XXI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

I.

Ueber die Wirkung des Sparteïns auf den thierischen Organismus.

Von

Johannes Fick,

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

Das bereits im Jahre 1850 von Stenhouse*) aus dem *Spartium scoparium* dargestellte Sparteïn wurde im Jahre 1863 von Mills**), der die von Stenhouse aufgestellte Formel bestätigte und verschiedene neue Verbindungen des Sparteïns darstellte, einer weiteren Untersuchung unterworfen. Während wir so über das chemische Verhalten des Sparteïns im Wesentlichen unterrichtet sind, blieben unsere Kenntnisse über die pharmakologischen Wirkungen dieses Alkaloids äusserst unvollständige, da mit Ausnahme einiger Vergiftungsversuche, die Mitchell***) mit dem von Stenhouse erhaltenen Präparat anstellte, und eines Versuchs von Schroff an einem Kaninchen, in der Literatur sich hierüber keine Angaben finden. Es ist aber eine eingehendere Untersuchung der pharmakologischen Wirkungen des Sparteïns schon deshalb von Interesse, da es sich, wenn wir von dem Lobelin absehen, das vielleicht auch hierher gezählt werden dürfte, als drittes flüchtiges und sauerstoff-freies Alkaloid dem Nicotin und Coniin anschliesst.

*) Annalen der Chemie und Pharmacie. 1851. Bd. 78.

**) Annalen der Chemie und Pharmacie. 1863. Bd. 125.

***) Stenhouse. Philosoph. Transact. 1861. II. 422.

Das Spartein ist in reinem Zustande eine farblose ölige Flüssigkeit, die bei 288° siedet, stark alkalisch reagirt, einen scharfen Geruch und intensiv bitteren Geschmack besitzt. Seine Formel ist nach Stenhouse und Mills $C_{16} N H_{13}$, so dass es sich von dem Coniin, welches die Formel $C_{16} N H_{15}$ besitzt, nur durch ein Minus von H_2 unterscheidet. —

Bei der Darstellung des Sparteins folgte ich mit einigen kleinen Abänderungen dem Verfahren, welches Mills angiebt.

Die getrockneten Pflanzen wurden zerkleinert und darauf mit Wasser, das schwach mit Salzsäure angesäuert war, durch 6—8stündiges Kochen erschöpft. Der wässrige Auszug wurde auf dem Wasserbade bis zur Consistenz eines dünnflüssigen Syrups eingedickt, und dann mit etwa dem doppelten Volum Weingeistes versetzt. Die hierauf vom Niederschlag getrennte, dunkel gefärbte und intensiv bitter schmeckende alkoholische Lösung wurde auf das Wasserbad gebracht, der Alkohol abdestillirt und der Rest desselben durch längeres Erwärmen auf dem Wasserbad verjagt. Hierauf wurde der Rückstand mit kohlen-saurem Natron bis zur deutlichen alkalischen Reaction versetzt und im Sandbade der Destillation unterworfen. Bei der Destillation geht zuerst Wasser, dann Spartein als farbloses schweres Oel über. Das Destillat, das neben Spartein noch Ammoniak in beträchtlicher Menge enthielt, wurde nach der Neutralisation mit Salzsäure auf dem Wasserbade bis zur Trockne eingedampft. Die so erhaltene Masse enthält jetzt neben dem salzsauren Spartein noch Chlorammonium. Um letzteres zu entfernen, wurde sie mit absolutem Alkohol behandelt, durch welchen das salzsaure Spartein leicht gelöst wird, während das Chlorammonium grossen Theils zurückblieb. Diese alkoholische Lösung wurde eingedampft, der Rückstand im Wasser gelöst, die Lösung mit frisch gefälltem Schwefelblei entfärbt und bei mässiger Temperatur zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde dann noch, um ihn möglichst wasserfrei zu erhalten, einige Tage im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Das so gewonnene salzsaure Spartein stellt eine hellbraune syrupartige Masse dar, von der ich zu meinen Versuchen wässrige Lösungen von verschiedener Concentration anfertigte. —

1. Vergiftungserscheinungen im Allgemeinen.

Die Vergiftungsversuche an Fröschen mit einer 2procentigen Lösung ergaben Folgendes: Nach der Injection von 4—6 Milligramm. Spartein machen die Thiere zuerst einige heftige Sprünge und Fluchtversuche, die vielleicht durch den Schmerz, der mit der Application des Giftes verbunden zu sein scheint, hervorgerufen werden. Bald jedoch hören diese heftigen Bewegungen auf, die Frösche erscheinen ermüdet und verharren jetzt in jeder, selbst der widernatürlichsten Stellung, die man ihnen gegeben, z. B. in der Rückenlage, längere Zeit hindurch ruhig, ohne sich zu bewegen. Die Reflexthätigkeit ist jetzt noch völlig erhalten, und auch die Möglichkeit, spontan Be-

wegungen auszuführen, nicht geschwunden; denn bei Anwendung eines etwas stärkeren Reizes (Kneipen der Pfoten oder Benetzen derselben mit verdünnten Mineralsäuren) machen die Thiere sofort ausgiebige Bewegungen und Fluchtversuche mit starken Sprüngen. Allmählig jedoch beginnt die Reflexerregbarkeit, die anfänglich gar nicht oder nur unbedeutend vermindert war, mehr und mehr zu schwinden. Die Reize müssen immer mehr verstärkt werden, um überhaupt noch eine Reflexzuckung hervorzurufen, und schliesslich bleiben auch die stärksten Reize vollkommen wirkungslos. Mit diesem Schwinden der Reflexerregbarkeit verbindet sich eine allmähliche Abnahme der Bewegungsfähigkeit überhaupt, die zuerst namentlich an den hinteren Extremitäten sich deutlich wahrnehmen lässt. Während das Thier mit den vorderen Extremitäten noch die gewünschten Bewegungen ausführen kann, vermag es die hinteren nicht mehr in der gehörigen Weise zu contrahiren und zieht sie bei den spontan hin und wieder auftretenden Bewegungsversuchen nur mühsam nach. Schliesslich hört die Fähigkeit zu Bewegungen auch in den vorderen Extremitäten auf und jetzt liegt das Thier völlig ruhig, wie todt da.

