

schen zwei Giften vorgetäuscht werden, dadurch, dass ein lähmendes Gift in ungemein kleiner Gabe nur den nervösen Endtheil eines Organes lähmt, dagegen den drüsenzelligen oder muskulösen Theil intact lässt. Indem nun ein erregendes Gift auf letzteren Theil wirkt, kann der Schein erweckt werden, als ob die gelähmten Theile wieder erregt worden wären.

Wendet man das lähmende Gift in einer solchen Gabe an, dass auch die drüsenzelligen und muskulösen Endtheile ergriffen bzw. gelähmt werden, dann ist keine, selbst die grösste Gabe des erregenden Giftes mehr im Stande, die lähmende Wirkung des ersten aufzuheben.

---

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Würzburg.)

## Ueber die physiologische Wirkung des Cocain.

Von

Dr. **B. von Anrep.**

---

### Literatur.

#### Ueber die Wirkung und die Anwendung der Cocablätter.

Die Cocablätter (Erythroxylon Coca) unterliegen nach den Berichten von Reisenden (Tschudi<sup>1)</sup> und Anderen in Süd-Amerika einem sehr ausgedehnten Verbrauch, besonders in Peru und Chili, möglicherweise in Folge einer höchst merkwürdigen physiologischen Wirkung. Durch den Coca-genuss sollen die Eingeborenen befähigt werden, grosse Strapazen und schwere Arbeit lange Zeit zu ertragen, trotz mangelnder Nahrung. Man fängt dort mit dem Genuss derselben schon in der Jugend an und setzt denselben bis zum Tode fort. Die Indianer schätzen diesen Genuss so hoch, dass sie leichter die

---

1) Tschudi: Reiseskizzen aus Peru, in den Jahren 1838—1842. T. VI. St. Gallen 1846.

Nahrung entbehren können, als die Coca; gewöhnlich werden die Blätter gekaut, als Thee werden sie nur Kranken gegeben.

Dr. Unanne (aus Lima) erzählt, dass während einer Belagerung von Pez (Bolivien) alle Einwohner vor Hunger starben, und dass nur die Wenigen, welche Cocablätter in genügender Menge zu kauen hatten, nicht nur am Leben blieben, sondern auch verhältnissmässig leicht alle Entbehrungen ertrugen. Tschudi erzählt, dass ein Indianer von 62 Jahren, den er zu einer höchst schweren Arbeit benützte, fünf Tage lang, den ganzen Tag und die ganze Nacht hindurch arbeitete, und während dieser Zeit gar keine Nahrung zu sich nahm, nur zwei Stunden täglich schlief, aber unaufhörlich Cocablätter kaute. Nach Beendigung dieser Arbeit begleitete er noch den Dr. Tschudi ungefähr 150 km durch Berge zu Fuss und wollte sogar noch länger ohne Nahrung dienen, wenn er nur genügende Menge Cocablätter bekäme.

Moréno und Maiz<sup>1)</sup> theilen ihre eigenen Beobachtungen über Depeschenträger mit, welche ungeheuer grosse Strecken ohne Nahrung und mit merkwürdiger Schnelligkeit durchlaufen, fast ohne auszuruhen, nur mit Cocablättern während des Weges sich nährend. Auch Arbeiter können bei schwerer und langdauernder Arbeit leichter der Nahrung entsagen, als dem Cocagenuss. Auch sehr viele andere Reisende bestätigen diese merkwürdige Wirkung der Erythroxylon Coca.

### Cocaïn.

Im Jahre 1859 wurde von Niemann<sup>2)</sup> eine organische Base aus den Cocablättern dargestellt. Nach Lossen<sup>3)</sup> wird die Darstellung des Cocaïns am besten in der Weise bewirkt, dass man die zerkleinerten Blätter zweimal einige Stunden mit reinem Wasser von 60—80° digerirt, die gereinigten Auszüge mit Bleizucker ausfällt, den Bleiüberschuss nach vorausgegangenem Eindampfen durch schwefelsaures Natron entfernt, das Filtrat mit Soda schwach alkalisch

---

1) Moréno und Maiz: *Recherches chimiques et physiologiques sur l'Erythroxylum Coca du Perou et la Cocaïne*. Paris 1868.

2) Niemann: Ueber eine neue organische Base in den Cocablättern. *Vierteljahrsschr. für practische Pharmacie*. Bd. IX.

3) *Ann. Chem. Pharm.* 133. S. 351.

macht und dann in einem passendem Gefässe 4—6 Mal mit stets erneuertem Aether ausschüttelt. Zur Reinigung mischt man es mit Wasser und einer zur Lösung erforderlichen Menge Salzsäure und lässt die Lösung durch Pergamentpapier diffundiren. Aus dem Diffusat fällt man es dann wieder durch kohlensaures Natron, wäscht es, nachdem es krystallinisch geworden ist, mit Wasser ab und krystallisirt es aus heissem Alkohol um.

Lossen erhielt aus den besten Blättern  $\frac{1}{5}$  %, aus anderen nur  $\frac{1}{25}$ — $\frac{1}{60}$  % Cocaïn.

Das Cocaïn löst sich sehr leicht in verdünnten Säuren, Weingeist und Aether; in Wasser nur 1 Theil auf 704 Theilen von 12°, krystallisirt leicht in grossen 4—6 seitigen Prismen, schmeckt etwas bitter und reagirt stark alkalisch.

Moréno<sup>1)</sup> hat ein anderes Verfahren angewandt zur Darstellung des Cocaïns aus Cocablättern. Er mischt die pulverisirten Cocablätter mit Kalkhydrat, giesst nach 24 Stunden 40procentigen Alkohol zu, setzt nach Abfiltrirung verdünnte Schwefelsäure zu und dampft mehrmals ab. Man bekommt dann nach Zusatz von Natrium carbonicum einen Niederschlag, welchen man mit Aether aufnimmt und herauskrystallisiren lässt. Von allen Cocaïnsalzen sind nach Moréno die essigsauen die vorzüglichsten für die Anwendung. Das essigsaure Cocaïn krystallisirt sehr leicht, ist in Wasser löslich und von leicht saurer Reaction. Charakteristische Reactionen auf Cocaïn sind unbekannt.

Ältere Beobachtungen über die physiologische Wirkung des Cocaïn hat zuerst Schroff<sup>2)</sup> angestellt. Nach ihm wirkt das Cocaïn wie ein reines Narcoticum. Auf 0,05 gr bei Kaninchen per os applicirt, treten geringe Schwankungen der Athmung und des Herzschlages ein, sowie Pupillenerweiterung und Vermehrung der Speichelabsonderung. Dieselbe Gabe subcutan applicirt, tödtet das Kaninchen in 28 Minuten. Auch bei örtlicher Application auf das Auge bewirkte Cocaïn Pupillenerweiterung. Qualitativ zeigte das Cocaïn dieselbe Wirkung wie der alkoholische Extract der Folia Cocae, das aber zu 1,0 kaum so giftig wirkt, wie 0,05 gr Cocaïn. Auch bei Selbstversuchen sah Schroff eine Eingenommenheit des

---

1) Moréno und Maiz: Op. c.

2) Schroff: Ztschr. d. Gesellsch. Wien. Aerzte, 30—40, 1862.

Kopfes, Müdigkeit, Verminderung der Gehörperception und des Gedächtnisses, Unmöglichkeit, den Ideengang zu beherrschen. Die Zahl der Athmungen war anfangs vermehrt, sank aber später. Die Urinentleerung schien retardirt. Daraus zieht Schroff den Schluss, dass das Nikotin das narkotische Princip der Coca darstellt, dass dasselbe in der nächsten Beziehung zum Gehirn steht, dessen Function in kleinen Gaben anregt, in grösseren anfangs steigert, hinterher aber herabsetzt und Schlaf erzeugt, dass es mehr an Cannabis indica als an Opium sich anreicht und von Caffein wesentlich verschieden ist.

Frohn Müller<sup>1)</sup> theilt uns einige klinische an verschiedenen Kranken angestellte Beobachtungen mit. Er stieg bis zu Gaben von 0,35 gr ohne eine merkbare Wirkung des Cocaïn zu sehen. In einigen Fällen trat Schlaf ein — in anderen — Schwindel, Kopfschmerz, Singultus. Bei manchen blieb Athem und Puls unverändert, bei anderen ein wenig verlangsamt, oder unbedeutend beschleunigt. Die Harnsecretion blieb unbeeinflusst. Bei mehreren Patienten trat Mydriasis auf. Die Temperatur, in der fossa axillaris gemessen, sank in acht Fällen von 14 auf einige Zehntel Grad, in einem Falle blieb sie unverändert, in den übrigen erhöhte sie sich ganz unbedeutend. Daraus schliesst Frohn Müller, Cocaïn sei ein fast indifferentes Mittel, wenigstens in Gaben, welche der Verfasser benützte; es sei demnach anzunehmen, dass die merkwürdige Wirkung der Cocablätter nicht diesem Alkaloide zuzuschreiben sei.

Ploss<sup>2)</sup> beschreibt einen Fall von Cocaïnvergiftung. Ein Apotheker hatte 24—25 gr einer krystallisirenden Substanz, die er durch Extraction von zwei Pfund Cocablättern gewonnen, um sich zu vergiften, in einem Glase bair. Biers zu sich genommen und darauf zwei Gläschen Brantwein getrunken. Die erste darauf folgende Zeit fühlte er sich ganz wohl und munter, schlief nach einigen Stunden ruhig ein, erwachte aber bald darauf mit unangenehmen, bis zum heftigsten Brennen gesteigerten Bauchgrimmen, Brennen im Gaumen, Trockenheit im Munde und Durst, wozu sich bald Schwindel und grosse Schwäche im ganzen Körper gesellte. Das

---

1) Frohn Müller: Prager Vierteljahrschrift. Bd. III, 1863.

2) Varges' Zeitschr. V. F. II, 5 p. 222, 1863 und Schmidt's Jahrb. 1863, Bd. XX, S. 181.

Bewusstsein blieb stets vollkommen ungetrübt; Puls und Temperatur normal. Harn behauptet der Patient während 24 Stunden nicht gelassen zu haben. Nach  $\frac{1}{4}$  gr Morphium erfolgte ruhiger Schlaf und baldige Besserung.

Nach Mantegazza<sup>1)</sup> befördert die Coca die Verdauung; in grossen Gaben erhöht sie die Temperatur, den Puls und die Athmung. In mittleren Gaben zu 14—17 gr, regt sie das Nervensystem so an, dass Muskelanstrengungen leichter ertragen werden. Grössere Gaben beschleunigen das Athmen und die Herzschläge, bewirken Hallucinationen und Delirium.

Eine sehr ausführliche Arbeit über Erythroxylon Coca und Coca n hat Moréno und Maiz<sup>2)</sup> geliefert.

Ihre Monographie zerfällt in zwei Theile. In dem ersten Theile geben sie eine ausführliche botanische Beschreibung der Pflanze, eine Uebersicht der Cultur der Coca und ihres ausgebreiteten Gebrauchs in Peru. In dem zweiten Theile sprechen sie von der physiologischen Wirkung der Coca und des Coca n. Man kaut die Blätter immer mit einer kleinen Quantität von Clipta<sup>3)</sup>. Welche Rolle die Clipta dabei spielt ist unbekannt. Die Einen meinen, dass die Clipta den bitteren Geschmack der Blätter vermindert, und dass sie die Speichelsecretion vermehrt. Rossier<sup>4)</sup> glaubt, dass sie die Austrocknung der Schleimhäute während des Kauens der Blätter vermindert; Wedell<sup>5)</sup> behauptet, dass die Clipta die Lösung der wirksamsten Theile der Blätter erleichtere; dieser Meinung schliesst sich auch Moréno an. Das Kauen dauert einige Stunden, dann werden die Blätter mit frischen vertauscht; ein langdauernder Gebrauch grosser Mengen von Cocablättern ist durchaus nicht unschädlich und ruft narkotische Erscheinungen hervor. Erst wird die Verdauung angegriffen, die Kranken magern sehr bedeutend

1) Referirt nach Schroff's Pharmakologie, Wien 1868.

2) Moréno und Maiz: Recherches chimiques et physiologiques sur l'Erythoxylon Coca du Perou et la Coca ne. Paris 1868.

3) Clipta, ein graues Pulver, das durch Verbrennung von trockenen Zweigen verschiedener Pflanzen, meistens von Chenopodium quinoa gewonnen wird.

4) Rossier: Sur l'action physiologique des feuilles de Coca 1861.

5) Weddel: Notice sur la Coca, sa Culture, sa pr paration, son emploi, et ses propriétés. Mémoires de la société imperiale et centrale d'agriculture. 1853. I. partie.

ab und haben ein icterisches Aussehen. Ihr Gang wird unsicher, die Augen starr, die Lippen blass und zitternd und das Athmen ist mit einem üblen Geruch verbunden. Sie werden immer apathischer, verlieren den Schlaf und den Appetit, werden wassersüchtig und verfallen in Marasmus.

Eine Infusion von 10,0 gr Blätter auf 150,0 gr Wasser ruft keine merkliche Wirkung hervor; grössere Gaben bewirken Aufregung und Schlaflosigkeit zwar sehr schnell, aber nur kurze Zeit andauernd. Die Selbstversuche von Moréno zeigten, dass nach Kauen kleiner Quantitäten Cocablätter eine Excitation der intellectuellen und besonders der physischen Kräfte eintritt. Der Verfasser konnte ganze Nächte wachend zubringen, ohne am folgenden Tage Schlaf oder Müdigkeit zu fühlen. Nach grösseren Gaben bemerkte er anfangs eine ausserordentliche Aufregung der Gehirnthatigkeit, ohne Sensibilitätserrhöhung, dann aber begannen Beschwerden im Sprechen und Schwerfälligkeit sich einzustellen; von Zeit zu Zeit entwickelt sich ein Zustand grossen Kraftgefühls und ein Antrieb zu stärkeren Muskelbewegungen. Moréno erzählt von sich selbst, dass er, obwohl kein Gymnastiker, ganz wunderbare Sprünge mit einer Leichtigkeit und Sicherheit ausgeführt habe, welche erstaunlich gewesen wäre; nach dieser Aufregungsperiode folgt wieder Mattigkeit, Schläfrigkeit, aber ohne Unbehagen. Noch grössere Gaben (40,0 gr) erregten im höchsten Grade die Phantasie. Man verliert das Bewusstsein nicht, und doch fühlt man sich in einer phantastischen ganz unbekannten Welt und erfreut sich eines unbeschreiblichen Wohlseins. Moréno sagt: „es waren die seligsten Momente meines Lebens“. Während dieser ganzen Zeit wird der Puls stark beschleunigt (138 Schläge in der Minute). Nach diesem Versuche blieb der Verfasser 40 Stunden ohne jede Nahrung und fühlte keine Mattigkeit oder Hunger.

