

## V.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie  
zu Strassburg i. E.

### 99. Die wirksamen Bestandtheile des *Gelsemium sempervirens*.

Von

Dr. Arthur R. Cushny,  
Assistent des Instituts.

*Gelsemium sempervirens* ist schon lange in Amerika, seiner Heimath, bekannt und wurde dort 1852 von Procter <sup>1)</sup> in die Therapie eingeführt. Botanisch scheint die Pflanze noch nicht sicher charakterisirt zu sein, indem sie nach de Candolle zu den Loganiaceen, nach Decaisne zu den Apocynaceen und nach Chapman zu den Rubiaceen gehört und mit nicht weniger als 7 Namen bezeichnet wird.<sup>2)</sup> Von den meisten medicinischen Autoren wird sie heutzutage *Gelsemium sempervirens* (Carolina oder yellow jasmine) genannt. Sie verdankt ihre arzneiliche Anwendung einer angeblichen, allerdings viel bestrittenen Heilwirkung gegen gewisse Neuralgieformen, einer pupillenerweiternden und einer „antiperiodischen“ Wirkung bei Remittens. Aus der Augenheilkunde ist das Mittel zwar verschwunden, kommt aber noch gelegentlich bei Neuralgien zur Anwendung. Auch sind wiederholt Fälle von tödtlicher Vergiftung in der Literatur angegeben.

Die erste chemische Untersuchung der Pflanze ist von Wormley <sup>3)</sup> ausgeführt, dem es gelang, aus den Wurzeln eine Säure (Gelseminsäure) und ein Alkaloid (Gelsemin) zu isoliren. Das letztere, von welchem die giftigen Eigenschaften der Pflanze abhängen, bereitete er aus der Aetherlösung des Extracts durch Zusatz von Kali und Ausschütteln mit Chloroform. Dies Alkaloid bildet nach der Reinigung eine weisse, amorphe Substanz von intensiv bitterem Geschmack, die sich schwer in Wasser, leicht in Chloro-

---

1) American Journal of Pharmacy 1852.

2) Holmes, Pharmac. Journ. and Trans. 1875—1876.

3) American Journ. of Pharmacy 1870. Jahresber. ü. die Fortschritte der Chemie 1870. S. 884.

form und in 25 Theilen Aether löst. Alkalien fällen die Base aus den wässrigen Lösungen ihrer Salze. Die letzteren geben Niederschläge mit den meisten Alkaloidreagentien und sind sehr giftig.

C. Fredigke<sup>1)</sup> bestätigte die Angaben von Wormley und konnte 0,49 Proc. Gelsemin aus den Wurzeln isoliren.

Im Jahre 1876 fand Sonnenschein<sup>2)</sup> dieselben Bestandtheile wie Wormley, behauptete aber, dass die Gelseminsäure mit Aesculin identisch sei. Das Gelsemin, welches uns allein interessirt, bereitete er durch Fällen des wässrig alkoholischen Auszugs mit essigsaurem Blei, Ausfällen des Bleies aus dem Filtrate mit Schwefelwasserstoff und Entfernen des Aesculin durch Ausschütteln mit Aether in saurer Lösung. Sodann wurde Kali zugesetzt, bis ein Niederschlag entstand, den er in Salzsäure löste. Aus dieser Lösung fällte er die Base wieder durch Zusatz von Kali und schüttelte sie mit Aether aus. Nach dem Verdunsten des Aethers blieb in der Schale „ein farbloser, durchsichtiger, lackähnlicher Ueberzug zurück, welcher beim Erwärmen der Schale sich stark aufblähte, unter Verlust des darin eingeschlossenen Aethers, und dann eine amorphe spröde Masse bildete, die zu einem fast farblosen mit einem Stiche in Rosa erscheinenden Pulver sich zerreiben liess“. Sonst stimmt das von Sonnenschein isolirte Alkaloid mit dem Gelsemin von Wormley sehr gut überein. Er schlägt als Formel  $(C_{11}H_{19}NO_2)_2HCl$  vor und beschreibt verschiedene Farbenreactionen.

Dragendorff<sup>3)</sup> beschreibt ausführlich die Unterschiede der Reactionen zwischen Strychnin und Gelsemin.

In einer späteren Arbeit<sup>4)</sup> leugnete Wormley die von Sonnenschein behauptete Identität von Aesculin und Gelseminsäure, fügte aber zu seinen früheren Mittheilungen über das Alkaloid nichts Neues hinzu.

Das von A. Gerrard<sup>5)</sup> beschriebene Alkaloid weicht in mehreren Beziehungen weit von demjenigen der früheren Forscher ab. Es gelang ihm nämlich, ein Alkaloid mit krystallisirbaren Salzen zu isoliren. Nach seiner Methode wird das Gelsemin von Sonnenschein und Wormley in Aether gelöst und daraus durch Salzsäure gefällt. Die Base wird dann durch Kali aus der wässrigen Lösung ausge-

---

1) Citirt aus Jahresber. ü. d. Fortschritte d. Chemie 1874. S. 914.

2) Ber. d. deutschen chem. Gesell. zu Berlin 1876. S. 1182.

3) Arch. Pharm. (3) 12 und Jahresber. ü. d. Fortsch. d. Chemie 1878. S. 1083. Pharmaceut. Zeitschr. f. Russland. XXI. 591. Pharmac. Jahresber. 1881—1882. S. 875.

4) Pharmac. Journ. and Trans. (3) 13.

5) Ibidem.

schieden und in Aether wieder gesammelt. Dieses Verfahren wird wiederholt, bis durch Salzsäure eine weisse krystallinische Masse aus dem Aether abgeschieden wird, die in kaltem Wasser oder Alkohol wenig, in heissem Wasser oder Alkohol ziemlich löslich ist. Das Alkaloid schmilzt bei 45°. Die Salze werden aus den wässrigen Lösungen durch Alkalien gefällt, lösen sich aber wieder in Ueberschüsse der letzteren. Die Salzsäuren, schwefelsauren, salpetersauren und bromwasserstoffsäuren Salze sind krystallinisch, sowie die Doppelsalze mit Platin- oder Goldchlorid. Das salzsaure Salz giebt keine Farbenreactionen mit Salpeter- oder Schwefelsäure. Setzt man aber zu der Lösung in letzterer etwas Mangansuperoxyd hinzu, so entsteht eine intensive rothe Färbung, die allmählich in eine grüne übergeht. Pikrinsäure fällt die Salze in grüngelblichen Krystallen aus. Schwefelsäure mit Kaliumbichromat giebt eine schöne rothe Farbe, die in eine grüne übergeht, Kaliumquecksilberjod einen weissen Niederschlag, der in heissem Wasser löslich ist. Die Gold- und Platindoppelsalze sind auch in heissem Wasser löslich, fallen aber beim Abkühlen wieder gelb aus. Gerrard giebt seiner Base die Formel  $C_{12}H_{14}NO_2$ .

