X.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Ueber die Wirkungen des Schwefelwasserstoffs, sowie der Strychnin- und Brucinpolysulfide bei Fröschen.

Von

Erich Harnack.

(Mit 2 Abbildungen.)

Mein hiesiger College, Prof. Doebner, lenkte meine Aufmerksamkeit auf die Polysulfide des Strychnins und Brucins, deren ersteres von A. W. Hofmann¹⁾ dargestellt worden ist, während das letztere von E. Schmidt²⁾ und neuerdings auf einem anderen Wege von Doebner³⁾ selbst hergestellt wurde. Versuche, mit anderen Alkaloiden entsprechende Verbindungen zu erhalten, führten bisher nicht zum Ziele.³⁾ Die bezeichneten Verbindungen beanspruchen in chemischer Hinsicht ein nicht geringes Interesse, und zwar liegen augenscheinlich Analogien mit den Ammoniumpolysulfiden vor. Denkt man sich ein Ammoniumpolysulfid:

so ist das Strychninpolysulfid nach der Formel:

analog constituit, nur dass freilich das Strychnin ein Diamin ist.

Die Brucinverbindung besitzt eine ähnliche, aber wahrscheinlich etwas abweichende Zusammensetzung. Es stehen darüber voraussichtlich besondere Mittheilungen Prof. Doebner's bevor.

Die Verbindungen sind krystallisirbar, besonders die des Strychnins schön krystallisirt, hochroth oder orangeroth gefärbt, in Alkohol wie in Wasser völlig unlöslich; durch freie Säuren

1) Hofmann, Berichte d. deutsch. chem. Ges. Bd. I. S. 82. (1868). — Bd. X. S. 1087. (1877).

2) Schmidt, Ebenda. Bd. VIII. S. 1268. (1875). — Bd. X. S. 1288. (1877).

3) Nach mündlichen Mittheilungen meines Collegen Prof. Doebner. — Für die mir überaus werthvolle Anregung und die Liberalität, mit welcher mir das Material überlassen wurde, fühle ich mich zum Ausdruck warmen Dankes verpflichtet, den ich an dieser Stelle meinem Freunde und Collegen mit besonderer Freude ausspreche.

werden sie zerlegt. Sie geben stets etwas SH_2 an die Luft ab, daher sich in älteren Präparaten eine gewisse Verunreinigung mit dem Alkaloid selbst findet, die sich indess durch gründliches Auskochen mit Alkohol vollständig beseitigen lässt. Die Brucinverbindung ist von beiden entschieden die leichter zersetzliche. Lässt man sie mit Wasser verrieben frei an der Luft stehen, so verliert sie sehr bald ihren SH_2 und ihre Farbe, und es hinterbleibt die Base, mit Schwefel vermischt. Die Strychninverbindung ist weit beständiger.

Es erschien mir von besonderem Interesse, die pharmakologischen Eigenschaften dieser merkwürdigen Alkaloid- und Schwefelverbindungen etwas näher kennen zu lernen; zwar dass das ganze Molecul als solches mit seiner langen Schwefelkette Wirkungen in toto hervorbringen würde, liess sich bei der völligen Unlöslichkeit der Substanzen in Wasser, Alkohol und fetten Oelen nicht erwarten. Auf die Einführung per os verzichtete ich, weil durch die Magensäure eine rasche Zerlegung der Substanz erfolgen musste; dagegen war es von Interesse, zu prüfen, ob bei subcutaner Beibringung etwa eine allmähliche Dissociation der Verbindungen eintreten und ob dann die Alkaloid- oder die Schwefelwasserstoffwirkung überwiegen würde.

Aus diesem Grunde schien es mir angezeigt, zuvor einige Versuche mit dem Schwefelwasserstoff selbst bei Fröschen anzustellen. Hierbei hatte ich nun das Glück, eine Beobachtung zu machen, die mir in hohem Grade bemerkenswerth erscheint und über die ich bisher keine Angaben in der Literatur gefunden habe. Zwar fehlt es aus der neueren und neuesten Zeit an experimentellen Studien über die Schwefelwasserstoffwirkungen keineswegs, ich brauche in dieser Hinsicht bloß auf die Arbeiten von Kaufmann und Rosenthal¹⁾, Smirnow²⁾, Peyrou³⁾, Pohl⁴⁾, Stiff⁵⁾, Lehmann⁶⁾, Uchinski⁷⁾ u. A. hinzuweisen, aber nur ein Theil dieser Autoren hat an Fröschen Versuche angestellt. Hauptsächlich finden sich Froschversuche in den Arbeiten von Pohl und von Uchinski, während Kaufmann und Rosenthal schon im Jahre 1865 Versuche mit Schwefelwasserstoff am Froschherzen ausführten.

