(Aus dem physiologischen Laboratorium zu Groningen.)

Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks.

Von

Dr. S. Meihuizen.

Wie bekanntlich einerseits viele pathologischen Zustände in einer abnormen Modification der Reflexerregbarkeit ihren Grund haben, suchen wir andererseits durch die verschiedensten therapeutischen Methoden auf diese Erregbarkeit einzuwirken, sie herabzustimmen resp. zu erhöhen. Die Zahl der dazu empfohlenen Substanzen hat sich mit der Zeit in hohem Grade vermehrt. Für die meisten derselben wird jedoch bisher eine systematische experimentelle Untersuchung ihrer Wirkungsweise vermisst, eine Lücke, deren Ausfüllung mir in pharmakodynamischer Hinsicht sehr wünschenswerth erscheint. Die folgenden Untersuchungen stellen sich nicht die Aufgabe, diese Ausfüllung vollständig zu geben, sondern nur einen Beitrag in dieser Richtung zu liefern. Ich beschränke mich vorläufig auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks.

Zum Versuchsthier in dieser Hinsicht eignet sich ohne Zweifel am besten der Frosch, dessen ich mich denn auch ausschliesslich bedient habe. Der Frosch nämlich erträgt die hier erforderliche (vergl. unten) Rückenmarksdurchschneidung sehr leicht und sehr lang. Nach dieser Operation bleibt die Reflexerregbarkeit wenigstens 3 bis 4 Tage die gleiche; zuweilen hatte ich Frösche, welche während 8 bis 10 Tagen nach der Durchschneidung stets die gleiche Erregbarkeit zeigten, wie am ersten Tage. Bei Säugethieren und Vögeln dagegen wirken die Folgen der eingreifenden Operation innerhalb kurzer Zeit in hohem Grade störend auf Erregbarkeits-Experimente.

Der zweite Grund, wesshalb nur Frösche hier brauchbar sind, ist dieser, dass nur bei diesen Thieren von einer annähernd genauen Messung der Erregbarkeit die Rede sein kann. Die gewöhnlichen mechanischen, thermischen und electricen Reize sind bei Säugethieren und Vögeln zwar qualitativ, aber nicht

quantitativ anwendbar, wenigstens lassen sie keine einigermaßen genaue Messung des Grades der Erregbarkeit zu. Die Türck'sche Methode (Reizung mit verdünnter Säure), die, wie sich unten ergeben wird, für Frösche sehr zweckmässig ist, kann bei Thieren mit dicker Epidermis natürlich nicht angewendet werden. Und Enthäutung beeinträchtigt zu schnell den normalen Zustand der enthäuteten und dann chemisch gereizten Körperstelle.

Welche Reizungsmethode ist nun die beste zur Messung der Reflexerregbarkeit des Frosches? Bei der Wahl derselben liess ich mich durch die folgenden Betrachtungen leiten:

Bei electricischer Reizung durch Inductionsschläge kann bekanntlich aus dem Rollenabstande bei der Minimalzuckung auf den Grad der Erregbarkeit geschlossen werden. Die Zuckungen durch directe Muskelreizung machen es natürlich unmöglich, zu dieser Reizung einfach die Haut einer Extremität ohne weitere Vorbereitung zu benutzen. Setschenow hat vorgeschlagen, dazu ein lospräparirtes Stück der Rückenhaut zu verwenden. Professor Huizinga fand es noch zweckmässiger, den zu reizenden Hautlappen an der Aussenseite des Oberschenkels zu bilden, und zwar in der Form eines Dreiecks, dessen Spitze am Knie liegt und dessen Basis in der Höhe des Oberschenkelkopfes die verbindende Brücke (ca. 1 Cm. breit) zur übrigen Haut bildet. Jedenfalls bleibt aber solch ein Hautlappen nicht lange normal reizbar, auch nicht wenn derselbe vor der Vertrocknung gehörig geschützt wird. Ausserdem muss bei dieser Reizungsmethode der Frosch aufgehängt werden, sonst würde man den Hautlappen schwerlich unverrückt auf den Electroden halten. Und selbst wenn das Thier in hängender Stellung sich befindet, ist es nicht leicht zu verhüten, dass die Reflexbewegungen nicht eine kleine Verschiebung bewirken. Das Aufhängen des Frosches aber, selbst wenn es noch so schonend geschieht, hat, wie ich unten zeigen werde, einen so schädlichen Einfluss auf die Reflexerregbarkeit, dass es hier ganz unzulässig ist.

Weiter könnte man zur electricischen Reizung statt der Haut einen Nervenstamm verwenden, z. B. das centrale Ende des durchschnittenen Ischiadicus. Die Reflexbewegungen müssten dann im andern Beine auftreten. Bei dieser Methode aber sind jedesmal starke Reize erforderlich, einestheils weil von den Nervenstämmen aus viel schwerer Reflexe ausgelöst werden, als von den

Nervenendigungen aus, andernteils weil die Reflexe im andern Beine auftreten, also auf die andere Körperhälfte überschlagen müssen. Solche starke Reize erschöpfen den Nerven bald.

Die thermische Reizung hat ebenfalls ihre misslichen Seiten; die genügende Regulirung und Abstufung des Reizes ist nicht leicht; eine gleichzeitige mechanische Reizung ist schwer zu verhüten; einigermassen starke thermische Reize alteriren die Haut des Frosches sehr bald; ausserdem ist der Erfolg eines thermischen Reizes nicht so sicher und constant, dass Wärme hier als Reiz zulässig wäre.

Lässt sich bei der mechanischen Reizung die Reizstärke in Zahlen ausdrücken? Beim Kneifen mit dem Finger oder der Pincette natürlich nicht. Ich versuchte dazu die folgende Methode: An dem Unterende eines Pendels war ein geknüpftcs Stäbchen so befestigt, dass das Pendel einen Hammer bildete, der am Stiele aufgehängt war. Die Schwimnhaut des Frosches wurde auf einer geeigneten Fläche so ausgebreitet, dass bei einer Pendelschwingung der Hammer darauf schlug, und zwar dann, wenn das Pendel eben den niedersten Stand erreicht hatte. Ein Gradbogen gab die Höhe an, von welcher das Pendel fiel. Diese Höhe war das Maass für die Stärke der Schläge. Beim Gebrauche dieses Apparats ergaben sich aber zwei Uebelstände. Der eine war, dass der Spielraum zwischen einer unwirksamen Reizgrösse und einer allzu starken sehr gering war. War in einem Falle z. B. die Fallhöhe des Pendels 7°, dann war der Schlag zu schwach um reizend zu wirken. Bei 8° und 9° erfolgte Reaction, aber schon bei 10° Fallhöhe waren die Schläge so stark, dass sie Quetschung der Haut verursachten und dieselbe bald ihre Erregbarkeit verlor. Dies geschah schon, wenn als Pendel ein leichtes Stäbchen aus Holz mit ebenfalls hölzernem Hammer angewendet wurde. Der zweite Uebelstand bestand darin, dass bei jeder Reflexbewegung natürlich die Schwimnhaut weggezogen wurde, und man also nicht sicher sein konnte, dass jede Reizung unter denselben Umständen geschah, dass die Schwimnhaut immer auf gleicher Weise dem Schlage des Hammers ausgesetzt war. Ich habe mich daher dieser Vorrichtung und der mechanischen Reizungsmethode überhaupt nicht weiter bedient, um so mehr, da die nun zu besprechende chemische Methode meinen Zwecken hinreichend genügte.

