

## II.

Arbeiten aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie  
zu Strassburg.

### 75. Ueber die lähmende Wirkung des Strychnins.

Von

E. Poulsson  
aus Christiania.

#### I. *Die periphere Wirkung.*

Wenn man Fröschen grosse Strychningaben (einige Milligramm) einverleibt, so folgt bekanntlich nach einem oft sehr kurzdauernden Tetanus eine vollständige Bewegungslosigkeit des Thieres, wobei auch die Reflexerregbarkeit gänzlich aufgehoben ist. Die Ursache und das Wesen dieser allgemeinen Lähmung sind vielfach discutirt worden und haben eine verschiedenartige Deutung erfahren.

Man hat diese Bewegungslosigkeit einerseits als eine durch den Tetanus hervorgerufene allgemeine Ermüdung oder Erschöpfung und andererseits als eine direct durch das Strychnin bedingte Lähmung der motorischen Nervenendigungen, also als eine Curarinwirkung aufgefasst.

Bei der Untersuchung verfährt man bekanntlich in der Weise, dass man vor der Anwendung des Strychnins den Nerv. ischiadicus durchschneidet, seine Endigungen also vor dem Tetanus und demnach auch vor der Ermüdung schützt, und nach Eintritt der Lähmung die Erregbarkeit prüft.

Dieser Versuch, der so einfach erscheint, hat doch den verschiedenen Untersuchern keine übereinstimmenden, vielmehr oft ganz widersprechende Resultate gegeben.

So findet z. B. Kölliker<sup>1)</sup>, dass der durchschnittene N. ischiadicus seine volle Reizbarkeit behält, während die Armnerven und der nicht durchschnittene Ischiadicus nur wenig oder gar nicht erregbar sind. „Das Strychnin hat durch das Blut nicht den geringsten Einfluss auf die motorischen Nerven, sondern lähmt durch Ueber-

---

1) Virchow's Archiv. 10. Bd. 1856. S. 239—241.

reizung beim Tetanus diese Nerven derart, dass sie nur noch schwach oder gar nicht reizbar sind.“ Pelikan<sup>1)</sup> kommt zu demselben Schluss. Viele Autoren sind bei ähnlichen Experimenten zu ganz anderen Resultaten gekommen: Pickford<sup>2)</sup> (1844), Matteucci<sup>3)</sup> (1844), Moreau<sup>4)</sup> (1855), Androsoli<sup>5)</sup> (1857), v. Wittich<sup>6)</sup> (1857), Magron u. Buisson<sup>7)</sup> (1860), Vulpian<sup>8)</sup> (1870), Lautenbach<sup>9)</sup> (1879), Bongers<sup>10)</sup> (1884) geben an, dass die Functionsfähigkeit der motorischen Nerven vollständig verloren geht. Einige haben den Verlust der Erregbarkeit schon gleich nach dem Nachlassen des Tetanus gefunden, andere erst längere Zeit (mehrere Stunden bis Tage) nach der Vergiftung.

In neuerer Zeit wird diese lähmende, curarinartige Wirkung des Strychnins ganz in Abrede gestellt von Husemann<sup>11)</sup> und besonders bestimmt von Harnack.<sup>12)</sup> Auch Claude Bernard<sup>13)</sup> scheint eine directe Einwirkung des Strychnins auf die motorischen Nerven nicht zugeben zu wollen.

In den obenerwähnten Abhandlungen ist hauptsächlich von Fröschen die Rede. Dieselben Versuche sind auch an Säugethieren angestellt und haben auch hier die abweichendsten Resultate geliefert. Dies ist leicht erklärlich; denn die lähmende Wirkung des Strychnins macht sich nur nach grossen Gaben geltend, während der Tetanus und seine Folgen sich schon bei kleinen Mengen des Giftes einstellen und den Tod herbeiführen, bevor es zu einer Lähmung der motorischen Endplatten kommt (vgl. die Versuche von Pelikan<sup>14)</sup>).

1) Virchow's Archiv. 11. Bd. 1857. S. 405.

2) Archiv für physiolog. Heilkunde. III. Bd. 1844. S. 366.

3) Traité des phénomènes electrophysiologiques 1844. Citirt nach Magron und Buisson.

4) Compt. rend. des séanc. et mém. de la Soc. de Biologie. 1855. p. 171—175 und Gaz. méd. de Paris. 1856. p. 34.

5) Gaz. méd. de Paris. 1857. p. 525 (Referat nach Gazzetta medica Italiana de Milan).

6) Experimenta quaedam ad Halleri doctrinam de musculorum irritabilitate probandum instituta. Regiomonti Pr. 1857. p. 11—12. Nach Bongers citirt.

7) Journal de la phys. de l'homme et des animaux. 1860. p. 342—355.

8) Arch. de phys. norm. et pathol. 1870. p. 116—133.

9) Philadelphia medical Times. 1879. p. 521.

10) Du Bois-Reymond's Archiv. f. die Physiologie. 1884. S. 331—336.

11) Handb. d. gesamt. Arzneimittellehre. 1883. S. 915.

12) Lehrb. d. Arzneimittellehre u. Arzneiverordnungslehre. 1883. S. 626.

13) Leçons sur les effets de substances toxiques etc. 1857. p. 388.

14) Virchow's Archiv. I. c.

In einer ununterbrochenen und sehr energischen künstlichen Respiration hat Richet<sup>1)</sup> ein Mittel gefunden, enorme Strychningaben in den Organismus einzuführen, ohne dass sie sogleich den Tod hervorrufen. Richet's Versuche sind als eine Weiterführung der von Richter<sup>2)</sup>, Leube und Rosenthal<sup>3)</sup>, Ebner und Buchheim<sup>4)</sup>, Rossbach und Jochelson<sup>5)</sup> angestellten Untersuchungen über den Einfluss der künstlichen Respiration auf die Strychninvergiftung zu betrachten. Richet giebt an, wenn man, nachdem eine Canüle in die Trachea eingeführt worden ist, subcutan oder in die Vena saphena 0,01 g Strychnin. muriat. subcutan injicirt, so wird das Thier sogleich von einem sehr heftigen Krampfanfall betroffen, der ohne die künstliche Respiration den Tod herbeiführen würde. Wenn man aber die artificielle Lungenventilation einleitet, so lässt der Anfall in einigen Secunden nach und das Herz schlägt nach einer Periode heftiger und stürmischer Action wieder regelmässig. — Jetzt konnten allmählich weitere Strychningaben injicirt werden; die Krämpfe änderten sich nach dem zunehmenden Strychningehalt des Versuchstieres (es werden mehrere Stadien unterschieden) und zuletzt folgte, wenn das Thier schon 0,04 g Strychnin pro Kilo erhalten hatte, ein Stadium des vollständigen Nachlasses. Alle spontanen und Reflexbewegungen waren aufgehoben, die Herzthätigkeit schwach, aber ganz regelmässig.