Im Jahre 1887 isolirte Thompson<sup>1)</sup> nach einem dem Gerrard'schen ähnlichen Verfahren dieselbe Base. Seine Methode weicht von derjenigen von Gerrard nur darin ab, dass er Chloroform statt Aether gebraucht und empfiehlt, die Alkaloide dem Chloroform durch Schwefelsäure statt durch Salzsäure zu entziehen, weil das schwefelsaure Gelsemin in Wasser löslicher ist, als das salzsaure. Er bestätigte die Beschreibung von Gerrard, ausgenommen dass er das schwefelsaure Salz amorph fand, und fügt den von Gerrard angegebenen Reactionen einige hinzu. Ceroxyd mit Schwefelsäure erzeugt eine rothe Farbe, die in eine braune und endlich in eine grüne übergeht. Jodjodkalium giebt einen braunen amorphen Niederschlag, der in Essigsäure löslich ist. Das salpetersaure Salz unterscheidet sich von allen übrigen dadurch, dass es bei Zusatz von Schwefelsäure und Braunstein sich röthlich und dann grünlich färbt. Thompson fand bei der Elementaranalyse der Chloride und Chlorplatinsalze die Formel:  $C_{54}H_{69}N_4O_{12}(HCl)_3$ .

Ringer und Murrell<sup>1)</sup> hatten schon aus einer pharmakologischen Untersuchung den Schluss gezogen, dass in dem harzartigen, käuflichen, Gelsemin genannten Extract und im Gelsemin von Wormley wahrscheinlich zwei Alkaloide vorkommen. Thompson fand nun in der That ein zweites Alkaloid in der ätherischen Mutterlauge,

1) Pharm. Journ. and Trans. (3) 17.

2) The Lancet. I. 1876.

welches er Gelseminin nennt. Es ist eine stark basische, schwarzbraune, harzartige Masse, die sich zu einem gelben Pulver zerreiben lässt, in Wasser wenig, in Alkohol, Aether und Chloroform leicht löslich ist. Die Salze sind amorph, braun, harzartig, in Wasser und Alkohol leicht löslich. Schwefelsäure giebt eine gelbliche, Salpetersäure eine grüne Färbung. Schwefelsäure und Braunstein erzeugen eine violette, die in eine bläuliche übergeht, Schwefelsäure und Kaliumbichromat eine rothviolette, die in grün übergeht. Mit Ceroxyd und Schwefelsäure wird es auch rothviolett. Starke Salzsäure giebt keine Reaction. Kaliumquecksilberjodid giebt einen Niederschlag, der in Wasser etwas löslich ist, Pikrinsäure einen gelbweissen, Jodjodkalium einen braunen Niederschlag. Phosphorwolframsaures Natron fällt das Alkaloid weiss aus, Platinchlorid braun, Gerbsäure grauweiss. Durch Alkalien wird die Base aus den Lösungen ihrer Salze ausgefällt, löst sich aber wieder, wenn sie im Ueberschuss zugesetzt sind.

Gerrard und Thompson waren nicht im Stande, eine pharmakologische Untersuchung ihrer Alkaloide auszuführen, und unsere Kenntniss der Wirkung derselben beruhte hauptsächlich auf Untersuchungen, die mit dem rohen Gelsemin von Wormley und Sonnenschein, oder mit noch roheren Präparaten ausgeführt sind. Ich habe deswegen die beiden Basen pharmakologisch untersucht, sie aber erst einer chemischen Prüfung und der Elementaranalyse unterworfen. Zu diesem Zwecke wurde das rohe, unter dem Namen „Gelsemin“ käufliche, harzartige Extract mit heissem, schwefelsäurehaltigem Wasser ausgezogen, die gelbe, fluorescirende Flüssigkeit mit kohlensaurem Natrium alkalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Der abgegossene Aether wurde mit alkalischem Wasser gewaschen, bis das letztere sich nicht mehr färbte, und die Alkaloide dann in schwefelsäurehaltiges Wasser übergeführt. Dieses Verfahren wurde mehrmals wiederholt, und der Aether endlich abgedampft. Es blieb dann in der Schale das Gelsemin von Wormley. Dieses wurde mit Salzsäure neutralisirt, in verdünntem Alkohol gelöst, und die zwei Alkaloide durch fractionirtes Fällern mit Aether von einander getrennt, indem das krystallinische Gelseminchlorid viel weniger löslich ist, als das salzsaure Gelseminin. Da aber die Menge des rohen Extractes, die mir zur Verfügung stand, nur klein war, so habe ich die rohen käuflichen Alkaloide angewandt und sie in der angegebenen Weise gereinigt. Das krystallisirte Alkaloid ist in Deutschland unter dem Namen „krystallisirtes Gelseminin“ bekannt, in England als „Gelsemin (Gerrard)“. Das zweite kommt als „Gelseminin amorphum“ in den Handel. Ich habe die Namen von Gerrard und

Thompson beibehalten und nenne die leicht krystallisirende Base Gelsemin, die andere Gelseminin.

Das Gelsemin, rein dargestellt, entspricht in seinem Verhalten und in seinen Reactionen vollkommen den Beschreibungen von Gerard und Thompson. Die freie Base bildet eine weisse, trockene, nicht krystallinische, stark alkalisch reagirende, in Wasser unlösliche, bitter schmeckende Masse. Die Elementaranalyse habe ich mit dem salzsauren Salse ausgeführt, das wiederholt aus heissem Wasser umkrystallisirt und dann bei 100° bis zu constantem Gewichte getrocknet war.

Präparate I und II, Merk's krystallisirtes Gelsemininchlorid, das wiederholt aus heissem Wasser umkrystallisirt wurde.

Präparat III aus dem harzartigen Gelsemin nach dem oben angegebenen Verfahren bereitet.

1. (I) 0,3164 Substanz bei der Verbrennung mit chloresurem Blei und vorgelegter Kupferspirale geben 0,6685 CO<sub>2</sub>, entsprechend 0,1823 C = 57,61 Proc. und 0,1796 H<sub>2</sub>O, entsprechend 0,0199 H = 6,32 Proc.

2. (II) 0,1450 Substanz geben 0,3078 CO<sub>2</sub>, entsprechend 0,0839 C = 57,86 Proc. und 0,0857 H<sub>2</sub>O, entsprechend 0,0095 H = 6,55 Proc.

3. (III) 0,1670 Substanz geben 0,3538 CO<sub>2</sub>, entsprechend 0,0965 C = 57,78 Proc. und 0,0973 H<sub>2</sub>O, entsprechend 0,0108 H = 6,47 Proc.

4. (I) 0,2938 Substanz geben nach der Methode von Kjeldahl 0,0198 N = 6,73 Proc.

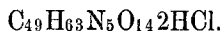
5. (III) 0,4227 Substanz geben 0,0293 N = 6,93 Proc.

6. (I) 0,4410 Substanz geben 0,1277 AgCl, entsprechend 0,0316 Cl = 7,16 Proc.