Türk (über den Zustand der Sensibilität nach theilweiser Trennung des Rückenmarks, Wiener Zeitschr. VII, 1, 1851) war der Erste, welcher zur Messung der Reflexerregbarkeit die verdünnte Schwefelsäure als Reiz benutzte, worin die Hinterextremität des Frosches getaucht wurde. Aus der Zeit vom Eintauchen bis zum Auftreten der Reflexbewegung schloss er dann auf die Erregbarkeit. Je schneller der Frosch reagierte, um so erregbarer war er. Diese Methode hat sich mir als sehr empfehlenswerth erwiesen, ungeachtet der Beschwerden, welche Herzen (*Expériences sur les centres modérateurs de l'action reflexe* Turin, 1864) dagegen vorgebracht hat. Ich erlaube mir diese Beschwerden etwas näher zu beleuchten.

Herzen sagt (a. a. O. S. 9): l'acide sulfurique est un moyen auquel on ne peut pas se fier absolument. D'abord après avoir plongé les extrémités postérieures de l'animal plusieurs fois dans la solution acide, quelque faible qu'elle soit, on remarque une coloration plus obscure de la peau aux endroits plongés. Si la solution ne touche plus que ces mêmes endroits, l'animal réagit plus lentement et enfin pas du tout. Si on touche une partie fraîche de la peau avec la même solution (par ex. la cuisse au lieu de la jambe) il réagit encore, mais la dépression augmente rapidement, pour peu que la solution acide soit une idée plus concentrée qu'il ne faut (ce qui varie suivant la disposition individuelle des grenouilles) l'animal tombe dans un état de prostration complète. On conçoit que voici un important élément d'erreur. An einer andern Stelle (S. 44) heisst es: M. Seczenow conseille de ne pas employer une solution trop concentrée, qui dégage des réactions trop rapides. Je me suis tenu à cette règle; j'ai employé une solution qui ne faisait réagir les grenouilles normales qu'au bout de 5, 10 et 15 secondes, et malgré cela j'ai toujours observé que la sensibilité à cette irritation diminue très vite et avec une rapidité différente suivant la disposition individuelle des grenouilles. Au bout de 5 à 10 immersions la peau des extrémités trempées devient plus foncée, livide et bientôt après l'épiderme devient opaque. La grenouille est alors presque insensible à de nouvelles immersions, ce qui pourrait faire croire à une dépression de l'action réflexe qui n'a pas lieu. Une demi-heure ou une heure après on peut enlever comme un gant tout l'épiderme des extrémités qui ont été trempées dans l'acide.

Fragt man nach der Concentration der Säure, womit Herzen reizte, so findet sich nur diese einzige Angabe, „dass normale Frösche darin nach 5, 10 bis 15 Secunden reagirten“. Diese Angabe ist ziemlich unbestimmt, zumal da Herzen die Bezeichnung „normale Frösche“ nicht näher erklärt. Werden damit Frösche gemeint, welche intact sind, deren Rückenmark nicht durchschnitten ist, so ist mit der Angabe sehr wenig anzufangen, da bei solchen Thieren die Zeit bis zum Eintritt der Reaction viel zu variabel ist, um sich mit einiger Sicherheit bestimmen zu lassen.

Ebenso wenig theilt Herzen mit, welche Froschart er benutzte, die *R. esculenta* oder *temporaria*. Dieser Umstand ist nicht unwesentlich. Die erstere Art nämlich, den grünen Wasserfrosch, habe ich zu diesen Versuchen sehr wenig geeignet gefunden, einestheils wegen seiner dickeren Epidermis, anderentheils weil er überhaupt schwächer reagirt als der braune Frosch. Stets habe ich diesen letzteren, die *R. temporaria*, benutzt, und zwar immer frisch eingefangen oder höchstens nach kurzer Gefangenschaft.

Weiter, und das ist wohl die Hauptursache der schlechten Resultate Herzen's, hat er allemal nach der Reizung das Abspülen der Säure mit destillirtem Wasser unterlassen. Ein einziges Mal (S. 19) spricht er von Abwischen mit einem Tuche, was natürlich nicht genügt, die Säure zu entfernen.

Ich reizte mit verdünnter Schwefelsäure von $\frac{1}{5}$ pCt. in weitaus den meisten Fällen. Jede Viertelstunde fand eine Reizung statt und nach jeder Reizung wurde die Haut sorgfältig mit Wasser abgespült. Mit Beachtung dieser Cautelen blieb die Erregbarkeit der Frösche sich Stunden lang gleich, und niemals habe ich eine Missfärbung oder eine Ablösung der Haut beobachtet. Einige Versuche mögen hier folgen, woraus sich die völlige Unschädlichkeit dieser Reizungsmethode ergibt. Die mitgetheilten Zahlen bedeuten die Anzahl Metronomschläge (100 per Minute) von der Eintauchung bis zur ersten merkbaren Reflexbewegung.

Zeit	Frosch A.	B.	C.	D.	E.
9 h.	8	4	4	5	6
9 15	7	4	2	5	6
9 30	7	4	3	5	8
9 45	7	3	4	5	7
10 —	8	2	3	5	7

Zeit	Frosch A.	B.	C.	D.	E.
10 15	7	2	3	5	7
10 30	9	4	4	5	7
10 45	8	4	4	5	6
11 —	8	3	4	6	5
11 15	7	3	5	6	5
11 30	8	3	5	6	6
11 45	8	4	4	6	6
12 —	8	4	5	5	7
12 15	9	4	5	6	6
12 30	8	4	5	6	6

Folgen die Reizungen sich zu schnell, z. B. in Pausen von 5 Minuten, dann sinkt die Erregbarkeit innerhalb einer Stunde beträchtlich, z. B.:

Zeit	Fr. A.	B.	Zeit	Fr. A.	B.
10 h.	7	4	10 35	8	6
10 5	6	4	10 40	9	9
10 10	7	4	10 45	11	8
10 15	5	4	10 50	15	8
10 20	6	4	10 55	12	9
10 25	7	5	11 —	17	9
10 30	8	6			

Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, soll man also die Pausen zwischen den Reizungen nicht zu kurz wählen. Bei einer Pause von 15 Minuten bleibt fast immer während der ersten Stunden die Erregbarkeit sich völlig gleich, nur in sehr seltenen Fällen nimmt sie nach der dritten Stunde langsam ab.