Auch Rossier und Demarle sahen nach dem Kauen der Cocablätter ein Verlangen nach Bewegung eintreten, ein angenehmes Wärmegefühl und die Fähigkeit, schwere Strapazen zu ertragen.

Moréno experimentirte am meisten an Fröschen; er sah nach mittleren Gaben von essigsaurem Cocaïn (0,015 gr) anfangs einen kleinen Aufregungszustand, dann eine Lähmung der hinteren Extremitäten, Verlust der Bewegungen und Athmungsstillstand, nach 24 Stunden Rückkehr zur Norm.

Gaben von 0,007 gr Cocaïn bewirken schon 15 Minuten nach

der Einspritzung grosse Aufregung. Die Frösche machen heftige Bewegungen, können aber nicht springen und kommen nicht vom Fleck. Das Athmen wird verlangsamt; die Pupille erweitert, die Sensibilität bleibt intact. Nach Gaben von 0,045 gr tritt sehr rasch eine vollständige allgemeine Lähmung ein. Kein Reiz, nicht einmal das Brennen der Pfoten, kann die geringste Contraction hervorrufen; die Herzcontractionen vermindern sich ausserordentlich. Dennoch ruft electriche Reizung der blossgelegten N. N. ischiadici starke Contractionen der hinteren Extremitäten hervor. Gewöhnlich tritt nach diesen Gaben der Tod ein. Bei anderen Fröschen, denen dieselbe Dosis in getheilten Gaben eingespritzt war, beobachtete Moréno einen charakteristischen Tetanus mit opisthotonus. Nach Unterbindung der Art. iliaca comm. auf einer Seite und nach Vergiftung mit mittleren Gaben kann man durch Reizung der nicht vergifteten Pfote, in der anderen Pfote, welche auf keinen direkten Reiz reagirte, Contractionen hervorrufen. Grosse Gaben lähmen, ohne vorher eine Erregung zu bedingen; die motorischen Nerven scheinen jedoch nicht angegriffen zu sein. Cocaïn lähmt anfangs nur die peripheren Endigungen der Nerven, nicht aber das Rückenmark (Versuche mit Unterbindung der Arter. iliaca comm.). Aehnliche Resultate ergaben auch die Versuche an Ratten. Parallele Versuche mittelst Verhungering zeigten, dass die Thiere (Vögel, Ratten), welche Cocaïn bekamen, zu derselben Zeit, oder sogar früher starben, als diejenigen, welche verhungerten, ohne vorher Cocaïn bekommen zu haben.

Nikolsky<sup>1)</sup> sah bei Fröschen schon nach Gaben von 0,0001 gr Cocaïn 5 Minuten nach der Einspritzung Pupillenerweiterung, Unruhe, energische Bewegungen und Hüpfen, welche Erscheinungen besonders nach jedem Geräusch eintreten. 20 Minuten später verschwinden alle Vergiftungssymptome. Nach Gaben von 0,0005 gr tritt auch erst Unruhe, vermehrte Bewegung, Zittern ein, dann aber werden alle Bewegungen mit Beschwerde vollzogen, der Frosch bleibt immer auf derselben Stelle. Grosse Gaben wie 0,001 gr rufen in erster Linie dieselben Erscheinungen hervor, dann tritt vollkommene Bewegungslosigkeit ein. Reizungen der Haut bewirken starke Reflexcontractionen. Die Herzthätigkeit wird stark

---

1) Nikolsky: Beiträge zur Cocaïnwirkung auf den Thierorganismus. (Russisch.) St. Petersburg.

beschleunigt; diese Beschleunigung dauert eine Stunde lang, dann kommt die Pulsfrequenz zu ihrer früheren Norm zurück. Gaben von 0,002 gr sind nach Nikolsky tödlich; sie rufen alsbald einen diastolischen Herzstillstand und Stillstand der Athmung hervor. Die N. N. vagi bleiben unbeeinflusst. Die Sensibilität wird nach kleinen Gaben erhöht, ebenso die Reizbarkeit der motorischen Nerven (Reizung der nn. ischiadici vor und nach der Vergiftung); grosse Gaben lähmen die einen wie die anderen Nerven. Dasselbe gilt auch für das Rückenmark. Die quergestreiften Muskeln werden durch das Cocaïn nicht beeinflusst. Bei Warmblütern (sehr jungen Hunden) bewirkt das Cocaïn Puls- und Athembeschleunigung, enorme Blutdrucksteigerung und Erhöhung der Temperatur. Grosse Gaben rufen Krämpfe, Opisthotonus und Tod hervor. Die stets eintretende Pupillenerweiterung ist nicht auf Reizung des N. |sympathicus zurückzuführen, weil auch nach Durchschneidung desselben eine Pupillenerweiterung eintritt, und bei erweiterten Pupillen die Durchschneidung des Sympathicus keine Verengung der Pupille bewirkt. Danini<sup>1)</sup> hat zahlreiche Versuche über Cocaïnwirkung an Fröschen, Hunden, Kaninchen und Tritonen angestellt. Gaben von 0,005—0,015 gr den Fröschen subcutan eingespritzt, rufen schon einige Minuten nach der Einspritzung eine rasch zunehmende Schwäche in den willkürlichen Bewegungen hervor, zuweilen auch eine kurz dauernde Aufregung. Diese Beschwerde in den Bewegungen wird immer grösser, bis eine vollkommene Lähmung eintritt. Die Sensibilität wird anfangs nicht alterirt, dann wird sie vermindert. Die Herzcontractionen werden nie beschleunigt, immer vermindert. Das Athmen wird beschleunigt und mehr oberflächlicher (zuweilen aber auch tiefer). Vorübergehend sind die Reflexe herabgesetzt, dann folgt eine Erhöhung derselben. Am längsten dauert die Muskellähmung. Die Pupille wird zuweilen erweitert, doch nicht immer. Danini hat nie Krämpfe oder Tetanus bei Fröschen beobachtet. Die motorischen Nerven bleiben reizbar und rufen bei Reizung starke Contractionen hervor. Bei Warmblütern tritt stets nach der Vergiftung ein Erregungszustand ein, welcher in fortwährendem Laufen der Thiere (Hunde, Kaninchen) sich ausdrückt, dann tritt eine gewisse

---

1) Danini: Ueber physiolog. Wirkung und therap. Anwendung des Cocaïn. Charkow 1873. (Russisch.)



Lähmung der Muskelthätigkeit und hierauf tonischer Krampf, Tetanus ein. Die Krämpfe können weder verstärkt, noch hervorgerufen werden durch äussere Reize. Das Athmen wird wesentlich beeinflusst: es wird erst beschleunigt, bald tiefer, bald oberflächlicher; während der Krämpfe wird der Athem tief und selten. Bei allen Thieren erweitert sich die Pupille; bei einigen ist die Speichelabsonderung vermehrt. Die tödlichen Gaben für Hunde waren zwischen 0,15—0,3 gr. Das Körpergewicht des Versuchstieres ist dabei leider nicht berücksichtigt. Die kymographischen Versuche zeigen eine bedeutende Blutdrucksteigerung und Beschleunigung der Herzcontractionen; auch nach der Durchschneidung der N. N. vagi treten genau dieselben Erscheinungen auf. Nach Durchschneidung des Rückenmarks zwischen Schädel und Atlas konnte Cocaïn keine Blutdrucksteigerung hervorrufen, auch traten keine Krämpfe auf; Durchschneidung des Rückenmarks am 7. Brustwirbel verhindert das Auftreten der Krämpfe nicht. Das künstliche Athmen hebt auch die Krämpfe nicht. Der Verfasser zieht daraus folgende Schlüsse: Cocaïn wirkt hauptsächlich auf gewisse Centren in der Medulla oblongata, deren Reizung Krämpfe und Tetanus bedingen. Die Blutdrucksteigerung wird durch Reizung der vasomotorischen Centren hervorgerufen und die erhöhte Herzthätigkeit ist auf die erhöhte Blutdrucksteigerung zurückzuführen. Die Temperatur wird bis auf 1° C. erhöht, und ist diese Erhöhung der Temperatur nur eine Folge der Krämpfe, weil man sie bei curarisirten Thieren nicht beobachtet.

Tarchanoff <sup>1)</sup> beobachtete bei Hunden stets eine erhöhte Secretion von sehr dickem Schleim, Athembeschleunigung und eine Stunde nach der Vergiftung Zucker im Harn (0,4—0,5 ‰). Dieselben Versuche (in kleinen Gaben von 0,02 gr) zeigten eine unregelmässige Herzthätigkeit, bald Pulsbeschleunigung, bald Pulsverlangsamung, Gefühl von Wärme im ganzen Körper, dann Mattigkeit und Kopfschmerzen.

Ich begnüge mich mit dieser einfachen Anführung der mir bekannt gewordenen Literatur; man sieht, dass noch viele Widersprüche zwischen den einzelnen Angaben vorhanden sind, und dass es wohl nicht überflüssig ist, nochmals die Cocaïnwirkung einer experimentellen Prüfung zu unterwerfen und zu sehen, ob es nicht

---

1) Tarchanoff: Cocaïn und Diabetes 1872, (Russisch.)

möglich ist, die wunderbare Cocawirkung aus der physiologischen Wirkung des Cocaïn zu begreifen.

## I.

Das von mir angewendete, von Merck in Darmstadt bezogene Cocaïn hat einen leicht bitterlichen Geschmack, hell rosaroth Farbe und ist von neutraler Reaction. Ich benutzte stets salzsaure Cocaïnlösungen von neutraler, oder nur sehr schwach saurer Reaction.

Oertliche Wirkung. a) Auf Hautnerven. Ich habe mir selbst eine schwache Cocaïnlösung (0,003—0,5) unter die Haut des Armes eingespritzt und empfand zuerst ein Gefühl von Wärme; sodann trat Unempfindlichkeit gegen ziemlich starke Nadelstiche an der Stelle der Einspritzung ein; nach 15 Minuten wurde die Haut an dieser Stelle ganz roth, nach ungefähr 25—30 Minuten verschwanden alle diese Erscheinungen wieder.

b) Auf Zungennerven. Pinseln der Zunge mit ein wenig stärkeren Lösungen (0,005—0,5) wirkt betäubend auf die Geschmacksnerven; 15 Minuten nach dem Pinseln konnte ich Zucker, Salz und Säurelösungen auf der gepinselten Stelle nicht von einander unterscheiden; auch nach Nadelstichen folgte kein Schmerzgefühl, während die andere nicht gepinselte Seite der Zunge normal reagierte. Diese Wirkung des Cocaïn dauert nach einmaligem Pinseln nicht länger als 20—25 Minuten, kann aber auch mehrere Stunden fort-dauern; wenn man das Pinseln von Zeit zu Zeit wiederholt, hinter-lässt es jedoch keine Folgen.

c) Auf die Pupille. Bei örtlicher Anwendung auf die Pupille tritt bei Warmblütern immer Mydriasis ein; bei Fröschen dagegen nicht constant. Es genügt ein halbes Milligramm, um eine Pupillenerweiterung 8—12 Minuten nach dem Eintröpfeln hervorzurufen; jedoch ist diese Pupillenerweiterung auch nach grösseren Gaben nie eine maximale und nur von kurzer Dauer. Atropin erweitert noch immer die schon von Cocaïn erweiterte Pupille.

## II.

### Wirkung des Cocaïn auf Kaltblüter.

A) Allgemeine Wirkung. Die Cocaïnwirkung tritt sehr schnell nach der Einspritzung ein und erreicht ihr Maximum schon in wenigen Minuten. Sehr kleine Gaben (0,001—0,002 gr) rufen bei Fröschen (*r. esculenta*) entweder keine nachweisbare Wirkung

hervor, oder aber in einzelnen Fällen (2 von 7) eine sehr lebhafte Erregung, die sich durch unaufhörliche mächtige Sprünge und lautes Quacken, sowie durch starke Zunahme der reflectorischen Erregbarkeit zu erkennen gibt. In 10—12 Minuten kehren diese Thiere wieder zum vollständigen Normalbefinden zurück, ohne eine Spur von nachfolgender Mattigkeit oder Schwäche zu verrathen.

Mittlere Gaben (0,005—0,01) bewirken im Beginn immer eine starke Erregung (lebhafte und grosse Sprünge), dann aber wird der Frosch, wenn er nicht gereizt wird, ruhig und verändert seine Lage nur sehr selten und mit sichtlicher Anstrengung. Auf schwache Hautreize aber treten heftige Zuckungen in den Extremitäten auf, die in einzelnen Fällen sogar einen tetanischen Charakter annehmen, und Fluchtversuche, die das Thier jedoch nur schwer vom Platze bringen. Die Schwäche in der Fortbewegungsmöglichkeit nimmt rasch zu und das Thier liegt dann flach auf dem Bauch, die hinteren Extremitäten sind ausgestreckt und können nicht mehr an den Bauch angezogen werden; nur auf sehr starke Reize treten noch ganz schwache Reflexbewegungen ein. Bald hat der Frosch auch diese, zuerst an den hinteren, dann an den vorderen Extremitäten vollständig verloren, er kann sich auch nicht mehr im Gleichgewicht halten und bleibt in jeder Stellung unverändert liegen; auch die Athemzüge verschwinden, das Herz schlägt äusserst langsam und der Frosch liegt, seiner willkürlichen und seiner Reflexbewegungen vollständig beraubt, wie todt viele Stunden lang. Nach 6—15 Stnnden bei Gaben von 0,005 und nach 24—40 Stunden bei Gaben von 0,01 beginnt er sich sodann sehr allmählich zu erholen. Er fängt wieder an zu athmen, erst nur selten und oberflächlich, dann immer öfter und regelmässiger. Hautreizungen können schon schwache Reflexbewegungen hervorrufen, und umgekehrt: früher und leichter an den hinteren Extremitäten wie an den vorderen. Allmählich kehrt auch die Fähigkeit, willkürliche Bewegungen auszuführen wieder, und nach einigen Stunden wird der Frosch wieder ganz normal.