Gefunden wurden:

	1	2	3	4	5	6	Mittel
C	57,61	57,86	57,78	—	—	—	57,75
H	6,32	6,55	6,47	—	—	—	6,44
N	—	—	—	6,73	6,93	—	6,83
Cl	—	—	—	—	—	7,16	7,16

Diesen Zahlen entspricht am besten die folgende Formel:



	Berechnet	Gefunden
C	57,76	57,75
H	6,38	6,44
N	6,88	6,83
Cl	6,97	7,16

Nachdem das Gelsemin aus der alkoholischen Lösung durch Aether gefällt war, blieb noch das Gelseminin darin zurück. Die Lösung wurde daher eingedampft, und der Rückstand, der noch etwas Gelsemin enthielt, wiederholt in Alkohol gelöst und mit Aether gefällt und eingedampft. Endlich blieb eine braune, harzartige Masse

zurück, ähnlich dem von Thompson beschriebenen Gelseminin. Diese wurde in Wasser gelöst und die Base nach Kalizusatz in wenig Aether übergeführt. Die ätherische Lösung wurde dann mit Petroleumäther bis zu starker Trübung versetzt und stehen gelassen, bis ein Niederschlag entstand. Die Flüssigkeit wurde dann abgegossen und wieder stehen gelassen, bis ein zweiter Niederschlag sich gebildet hatte. Die ersten Niederschläge waren braune, amorphe Massen, die gewöhnlich wenig Alkaloid enthielten. Beim Stehen und Verdunsten der ätherischen Lösung fiel eine weisse Substanz aus, die beim Eintrocknen glashell durchsichtig wurde. Sie wurde wieder in Aether gelöst und mit Petroleumäther gefällt. Die so erhaltene Base ist ganz amorph, farblos, wird aber bei Zusatz von Säuren hellgelb. Das salzsaure Salz habe ich direct zu den Thierversuchen verwandt. Was das Verhalten gegen verschiedene Reagentien betrifft, so kann ich die Angaben von Thompson vollkommen bestätigen. Die Salze, soweit ich sie untersucht habe, sind amorphe, gelbliche Substanzen, die, in Lösung gebracht, hellgelb oder in concentrirtem Zustande braungelb erscheinen. Diese Färbung rührt anscheinend von einer geringen Verunreinigung mit Zersetzungsproducten der Base her.

Zur Elementaranalyse habe ich das Platinchloriddoppelsalz benutzt. Dasselbe ist in Wasser und Alkohol ziemlich löslich. Seine Darstellung erfolgte in der Weise, dass zu einer Lösung des salzsauren Gelseminins Platinchlorid hinzugefügt und die filtrirte Flüssigkeit im Vacuum über Schwefelsäure eingetrocknet wurde, wobei sich das Platindoppelsalz in Form von Krusten ausschied. Diese wurden dann auf einem Filter gesammelt, vorsichtig mit wenig Wasser und Alkohol ausgewaschen und dann in viel Wasser wieder gelöst, die Lösung abermals eingetrocknet und das ausgeschiedene Platinsalz auf einen Filter gebracht. Es bildet eine amorphe, bräunlich-gelbe Masse, aus der das salzsaure Alkaloid durch Chlorkalium und Ausziehen der eingetrockneten Lösung mit absolutem Alkohol frei gemacht werden kann. Dabei erleidet aber ein Theil der Base wahrscheinlich durch Polymerisirung eine Veränderung, indem sie sich in eine dunkelbraune, in Säuren, Alkohol und Aether unlösliche Masse umwandelt. Doch bringt der Antheil, welcher sich in Säuren löst, die charakteristischen Wirkungen an Thieren hervor. Für die Analyse wurde das Platindoppelsalz bei 100° bis zum constanten Gewicht getrocknet. (Präparate I und II.)

1. (I) 0,2934 Substanz geben bei der Verbrennung mit chromsaurem Blei und vorgelegter Kupferspirale 0,4578 CO<sub>2</sub>, entsprechend 0,1248 C = 42,57 Proc. und 0,1106 H<sub>2</sub>O, entsprechend 0,0123 H = 4,19 Proc.

2. (II) 0,2985 Substanz geben 0,4627 CO<sub>2</sub>, entsprechend 0,1262 C = 42,28 Proc. und 0,1071 H<sub>2</sub>O, entsprechend 0,0119 H = 3,99 Proc.

3. (I) 0,3700 Substanz geben 0,5742 CO<sub>2</sub>, entsprechend 0,1566 C = 42,32 Proc. und 0,1269 H<sub>2</sub>O, entsprechend 0,0141 H = 3,81 Proc.

4. (II) 0,2204 Substanz geben bei der Methode von Kjeldahl 0,00838 N = 3,80 Proc.

5. (I) 0,2374 Substanz geben 0,00857 N = 3,61 Proc.

6. (I) 0,2681 Substanz geben bei der Verbrennung mit Natronkalk und darauffolgender Bestimmung mit salpetersaurem Silber 0,0395 Cl = 14,73 Proc.

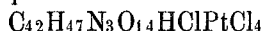
7. (I) 0,0723 Substanz geben 0,0119 Pt = 16,46 Proc.

8. (II) 0,0902 Substanz geben 0,0145 Pt = 16,29 Proc.

Gefunden wurden:

	1	2	3	4	5	6	7	8	Mittel
C	42,57	42,28	42,32	—	—	—	—	—	42,39
H	4,19	3,99	3,81	—	—	—	—	—	4,00
N	—	—	—	3,80	3,61	—	—	—	3,70
Cl	—	—	—	—	—	14,73	—	—	14,73
Pt	—	—	—	—	—	—	16,46	16,29	16,38

Diesen Zahlen entspricht am besten die folgende Formel:



	Berechnet	Gefunden
C	42,28	42,39
H	4,03	4,00
N	3,52	3,70
Cl	14,88	14,73
Pt	16,52	16,38

### *Die pharmakologischen Wirkungen des Gelsemins.*

Beim Frosche. Die einzigen Angaben über die Wirkung des reinen Alkaloides beim Frosche, die sich in der Literatur finden, stammen von G. Rouch <sup>1)</sup>, der einige Versuche mit einem von Gerrard dargestellten Präparate ausgeführt hat und seine Resultate selbst als unsicher bezeichnet. Er fand die Wirkungen bei den beiden Froscharten verschieden, und zwar bei *Rana temporaria* eine narkotische Wirkung auf das Grosshirn, Verschwinden der willkürlichen Bewegungen, Zunahme der Reflexerregbarkeit, und eine merkwürdige bogenförmige Stellung der vorderen Beine. Bei *Rana esculenta* war die Hupterscheinung erhöhte Reflexerregbarkeit, die er von der durch Strychnin hervorgebrachten dadurch unterscheidet, dass bei den Krämpfen die Beine nicht gerade gestreckt werden, sondern auseinandergehen, so dass er diese Krampfform derjenigen nach Pikro-

1) Pharmaceut. Journ. and Trans. 1883. p. 643.

toxin oder Brucin ähnlich findet. Unter den Autoren, die ein Gemisch von Gelsemin und Gelseminin benutzten, beobachteten Ringer<sup>1)</sup> und Murrell, Putzeys und Romieé<sup>2)</sup>, Berger<sup>3)</sup> und Moritz<sup>4)</sup> strychninartige Krämpfe, die sie auf erhöhte Erregbarkeit des Rückenmarks zurückführen. Doch weicht ihre Beschreibung der Krämpfe ziemlich weit ab von dem Bilde, das ich beobachtete, weil sie es gleichzeitig mit der lähmenden Wirkung des Gelseminins zu thun hatten.