Bei dem Studium der reflexhemmenden oder reflexfördernden Einflüsse kann daher die verdünnte Schwefelsäure in der angegebenen Concentration von $\frac{1}{5}$ pCt. sehr zweckmässig als Reiz benutzt werden, wenn man nur die folgenden Cautelen in Acht nimmt: erstens nach jeder Reizung die Extremität sorgfältig abzuspülen; zweitens die Reizungen mit nicht zu kurzen Pausen zu wiederholen. Tritt dann die Modification der Erregbarkeit innerhalb drei Stunden nach der Application der untersuchten Substanz auf, so kann man sicher sein, dass diese Modification von der Substanz und nicht von der Versuchsmethode herrührt.

Ein wesentlicher Umstand bei diesen Versuchen ist endlich die Temperatur. Dieselbe soll nicht zu hoch steigen. Eine mittlere Zimmertemperatur von 15—16° hat keinen wahrnehmbaren schädlichen Einfluss, wohl aber tritt dieser auf, wenn die Tempe-

ratur über 19° steigt. Die Frösche werden dann matt, reactionslos und sterben oft in kurzer Zeit ohne sonstige Ursache. Solche „spontane“ Todesfälle habe ich bei niederer Temperatur niemals beobachtet. Bei Herzen's Versuche ist, wie er selbst anerkennt (a. a. O. S. 12), der schädliche Einfluss der hohen Temperatur auch wohl im Spiele gewesen; er arbeitete nämlich während der Sommerhitze in Florence.

Zur Bestimmung der Reflexerregbarkeit der Frösche sollen natürlich die willkürlichen Bewegungen ausgeschlossen werden. Dazu durchschnitt ich das Rückenmark in der Verbindungslinie der hinteren Ränder der Trommelfelle. Diese Operation muss schnell und mit möglichst geringer Blutung geschehen. Jeder beträchtliche Blutverlust beeinträchtigt sehr die Reflexerregbarkeit, wovon ich mich durch besondere Versuche überzeugte. Verblutung aus dem angeschnittenen Herzen vernichtet in sehr kurzer Zeit, höchstens einer halben Stunde, alle Reflexerregbarkeit. Hier wirken aber der Blutverlust und das Aufhören der Circulation zusammen.

Wie soll nun der Frosch aufgehängt werden? Sanders (Leipziger physiol. Arbeiten 1867) schlug dazu einen Haken in den Unterkiefer, doch dabei ist es erforderlich, vorher das Gehirn zu zerstören. Um diese Zerstörung zu vermeiden, versuchte ich eine andere Aufhängemethode, wobei der Frosch in einer hölzernen Gabel hing, deren zwei Zinken gerade den Leib des Thieres zwischen sich fassten und zwar so, dass der Frosch die Gabelzinken unter den Achseln hatte und die Bauchseite nach dem Gabelstiele gekehrt ward. Der ganze Hinterkörper hing dann frei hinab.

Diese Art der Aufhängung erwies sich aber bei näherer Erfahrung als unzweckmässig. Die fortwährende hängende Stellung hatte öfters einen schädlichen Einfluss auf die Erregbarkeit; und da die ganze Schwere des Frosches auf die Achselhaut und die Brusthaut drückte, löste dieser Druck manchmal störende Reflexbewegungen aus. Weitaus am besten fand ich es, den Frosch gar nicht aufzuhängen und bei der Anstellung der Versuche auf folgende Weise zu verfahren: Nach der Rückenmarksdurchschneidung lege ich die Thiere zur Erholung in einen feuch-

ten Raum. Nach einer halben Stunde sind sie meistens schon verwendbar; doch um mich vor den unmittelbaren Einflüssen der Operation ganz sicher zu stellen, benutze ich sie fast immer erst nach einer bis mehreren Stunden. Solch ein Frosch bleibt im Mittel 2 bis 3 Tage zum Versuche brauchbar, so lange nämlich ändert sich seine Reflexerregbarkeit nicht. Mitunter bleibt dieselbe bis zum achten Tage sich vollkommen gleich. Ein paar dieser Fälle setze ich hierher:

	A		B	
	Morg.	Abends	Morg.	Abends
1. Tag	7	7	12	11
2. „	7	9	12	10
3. „	12	8	11	12
4. „	7	7	11	13
5. „	7	7	12	14
6. „	8	8	12	12
7. „	9	7	13	13
8. „	8	8	12	12

Jedesmal, wenn ich nun reizen will, fasse ich den Frosch mit Daumen und Zeigefinger behutsam hinter den Vorderbeinen und halte ihn vertical. Das Thier bleibt vollkommen ruhig oder beruhigt sich jedenfalls nach ein paar Zuckungen und lässt dann die Hinterbeine schlaff hängen. Dann wird der eine Fuss (jedesmal derselbe) bis zur Ferse in die Säure getaucht, wobei der Frosch vertical hängen bleibt, und darin gelassen, bis Reflexbewegung eintritt. Sogleich wird dann der Fuss herausgezogen und in eine grosse Menge destillirtem Wasser abgespült und das Thier wieder in den feuchten Raum zurückgelegt. Die Schläge eines auf 100 gestellten Metronoms vom Moment der Eintauchung bis zum Moment des Reflexes werden gezählt und notirt.

Finde ich nun bei drei Reizungen in Pausen von 10 Minuten jedesmal dieselbe Zahl Schläge, so schliesse ich, dass der Frosch sich von der Rückenmarksdurchschneidung erholt hat, und nehme diese Zahl als Norm an. Meine meisten Frösche reagirten nach 5—8, einzelne nach 3—5, andere erst nach 10 bis 20 Schlägen.

Ist so die Normalerregbarkeit bestimmt, so wird die Substanz, deren Einfluss untersucht werden soll, unter die Rückenhaut injicirt. Dann muss das Thier eine Viertelstunde ruhig

gelassen werden, um den störenden Einfluss des sensiblen Reizes der Injection zu vermeiden. Wie aus den Versuchen von Goltz u. A. hervorgeht, setzen nämlich sensible Reize die Reflexerregbarkeit herab. Für mich war es vor Allem wichtig zu wissen, wie lange diese Herabsetzung nachwirkt. Bei meinen hierauf bezüglichen Versuchen benutzte ich als Reiz die Injection von $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{4}$ Cc. 10 procentiger Kochsalzlösung und fand unmittelbar nach der Injection die Erregbarkeit bedeutend herabgesetzt. Diese herabgesetzte Erregbarkeit blieb ungefähr 5 Minuten lang auf derselben Höhe und kehrte dann allmähig zur Norm zurück. Zehn Minuten nach der Injection war der Frosch fast wieder normal erregbar, und nach weiteren fünf Minuten war jede Spur von Wirkung der reizenden Flüssigkeit verschwunden. Auch wenn ich einen mechanischen starken Reiz anwendete (das Umschnüren einer Extremität mit einem Bindfaden), war das Resultat dasselbe; die Erregbarkeit war anfänglich stark herabgesetzt, doch innerhalb 10 Minuten wieder vollkommen normal. Findet man also 15 Minuten nach der Injection der zu untersuchenden Substanz eine Modification der Erregbarkeit, so kann man sicher sein, dass dieselbe nicht vom Injectionsreize an sich herrührt.