Die Wirkung von grossen Gaben (0,02—0,04gr) ist viel intensiver, aber sehr ähnlich denen der mittleren Gaben. Es tritt fast gleich nach der Einspritzung (2—5 Min.) eine vollständige allgemeine Lähmung ein, mit Athem- und Herzstillstand. Diese Prostration kann 3—4 Tage lang dauern, und doch ertragen es die Frösche nach 0,02 und 0,03gr immer, und nach 0,04gr in den

meisten Fällen. Tödtlich sind die Gaben, welche grösser sind, als 0,04 gr. Die Section zeigt eine ausserordentliche Blutüberfüllung der grossen Venen und des Herzens, besonders der Vorhöfe.

### B. Verhalten der einzelnen Organe und Functionen.

1) Das Herz. Die Herzthätigkeit bleibt bei Fröschen nach Cocaïnanwendung entweder unverändert, oder wird geschwächt bis zum diastolischen Stillstand. Kleine Gaben von 0,0005—0,0015 haben gar keine Wirkung auf die Stärke und Frequenz der Herzcontractionen. Grössere Gaben von 0,003 an setzen die Pulsfrequenz sehr beträchtlich herab und schwächen die einzelnen Herzcontractionen, indem erst der Ventrikel angegriffen wird; die Vorhöfe contrahiren sich noch lange nachher in demselben Rhythmus fort, bis auch sie in ihrer Thätigkeit geschwächt werden. Nach grossen Gaben entsteht, wie auch nach lethalen erst einige Stunden nach der Vergiftung ein diastolischer Herzstillstand. Die N. N. vagi blieben nicht unbeeinflusst; schon nach mittleren Gaben (von 0,007—0,01) wurden sie vollständig gelähmt. Die kleinen Gaben dagegen haben keinen merkbaren Einfluss auf die hemmenden Fasern, auch konnte ich nie eine vorübergehende Herabsetzung in der Reizbarkeit der N. N. vagi beobachten. Entweder blieben sie vor wie nach der Vergiftung bei denselben Stromstärken gleich reizbar, oder sie wurden vollständig gelähmt.

### Versuch I.

R. esculenta. Das Herz blossgelegt. Temperatur 18°C. Lösung des Cocaïn 0,01 auf 1,0 destill. Wasser.

| Zeit.   | Contractionen des Ventrikels in 15 Sec. | Contractionen der Vorhöfe in 15 Sec. | Menge des Cocaïn. | Bemerkungen.  |
|---------|---|--------------------------------------|-------------------|---|
| 10h     | 10. 10.                                 | 10. 10.                              | 0,0015            | Die Herzcontractionen scheinen stärker, die Herzspitze hebt sich höher. Die Vorhöfe werden mehr mit Blut erfüllt. |
| 10h 05' | 10. 11.                                 | 10. 11.                              |                   |   |
| 10h 15' | 11. 11.                                 | 11. 11.                              |                   |   |
| 10h 25' | 11. 10.                                 | 11. 10.                              |                   |   |
| 10h 26' | 11.                                     | 11.                                  |                   |   |
| 10h 35' | 10. 10. 11.                             | 10. 10. 11.                          |                   |   |
| 10h 45' | 10. 11. 10.                             | 10. 11. 10.                          |                   |   |

| Zeit.   | Contractionen des Ventrikels in 15 Sec. | Contractionen der Vorhöfe in 15 Sec. | Menge des Cocain. | Bemerkungen.   |
|---------|---|--------------------------------------|-------------------|--|
| 10h 46' | 9. 8. 9.                                | 10. 10. 10.                          | 0,005             | Die Vorhöfe contrahiren alternirend. Erst der linke, dann der rechte, dann folgt eine starke Contraction des Ventrikels.   |
| 10h 48' | 8. 7. 7.                                | 10. 9. 9.                            |                   |  |
| 10h 55' | 6. 6. 7.                                | 8. 8. 8.                             |                   |  |
| 11h 10' | 8. 8. 8.                                | 8. 8. 8.                             | 0,01              | Die Vorhöfe contrahiren sich jetzt stärker als der Ventrikel.  |
| 11h 25' | 9. 9. 9.                                | 9. 9. 9.                             |                   |  |
| 11h 26' | 8. 8.                                   | 8. 8.                                |                   |  |
| 11h 30' | 6. 6. 6.                                | 6. 6. 6.                             | 0,01              | Die Pausen sind nicht von gleicher Dauer; nach je 2 kurzen Pausen folgt eine, die 2—3 mal länger dauert. Die Contractionen des Ventrikels sind sehr schwach. Es kommen Pausen von 6" Dauer, Ventrikel wie Vorhöfe contrahiren schwach. |
| 11h 35' | 5. 4. 4.                                | 6. 8. 6.                             |                   |  |
| 11h 45' | 4. 3. 4.                                | 8. 6. 6.                             |                   |  |
| 11h 50' | 3. 3. 3.                                | 6. 6. 6.                             |                   |  |
| 11h 55' | 3. 2. 3.                                | 5. 6. 6.                             |                   |  |
| 12h 05' | 2. 3. 2.                                | 5. 5. 5.                             |                   |  |
| 12h 20' | 2. 3. 3.                                | 5. 6. 5.                             |                   |  |
| 1 h 30' | 3. 4. 3.                                | 6. 6. 6.                             |                   |  |
|         |   |                                      |                   | Dasselbe.  |

## Versuch II.

R. esculenta. Das Herz blossgelegt. Temperatur am Anfang des Versuches 17°C. am Ende 16,4°C. Cocainlösung 0,02 auf 1,0 dest. Wasser.

| Zeit.   | Contractionen des Ventrikels in 15 Sec. | Contractionen der Vorhöfe in 15 Sec. | Menge des Cocain. | Bemerkungen.  |
|---------|---|--------------------------------------|-------------------|---|
| 11h     | 12. 12. 12.                             | 12. 12. 12.                          | 0,005             | Die Herzcontractionen sind in ihrer Stärke unverändert.   |
| 11h 15' | 12. 11. 12.                             | 12. 11. 12.                          |                   |   |
| 11h 30' | 12. 11. 12.                             | 12. 12. 12.                          |                   |   |
| 11h 32' | 11. 11. 11.                             | 11. 11. 11.                          |                   |   |
| 11h 38' | 10. 9. 10.                              | 10. 10. 10.                          |                   |   |
| 11h 50' | 8. 8. 8.                                | 9. 9. 9.                             |                   |   |
| 12h     | 7. 7. 6.                                | 9. 9. 9.                             |                   |   |
| 12h 15' | 6. 6. 6.                                | 9. 10. 9.                            |                   |   |
| 12h 30' | 6. 7. 6.                                | 9. 10. 9.                            |                   |   |
| 12h 50' | 8. 8. 8.                                | 10. 10. 10.                          | 0,02              | Die Vorhöfe contrahiren alternirend, erst der linke, dann der rechte. Die Contractionen werden sehr schwach, besonders die des Ventrikels. Der Ventrikel contrahirt nur sehr oberflächlich, die Vorhöfe sind noch ziemlich stark, obwohl schon bedeutend schwächer. Die Pausen sind von verschiedener Dauer. Die Ventrikel contrahiren sehr unregelmässig, die Vorhöfe mit grösserer Regelmässigkeit. |
| 1h      | 6. 6. 6.                                | 8. 9. 9.                             |                   |   |
| 1h 15'  | 4. 3. 3.                                | 6. 7. 6.                             |                   |   |
| 1h 30'  | 2. 2. 2.                                | 6. 6. 6.                             |                   |   |
| 1h 45'  | 2. 2. 2.                                | 4. 5. 4.                             |                   |   |
| 1h 55'  | 2. 2. 2.                                | 4. 4. 4.                             |                   |   |
| 2h 20'  | 2. 2. 2.                                | 4. 3. 4.                             |                   |   |

## Versuch III.

Kräftiger Frosch (*R. esculenta*). Das Herz ist frei gelegt. Cocaïn-Lösung 0,02 auf 1,0 dest. Wasser, Temperatur am Anfang des Versuchs 17,7°C. am Ende 17°C.

| Zeit.   | Contractionen des Ventrikels in 15 Sec. | Contractionen der Vorhöfe in 15 Sec. | Menge des Cocaïn. | Bemerkungen.  |
|---------|---|--------------------------------------|-------------------|---|
| 10h     | 11. 11. 11.                             | 11. 11. 11.                          | 0,001             |   |
| 10h 20' | 11. 11. 11.                             | 11. 11. 11.                          |                   |   |
| 10h 22' | 11. 11. 11.                             | 11. 11. 11.                          |                   |   |
| 10h 25' | 11. 10. 11.                             | 11. 10. 11.                          |                   |   |
| 10h 30' | 11. 11. 11.                             | 11. 11. 11.                          |                   |   |
| 10h 40' | 10. 11. 10.                             | 11. 10. 10.                          | 0,005             | Die Herzschläge sind langsamer, aber nicht schwächer.   |
| 10h 50' | 11. 11. 10.                             | 10. 11. 11.                          |                   |   |
| 10h 55' | 10. 9. 9.                               | 10. 9. 9.                            |                   |   |
| 11h 10' | 7. 7. 7.                                | 9. 9. 9.                             |                   |   |
| 11h 20' | 8. 7. 7.                                | 9. 9. 9.                             |                   |   |
| 11h 30' | 8. 7. 7.                                | 9. 9. 9.                             | 0,01              | Schwache Herzcontraction.   |
| 11h 32' | 6. 6. 6.                                | 8. 8. 8.                             |                   |   |
| 11h 40' | 4. 5. 4.                                | 8. 8. 8.                             |                   |   |
| 11h 50' | 4. 4. 4.                                | 8. 8. 8.                             | 0,02              | Alternirende Vorhofcontractionen und sehr schwache Contractionen des Ventrikels.  |
| 11h 55' | 3. 3. 3. 3.                             | 7. 7. 7. 7.                          | 0,02              | Die Herzschläge sind ganz oberflächlich, die Verlangsamung wird durch lange Pausen und durch sehr langsame Zusammenziehung des Herzens bedingt. |
| 12h 10' | 2. 2. 2.                                | 4. 5. 4.                             |                   |   |
| 3h 30'  | 1. 2. 1.                                | 3. 2. 2.                             |                   |   |
| 4h      | 0.                                      | 2.                                   |                   |   |
| 5h      | 0.                                      | 0.                                   |                   |   |
| 6h      | 0.                                      | 0.                                   |                   | Durch mechanische und electriche Reize kann man noch Contraction hervorrufen.   |
| 8h      | 0.                                      | 0.                                   |                   | Herztod.  |

## Versuch IV.

*Rana temporaria*. Das Herz bloss gelegt. Die beiden N. N. vagi durchschnitten. Temperatur 17,2°C.

| Zeit.  | Contractionen des Ventrikels in 15 Sec. | Contractionen der Vorhöfe in 15 Sec. | Menge des Cocaïn. | Bemerkungen.  |
|--------|---|--------------------------------------|-------------------|---|
| 8h 30' | 13. 14. 14.                             | 13. 14. 14.                          |                   | Reizung des rechten N. Vagus.<br>Reizung des linken N. Vagus. |
| 8h 40' | 14. 14. 14.                             | 14. 14. 14.                          |                   |   |
|        | 7. 4. 2.                                | 7. 4. 2.                             |                   |   |
| 8h 55' | 13. 14. 14.                             | 13. 14. 14.                          |                   |   |
|        | 3. 3. 1.                                | 3. 3. 1.                             |                   |   |

| Zeit.  | Contractionen des Ventrikels in 15 Sec. | Contractionen der Vorhöfe in 15 Sec. | Menge des Cocain. | Bemerkungen.  |
|--------|---|--------------------------------------|-------------------|---|
| 9h 05' | 14. 14. 14.                             | 14. 14. 14.                          | 0,03              |   |
| 9h 10' | 7. 6. 6.                                | 9. 9. 9.                             |                   | Reizung des rechten N. Vagus.   |
| 9h 20' | 5. 5. 5.                                | 8. 8. 8.                             |                   | Reizung des linken N. Vagus.  |
|        | 5. 5. 5.                                | 8. 8. 8.                             |                   |   |
| 9h 20' | 5. 4. 5.                                | 8. 8. 8.                             |                   |   |
|        | 5. 5. 4.                                | 8. 8. 8.                             |                   |   |
| 10h    | 2. 2. 2.                                | 4. 5. 4.                             |                   |   |
| 11h    | 2. 1. 2.                                | 3. 4. 3.                             |                   | Ganz schwache Herzcontraction. Die Diastolen sind von sehr verschiedener Dauer, bald ganz kurz, bald von 10 Sec. Die Vorhöfe sind mit Blut überfüllt. |

2) Verhalten der Respiration. Kleine Gaben 0,0005—0,0025) bleiben ohne merkbaren Einfluss auf das Athmen. Gaben von 0,003—0,007 gr beschleunigen dasselbe; im Anfange wird das Athmen tiefer, noch grössere Gaben dagegen rufen nach kurzdauernder Beschleunigung grosse Athembeschwerden hervor, welche bis zum vollkommenen Stillstand sich steigern können. Endlich bei gewissen Gaben (0,025 und mehr) tritt eine Verlangsamung und Stillstand des Athmens ein, ohne vorangegangene Beschleunigung. Je nach der Gabe kann der Athemstillstand von 6—12 Stunden, bis zu zwei oder drei Tagen dauern; gewöhnlich entsteht er etwas früher, als die allgemeine Lähmung, geht aber auch früher vorüber als die letztere. Nach Gaben von mittlerer Grösse tritt auch zuweilen (2 Mal auf 13) ein kurzdauernder Athemstillstand ein, den man als einen dyspnoëtischen Stillstand betrachten kann. Nach einer, kurze Zeit dauernden Beschleunigung des Athmens, indem die Athemzüge immer oberflächlicher werden, tritt einige Secunden dauernder Stillstand ein, dann macht der Frosch wieder einige tiefe Einathmungen, welche nach einigen Augenblicken wieder oberflächlicher werden, bis ein neuer Stillstand entsteht u. s. w.