Das Gelsemin ist sehr wenig wirksam. An Säugethieren erhielt ich mit den mir zur Verfügung stehenden Mengen überhaupt keine Vergiftung. Auch an Fröschen bringen Gaben von 5 mg nicht sicher eine Wirkung hervor. Dagegen entsteht nach 10 mg bei beiden Froscharten eine schwere Vergiftung, besonders aber bei *Rana temporaria*. Die hervorragendste Erscheinung ist die stark erhöhte Reflexerregbarkeit, die innerhalb 1—2 Stunden nach der Injection von 10 mg in den Bauchlymphsack eintritt und gelegentlich 80 Stunden lang andauert.

Die spontanen Bewegungen sind im Anfange nicht aufgehoben, obschon sie sehr unvollkommen erscheinen, indem die Beine bei jeder Bewegung heftig ausgestreckt werden. Solange das Thier ruhig sitzt und nicht gestört wird, verhält es sich ziemlich normal, aber bei der leichtesten Berührung oder bei Erschütterung des Tisches treten heftige Krämpfe ein, die Hinterbeine werden steif ausgestreckt, und der Körper zeigt Opisthotonus. Der Anfall dauert nicht lange. Er hört auf, wenn der Reiz entfernt wird, fängt aber gleich wieder an, sobald das Thier wieder berührt wird. Die Respiration ist im Anfange der Vergiftung wenig afficirt, später aber wird sie nur bei äusseren Reizen ausgeführt. Noch später verschwinden die spontanen Bewegungen, und das Thier bleibt ruhig in der Rückenlage liegend. Ausgeprägter Opisthotonus ist in diesem Stadium häufig zu constatiren, während die Vorderbeine so übereinandergekrümmt sind, dass sie einen Ring bilden, an dem man das Thier vom Tische aufheben kann. Die Reflexe sind jetzt nicht leicht zu ermüden: das Thier wird immer von Neuem von Krämpfen befallen und bleibt in diesem Zustande auch während langdauernder Reizung. Nach einigen Stunden fängt die Reflexerregbarkeit an abzunehmen, die Athmung

---

1) The Lancet 1876. I u. II.

2) Memoires sur l'action physiologique de la Gelsemine. Bruxelles 1878.

3) Centralbl. f. die med. Wissenschaft. Nr. 43 u. 44. 1875.

4) Deutsche Zeitschrift f. prakt. Medicin 1878 und Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1879.



wird regelmässiger, es treten allmählich spontane Bewegungen ein, und das Thier kehrt vollkommen zur Norm zurück.

Die folgenden Protokolle mögen die Reihenfolge der Erscheinungen veranschaulichen.

Versuch I. 22. Februar. *Mittelgrosse Rana temporaria*.

10 h. 30 m. Vorm. 10 mg salzsaures Gelsemin, in Wasser gelöst, wurde in den Bauchlymphsack eingespritzt.

11 h. 15 m. Das Thier kann nicht so leicht hüpfen wie normal: die Beine werden bei jeder Bewegung plötzlich ausgestreckt; sonst ziemlich normal.

12 h. Das Thier kann nicht mehr hüpfen, sondern nur kriechen, wobei die Hinterbeine häufig ausgestreckt werden. Erhöhte Reflexe beim Klopfen am Rücken. Auf den Rücken gelegt, kann es sich nicht mehr aufrichten. Athmung dauert noch fort.

12 h. 40 m. Nachm. Der Frosch kann nicht mehr kriechen. Reflexerregbarkeit ausserordentlich erhöht. Opisthotonus und heftige tonische Krämpfe bei jeder Berührung. Vorderbeine ringförmig zusammengezogen. Er athmet 4—5 mal regelmässig, wenn er berührt wird, sonst wenig.

4 h. Nachm. Derselbe Zustand. Keine spontanen Bewegungen.

Bis 23. Februar dieselbe erhöhte Reflexerregbarkeit, doch kehren Athmung und spontane Bewegungen wieder.

24. Februar. Derselbe Zustand wie am 23.

25. Februar. Reflexerregbarkeit noch erhöht, aber das Thier hockt jetzt und kann hüpfen, obschon die Beine noch dabei ausgestreckt werden.

26. Februar. Das Thier erscheint völlig normal.

Versuch II. 22. Februar. *Rana temporaria*.

10 h. 30 m. Vorm. 20 mg Gelseminchlorid, in Wasser gelöst, werden in den Bauchlymphsack eingespritzt.

11 h. 15 m. Das Thier kann nicht mehr gut hüpfen und nur schwierig aus der Rückenlage sich aufrichten.

12 h. Das Thier macht keine spontanen Bewegungen mehr. Reflexerregbarkeit erhöht.

12 h. 40 m. bis 3 h. Nachm. Reflexerregbarkeit äusserst erhöht. Beim Kneifen versucht das Thier fortzukriechen, kann aber nicht wegen der heftigen krampfartigen Ausstreckung der Beine. Opisthotonus. Es athmet nur, wenn es gereizt wird. Die Bewegungen sind schwächer als beim Frosche, dem nur 10 mg eingespritzt wurden.

4 h. Keine Reflexbewegungen beim Klopfen auf den Rücken, nur gelegentliche schwache Zuckungen der Hinterbeine und einige Athembewegungen.

5 h. 30 m. Das Thier liegt ganz schlaff und bewegungslos da. Beim Klopfen auf den Rücken gelegentliche fibrilläre Zuckungen des Gastrocnemius. Elektrische Reizung des Rückenmarks oder des Ischiadicus ruft keine Contraction des Gastrocnemius hervor, directe Muskelreizung dagegen bewirkt eine Zuckung.

23. Februar. 10 h. Vorm. Reflexerregbarkeit erhöht, doch sind die Bewegungen der Beine, die beim Klopfen des Rückens folgen, sehr schwach. Elektrische Reizung des Rückenmarks hat keinen Erfolg, dagegen ruft Reizung des Ischiadicus eine schwache Zuckung hervor.

1 h. Nachmittags. Derselbe Zustand dauert fort, nur scheinen die Muskelzuckungen stärker zu sein, und das Thier athmet gelegentlich schwach.

6 h. Derselbe Zustand.

24. Februar. 10 h. Vormittags. Das Thier liegt auf dem Rücken: die Vorderbeine sind bogenförmig gekrümmt, Reflexerregbarkeit sehr erhöht, so dass, wenn man die Haut berührt, der ganze Körper von klonischen Krämpfen befallen wird. Gelegentlich regelmässige Athmung. Opisthotonus auch in der Rückenlage.

5 h. 30 m. Nachm. Bis jetzt ist der Zustand ziemlich derselbe geblieben, nur sind die klonischen Zuckungen jetzt weniger ausgeprägt, und statt deren erfolgt nur eine einzige Zuckung.

6 h. 30 m. Starker Opisthotonus. Das Thier quakt bei Berührung.

25. Februar. 10 h. Vorm. Reflexerregbarkeit noch etwas erhöht, aber das Thier hockt jetzt, kann hüpfen und sich aus der Rückenlage umdrehen.

1 h. Nachm. Reflexerregbarkeit nicht mehr erhöht; das Thier kriecht mehr als es hüpfte, ist aber sonst fast normal.

4 h. Ganz normal.