Folgender Versuch, den ich einer Reihe anderer in derselben Weise angestellter entnehme, möge dazu dienen, die angegebenen Vergiftungserscheinungen zu illustriren.

Versuch 1. Einem Frosch werden 6 Milligramm Sparteïn unter die Rückenhaut injicirt.

Uhr. Min.

- 4 42 Gleich nach der Injection macht der Frosch mehrere heftige Sprünge.
- 4 46 Keine Wirkung bemerkbar, das Thier ist munter und macht Fluchtversuche, sobald man die über dasselbe gedeckte Glasglocke entfernt.
- 4 52 Die spontanen Bewegungen haben ganz aufgehört; das Thier verharret ruhig in der Rückenlage und jeder anderen Stellung, die man ihm giebt. Bei leisem Kneipen der Pfoten jedoch macht es sofort kräftige Sprünge.
- 4 57 Bei Anwendung schwächerer Reize erfolgt keine Reaction mehr; erst bei starkem Kneipen macht das Thier Fluchtversuche. Gleichzeitig ist der Frosch bedeutend schwächer geworden, Sprünge gelingen nicht mehr und die hinteren Extremitäten werden nur noch mühsam nachgezogen.
- 5 7 Die beiden hinteren Extremitäten sind gelähmt, das Thier liegt auf dem Bauch, da die vorderen Extremitäten es nicht mehr zu stützen vermögen. Reflexzuckungen nur noch durch die Augenlider; schwache in langen Pausen erfolgende Athembewegungen.
- 5 20 Das Thier liegt wie todt da; die Athembewegungen haben ganz aufgehört.

An Säugethieren hat schon Mitchell auf Veranlassung von Stenhouse, wie ich vorhin erwähnt habe, einige Vergiftungsversuche mit dem Spartein angestellt und beschreibt sie in folgender Weise: „Ein einziger Tropfen reinen Sparteins, in Essigsäure gelöst, wurde einem Kaninchen gegeben und verursachte sogleich grösste Aufregung und eine Art von Berausung. Dieser Zustand dauerte 5—6 Stunden und einen grossen Theil dieser Zeit brachte das Thier in einer Art von Betäubung zu, aus der es nur schwierig aufgeweckt werden konnte. Eine gleiche Dose einem kleinen Hunde gegeben, hatte dieselbe Wirkung. Später wurden einem grossen Kaninchen 4 Gran von der Base gegeben. Das Thier zeigte Anfangs die wildeste Aufregung, fiel aber bald in einen tiefen Schlaf und starb im Verlauf von 3 Stunden, ohne dass sich starke Convulsionen zeigten.“

Bei den Versuchen, die ich an Säugethieren anstellte, verursachten Gaben von 0,05—0,07 Grm. subcutan nur eine geringe Steigerung der Puls- und Respirationsfrequenz, sowie Schläfrigkeit und Trägheit der Thiere. Auch währte das Stadium dieser leichten Narkose nur kurze Zeit. Meist hatten sich die Thiere nach Verlauf einer halben bis einer Stunde völlig erholt und auch die Puls- und Respirationsfrequenz war dann zur Norm zurückgekehrt. Bei Verabreichung grösserer Gaben von 0,15—0,20 Grm. beobachtet man zunächst einen Zustand von Somnolenz; die Thiere lassen sich schwer ermuntern und die Bewegungen sind träge und langsam. Später scheint auch eine gewisse Störung der Coordination der Bewegungen stattzufinden, indem die letzteren nicht in der beim Gehen zweckmässigen Weise ausgeführt werden; die Thiere taumeln und können den Körper nicht recht im Gleichgewicht halten. Mit diesen Erscheinungen verbindet sich zuerst eine sehr starke Steigerung der Respirationsfrequenz, die die doppelte und dreifache Höhe der Norm erreichen kann; gleichzeitig steigert sich auch die Pulsfrequenz um ein Geringes; es verlieren aber hierbei die Herzcontractionen bald so an Kraft, dass es schliesslich äusserst schwierig wird, dieselben mit der Hand zu fühlen oder mit dem Stethoskop zu hören. Im weiteren Verlauf werden die ausserordentlich beschleunigten Athemzüge immer oberflächlicher und keuchender, die Thiere zeigen das Bild der höchsten Dyspnöe, das Maul ist weit geöffnet und alle Hilfsmuskeln der Respiration sind in krampfhaft Thätigkeit versetzt, um dem gänzlichen Luftmangel vorzubeugen. Dann sinkt die Respirationsfrequenz plötzlich mit rapider Geschwindigkeit weit unter die Norm, wobei die einzelnen Athemzüge an Tiefe gewinnen. Endlich sistirt die Athmung völlig, worauf unter allgemeinen Convulsionen der Tod erfolgt.

Das Aufhören der Respiration muss nach diesen Erscheinungen

als Todesursache angenommen werden und zwar scheint es sich um eine Lähmung des Respirationscentrums zu handeln, da die motorischen Nerven, die gleich nach dem Tode mit dem Inductionsstrom geprüft wurden, keine Verminderung ihrer elektrischen Erregbarkeit zeigten.