## Versuch I.

 Der Frosch (*R. esculenta*) bleibt ganz frei unter einer grossen Glasglocke.

| Zeit.   | Athemzüge<br>in<br>1 Minute. | Cocaïn-<br>Menge. | Tempe-<br>ratur. | Bemerkungen.                              |
|---------|------------------------------|-------------------|------------------|---|
| 12h     | 32. 32.                      | —                 | 17,8° C.         |   |
| 12h 15' | 32. 34.                      | —                 | " —              |   |
| 12h 22' | 40. 40.                      | 0,0035            |                  |   |
| 12h 30' | 48. 48.                      |                   |                  | Das Athmen wird tiefer.                   |
| 12h 35' | 50. 52.                      |                   | 17,5° C.         |   |
| 12h 45' | 47. 48.                      |                   |                  |   |
| 12h 55' | 42. 42.                      |                   |                  |   |
| 1h 10'  | 38. 37.                      |                   | 17,5° C.         | Das Athmen ist ein wenig oberflächlicher. |

## Versuch II.

 Der Frosch (*R. tempor.*) frei unter einer Glasglocke.

| Zeit.   | Athemzüge<br>in<br>1 Minute. | Cocaïn-<br>Menge. | Tempe-<br>ratur. | Bemerkungen.  |
|---------|------------------------------|-------------------|------------------|---|
| 10h 30' | 30. 30.                      |                   | 16,7° C.         |   |
| 10h 40' | 30. 28.                      | 0,01              |                  |   |
| 10h 45' | 38. 35.                      |                   |                  |   |
| 10h 55' | 20. 20.                      |                   |                  | Das Athmen wird sehr tief; die Verlangsamung wird durch längere Pausen bedingt.                   |
| 11h 05' | 8. 10.                       |                   |                  |   |
| 11h 15' | 4. 4.                        |                   | 16,9° C.         |   |
| 12h     | 0.                           |                   |                  | Die Athemzüge sind ganz oberflächlich.  |
| 1h      | 0.                           |                   |                  |   |
| 2h      | 0.                           |                   |                  | Nach einigen Stunden fängt der Frosch wieder an zu athmen und kommt zum früheren Zustande zurück. |

## Versuch III.

*R. esculenta*; frei unter einer Glasglocke.

| Zeit.   | Athemzüge<br>in<br>1 Minute. | Cocaïn-<br>Menge. | Tem-<br>peratur. | Bemerkungen.   |
|---------|------------------------------|-------------------|------------------|--|
| 9h 20'  | 28. 28.                      |                   |                  |  |
| 9h 20'  | 30. 30.                      |                   | 16,2° C.         |  |
| 9h 35'  | 14. 12.                      | 0,03              |                  | Oberflächlich.   |
| 9h 40'  | 4. 4.                        |                   |                  | Kaum merkbare Athemzüge.   |
| 9h 55'  | 0.                           |                   |                  |  |
| 10h 30' | 0.                           |                   | 16,3° C.         |  |
|         |                              |                   |                  | Am Anfang des dritten Tages fing der Frosch wieder an zu athmen. |



3) Verhalten der Pupille. In den meisten, aber nicht in allen Fällen (in 10 von 22) tritt nach Gaben von mittlerer Grösse eine Pupillen-Erweiterung ein. Die ganz kleinen Gaben bleiben ohne Wirkung auf die Pupille, nur von 0,004 an, bei subcutaner Anwendung, entsteht einige Minuten nach der Einspritzung Pupillenerweiterung. Dieser Erweiterung der Pupille geht keine Verengerung voraus; auch erweitert sich die Pupille nach Cocaïn-Vergiftung nie maximal. Die Dauer der Erweiterung beträgt gewöhnlich nur einige Stunden, nach grossen Gaben kann sie aber auch eine längere Zeit fortdauern.

4) Das Rückenmark; Wirkung des Cocaïn auf die Reflexerregbarkeit; Reflexe auf Säurereizung der sensiblen Hautnervenendigungen.

Zu den Reflexversuchen werden *R. esculenta* und *R. temporaria* benützt. Um die störenden willkürlichen Bewegungen der Thiere fern zu halten, wurden die Frösche decapitirt, oder die Hemisphären durch das Schädeldach mit einem scharfen spitzen Messer durchtrennt, in einer die beiden hinteren Augenwinkel verbindenden Linie. Darauf liess ich die Thiere  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde ruhig hängen, um sie von den gewaltsamen Eingriffen sich erholen zu lassen. Als Reizmittel wendete ich die Schwefelsäure an in einer Verdünnung von 1 Theil concentrirter Säure auf 750 Theile Wasser. Nach jeder Probe wurden die Pfoten des Thieres sorgfältig mit destillirtem Wasser von der anhaftenden Säure abgespült. Nur mit solchen Thieren, bei welchen noch bei mehrmaligen Proben die Reflexthätigkeit annähernd constant blieb, wurde zum Experiment übergegangen. Als Zeitmass diente mir ein Metronom, welches 100 Schläge in der Minute machte. Als massgebend wurde die Bewegung betrachtet, bei welcher der eingetauchte Schenkel über das Niveau der Flüssigkeit gehoben wurde.

Aus den in dieser Weise angestellten Versuchen (29) ging hervor, dass 1) Gaben von 0,0005 bis 0,0015 gar keine Wirkung auf die Reflexerregbarkeit haben; 2) Gaben von 0,002—0,004 in einigen Fällen (3 auf 12) die Reflexe erhöhen, ohne ein nachfolgendes Sinken derselben zu bewirken; in anderen Fällen dagegen (7 auf 12) nach einer kurz dauernden Erhöhung in der Reflexerregbarkeit, ein längere Zeit dauerndes Sinken derselben erfolgt, dass 3) Gaben von 0,008 an und grösser die Reflexe (zur

Säurereizung) vollständig, ohne eine vorübergehende Erhöhung, lähmen. Reflex auf faradischen Hautreiz. An Fröschen (*r. temporaria* und *r. esculenta*), die wie in der vorigen Versuchsreihe decapitirt, oder deren Hemisphären abgetrennt waren, wurden feine Electroden vor der secundären Rolle des Du-Bois-Reymond'schen Schlittens (2 Daniell Elemente) immer auf dieselben Hautstellen einer hinteren Extremität geleitet. Die Untersuchung des Rollenabstandes, bei welchem von der electricisch gereizten Fusshaut die minimalsten Reflexe ausgetauscht wurden, geschah von 10 zu 10 Minuten. Aus diesen Versuchen (12) zeigte sich, dass kleinste Gaben ohne Wirkung bleiben, kleine Gaben 0,0015—0,003 die Reflexerregbarkeit für electricische Hautreize auf kurze Zeit und nicht sehr beträchtlich erhöhen, grosse Gaben die Reflexerregbarkeit herabsetzen, aber dennoch eine vollständige Reflexlähmung nur nach tödlichen Gaben und erst mehrere Stunden nach der Vergiftung bewirken. Versuche über das Verhalten der Reflexerregbarkeit bei electricischen Reizen der Nervenstämme. Die Frösche werden wie angegeben präparirt; auf einer Seite wird der N. ischiadicus unter Schonung der Gefässe frei präparirt, an einer Stelle angebunden und an seinem centralen Ende durch feine Electroden mit der secundären Rolle des Du Bois-Reymond'schen Schlittens verbunden. Es wurde darauf gesehen, dass kein Vertrocknen der Nerven stattfand (Benetzung mit 0,6 % Kochsalzlösung), und zuerst wurde der weiteste Rollenabstand bestimmt, bei welchem noch eine Reflexzuckung entsteht, dann wurde der Frosch mit verschiedenen Cocaïngaben vergiftet und wieder auf Reflexerregbarkeit eine Zeit nach der Vergiftung geprüft. Die Ergebnisse aus diesen Versuchen (7) entsprechen vollkommen den früheren. Die kleinen Gaben erhöhen unbedeutend und nur für eine kurze Zeit die Reflexerregbarkeit, die grösseren setzen sie sehr beträchtlich herab, die tödlichen lähmen dieselbe vollständig.

5) Vergleichende Versuche über die Cocaïn-Wirkung auf die sensiblen und motorischen Nerven. Nach der oben erwähnten Methode wurden die Frösche vorbereitet, der n. ischiadicus auf einer Seite präparirt, durchschnitten und bald das periphere, bald das centrale Ende electricisch gereizt.

Es ergab sich, dass die kleinen Cocaïngaben die Empfindlichkeit der sensiblen Nerven erhöhen, ohne auf die motorischen

einen Einfluss zu haben. Grössere Gaben bewirken nach kurz-dauernder Erhöhung in der Reizbarkeit der sensiblen (nicht motorischen) Fasern eine Herabsetzung derselben. Grosse Gaben lähmen fast vollständig die sensiblen Fasern des *n. ischiadicus* und setzen beträchtlich auch die Reizbarkeit der motorischen Fasern herab, vollständig werden dennoch die letzteren nie gelähmt. Die Unterbindung der *arter. iliaca communis* auf einer Seite bewirkt keinen wesentlichen Unterschied in den Reflexerscheinungen bei dem mit Cocaïn vergifteten Frosche, die reflexlähmende Wirkung des Cocaïn tritt nur ein wenig später auf der unterbundenen Seite ein. Es ist demnach zu schliessen, dass Cocaïn in erster Linie die Endigungen der sensiblen Nerven selbst lähme.

Die tactilen Reflexe werden durch Cocaïn am ehesten aufgehoben. Schon nach Gaben von mittlerer Grösse werden die letzteren vollkommen gelähmt. Stärkeres Kneifen, Verletzungen, Schneiden, bleiben gänzlich ohne Erfolg — es entsteht nicht die geringste Zuckung. In diesem Stadium können die Reflexe durch Säurereizung noch hervorgerufen werden.

6) Quergestreifte Extremitätenmuskeln. Aus zahlreichen Versuchen ergab sich, dass die Zuckungsnerven bei directer und indirecter electrischer Reizung, sowohl wenn die Frösche vergiftet, als wenn sie nicht vergiftet sind, nur sehr wenig von einander abweichen; es ist demnach anzunehmen, dass Cocaïn keinen Einfluss auf die Erregbarkeit der Muskelfaser selbst hat.

7) Einfluss auf die Gefässe. Nach Gaben von mittlerer Grösse beobachtet man stets bedeutende Verengerung der peripheren Arterien. Die arteriellen Gefässe der Zunge und der Schwimnhaut verengen sich einige Minuten später nach der Einspritzung auf mehrere Mikromillimeter, zuweilen sogar bis auf die Hälfte ihrer früheren Breite. Diese Verengerung dauert zuweilen mehrere Stunden, verschwindet jedoch viel früher, als alle anderen Vergiftungssymptome, indem die Gefässe allmählich zu ihrem früheren Volumen zurückkehren, oder erst auf 2—4 Mikrotheile breiter werden und erst dann wieder ihre frühere normale Grösse erreichen.

Die Wirkung des Cocaïn auf die Frösche ist demnach folgende:

Nur Gaben von 0,002 gr an rufen Vergiftungssymptome hervor. Die kleinen Gaben haben eine allgemeine erregende Wirkung, welche jedoch nur von kurzer Dauer ist. Sie beschleunigen das Athmen, erhöhen die Reflexe, lassen das Herz unbeeinflusst, oder verlangsamen den Puls; in der Mehrzahl der Fälle erweitern sie die Pupille und verengen die Gefässe (mittlere Gaben). Ihre Wirkung ist gewöhnlich eine rasch vorübergehende, nach 6—14 Stunden erholen sich die Frösche vollständig. Grosse Gaben rufen rasch nach der Anwendung eine immer mehr zunehmende Schwäche in der Bewegungsthätigkeit bis zur allgemeinen Lähmung hervor. Der Frosch liegt Stunden, Tage lang wie todt, seiner willkürlichen Bewegungen vollständig beraubt. Die Reflexe werden entweder herabgesetzt, oder vollkommen gelähmt. Erst verliert der Frosch seine tactilen Reflexe, dann die durch chemische Reize bedingten; und nur bei tödtlichen Gaben auch diejenigen, welche auf electricischem Wege entstehen; zuletzt erst die durch Hautreize hervorgerufenen und diejenigen, welche durch Nervenstammreize entstehen.

In erster Linie und am vollkommensten lähmt das Cocaïn die sensiblen Nervenendigungen, dann die sensiblen Nerven selbst. Auch setzt es die Erregbarkeit der motorischen Nerven beträchtlich herab, ohne sie oder das Rückenmark gänzlich zu lähmen. Die quergestreiften Muskeln bleiben unbeeinflusst. Dagegen wird am wesentlichsten das Athmen und das Herz durch Cocaïn angegriffen.

Es entsteht Athemstillstand und grosse Verlangsamung, oder diastolischer Stillstand in der Herzthätigkeit, welcher mehrere Tage dauern kann; ebenso werden die nn. vagi gelähmt. Bei Entgiftung wird zuerst das Athmen wieder normal, dann allmählich die Reflex- und Herzthätigkeit und am spätesten und schwierigsten die willkürliche Bewegung.

Tödtliche Gaben sind die Gaben von 0,045 an.

## III.

## Wirkung des Cocaïn auf die Warmblüter.

Als Versuchsthiere dienten Kaninchen, Hunde, Katzen und Tauben.

## A. Allgemeine Vergiftungs-Erscheinungen.

1) Kaninchen (15 Versuche). Kleine milligrammatische Gaben zeigen keinen merkbaren Einfluss, nur Gaben von Centigrammen an rufen allgemeine Vergiftungserscheinungen hervor, welche einen eigenthümlichen Charakter haben. Gleich nach der Einspritzung einer kleinen wirksamen Gabe (0,015—0,022 per Kilo) bemerkt man als erstes Symptom eine constante Unbeweglichkeit des ganzen Thieres; das Kaninchen scheint wie betäubt, bleibt ruhig auf derselben Stelle sitzen; diese Betäubung, Unbeweglichkeit ist eine rasch vorübergehende und dauert nur einige Minuten; es folgen dann Aufregungssymptome. Das Kaninchen fängt an zu laufen, macht lebhafte grosse Sprünge (zuweilen in die Höhe), spitzt seine Ohren hoch, zeigt ein Verlangen nach Bewegung und eine Aufregung, die nicht von Schmerzen herzurühren scheint; nach 15—20 Minuten wird es ruhiger, bleibt auf kurze Zeit auf demselben Platze sitzen, dann fängt es wieder an zu laufen; allmählich werden die Ruhepausen immer grösser, das Laufen ist nicht mehr so schnell und nach Verlauf von 1—2 Stunden kehrt das Thier zu seinem früheren Verhalten zurück. Grössere Gaben (0,03—0,05 pr. Kilo) rufen in erster Linie dieselben Erscheinungen hervor. Es tritt auch erst Unbeweglichkeit, Betäubung ein, dann Aufregung, welche sich in fortwährendem Laufen und Springen ausdrückt. Bald aber wird das Kaninchen wieder unbeweglich, es zittert, und bleibt mit beschleunigtem Athem auf derselben Stelle sitzen. Wenn man das Kaninchen sich fortzubewegen zwingt, so bemerkt man, dass die hinteren Extremitäten wie gelähmt sind und nur nachgeschleppt werden; später werden auch die vorderen Extremitäten schwach, tragen das Thier nicht mehr und liegen in rechtem Winkel zur Körperaxe platt auf dem Boden. Das Kaninchen liegt dann zitternd auf dem Bauch; bald aber kann es auch diese Lage nicht mehr einhalten und fällt auf die Seite. Es verfällt in hochgradiges Zittern am ganzen Körper, in Kaubewegungen, beschleunigtes Athmen, Schnarchen, Zuckungen der hinteren Extremitäten.

täten, während die vorderen immer noch ihre eigenthümliche Stellung beibehalten. Von Zeit zu Zeit kommen stossweise Schwimmbewegungen und allgemeine klonische Krämpfe. In diesem Zustande bleibt das Thier je nach der Gabe 15—45 Minuten lang, dann verschwinden alle diese Vergiftungserscheinungen eine nach der anderen. Erst wird das Kaninchen viel ruhiger, man bemerkt keine Krämpfe, keine Schwimmbewegungen mehr, das Athmen wird wieder normal; schwaches Zittern und die Lage des Kaninchens verräth nur allein seinen kranken Zustand; die Schwäche der hinteren Extremitäten geht eher vorüber, als die der vorderen; ungefähr 2—3 Stunden nach der Vergiftung wird das Kaninchen wieder munter und gesund, ohne nachfolgende Mattigkeit und Müdigkeit zu zeigen.