Aus den mitgetheilten Versuchen kann man den Schluss ziehen, dass das Gelsemin die Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes sehr erhöht und in grossen Dosen die Nervenendigungen im Muskel ähnlich wie das Curarin lähmt. Um festzustellen, ob es sich auch hier, wie nach Strychnin, um eine Lähmung des Rückenmarkes handelt, habe ich einige Versuche ausgeführt, in denen nach der bekannten Methode das Gift durch Unterbindung der Gefässe von einem Beine ausgeschlossen wurde, während das letztere noch durch die Nerven mit dem Rückenmark in Verbindung stand. Ich fand, dass, nachdem das unversehrte Bein bei elektrischer Reizung des Rückenmarkes schon nicht mehr zuckte, das unterbundene Bein sich noch kräftig contrahirte und sogar reflectorisch krampfartige Anfälle zeigte bei starker Reizung des nicht unterbundenen Beines. Dadurch wird bewiesen, dass die Lähmung nicht vom Rückenmark, sondern von den Nervenendigungen im Muskel abhängt. Ob das Rückenmark überhaupt durch das Gift gelähmt wird, konnte ich nicht sicher constatiren, weil die Muskeln des unterbundenen Beines bald unerregbar wurden infolge der Unterdrückung der Blutcirculation. Sobald aber die Nerven durch Erholung wieder fähig waren, die Reize fortzuleiten, kam die erhöhte Reflexerregbarkeit wieder zum Vorschein. Daher ist es wahrscheinlich, dass das Rückenmark nicht wie durch Strychnin gelähmt wird,

sondern die ganze Zeit in einem Zustande erhöhter Erregbarkeit bleibt. Die sensiblen Nerven oder wenigstens die centripetalen Reflexbahnen scheinen nach den Versuchen an dem unterbundenen Beine durch das Gift nicht afficirt zu werden.

Unter den früheren Autoren geben nur Putzeys und Romiéé diese curarinartige Wirkung an, während Bartholow<sup>1)</sup>, Ringer und Murrell und Moritz irgend eine Wirkung am Muskel oder an peripheren Nerven leugnen. Diese Autoren wendeten zu kleine Dosen an, um diese Wirkung zu erhalten. Berger beobachtete eine Herabsetzung der Muskeleerregbarkeit, was ich nicht sicher constatiren konnte.

Die meisten Frösche, die mit grossen Dosen (20 mg) vergiftet wurden, gingen nach einigen Stunden zu Grunde, indem das Herz zu schlagen aufhörte, bevor die directe Muskelirritabilität gänzlich erloschen war. Einige Versuche, die ich mit dem William'schen Herzapparat anstellte, zeigten in der That, dass bei sehr grossen Dosen die Herzschläge seltener und kleiner wurden, bis endlich Stillstand in Diastole eintrat. Nach dem Eintritt dieses Stillstandes brachte elektrische oder mechanische Reizung des Herzmuskels keine Pulse hervor, und Atropin hatte keine Wirkung; wenn aber frisches unvergiftetes Blut eine Zeit lang durchgeleitet wurde, so fing das Herz an von selbst schwach zu schlagen. Diese Herzwirkung ist daher auf eine Muskelwirkung zurückzuführen.

Moritz, Ringer und Murrell und Berger beobachteten Abnahme der Grösse und Frequenz des Herzschlages; Ringer und Murrell schreiben die erstere einer unvollkommenen Diastole zu. Bartholow konnte keine Veränderung der Herzthätigkeit constatiren.

Ueber die Wirkung des reinen Alkaloides bei Säugethieren steht die von Tweedy<sup>2)</sup> mit dem Gerrard'schen Präparate gemachte Beobachtung vereinzelt da. Er fand, dass das Einträufeln einer Lösung des salzsauren Salzes in das Auge kurzdauernde Ciliarinjection und Pupillencontraction bewirkt, denen eine Pupillenerweiterung bald folgte. Die Reizwirkung soll weniger bemerkbar sein, als die des Wormley'schen Präparates, und die Accomodation soll gar nicht beeinflusst werden. Ich habe von dem Alkaloid bis 0,5 g Kaninchen intravenös eingespritzt, ohne irgend eine Wirkung auf Respiration, Blutdruck, Temperatur oder das Allgemeinbefinden der Thiere beobachten zu können. Bei Einträufeln in das Auge habe ich zwar Ciliarinjection, aber keine Pupillenerweiterung gesehen. Die wiederholt beschriebene tödtliche Wirkung der Pflanzentheile, Extracte und des

1) Practitioner V.

2) Pharm. Journ. and Trans. 1883. p. 643.

Wormley'schen Gelsemins scheinen daher der Wirkung des Gelseminins zuzuschreiben zu sein.

Die Symptome der Vergiftung an Fröschen sind denjenigen nach Strychnin so ähnlich, dass man das Gelsemin der Gruppe des letzteren zuzählen muss. Von dem Strychnin weicht das Gelsemin dadurch ab, dass grössere Dosen nöthig sind, und dass die Curarinwirkung rascher eintritt.

#### *Die pharmakologischen Wirkungen des Gelseminins.*

Das zweite Alkaloid, das amorphe Gelsminin, ist viel wirksamer als das Gelsemin. Schon bei Dosen von 1 mg tritt bei Fröschen eine schwache Narkose ein, die indessen nur einige Stunden nach der Einspritzung des Giftes anhält. Die Reflexerregbarkeit wird nicht erhöht, sondern vielmehr herabgesetzt, und die Athmung kann ununterbrochen fort dauern, wobei das Thier ganz still sitzt. Bei leichtem Berühren oder Kneifen hüpf es fort und bleibt nicht in der Rückenlage liegen. Eine merkwürdige, ausnahmslos vorkommende Erscheinung ist das Zittern des Kopfes und des vorderen Theils des Rumpfes, welches eintritt, sobald man das Thier reizt, oder sobald es eine Bewegung macht. Das Zittern dauert 1—2 Secunden, und dann sitzt das Thier wieder ruhig wie vorher. Nach solchen kleinen Dosen erholt sich das Thier innerhalb 24 Stunden.

Bei etwas grösseren Dosen (2—3 mg) wird anfangs dieselbe Narkose beobachtet. Später aber hört die spontane Athmung auf, und das Thier athmet nur, wenn es gereizt wird. Noch etwas später fehlt auch diese Erregbarkeit des Athemcentrums, und das Thier kann jetzt mit einiger Vorsicht auf den Rücken gelegt werden, obschon Kneifen oder Schütteln des Tisches es gleich wieder zur Bauchlage zurückbringt. Es hüpf noch bei Reizung, aber dies wird immer schwerer ausgeführt. Bald verliert das Thier seine natürliche hockende Stellung, liegt schlaff auf dem Tische ausgestreckt, der Bauch berührt die Unterlage und der Kopf hängt herab, so dass die Schnauze sich auf den Tisch stützt. Das Kopfizittern tritt noch ein, wenn man das Thier kneift, während jede andere Bewegung dabei unterbleibt. Später kann das Thier mit Gewalt auf den Rücken geworfen werden, ohne dass es andere Bewegungen zeigt, als schwaches Zusammenziehen der Hinterbeine, welche dabei auch zittern. Endlich hört jede Bewegung auf, während das Herz noch fortschlägt und die Muskeln bei elektrischer Reizung des Rückenmarkes noch reagiren. Durch Rückenmarks- oder Ischiadicusreizung kann aber kein Tetanus erzeugt werden. Beim stärksten Reize kommt nur eine einzige Zuckung

des Gastrocnemius vor, und dann hängt das Bein wieder wie gelähmt. Nach kurzer Ruhe bringt ein Reiz wieder eine Zuckung zum Vorschein. Wenn aber die Elektroden direct auf den Muskel gesetzt werden, entsteht ein Tetanus wie im normalen Thiere. In vielen Fällen zucken die Muskeln zuletzt nur bei directer Reizung, und das Herz hört auf zu schlagen. Gaben von 2 mg können noch nach 3 Tagen tödtlich werden. In anderen Fällen schlägt das Herz schwach fort, die Muskeln bleiben vom Rückenmark aus reizbar, die Narkose verschwindet allmählich, und das Thier kehrt nach 6—7 Tagen vollständig zur Norm zurück.