Bei Hunden und Kaninchen, denen 0,05 g Strychnin pro Kilo beigebracht waren, fand Richet die Erregbarkeit der motorischen Nerven stark herabgesetzt, doch nicht ganz aufgehoben.

Diese Versuche machen es wahrscheinlich, dass man, wenn es möglich wäre, an lebenden Thieren noch grössere Strychninmengen einzuverleiben, eine vollständige Curarinwirkung erzielen würde.

Dieses ist in der That auch gelungen. Vulpian<sup>6)</sup> konnte, ebenfalls unter Anwendung einer sehr energischen künstlichen Respiration, die eingeführte Strychninmenge auf 0,08—0,09 g pro Kilo Körpergewicht steigern und fand bei diesem Verfahren die motorischen Nerven auch für die stärksten elektrischen Ströme unerregbar. Beim Einspritzen in die Arteria iliaca waren schon weit geringere

1) Comptes rendus. Tome XCI. 1880. p. 131—134.

2) Zeitschr. f. rat. Medicin. XVIII. Bd. 1863. S. 76—128.

3) Arch. f. Anatomie u. Physiologie. 1867. S. 629—634.

4) Ueber die Wirkung der Apnoe bei Strychninvergiftung. Diss. 1870.

5) Rossbach's Pharmakologische Untersuchungen. I. Bd. 1873. S. 92—113.

6) Comptes rendus. Tome XCIV. 1882. p. 555—558.

Gaben genügend, um die Erregbarkeit des entsprechenden Nerv. ischiad. vollständig zu vernichten.

Man darf also, auf Richet's und Vulpian's Versuche gestützt, annehmen, dass Strychnin in grossen Gaben bei Säugethieren auf die motorischen Nerven eine curarinähnliche Wirkung ausübt, und dass die Ursache, warum man früher zu anderen Resultaten gekommen ist, darin liegt, dass die in den Organismus eingeführten Gaben nicht gross genug gewesen sind, um diese Lähmung hervorzurufen.

Es bleibt uns nur noch übrig, zu erklären, warum die Versuche an Fröschen den verschiedenen Untersuchern so widersprechende Resultate geliefert haben.

Wie besonders von Bidder<sup>1)</sup>, Liedke<sup>2)</sup> und Wintzenried<sup>3)</sup> hervorgehoben, macht es bei toxikologischen Untersuchungen einen grossen Unterschied, ob man mit frischen, kräftigen Fröschen arbeitet oder mit solchen, die schon längere Zeit gefangen gehalten sind. Bei den letzteren ist während der kälteren Jahreszeit die Empfänglichkeit weit geringer, als bei frischen Sommerfröschen mit einem lebhaften Stoffwechsel.

Diese Verhältnisse können indessen keine Erklärung für die Verschiedenheiten der Versuchsergebnisse geben. Es geht nämlich aus den Abhandlungen mehrerer der vorher citirten Verfasser hervor, dass die Versuche zu allen Jahreszeiten in Bezug auf die Frage nach der Ursache der Lähmung solche Abweichungen geboten haben.

Im Jahre 1878 findet Klopp<sup>4)</sup>, dass das Strychnin auch in toxischen Gaben die motorischen Nerven nicht afficirt, und macht den Versuch, die vielen Widersprüche der früheren Verfasser zu erklären. Klopp fand in einer Serie von 37 Versuchen an Hunden, Katzen, Fröschen u. s. w. in keinem Fall die Erregbarkeit der motorischen Nerven aufgehoben und vermuthet, dass die angewendeten Strychninlösungen in den vielen Fällen, in denen das Gegentheil gefunden wurde, mit Brucin verunreinigt gewesen seien. Dieser Brucinhypothese, die von Robins<sup>5)</sup> als sehr plausibel bezeichnet wird, wird von Lautenbach<sup>6)</sup> kein besonderer Werth beigegeben.

---

1) Du Bois-Reymond und Reichert's Archiv. 1868. S. 615.

2) Die physiolog. Wirkung des Brucins. Diss. Königsberg 1876. S. 3.

3) Recherches expérimentales relatives à l'action physiologiques de la Brucine. Genève 1882. p. 10.

4) Journ. of nervous and mental disease. Oct. 1878. Nach Robins citirt.

5) Philadelph. med. Times. Vol. IX. 1879. p. 228.

6) Ibidem. 1879. p. 521.

Was die in den letzteren Jahren ausgeführten Untersuchungen betrifft, so dürfen dieselben bezüglich der Reinheit des Präparates als vorwurfsfrei betrachtet werden. Wo indessen, wie z. B. bei Magron und Buisson (l. c.), die Experimente zum grossen Theil mit Extractum oder Tinctura nucis vomicae statt mit dem Strychnin selbst ausgeführt sind, da wird das in diesen Präparaten enthaltene Brucin sicher einen sehr beträchtlichen Einfluss auf die Lähmungsvorgänge ausüben können.

Die Untersuchungen von Wintzenried<sup>1)</sup> zeigen dieses ganz klar. Bei einem Frosch, dem Strychnin beigebracht war und der nach 5 Minuten einen charakteristischen Tetanus bekommen hatte, konnte Wintzenried durch Brucin (3 mg) fast sofort den Tetanus zum Stillstand bringen und Lähmung hervorrufen. Bei einem anderen Frosch wurden zuerst 2 mg Brucin subcutan injicirt; nach 20 Minuten war Lähmung eingetreten und eine jetzt gegebene, sonst tetanisirende Strychningabe hatte keine Krämpfe zur Folge.