Meistentheils, aber nicht constant, erfolgt kurz vor dem Tode Defäcation und Entleerung von Urin. Bisweilen beobachtete ich nach Beibringung des Giftes Würgebewegungen, aber nie Erbrechen. Die Pupille zeigte keine Veränderung ausser der Erweiterung kurz vor dem Tode.

Zur Controlle der eben von mir gemachten Schilderung der Vergiftungserscheinungen mögen die nachfolgenden Beispiele dienen.

Versuch 2. Katze mit den Händen fixirt, Puls und Respiration vor und nach der Injection gezählt.

Uhr Min. Herzschl. Resp.-frq.

in 15 Secunden.

Vor d. Injection	29	13	
4 40			Injection von 0,15 Gramm Sparteïn unter die Haut.
4 50	31	17	Die Katze macht fortwährend Leckbewegungen; Würgen hat sich eingestellt.
5 —	33	19	Die Katze scheint benommen und hat sich hingelegt.
5 15	33	22	
5 30	34	24	Das Thier ist unruhig und versucht fortzulaufen; die Bewegungen sind träge und ungeschickt.
5 40	—	27	Die Athemzüge sind sehr flach und von einem zischenden Geräusch begleitet, in hohem Grade dyspnoisch.
5 50	—	21	Die Respiration ist sehr unregelmässig; das Maul ist weit geöffnet.
6 —	—	18	Die Athemzüge werden etwas tiefer. Das Thier liegt auf der Seite und ist in hohem Grade unempfindlich gegen Reize. Gewaltsam aufgeschreckt macht es Fluchtversuche; taumelt aber beim Gehen und sinkt alsbald zusammen. Der Herzschlag ist unregelmässig und kaum hörbar.
6 5	—	13	
6 10	8	9	Urinentleerung. Pupillen erweitert, reagiren nicht auf Licht.
6 15	—	—	Nachdem noch einige tiefere Athemzüge in längeren Pausen erfolgten, sistirt plötzlich die Respiration.
6 18	—	—	Allgemeine Convulsionen und Tod. —

Versuch 3. Kaninchen mit den Händen fixirt; Puls und Respirationsfrequenz werden vor und nach der Injection des Giftes gezählt.

Uhr Min. Herzscl. Resp.-frequ.
in 15 Minuten.

Vor d. Injection	56	35	
11 5	—	—	Injection von 0,18 Gramm Spartein unter die Haut.
11 15	63	49	Das Thier ist benommen, lässt sich schwer aufrichten; macht jedoch bei stärkeren Reizen noch Fluchtversuche.
11 20	—	53	Die Respirationen sind sehr flach, unregelmässig und von Zischen begleitet.
11 25	—	31	Es ist Defäcation erfolgt; die Herzcontractionen lassen sich nicht mehr deutlich fühlen.
11 30	—	23	Athemzüge etwas tiefer, aber unregelmässig. Das Thier liegt auf der Seite und kann sich nicht mehr erheben.
11 32	—	—	Die Respiration ist in hohem Grade verlangsamt; nur noch in langen Pausen erfolgt ein tiefer Athemzug.
11 34	—	—	Die Athmung hat aufgehört und unter Convulsionen tritt der Tod ein. —

2. Die Wirkung des Sparteins auf das Gehirn.

Unter den allgemeinen Vergiftungserscheinungen ist erwähnt, dass bei Fröschen als erstes Symptom der Giftwirkung die spontanen Bewegungen ausbleiben und bei Säugethieren eine gewisse Trägheit und Unlust zu Bewegungen beobachtet wird. Es können diese Erscheinungen von einer directen Wirkung des Sparteins auf das grosse Gehirn abhängen oder Folge von Veränderung des Kreislaufs und der Respiration sein, oder auch durch eine beginnende Lähmung der motorischen Sphäre im Allgemeinen bedingt sein. Das Eintreten sehr kräftiger Reflexbewegungen jedoch bei Fröschen selbst bei Anwendung mässiger Reize und das frühzeitige Erscheinen der oben erwähnten Somnolenz bei Säugethieren, bevor noch irgend welche bedeutende Veränderungen in dem Circulations- und Respirationssystem sich geltend gemacht haben, von welchen die Gehirnwirkung abgeleitet werden könnte, machen es wahrscheinlich, dass es sich um eine directe Wirkung des Alkaloids auf das Gehirn handelt, und dass man berechtigt ist, mit Stenhouse und Schroff das Spartein in gewissem Sinne als Narcoticum zu betrachten. Indess scheint diese Gehirnwirkung in den höheren Graden der Vergiftung keine entsprechende Zunahme zu erfahren, da bei den

Versuchen, die ich an Säugethieren angestellt habe, auch bei sehr grossen Gaben nie ein Zustand völliger Betäubung beobachtet wurde.

3. Einfluss des Sparteïns auf das Rückenmark und die motorischen Nerven.

Es ist bereits erwähnt, dass im weiteren Verlauf der Vergiftungserscheinungen bei Fröschen neben einer Verminderung der Reflexerregbarkeit auch eine entschiedene Abnahme der Fähigkeit zu spontanen Bewegungen beobachtet wird, die Anfangs unvollkommen ausgeführt werden und schliesslich gänzlich unterbleiben. Bereits Kölliker*) hatte festgestellt, dass bei der Coniïnvergiftung, wo man dasselbe beobachtet, diese Erscheinung durch eine Lähmung der motorischen Nerven bedingt wird. Es lag daher nahe, auch bei der Sparteïnvergiftung die motorischen Nerven auf ihre elektrische Erregbarkeit zu prüfen. In der That bewirkten schon Gaben von 2—4 Milligramm Sparteïn nach Verlauf von 15—20 Minuten eine deutliche Abschwächung der elektrischen Erregbarkeit des Nervus ischiadicus, während Gaben von 8—10 Milligramm in der gleichen Zeit letztere so bedeutend herabsetzten, dass bei Reizung des Nerven nur sehr starke Ströme einzelne schwache Contractionen der zugehörigen Muskeln zu Wege bringen konnten und schliesslich auch diese völlig wirkungslos bleiben.