Gaben von 0,06—0,075 per Kilo, beeinflussen ganz in derselben Weise, nur stärker. Die Lähmung der Extremitäten kommt schneller (die hinteren Extremitäten werden früher geschwächt als die vorderen) die Krämpfe werden stärker und haben zuweilen einen tetanischen Charakter. Es treten auch immer Kaubewegungen, dann Pendelbewegungen mit dem Kopfe und sehr oft ein Opisthotonus ein. In einigen Fällen sah ich sich mehrmals wiederholend ein Epilepsie ähnliches Bild auftreten. Als sehr charakteristische Erscheinung sind die langdauernden Schwimmbewegungen der stark auseinander gestreckten Extremitäten (Anspannung der Extensoren). Alle diese Bewegungen und Krämpfe kommen immer stossweise nach Intervallen zuerst von kurzer Dauer, dann werden diese Ruhepausen immer grösser und die aufeinander folgenden Krämpfe immer schwächer. Das Athmen wird erst stark beschleunigt, dann aber tritt eine grosse Athembeschwerde ein. Die Entgiftung entsteht erst nach einigen Stunden, auch bleiben noch längere Zeit Mattigkeit und Schläfrigkeit sichtbar.

Lethal wirken Gaben von 0,10gr per Kilo. Der Tod tritt einige Stunden, zuweilen auch einige Minuten nach der Vergiftung unter Athemlähmung und sehr heftigen Krämpfen ein. Bei der Section unmittelbar nach dem Tode pulsirt das Herz noch einige Minuten lang fort.

2) Hunde, (8 Versuche). Die Hunde zeigen eine viel grössere Empfindlichkeit gegen das Cocaïn, als die Kaninchen. Schon Gaben von 0,005gr per Kilo rufen leichte Vergiftungserscheinungen hervor. Der Hund wird unruhig, es entsteht ein kleiner Auf-

regungszustand, welcher sich in fortwährendem Laufen und Bellen ausdrückt. Die Pupille wird erweitert; jedoch sind alle diese Vergiftungs-Symptome nur von kurzer Dauer. Schon nach einer halben Stunde verschwinden sie vollständig.

Gaben von 0,01 per Kilo haben schon eine heftige und dauernde, giftige Wirkung, welche sich hauptsächlich in einer starken Aufregung des Hundes ausdrückt. Das Bild der durch Cocaïn bedingten Aufregung bei einem Hunde war folgendes: Der im unvergifteten Zustande seinem ganzen Wesen nach ruhige Hund wird nach Cocaïnvergiftung (0,01 per Kilo) wie umgewandelt; er bleibt fast unmittelbar nach der Einspritzung keinen Augenblick auf derselben Stelle, sondern tanzt stets auf den hinteren Füßen stehend, mit in die Höhe gehobenem Leibe und in die Höhe gestreckten vorderen Füßen immer im Kreise um den Versuchsansteller herum. Alle seine Körpermuskeln sind in einer unaufhörlichen Arbeit. Der Schwanz bewegt sich unaufhörlich, die Bauch- und respiratorischen Muskeln sind in fortwährendem Spiele. Dabei haben alle diese den ganzen Körper packenden Bewegungen nichts Krampfhaftes an sich, sondern der Hund erscheint in diesen Bewegungen genau so, wie wenn er plötzlich von einer lebhaften Freude, z. B. durch das Wiedersehen seines Herrn beglückt worden wäre. Aus dem ganzen Gesichtsausdruck und dem ganzen Benehmen sieht man, dass er keineswegs diese Bewegungen aus unangenehmem Gefühle macht, sondern dass er dabei immer sehr freudig erregt ist. (Keine Schmerz-Empfindungen.) Das Eigenthümliche des Cocaïnzustandes besteht nur darin, dass der Hund nicht wie ein normaler, sich lebhaft freuender nur kurze Zeit solche Bewegungen macht, sondern Stunden lang unaufhörlich, keine Secunde ruhig bleibt, vorausgesetzt, dass man ihm freies Spiel lässt; wenn man ihm die Hand auf den Kopf oder auf den Rücken legt, so kann er sich willkürlich ruhig halten, und nur das fortdauernde beschleunigte Athmen verräth den aufgeregten Zustand. Ein solcher Zustand dauert 1—3 Stunden, dann wird der Hund immer ruhiger, das Athmen wird normaler und der Hund kommt zu seinem früheren Zustande zurück, ohne eine merkbare nachfolgende Wirkung zu zeigen; er bleibt vielmehr ganz frisch und munter.

Bei grösseren Gaben (0,015 per Kilo) kann man schon die ersten Augenblicke die giftige Wirkung auftreten sehen. Die Phy-

siognomie des Hundes ändert sich plötzlich und sehr merkbar. Der Hund bleibt auf einem Platze stehen und scheint besorgt zu werden. Er schaut um sich, spitzt seine Ohren hoch und beriecht fortwährend. Er scheint die ihn umgebenden sonst gut bekannten Personen nicht mehr zu kennen, ist wie in Verlegenheit, fängt an unruhig zu werden, kläglich zu heulen und zu zittern; er macht den Eindruck, als ob er erschrocken und sehr ängstlich wäre; das geringste Geräusch erschreckt ihn; er fängt an stark zu zittern und nimmt seinen Schwanz zwischen die Beine. Mit dem Kopf macht er fortwährend Pendelbewegungen (von rechts nach links); der Ausdruck des Schreckens wird immer grösser, das Zittern am ganzen Körper wird stärker und die Kopfpendelbewegungen immer schneller, zudem auch grösser. Neue Muskelgruppen nehmen an ihnen Theil, so dass endlich der Hund, immer an derselben Stelle stehend, jetzt rhythmisch an die Kopfbewegungen Schlangen-ähnliche Bewegungen mit dem ganzen Körper anschliessen lässt. Das Athmen wird stark beschleunigt, die Pupille erweitert, die Haut ganz heiss und die Mundschleimhäute trocken. Dieser Zustand dauert etwa 15—20 Minuten: dann ändert sich auf einmal plötzlich das Bild gänzlich. Man sieht, wie das seelische Befinden des Hundes ein anderes geworden ist. Mit der Furcht und Angst ist es vorbei; der Hund wird auf einmal wieder lustig und munter. Er freut sich, wie wenn er von einer grossen Gefahr befreit sei, bellt lustig einige Male, läuft von einer Person zur anderen, springt an ihnen empor, beleckt sie und macht die charakteristischen Wedelbewegungen der Freude und Zuneigung. Diese Zeichen der Anhänglichkeit werden auf die exaltirteste Weise ausgedrückt. Alle Bewegungen, welche der Hund macht, sind so, wie er sie auch im normalen Zustande, bei äusseren zwingenden Anlässen, z. B. bei der Rückkehr seines lange entfernten Herrn, ausübt; nur werden sie ausgeführt mit einer ganz überraschenden Schnelligkeit und die kleinste Bewegung wird vom Spiel grosser Muskelgruppen begleitet. Nach diesem Stadium, welches auch nur von kurzer Dauer ist (10—20 Minuten), tritt ein weiteres Stadium ein, in welchem er nur mit grösster Schwierigkeit seinen Platz ändern kann. Wie in einem Zauberkreise befangen springt der Hund rings um den Beobachter herum; den Hund abzurufen gelingt nur sehr schwer und zwar nicht etwa desshalb, weil der Hund den Herrn nicht versteht, oder nicht gehorchen will, sondern



trotz seines Willens kann er nicht — er wird wie mit unsichtbarer Kraft beim ersten Beobachter zurückgehalten und seine Bewegungen bleiben nur in einem kleinen abgegrenzten Raume frei; man sieht wie der Hund kämpft zwischen dem Wunsche dem Rufe zu folgen und der Kraft, welche ihn auf derselben Stelle zu bleiben zwingt. Nur mit grosser Mühe und erst nach mehreren Versuchen gelingt es endlich dem Hunde, sich aus diesem Zauber zu befreien; dann wirft er sich mit einer unbeschreiblichen Freude und mit erstaunlicher Geschwindigkeit zu dem Rufenden hin und fängt von Neuem an um denselben herum zu springen u. s. w. Dasselbe wiederholt sich mehrere Male. Im Ganzen dauern diese Vergiftungserscheinungen 3—4 Stunden, dann wird der Hund allmählig ruhiger; der vorher stark beschleunigte Athem kehrt zur Norm zurück, die stark erhöhte Hauttemperatur sinkt, es bleibt noch eine kleine Müdigkeit und Schläfrigkeit zurück. Der Schlaf wird ganz ruhig; die Schleimhäute werden wieder normal feucht, nur die Pupille bleibt noch eine Zeit lang erweitert. Wenn man dem Hund zu fressen gibt, so thut er dies mit gutem Appetit. Schon wenige Stunden später hat sich der Hund erholt, und man bemerkt nichts anormales mehr.

Eine noch grössere Gabe (0,02 per Kilo) ruft sehr starke Vergiftungssymptome hervor. Fast momentan nach der Einspritzung folgt das Erregungsstadium. Der Hund fängt an zu springen und zwar wie die anderen immer auf derselben Stelle. Die Sprünge dauern unausgesetzt fort, der Athem ist beschleunigt, die Mundschleimhaut ganz trocken, die Pupille erweitert. Sehr bald aber bemerkt man eine bedeutende und immer mehr zunehmende Schwäche der hinteren Extremitäten; starke Kopfpendelbewegungen, an welchen allmählig auch grössere Muskelgruppen Theil nehmen; schlangenähnliche Bewegungen mit dem ganzen Körper. Die Muskelschwäche nimmt rasch zu, der Hund verliert jeden Augenblick das Gleichgewicht, stürzt zu Boden, springt erst leicht, dann mit immer grösserer Schwierigkeit auf, fällt wieder u. s. w. bis er endlich keine Kraft mehr hat, um aufzustehen; er liegt dann auf einer Seite mit zu dem Körper gezogenen Extremitäten und hat Schwierigkeiten beim Athmen; sein Bewusstsein scheint er noch zu haben, denn wenn man ihn ruft, so hebt er den Kopf und sieht den Rufenden mit kläglichen Augen an. 20—30 Minuten nach der Vergiftung entstehen heftige klonische Krämpfe, langdauernde Schwimmbewe-

gungen mit den hinteren Extremitäten, Opistotonus, zuweilen auch Rollkrämpfe. Das Athmen wird bald äusserst beschleunigt, bald entsteht ein kurzdauernder Stillstand; die Haut ist ganz heiss; Harn-Entleerung. Bald werden die Schwimmbewegungen nicht mehr regelmässig, es entstehen unregelmässige Muskelcontractionen, die sich bis zu heftigen Krämpfen steigern. Verlust des Bewusstseins. Die Pendelbewegungen mit dem Kopf werden noch stärker, der Hund schlägt mit ganzer Kraft auf den Boden. Keinen Augenblick Ruhe. Dieser Zustand dauert länger als eine Stunde, dann kommen erst einige, nur ein paar Secunden dauernde Ruhepausen, dieselben dauern dann immer länger, und nach 3—4 Stunden fängt der Hund an, sich wieder zu erholen. Erst verschwinden die Kopfpendelbewegungen, dann wird das Athmen regelmässiger, die Krämpfe und Muskelcontractionen hören auf; von Zeit zu Zeit zuckt und zittert noch das Thier, aber bald schläft es ein, oder es versucht aufzustehen, was ihm jedoch nicht auf einmal gelingt, denn die Extremitäten sind noch zu schwach, besonders die vorderen, welche auseinandergleiten. Es bleibt noch längere Zeit Niedergeschlagenheit, Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit und Gleichgültigkeit gegen Alles bestehen.

Die Individualität der Hunde bedingt allerdings auch hinsichtlich der Cocaïnwirkungen Unterschiede.

Grössere Gaben habe ich bei diesen Versuchen nicht angewendet, deshalb bleiben mir die Grösse der tödtlichen Gaben und die antimortalen Erscheinungen nach tödtlichen Cocaïnvergiftungen bei Hunden unbekannt.

Alle Aufregungssymptome nach Cocaïnvergiftung können bei Hunden in einer sehr kurzen Zeit durch Chloroformnarcose aufgehoben werden.

3) Katzen. (5 Versuche.) Die Katzen haben eine noch grössere Empfindlichkeit gegen Cocaïn als die Hunde. Schon Gaben von 0,005 per Kilo rufen Athembeschleunigung, Pupillenerweiterung und die für das Cocaïn charakteristischen Schwimmbewegungen hervor. Gaben von 0,02 tödten die Katzen im Laufe von  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde unter heftigen Krämpfen, Opistotonus und Athemlähmung. Alle Vergiftungserscheinungen gleichen den oben beschriebenen und bei Kaninchen beobachteten.