Bei Dosen von 5 mg folgen diese Erscheinungen schneller auf einander, und die Thiere gehen ohne Ausnahme zu Grunde.

Ich konnte in der Wirkung an beiden Froscharten keinen Unterschied beobachten.

#### Versuch III. 17. Mai. Kleine *Rana esculenta*.

10 h. 15 m. Vorm. 1 mg Gelsemininchlorid wurde in den Bauchlymphsack eingespritzt.

3 h. 30 m. Nachm. Bis zu dieser Zeit war das Thier ziemlich normal geblieben. Jetzt sitzt es ganz still, die Athembewegungen sind sehr klein; es hüpfert fort, wenn man es berührt, und macht auch seltene spontane Bewegungen: dreht sich um, wenn man es auf den Rücken legt.

10 h. Abends. Es sitzt ruhig; wenn man es am Rücken klopft, so quakt es, und es ist ein geringes Zittern des Kopfes zu beobachten. Nach wiederholtem Klopfen hüpfert es fort, und sobald es sich bewegt, tritt wieder das Zittern ein. Wenn es ruhig gelassen wird, so sinkt der Kopf fast auf den Boden herab.

18. Mai. 9 h. Vorm. Das Thier sitzt noch ruhig, kriecht aber gleich fort, wenn man es berührt, da es noch nicht gut hüpfen kann. Kein Zittern.

3 h. Nachm. — normal.

#### Versuch IV. 10. Mai. Mittलगrosse *Rana esculenta*.

9 h. 45 m. Vorm. 2 mg Gelsemininchlorid in den Bauchlymphsack eingespritzt.

10 h. 20 m. Das Thier sitzt still, Athembewegungen sehr klein. Die Stimmblasen sind beim Quaken nicht mehr aufgeblasen, also gelähmt. Man kann es mit Vorsicht auf den Rücken legen.

10 h. 45 m. Athmet nur gelegentlich.

12 h. Hüpfert noch, wenn man es kneift.

Bis 3 h. Nachm. bleibt es in demselben Zustand.

5 h. Es liegt ganz schlaff auf der Unterlage. Kopf tief gesenkt. Keine Athmung mehr, hüpfert nicht, sondern kriecht. Zittern des Kopfes bei jeder Bewegung.

7 h. Ist sehr schlaff. Beine ausgestreckt. Hüpfert aber nur bei star-

kem Kneifen und fällt dabei nicht auf die Beine, sondern auf den Bauch, wobei Kopf und Beine stark zittern.

9 h. Es bleibt in der Rückenlage liegen, wenn es mit Gewalt hingeworfen wird. Beim Kneifen zieht es die Beine nur schwierig an.

11. Mai. 10 h. Vormittags. Das Thier liegt ganz still. Die Muskeln zucken bei Reizung des Rückenmarkes.

12. Mai. Derselbe Zustand.

13. Mai. 10 h. Vorm. Todt.

#### Versuch V. 26. Mai. Esculenta.

11 h. 30 m. Vorm. 7 mg salzsaures Gelseminin in den Bauchlymphsack eingespritzt.

12 h. Das Thier sitzt ruhig, kann noch hüpfen und athmet.

12 h. 30 m. Athmung unregelmässig. Kopf herabgesunken. Kann noch hüpfen. Kop fzittern. Stimmlase gelähmt.

1 h. Nachm. Kopf tiefer; wenn es ihn hebt, sinkt er wieder allmählich unter Zittern herab. Kann auf den Rücken geworfen werden. Hüpf noch bei starkem Kneifen.

2 h. 45 m. Keine Athmung. Kopf am Boden. Hüpf noch beim Kneifen und dreht sich aus der Rückenlage um, wenn man es reizt.

6 h. 30 m. Zittern der Beinmuskeln beim Werfen auf den Rücken. Beim Stechen bewegt es die Beine unter starkem Zittern.

10 h. 15 m. Liegt wie tod. Herz schlägt noch, und die Muskeln reagiren bei Rückenmarksreizung.

27. Mai. 9 h. Vorm. Kein Herzschlag zu fühlen. Muskeln reagiren noch bei directer Reizung. 3 h. Nachm. tod.

In einem Versuche, wo eine grosse, nicht genau bestimmte, aber wenigstens über 20 mg betragende Dose gegeben wurde, habe ich beobachten können, dass die Gastrocnemii vom Rückenmarke und Ischiadicus aus bald nicht mehr in Zuckung gebracht werden konnten, während die directe Erregbarkeit nicht beeinflusst schien, d. h. dass die Nervenendigungen im Muskel curarinartig gelähmt wurden. Der baldige Eintritt dieser Lähmung schliesst eine indirecte Wirkung durch Herzschwäche aus, aber jeder Zweifel wurde durch den folgenden Versuch gehoben: Die Gefässe des einen Beines einer *Rana temporaria* wurden unterbunden und hierauf das Thier mit einer Gabe von ungefähr 20 mg vergiftet. Reizte man nach einer Stunde das Rückenmark, so reagirte der Gastrocnemius des unversehrten (also vergifteten) Beines nur mit einer Zuckung, die auch später ausblieb, während derjenige des unterbundenen Beines noch leicht in Tetanus gerieth. Bei directer Muskelreizung gingen beide Gastrocnemii in normalen Tetanus.

Um diese Lähmung vollständig herbeizuführen, muss man sehr grosse Dosen anwenden, aber schon bei geringeren Gaben (2—3 mg)

wird diese Wirkung dadurch angedeutet, dass die Muskeln nicht mehr vom Rückenmark oder Ischiadicus aus in Tetanus versetzt werden können.

Bei einigen mit dem William'schen Apparate ausgeführten Versuchen fand ich, dass das Herz nur durch äusserst starke Dosen afficirt wird, wobei die Herzschläge seltener und kleiner werden und schliesslich aufhören, wonach der Herzmuskel durch elektrische oder mechanische Reizung nicht mehr erregt werden kann. Diese Wirkung ist daher auf Lähmung des Herzmuskels zurückzuführen, sie bietet aber wegen der Grösse der erforderlichen Gabe wenig Interesse. Bei Versuchen mit blossgelegtem Vagus fand ich bei ganz kleinen Dosen eine Lähmung des Vagus, die aber der Nikotin-, nicht der Atropinwirkung ähnlich ist, indem Muscarin oder Sinusreizung das Herz noch zum Stillstand bringt. Putzeys und Romié beschreiben eine Vaguslähmung und vergleichen dieselbe mit der durch Atropin hervorgebrachten.