Pohl brachte Schwefelnatrium den Fröschen subcutan bei und

1) Rosenthal, Archiv von Dubois-Reichert 1865. (Med. Centralbl. 1866. S. 181.)

2) Smirnow, Med. Centralbl. 1884. Nr. 37.

3) Peyrou, Maly's Jahresbericht. Bd. XVI. S. 397.

4) Pohl, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. XXII. S. 1.

5) Stiff, Die physiolog. u. therap. Wirkung des Schwefelwasserstoffgases. Berlin 1886.

6) Lehmann, Archiv f. Hygiene. Bd. XIV. S. 135. (1892).

7) Uchinski, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XVII. S. 220. (1893).

beobachtete dabei rasch fortschreitende Lähmung, verbunden mit fibrillären Zuckungen; Herzlähmung wurde schon durch Mengen von 0,01 hervorgerufen. — Aehnliches hat Lewin¹⁾ bei Anwendung des Schlippe'schen Salzes beobachtet.

Uschinski brachte Frösche unter einer Glocke in die Nähe von Schwefelwasserstoffwasser: bei kurzdauernder Einwirkung war die Wirkung schwach, und die Thiere erholten sich bald wieder; bei länger dauernder Einwirkung trat hauptsächlich Lähmung ein.

Meine Beobachtung geht nun, kurz gefasst, dahin, dass es gelingt, bei Fröschen durch einmalige Einathmung von Schwefelwasserstoff einen Tetanus höchsten Grades zu erzeugen, der unausgesetzt bis zu 14 Tagen anzudauern vermag. In anderen Fällen konnte ich sogar nach einmaliger Zufuhr des Gases **monatelange** schwere Krankheitszustände des Frosches beobachten, die aus Lähmung und Krämpfen in eigenthümlicher Weise combinirt waren!

Ich muss offen gestehen, dass ich etwas Derartiges nicht für möglich gehalten hätte, und dass diese Beobachtung auch meine bisherigen Vorstellungen über Ermüdbarkeit nervöser Organe wesentlich geändert hat.

Allerdings gelingt es nicht in allen Fällen, einen so langdauernden Vergiftungszustand des Thieres zu erzeugen: nachdem ich einen Fall exquisitester Art, einen 14 tägigen Dauertetanus, an einem Winterfrosche beobachtet, glückte es mir später an Sommerfröschen nicht wieder, ein Thier in jenen Zustand zu versetzen; nachdem ich jedoch einen Sommerfrosch gründlich abgekühlt, ehe ich ihn zum Versuche benutzte, erhielt ich wieder ein ganz erstaunliches Resultat.

Diese Verhältnisse erklären es wohl auch, weshalb jene That-sachen früheren Beobachtern entgangen sind: Sommerfrösche verfallen zu rasch der Lähmung und sterben, und auch bei Winterfröschen geht dem Tetanus erst die Lähmung voraus, so dass man eben die gelähmten Frösche vorsichtig aufheben muss. Ich will übrigens nicht behaupten, dass man den Dauertetanus durch SH_2 nicht auch einmal an einem Sommerfrosch hervorrufen könnte. Es kommt für das Ergebniss auch auf die richtige Abstufung der Wirkung an, und das ist vielfach Sache des Glückes. Eine Bestimmung der Mengen, die der Frosch einathmet, ist doch kaum möglich; ich habe mich vorläufig wenigstens darauf nicht eingelassen.

1) Lewin, Virchow's Archiv. Bd. LXXIV. S. 220.