4) Tauben (4 Versuche.) Auch bei Tauben ruft das Cocaïn dieselben Erscheinungen hervor, obwohl sie viel widerstandskräftiger

gegen dasselbe sind. Gaben von 0,09 per Kilo riefen zwar starke Vergiftungssymptome hervor, waren jedoch nicht lethal. Gleich nach der Einspritzung bemerkt man einen Aufregungszustand wie bei allen anderen Thieren. Die Flügel werden aufgehoben, als wenn die Taube fliegen wollte, das Athmen wird verlangsamt und mit Beschwerde vollzogen. Der ganze Körper wackelt und nur mit Hülfe der Flügel kann sie das Gleichgewicht halten; mit dem Kopfe macht sie Pendelbewegungen von rechts nach links und von oben nach unten, das Athmen wird höchst schwer und selten; es folgen dann bei allen Tauben Rollkrämpfe über den Kopf nach rückwärts; nach diesen Rollkrämpfen stürzen die Tauben zu Boden, liegen mit stark auseinander gedehnten Füßen und den Schwanz fächerartig in die Höhe gehoben da. Der Kopf macht noch immer pendelartige Bewegungen, es treten dann starke Zuckungen in den Füßen ein, opistotonus.  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde später fängt die Taube an sich zu erholen, sie steht mit grosser Mühe auf, wankt wie betäubt und es gelingt ihr nur schwer und mit Hülfe der Flügel, das Gleichgewicht zu halten; die Kopfbewegungen werden viel geringer und schon nach einer Stunde verschwinden alle diese Vergiftungserscheinungen. Die Tauben bleiben noch mehrere Stunden ganz ruhig, mit geschlossenen Augen, ohne jede Bewegung sitzen, und scheinen zu schlafen.

B. Wirkung des Cocaïn auf die einzelnen Organe und Functionen.

1) Gehirn und Rückenmark. Aus der Beobachtung der allgemeinen Erscheinungen bei Warmblütern und aus näherer Prüfung des Verhaltens der Frösche gegen das Cocaïn haben wir die experimentelle Erfahrung gemacht, dass die Cocaïnwirkung hauptsächlich auf das Nervensystem gerichtet ist. Die Erscheinungen, welche wir bei Hunden beobachtet haben, lassen keinen Zweifel, dass namentlich die Psyche, die seelischen Functionen des Hundes wesentlich beeinflusst werden, dass sogar bei gewissen Gaben von Cocaïn und bei gewisser Dauer seiner Wirkung, abgesehen von einigen nebenbei auftretenden Erscheinungen (wie Beschleunigung des Athems, Pupillenerweiterung, Trockenheit der Schleimhäute u. s. w.) nur gewaltige Veränderungen in den psychischen Vorstellungen, neue Gefühle eintreten und eine Steigerung der normalen Gehirnfunction stattfindet. Eine aufmerksame Beobachtung lässt ohne Zweifel erkennen, wie der gewöhnliche Gesichtsausdruck des

Hundes, der Ausdruck der Augen sich mehrmals ändert. Bald zittert er, bellt, bald fängt er kläglich an zu heulen, seine Augen auf irgend einen Gegenstand gerichtet; kein Ruf, kein Schlag ist im Stande, ihn zur Besinnung zu bringen, oder seine Aufmerksamkeit von einem Gegenstande abzulenken. Bald zeigt der Hund eine Angst und Furcht, welche er nicht beherrschen kann und die sich in seinem ganzen Wesen ausdrückt, so dass man den unmittelbaren Eindruck erhält, als ob er unter dem Eindruck gewaltiger Seh- und Gehörhallucinationen stehe; der Hund erkennt wie die Umgebung, so auch die ihm sonst gut bekannten Personen nicht mehr, er scheint wie in einer ihm neuen und unbekannten Welt zu sein und neue, sich rasch wechselnde Gefühle zu durchleben. Plötzlich ändert sich die Situation: die Unbeweglichkeit (bis jetzt blieb der Hund immer auf derselben Stelle, ohne einen Schritt zu machen, wie angewurzelt stehen) und geistige Erregung macht einem ausserordentlichen Antriebe zu Bewegungen der heftigsten Art Platz, welche sich in unaufhörlicher Muskelbewegung, Laufen, Springen ausdrückt. Das psychische Befinden hat sich geändert; der Hund, welcher erst alle Zeichen der Angst und des Unbehagens zeigte, besorgt zu sein und zu leiden schien, wird jetzt ganz lustig, fröhlich und auf die exaltirteste Weise freundlich und liebkosend, er zeigt die grösste Behaglichkeit und Freundschaft zu seinem Herrn. In diesem Stadium sind nicht nur die psychischen Functionen angegriffen, sondern man bemerkt ausserdem noch eine ganze Reihe anderer Cocaïnwirkungen. Erhöhte Reflexe, ungeheure Beschleunigung des Athems und der Herzthätigkeit, Pendelbewegungen mit dem Kopfe, Schwimmbewegungen mit den Extremitäten unter Schwierigkeit das Gleichgewicht zu halten, Krämpfe, allgemeine unaufhörliche unregelmässige Muskelcontraction u. s. w. beweisen, dass auch alle andern Nervencentren wie Vierhügel, Kleinhirn, Medulla oblongata und Rückenmark angegriffen sind. Nach diesem zweiten Stadium der erhöhten Reflexe tritt eine Herabsetzung in der Reflexerregbarkeit ein, jedoch nie eine vollständige Lähmung derselben, wenigstens nicht für den electricischen Hautreiz.

Die eigenthümlichen charakteristischen Erscheinungen bei Cocaïnvergiftung führen mich zu der Annahme, dass die Canales semicirculares auch ganz wesentlich beeinflusst sein müssen. Die langdauernden Kopfpendelbewegungen bei allen Warmblüthern, die bald eintretenden Beschwerden im Gleichgewichtthalten, das Fehlen

von Coordination (besonders bei Tauben), die Rollkrämpfe bei Tauben, Kaninchen, zuweilen auch bei Hunden, und die so deutlich hervortretende Verwirrung in der Raumvorstellung bei Hunden können nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen nur in der Wirkung des Cocaïn auf die Canales semicirculares ihre Erklärung finden. In welcher Weise jedoch die letzteren beeinflusst werden, ist schwer zu sagen; dennoch glaube ich, dass die grosse Blutdrucksteigerung, welche bei Cocaïnvergiftungen immer statt hat, auch Veränderungen in dem Endolymphendruck hervorruft, welche reizend auf die Endigungen des n. acusticus wirken und auf reflectorischem Wege die oben geschilderten Erscheinungen hervorrufen.

Versuche mit Durchschneidung des Rückenmarks zeigten, dass die Durchschneidung des Rückenmarks an der Grenze der Medulla oblongata momentan alle Krämpfe aufhebt und dass bei Thieren mit auf diese Weise vorher durchschnittenem Rückenmark Cocaïn keine Krämpfe hervorruft. Dagegen hebt die Durchschneidung des Rückenmarks am 6. Brustwirbel nur die Krämpfe der hinteren Extremitäten auf, aber nicht die der vorderen Extremitäten. Diese Versuche zeigen, dass Cocaïn hauptsächlich auf das verlängerte Mark wirkt, wie es auch Danini zuerst behauptet hat; jedoch fand ich in Widerspruch mit Danini, dass nach Cocaïnvergiftung auch bei Thieren mit am 6. Brustwirbel durchschnittenem Rückenmark wohl keine Krämpfe in den hinteren Extremitäten auftreten, die Reflexerregbarkeit zu electricischen Hautreizen aber entschieden erhöht war: demnach nehme ich an, dass auch das Rückenmark selbst durch Cocaïn beeinflusst und dass dessen reflexleitendes Vermögen vergrössert wird. (Einfluss der Operation selbst wurde durch parallele Versuche ohne Cocaïnvergiftung eliminiert.)

2) Das Athmen. Von Anfang an wird das Athmen nach der Vergiftung beschleunigt und bleibt normal tief, dann nimmt diese Beschleunigung immer noch zu, indem auch die Athemzüge immer oberflächlicher werden. Bei Hunden rufen schon kleine Gaben eine unbedeutende Beschleunigung des Athmens hervor; nach mittleren Gaben wird diese Beschleunigung schon kurze Zeit nach der Einspritzung sehr gross und wird durch kurzdauernden Athemstillstand unterbrochen; nach jedem Stillstand fängt der Hund erst tief und langsam zu athmen an, dann werden die Athmungen immer schneller und oberflächlicher, bis wieder nach einer ausserordentlichen Beschleunigung ein Stillstand eintritt. Die grossen

Gaben rufen nach dem Stadium des beschleunigten Athems eine sehr starke Athemnoth, bis zur vollständigen Lähmung hervor.

3) Einfluss auf das Herz. (8 Vivisectionsversuche.) Nach kleinen Gaben bleibt die Herzthätigkeit unbeeinflusst, mittlere Gaben dagegen rufen eine starke Beschleunigung der Herzcontractionen hervor. Bei Kaninchen wird diese Beschleunigung nur gering, bei Hunden am grössten; bei den letzteren kann die Pulsfrequenz fast dreifach die normale übersteigen, auch werden die einzelnen Pulsschläge nicht schwächer und die Pulscurve ändert ihre normale Form nicht. Nach grossen Gaben tritt eine Verlangsamung des Pulses ein, welche wie durch langdauernde Pausen, so auch durch langsame Contractionen des Herzens bedingt ist. Einen vollständigen Stillstand bedingt das Cocaïn nicht; auch nach der Lähmung des Athems pulsirt das Herz noch eine Zeit weiter.

Die hemmenden Fasern des Herzvagus werden schon nach kleinen Gaben in ihrer Reizbarkeit herabgesetzt und nach mittleren vollständig und dauernd gelähmt.

4) Der Blutdruck. Zu den wesentlichsten Erscheinungen der Cocaïnwirkung gehören die eintretenden Veränderungen in dem Blutdruck. Nach mittleren Gaben tritt eine sehr bedeutende Steigerung, nach grossen ein (nach vorübergehender Steigerung) rapides und enormes fast bis zur 0 Linie gehendes Sinken derselben ein. Die Durchschneidung der N. splanchnici während der intensivsten Erhöhung des Blutdrucks bewirkt ein momentan entstehendes Sinken desselben; Reizung der Splanchnici ruft wieder eine Steigerung des Drucks hervor. Dagegen bleibt während des Stadiums des Sinkens des Blutdrucks nach grossen Cocaïngaben wie die Durchschneidung, so auch die Reizung der Splanchnici ohne merklichen Erfolg.

4) Einfluss auf die Darmbewegungen. Zur Prüfung der Darmbewegungen habe ich die Rossbach'sche Methode benützt. Nach der Eröffnung der Bauchhöhle werden die Zwischenräume der Bauchorgane mit warmer Kochsalzlösung (0,6 %) gefüllt und nachher in die Oeffnung der Bauchwand eine erwärmte Glasplatte eingeführt und dann die Bewegungen des Darms möglichst lang in normalen Bedingungen ohne Verdunstung und Abkühlung beobachtet. Es ergab sich, dass mittlere Gaben intensive Bewegung des Dünndarms hervorrufen und auch die Bewegungen des Dickdarms verstärken. Man bemerkt erst eine Verengung der Ge-

fässe, die Därme werden ganz blass; es folgen energische peristaltische Bewegungen von 5—10 Minuten Dauer, dann erweitern sich die Gefässe wieder und die Darmbewegungen werden entweder sehr schwach, oder hören ganz auf. Eine neue Gabe ruft dieselben Erscheinungen von neuem hervor. Grosse Gaben bedingen nach kurzdauernden peristaltischen Bewegungen eine Erweiterung der Darmgefässe und Ueberfüllung derselben mit venös gefärbtem Blut und Schwäche der Darmbewegungen.

5) Die Pupille wird bei allen Warmblütern ohne Ausnahme so gut nach örtlicher Cocaïnanwendung, als auch bei allgemeiner Vergiftung erweitert. Je nach der Gabe dauert diese Pupillenerweiterung von 1 Stunde bis zu 2 Tage lang.

6) Was die Harnsecretion betrifft, so kann ich nur sehr wenig darüber mittheilen. Die Tagesmenge und das specifische Gewicht des Harns schwankte in normalen Grenzen. Eiweiss und Zucker traten zuweilen auf, aber nur bei Thieren, welche langdauernde Krämpfe und Athemnoth nach der Vergiftung hatten und auch nicht bei diesen ohne Ausnahme.

7) Die Temperatur der Haut wird erst immer stark erhöht; die Temperatur im rectum gemessen fand ich während der ersten Stadien der Vergiftung entweder unverändert, oder auf 0,5—1,0° C. erniedrigt, dagegen während der Krämpfe in denselben Grenzen erhöht; vor dem Tode entstand eine rasche und bedeutende Erniedrigung wie der Haut, so auch der Temperatur in recto.

8) Im Widerspruch mit mehreren Beobachtern (z. B. Tarchanoff) konnte ich nie eine Erhöhung der Schleimsecretion wahrnehmen: im Gegentheil sah ich stets ein Versiegen derselben eintreten, zwar nicht von langer Dauer, aber von derselben Art, wie man es z. B. bei Atropin beobachtet.

#### IV. Chronische Cocaïnvergiftungen.

Zu chronischen Cocaïnvergiftungen habe ich nur Kaninchen benützt. Es ergab sich, dass nach langdauernden täglichen Vergiftungen (30 Tage) mit mittleren Gaben (nur solche habe ich angewendet) keine Störungen im Gesamtverhalten des Organismus und keine Veränderungen in den Functionen einzelner Organe eintreten. Das Gewicht des Körpers, Herzthätigkeit, Athemfrequenz, Harnausscheidung und Harnbestandtheile, Temperatur und Appetit schwanken nur in normalen Grenzen. Ich lasse auf Seite 70 und 71 zwei von sechs angestellten Versuchen folgen.