Die ganze Symptomenreihe beim Frosche ist 1. auf eine Lähmung des Centralnervensystems, die ohne irgend welche vorherige Erregung eintritt und vom Gehirn zum Rückenmark fortschreitet, und 2. auf eine curarinartige Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven zurückzuführen. Das eigenartige Zittern scheint centralen Ursprungs zu sein, weil es nicht gleichzeitig in allen Muskeln eintritt, sondern erst den Kopf und die vorderen Theile des Rumpfes ergreift und nur sehr spät auf die Hinterbeine sich ausbreitet.

Die meisten früheren Autoren (Berger, Ringer und Murrell<sup>1)</sup>, Moritz, Putzeys und Romié) beobachteten, ausser der deprimirenden Wirkung auf das Rückenmark, noch ein darauffolgendes Stadium erhöhter Reflexerregbarkeit. Dieses ist leicht dadurch zu erklären, dass sie ein Gemenge von Gelsemin und Gelseminin zu ihren Versuchen angewandt haben. Sonst stimmen die Beschreibungen der vorgenannten Autoren, sowie die von Bartholow und von Ott<sup>2)</sup> im Wesentlichen mit meinen Beobachtungen überein, ausser dass Berger und Moritz vor der Lähmung starke Unruhe beobachteten.

Auch an Warmblütern ruft das Gelseminin eine starke Wirkung hervor, so dass 1 mg die tödtliche Gabe bei Kaninchen von 2 Kilo Gewicht ist. Die Symptome der Vergiftung, die von obigen Autoren auch genau studirt wurden, sind folgende: Bis etwa 10 Minuten

---

1) Daraus zogen Ringer und Murrell den Schluss, dass ihre Substanz zwei Gifte enthielt, und zwar ein tetanisirendes und ein lähmendes.

2) Philadelphia Medical Times 1875. Citirt nach dem Centralblatt für die med. Wissensch. 1876.

nach der intravenösen oder subcutanen Injection des Giftes benimmt sich das Kaninchen wie ein normales, bald aber wird es sehr ruhig, giebt seine hockende Stellung auf und bleibt etwas ausgestreckt liegen. Ein Anfangsstadium von Unruhe, wie Berger angiebt, habe ich nie beobachtet. Die Athmung wird jetzt etwas dyspnoisch, die Nasenflügel bewegen sich mehr als gewöhnlich, und der Kopf sinkt herab, so dass die Schnauze den Boden berührt. Das Thier hebt ihn immer von Neuem, lässt ihn aber wieder allmählich sinken. Wie beim Frosch tritt jetzt auch hier ein merkwürdiges Zittern des Kopfes, der Schultern und der Vorderbeine ein, wenn das Thier irgend eine Bewegung macht oder berührt wird. Häufig versucht es, sich rückwärts zu bewegen, wobei hauptsächlich die zitternden Vorderbeine gebraucht werden, während die Hinterbeine wie gelähmt erscheinen. Das Zittern verbreitet sich bald über den ganzen Körper, das Thier athmet stossweise mit langen Pausen, wobei die expiratorischen Bauchmuskeln stärker wirken, als bei einem gesunden Thier. Jetzt kann das Thier sich nicht mehr von der Stelle bewegen, wenn es gereizt wird, bald fällt es auf die Seite, und die Athmung wird langsamer und schwächer, bis sie endlich aufhört, was gewöhnlich unter schwachen Krämpfen und Schreien erfolgt. Das Herz schlägt noch einige Minuten lang, nachdem die Respiration aufgehört hat. Die Pupillenreflexe und die Schmerzempfindlichkeit bleiben bis zum Tode erhalten. Wenn man nach dem Aufhören der natürlichen Athmung die künstliche einleitet, so gelingt es, das Thier lange Zeit am Leben zu erhalten oder sogar ganz wiederherzustellen. Dabei sieht man die Symptome in umgekehrter Ordnung verschwinden. Das Zittern und die Schwäche der Kopfmuskeln bleiben Stunden lang bestehen.

Bei einer Katze, an welcher ich mehrere Versuche ausführte, wurden dieselben Erscheinungen wie bei den Kaninchen beobachtet. Nur machte das Thier bald nach dem Eintritt der Athemstörungen einige Brechbewegungen und entleerte etwas Koth. Die Schwäche der Kopfmuskeln war bei dieser Katze sehr deutlich: sie suchte den Kopf auf allerlei Gegenstände zu stützen. Lange nachdem die Athmung schon sehr beschwerlich geworden war, lief sie noch herum. Das Zittern schien mir weniger ausgeprägt, als bei den Kaninchen, und die Katze erholte sich ohne künstliche Athmung nach Gaben, die bei den ersteren sicherlich tödtlich gewesen wären.

Versuch VI. 8. April. Grosses Kaninchen von 2,850 kg Gewicht.

4 h. 35 m. bis 4 h. 36 m. 1 mg Gelsemininchlorid in die Vena saphena eingespritzt.



- 4 h. 37 m. Das Thier hüpfte wie gewöhnlich.  
4 h. 40 m. Sitzt ruhig, etwas ausgestreckt.  
4 h. 42 m. Es athmet stossweise 120 mal pro Minute.  
4 h. 44 m. Es hüpfte noch.  
4 h. 45 m. Der Kopf sinkt herab, mit der Schnauze den Boden berührend. Nasenflügel bewegen sich heftig.  
4 h. 47 m. 105 Respirationen pro Minute.  
4 h. 49 m. Der Kopf wird gelegentlich unter starkem Zittern vom Boden erhoben, fällt aber gleich wieder herab. Respirationen 76 pro Minute, klein und stossweise ausgeführt.  
4 h. 52 m. Hüpfte noch, wenn man es reizt. Der Kopf fällt auf die Seite.  
4 h. 54 m. Respirationen nur 40 pro Minute, sehr klein. Jetzt zittert der ganze Körper.  
4 h. 57 m. Krampfartige Bewegungen der Hinterbeine.  
4 h. 58 m. Cornealreflex noch vorhanden. Pupillen von normaler Weite. Athmet 20 mal pro Minute.  
4 h. 59 m. Die Respiration hört auf. Schreien. Schwache Krämpfe, dann starke Bewegungen der Bauchmuskeln.  
5 h. 1 m. Starker Krampf. Herz schlägt noch.  
5 h. 3 m. Kein Herzschlag mehr zu fühlen.

Die allgemeinen Symptome bei Warmblütern entsprechen genau denjenigen beim Frosche und sind einer absteigenden Lähmung des centralen Nervensystems zuzuschreiben. Ich habe die Veränderungen der Athembewegungen genauer untersucht und dazu den von Dreser <sup>1)</sup> zum Messen der Athemgrösse eingerichteten Apparat angewandt und später den Kronecker-Marckwald'schen <sup>2)</sup> Zwerchfellhebel zum graphischen Registriren benutzt.