Ich gehe nun zur Beschreibung der einzelnen Versuchsergebnisse über.

Bromkalium.

Dieses viel gebrauchte Salz verdiente hier wohl in erster Reihe untersucht zu werden. Zwar ist schon genügend constatirt, dass bei Vergiftungen mit Kalisalzen die Reflexbewegungen bald aufhören, doch bei den hertüber gemachten Versuchen von Eulenburg und Guttman u. A. sind meines Wissens keine speciellen Messungen der Erregbarkeit angestellt. Was die Betheiligung des Broms an der Bromkaliumwirkung betrifft, ergeben auch meine Versuche, dass dieselbe in dieser Hinsicht nicht stattfindet. Chlorkalium wirkt vollkommen wie Bromkalium, eher noch etwas stärker¹⁾; und Bromnatrium ist sogar in grosser Menge ohne alle Einwirkung auf den Reflexapparat.

1) $\text{KCl} = 52.4 \text{ pCt. K}$; $\text{KBr} = 32.8 \text{ pCt. K}$. Daher die stärkere Wirkung des KCl .

Zum Beispiel einige Versuchstabellen:

	Fr. A. 0,015 KBr.	Fr. B. 0,008 KBr.
Norm vor der Inj.	7	5
Nach der Inj.		
15 Min.	16	15
30	23	7
45 Min.	21	13
1 St.	kein Refl. nach 50 Schlägen	
1 15	id.	19
1 30	id.	22
1 45	id.	13
2 —	id.	12
3 30	9	10
4 30	4	10

0,015, 0,030, 0,045, 0,060 NaBr injicirt und 6—10 Stunden lang die Thiere geprüft; die Reflexerregbarkeit bleibt vollkommen normal.

	A.	B.	C.
Norm	5	4	4
Inject. von	0,015 KCl	0,008 KCl.	0,005 KCl.
Nach der Inj.	.		
15 Min.	17	13	19
30	15	12	14
45	28	16	13
1 St.	Reflex verschwunden		12
1 15		13	12
1 30		16	22
1 45		16	17
3 30	Reflex verschw.		
4 —			3
5 30		Nach starken Reizen schwache Reaction	
6 —			4

Nach Injection von 0,020 Bromkalium oder Chlorkalium blieb in einer Viertelstunde aller Reflex selbst auf die stärksten Reize aus. Das Herz schlug dann noch schwach; Nerven und Muskeln waren noch reizbar für schwache Ströme des Schlittenapparats.

Die Frage stellt sich nun: In welcher Weise heben die Kalisalze die Reflexerregbarkeit auf? Fünf Möglichkeiten könnten hier in Betracht kommen. Bei einer Reflexbewegung müssen wenigstens fünf verschiedene Organe im Spiele sein: der sensibele Endapparat, die centripetal oder centrifugal leitenden Nerven, der centrale Apparat, die motorischen Nervenendplatten, die Muskeln. Jede Substanz, welche die Thätigkeit eines dieser Organe beeinflusst, kann dadurch die Reflexbewegung modificiren.

Ob eine reflexherabsetzende Substanz diese Wirkung hat durch Verringerung der Leistungsfähigkeit der Nerven oder Muskeln, ist leicht zu entscheiden. Man vergiftet einen Frosch mit der Substanz und prüfe von Zeit zu Zeit die Erregbarkeit bis gerade aller Reflex, auch nach den stärksten Reizen, aufgehört hat. Sobald dies eintritt, wird ein Nerv und ein Muskel freigelegt und ihre Erregbarkeit mit schwachen Inductionsschlägen untersucht. Findet man dann Nerv und Muskel noch normal erregbar, so haben diese jedenfalls an der Reflexherabsetzung keinen Theil.

Hat man sich durch diesen Versuch hierüber Gewissheit verschafft, so bleiben noch die Möglichkeiten, dass die untersuchte Substanz die Thätigkeit entweder des centralen Apparates oder der (sensibelen oder motorischen) peripherischen Endapparate beeinflusst. Zwischen diesen beiden entscheidet man folgenderweise:

Nach theilweiser Entfernung des Steissbeines isolirt man beiderseits die Nerven für die Hinterextremitäten, führt einen starken Faden unter dieselben und schnürt den Faden mit Schonung der Nerven fest zu, so dass das Hinterende des Frosches vollständig von der Circulation abgeschlossen ist. Verfährt man hierbei vorsichtig und vermeidet Blutung, so ertragen Frösche diese Operation vier Stunden und mehr, ohne dass die Reflexerregbarkeit von den Hinterextremitäten aus abnimmt. Ist das Thier so vorgerichtet, (auch das Rückenmark muss natürlich durchschnitten sein) so wird ihm die zu untersuchende Substanz injicirt, in solcher (vorher bestimmter) Menge, dass innerhalb einer Stunde die volle Wirkung derselben auftritt. Ist dies der Fall, hat bei der Anwendung von Kalisalz z. B. jeder Reflex von den Vorderextremitäten aus aufgehört, so prüft man die Hinterextremitäten. Bekommt man dann auch von diesen aus keinen Reflex mehr, so beweist dies, dass das Kalisalz die Reflexcentra ausser Thätigkeit gestellt hat. Denn hätte das Kali lähmend auf die Endapparate gewirkt und dadurch den Reflex aufgehoben, so müsste in diesem Versuche die Auslösung der Reflexbewegungen von den Hinterextremitäten aus nach wie vor gelingen, da hier durch die Ligatur das Gift nicht zu den Hinterextremitäten hat gelangen können und also die Nervenendigungen derselben mit dem Gifte nicht in Contact gewesen sind.

Mittelst der oben im Allgemeinen beschriebenen Versuche

constatirte ich, dass die reflexdeprimirende Wirkung der Kalisalze eine centrale ist; nämlich, dass sie den Theil des Reflexactes, der im Rückenmark stattfindet, beeinträchtigen oder gänzlich verhindern.

Schliesslich noch die beiläufige Bemerkung, dass, sobald die Erscheinungen der Kali-Intoxication auftraten, die Frösche sehr dunkel gefärbt, fast schwarz aussehen. Dasselbe ist auch der Fall bei Vergiftungen mit Zink, Chloralhydrat, Carbolsäure. Erholen sich die Thiere wieder, so erscheint die normale Färbung wieder.

