4. Würzb. 1874. [*Med. Centr.* 1874. S. 924; Verh. d. ph.-med. Ges. i. Würzb. N. F. VII. 1; *Schmidt's Jahrb.* 1875. 166. S. 238.] (Calab. hebt d. Wirk. d. Atrop. a. d. Speichelnerven nicht auf). — 114. Heidenhain, *Pflüg. Arch.* 9. S. 335. (1874). [*Med. Centr.* 1875. S. 7; *Schmidt's Jahrb.* 1875. 166. S. 239.] (Calab. hebt d. Wirk. d. Atrop. a. d. Chorda auf). — 115. Krenchel, *Gräfe's Arch. f. Ophthalm.* 20. S. 135. (1874). [*Med. Centr.* 1875. S. 58.] (Myot. Wirk. u. Wirk. a. d. Accommod. Unterschiede v. d. Muscarinwirk. Durch grosse Dosen keine Lähm. d. Oculomotor.). — 116. Barbosa, *Le Marseille médic.* 1874. p. 449. [*Pharm. Jahresb.* 1874. S. 480; *Journ. de Thérap.* 1875. p. 206.] (Myot. Wirk., nach Atropin weniger intensiv u. dauernd). — 117. Hart, *Lancet* 1874. p. 65. (Myot. Wirk.). — 118. Bennet, *Brit. med. Journ.* 1874. p. 721. [*Med. Centr.* 1875. S. 381; *Schmidt's Jahrb.* 1875. 167. S. 15; *Journ. de Thérap.* 1875. p. 366.] (Antagon. geg. Chloral. Antag. v. Calab. u. Atropin gering, geg. Morphin nicht vorhanden). — 119. Martin Damourette, *Journ. de Thérap.* 1874. 1—3, 5—7. p. 13, 52, 91, 206. 253. [*Pharm. Jahresb.* 1874. S. 477; *Schmidt's Jahrb.* 1874. 163. S. 128.] (Myot. Wirk. durch Reiz. d. M. sphincter selbst. Lähm. peripherer motor. Apparate, Erreg. d. Muskelsubstanz bei Fröschen). — 120. Rossbach, *Pflüg. Arch.* 10. S. 383. (1875). [*Schmidt's Jahrb.* 1875. 167. S. 13.] (Wiederhol. d. Angaben sub No. 110). — 121. Harnack, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* IV. S. 146. (1875). (Besprech. u. Kritik d. Abhandl. sub No. 120). — 122. Amagat, *Journ. de Thérap.* 1875. p. 92, 226, 300. (Antagon. d. Eserins gegen Hyoscyam., Daturin u. Nicotin).

III. Therapeutisches.

123. Kleinwächter, *Berl. klin. Wochenschr.* 1864. No. 38. [*Med. Centr.* 1864. S. 672; *Schmidt's Jahrb.* 1864. 124. S. 168.] (Therap. Erfolg geg. Atropinvergift.). — 124. Hutchinson, *Med. Tim. Sept.* 3. 1864. [*Schmidt's Jahrb.* 1865. 125. S. 173.] (Gegen diphtherit. Accommodationslähm.). — 125. Mettenheimer, *Memorab.* 9, 8. (1864). [*Schmidt's Jahrb.* 1865. 125. S. 173.] (Geg. Mydriasis). — 126. Coote, *Lancet* 1864. I. March. 13. [*Schmidt's Jahrb.* 1864. 123. S. 36.] (Geg. Tetanus). — 127. Harley, *Med. Tim. and Gaz.* 1864. Jan. 16. [*Schmidt's Jahrb.* 1864. 123. S. 36.] (Geg. Chorea). — 128. Klebs, *Wien. klin. Wochenschrift* I. 8. (1864). [*Schmidt's Jahrb.* 1865. 126. S. 34.] (Calabar bei