In Bezug auf die Zahl und Grösse der Athemzüge ergab sich, dass dieselben gewöhnlich vom Anfange der Vergiftung an abnehmen. Nur in einigen Fällen schienen sie mir im Anfange etwas zuzunehmen.

Die Curven der graphisch registrirten Athembewegungen zeigten die Veränderung bald nach der Gifteinspritzung. Die Inspirationen und Expirationen werden kürzer und sind von einer Pause gefolgt, die allmählich länger wird, bis sie endlich 10 mal so lange anhält, als die Ein- und Ausathmungsphasen zusammen gerechnet. Wenn diese langsame Athmung eintritt, so fängt das Thier an dyspnoisch zu werden. Dies wird durch heftige Bewegungen der Nasenflügel gekennzeichnet, sowie durch die forcirten Expirationsbewegungen der Bauchmuskeln, welche in die Pause zwischen den Zwerchfellathmungen fallen und sie unterbrechen. Etwas später bleiben die Zwerch-

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVI. S. 253.

2) Zeitschr. f. Biologie. Bd. XXIII. 1887. S. 149.

fellbewegungen gelegentlich aus, und häufig unterhält die rhythmische Bewegung der Bauchmuskeln die Respiration für einige Zeit. Die Respirationen werden gleichzeitig kleiner und langsamer. Ein dem Cheyne-Stoke'schen ähnlicher Athmungsmodus tritt häufig ein: — eine Reihe von 5—9 Athemzügen, die an Grösse erst zu- und dann abnehmen und von einer Pause gefolgt sind. Manchmal wird die Athmung einige Minuten lang ausschliesslich thoracal.

Allmählich werden die Pausen länger, die Athemzüge kleiner, bis sie endlich fast verschwinden, dann tritt ein ganz neuer Athmungsmodus ein. Während bis jetzt das Zwerchfell sich plötzlich contrahirte und gleich wieder erschlaffte, zieht es sich jetzt langsamer zusammen und bleibt 2 Secunden lang contrahirt, bevor es wieder erschlafft. Mitten in dieser Pause ist häufig eine zweite schwache Contraction zu bemerken. Wenn die Bauchathmung zusammen mit diesem Athmungsmodus auftritt, so findet keine inspiratorische Pause statt, sondern die Einathmung wird von einer langsamen Ausathmung gefolgt. Diese Athmung dauert häufig einige Zeit und geht allmählich in die plötzliche Zwerchfellathmung auf; gewöhnlich aber werden die Bewegungen schwächer, Krämpfe treten ein, und das Thier geht zu Grunde. Wenn künstliche Athmung früh genug angewandt wird, erholt sich das Thier, und die plötzliche Zwerchfellathmung tritt wieder ein.

Nachdem alle Bewegungen aufgehört haben, zuckt das Zwerchfell noch bei elektrischer Reizung des Phrenicus. Wenn die Vagi durchschnitten werden, so verlangsamt sich die Athmung, aber die Vergiftung wird sonst nicht beeinflusst.

Unter den früheren Autoren haben Burdon Sanderson<sup>1)</sup>, Ringer und Murrell, sowie Putzeys und Romiéé die Respiration genauer untersucht. Burdon Sanderson, wie auch Ringer und Murrell beschreiben ausführlich die Cheyne-Stoke'sche Athmungsart; sie glauben, dass die Pause in die Mitte der Einathmung fällt, worin Putzeys und Romiéé mit ihnen übereinstimmen. Alle leugnen, dass das Gelsemin (Wormley'sches) eine anfängliche Beschleunigung der Respiration bewirkt, sowie dass es am Zwerchfell oder anderen Muskeln eine Wirkung auf die peripheren Nerven hervorbringt. Berger glaubt, dass gleichzeitig mit der Lähmung des Athemcentrums in der Medulla oblongata auch die Vagusenden in den Lungen afficirt werden.

Auf die Circulation übt das Gelseminin keine directe Wir-

1) The Lancet 1876.

kung aus. Lange Zeit, nachdem die Athmung aufgehört hat, ist der Blutdruck nur wenig oder gar nicht herabgesetzt, wenn künstliche Athmung angewandt wird.

Bartholow, Moritz, Putzeys und Romiéé geben eine Abnahme der Temperatur an. Diese Herabsetzung habe ich nie, auch nicht bei tödtlicher Vergiftung gesehen. Sogar nachdem die Athmung schon 2 Minuten aufgehört hatte, fand ich die Temperatur nur um 0,1<sup>0</sup> niedriger als die Anfangstemperatur.

Das Gelseminin hat eine starke Wirkung auf die Pupille, die in einer Pupillenerweiterung und Accommodationslähmung besteht, wie dies von den meisten Autoren für das *Gelsemium* angegeben wird. Bei subcutaner Einspritzung kommt die Pupillenerweiterung aber fast nie zu Stande, weil sie nur langsam eintritt. Bei localer Application auf das Auge stellt sich während etwa 10 Minuten Röthung der Conjunctiva ein, und Thränenfluss und Schmerzen zeigen die reizende Wirkung des Giftes, die ich auch an meinem eigenen Auge erfahren habe. Auf die Zunge gebracht ist keine Reizung zu bemerken. Ungefähr 15 Minuten nach dem Einträufeln ist diese Reizwirkung vorüber, und die Pupille fängt an sich zu erweitern. Noch später tritt Accommodationslähmung ein. Diese Veränderungen am Auge werden allmählich stärker, erreichen ihren Höhepunkt nach 6—10 Stunden und verschwinden innerhalb 60—70 Stunden fast vollständig. Der Lichtreflex wird gelähmt, aber die Erweiterung ist kaum so vollständig wie nach Atropin. Diese Wirkung des Gelseminins stimmt im Wesentlichen mit derjenigen des Wormley'schen Gelsemins die von Tweedy<sup>1)</sup> angegeben wird, überein. Bei Kaninchen muss das Gift vorsichtig ins Auge gebracht werden, weil die Resorption von der Conjunctiva so schnell erfolgt, dass eine tödtliche Vergiftung eintreten kann, bevor die Pupillenerweiterung beginnt.

Alle Wirkungen des Gelseminins stimmen in dem Maasse mit denjenigen des Coniins überein, dass man ohne Zweifel berechtigt ist, diese zwei Substanzen in die gleiche Gruppe einzureihen. Krämpfe treten allerdings seltener auf, und die Curarinwirkung findet nur bei sehr grossen Gaben statt, doch sind die anderen Aehnlichkeiten so ausgesprochen, dass diese Unterschiede nicht in Betracht kommen.

Diese Ergebnisse meiner Versuche deuten auf keine therapeutische Anwendung des Gelsemins oder des Gelseminins hin. Der

---

1) Lancet 1877. I. Centralblatt für die medicinische Wissenschaft. 1877. S. 783.

Auszug der *Gelsemium*wurzeln ist bis jetzt gegen Intermittens und gewisse Neuralgienarten, sowie in der Augenpraxis gebraucht worden. Ueber die innere Anwendung bei den genannten Krankheiten kann ich kein Urtheil aussprechen: eine antipyretische Wirkung besitzen die Alkaloide nicht. Die Reizwirkung, sowie das späte Eintreten der Pupillenerweiterung scheint mir seiner Anwendung in der Augenpraxis entgegenzustehen.

---