Die Versuchsanordnung war die denkbar einfachste: eine Winteresculenta wurde in ein cylindrisches, nicht zu enges Glas gebracht, das mit einer Platte verschlossen wurde bis auf eine Oeffnung, durch welche das gläserne Gasleitungsrohr bis zum Boden des Gefässes führte. Ein rascher Strom gewaschenen Schwefelwasserstoffgases verdrängte wohl ziemlich vollständig die Luft des kleinen Raumes; schnell wurde die Röhre entfernt und das Glas ganz bedeckt. Das Thier blieb nun meist wenige Minuten in dem Raume, bis nach einigen krampfhaften Streckungen sich lähmungsartige Erscheinungen einstellten und die Rückenlage ertragen wurde. Dabei zeigte sich stets auch stark vermehrte Hautsecretion. Nunmehr wurde das Thier rasch an frische Luft gebracht und mit frischem Wasser benetzt; es lag nun zunächst in einem anscheinend complete Lähmungszustande. Schon am folgenden Tage machte sich indess neben der (hauptsächlich wohl das Gehirn betreffenden) Lähmung ein beginnender Reflexkrampf geltend, der sich bald mehr und mehr steigerte. Von da ab lag das Thier 11 Tage in permanenter, hochgradigster Streckkrampfstellung, wobei indess ausserdem noch der leiseste tactile Reiz, genau wie bei einer Strychninwirkung, den heftigsten Tetanusanfall erzeugte. Es handelte sich also um eine dauernde Combination einer permanenten Streckkrampfstellung höchsten Grades mit der ausgebildetsten Neigung zu reflectorisch zu erzeugenden Tetusanfällen. Sieht man das Thier tagaus tagein steif wie ein Stück Holz und in höchstmöglicher Längenausdehnung daliegen, so hält man es nicht für möglich, dass dieser andauernde Krampfzustand sich noch anfallsweise steigern soll, und doch geschieht dies regelmässig: der leiseste Reiz, ein Klopfen auf den Tisch oder an den Teller genügt schon, um unfehlbar einen Anfall auszulösen. Das lässt sich zu Stande bringen, so oft man nur will, und dieser Zustand dauert fast zwei Wochen an!

Das Herz arbeitet dabei fortdauernd kräftig, sonst wäre eine so lange Dauer des tetanischen Zustandes undenkbar; ohnehin begreift man nicht, wie Nerven und Muskeln das aushalten. Selbst Athembewegungen finden statt. Einzelne Stellen der Bauchhaut des Frosches sind von vornherein grünlich verfärbt (Bildung von Schwefelmethämoglobin), auch die Schleimhaut der Mundhöhle.

Erst am 13. Tage ging der Zustand allmählich in den Tod über; natürlich war für häufigen Wechsel des Wassers gesorgt worden.

Wie schon bemerkt, waren die Beobachtungen an Sommerfröschen andere: wurde das Thier in dem mit SH_2 gefüllten Cylinder belassen, bis deutliche Lähmungserscheinungen auftraten, dann

abgewaschen und in frische Luft gebracht, so zeigten sich etwa 3 Stunden später Krampfanfälle, besonders auf Reize, die den Lähmungszustand unterbrachen. Das Thier steckte die Hand ins Maul, Haut und Mundschleimhaut waren grünlich verfärbt. Späterhin überwog indess mehr und mehr die Lähmung: nur leichte Reflexkrämpfe, namentlich in den Armen und überhaupt in der Musculatur des Oberkörpers, blieben noch sichtbar.

Liess man einen Frosch noch längere Zeit im Schwefelwasserstoffraume, so war fast nur fortschreitende Lähmung zu beobachten und starke grünlich-bräunliche Verfärbung der Haut. Am folgenden Tage erschien das Thier todt, die Brust violettblau, die Muskelreaction fast erloschen. Beim Oeffnen des Thorax indess zeigte sich, dass das schwarzblau gefärbte Herz noch regelmässig, wenngleich langsam arbeitete.

Wurde eine Esculenta nur ganz kurze Zeit in dem SH_2 -Raume belassen, bis die Bewegungen träger zu werden begannen, so trat nur eine schwache Wirkung ein, bei welcher sich indess auch eine Combination von Lähmungszustand, Krampfanfällen, ataktischen Bewegungen und fibrillären Muskelzuckungen erkennen liess. Ein sehr interessantes Resultat ergab sich dagegen bei einer Esculenta (Sommerfrosch), die zuvor einige Tage im Eisschranke abgekühlt worden war. Sie wurde dann zuvörderst ganz kurze Zeit im SH_2 -Raume belassen, worauf nur eine schwache Wirkung eintrat. Nach einer zweiten energischeren Inbalation des Gases entwickelte sich anfänglich eine complete Lähmung, und das Thier schien todt; in den nächsten Tagen indess änderte sich allmählich das Bild, und es entwickelte sich folgender Zustand, der dann etwa 10 Tage anhielt. Die willkürlichen Bewegungen waren vollständig gelähmt, ebenso war der Hinterkörper, auch für Reflexe (Querleitung), gänzlich gelähmt, dagegen bestand im Vorderkörper eine grosse Neigung zu reflectorischen Krämpfen, mehr klonischer Art, die durch Reize, selbst von den Zehen her, zu erzeugen waren. Der Augenreflex war sehr empfindlich, der Herzschlag kräftig, die Athmung besonders reflectorisch zu erregen. Ganz allmählich begannen nun fibrilläre Zuckungen, auch hauptsächlich reflectorisch erfolgend, die sich etwa vom 10. Tage an langsam auch auf den vorher total bewegungslosen Hinterkörper ausdehnten. Vom 13.—14. Tage an hatten sich diese Zuckungen nun über den ganzen Körper ausgebreitet, traten indess auch fast nur auf Reiz ein. Der Zustand war demnach jetzt ein sehr eigenartiger: während die willkürlichen Bewegungen vollständig aufgehoben waren, riefen leise tactile Reize sofort und nachdauernd ein Spielen aller Mus-