Zinksalze.

Dieselben gehören bekanntlich unter die berühmtesten Antispasmodica. Dass aber ihre Anwendung bisher eine rein empirische gewesen ist, sollte man schliessen aus Nothnagel's Ausspruch in seinem Handbuche der Arzneimittellehre: „Für den Ausdruck „Narcoticum frigidum“, mit welchem man Zinkoxyd häufig belegt hat, ist in seiner physiologischen Wirkungsweise keine Berechtigung zu finden.“

Meine Versuche aber haben mir diese Berechtigung allerdings gezeigt. Insoweit das Zink die Thätigkeit der Reflexcentra im Rückenmark sehr herabsetzt, verdient es vollends den Namen eines Narcoticums. Ich injicirte eine Lösung von Zinkacetat. Folgende sind einige Versuchsnotizen ¹⁾.

	A.	B.	C.	D.	E.
Norm vor der Injection	8	7	4	8	4
Nach der Injection von	0,010	0,008	0,006	0,005	0,003 Znacetat
15 Min.	32	16	14	25	10
30	50	∞	15	41	9
45	∞	R	24	∞	32
1 St.	R	kein Reflex	∞	R	∞
5 —	10		todt	20	13

Grössere Gaben bis 0,015 und 0,020 vernichteten innerhalb einer Stunde allen Reflex, während Herzschlag und Respiration nach dieser Zeit noch im Gange waren. Die oben beim Kali beschriebenen Versuche ergaben, dass die reflexhemmende Wirkung des Zinks eine centrale ist.

1) Das Zeichen ∞ bedeutet, dass der Frosch nach 50 Metronomschlägen noch nicht reagierte; R bedeutet, dass er nur auf sehr starke Reize (Kneifen etc.) noch reagierte.

Chloralhydrat.

Von dieser Substanz behauptet Rajewski, dass kleine Gaben die Reflexerregbarkeit anfänglich erhöhen und sie erst später herabsetzen, während grössere Gaben sogleich herabsetzend wirken. Diese anfänglich erhöhte Erregbarkeit habe ich bei meinen Versuchen nicht bestätigen können. Die kleinste von mir gegebene Menge (0,0005) wirkte entweder gar nicht oder veranlasste eine schwache Erniedrigung der Erregbarkeit ohne vorhergehende Erhöhung. Auch wenn ich sogleich nach der Injection die Prüfungen vornahm und sie in kürzeren Pausen als die üblichen 15 Minuten wiederholte, war keine Erregbarkeitszunahme zu constatiren. Auch die Wirkung des Chloralhydrats ist in dieser Hinsicht eine rein centrale; wenn der Reflex ganz verschwunden ist, sind Muskeln, Nerven und Nervenendapparate noch normal functionsfähig.

	A.	B.	C.	D.	E.	F.
Norm vor der Inj.	10	13	7	9	4	8
Nach der Inj. von	0,002	0,002	0,001	0,001	0,0005	0,0005 Chloralhydr.
15 Min.	19	30	13	12	7	10
30	27	46	12	8	5	5
45	27	37	20	11	5	5
1 St.	25	43	24	13	6	8
1 15	29	∞	23	19	5	12
1 30	∞	R	31	15	4	11
1 45	R	id.	∞	14	4	9
2 —	kein Refl.	kein Refl.	R	19	6	9

Strychnin.

Die Einwirkung dieses Alkaloids auf das Rückenmark ist schon so oft und eingehend untersucht, dass ich von meinen Versuchen nichts Anderes erwartete, als eine Bestätigung des bereits Bekannten. Doch könnte ich einige weniger bekannte Thatsachen beobachten, die eine nähere Erwähnung verdienen.

Bei der grossen Empfindlichkeit der Frösche für Strychnin müssten, sollten nicht die Tetanus-Anfälle jede Erregbarkeitsmessung unmöglich machen, minimale Gaben administriert werden. Ich injicirte $\frac{1}{30}$ — $\frac{1}{60}$ Milligramm Strychninacetat. Nach einigen Minuten traten dann die Intoxicationerscheinungen ein, und zwar so, dass auf Berührung und andere leichte mechanische Reize die Krampfanfälle folgten, doch nicht hochgradig und nur von

kurzer Dauer. Wurde der Frosch sich selbst überlassen und nicht absichtlich gereizt, so blieb er längere Zeit ruhig, so dass im Verlaufe eines ganzen Versuchs die tetanischen Krämpfe zusammen genommen nur unbedeutend waren und nicht sehr ermüdend wirken konnten.

Nahm ich einen so vergifteten Frosch zwischen Daumen und Zeigefinger vorsichtig auf, so folgte unmittelbar der Krampfanfall, der ein paar Secunden dauerte, ohne intensiv zu sein. Dann erschlafften die gestreckten Hinterextremitäten, und wurde das Thier weiter in derselben Stellung ruhig hängend gehalten, so trat auch kein weiterer Anfall in der ersten Zeit wieder auf. Wenn ich nun ganz vorsichtig eine Extremität in Wasser von Zimmertemperatur tauchte, erfolgte keine Reaction; Berührung mit Flüssigkeit wirkte also nicht als Reiz. Nun tauchte ich die Extremität in die verdünnte Säure. Reaction erfolgte allerdings; die Säure wirkte reizend; aber es trat kein tetanischer Anfall ein. Statt dessen zog das Thier, gerade wie jeder andere Frosch, nach einigen Secunden das Bein aus der Säure heraus und machte eine einfache Reflexbewegung. Die Zahl der Metronomschläge erwies, dass die Reflexerregbarkeit für chemische Reize keineswegs über die Norm erhöht war. Beim folgenden Abspülen des gereizten Beines in Wasser blieb der Frosch wiederum vollständig in Ruhe. Als er aber darauf vorsichtig wieder niedergelegt wurde, war die Berührung mit dem Teller, worauf er hingelegt wurde, schon ein genügender Reiz, um einen neuen Krampfanfall hervorzurufen. Mit einem solchen Frosch kann man so oft man will in schneller Abwechslung constatiren, dass auf jeden auch noch so leisen mechanischen Reiz der Streckkrampf, auf den chemischen Reiz eine einfache Reflexbewegung folgt, während die Erregbarkeit für diesen letzteren Reiz die normale geblieben ist.

Wie ist diese Thatsache zu erklären? Könnte man annehmen, dass mechanische Reize durch andere Nervenendigungen aufgenommen würden als die chemischen, und dass dann in diesem Falle das Strychnin die peripherischen Endapparate für chemische Reize unangetastet lässt, während es die Thätigkeit der peripherischen Endapparate für mechanische Reize stark erhöht?