Klopp's Hypothese reicht also nicht für alle Fälle aus.

Die Abweichungen in den verschiedenen Angaben über die Curarwirkung des Strychnins dürften sich aber in folgender Weise leicht erklären:

Die beiden zu toxikologischen Versuchen gewöhnlich verwendeten Froscharten, *Rana temporaria* und *R. esculenta*, verhalten sich, wie ich gefunden habe, gegenüber grossen Strychningaben ganz verschieden.

Schon früher ist bei anderen Intoxicationen ein verschiedenes Verhalten der beiden Froscharten beobachtet worden.

Prevost<sup>2)</sup> fand, dass *R. temporaria* von Veratrin leichter beeinflusst wird als *R. esculenta*. Die Vergiftungssymptome zeigten sich bei der erstgenannten Species früher und bei geringeren Gaben. Auch in den späteren Stadien der Vergiftung waren einzelne Symptome bei *Temporaria* mehr hervortretend, als bei der anderen Art. Doch konnte Weyland<sup>3)</sup> diese Beobachtungen Prevost's nicht bestätigen.

Ueber die Wirkungen des Coffeins bei Fröschen waren die Angaben ganz widersprechend. Die Einen verlegten den Sitz der

1) l. c. S. 37—38.

2) Gaz. méd. de Paris. 1867. p. 64 u. 70. Früher hat Vulpian bei Herzgiften solche Differenzen gefunden. Seine Abhandlung, die mir nicht zugänglich war, giebt dieses Resultat auf dem Titel an: Sur les différences entre les grenouilles rousses et les grenouilles vertes sous le rapport des effets produits par les substances toxiques et spécialement par les poisons du coeur. 1864.

3) Eckhard's Beiträge. V. Bd. S. 48 u. 49.

Wirkung hauptsächlich in das Rückenmark, die Anderen ganz oder theilweise in die quergestreiften Muskeln, und eine lebhafte Polemik hatte sich schon ausgebildet, bis von Schmiedeberg<sup>1)</sup> gezeigt wurde, dass bei *R. temporaria* erst die Muskelveränderungen ohne die geringste Spur von Tetanus auftreten, während *R. esculenta* im Anfang von einem sehr heftigen und anhaltenden Tetanus befallen wird, ohne Steifigkeit der Muskeln. Am 2. oder 3. Tage der Vergiftung glichen sich die Unterschiede aus, indem bei *Temporaria* erhöhte Reflexerregbarkeit und sogar schwacher Tetanus zum Vorschein kamen, während bei *Esculenta* eine unverkennbare Steifigkeit der Muskeln eintrat.

Koppe<sup>2)</sup> fand bei der *Esculenta* eine erheblich grössere Resistenzfähigkeit gegen Digitoxin, Digitalin und Digitalein, als bei *Temporaria*, sowohl was das Herz wie das Muskelsystem anbelangt.

Harnack und Meyer<sup>3)</sup> beobachteten, dass nach grösseren Pilocarpingaben bei *R. esculenta* erst heftige tonische und klonische Krämpfe auftraten, die, nachdem dieser Zustand mehrere Stunden gedauert hatte, von einer Lähmung gefolgt wurde, während bei *R. temporaria* allmählich eine Aufhebung der reflectorischen und willkürlichen Bewegungen zu Stande kam, ohne dass Krämpfe vorausgegangen waren. Ein ähnliches Verhalten fanden dieselben Verfasser bei Nicotin. Bei den Versuchen mit Pyridin war der Unterschied nicht so gross, doch zeigte sich auch hier *R. esculenta* mehr zu Krämpfen geneigt, während bei *R. temporaria* die Lähmung vorherrschend war.

Ganz anders verhalten sich nach Wintzenried (l. c.) die beiden Froscharten bei Vergiftung mit grösseren Brucingaben: *Esculenta* wird rasch gelähmt, während *Temporaria* erst nach einem heftigen Tetanus das Bewegungsvermögen verliert.

Ich suchte zunächst festzustellen, ob dieser Unterschied sich auch bei der Strychninvergiftung zeigt, wie man es der nahen chemischen und physiologischen Verwandtschaft des Brucins und Strychnins entsprechend schon im Voraus erwarten konnte, und fand das Verhalten beider Arten wie folgt<sup>4)</sup>:

Nach der subcutanen Injection einiger Milligramm eines Strychninsalzes bricht bei *Rana temporaria* nach Verlauf von etwa 2 bis

1) Dieses Archiv. II. Bd. S. 61—69.

2) Ebenda. III. Bd. S. 275.

3) Ebenda. XII. Bd. S. 366—400.

4) Die Versuche sind während der kalten Jahreszeit ausgeführt.

3 Minuten, entweder plötzlich oder nach einem unerheblichen prodromalen Erregungsstadium der bekannte heftige Tetanus aus. Im Anfang folgt mit kleinen Remissionen Anfall auf Anfall, so dass der Tetanus während der ersten 5 Minuten fast ununterbrochen anhält. Dass auch während der Remissionen ein gewisser Tonus vorhanden ist, macht sich am leichtesten dadurch bemerkbar, dass die Schwimmhäute fortwährend gespannt sind. Bald wird aber eine Abschwächung der Krämpfe wahrnehmbar; die Pausen zwischen den Anfällen dauern länger und werden vollständiger, die Remissionen bilden sich zu Intermissionen aus. Nach und nach werden die Anfälle immer milder und seltener; das Thier hat keinen Tetanus mehr, sondern nur vereinzelte Zuckungen, die sich allmählich ebenfalls verlieren, und der Frosch liegt jetzt ganz ruhig da, von Zeit zu Zeit fibrilläre Zuckungen zeigend. Am spätesten werden die Nacken- und die Respirationsmuskeln unwirksam. Die letzten fibrillären Zuckungen sind fast immer ziemlich lange Zeit bemerkbar. Bei Gaben von 2—4 mg vergehen in der Regel 1—2 Stunden und länger, bis keine Bewegung mehr vorhanden ist. Der vorher durchschnittene Nerv. ischiad. ist jetzt bei etwa derselben Stromstärke erregbar, wie vor der Vergiftung.