Es bleibt noch die Frage zu entscheiden, ob, wie bei dem Coniïn, auch das Rückenmark eine Beeinträchtigung seiner Functionsfähigkeit erleidet und ob die Reflexerregbarkeit desselben durch das Gift alterirt wird. Es lässt sich das aus den oben mitgetheilten Versuchen nicht mit Sicherheit erschliessen, da die Reflexlosigkeit auch von der Paralyse der motorischen Nerven abhängen konnte. Es musste, um hierin zu sicheren Resultaten zu gelangen, ein Körpertheil vor der Giftwirkung geschützt werden, so dass die motorischen Nerven desselben functionsfähig blieben. Trat dann bei Anwendung von Reizen in den von der Wirkung des Sparteïns excludirten Körpertheilen keine Reflexzuckung ein, so war damit der sichere Beweis geliefert, dass das Gift nicht nur die Functionsfähigkeit der motorischen Nerven aufhebt, sondern auch die Reflexthätigkeit herabsetzt.

Die nachfolgenden Versuche wurden angestellt, um hierüber Aufklärung zu verschaffen.

Versuch 4. Ein Frosch wird in der Bauchlage aufgebunden; am rechten Oberschenkel wurden die Gefässe unterbunden, um jeden Blut-

*) Kölliker, Physiologische Untersuchung über die Wirkung einiger Gifte. Virchow's Archiv Bd. X. 1856.

verlust zu vermeiden und darauf sämmtliche Weichtheile durchtrennt, mit Ausnahme des Nervus ischiadicus, der vorher freigelegt war und vor jeder Verletzung geschützt blieb.

Uhr Min.

- 5 10 Injection von 8 Milligramm Spartein in den lateralen Lymphsack.
- 5 15 Noch keine deutliche Wirkung wahrnehmbar; bei Anwendung von Reizen erfolgen sofort Reflexzuckungen.
- 5 20 Beginnende Lähmung der intacten linken hintern Extremität; die willkürlichen Bewegungen haben ganz aufgehört.
- 5 30 Reflexe erfolgen erst nach längeren Pausen und bei starken Reizen. Das linke Bein kann nicht mehr bewegt werden, während die Motilität des rechten Schenkels völlig erhalten ist.
- 5 50 Reflexe von beiden Schenkeln haben fast ganz aufgehört; der Nervus ischiadicus am linken Bein wird freigelegt und auf seine elektrische Erregbarkeit geprüft. Nur sehr starke Ströme (von 12 Mm. Rollenabstand) bringen an demselben schwache Zuckungen einzelner Muskeln zu Wege; am rechten Schenkel rufen bei weitem schwächere Ströme (Rollenabstand 20 Mm.) bereits Tetanus hervor.

Versuch 5. Frosch in der Bauchlage aufgebunden; Anordnung wie beim vorigen Versuch.

Uhr Min.

- 10 15 Injection von 10 Milligramm Spartein.
- 10 30 Das Thier liegt ruhig da; schwächere Reize unwirksam; bei starkem Kneipen jedoch erfolgen noch ausgiebige Bewegungen.
- 10 40 Reflexe von beiden Schenkeln erfolgen langsam. Bewegungen am linken Bein können nicht mehr in gehöriger Weise vorgenommen werden.
- 11 — Die Reflexerregbarkeit ist ganz geschwunden; die elektrische Erregbarkeit des rechten Nervus ischiadicus ist noch völlig erhalten.

Bei weiteren Versuchen über das Verhalten des Rückenmarks gebrauchte ich die Methode der doppelten Vergiftung, indem die durch Spartein vergifteten Frösche der Wirkung des Strychnins unterworfen wurden.. Auch bei diesen Versuchen musste eine Extremität vor der Sparteinwirkung geschützt bleiben, um die motorischen Nerven derselben functionsfähig zu erhalten. War das Rückenmark in seinen Functionen nicht alterirt, so musste in der excludirten Extremität bei eingetretener Strychninwirkung Tetanus hervorgerufen werden.

Folgender Versuch giebt hierüber Aufschluss.

Versuch 6. Ein Frosch wird in der Bauchlage aufgebunden und es wird das rechte Bein bei demselben, wie bei den beiden vorigen Versuchen, von der Sparteinwirkung ausgeschlossen.

Uhr Min.

- 5 10 Injection von 8 Milligramm Spartein.
- 5 25 Reflexe erfolgen langsamer; das linke Bein zeigt Lähmungserscheinungen.
- 5 40 Reflexe haben fast ganz aufgehört.

Uhr Min.

- 5 45 Injection von $\frac{1}{2}$ Milligramm Strychnin.
- 5 55 Keine Wirkung eingetreten; abermalige Injection von $\frac{1}{2}$ Milligramm Strychnin.
- 6 — Tactile Reize bedingen noch Reflexzuckungen, während starkes Kneipen erfolglos bleibt. Das rechte Bein liegt ruhig da; es hat sich kein Tetanus gezeigt.
- 6 15 Reflexzuckungen haben ganz aufgehört; die elektrische Erregbarkeit des rechten Nervus ischiadicus wird geprüft und völlig erhalten gefunden. —

Da die Strychninwirkung in diesem und mehreren anderen Versuchen, die in derselben Weise angestellt wurden, völlig ausblieb, so war auch dadurch mit grösster Sicherheit nachgewiesen, dass das Sparteïn lähmend auf das Rückenmark einwirkt.