keln hervor, gleichsam einen Tremor, und Krämpfe mehr klonischer Art, die anfangs auf den Vorderkörper beschränkt waren, im Laufe der Wochen indess sich auch auf die Hinterbeine ausdehnten. Das Herz schlug immerfort kräftig. Dieser Zustand hielt nun weitere Wochen an, und in dem Moment, wo ich dies schreibe, lebt das Thier noch immer im gleichen Zustande. Unterdessen ist der eine N. ischiadicus in möglichster Höhe durchschnitten worden, und das entsprechende Bein regungslos geworden. Die Muskeln dieses Beines sind (da das Thier im Wasser liegt) ödematös geschwellt, haben aber ihre directe Erregbarkeit noch erhalten. Lässt man das Thier ganz in Ruhe, so liegt es total gelähmt bewegungslos, doch ist das Auge offen und der Blick lebendig. Die leiseste Erschütterung durch Vorübergehen erzeugt bereits fibrilläre Zuckungen, Abnehmen der Glocke und Berühren des Thieres sofort Spielen aller Muskeln und klonische, in dem intacten Hinterbeine mehr tonische Krampfanfälle. Der Herzschlag ist kräftig, so schnell wie bei einem normalen Frosche. Der ganze Zustand dauert nun bald 6 Wochen lang an!

Ausdrücklich bemerke ich noch, dass während der ganzen Zeit keine weitere Zuführung des giftigen Gases stattfand.

Aus diesen Versuchen lässt sich also entnehmen, dass eine einmalige Vergiftung mit Schwefelwasserstoff bei Winterfröschen einen 14tägigen Tetanus, bei abgekühlten Sommerfröschen (*Esculenta*) einen monatelangen Krankheitszustand zu erzeugen vermag, bei welchem Lähmung und Erregung (resp. Steigerung der Erregbarkeit) des centralen Nervensystems in eigenthümlicher Weise combinirt sind. Die Lähmung scheint vorherrschend die motorische Sphäre des Gehirns (willkürliche Bewegungen), die Erregung entweder vorzugsweise das Rückenmark oder auch die Medulla oblongata zu betreffen.

Zur Erklärung dieser Wochen lang dauernden Nachwirkung darf man wohl an die Blutveränderung denken. Bei Warmblüthern tödtet bekanntlich das Schwefelwasserstoffgas zu rasch durch Wirkungen auf das Nervensystem, so dass bei Lebzeiten keine directe Blutveränderung (Bildung von Schwefelmethämoglobin¹⁾) zu beobachten ist; bei Fröschen verhält sich das anders, dafür spricht schon die Verfärbung. Die Annahme liegt nahe, dass, wenn das Thier nicht durch übermässige Wirkung rasch getödtet wird, das Blut gleichsam ein Reservoir des Giftes bildet, durch welches dauernd Wirkungen

1) Auch „Sulfhämoglobin“ genannt.

auf das centrale Nervensystem ausgeübt werden, indem sich vielleicht beständig etwas SH_2 entbindet.

Die spektroskopische Untersuchung des vergifteten Fröschen entnommenen Blutes geschah mit Hülfe eines grossen, dem hiesigen Institut gehörigen Apparates mit Doppelpisma, der nicht mit einer beleuchteten geradlinigen Fernrohrscala, sondern mit einer Kreisbogen-gradtheilung versehen ist. Die Ablesung geschieht durch Mikrometerschraube, Nonius und feststehende Loupe; die Grade der Hauptscala sind in 12 Theile getheilt, und jeder dieser letzteren kann durch den Nonius noch in 25 Theile zerlegt werden, so dass jeder Theilstrich des Nonius dem Werthe von $\frac{1}{5}$ Minute (= 12 Secunden) entspricht. Ich habe indess in diesem Falle auf Angabe von Secunden verzichtet.