Bei *Rana esculenta* macht sich in den meisten Fällen deutlicher als bei *R. temp.* ein allerdings ganz kurzes Stadium der erhöhten Erregbarkeit geltend, bevor der eigentliche Tetanus zum Ausbruch kommt. Während dieser Zeit ist das Thier unruhig und zuckt bei dem geringsten Reiz stark zusammen. Nach Verlauf etwa derselben Zeit nach der Injection wie bei der *Temporaria* oder vielleicht etwas später bricht der Tetanus aus. Dieser hat meistens von Anfang an einen milderen Charakter und schon nach wenigen heftigen Anfällen stellt sich eine deutliche Lähmung ein; die Schwimmhäute werden nicht mehr straff gespannt; es folgen zwar noch häufige Zuckungen, das Thier ist aber ganz erschlaft, auch die letzten Zuckungen erlöschen verhältnissmässig rasch und in wenigen Minuten ist die Lähmung vollständig. Jetzt zeigen sich sämmtliche motorische Nerven, auch solche, die vor der Vergiftung durchgeschnitten wurden, für elektrische Reize ganz unerregbar.

Diese Wirkung tritt bei Gaben von 2—5 mg oft schon 10 bis 20 Minuten nach der Injection ein. Bei Einspritzung direct ins Blut ist der Tetanus oft nur angedeutet und die Lähmung entwickelt sich noch schneller. In seltenen Fällen vergehen 1—2 Stunden, bis die Lähmung vollständig ist.

Als Beleg möge folgender Parallelversuch an 2 Exemplaren der beiden Froscharten dienen, in welchem die Thiere von demselben Geschlecht waren, annähernd das gleiche Gewicht hatten und während einiger Zeit unter denselben Temperaturverhältnissen gehalten waren.

I. Versuch. 3. December 1888.

R. temporaria ♂	Zeit	R. esculenta ♂
Gewicht 40,9 g. Nerv. ischiad. dext. durchschnitten und die Erregbarkeit d. periph. Endes geprüft. Zuckung bei 66 cm Rollenabstand		Gewicht 39,6 g. Nerv. ischiad. dext. durchschnitten. Erregbar bei 64 cm Abstand
0,002 g Strychn. nitr. in d. Bauchlymphsack injicirt	11,31	Dieselbe Gabe an derselben Stelle injicirt
Erhöhte Reflexerregbarkeit	11,33 <sup>1/2</sup>	} Keine Veränderungen
Tetanus	11,34	
Fast continuirlicher Tetanus	11,35	Unruhig. Zuckungen bei Reiz
—	11,37	Fortwährend starke Reflexzuckungen
Fortwährend starke tetanische Anfälle, jetzt aber schon besser ausgebildete Remissionen	11,37 <sup>1/2</sup>	Tetanus. Die tetanischen Anfälle häufig, aber bei Weitem nicht so stark wie bei Temporaria
Sowohl spontan als bei leisen Erschütterungen der Unterlage Tetanus, doch lange nicht von der früheren Stärke. Die linke Schwimmbhaut auch in den Pausen zwischen den Krämpfen gespannt	11,40	Kein Tetanus mehr. Rasch zunehmende Erschlaffung. Bei Reiz kurze, kraftlose Zuckungen. Die linke Schwimmbhaut schlaff gefaltet
Die in Flexionsstellung gebrachte linke Unterextremität wird sofort wieder ausgestreckt	11,45	Nur fibrilläre Zuckungen und schwache Respirationsbewegungen bemerkbar
—	11,55	Wurde die letzte Bewegung der Zungenbeinmuskeln beobachtet
Kraftlose Bewegungen	12,00	Der durchschnittene Nerv ist für den elektrischen Reiz unerregbar
Fibrilläre Zuckungen. Ischiad. dext. reagirt bei 66 cm Abstand	12,30	—
Dieselbe Erregbarkeit. Kaum bemerkbare fibrilläre Zuckungen	1,15	—
Der durchschnittene Nerv ruft noch bei 66 cm Abstand ein minimale Bewegung hervor	3,55	—

Der Versuch zeigt bei *Rana esculenta* eine vollständige Vernichtung der Erregbarkeit der motorischen Nerven. Diese Curarinwirkung entwickelt sich, wenn sie erst begonnen hat, sehr rapid: der Nerv bewahrt fast seine volle Erregbarkeit, bis die letzten fibrillären Zuckungen erloschen sind; ist dann vollständige Ruhe eingetreten, so braucht man in der Regel nur einige Minuten zu warten, bis auch bei den stärksten Strömen vom Nerv aus keine Zuckung mehr auszulösen ist.

Bei *Rana temporaria* machen sich in Bezug auf dieses Verhalten grössere Differenzen bemerkbar. Ausnahmsweise stellt sich

nach relativ kurzer Zeit eine vollständige Curarinwirkung ein.<sup>1)</sup> In der Regel zeigt sich der Nerv, nachdem die Bewegungen aufgehört haben, entweder anscheinend völlig normal oder die Erregbarkeit erscheint nur wenig herabgesetzt. Eine genauere Untersuchung zeigt jedoch, dass die Functionsfähigkeit bedeutend verändert ist, indem der Nerv bei Reizung sogleich ermüdet. Ein schwacher Strom ruft freilich Zuckung hervor, lässt man aber gleich darauf denselben Strom zum zweiten Mal wirken, so erfolgt keine Bewegung. Prüft man mit stärkeren tetanisirenden Strömen, so wird nur eine einzelne, minimale Zuckung hervorgerufen. Der Nerv muss jetzt längere Zeit ausruhen, um wieder auf elektrische Reize antworten zu können.

Die elektrische Reizung zeigt also, dass bei der R. temporaria, nachdem das Thier selbst keine Bewegung mehr ausführen kann, ein letzter Rest von Erregbarkeit der motorischen Nerven erhalten bleibt, der sich nur schwer durch Strychnin vernichten lässt.