#### V. Parallelversuche mit Verhungerung.

Da alles, was von den Cocablättern und ihrer wunderbaren Wirkung erzählt wird, vermuthen lässt, dass wir in Coca ein ausgezeichnetes Sparmittel besitzen, so war es wünschenswerth, auch experimentell zu prüfen, ob diese den Cocablättern zugeschriebene Wirkung auch dem Cocaïn zukommt. Meine Versuche (12) welche ich nur an Kaninchen angestellt habe, ergaben nur negative Resultate. Der Hungertod tritt zu gleicher, oder doch fast zu gleicher Zeit ein bei Kaninchen, welche verschiedene Gaben von Cocaïn bekamen und bei solchen, die ohne Cocaïn verhungerten. Auch der tägliche Verlust am Körpergewicht schwankte bei beiden Reihen von Thieren in denselben Grenzen.

| Tag. | 1<br>Körper-<br>gewicht. | 2<br>Verlust. | 1<br>Körper-<br>gewicht. | 2<br>Verlust. | 1<br>Körper-<br>gewicht. | 2<br>Verlust. | 1<br>Körper-<br>gewicht. | 2<br>Verlust. | 1<br>Körper-<br>gewicht. | 2<br>Verlust. | 1<br>Körper-<br>gewicht. | 2<br>Verlust. | Bemerkungen.                |
|------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|-----------------------------|
| 1    | 1095                     | —             | 1137                     | —             | 1282                     | —             | 1325                     | —             | 1635                     | —             | 1568                     | —             | Alle Kaninchen be-          |
| 2    | 1055                     | 40            | 1069                     | 68            | 1260                     | 22            | 1300                     | 25            | 1557                     | 78            | 1500                     | 68            | kamen nichts zu fressen.    |
| 3    | 1000                     | 55            | 1035                     | 34            | 1228                     | 32            | 1276                     | 24            | 1512                     | 45            | 1412                     | 88            | In Columnen 1. 1. 1. ver-   |
| 4    | 922                      | 78            | 958                      | 77            | 1170                     | 58            | 1198                     | 78            | 1414                     | 71            | 1370                     | 42            | hungerten die Thiere ohne   |
| 5    | 870                      | 52            | 882                      | 96            | 1085                     | 95            | 1116                     | 82            | 1412                     | 29            | 1322                     | 48            | Cocaïn, in 2. 2. 2. bekamen |
| 6    | 852                      | 18            | 780                      | 82            | 1014                     | 71            | 1072                     | 44            | 1370                     | 42            | 1290                     | 32            | täglich im ersten Versuch   |
| 7    | 740                      | 112           | †                        | —             | 954                      | 60            | 999                      | 73            | 1290                     | 80            | 1211                     | 79            | 0,01, im zweiten 0,02 und   |
| 8    | †                        | †             | —                        | —             | 820                      | 134           | 908                      | 91            | †                        | —             | 1176                     | 35            | im dritten 0,03 gr sub-     |
| 9    | †                        | †             | —                        | —             | 718                      | 102           | †                        | —             | —                        | —             | 1006                     | 170           | cutan injicirt.             |
|      |                          |               |                          |               | †                        |               |                          |               |                          |               | †                        |               |                             |



Versuch I.

| Tag. | Körper-<br>gewicht. | Tägliche<br>Menge des<br>Harn in cem. | Spec.<br>Ge-<br>wicht. | Reactionen. | Tägliche<br>Menge des<br>Futters i. gr. | Puls<br>in 15". | Athem<br>in 15". | Tem-<br>pera-<br>tur. | Cocain-<br>menge. | Bemerkungen.   |
|------|---------------------|---------------------------------------|------------------------|-------------|---|-----------------|------------------|-----------------------|-------------------|--|
| 1    | 1370                | 270                                   | 1019                   | neutr.      | 308                                     | 50              | 38               | 38,9                  | —                 |  |
| 2    | 1320                | 300                                   | 1017                   | "           | 280                                     | 48              | 40               | 39,0                  | —                 |  |
| 3    | 1340                | 320                                   | 1018                   | alkal.      | 300                                     | 48              | 36               | 39,0                  | —                 |  |
| 4    | 1360                | 280                                   | 1016                   | neutr.      | 260                                     | 52              | 42               | 39,1                  | 0,01              | Bald nach der Einspritzung kleine<br>Aufregung. Pupille erweitert.   |
| 5    | 1330                | 250                                   | 1018                   | "           | 240                                     | 46              | 38               | 39,2                  | 0,01              | "  |
| 6    | 1320                | 270                                   | 1014                   | "           | 300                                     | 50              | 40               | 39,0                  | 0,01              | "  |
| 7    | 1360                | 310                                   | 1015                   | alkal.      | 310                                     | 48              | 40               | 39,1                  | 0,01              | "  |
| 8    | 1340                | 300                                   | 1014                   | neutr.      | 315                                     | 50              | 42               | 39,0                  | 0,01              | "  |
| 9    | 1368                | 265                                   | 1014                   | "           | 320                                     | 50              | 40               | 39,3                  | 0,01              | "  |
| 10   | 1374                | 290                                   | 1017                   | alkal.      | 300                                     | 44              | 36               | 39,0                  | 0,02              | Der Aufregungszustand dauert länger,<br>Zittern am ganzen Körper.<br>Pupillenerweiterung; welche bald vor-<br>über geht. |
| 11   | 1350                | 315                                   | 1015                   | "           | 280                                     | 52              | 44               | 39,0                  | 0,02              | "  |
| 12   | 1330                | 305                                   | 1015                   | "           | 320                                     | 50              | 38               | 38,9                  | 0,02              | "  |
| 13   | 1360                | 280                                   | 1017                   | "           | 340                                     | 48              | 42               | 39,1                  | 0,02              | "  |
| 14   | 1320                | 310                                   | 1016                   | neutr.      | 300                                     | 50              | 40               | 39,0                  | 0,02              | "  |
| 15   | 1350                | 285                                   | 1019                   | "           | 285                                     | 50              | 40               | 39,0                  | 0,02              | "  |
| 16   | 1330                | 290                                   | 1017                   | "           | 300                                     | 44              | 34               | 39,1                  | 0,02              | "  |
| 17   | 1340                | 265                                   | 1015                   | alkal.      | 320                                     | 48              | 38               | 39,3                  | 0,02              | "  |
| 18   | 1360                | 270                                   | 1014                   | "           | 270                                     | 52              | 44               | 39,1                  | 0,03              | "  |
| 19   | 1320                | 300                                   | 1013                   | "           | 295                                     | 46              | 38               | 39,0                  | 0,03              | "  |
| 20   | 1355                | 305                                   | 1014                   | "           | 305                                     | 48              | 38               | 39,2                  | 0,03              | "  |
| 21   | 1345                | 295                                   | 1013                   | neutr.      | 300                                     | 50              | 42               | 39,0                  | 0,03              | "  |
| 22   | 1370                | 310                                   | 1015                   | "           | 260                                     | 50              | 40               | 39,1                  | 0,03              | "  |
| 23   | 1335                | 310                                   | 1015                   | "           | 300                                     | 44              | 40               | 39,1                  | 0,03              | "  |
| 24   | 1365                | 315                                   | 1014                   | "           | 280                                     | 50              | 44               | 38,9                  | 0,03              | "  |
| 25   | 1350                | 305                                   | 1016                   | "           | 270                                     | 46              | 36               | 39,2                  | 0,03              | "  |
| 26   | 1340                | 270                                   | 1018                   | "           | 260                                     | 46              | 38               | 39,0                  | 0,03              | "  |
| 27   | 1320                | 290                                   | 1016                   | alkal.      | 290                                     | 50              | 40               | 39,0                  | 0,03              | "  |

Schwimmbewegungen 5—10' nach der  
Einspritzung.

| Tag.        | Körper-<br>gewicht. | Tägliche<br>Menge des<br>Harn in cem. | Spec.<br>Ge-<br>wicht. | Reactionen. | Tägliche<br>Menge des<br>Futters in gr. | Puls<br>in 15". | Athem<br>in 15". | Tem-<br>pera-<br>tur. | Cocain-<br>menge. | Bemerkungen.  |
|-------------|---------------------|---------------------------------------|------------------------|-------------|---|-----------------|------------------|-----------------------|-------------------|---|
| 28          | 1350                | 315                                   | 1015                   | alkal.      | 315                                     | 52              | 40               | 39,2                  | 0,03              | Schwimmbewegungen 5—10' nach der<br>Einspritzung.     |
| 29          | 1330                | 265                                   | 1019                   | "           | 300                                     | 50              | 38               | 39,1                  | 0,03              |   |
| 30          | 1345                | 290                                   | 1017                   | "           | 280                                     | 48              | 36               | 39,0                  | 0,03              |   |
| Versuch II. |                     |                                       |                        |             |   |                 |                  |                       |                   |   |
| 1           | 1450                | 330                                   | 1014                   | neutr.      | 400                                     | 44              | 36               | 39,0                  | —                 | Dasselbe Verhalten wie bei den er-<br>sten Versuchen. |
| 2           | 1430                | 315                                   | 1014                   | alkal.      | 380                                     | 48              | 32               | 38,8                  | —                 |   |
| 3           | 1400                | 300                                   | 1015                   | "           | 360                                     | 42              | 36               | 38,9                  | —                 |   |
| 4           | 1420                | 320                                   | 1016                   | "           | 390                                     | 46              | 30               | 39,1                  | 0,01              |   |
| 5           | 1410                | 325                                   | 1014                   | "           | 410                                     | 40              | 34               | 38,9                  | 0,01              |   |
| 6           | 1440                | 315                                   | 1013                   | neutr.      | 370                                     | 40              | 36               | 39,0                  | 0,01              |   |
| 7           | 1425                | 300                                   | 1015                   | "           | 370                                     | 46              | 32               | 39,0                  | 0,01              |   |
| 8           | 1390                | 320                                   | 1014                   | alkal.      | 390                                     | 48              | 36               | 38,9                  | 0,02              |   |
| 9           | 1415                | 285                                   | 1013                   | "           | 400                                     | 50              | 36               | 39,0                  | 0,02              |   |
| 10          | 1385                | 270                                   | 1015                   | "           | 355                                     | 44              | 36               | 39,0                  | 0,02              |   |
| 11          | 1380                | 315                                   | 1015                   | "           | 340                                     | 44              | 36               | 39,1                  | 0,02              |   |
| 12          | 1390                | 300                                   | 1016                   | neutr.      | 385                                     | 48              | 38               | 39,2                  | 0,02              |   |
| 13          | 1380                | 320                                   | 1014                   | alkal.      | 400                                     | 46              | 40               | 39,0                  | 0,02              |   |
| 14          | 1370                | 310                                   | 1015                   | neutr.      | 395                                     | 46              | 44               | 39,1                  | 0,02              |   |
| 15          | 1390                | 315                                   | 1013                   | "           | 390                                     | 48              | 38               | 38,8                  | 0,02              |   |
| 16          | 1400                | 290                                   | 1014                   | alkal.      | 410                                     | 42              | 34               | 38,9                  | 0,02              |   |
| 17          | 1370                | 305                                   | 1015                   | "           | 390                                     | 48              | 36               | 39,2                  | 0,02              |   |
| 18          | 1410                | 315                                   | 1013                   | "           | 375                                     | 46              | 36               | 39,0                  | 0,02              |   |
| 19          | 1385                | 285                                   | 1013                   | "           | 315                                     | 46              | 34               | 39,0                  | 0,02              |   |
| 20          | 1390                | 270                                   | 1014                   | "           | 400                                     | 44              | 36               | 38,8                  | 0,02              |   |

Cocaïn in den Magen eingeführt, ruft dieselben Erscheinungen wie bei subcutaner Anwendung hervor; nur soll die Gabe drei bis vier Mal grösser sein.

Aus meinen und anderen mir bekannt gewordenen Versuchen geht demnach hervor, dass Cocaïn- und Cocablätterwirkung nicht identisch sind, wenigstens entsprechen die experimentellen Prüfungen der Cocaïnwirkungen nicht den wunderbaren Wirkungen, die man bei dem Genuss der Cocablätter gesehen haben will. Die physiologische Prüfung der Cocablätter ist noch bei weitem nicht genügend durchgeführt, um irgend ein entscheidendes Urtheil auszusprechen; es sind deshalb weitere Beobachtungen in dieser Richtung sehr wünschenswerth.

### Ergebnisse.

1) Die Kaltblüter (Frösche) sind gegen Cocaïn empfindlicher wie die Warmblüter. Von den Warmblütern zeigen die Fleischfresser eine grössere Empfindlichkeit, wie die Pflanzenfresser.

2) Die Wirkung des Cocaïn ist besonders auf das Centralnervensystem gerichtet.

3) Bei Fröschen (*r. temporaria* und *r. esculenta*) wirkt das Cocaïn auf die Nervenendigungen und die Nervencentren lähmend, indem die Endigungen der sensiblen Nerven am ersten angegriffen werden. Die Reflexe werden erst herabgesetzt, dann vollständig gelähmt.

Die nach den kleinen Gaben zuweilen beobachtete Reflexerhöhung scheint mehr eine von der Individualität abhängige Erscheinung zu sein.

4) Bei Warmblütern hat Cocaïn in erster Linie eine stark erregende Wirkung auf alle Nervencentren, indem die Erregung der psychomotorischen Centren am ersten und am klarsten zu Tage tritt; später werden die sämmtlichen Nervencentren in ihrer Thätigkeit geschwächt.

5) Kleine Gaben erhöhen die Reflexe, grosse setzen dieselben herab, ohne sie jedoch vollständig zu lähmen, wie es bei Fröschen der Fall ist.

6) Der Athem wird bei allen Thieren erst beschleunigt; bei Kaltblütern tritt bald nach relativ kleinen Gaben ein dauernder Athemstillstand ein, bei Warmblütern nur nach grossen lethalen Gaben.

7) Die Herzthätigkeit wird bei Kaltblütern nur verlangsamt bis zum diastolischen Herzstillstand; bei Warmblütern dagegen erst immer beschleunigt, dann nach grossen Gaben ebenfalls bedeutend verlangsamt.

8) Der Blutdruck wird immer stark gesteigert (Reizung der vasomot. Centren), nur sehr grosse Gaben rufen ein rapides Sinken desselben hervor.

9) Die hemmenden Nerven des Herzens werden schon nach mittleren Gaben bei allen Thieren gelähmt.

10) Die Beschleunigung der Herzcontractionen hängt von der Lähmung der nn. vagi und von der Blutdruckssteigerung ab.

11) Die Erregbarkeit der motorischen Nerven wird nur nach grossen Gaben herabgesetzt.

12) Die quergestreiften Muskeln bleiben intact.

13) Die Pupille wird bei Warmblütern wie nach allgemeiner, so auch nach örtlicher Anwendung des Cocaïns erweitert; bei Fröschen ist diese Erweiterung nicht constant.

14) Die Darmbewegungen werden bei Warmblütern stark beschleunigt.

15) Die Hauttemperatur steigt bei acuter Vergiftung sehr bedeutend, die im rectum gemessene zeigt ein Sinken; während des Stadiums der Krämpfe wird auch die letztere erhöht.

16) Die Secretion der Schleimbäute wird vermindert.

17) Der Cocaïntod bei Warmblütern ist bedingt durch endliche Athemlähmung.

---

Ich habe die Absicht gehabt, nach Prüfung der physiologischen Wirkung des Cocaïns an Thieren, auch Versuche an Menschen anzustellen; anderweitige Beschäftigungen haben es mir bis jetzt unmöglich gemacht und die Thierexperimente lassen keine practischen Folgerungen zu; dennoch würde ich Cocaïn als örtliches Anästeticum und bei Melancholikern zu prüfen empfehlen.