Kohlenoxydvergift.). — 129. Fronmüller, v. Betz, Memorabil. 9, 10, p. 230. (1864). [Schmidt's Jahrb. 1865. 128. S. 172.] (Cal. geg. Harnträufeln). — 130. Bouvier, Gaz. de Paris. 1864. 51. p. 775. [Schmidt's Jahrb. 1865. 128. S. 172.] (Gegen Kiefer- u. Nackenstarre). — 131. Mathorel, De la fève du Calab. Thèse. Paris. 1864. [Canst. ph. Jahr. 1865. S. 121.] (Geg. Chorea). — 132. Lopes, Etud. sur la fève du Calab. Thèse. Paris. 1864. [Canst. Jahresb. 1865. S. 121.] (Gegen Tetanus). — 133. Lemaire, Bull. de Thér. 67. p. 79. Juli 30. (1864). (Geg. Tetanus). — 134. Mac Laurin, Edinb. med. Journ. IX. p. 318. Oct. (1865). [Med. Centr. 1865. S. 889.] (Geg. erhöhte Reflexthätigkeit). — 135. Lebon, Bullet. gén. de Thérap. 1865. II. p. 43. [Gaz. hebdom. 1865. (2.) II. p. 26.] (Wirk. d. Alkaloids bei Kurzsichtigen). — 136. Gallard, De l'empois, par la strychnine. Paris. 1865. (Calab. geg. Strychninvergift.). — 137. Ogle, Medie. Tim. and Gaz. 1865. Sept. 2. p. 256. [Schmidt's Jahrb. 1865. 128. S. 173.] (Geg. Chorea u. Paralys. agitans). — 138. Martin, Bull. de Thérap. 70. p. 233. (1865). [Gaz. des Hôp. 68. 1865.] (Irishernie. Reduction durch Calab.). — 138. Becker, Wiener medic. Presse. 1866. VII. S. 47. [Schmidt's Jahrb. 1867. 134. S. 70; Medie. Jahrb. XI. 1. S. 147; 2. S. 3. 1866; XIII. 1. S. 17. 1867; Wien. Zeitschr. 22. 1.] (Zerreiss. hinterer Synechieen durch Calab. bei Iritis). — 140. Ogle, Med. Tim. and Gaz. 1866. Jan. 13. und: Brit. and for. med.-chir. Rev. 41. p. 208. (1868). [Schmidt's Jahrb. 1868. 139. S. 171.] (Geg. Chorea; 2 Heilungen angegeben). — 141. Tillaux, Bullet. de Thér. 72. p. 327. (1867). Apr. 15. [Schmidt's Jahrb. 1867. 135. S. 78.] (B. Keratitis vascularis). — 142. Campbell, Lancet II. 6. Aug. 1867 und Lancet II. 10. Nov. 1868. [Bullet. de Thér. 73. p. 469. Nov. 1868.] (Geg. Tetanus traumaticus). — 143. Bouchut, Bull. gén. de Thér. 1868. p. 363 u. 367. [Med. Centr. 1868. S. 478.] (Geg. Tetanus; 2 ohne, 1 mit Erfolg). — 144. Zehender, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. VI. S. 35. (1868). [Med. Centr. 1868. S. 495; Schmidt's Jahrb. 1868. 139. S. 74.] (Geg. Hornhautfisteln). — 145. Mason, Lancet 1868. II. p. 480. Oct. 15. (Gegen Tetanus traum.). — 146. Ridout, Lancet 1868. II. Oct. 18. (Geg. Tetan. traum.). — 147. Bourneville, Bull. de Thér. 1868. p. 427. Mai 15. (Gegen Tetanus traumatic.). — 148. Ashdown, Brit. med. Journ. 1868. March. 21. p. 274. (Geg. Tetan. traum.). — 149. Fleming, Brit. med. Journ. 1868. Oct. 10. [Schmidt's Jahrb. 1869. 143. S. 64.] (Bei Irislähmung). — 150. Monti, Jahrb. f. Kinderheilk. 1869. XI. S. 290. [Med. Centr. 1869. S. 848.] (Geg. Tetanus; 2 ohne, 3 mit Erfolg). — 151. Keyworth, Bull. gén. de Thér. 1869. p. 278. [Med. Centr. 1869 S. 480.] (Geg. Strychninvergiftung m. Erfolg). — 152. Alexander u. Keyworth, Glasgow med. Journ. I. p. 40. Nov. (1869). (Geg. traum. u. Strychn.-Tetanus). — 153. Schmitt, Berl. kl. Wochenschr. 6, 6. (1869). (Geg. Trism. u. Tetan. traum.). — 154. Bourneville, Gaz. de Paris. 1869. p. 106. (Geg. Tetanus). — 155. Busch, Arch. f. klin. Chir. 9. S. 278. (1869). (Geg. Tetan. traum.). — 156. Harley, Med. Tim. and Gaz. 1869. p. 196. (Geg. Chorea). — 157. Macarthur, Edinb. med. Journ. 14. p. 989. May. (1869). [Geg. Tetan. traum.). — 158. Duffy, Lancet 1869. II. Juli 1. (Erkältungs-Emprosthotonus durch Cal. geheilt).