Gewissermaassen ein analoges Verhalten ist übrigens auch beim Curare beobachtet worden. Nach den Untersuchungen von Kühne<sup>2)</sup> lähmt dieses Gift die allerletzten motorischen Nervenendigungen nicht ganz vollständig, indem auch an curarisirten Thieren die Erregbarkeit des mit Nerven reichlich versorgten Mittelstücks des Froschsartorius grösser ist, als die des nervenlosen Endstückes desselben Muskels, während bei einer anelektrotonischen Nervenlähmung der so von jeglichem Nerven Einfluss befreite Muskel in allen Punkten gleiche Erregbarkeit hatte. Dieses „kann also nur darauf beruhen, dass das Gift irgend einen Apparat von relativ grosser specifischer Erregbarkeit, also irgend ein nervöses Gebilde im Muskel, unversehrt lässt.“<sup>3)</sup>

Wenn man ohne directe Verletzung der Nervi ischiadici dieselben während der Strychninvergiftung ausser Thätigkeit setzt, z. B. durch Durchtrennen des Rückenmarks unterhalb des verlängerten Marks<sup>4)</sup>,

1) Lautenbach, der nicht nur vom „Frosch“ spricht, sondern Esculenta und Temporaria getrennt erwähnt (l. c.), fand, dass bei ersterer die Lähmung rascher eintritt, als bei letzterer. Bei dieser stellte sie sich erst nach mehreren Tagen, bei der Esculenta schon nach einigen Stunden ein. Bougers (l. c.) experimentirte nur an Esculenta und beobachtete immer rasche Lähmung.

2) Arch. f. Anatomie u. Physiologie. 1860. S. 477. Der Vollständigkeit wegen muss hinzugefügt werden, dass Sachs (Ebenda. 1874. S. 67—68), der die Resultate Kühne's nicht bestätigen konnte, sondern eine vollständige Lähmung fand, vermuthet, dass Kühne mit unvollständig curarisirten Fröschen gearbeitet habe.

3) Hermann, Handb. d. Physiologie. 1879. I. Bd. S. 84.

4) Nach dem Verfahren von Bernstein (Moleschott's Untersuchungen. X. Bd. S. 290): das Rückenmark wird nur von der Medulla oblongata aus mit Blut ver-

so zeigt sich der eben besprochene Unterschied genau wie beim Durchtrennen des einen Nerv. ischiadicus.

Leichter als in dieser directen Weise lässt sich bei der *Rana esculenta* indirect die curarinartige Wirkung des Strychnins durch Beobachtung einer mit letzterem vergifteten und einer gegen die Einwirkung des Giftes geschützten Extremität desselben Thieres nachweisen.

Um eine der Hinterextremitäten für das Strychnin unzugänglich zu machen, kann man entweder die ganze Extremität mit Schonung des Nerv. ischiadicus hoch oben fest umschnüren oder die entsprechende Arteria iliaca unterbinden.

Die erstere Methode ist absolut sicher, die zweite lässt sich auch gut verwerthen, obgleich nach Kölliker<sup>1)</sup> 2 hinter den Ohren hervorkommende kleine Hautarterien durch ihre Anastomosen das Blut bis nach den Unterextremitäten führen.

Wenn eine der Hinterextremitäten jetzt in der einen oder anderen Weise isolirt ist, macht sich nach der Vergiftung bald ein grosser Unterschied bemerkbar, indem im geschützten Bein kräftige Zuckungen fort dauern, wenn sonst schon lange jede Bewegung erloschen ist.<sup>2)</sup> Dieses Verhalten zeigt sich bei den beiden Arten sehr deutlich, tritt aber bei der *Esculenta* früher und schärfer hervor, weil hier die Lähmung in den vergifteten Nerven vollständig und schnell zu Stande kommt.

Das Unterbinden der einen Arteria iliaca bietet auch ein Mittel, zu constatiren, dass die sensiblen Hautnerven von dem Strychnin nicht beeinflusst werden, indem tactile Reize von der unvergifteten Extremität aus in den anderen Extremitäten ebenso leicht Zuckungen hervorrufen als directe Berührung dieser letzteren selbst.

Wie schon oft erwähnt, dauert der Tetanus nach den grossen Strychningaben oft nur einige Minuten und erscheint deshalb nicht so heftig wie nach kleineren Gaben, weil die Lähmung sich schon von Anfang an geltend macht.

Es ist daher a priori unwahrscheinlich, dass der Tetanus schon

---

sorgt; das Durchtrennen schützt daher die unterhalb des Schnittes liegenden Theile des Rückenmarks vor der Einwirkung des Giftes, und das Thier bekommt bei einer geeigneten Lage des Schnittes nur in den vorderen Extremitäten Tetanus, während die hinteren verschont bleiben.

1) Virchow's Archiv. 10. Bd. S. 35.

2) Vgl. Johannes Müller, Handb. d. Physiologie des Menschen. Coblenz 1844. I. Bd. S. 549—550.

nach Verlauf dieser kurzen Zeit nur durch Ermüdung die Functionsfähigkeit der motorischen Nerven ganz vernichtet. Pelikan<sup>1)</sup> hat Frösche 15 Tage lang in einem fast ununterbrochenen Tetanus gehalten. Dies beweist auch, dass die Nerven nicht so bald ermüden.

Dass der Tetanus an sich bei der nach Strychnin eintretenden Lähmung nur eine Nebenrolle spielt, zeigt sich besonders deutlich, wenn man einem Frosch an der einen Seite die Arteria iliaca unterbindet, an der anderen den Nervus ischiadicus durchschneidet und jetzt das Thier vergiftet. Man hat so die Gelegenheit, das Schicksal zweier Nerven zu verfolgen, von denen der eine am Tetanus Theil genommen hat, vom Strychnin aber unberührt ist, während der andere, unter den Krämpfen unthätig, nur dem Einfluss des Giftes unterworfen ist. Erstgenannter Nerv wird die reine<sup>2)</sup> Tetanuswirkung, letzterer die reine Strychninwirkung zeigen.