Zum Schlusse benütze ich die Gelegenheit, um meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Rossbach für die Güte, mit welcher er alle Mittel seines Laboratoriums mir zur Verfügung stellte, und für die freundliche Theilnahme, die er mir und meinen Studien während zwei Semestern schenkte, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

---

**Einige Versuche.**

## Versuch I.

Ein Kaninchen von weisser Farbe, von 1180gr Körpergewicht wird angebunden, die rechte a. carotis mit dem Fick'schen Manometer in Verbindung gebracht. Die beiden n. vagi präparirt und tracheotomirt und curarisirt; künstliche Respiration. Cocain wird in eine vena jugularis externa eingespritzt. Die Cocain-Lösung ist 0,01: 0,5 ccm dest. Wasser. Zur Reizung der N. vagi diente ein Du Bois-Reymond'scher Schlitten und zwei Daniel-Elemente.

| Zeit.  | Puls<br>in 15". | Blut-<br>druck in<br>Hg mm. | Cocain-<br>menge. | Bemerkungen.  |
|--------|-----------------|-----------------------------|-------------------|---|
| 3h 15' | 60              | 85                          | 0,005             | Die beiden n. n. vagi sind intact.<br>Reizung der Vagi bei R. A. 12<br>ruft einen Herzstillstand hervor.<br>Die n. n. vagi werden abgebunden<br>und durchschnitten. |
| 3h 25' | 66              | 80                          |                   |   |
| 3h 36' | 70              | 80                          |                   |   |
| 3h 37' | 77              | 74                          |                   |   |
| 3h 38' | 76              | 90                          |                   |   |
| 3h 40' | 72              | 90                          | 0,01              | Reizung der n. n. vagi bei 10 R.-Abst.<br>ruft Herzstillstand hervor.   |
| 3h 44' | 70              | 85                          |                   |   |
| 3h 50' |                 |                             |                   |   |
| 3h 51' | 76              | 80                          |                   |   |
| 3h 52' | 80              | 105                         |                   |   |
| 3h 55' | 80              | 100                         | 0,01              | Stillstand des Herzens bei 4 R.-Abst.   |
| 3h 58' | 78              | 100                         |                   |   |
| 4h 05' | 72              | 92                          |                   |   |
| 4h 10' | 72              | 88                          |                   |   |
| 4h 15' |                 |                             |                   |   |
| 4h 16' | 80              | 86                          | 0,03              | Die n. n. vagi sind vollkommen ge-<br>lähmt.  |
| 4h 18' | 78              | 98                          |                   |   |
| 4h 19' | 76              | 94                          |                   |   |
| 4h 22' | 72              | 90                          |                   |   |
| 4h 30' | 66              | 88                          |                   |   |
| 4h 35' | 66              | 86                          | 0,06              |   |
| 3h 40' |                 |                             |                   |   |
| 4h 41' | 70              | 77                          |                   |   |
| 4h 42' | 68              | 80                          |                   |   |
| 4h 43' | 66              | 85                          |                   |   |
| 4h 45' | 64              | 87                          | 0,06              |   |
| 4h 50' | 62              | 88                          |                   |   |
| 4h 55' |                 | 84                          |                   |   |
| 5h 05' |                 |                             |                   |   |
| 5h 06' | 60              | 80                          |                   |   |
| 5h 07' | 62              | 85                          | 0,06              |   |
| 5h 08' | 60              | 79                          |                   |   |
| 5h 10' | 62              |                             |                   |   |
| 5h 15' |                 |                             |                   |   |
| 5h 17' | 64              | 79                          |                   |   |
| 5h 18' | 60              | 77                          |                   |   |
| 3h 20' | 60              | 75                          |                   |   |
| 5h 25' | 57              | 79                          |                   |   |
| 5h 30' | 60              | 54                          |                   |   |
| 5h 35' | 44              | 40                          |                   |   |
| 5h 40' | 42              | 40                          |                   |   |
| 5h 55' | 34              | 30                          |                   |   |
| 6h 00' | 30              | 18                          |                   |   |
| 6h 10' | 20              | 11                          |                   |   |

## Versuch II.

Ein alter kleiner Hund von dunkelgelber Farbe. In derselben Weise präparirt wie im Versuch I. Curarisirt. Die Cocaïnlösung ist 0,01 auf 0,5 und 0,1 auf 1 ccm Wasser.

| Zeit.   | Puls<br>in 15". | Blut-<br>druck in<br>Hg mm. | Cocaïn-<br>menge. | Bemerkungen.  |
|---------|-----------------|-----------------------------|-------------------|---|
| 10h 20' | 27              | 145                         | 0,005             | Herzstillstand bei R. A. 10.<br>Herzstillstand bei R. A. 10.                                |
| 10h 25' |                 |                             |                   |   |
| 10h 27' | 27              | 146                         |                   |   |
| 10h 29' | 27              | 145                         | 0,01              | Herzstillstand bei R. A. 8.   |
| 10h 33' |                 |                             |                   |   |
| 10h 34' | 27              | 143                         |                   |   |
| 10h 35' | 28              | 147                         | 0,003             | Herzstillstand tritt nicht mehr ein.<br>Puls verlangsamt bei 3 R. A.                        |
| 10h 40' | 30              | 150                         |                   |   |
| 10h 50' |                 |                             |                   |   |
| 10h 51' | 30              | 146                         | 0,03              | Es tritt auch keine Pulsverlangsamung<br>ein. Die n. n. vagi sind vollstän-<br>dig gelähmt. |
| 10h 52' | 36              | 155                         |                   |   |
| 10h 53' | 40              | 164                         |                   |   |
| 10h 55' | 46              | 172                         | 0,1               |   |
| 10h 58' | 46              | 170                         |                   |   |
| 11h     |                 |                             |                   |   |
| 11h 01' | 44              | 166                         | 0,25              |   |
| 11h 02' | 58              | 205                         |                   |   |
| 11h 05' | 64              | 215                         |                   |   |
| 11h 10' | 60              | 208                         | 0,25              |   |
| 11h 15' | 62              | 200                         |                   |   |
| 11h 20' | 60              | 200                         |                   |   |
| 11h 25' | 60              | 198                         | 0,25              |   |
| 11h 30' |                 |                             |                   |   |
| 11h 31' | 60              | 189                         |                   |   |
| 11h 32' | 66              | 210                         | 0,25              |   |
| 11h 35' | 62              | 200                         |                   |   |
| 11h 45' | 54              | 190                         |                   |   |
| 11h 50' | 46              | 178                         | 0,25              |   |
| 12h     | 42              | 165                         |                   |   |
| 12h 01' |                 |                             |                   |   |
| 12h 02' | 32              | 140                         | 0,25              |   |
| 12h 05' | 36              | 144                         |                   |   |
| 12h 10' | 24              | 110                         |                   |   |
| 12h 15' | 16              | 60                          | 0,25              |   |
| 12h 25' | 14              | 32                          |                   |   |
| 12h 35' | 12              | 5                           |                   |   |

Tod

## Versuch III.

Ein grosser Kater, 2200 gr; tracheotomirt; rechte carotis in Verbindung mit der Fick'schen Feder: beide vagi präparirt. Einspritzungen der Cocaïn-Lösung (0,03—1,0 Wasser) in vena jugul. ext.

| Zeit.      | Puls<br>in 15". | Athem<br>in 15". | Blutdruck<br>in Hg mm. | Cocaïn-<br>menge. | Bemerkungen.   |
|------------|-----------------|------------------|------------------------|-------------------|--|
| 6h 20'     | 45              | 39               | 150                    | 0,01              | Unterbindung des rechten Vagus und Reizung. Herzstillstand bei 14 R. A.  |
| 4h 30'     | —               | —                | —                      |                   |  |
| 4h 30' 30" | 52              | 53               | 148                    |                   |  |
| 4h 40'     | 49              | 43               | 165                    | 0,01              | Das Athmen wird tiefer. Blutdruck sinkt rasch auf 20 mm und steigt dann wieder auf die frühere Höhe. Durch Vagusreizung tritt kein Herzstillstand mehr ein. Verlangsamung des Pulses bei 8 R. A. |
| 4h 45'     | —               | —                | —                      |                   |  |
| 4h 45' 30" | 47              | 26               | 145                    |                   |  |
| 4h 48'     | 52              | 24               | 160 170                | 0,01              | Die n. n. vagi sind vollkommen gelähmt.  |
| 5h 05'     | —               | —                | — —                    |                   |  |
| 5h 05' 30" | 49              | 38               | 148 155                |                   |  |
| 5h 06'     | 48              | 37               | 170                    | 0,03              | Das Athmen wird oberflächlich.   |
| 5h 20'     | —               | —                | —                      |                   |  |
| 5h 21'     | 39              | 33               | 160                    |                   |  |
| 5h 23'     | 44              | 37               | 180                    | 0,033             |  |
| 5h 25'     | 40              | 50               | 195                    |                   |  |
| 5h 35'     | 45              | 39               | 182                    |                   |  |
| 5h 50'     | —               | —                | —                      | 7) 0,02           | Reizung der Vagi ohne jeden Erfolg.  |
| 5h 55'     | 38              | 15               | 208                    |                   |  |
| 6h 25'     | 33              | 15               | 200 0                  |                   |  |
| 25' 30"    | 31              | 1 1/2            | 160 0 110 0            | 8) 0,033          | Unterleib ist comprimirt.  |
| 6h 30'     | 33              | 32               | 100 0                  |                   |  |
| 6h 40'     | 27              | 44               | 100 0                  |                   |  |
| 6h 50'     | 22              | 3                | 70 0                   | 9) 0,1            | Das Athmen ist sehr selten und tief 3—5 Athemzüge jede 15".  |
| 7h         | 22              | —                | 60 0                   |                   |  |
| 7h 15'     | 26              | —                | 70 0                   |                   |  |
| 7h 20'     | 25              | —                | 50 0                   | 8) 0,033          | Das Herz pulsirt noch einige Augenblicke; der Athem hat aufgehört.   |
| 7h 30'     | —               | —                | —                      |                   |  |
| 8h         | 31              | 3 4 5            | 50 0                   |                   |  |
| 8h 05'     | 35              | —                | 65 0                   | 9) 0,1            | Das Herz pulsirt noch einige Augenblicke; der Athem hat aufgehört.   |
| 8h 10'     | 31              | 2                | 50 0                   |                   |  |
| 8h 10'     | 25              | 2 und kein Athem | 50 80 30               |                   |  |
| 12 Tod     | —               | —                | 10 0                   |                   | N. B. Im Ganzen bekam der Kater im Verlauf von 3 1/2 Stunden = 0,246 Cocaïn.   |

## Versuch IV.

Ein grosses weisses Kaninchen, tracheotomirt. Rechte art. carotis mit der Fick'schen Feder in Verbindung. N.N. Vagi auf beiden Seiten präparirt. Einspritzungen unter die Haut. Lösung 0,01 auf 0,5 ccm Wasser. Körpergewicht 1760 gr.

| Zeit.  | Puls<br>in 15".                   | Athem<br>in 15".               | Blut-<br>druck in<br>Hg mm. | Cocaïn-<br>menge. | Bemerkungen.  |
|--------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------|---|
| 4h     | 60                                | 19                             | 90                          |                   | Durchschneidung der rechten Vagi.   |
| 4h 02' | 65                                | 28                             | 80                          |                   | Bei R. A. 13 eine bedeutende Pulsfrequenzabnahme bei R. A. 9 Stillstand des Herzens.  |
| 4h 05' | 86                                | 27                             | 85                          | 0,02              | Reizung der N. N. Vagi bei 9 R. A. gleich nach der Einspritzung ruft eine Pulsverlangsamung hervor. 2 Minuten später bei 7,5 und 0 R. A. Kein Stillstand des Herzens und keine Pulsverlangsamung gleich ob man den rechten oder linken Vagus reizt. Ein noch bedeutenderer Inductionsstrom ruft eine Pulsverlangsamung hervor bei Reizung des linken Vagus. Der rechte ist schon vollständig gelähmt. |
| 4h 07' | 70                                | 32                             | 85                          |                   | Die beiden Vagi sind nicht einmal mehr durch die stärksten Inductionsströme reizbar. Das Athmen wird sehr tief, aber ganz regelmässig.  |
| 4h 15' | 70                                | 15                             | 145                         |                   |   |
| 4h 20' | 70                                | 15                             | 145                         |                   |   |
| 4h 25' | 77                                | 7                              | 110                         |                   |   |
| 4h 34' | —                                 | —                              | —                           |                   |   |
| 4h 35' | 76                                | 8                              | 105                         | 0,02              | Das Athmen ist schon nicht mehr so tief, und bleibt immer sehr regelmässig.   |
| 4h 40' | 78                                | 9                              | 95                          |                   | N. N. Vagi vollständig gelähmt.   |
| 4h 50' | 76                                | 10                             | 90                          |                   |   |
| 5h 05' | —                                 | —                              | —                           | 0,03              |   |
| 5h 06' | 76                                | 11 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> | 80                          |                   |   |
| 5h 10' | 73                                | 12                             | 85                          |                   |   |
| 5h 15' | 73                                | 11                             | 110                         |                   |   |
| 5h 25' | 77                                | 11                             | 100                         |                   |   |
| 5h 35' | —                                 | —                              | —                           | 0,03              |   |
| 5h 36' | 75                                | 18                             | 95,90                       |                   |   |
| 5h 40' | 74                                | 19                             | 115                         |                   |   |
| 5h 50' | 73                                | 19                             | 105                         |                   |   |
| 6h     | 75                                | —                              | —                           | 0,06              | Das Athmen wird immer oberflächlicher.  |
| 6h 20' | —                                 | 15                             | 75                          |                   |   |
| 6h 21' | 74                                | 15                             | 80                          |                   |   |
| 6h 25' | 74                                | 18                             | 75                          |                   |   |
| 6h 30' | 58                                | 17                             | 75                          |                   |   |
| 6h 40' | 70                                | 17                             |                             |                   |   |
| 6h 50' | 67                                | 17                             | 70                          |                   | Das Athmen wird sehr schwach. Verstopfung der art. carotis; es wird weiter nur das Athmen beobachtet.   |
| 7h     | 11                                |                                |                             |                   | Das Athmen ist sehr oberflächlich, aber die ganze Zeit regelmässig. Als das Kaninchen zu athmen aufgehört hatte, dauerten die Herzcontractionen noch 95".   |
| 7h 20' | 12                                |                                |                             | 0,03              |   |
| 7h 30' | 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>     |                                |                             |                   |   |
| 7h 30' | (10 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ) |                                |                             |                   |   |
| 7h 32' | in 1 N. Stillstand.               |                                |                             |                   |   |

Im Ganzen bekam das Kaninchen im Laufe von 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden = 0,19 gr Cocaïn.