Fassen wir die bisher gefundenen Resultate nochmals zusammen, so sehen wir, dass das Sparteïn sowohl die Gehirnthätigkeit beeinträchtigt, indem es die Fähigkeit zu willkürlichen Bewegungen herabsetzt, als auch das Rückenmark und die motorischen Nerven lähmt.

Diese Resultate gewinnen noch ein besonderes Interesse, wenn wir eine Parallele ziehen zwischen den Wirkungen des Sparteïns und denen des Nicotins und Coniïns. Das Sparteïn steht dem letzten der beiden eben genannten Alkaloide jedenfalls näher, namentlich hinsichtlich seiner Wirkung auf die peripherischen motorischen Nerven. Auch in ihrem Einfluss auf das Rückenmark zeigen sich beide Stoffe verwandt. Es scheint allerdings, dass die letztere Wirkung bei dem Sparteïn schneller und nach kleineren Gaben zu Tage tritt, als bei dem Coniïn, jedoch lange nicht in der rapiden Weise, wie bei der Nicotinvergiftung.

4. Die Wirkung des Sparteïns auf das Herz.

Die Wirkung des Coniïns auf das Froschherz war bereits durch Kölliker und neuerdings durch Böhm*) untersucht worden. Auch das Nicotin ist hinsichtlich seiner Herzwirkung schon Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen durch Truhart**) und Schmiedeberg***), und es war daher von nicht geringem Interesse, auch in dieser Hinsicht die Wirkung des Sparteïns genauer kennen zu lernen; denn es war anzunehmen, dass das Sparteïn, das in seiner Wirkung auf die Centraltheile des Nervensystems und die motorischen Nerven sich nahe verwandt zeigte dem Coniïn und Nicotin,

*) Böhm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871.

**) H. Truhart, Ein Beitrag zur Nicotinwirkung. Diss. Dorpat 1869.

***) Schmiedeberg, Ueber einige Giftwirkungen am Froschherzen. (Arbeiten aus dem physiol. Inst. zu Leipzig. Jahrg. 1870.)

wohl auch in seiner Herzwirkung manche Analogien mit den beiden oben genannten Alkaloiden darbieten würde. Wie die bereits erwähnten Autoren zu ihren Untersuchungen meistens das Froschherz benutzten, so habe auch ich meine Versuche mit dem Spartein ausschliesslich am Froschherzen angestellt, da hier die anatomischen und physiologischen Verhältnisse am genauesten erforscht sind und die durch die verschiedenen Gifte bedingten Veränderungen der Herzfunctionen sich am genauesten definiren und präcisiren lassen.

Injicirt man einem Frosch, dessen Herz man zuvor freigelegt hat, 4—6 Milligramm Spartein, so beobachtet man Folgendes. Bald nach Beibringung des Giftes beginnt die Frequenz der Herzcontractionen zu sinken und diese allmähliche Verlangsamung erreicht ihr Maximum etwa innerhalb 1—2 Stunden, zu welcher Zeit die Frequenz der Herzschläge auf etwa $\frac{2}{3}$ der normalen Anzahl reducirt ist. Hiermit verbindet sich noch eine andere, sofort in die Augen springende Veränderung der Herzthätigkeit. Die einzelnen Herzcontractionen verlieren an Kraft, der Ventrikel, der sonst bei jeder Systole eine weissliche Farbe zeigte, gewinnt ein missfarbenes Ansehen. Auch in der Diastole zeigt das Herz nicht das normale Aussehen, indem der Ventrikel nicht in gehöriger Weise mit Blut gefüllt wird; kurz das Herz bietet das Bild, wie wir es bei verbluteten Fröschen sehen. Eine Verstärkung der Giftdosis scheint nach meinen Versuchen durchaus keinen irgendwie bemerkbaren Einfluss auf diese Erscheinungen zu besitzen. Selbst die Application der zehnfachen Giftmenge bedingt jetzt weder eine deutlich wahrnehmbare Verlangsamung der Herzpulsationen, noch auch ein schliessliches Sistiren derselben. Diese Veränderung der Herzfunction stimmt in auffälligster Weise mit den Erscheinungen überein, die von Traube zuerst an dem Nicotinherzen beobachtet sind und von allen späteren Forschern erwähnt werden und deren Ursache hier wie dort sehr schwer zu deuten ist.

Anwendung sehr kleiner Gaben von $\frac{1}{2}$ —1 Milligramm scheinen weder auf die Frequenz der Herzcontractionen noch auf die Kraft derselben einen Einfluss zu besitzen und es gelang mir nie, durch kleine Giftmengen einen kurzen diastolischen Herzstillstand hervorzurufen, wie Truhart und Schmiedeberg ihn bei Application kleiner Gaben Nicotin erhielten.

Ich muss noch hervorheben, dass die vorausgegangene Vagusdurchschneidung auf den Verlauf der oben beschriebenen Erscheinungen durchaus ohne Einfluss bleibt.