## II. Versuch. 30. November 1888.

### R. esculenta.

Art. iliac. dextr. unterbunden und Nerv. ischiad. sin. durchschnitten. Dieser Nerv reagirt bei 65 cm. Rollenabstand.

10 h. — m. 5 mg Strychnin. nitr. in den Bauchlymphsack injicirt.

10 h. 3 m. Erhöhte Reflexerregbarkeit.

10 h. 4 m. Tetanus im rechten Bein sehr heftig.

10 h. 7 m. Fortwährend heftige Krämpfe in der rechten Hinterextremität, während sonst fast keine Bewegungen bemerkbar sind.

10 h. 15 m. Schwächere Zuckungen des rechten Beines, im übrigen Körper vollständige Lähmung.

10 h. 23 m. Fortwährend Zuckungen rechts.

10 h. 30 m. N. ischiad. dexter präparirt und die Erregbarkeit der beiden Nerven geprüft.

N. isch. dext. 65, N. isch. sin. 60

10 h. 40 m. N. isch. dext. 65, N. isch. sin. 58

11 h. — m. N. isch. dext. 65, N. isch. sin. 54

11 h. 30 m. N. isch. dext. 62, N. isch. sin. unerregbar.

Der Tetanus hat also die Erregbarkeit nicht wesentlich herabgesetzt, während das Strychnin dieselbe ganz vernichtet hat.

Bei R. temporaria lässt sich dieser Unterschied des Strychninnervs und des Tetanusnervs nicht so deutlich nachweisen, weil bei dieser Froschart auch das Strychnin die Erregbarkeit nicht wesentlich herabsetzt.

1) Nach der Angabe von Bongers (l. c.).

2) Eigentlich nicht ganz rein, weil die oben erwähnten kleinen Hautarterien einen Collateralkreislauf zu Stande bringen können. Diese Arterien brauchen aber kaum berücksichtigt zu werden, weil sie so wenig Blut führen, dass man nach Unterbindung der Arteria iliaca in der Regel in der entsprechenden Schwimmhaut keine Circulation wahrnimmt.

Resultate: Das Strychnin lähmt in grossen Gaben bei Säugethieren und besonders leicht und vollständig bei *R. esculenta* die Endigungen der motorischen Nerven. Bei *R. temporaria* werden letztere in der Weise beeinflusst, dass ihre Erregbarkeit nicht wesentlich herabgesetzt wird, dass sie aber bei Reizung sehr leicht ermüden.

Dieses verschiedene Verhalten dürfte eine befriedigende Erklärung dafür abgeben, dass eine curarinartige Wirkung von Vielen angenommen ist, von Anderen wieder in Abrede gestellt wird.

## II. *Lähmung des Centralnervensystems durch das Strychnin.*

Das Strychnin ruft also bei *R. esculenta* eine vollständige Curarwirkung hervor, während bei *R. temporaria* die Functionsfähigkeit der motorischen Nerven nicht vernichtet wird.

Trotzdem stellt sich auch bei der letzteren Frochart eine vollständige Lähmung ein, wobei selbst nach grossen Gaben 10—12 Stunden nach dem Eintritt derselben fast ausnahmslos mässig starke elektrische Reizung vom Nerv aus Muskelzuckung hervorruft.

Die Wirkung des Strychnins auf die Endigungen der motorischen Nerven reicht daher nicht aus, um das Zustandekommen der allgemeinen Lähmung zu erklären. Diese ist vielmehr eine centrale, weil bei Fröschen (*Temporaria*) nach eingetretener Lähmung die Endigungen der motorischen Nerven noch erregbar sind, und weil beim Säugethier die Lähmung eintritt, bevor die motorischen Nerven ihre Erregbarkeit verloren haben (Richet, l. c.) und auch nach dem Tode noch durch Ischiadicusreizung in den zugehörigen Muskeln Zuckungen hervorgerufen werden können (Pelikan, l. c.).

### Wie entsteht die centrale Lähmung?

Es kann sich dabei um eine Erschöpfung durch den Tetanus oder um eine directe lähmende Wirkung des Strychnins handeln.

An Fröschen kann der Tetanus nach kleinen Gaben, oder wenn man die Thiere in schwach strychninhaltigem Wasser sitzen lässt, tagelang anhalten, ohne dass Lähmung sich einstellt. Es erfolgt nach einem starken Anfall nur eine bald vorübergehende Erschöpfung. Beim Menschen hält der Wundtetanus, ohne Lähmung herbeizuführen, tage- und wochenlang an.<sup>1)</sup>

Der Tetanus bewirkt daher an sich keine derartige Erschöpfung, dass vollständige Lähmung zu Stande kommt.

1) Hygiea. XIV. Bd. H. 3. Nach Pickford citirt.

Es kann allerdings auf der Höhe eines heftigen Tetanus der Tod durch Erschöpfung wenigstens mit bedingt werden, allein die insbesondere an Fröschen nach grösseren Gaben rasch eintretende Lähmung muss einer selbständigen Wirkung des Strychnins ihre Entstehung verdanken.

Aber abgesehen von dieser vollständigen Lähmung dürfte auch nach den kleinsten Gaben schon eine Unerregbarkeit centraler Nervengebiete vorhanden sein. Bei diesen Gaben ist bekanntlich der geringste Hautreiz genügend, um den heftigsten Tetanus hervorzurufen. Arnold <sup>1)</sup> machte zuerst auf die auffallende Erscheinung aufmerksam, dass Reizungen der Eingeweide keine Krämpfe veranlassen. Pickford <sup>2)</sup> stellte dann durch eingehende Untersuchungen fest, dass dieses nur für die vom Nervus sympathicus versorgten Eingeweide volle Geltung hat, indem eine Reizung der Cardia oder der Innenfläche des Herzens oft Tetanus zur Folge hat. „Also der geringste Reiz der sensitiven Hautnerven hat die heftigsten Zuckungen zur Folge, eine Reaction, welche durch Uebertragung des Reizes von sensitiven auf motorische Fasern innerhalb des Rückenmarks vermittelt wird, während der heftigste Reiz der Muskeln und Eingeweide, welche ihre sensitiven Nerven aus dem Rückenmark erhalten, keine Spur von Bewegung der Rumpfmuskeln veranlasst.“

Wenn man nun nach Pickford an einem normalen Frosch die Haut berührt, so macht das Thier Bewegung, um sich dem Reiz zu entziehen; reizt man die Eingeweide, so erfolgt Zweierlei: 1. locale Reflexbewegung, 2. Bewegungen der Rumpfmuskeln (Fluchtversuche), also eine Uebertragung des Reizes vom Sympathicusgebiet zu den willkürlichen motorischen Nerven.