Diese an sich zwar nicht sehr wahrscheinliche Voraussetzung prüfte ich folgender Weise. Einem Frosche wurde, wie oben

beschrieben, eine Ligatur gelegt um den gesammten Hinterleib, mit Freilassung der Nerven für die Hinterextremitäten. Dann wurde ihm im Vorderkörper $\frac{1}{40}$ Milligramm Strychninacetat injicirt. War nun die oben erwähnte Voraussetzung richtig, so müsste nach einiger Zeit auf Berührung des Vorderkörpers ein Krampfanfall folgen, auf Berührung der Hinterextremitäten aber entweder nichts oder höchstens eine einfache Reflexbewegung. Nach eingetretener Vergiftung trat aber, nach jeder Berührung, sowohl des Vorder- als des Hinterkörpers, der Anfall ein. An peripherischen Ursachen für das verschiedene Verhalten der mechanischen und der chemischen Reize war also nicht zu denken, die Ursache musste eine centrale sein.

Bekanntlich hat Danilewsky (Reich. u. d. Bois' Archiv 1866) die Reflexbewegungen ihrer Ausdehnung nach eingetheilt in tactile und pathische. Tactile Reflexbewegungen stehen in unmittelbarer Beziehung zu dem gereizten Orte. Pathische sind allgemeine Bewegungen, welche, ohne unmittelbare Beziehung zu dem gereizten Orte, als Antwort auf schmerzhaftes Erregung erscheinen. Nach meinen Versuchen würde dann Strychnin das tactile System unangetastet lassen, wie auch Danilewsky ausdrücklich sagt: „Strychnin vergrößert ungemein stark die Beweglichkeit der Moleculartheilchen nur des pathischen Systems des reflectorischen Apparats.“ Die besondere Beziehung aber des chemischen Reizes zum tactilen System und des mechanischen zum pathischen, bleibt auch bei dieser Annahme ebenso unerklärt wie zuvor, und darauf kommt es hier doch hauptsächlich an.

Die Thatsache, dass ein chemischer Reiz eine ganz andere Reflexerscheinung veranlasst als ein mechanischer, während zugleich die Erregbarkeit für chemische Reize gleich geblieben, für mechanische stark erhöht ist, deutet jedenfalls darauf hin, dass verschiedenartige Reize auch verschieden arrangirte Reflexorgane beeinflussen können, oder (wie man sich vielleicht lieber ausdrücken soll) die Reflexorgane in verschiedener Ausbreitung beeinflussen. In diesem Falle bleibt der centrale Erfolg der chemischen Reize auf das locale Centrum für die gereizte Extremität beschränkt, während der centrale Erfolg des mechanischen Reizes sich auf alle Reflexcentra ausbreitet. Dabei wird bekanntlich die Form des Reflexes oft eine andere. Worin aber in dieser Hinsicht die Differenz zwischen der chemischen und der mechani-

schen Reizung besteht, diese Frage bleibt vorläufig eine ungelöste.

Die folgende Versuchstabelle möge zur Adstruction des Gesagten dienen:

	A.	B.	C.	D.	E.
Norm v. d. Inj.	5	8	12	6	6
Nach d. Inj. v. $\frac{1}{80}$ Mgrm.	$\frac{1}{50}$ Mgrm.	$\frac{1}{40}$ Mgrm.	$\frac{1}{80}$ Mgrm.	$\frac{1}{30}$ Mgrm.	Mgr. Strychnin
15 Min.	6	6	14	6	6
30	7	6	10 1 ^{er} Anf.	6 1 ^{er} Anf.	6 1 ^{er} Anfall
45	6	3 1 ^{er} Anfall	17	5	3
1 —	6	9	12	5	4
1 15	5	8	14	5	7
1 30	5	7	13	5	8
1 45	5	8	12	5	9
4 —	7	nicht bestimmt	5	7	5
9 — Anfälle sehr schwach	6	8	8	7	7
24 — Jedes Symptom d. Vergiftung verschwunden	5	5	7	4	4

Chinin.

Es ist leicht zu constatiren, dass schon mässige Gaben dieses Alkaloids bei Fröschen eine Abnahme und bald darauf gänzliche Vernichtung der Reflexerregbarkeit verursachen. Eulenburg und Simon, Chaperon u. A. haben auf diese Thatsache schon aufmerksam gemacht. Unzulässig wäre es aber, daraus sogleich zu schliessen auf eine deprimirende Wirkung des Chinins auf die spinalen Reflexcentra. Denn hier ist, wie mir meine Versuche zu lehren scheinen, die durch Chinin veranlasste Circulationsstörung stark im Spiele.

Ich schnitt den Fröschen, denen ein Paar Stunden früher das Rückenmark durchgeschnitten war und die sich wieder vollkommen erholt hatten, ein kleines Loch in die Brustwand zur Beobachtung der Herzbewegungen. Diese Operation an sich schadet, wie ich mich überzeugte, der Reflexerregbarkeit keineswegs; viele Stunden danach bleibt dieselbe sich gleich.

Den also vorbereiteten Thieren wurde 0,004 — 0,006 salzsaures Chinin injicirt und dann der Herzschlag beobachtet zugleich mit der Erregbarkeitsbestimmung. Es stellte sich nun heraus, dass innerhalb der ersten 10 Minuten nach der Injection die Herzschläge weniger frequent und schwächer wurden, nach 15 Minuten nur noch ganz schwach auftraten und allmählig vollkommen aufhörten; das Herz stand still. Während dieser Zeit

blieb die Erregbarkeit der normalen gleich; als das Herz schon ganz schwach schlug, und selbst als es schon stillstand, war noch kein Sinken der Erregbarkeit zu bemerken. Erst nach dem Herzstillstande begann dieses Sinken und schritt dann stets weiter, bis das Thier 15—30 Minuten nach dem Herzstillstande auf keinen Reiz mehr reagierte. Zuweilen aber sank die Erregbarkeit viel schneller, sodass sie schon innerhalb der ersten 5 Minuten nach dem Herzstillstande von der normalen Höhe bis auf Null herabsank.

War die Gabe geringer, 0,001—0,002, sodass die Herzbe-
wegung nicht aufhörte, so liess sich auch keine Aenderung der
Erregbarkeit beobachten. Aus diesen Versuchen scheint mir her-
vorzugehen, dass die reflexdeprimirende Wirkung des Chinins
nicht auf einer directen Beeinflussung der am Reflex theiligten
Elemente beruht, sondern eine secundäre ist, eine Folge der
durch das Gift gesetzten Kreislaufsstörung. Dass solche Störungen
der Reflexerregbarkeit in hohem Grade schaden, habe ich schon
früher (S. 207) mitgetheilt.

Alkohol.