Hat man den Frosch in den SH_2 -Raum gebracht, so muss man ihn darin schon ziemlich lange Zeit, bis zur völligen Lähmung, belassen, damit das Blut des Thieres eine schmutzigbräunliche Färbung gewinnt und man das Auftreten des bekannten Schwefelmethämoglobinstreifens im Orange (zugleich mit dem Oxyhämoglobinspectrum) deutlich beobachtet (vgl. Fig. 1). Bei schwächerer Wirkung, ehe der Streifen auftritt, bemerkt man nur, dass die Oxyhämoglobinstreifen

Fig. 1. Froschblut (SH_2 -Vergiftung).

ein wenig nach rechts (von der D-Linie ab) verschoben sind. Ueber die relative Lage der Absorptionsstreifen konnte ich Folgendes ermitteln:

Gesamtlänge des Spectrum in dem Apparate = circa 10° der Kreiseintheilung; Grenze des sichtbaren Roth beginnt ziemlich genau bei 0° .

Mitte der D-Linie etwa bei $2^\circ 10'$,

Mitte der S-Methämoglobinlinie etwa bei $1^\circ 35'$,

also Differenz = circa $35'$.

Mitte des linken (schmäleren) Oxyhämoglobinstreifens etwa bei $2^\circ 35'$,

also Differenz von der D-Linie = circa $25'$.

Dagegen fand ich für das Spectrum des normalen frischen Froschblutes (vgl. Fig. 2):

Mitte des linken Oxyhämoglobinstreifens etwa bei $2^{\circ} 28'$,
also Differenz von der D-Linie = circa $18'$,
demnach die Verschiebung = circa $7'$.

Fig. 2. Froschblut (normal).

Die Breite der beiden Oxyhämoglobinstreifen fand ich zu $24'$ und $40'$; die Verschiebung beträgt also im Maximum wenig mehr als $\frac{1}{4}$ der Breite des schmäleren Streifens.

Der S-Methämoglobinstreifen ist noch schmaler und meist auch erheblich heller als der letztere. In dem SH_2 -haltigen Blute nahm die Intensität des S-Methämoglobinstreifens beim Stehen mehr und mehr ab.

Das Leben der Frösche könnte in dem oben geschilderten Zustande schwerster Erkrankung doch unmöglich so lange erhalten bleiben, liesse sich nicht dabei eine so auffallende Resistenz des Herzens beobachten. Fast scheint es, als ob ein Reiz auf das Herz ausgeübt würde, welches durch Wochen hindurch kräftig und rasch schlägt, während das Thier sich in dem schweren Krankheitszustande befindet. Bemerkenswerther Weise beobachteten schon Kaufmann und Rosenthal (l. c.) am Froschherzen, dass bei der Schwefelwasserstoffwirkung zwar Stillstand eintrat, das Herz aber dann von selbst wieder zu schlagen begann.

Von der Richtigkeit dieser Thatsache habe ich mich zu überzeugen vermocht. Bringt man Frösche mit freigelegtem Herzen in den SH_2 -Raum, so treten bald wiederholte, bis zu $\frac{1}{2}$ Minute andauernde Herzstillstände ein. Wurde der Frosch vorher atropinisirt, so kam es zu solchen Stillständen nicht, wohl aber wurde die Herzaction bedeutend verlangsamt (von 48 auf 24 pro Minute), und bald trat ein Zustand des Herzens ein, ähnlich dem im ersten Stadium der Digitalinwirkung: Unregelmässigkeit der Diastole, gewissermaassen peristaltische Bewegung. Am folgenden Tage schlugen aber dann die Herzen wieder ungemein kräftig, rasch und regelmässig. Zuletzt wird natürlich auch das Herz bei der SH_2 -Wirkung gelähmt, aber die Herzaction dauert noch fort, wenn das Thier schon längst der Lähmung verfallen ist.

Ein eingehendes Studium der SH_2 -Wirkungen hat heutzutage ein doppeltes Interesse wegen der Beziehungen des SH_2 zu gewissen krankheitserregenden Bacterien, welche eine Entwicklung von

SH₂ veranlassen. Ich weise in dieser Hinsicht bloß auf die ausführlichen Arbeiten von Petri und Maassen ¹⁾ hin, über die Beziehungen des Schweinerothlaufs zur SH₂-Wirkung. Dass das Herz das Ultimum moriens sei, konnten diese Autoren auch bei Warmblütern (Schweinen, Mäusen) constatiren; an Fröschen scheinen sie Versuche nicht angestellt zu haben.

