

(Aus dem thierphysiol. Institut der kgl. landwirthsch. Hochschule zu Berlin.)

Ueber die physiologische Wirkung einiger Bestandtheile des Hopfens.

Von

Koloman Farkas,
Thierarzt aus Budapest.

(Hierzu Tafel I und II.)

Der Hopfen und das aus demselben gewonnene Hopfenmehl (Lupulin) ist in der Heilkunde schon lange bekannt. Das Lupulin empfahl angeblich als erster der Pariser Apotheker Planche (1813) zu Heilzwecken; es ist aber sehr wahrscheinlich, dass dieses goldgelbe, intensiv bittere Pulver von charakteristischem und berauschendem Geruch schon viel früher die Aufmerksamkeit der Aerzte auf sich gezogen hat. Die Anwendung desselben war in den 50—60er Jahren des abgelaufenen Jahrhunderts allgemein. In den aus dieser Zeit stammenden Notizen praktischer Aerzte und Kliniker wird dasselbe in den verschiedensten Krankheitsfällen empfohlen. Jedoch sind ihre Beobachtungen betreffs der Wirkung und Dosis des Hopfenmehls verschieden und widersprechend. Nur in einem Punkte einigen sie sich, nämlich darin, dass sie Alle dessen Verdauung und Appetit steigernde Wirkung zugeben.

Von grösserer Wichtigkeit sind die aus dieser Zeit herrührenden Untersuchungen R. Wagner's, W. Jauncey's und Frömmler's.

Wagner¹⁾ untersuchte das Hopfenöl chemisch und auf seine toxikologische Wirkung. Vor diesen Untersuchungen nahm man im Allgemeinen an, dass der Hopfen in Folge seines Oelgehaltes narkotisch wirke. Wagner gab einem Kaninchen 20 Tropfen, ohne die geringste Wirkung zu bemerken. Jauncey²⁾ machte die Er-

1) Ueber das Hopfenöl. Journ. f. prakt. Chemie Bd. 58.

2) Wirkung des Lupulins. Edinb. med. Journ. Febr. 1858.

fahrung, dass grosse Dosen Lupulin die Pulsfrequenz auf 20—30 reduciren und den Tonus des Verdauungscanals erhöhen. Nach längerem Gebrauch gewöhnten sich die Patienten derart daran, dass die halbstündlich zu sich genommenen Dosen von 10 g keine Wirkung hervorriefen. Frommüller¹⁾ untersuchte das Lupulin als Narkoticum, konnte aber selbst bei grossen Dosen keine narkotische Wirkung constatiren.

Der Hopfen wurde von dieser Zeit an keiner wissenschaftlich toxikologischen Forschung mehr unterzogen, trotzdem seine hygienische Bedeutung es erfordert hätte. Die hygienische Wichtigkeit des Hopfens zeigen folgende statistische Daten²⁾.

Die consumirte Hopfenmenge der 90er Jahre ist im Durchschnitt:

Deutschland	17 900 000 kg
England	35 000 000 „
Oesterreich-Ungarn	4 800 000 „
Frankreich	4 000 000 „
Russland	1 300 000 „
Die übrigen Staaten Europa's . .	7 100 000 „
Vereinigte Staaten	13 000 000 „
Australien	800 000 „

Zusammen ca. 84,5 Millionen kg. Durch siedendes Wasser kann aus dem Hopfen, je nachdem das Kochen 20—120 Minuten dauert, 27,257—30,098 % extrahirt werden³⁾. Von der in Brauereien verbrauchten Hopfenmenge — 84,5 Millionen kg — werden, im Bier gelöst, direct ca. 23—25 Millionen kg Hopfenextract consumirt.

Im Hopfen resp. Lupulin kommt eine ganze Reihe verschiedener chemischer Verbindungen vor, deren Darstellung erst in letzterer Zeit gelang⁴⁾. Die charakteristischen Bestandtheile sind meistens von solcher Natur, dass sie bei Luftzutritt, z. B. beim Trocknen des Hopfens, sich verändern (Verflüchtigung der ätherischen Oele, Oxydation der Hopfenbittersäure u. dergl.). Diesen Umständen ist es zuzuschreiben, dass die Angaben über den therapeutischen Werth des Hopfens so verschieden sind.

1) Weitere Untersuchungen über die schlafmachende Kraft der Narkotica. Deutsche Klin. Nr. 35 und 40. 1865.

2) Jahresberichte der chem. Technologie.

3) Kochversuche mit Hopfen von Bayer und Lang, Zeitschr. f. Brauwesen. Jahrg. 1898 S. 391.

4) G. Barth, Chem. Studien üb. d. Bitterstoffe d. Hopfens. München 1900.