1 Cc. verdünnten Alkohol von 10 pCt. den Fröschen bei-
gebracht, setzt die Erregbarkeit während längerer Zeit stark
herab. Nach der Erholung aus diesem Zustande folgt aber eine
sehr merkbare Erhöhung. Die Hälfte dieser Gabe ($\frac{1}{2}$ Cc. von
10 pCt.) hat weniger constante Wirkungen. Die reflexdeprimi-
rende Wirkung des Alkohols ist eine centrale.

	A.	B.	C.
Norm vor der Inj.	10	6	4
Nach der Inj. von 1 Cc.		10 % Alkohol	
15 Min.	12	22	16
30	15	42	26
45	28	45	∞
1 St.	46	43	R
$1\frac{1}{2}$ —	48	48	R
24 —	5	3	2

Caffein.

Nach einer Gabe von 0,005—0,010 Caffein sinkt die Erreg-
barkeit für chemische Reize sehr stark, so stark zuweilen, dass
aller Reflex auch auf die stärksten Reize ausbleibt. Während
dieses Depressionsstadiums tritt aber nicht selten eine unzweifel-

hafte Erregbarkeitserhöhung für mechanische Reize auf. Weil mir eine richtige Messungsmethode fehlte, kann ich diese Erhöhung nicht in Zahlen ausdrücken. Jedoch sie documentirte sich vollkommen deutlich dadurch, dass die Frösche während der Caffeinintoxication auf die schwächsten mechanischen Reize (Berührung u. s. w.) reagirten, was sie im normalen Zustande nicht thaten. Nicht immer aber konnte ich diese Erhöhung constatiren.

Während Gaben bis zu 0,010 für Frösche nicht tödtlich sind, verursachen grössere Mengen über 0,010 innerhalb weniger Stunden den Tod. Dabei habe ich aber den von Loven (Archives de physiol. I, 179) beschriebenen Tetanus der Extremitäten nicht beobachtet.

Die oben beschriebenen Versuche ergaben, dass das Caffein auch durch Vermittelung des Centrums auf den Reflex wirkt.

	A.	B.	C.
Norm vor der Inj.	8	12	10
Nach der Inj. von	0,010	0,005	0,002 Caffein
15 Min.	18	24	13
30	19	26	21
45	∞	23	24
1 St.	kein Refl.	20	13
1 15	id.	30	13
3 —		28	32
4 —	10	8	kein Refl.

M o r p h i n.

Von vornherein war zu erwarten, dass sich bei den Versuchen mit dieser Substanz eine Reflexdepression ergeben würde. Dieselbe liess sich auch allerdings beobachten. Darauf folgte aber, nachdem die Erregbarkeit zur Norm zurückgekehrt war, eine Erhöhung, welche allmählig in vollständige Reactionslosigkeit übergeht.

Der Verlauf einer Morphinvergiftung beim Frosch ist folgender: Nach der Injection von 0,003 bis 0,008 Morphiunacetat ¹⁾ folgt während der ersten Stunden eine Herabsetzung der Erregbarkeit, die so weit gehen kann, dass der Frosch auf den Reiz der verdünnten Schwefelsäure sogar nach 50 Metronomschlägen

1) Gegen Morphin verhalten sich die Frösche individuell sehr verschieden. Bei dem einen bewirkten 0,003 eine vollständige starke Intoxication; bei anderen gleich grossen waren 0,006 nur eben genügend, die Vergiftungssymptome schwach hervortreten zu lassen.

noch nicht reagiert. Zum gänzlichen Verlust der Erregbarkeit kommt es jedoch nicht. Dieses Depressionsstadium dauert wenigstens drei Stunden, meistens längere Zeit, dann geht es allmählig vorüber und es tritt eine erhöhte Erregbarkeit auf. Dieselbe ist nach 12—24 Stunden (von der Injection gerechnet) sehr ausgesprochen. Dann ziehen z. B. die Frösche, die in der Norm nach 8—10 Schlägen den Reiz der verdünnten Säure mit einer Reflexbewegung beantworten, den eingetauchten Fuss unmittelbar oder nach 1—2 Schlägen wieder aus der Säure heraus. Diese Erregbarkeitserhöhung bezieht sich hauptsächlich, vielleicht ausschliesslich, auf chemische Reize. Für mechanische Reize scheinen die Frösche nicht mehr erregbar zu sein als gewöhnlich, einfache Berührung löst keinen Reflex aus. Allerdings lässt der Mangel einer genaueren Messungsmethode jeden entscheidenden Ausspruch hinsichtlich der Erregbarkeit für mechanische Reize gewagt erscheinen.

Während der Frosch noch mehr als normal erregbar ist für chemische Reize, beginnen Krampfanfälle aufzutreten, die sich mit kürzeren oder längeren Pausen (1 bis mehrere Minuten) wiederholen. Dieselben befallen den ganzen Körper und äussern sich an den Hinterextremitäten als ausgesprochene Streckkrämpfe. Bald nachdem diese Anfälle aufgetreten sind, beginnt die Reflexerregbarkeit stark abzunehmen, ohne dass die Krämpfe an Frequenz oder Stärke abnehmen. Dabei ist es sehr deutlich, dass die Erregbarkeit für mechanische Reize viel schneller abnimmt, als die für chemische. Man bekommt nämlich in diesem Stadium nicht selten Frösche, welche die heftigsten Krämpfe zeigen und auf die stärksten mechanischen Reize nicht mehr reagiren¹⁾, während sie für die verdünnte Schwefelsäure noch ziemlich erregbar sind. Endlich ist alle Reflexerregbarkeit vollkommen verschwunden.

Dass die Beeinflussung der Reflexerscheinungen durch Morphin nicht durch Vermittlung der peripherischen Endorgane stattfindet, geht hervor aus dem Resultat des schon öfter erwähnten Versuchs. Als nämlich die Hinterextremitäten durch Ligatur vollständig vom

1) Die Morphinkrämpfe sind daher wohl nicht Reflexkrämpfe, wie der Strychnintetanus, da sie mit einer stark herabgesetzten Erregbarkeit zusammengehen können.

Kreislauf ausgeschlossen waren und in den Vorderkörper Morphin injicirt war, verschwand auch aus den Hinterextremitäten der Reflex vollständig. Bei diesen Versuchen müsste die Vergiftung schnell auftreten, um die störenden Folgen der Ligatur als Fehlerquellen auszuschliessen. Daher war die Gabe hier grösser als gewöhnlich, und zwar 0,025 bis 0,030. In einer halben Stunde hörte dann der Reflex vollkommen auf.

Digitalin.