Der Vagus verliert sehr bald nach Beibringung von Spartein

seine elektrische Erregbarkeit. Es ist dies eine Wirkung, die sehr bald und mit grosser Regelmässigkeit eintritt, und es muss noch bemerkt werden, dass selbst verhältnissmässig kleine Gaben von $\frac{1}{2}$ bis 1 Milligramm, die sonst die Herzfunctionen nicht wesentlich alteriren, diese Wirkung auf den Vagus besitzen. Bei allen meinen in dieser Richtung angestellten Versuchen prüfte ich zunächst den Vagus auf seine elektrische Erregbarkeit und erhielt immer den erwarteten diastolischen Stillstand. Sehr bald nach Application des Giftes brachte jedoch die Vagusreizung nur noch Verlangsamung der Herzschläge hervor und schliesslich blieb sie ganz ohne Einfluss auf die Frequenz der Herzcontractionen.

Folgende Versuche mögen als Beweis der eben beschriebenen Erscheinungen dienen.

Die zu dem Versuche benutzten Frösche wurden in der Rückenlage fixirt. Das Herz wurde nach Abtragung der Haut und des Sternums freigelegt. Es wurde auch ein Theil der Clavicula und die darüber gelegenen Hals- und Brustmuskeln entfernt, um so das Herz und die Vorhöfe gut überblicken zu können. Darauf der Vagus, soweit als möglich, am Halse freigelegt und in die Schlinge gebracht. Zur Prüfung der elektrischen Erregbarkeit diente der Dubois-Reymond'sche „Schlittenapparat.“ Die Application des Giftes geschah vermittelt einer graduirten Injectionspipette unter die Haut des Oberschenkels.

Versuch 7.

Uhr Min. Herzschl. in 15 Sec.

10	15	12—13	
10	20	12	Injection von 4 Milligramm Sparteïn.
10	22	—	Vagusreizung bringt einen Stillstand von kurzer Dauer zu Wege.
10	25	8—9	Durch Vagusreizung kann nur noch eine unbedeutende Verlangsamung erzielt werden.
10	28	11—12	
10	30	12	Es tritt bei Reizung des Vagus keine Verlangsamung der Herzcontractionen mehr ein.
10	40	11	
10	50	9—10	
11	5	8—9	Die Herzcontractionen sind schwach; das Herz wird während der Diastole nicht durch das hineinströmende Blut gefüllt und roth gefärbt.
11	20	7—8	

Von jetzt wurde im Verlauf einer Stunde keine Verlangsamung mehr bemerkt.

Versuch 8.

Uhr Min. Herzscl. in 15 Sec.

4	13 *	12	
4	15	—	Injection von 2 Milligramm Spartein.
4	19	10—11	Vagusreizung (bei 19 Mm. Rollenabst.)
4	23	11—12	Vagusreizung (bei 14 Mm. Rollenabst.)
4	26	11	Injection von 6 Milligramm Spartein.
4	40	9—10	Das Herz ist blutleer; der Ventrikel hat ein röthlich-graues Ansehen angenommen.
4	50	—	Injection von 10 Milligramm Spartein.
5	5	8—9	

Hier wurde der Versuch abgebrochen, da weiterhin keine Veränderung der Frequenz der Herzschläge beobachtet wurde.

Bei einem Versuch an einem Hunde wurden dieselben Erscheinungen beobachtet; auch hier wurde der Vagus durch Application von Spartein in seinen Functionen so beeinträchtigt, dass schliesslich durch Reizung desselben weder Stillstand noch Verlangsamung der Herzcontractionen zu Wege gebracht wurde.

Versuch 9. Ein mittelgrosser Hund wird geknebelt und auf einem Tisch an allen 4 Extremitäten in der Rückenlage aufgebunden. Hierauf wird auf der rechten Seite der Vagus freigelegt und isolirt. Fortgesetzte Vagusreizung ruft bei 21 Ctm. Rollenabstand Stillstand von 35 Secunden hervor.

Uhr Min. Herzcontr. in 15 Sec.

3	45	18—19	
3	46	19	
3	55	—	Injection von 0,15 Gramm Spartein in eine Schultervene.
4	6	25—26	
4	7	—	Fortgesetzte Vagusreizung bedingt Stillstand von 20 Secunden.
4	10	—	Fortgesetzte Vagusreizung (bei 21 Ctm. Rollenabstand) bedingt Stillstand von 5 bis 6 Secunden Dauer.
4	11	27	
4	14	—	Durch Vagusreiz (bei 21 Ctm. Rollenabst.) wird kein Stillstand des Herzens erlangt.
4	16	15—16	Es erfolgt erhebliche Pulsverlangsamung durch Vagusreizung (bei 19 Ctm. Rollenabst.)
4	19	25	
4	20	—	Injection von 0,1 Gramm Spartein in eine Vene des Oberschenkels.
4	25	20—22	Vagusreizung (bei 19 Ctm. Rollenabst.)
4	29	24—26	Vagusreizung (bei 14 Ctm. Rollenabst.)
4	35	25—26	Vagusreizung (bei 10 Ctm. Rollenabst.)
1	40	—	Die Respirationsbewegungen werden immer erschwerter und sistiren endlich ganz. Tracheotomie und Einleitung der künst-

Uhr Min. Herzcontr. in 15 Sec.

lichen Respiration. Die Herzcontractionen sind bedeutend schwächer geworden, lassen sich aber noch deutlich mit der Hand fühlen.

4	48	26	Vagusreizung (bei 6 Ctm. Rollenabst.)
5	3	24—26	Vagusreizung (bei 0 Ctm. Rollenabst.)

Es wurde noch etwa eine halbe Stunde die künstliche Respiration fortgesetzt; während dieser Zeit pulsirte das Herz regelmässig weiter mit einer Frequenz von 26—28 Schlägen. Vagusreizung bei allen Rollenabständen blieb ohne Einfluss auf die Frequenz der Pulse. Nach Aufhören der künstlichen Respiration geht das Thier in Folge der Lähmung der Respiration unter Convulsionen zu Grunde.