Nach diesen Erfahrungen mit dem Schwefelwasserstoffgase wandte ich mich nun den Polysulfiden des Strychnins und Brucins zu, mit denen mich mein verehrter College, Prof. Doebner, in liberalster Weise versorgt hatte. Die Substanzen wurden sehr fein in der Achatschale verrieben, gehörig mit Alkohol ausgekocht, nachgewaschen, getrocknet und einfach in Wasser suspendirt den Thieren unter die Haut beigebracht. Ich injicirte meist etwa ein oder einige Centigramme. Mein Gedanke dabei war, ob es nicht auch hier gelingen würde, durch Einführung der unlöslichen Substanz in die Lymphsäcke (resp. das Unterhautzellgewebe) gleichsam ein Reservoir zu schaffen, aus welchem sich beständig kleine Mengen von SH₂ entbinden könnten, um auf diese Weise eine dauernde Wirkung zu erzeugen. In der That glückte dies mit dem Strychninpolysulfid vollständig, so dass ein 2—3 Wochen andauernder Tetanus beobachtet wurde. Freilich kann man zweifeln, ob es sich hierbei um eine dauernde Schwefelwasserstoff- oder Strychninvergiftung handelt. Indess scheint Letzteres doch das Wahrscheinlichere, da das Strychnin für den Frosch immerhin giftiger ist, als der Schwefelwasserstoff. Trotzdem ist es in hohem Grade bemerkenswerth, dass es gelingt, durch beide Gifte vollkommen gleiche Zustände beim Frosch zu erzeugen.

Das Strychninpolysulfid ist bei subcutaner Beibringung nur langsam zerlegbar, daher es bei kleineren Mengen viele Stunden, ja selbst einen Tag dauern kann, ehe der Tetanus eintritt. Bei relativ grösseren Mengen (insbesondere bei *R. temporaria*) sah ich indess die Wirkung auch schon nach 1—2 Stunden eintreten. Von da an liegt das Thier dauernd im Streckkrampf, aber jeder tactile Reiz ruft noch einen Anfall verstärkten Krampfes hervor. Dieser Zustand dauert, wie bemerkt, unverändert 2—3 Wochen an und geht endlich in den Tod über. In einem Falle trat vom 14. Tage ab ein Nach-

1) Vgl. Petri und Maassen, Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamt. VIII. 1893. S. 318 u. 490. — In der ersten Abhandlung sind auch eingehende spektroskopische Untersuchungen mitgetheilt. — Die Erzeugung „chronischer“ SH₂-Vergiftungen an Warmblütern scheint schon Demarquay (Compt. rend. Bd. LX. 1864. p. 727ff.) gelungen zu sein.

lass des Tetanus und auffallende Erholung des Thieres (!) ein, aber am 18. Tage erfolgte spontan ein erneuter tetanischer Anfall, der in 2 Tagen zum Tode führte. Ich bemerke indess, dass man auch hier um so schönere Resultate erzielt, je kühler die umgebende Temperatur ist: die in dem zweckmässig eingerichteten Froschbehälter meines Institutes überwinterten Thiere ergaben die besten Resultate.

Diese Beobachtungen haben meine Anschauungen über die Ermüdbarkeit der Froschnerven und über gewisse Einzelheiten der Strychninwirkung wesentlich verändern helfen. Wenn man Frösche fast 3 Wochen hindurch in unverändertem Starrkrampf liegen und erst nach dieser Zeit dem Tode verfallen sieht, dann erhält man von dem, was Froschnerven aushalten können, eine eigenthümliche Vorstellung.¹⁾

Es ist bekanntlich eine alte Streitfrage, ob die an Fröschen bei der Strychninwirkung oft sehr frühzeitig (namentlich bei Esculenta) zu beobachtende Lähmung der motorischen Nervenenden lediglich Folge von Ermüdung, Ueberreizung ist oder auf einer directen curareartigen Wirkung beruht. Schon Johannes Müller²⁾ (der sich hierfür zugleich noch auf Stannius³⁾ beruft) schildert eigene Beobachtungen, nach denen ein Hinterbein vom Frosche, welches vor der Vergiftung des Thieres (mit Strychnin) so präparirt worden, dass es nur durch den Nerv mit dem Rumpfe zusammenhing, seine Reizbarkeit länger als das andere bewahrte, dem das Gift durch den Kreislauf zugeführt worden war. Die späteren Beobachtungen von Pelikan, Kölliker, Husemann u. A. befestigten indess die Anschauung, dass die Lähmung lediglich Folge der Ueberreizung, Ermüdung sei, und ich habe seinerzeit, zum Theil auf Grund eigener Beobachtungen, die Richtigkeit dieser Ansicht ebenfalls verfochten. Schon die Arbeiten von Bongers⁴⁾ und Poulsson⁵⁾ machten mich indess wieder schwankend, welche Auffassung die richtige wäre, und

1) Dass die Strychninwirkung bei Fröschen sehr protrahirt werden kann, ist allerdings schon beobachtet worden. Pelikan (Beitr. zur gerichtl. Med., Tox. u. Pharmakologie. 1858. S. 161 f.) sah bei Fröschen den Strychnintetanus 14 Tage anhalten, wenn er sie bei niedriger Temperatur oder auf Eis aufbewahrte. Diese den Eintritt der Lähmung verhindernde Wirkung der Kälte habe ich bei meinen Versuchen mit dem SH₂, wie mit dem Polysulfid beobachtet. Bemerkenswerth ist die Thatsache, dass Wundstarrkrampf auch beim Menschen Wochen lang andauern kann.