Hinsichtlich der Wirkung dieser Substanz kann ich die von Weil erhaltenen Resultate (Reich. u. du Bois, Archiv 1871) vollständig bestätigen. Bei Fröschen, denen am Tage zuvor nach der Methode von Goltz die Hemisphären abgetrennt sind, bewirkt 0,001 Digitalin eine starke Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, welche auftritt bevor noch das Gift seine Einwirkung auf das Herz ausübt. Durchschneidung des Rückenmarks hinter den Trommelfellen hebt dann diese Reflexdepression wieder auf. Bei Fröschen, denen das ganze Hirn einschliesslich der Medulla oblongata abgetrennt ist, kommt keine directe Reflexdepression durch Digitalin zu Stande. Erst dann, wenn durch die Einwirkung des Giftes das Herz schon stillsteht, sinkt die Erregbarkeit in Folge der Kreislaufsstörung.

In der Deutung der Thatsachen möchte ich Weil jedoch nicht unbedingt beistimmen. Jedenfalls hat das Digitalin nichts zu schaffen mit den spinalen Reflexcentra. Weil schliesst nun, dass hier reflexhemmende Centren im Spiele sind, die hinter dem Grosshirn, aber vor dem Unterende des verlängerten Markes gelegen sind. Vor der Rückenmarksdurchschneidung können diese Centren noch den Reflex in den spinalen Centren hemmen, nach der Durchschneidung nicht mehr. Wenn man nun annimmt, dass Digitalin diese hemmenden Centren reizt, so sind die Erscheinungen der Reflexdepression allerdings erklärt.

Doch man soll meines Erachtens zur Annahme von hemmenden Nervenwirkungen nicht eher seine Zuflucht nehmen, bis jede andere Erklärung sich als unzulässig herausgestellt hat. Und das dünkt mir hier nicht der Fall zu sein. Statt von zwei unerwiesenen Voraussetzungen auszugehen (erstens die Anwesenheit von reflexhemmenden Centren im verlängerten Mark, zweitens die Reizung dieser Centren durch Digitalin) kann man ebenso

gut von einer wohlbegründeten Thatsache ausgehen, nämlich von der Einwirkung des Digitalins auf das vasomotorische Centrum. Directe oder indirecte Reizung dieses Centrums bewirkt eine Verengerung der kleinen Arterien, hauptsächlich der innern Organe, während die Arterien an der Peripherie weniger beeinflusst werden. Diese Verengerung hat eine relative Anämie des Innern des Körpers zur Folge, während der Blutzufluss zur Haut befördert wird, in dieser eine compensatorische Hyperämie eintritt. Auf diese Weise lassen sich die Resultate von Heidenhain's wichtigen Untersuchungen über die Abnahme der Körpertemperatur durch sensible Reize am ungezwungensten erklären. Auch Ackermann (Volkmann's klinische Vorträge Nr. 48) erklärt auf dieselbe Weise das Sinken der Körpertemperatur nach dem Gebrauch des Digitalins.

Wenn also Digitalin durch seine Wirkung auf das vasomotorische Centrum einen anämischen Zustand des Rückenmarks hervorrufen kann, so kann diese Anämie ihrerseits die Thätigkeit der Ganglienzellen des Rückenmarks beeinträchtigen. Diese Behauptung findet ihre Stütze einestheils in den bekannten Versuchen von Schiffer, woraus sich ergibt, dass die beim Stenon'schen Versuch auftretende Lähmung ihren Grund hat in einer durch die Aortenligatur bewirkte Anämie des Rückenmarks, also auf Functionsstörung der spinalen Centra beruht. Anderentheils spricht die oben (S. 207) mitgetheilte schnelle Vernichtung der Reflexerregbarkeit durch Verblutung direct zu Gunsten dieser Behauptung.

Damit ist freilich noch nicht erwiesen, dass die Reflexdepression durch Digitalin ihre Ursache hat in einer vasomotorischen Wirkung, sondern nur gezeigt, dass man zur Erklärung dieser Depression noch nicht nothwendig zur Annahme von reflexhemmenden Centren zu greifen braucht.

Wenn ich hier diese Mittheilungen vorläufig schliesse, so geschieht dies nicht, weil ich keine anderen Substanzen als die oben besprochenen untersucht habe. Ich habe noch eine Anzahl Körper auf Frösche einwirken lassen und auf die Aenderungen der Reflexerregbarkeit dabei geachtet, u. A. Atropin, Cyankalium, Codein, Thebain, Papaverin, Narcein, Narcotin, Nicotin, Carbonsäure, Theobromin, Ergotin. Alle diese Stoffe aber hatten entweder gar

keine oder sehr inconstante Wirkungen, welche in zu hohem Grade von der Dosis und von der Individualität des Versuchstieres abhängig waren, oder sie veranlassten störende Nebenwirkungen, welche die Messung der Reflexerregbarkeit unmöglich machten.

Schliesslich möchte ich noch darauf hinweisen, dass alle die oben besprochenen Körper, ausgenommen Digitalin, die Reflexerregbarkeit modificirten bei Thieren, denen Hirn und verlängertes Mark abgetrennt war; dass also in keinem dieser Fälle die Wirkung auf den Reflex durch cerebrale Hemmungscentren zu Stande kommen könnte.

Untersuchungen über Pfeilgifte.

Von

G. Valentin.

(Nebst Taf. IV.)

Siebente Abhandlung.

Die Muskelcurven einiger angeblichen Ersatzmittel des Curare.

Wir haben in der dritten¹⁾ und der sechsten²⁾ dieser Abhandlungen gesehen, dass die elektrisch gereizte Muskelmasse curarisirter Frösche eigenthümliche Verkürzungscurven liefert, sobald der elektrische Strom längere Zeit hindurch geht, nicht aber, wenn die Kette nur einen kleinen Bruchtheil einer Secunde geschlossen bleibt. Es fragte sich unter diesen Verhältnissen, ob Gifte, denen man eine curareähnliche Wirkung zugeschrieben hat, wie die Hundszunge, das Jodmethylstrychnin ($\text{CH}_3\text{J} \cdot \text{Strychnin} = \text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{CH}_3\text{J}_1$), das schwefelsaure Methylstrychnin ($[\text{Strychnin} \cdot \text{CH}_3] \text{SO}_4 = [\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{CH}_3]_2 \cdot \text{SO}_4$), das Oxyäthylstrychninchlorür ($\text{Strychnin} + [\text{C}_2\text{H}_5\text{O}] \text{Cl} = \text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 + [\text{C}_2\text{H}_5\text{O}] \text{Cl}$) und der (geschwefelte) Brucinschwefelwasserstoff ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{S}_3\text{H}_2$) ähnliche Wirkungen darbieten oder nicht.

Die Richtigkeit der Behauptung, dass der Auszug der Hunds-

1) Diese Zeitschrift. Bd. II, S. 518—597. Vgl. auch die Zuckungsgesetze des lebenden Nerven u. Muskels. Leipz. u. Heidelberg 1863, 8. S. 140, 141.

2) Diese Zeitschrift. Bd. IV, S. 213—225.