— 159. Fenwick, Glasg. med. Journ. N. S. I. 3. p. 300. May. (1869). (Geg. Tetan.). — 160. Galezowski, Gaz. des Hôp. 1869. p. 124. (Geg. Hemeralopie). — 161. Baiseau, *ibid.* p. 140. [Schmidt's Jahrb. 1871. 150. S. 78.] (Ist gegen die obige Anwend. d. Calab.). — 162. Subbotin, Arch. f. klin. Medic. 1869. S. 285. [Schmidt's Jahrb. 1870. 146. S. 137.] (Geg. Darmatonismus). — 163. Lawson Tait, Lancet **1870.** II. No. 14. [Med. Centr. 1871. S. 31.] (Geg. Tetan. traum.). — 164. Haining, Lancet 1870. II. Dec. 25. (Geg. Tet. traum.). — 165. Wood, Bost. med. Journ. 1870. p. 57. (Geg. Tet. tr.). — 166. Rothrock, Philad. med. and surg. Rep. 1870. p. 317. (Geg. Tet. traum.). — 167. Rydel, Monatsbl. f. Augenheilk. VIII. S. 148. (1870). (Geg. Accommodationsübel). — 168. Royds, Lancet 1870. II. p. 293. Aug. 9. (Geg. Tetanus). — 169. Manz, Monatsbl. f. Augenheilk. 1870. S. 245. [Schmidt's Jahrb. 1871. 150. S. 188.] (Geg. diphtherit. Accommod.-Lähm.). — 170. Black, Bost. med. Journ. **1871.** p. 220. March 4. (Geg. Tetan. ohne Erfolg). — 171. Keen, Philad. med. Tim. I. p. 195. March 11. (1871). (Geg. Tetanus). — 172. Packard, *ibid.* 1871. p. 138. (Geg. Tetan. traum.). — 173. White, Glasg. med. Journ. 1871. p. 488. (Bei Strychninvergift.). — 174. Schweitzer, Beob. i. d. Klinik z. Freib. 1871. [Schmidt's Jahrb. 1871. 152. S. 292.] (Geg. diphtherit. Accommod.-Lähmg.). — 175. Bennet, Philad. med. Tim. 1871. II. Dec. 30. (Geg. Tetan. traumat. ohne Erfolg). — 176. Ashmead, Edinb. med. Journ. **1872.** p. 235. Sept. [Schmidt's Jahrb. 1872. 156. S. 153.] (Geg. Strychninvergift.). — 177. Blatin, L'Union 1872. p. 153. [Schmidt's Jahrb. 1873. 157. S. 242.] (Geg. Strychninvergift.). — 178. Kennedy, Philad. med. and surg. Rep. **1873.** p. 132. Febr. (Geg. Tetanus). — 179. Bull. gén. de Thér. 1873. 84. p. 87. (Bericht a. d. London Hosp. Calab. geg. habituelle Verstopfung). — 180. Burow, Monatsbl. f. Augenheilk. 1873. S. 78 u. 145. [Schmidt's Jahrb. 1873. 159. S. 277.] (Geg. Accom.-Lähm.). — 181. Harlen, Philad. med. Tim. 1873. p. 73. 76. 83. (Geg. Oculomotor.-Lähm.). — 182. Cunningham, Brit. med. Journ. **1874.** Apr. 4. (Geg. Tetan. tr.). — 183. Jalland, *ibid.* Apr. 11. (Geg. Tetan.). — 184. Munro, Brit. med. Journ. 1874. p. 722. Oct. 31. [Med. Centr. 1875. S. 64; Journ. de Thérap. 1875. p. 405.] (Geg. Tic doulour.). — 185. Sydney-Ringer, The Practitioner 1874. Nov. [Journ. de Thér. 1875. p. 411.] (Geg. Tetan. traum.). — 186. Magnus, Monatsbl. f. Augenheilk. 1874. S. 303. [Schmidt's Jahrb. 1875. 165. S. 56.] (Geg. Asthenopia accommod.). — 187. Mac Ewen, Glasg. med. Journ. 1874. p. 478. (Geg. Tetanus). — 188. Bouchut, Bull. génér. de Thér. **1875.** p. 289. [Gaz. médic. 1875. Juni 12.; Journ. de Thér. 1875. p. 369; Schmidt's Jahrb. 1875. 167. S. 246.] (Geg. Chorea; mit Erfolg). — 189. Cadet-Gassicourt, Journ. de Thér. 1875. p. 540. (Geg. Chorea). — 190. Spence, Lancet 1875. I. Jan. 1. p. 13. (Geg. Tetan. traum.). — 191. Blatin, L'Union 1875. p. 64. (Therap. Anwend. im Allgem.). — 192. Johnson, Med. Tim. and Gaz. 1875. p. 661. (Geg. Tet. traum.).

Vgl. ausserdem: No. 28, 73, 78, 89, 90, 93. Nicht gefunden wurden die Stellen, an welchen sich die Mittheilungen von Holmes, Tralles, Fano und Dufour befinden.

Strassburg, im März 1876.