2) Vgl. J. Müller, Handb. d. Physiologie des Menschen 1844. I. S. 549 f.

3) Stannius, Müller's Archiv f. Anat. u. s. w. 1837. S. 223.

4) Bongers, Archiv f. Physiol. 1884. S. 331.

5) Poulsson, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI. S. 22.

jetzt haben mich die oben mitgetheilten Erfahrungen gelehrt, dass man die lähmende Wirkung des Strychnins nicht bloß als Ermüdungseffect deuten kann. Die Ermüdbarkeit der Froschnerven ist durchaus nicht gross.

So ganz einfach liegt übrigens die Sache doch nicht: ich habe mich wiederholt davon überzeugt, dass, wenn man den einen Ischiadicus eines Frosches vor der Strychninisirung durchschneidet, die Reizbarkeit der Muskeln dieses Beines (vom Nerven aus) länger anhält, als die des anderen Beines. Es scheint sich demnach die Lähmung der Nervenenden doch rascher zu entwickeln, wenn sie gewissermaassen vom Centralorgan hinabsteigt, als bei unmittelbarer Einwirkung des Giftes auf die peripheren Nervenapparate. Analoge Verhältnisse sind auch bei der Wirkung anderer Gifte beobachtet worden. Dass der Einfluss der Abkühlung nicht den Eintritt des Tetanus, wohl aber den der Lähmung hindert, ist ebenfalls bemerkenswerth. Die Beobachtung von Poulsson, dass die Strychninlähmung nachträglich wieder schwinden und dem Tetanus aufs neue Platz machen kann, ist kein sicherer Beweis gegen die Ermüdungstheorie, auch nicht die Beobachtung, dass die lähmende Wirkung des Strychnins bei Esculenta hochgradiger ist als, bei Temporaria, was beachtenswerth ist, da sonst krampferregende Wirkungen bei Esculenta, lähmende bei Temporaria zu überwiegen pflegen.

Einen indirecten Beweis gegen die Ermüdungstheorie kann man indess aus dem Verhalten des Brucins beim Frosche entnehmen, das doch dem Strychnin sehr nahe steht. Das Brucin wirkt bei Esculenta von vornherein curareartig, während sich bei Temporaria tetanische und lähmende Wirkung combinirt zeigen.¹⁾

Das Brucinpolysulfid verhält sich genau wie das Brucin selbst: da es weit leichter zerfällt, als das Strychninpolysulfid, so tritt, wenn ein oder einige Centigramm in Wasser suspendirt dem Frosche beigebracht werden, die Wirkung fast ebenso rasch ein, wie nach Injection eines einfachen löslichen Brucinsalzes. Bei beiden Froscharten entwickelt sich bald eine curareartige Wirkung, die bei der Esculenta, mit leisen Andeutungen einer gesteigerten Reflexerregbarkeit verbunden, sich rasch bis zur Erregungslosigkeit der motorischen Nerven steigert und allmählich in den Tod übergeht, bei der Temporaria dagegen im Laufe der folgenden Tage wieder mehr und mehr schwindet und einer krampfhaften Affection Platz macht; allerdings zeigten bei letzterer die Krämpfe keinen eigentlichen tetani-

1) Vgl. Wintzenried, *Recherches expér. relat. à l'action physiol. de la brucine*. Diss. Genf 1882.

schen Charakter. Es stimmt diese Thatsache mit der von Pouls-son in Betreff der Strychninwirkung gemachten Beobachtung überein und zeigt, dass auch Curarewirkung vor dem Krampfe, also in diesem Falle unmöglich durch Ermüdung eintreten kann. Ob die kleine Menge SH_2 , welche frei wird, zur Wirkung beiträgt, ist schwer zu sagen, aber kaum wahrscheinlich, da die Wirkung mit der der Base selbst so völlig übereinstimmt.