Beim Strychninfrosch zeigt sich dieses Verhalten wesentlich verändert: Hautreiz ruft Tetanus hervor; Reizung der Eingeweide hat eine verstärkte, locale Reflexbewegung, aber keinen Tetanus zur Folge.

Durch das Strychnin ist also die centrale Communication zwischen dem sympathischen Nervensystem der Eingeweide und den willkürlichen motorischen Nervencentren ausgeschaltet und doch gleichzeitig die Reflexerregbarkeit innerhalb eines jeden dieser Systeme erhöht.

Diese Communication befindet sich in der Medulla oblongata; denn, wird diese entfernt, so hat die Reizung der Eingeweide auch beim unvergifteten Frosch nur lokalen Erfolg. Das Strychnin lähmt folglich selbst in den kleinsten Gaben Theile des verlängerten Marks oder es hebt, wie Pickford es ausdrückt,

1) Hygiea. XIV. Bd. H. 3. Nach Pickford citirt.

2) Arch. f. physiolog. Heilkunde. II. Bd. 1843. S. 418—431.

die Wechselwirkung, welche zwischen den beiden hier erwähnten reflectorischen Cerebrospinalnervensystemen (dem unwillkürlichen und dem willkürlichen) in dem verlängerten Mark vor sich geht, gänzlich auf.

Für die Muskeln, deren Reizung ebenfalls den Strychnintetanus nicht hervorzurufen vermag, scheint Pickford keine eigenthümlichen Nerven anzunehmen.

Aber nicht nur im verlängerten Mark, sondern auch im Rückenmark haben selbst die kleinsten Strychningaben eine lähmende Wirkung, wie aus folgendem Versuch hervorgeht.

Einem Frosch (*R. temporaria*) wird etwa  $\frac{1}{20}$  mg Strychnin. nitr. subcutan gegeben; nach 10—20 Minuten ist der Tetanus ausgebildet. Die Anfälle sind heftig und stellen sich sowohl spontan als auch bei den leisesten Hautreizen ein.

Wird eine Schwimmhaut mit einer 5 proc. Cocainlösung bepinselt, so tritt bald locale Anästhesie ein und Berührungen dieser Schwimmhaut haben keine Reflexbewegungen mehr zur Folge. Bepinselt man jetzt den ganzen Frosch mit der Cocainlösung bis zur allgemeinen Hautanästhesie und spült ihn dann sofort mit frischem Wasser ab, so sind die Anregungen zum Tetanus beseitigt: dieser hört sofort auf und es macht sich eine grosse Erschlaffung oder Lähmung bemerkbar, die durch den Tetanus verdeckt wurde.

Es handelt sich dabei noch nicht um eine Cocainlähmung, denn ein in derselben Weise mit der Cocainlösung behandelter normaler Frosch entflieht, wenn er losgelassen wird, mit kräftigen Sprüngen.

Durch Strychnin gelähmte Frösche gehen nicht zu Grunde, wenn die Gaben nicht allzu colossal sind, sondern erholen sich und bekommen, wenn so viel Strychnin ausgeschieden ist, dass die Lähmung nicht mehr vorwaltet, von Neuem Tetanus.

Diese Erholung<sup>1)</sup> geht sehr allmählich vor sich. Nachdem das Thier — je nach der Grösse der eingeführten Strychninmenge — kürzere oder längere Zeit, zuweilen tagelang kein anderes Lebenszeichen, als eine schwache, aber regelmässige Herzaction dargeboten hat, beginnen zuerst die Respirationsbewegungen, dann zeigen sich auch bald die ersten, fast unmerklichen fibrillären Zuckungen; diese werden allmählich stärker und steigern sich zum vollständigen Tetanus. Kurz, man sieht dasselbe Bild, welches man vor dem Eintritt der Lähmung beobachten konnte, aber deutlicher, weil Alles so langsam sich

1) Die Bezeichnung „Erholung“ ist nicht ganz correct, weil die Frösche oft im zweiten Tetanus zu Grunde gehen.

entwickelt. Dieser zweite Tetanus kann ganz wie nach kleineren Gaben tagelang dauern.

Nach der subcutanen Injection grosser Strychningaben tritt zuerst Tetanus auf. Sobald aber grössere Mengen des Giftes resorbirt sind, stellt sich die Hauptwirkung des letzteren, die Lähmung, ein und beherrscht das ganze Vergiftungsbild.

Der Tetanus ist in diesen Fällen eigentlich nur eine vorübergehende und fast nebensächliche Anfangswirkung. Bei der directen Injection des Giftes in das Blut, bei der die ganze Giftmenge sofort zur Wirkung gelangt, kommt dementsprechend der Tetanus gar nicht zur Entwicklung. Es machen sich nur einzelne Zuckungen bemerkbar und dann hat man es gleich mit der vollständigen, allgemeinen Lähmung zu thun.

In Bezug auf die Dauer der Lähmung zeigt sich zwischen den beiden Froscharten ein bedeutender Unterschied. Die Bewegungslosigkeit hält bei *R. esculenta*, bei der zugleich die motorischen Nerven gelähmt sind, viel länger an als bei *R. temporaria*.