Es blieb jetzt noch die Frage zu entscheiden, auf welche Theile der Hemmungsvorrichtungen im Herzen das Sparteïn seine Wirkungen erstreckt. Es konnte einerseits eine Lähmung der Hemmungscentra selbst eingetreten sein, während andererseits die Möglichkeit vorlag, dass die Uebertragung des Reizes von dem Vagus aus auf die Hemmungscentra durch Lähmung besonderer Zwischenapparate verhindert war. Diese Frage war um so mehr geboten, als wir bereits mehrere Gifte kennen, die in dieser Hinsicht ein verschiedenes Verhalten zeigen. — Wir besitzen sowohl in dem Curare, Nicotin und Coniïn, als auch in den zu der Atropingruppe gehörigen Stoffen eine Reihe von Giften, nach deren Application durch Reizung des Vagus kein Herzstillstand mehr erzielt wird; und dennoch ist die Wirkung der oben angeführten Gifte keine identische; denn während nach Vergiftung durch Curare, Nicotin und Coniïn sowohl durch Sinusreizung, als auch durch Muscarin, welches die Hemmungscentra in hohem Grade erregt, ein Herzstillstand zu Wege gebracht wird, erhalten wir nach Beibringung der zur Atropingruppe gehörigen Gifte (Atropin, Hyoscyamin), weder bei Sinusreizung noch bei Muscarinvergiftung diesen Stillstand.

Von dem Sparteïn durfte in dieser Beziehung aus naheliegenden Gründen ein dem Nicotin und Coniïn analoges Verhalten erwartet werden. Dennoch ergab sich bei der Prüfung das Gegentheil, indem sich das Sparteïn in seinen Wirkungen auf die Hemmungsapparate des Herzens dem Atropin anschliesst, wie die folgenden Versuche darthun.

Versuch 10. Ein Frosch wird in der Rückenlage aufgebunden; das Herz und der Vagus werden freigelegt. Sowohl bei Vagusreizung, als auch bei Sinusreizung (bei 20 Ctm. Rollenabstand) tritt langdauernder diastolischer Stillstand ein. —

Uhr Min. Herzscl. in 15 Sec.

10	10	13	
10	12	—	Injection von 4 Milligramm Spartein.
10	15	12—13	
10	20	9—10	Vagusreizung (bei 20 Ctm. Rollenabst.) während der Vagusreizung.
10	25	12	Sinusreizung (bei 20 Ctm. Rollenabst.) bedingt keinen Stillstand.
10	27	—	
10	30	—	Sinusreizung (bei 12 Ctm. Rollenabst.) ruft einen Stillstand von 45 Secunden Dauer hervor.
10	35	9—10	Sinusreizung (bei 12 Ctm. Rollenabst.) bedingt keinen Stillstand mehr.
10	50	—	Sinusreizung bei allen Rollenabständen und selbst bei übereinander geschobenen Rollen ist erfolglos. —

Versuch 11. Ein Frosch ist in der Rückenlage aufgebunden; das Herz und der Vagus werden freigelegt. Sinusreizung (bei 25 Ctm. Rollenabstand) bedingt jedesmal deutlichen Stillstand.

Uhr Min. Herzscl. in 15 Sec.

11	3	12—13	
11	6	—	Injection von 2 Milligramm Spartein unter die Haut des Oberschenkels.
11	10	12—13	
11	15	—	Bei Vagusreizung entschiedene Verlangsamung; bei Sinusreizung deutlicher Stillstand.
11	19	10—11	Vagusreizung.
11	25	—	Sinusreizung (bei 20 Ctm. Rollenabstand) bedingt keinen Stillstand.
11	30	11—12	
11	35	10,9,9	Bei Sinusreizung (16 Ctm. Rollenabstand) unbedeutende Verlangsamung.
11	40	—	Sinusreizung (bei 12 Ctm. Rollenabstand) erfolglos.
11	55	—	Vom Sinus aus kann durch die stärksten Ströme weder Stillstand noch Verlangsamung erzielt werden.

Andere in derselben Weise angestellte Versuche ergaben gleichfalls das Resultat, dass nach Application des Sparteins durch elektrische Reizung von dem Sinus aus kein diastolischer Herzstillstand mehr erhalten werden kann. Es liess sich daher annehmen, dass der durch das Muscarin bedingte Herzstillstand auch durch das Spartein, wie durch die zur Atropingruppe gehörigen Gifte aufgehoben wird.

Die folgenden Versuche bestätigten diese Annahme vollkommen.

Versuch 12. Ein Frosch wird in der Rückenlage fixirt; das Herz wird freigelegt.

Uhr Min. Herzschl. in 15 Sec.

5	22	12	Injection von $\frac{1}{10}$ C.-C. Muscarinlösung.
5	24	—	Diastolischer Herzstillstand.
5	30	—	Nach stetigem Andauern des Stillstandes Injection von 6 Milligramm Sparteïn.
5	37	—	Eine Contraction am Ventrikel sichtbar.
5	39	—	Die Contractionen, die sich zuerst in längeren Pausen am Ventrikel zeigten, beginnen auch an den Vorhöfen.
5	42	5—6	
5	47	7	
5	52	7—8	
5	55	7—8	

Der Versuch wird beendet, da sich weiter keine Veränderung der Herzcontractionen zeigte.

Versuch 13. Anordnung wie beim vorigen.

Uhr Min. Herzschl. in 15 Sec.