Die leichtere Zerlegbarkeit des Brucinpolysulfides zeigt sich auch bei Versuchen an Warmblütern: das Strychninpolysulfid (gründlich mit Alkohol ausgekocht!) wirkt bei Kaninchen, zu mehreren Centigrammen unter die Haut gebracht, überhaupt nicht, das Brucinpolysulfid dagegen tödtet je nach der Grösse des Thieres nach 2—4 Tagen. Es ist dies auch eine sehr frappante Thatsache: die Thiere befinden sich Tage lang vollkommen wohl, fressen mit Lust u. s. w., plötzlich tritt Parese ein, leichte Krämpfe folgen, und in kurzer Zeit ist das Thier todt. Auch hier kann es keinem Zweifel unterliegen, dass die Wirkung auf das Alkaloid zurückzuführen ist.

Das Ergebniss der Versuche lässt sich also in folgender Weise zusammenfassen:

1. Die Wirkungen der beiden Polysulfide stimmen bei subcutaner Beibringung im Wesentlichen mit den Wirkungen der darin enthaltenen Alkaloide überein: die des leichter zerlegbaren Brucinpolysulfides, was den Frosch anlangt, fast vollständig, während die viel schwerer zerlegbare Strychninverbindung einen Krampfzustand von mehrwöchentlicher Dauer zu erzeugen vermag.

Die Annahme, dass die secundär lähmende Wirkung des Strychnins beim Frosch (besonders Esculenta) auf einer Ermüdung beruhe, ist nicht mehr haltbar.

Beim Warmblüter wirkt das Polysulfid des Strychnins, zu einigen Centigrammen subcutan beigebracht, gar nicht, das des Brucins nach einigen Tagen.

2. Die Thatsache, dass es gelingt, bei Fröschen durch einmalige Einathmung von Schwefelwasserstoff ebenfalls einen mehrwöchentlichen, ja selbst monatelangen Krampfzustand zu erzeugen, muss als „zufälliges“ Zusammentreffen bezeichnet werden, da bei der Wirkung der Polysulfide Schwefelwasserstoffwirkungen kaum in Betracht kommen.

Zur Erklärung jener so überaus merkwürdigen protrahirten SH_2 -Wirkungen darf man wohl in erster Linie an die Veränderungen des Blutes denken.

3. Auf alle jene krampferregenden Wirkungen ist die Tempe-

ratur insofern entschieden von Einfluss, als Abkühlung den Krampfstand, höhere Temperatur den Eintritt der Lähmung begünstigt.

Zum Schlusse möchte ich darauf hinweisen, dass ein solches in den oben geschilderten Zuständen Wochen lang sich befindendes Thier ein nicht blos in physiologischer, sondern vielleicht auch in anatomischer Hinsicht (für eine mikroskopische Untersuchung des centralen Nervensystems) interessantes Object abgeben dürfte.

Ich hoffe später berichten zu können, bis zu welcher Zeitdauer die Erhaltung des Frosches in jenem Zustande gelingt.

Halle, im Juni 1894.

NACHTRAG.

Der am 6. Mai mit SH_2 vergiftete Frosch, den ich wiederholt im ärztlichen Vereine zu Halle demonstrirt habe, wurde von mir am 16. Juli, da der oben geschilderte Zustand von Lähmung und Krampfneigung noch unverändert anhielt und allem Anscheine nach ebenso gut noch weitere Wochen oder Monate anhalten konnte, getödtet, um eine genaue mikroskopische Untersuchung des Centralnervensystems auszuführen, die mein College Prof. Disse freundlichst übernommen hat. Das Thier hatte infolge der monatelangen Rückenlage Decubitus an mehreren Hautstellen. Bei der Section zeigte sich das Thier blutarm, das Herz klein, contrahirt, aber kräftig schlagend. Obwohl das Thier vor der Tödtung secundenlang, wie eine Zimmerfontaine, Wasser ausgespritzt hatte, fand sich die Wasserblase doch taubeneigross ausgedehnt, mit klarstem Wasser gefüllt (das Thier hatte stets auf einem mit Wasser bedeckten Teller unter einer Glocke gelegen). Die Muskeln des Hinterbeines, dessen Ischiadicus 8 Wochen zuvor durchtrennt worden war, zeigten sich auf directe, selbst mechanische Reize (Quetschen) sehr gut erregbar, doch wog der betreffende Gastrocnemius nicht einmal $\frac{3}{4}$ von dem des anderen Beines. Die Brustmuskeln, die sich bei den clonischen Krämpfen stets besonders theiligt hatten, waren deutlich hypertrophirt.

Das verdünnte Blut des Thieres, gesunden Fröschen subcutan beigebracht, rief keine Wirkung hervor.