Nach Injection von 4—5 mg salpetersauren Strychnins in den Lymphsack von *R. temporaria* blieb das Thier, nachdem der erste Tetanus vorüber war, etwa 20 Stunden gelähmt, während *R. esculenta* folgendes Verhalten zeigte:

### III. Versuch. December 1888.

#### *R. esculenta*.

7.	December.	5 mg Strychn. nitr. subcutan injicirt.	Nach 10 Minuten Lähmung.
8.	"	}	Vollständige Lähmung; keine spontane oder Reflexbewegung. Herzaction schwach, regelmässig.
9.	"		
10.	"		
11.	"		
12.	"	}	Respirationsbewegungen und kaum bemerkbare fibrilläre Zuckungen.
13.	"		
14.	"		Zuckungen häufiger und stärker, besonders in den Vorderextremitäten.
15.	"		Tetanusähnliche Krampfanfälle.
16.	"		Leichter Tetanus.
17.	"	}	Die ganze Zeit Tetanus. Die Anfälle sind sehr häufig und treten sowohl spontan als bei den leisesten Reizen ein. Die Bewegungen haben aber lange nicht die Kraft wie in einem durch eine kleine Gabe hervorgerufenen Tetanus.
18.	"		
19.	"		
20.	"		
21.	"		
22.	"		
23.	"		
24.	"		Tod. Bis zuletzt Krämpfe.

*Vergleichung der Strychnin- und der Morphinwirkung.*

Nach den Resultaten der vorstehenden Untersuchungen muss sofort die grosse Analogie der Strychninwirkung mit der Morphinwirkung auffallen, wie sie insbesondere an Fröschen nach grossen Gaben beider Alkaloide hervortritt. Doch stellt sich nach Morphin viel häufiger der Tetanus erst nach dem Aufhören der Lähmung infolge der Ausscheidung des Alkaloids ein. Dies rührt daher, dass das Morphin in erster Linie lähmend auf das Grosshirn wirkt, was das Strychnin nicht thut. Doch kommt es vor, dass bei einer passenden Gabe und unter anderen, nicht näher untersuchten Bedingungen auch nach Morphin noch vor der Lähmung ein ausgesprochener Tetanus zum Vorschein kommt.

Der oben beschriebene Cocainversuch und Pickford's Beobachtungen beweisen, dass gewisse Gebiete des verlängerten Marks und des Rückenmarks von der Strychninlähmung schon sehr früh betroffen werden, während das Grosshirn, wie die Beobachtung des Verlaufs der Strychninvergiftung beim Menschen lehrt, noch lange Zeit verschont bleibt. Das Strychnin wirkt also nicht narkotisch, beeinflusst dafür aber schon in kleinen Gaben andere Gebiete des Centralnervensystem im analogen Sinne.

Den Uebergang zwischen den beiden Alkaloiden bildet eine ganze Reihe von Opiumalkaloiden, welche v. Schroeder<sup>1)</sup> vom Morphin anfangend bekanntlich in folgender Weise geordnet hat:

Morphin	Codein
Oxydimorphin	Narkotin
Papaverin	Thebain

so dass jedes tiefer folgende Alkaloid dieser Reihe schwächere narkotische und gleichzeitig stärker erregende Wirkung als das vorhergehende hat, derart, dass die letzten Glieder sich unmittelbar der Strychningruppe anschliessen.

Durch den Nachweis der allgemeinen centralen Strychninlähmung wird nun die Strychningruppe ihrerseits der Morphinumgruppe genähert.

Als eine neue, den Gliedern der Morphinumgruppe fehlende Eigenschaft kommt dann noch dem Strychnin die Wirkung auf die motorischen Nerven zu, wodurch das Brucin den Uebergang zum Curarin vermittelt.

---

Ueber den Einfluss des Strychnins auf das vasomotorische Centrum liegen ausführliche Untersuchungen von S. Mayer<sup>2)</sup>

1) Dieses Archiv. XVII. Bd. S. 98—144.

2) Sitzber. d. k. Akad. d. Wissensch. LXIV. Bd. 1871. Nov.-Heft.

und von Denys<sup>1)</sup> vor. Selbst die kleinsten Gaben rufen eine starke Erhöhung des Blutdrucks hervor, die nach hoher Durchschneidung des Rückenmarks ausbleibt und daher centralen Ursprungs ist (S. Mayer). Die Blutdruckerhöhung stellt sich bei jedem Tetanusanfall ein, ist aber von den Krämpfen nicht abhängig, weil sie auch an curarisirten Thieren zu Stande kommt. Jede Blutdrucksteigerung ist von einer erheblichen Druckerniedrigung gefolgt. Diese Erniedrigung ist eine Tetanuswirkung und wird an curarisirten Thieren nicht beobachtet (Denys). Das Strychnin hat also in kleinen Gaben keine lähmende Wirkung auf das vasomotorische Centrum.

Wird am mit Strychnin vergifteten Thier, während der Druck sehr hoch ist, ein sensibler Nerv elektrisch gereizt, so tritt weitere Drucksteigerung ein. Es ergibt sich hieraus, dass die centrale Verknüpfung zwischen den vasomotorischen und sensiblen Nerven nicht alterirt ist (S. Mayer).

Auch grössere Gaben scheinen keine selbständige lähmende Wirkung auf das Gefässnervencentrum auszuüben. Bei einem curarisirten Kaninchen rief, nachdem die erste Blutdruckerhöhung vorüber war, jede weitere Injection jedesmal nur eine geringe und vorübergehende Erniedrigung hervor. Nach allmählicher Einspritzung von 14 mg Strichn. nitr. hatte der Blutdruck einige Minuten nach der letzten Injection wieder die normale Höhe erreicht.

Ueberblickt man den Verlauf der Strychninvergiftung beim Frosch, so ergibt sich, dass

- a) sehr kleine Gaben (bis  $\frac{1}{10}$  mg) nur Tetanus,
- b) grössere Gaben (etwa 1 mg) erst Tetanus, dann Lähmung, bei R. temporaria mit erhaltener Erregbarkeit der motorischen Nerven, dann Erhöhung und wieder Tetanus hervorrufen, und dass
- c) sehr grosse Gaben (mehrere Milligramm) fast ohne Tetanus momentan Lähmung bewirken.

Resultate. Das Strychnin ruft in grossen Gaben direct eine allgemeine Lähmung des Centralnervensystems hervor.

Selbst die kleinsten Mengen lähmen gewisse Gebiete des verlängerten Marks und des Rückenmarks.

---

1) Dieses Archiv, XX. Bd. S. 306 – 324.