3	15	12—13	
3	16	—	Injection von $\frac{1}{10}$ C.-C. Muscarinlösung.
3	19	—	Herzstillstand in der Diastole.
3	23	—	Injection von 8 Milligramm Sparteïn.
3	29	—	Contraction am Ventrikel bemerkbar.
3	31	—	Contraction der Vorhöfe.
3	34	4	
3	40	5—6	
3	45	6—7	
3	50	7	Es werden 3 Milligramm Atropin injicirt, die jedoch keine Beschleunigung der Herz- contractionen hervorrufen.
4	5	—	Versuch beendet. —

Auch in umgekehrter Weise wurden Versuche angestellt, indem ich zuerst Sparteïn injicirte und darauf nach eingetretener Wirkung desselben das Muscarin zur Anwendung brachte. Bei Application kleiner Sparteïndosen von 2—3 Milligramm wird durch das Muscarin noch bisweilen Verlangsamung, aber nie Stillstand bewirkt; bei Injection von 8—10 Milligramm dagegen bleibt das Muscarin auf die Frequenz der Herzschläge völlig ohne Wirkung. Es sind daher die zur Hervorbringung der Lähmung der Hemmungsapparate erforderlichen Gaben bei dem Sparteïn verhältnissmässig sehr grosse. Während die Grenze für diese Wirkung bei dem Atropin etwa bei $\frac{1}{200}$ Milligramm liegt, sind von dem salzsauren Sparteïn erst Mengen von 5—6 Milligramm genügend, um eine Lähmung zu erzeugen, bei der weder durch Sinusreizung noch durch Muscarin eine Hemmungswirkung auf das Herz hervorgebracht werden kann. Dagegen scheint die Reizung des Vagusstammes schon nach Beibringung von

1—2 Milligramm Spartein erfolglos zu bleiben, während das Muscarin in solchen Fällen wenigstens Verlangsamung der Herzschläge bedingt.

Eine Beschleunigung der Herzschläge bei Reizung des Vagus nach eingetretener völliger Lähmung der Hemmungsfasern des letztern, wie sie bei dem Nicotin regelmässig sich einzustellen pflegt, liess sich bei dem Spartein nur in wenigen Fällen beobachten. Doch lässt sich nicht bestimmen, worauf dieses häufige Ausbleiben der Beschleunigung beruht.

Folgendes Beispiel mag als Beleg dafür dienen, dass auch bei der Sparteinvergiftung nach Vagusreizung diese Frequenzsteigerung der Herzschläge in manchen Fällen zur Beobachtung kommt.

Versuch 14. Ein Frosch wird in der Rückenlage fixirt; das Herz wird freigelegt; der Vagus freipräparirt und in die Schlinge gebracht. Uhr Min. Herzschl. in 15 Sec.

10 15	12	
10 17	—	Injection von 4 Milligramm Spartein.
10 25	11	
10 40	9—10	
10 42	10	Vagusreizung (bei 12 Ctm. Rollenabstand). Dauer der Reizung 15 Secunden.
10 43	11, 12, 13, 12	
10 44	11	
10 45	10	
10 46	10—11	Vagusreizung (bei 12 Ctm. Rollenabstand). Dauer der Reizung 20 Secunden.
10 47	11, 12, 13, 13	
10 48	12	
10 50	10, 9, 10	Versuch beendet.

Schlussbemerkungen.

Ueberblicken wir die gewonnenen Resultate der vorliegenden Untersuchungen, so ergibt sich, dass sich das flüchtige Alkaloid des *Spartium scoparium* hinsichtlich seiner Wirkungen auf den thierischen Organismus den beiden anderen flüchtigen und pharmakologisch näher studirten Alkaloiden des Pflanzenreichs in vielfacher Weise analog verhält. Dass es hierin dem Coniin näher steht, liess sich bereits von vorn herein durch die geringe Differenz der chemischen Zusammensetzung annehmen.

Es scheint geboten, zum Schluss der besseren Uebersicht wegen in kurzen Worten die hauptsächlichsten Ergebnisse der oben dargestellten Versuche nochmals zusammenzufassen, wobei sich Folgendes feststellen lässt.

1) Das Sparteïn beeinträchtigt sowohl bei Fröschen, soweit sich dieses beurtheilen lässt, als auch bei Säugethieren die Gehirn-thätigkeit und kann daher gewissermassen als Narcoticum betrachtet werden; es ist aber diese Wirkung auf das Gehirn keine sehr intensive, da selbst bei den höchsten Graden der Vergiftung kein völliges Schwinden des Bewusstseins beobachtet wird.

2) Das Sparteïn besitzt starke Giftwirkungen auf das Rückenmark, dessen Reflexthätigkeit es namentlich in hohem Grade herabsetzt.

3) Das Sparteïn lähmt die motorischen Nerven, die nach Application einer grösseren Gabe des Giftes ihre elektrische Erregbarkeit völlig einbüßen.

4) Durch das Sparteïn wird in kurzer Zeit und nach verhältnissmässig kleinen Gaben die elektrische Erregbarkeit des Vagus aufgehoben, so dass durch Reizung desselben kein hemmender Einfluss auf die Herzbewegungen mehr ausgeübt werden kann. In grösseren Gaben jedoch lähmt es die Hemmungscentra selbst, so dass weder durch Sinusreizung noch durch Muscarin ein diastolischer Herzstillstand hervorgerufen wird.

5) Bei der Sparteïnvergiftung scheint der Tod bei Säugethieren durch eine Lähmung des Respirationscentrums bedingt zu sein und durch Anwendung der künstlichen Respiration lässt sich das Leben der vergifteten Thiere längere Zeit hindurch erhalten.

Strassburg, im Juni 1873.