Als Erster stellte L ermer¹⁾ eine krystallisirbare Substanz dar, welche er „Hopfenbittersäure“, „Lupulinsäure“ nannte. Diese hielt man für ein Kunstproduct, weil L ermer bei der Herstellung starke Lauge gebrauchte. Später stellte M. Isleib²⁾ das Hopfenbitter in Gestalt einer gelben, weichen, amorphen Masse dar, aus welcher er mittelst Schwefelsäure-Behandlung einen harzigen Körper, das „Lupuliretin“, ausschied, während der grössere Theil, die „Lupulinsäure“, in Lösung blieb. V. Griessmayer³⁾ fand einen alkaloid-ähnlichen Körper, das „Lupulin“. Es stellte sich aber später heraus, dass dieses sogen. Lupulin eigentlich Cholin⁴⁾ ist, welches als Zersetzungsproduct des Lecithins so im Hopfen als auch im Bier vorhanden ist.

Bungener, Hayduck, Lintner, Barth und Andere klärten endlich die Ungewissheit, welche in der Chemie des Hopfens, das Hopfenbitter und die Hopfenbittersäure betreffend, bestand; gänzlich auf. Bungener⁵⁾ gelang es, aus Lupulin mittelst Ligroin ein in Alkohol, Aether, Chloroform, Carbonsulfid und flüchtigen Hopfenölen auflösbaren, im Wasser unlöslichen, der empirischen Formel $C_{25}H_{35}O_4$ ⁶⁾ entsprechenden Körper, die Lupulinsäure, zu extrahiren. Diese lässt sich mittelst entsprechender Behandlung auch in Form schöner, farbloser, prismatischer Krystalle gewinnen. An der Luft oxydirt sich dieselbe und wandelt sich, unter Auftreten eines ranzigen Schmalzgeruches, zu einer im Wasser leicht löslichen, braunen Substanz um, deren Lösung einen intensiven bitteren Geschmack besitzt. Hayduck⁷⁾ unterzog die harzigen und bitteren Bestandtheile einer äusserst eingehenden Untersuchung. Mittelst Bleiacetat fällte er den ätherischen Auszug des Hopfens (oder Lupulins), und durch Zersetzung der Fällung mit Schwefelwasserstoff stellte er ein weiches Harz dar; dieses wird α -Harz genannt. In alkoholischer Lösung

1) J. C. L ermer, Dingl. pol. Journ. Bd. 169 S. 54. 1863.

2) Arch. d. Pharmak. Bd. 216. S. 345. 1880.

3) Dingl. pol. Journ. Bd. 212. S. 67.

4) V. Griessmayer, Allgem. Zeitschr. f. Bierbrauerei Jahrg. 1885 S. 1003. Siehe auch: P. Griess und P. Harrow, Berichte d. deutschen chem. Gesellschaft S. 717. 1885.

5) Chem. Centralblatt Jahrg. 1886. S. 628.

6) Nach C. J. Lintner und G. Barth (Zeitschr. f. d. gesamte Brauwesen Jahrg. 1898. S. 648) hat die Substanz die Formel: $C_{25}H_{36}O_4$ und gehört zu den Terpenen.

7) Wochenschr. f. Bierbrauerei 1888. S. 194.

bleiben noch zwei Harze zurück, nämlich das β - und γ -Harz. Diese kann man durch Petroleumäther von einander trennen. Das β -Harz ist weich, das γ -Harz ist von fester Consistenz. Nach Hayduck bildet das α -Harz 4,7 %, das β -Harz 8 %, das γ -Harz 5,19 % des Hopfens. Das Lupulin enthält nach Barth 7,4 % α -Harz und 28,2 % β -Harz. Nach längerem Stehen scheiden sich aus den weichen Harzen Krystalle aus. Diese benannte Hayduck α - und β -Hopfenbittersäure. C. J. Lintner und Bungener¹⁾ stellten die α -Hopfenbittersäure als gelblichweisse, glänzende, rhombische Krystalle erst später dar; direct an die Zunge gebracht sind dieselben geschmacklos, ihre alkoholische Lösung aber ist bitter und verharzt nicht so leicht als die β -Hopfenbittersäure. Die Lösbarkeit der α -Hopfenbittersäure stimmt überein mit der Lösungsfähigkeit der β -Hopfenbittersäure; sie enthält 68,45 % C und 8,36 % H. Lintner und Bungener identificiren die α -Hopfenbittersäure mit der Lupulinsäure von Lermer. H. Seyffert und R. Antropoff²⁾. C. J. Lintner und Barth³⁾ studirten die Eigenschaften der β -Hopfenbittersäure und fanden, dass letztere mit der Bungener'schen Hopfenbittersäure identisch ist. Hayduck hält es für wahrscheinlich, dass das α - und β -Harz aus α - resp. aus β -Hopfenbittersäure entsteht, das γ -Harz aus dem ätherischen Hopfenöl.

Unter den erwähnten Substanzen wurden betreffs ihrer Wirkung auf den lebenden Organismus nur die Harze, die β -Hopfenbittersäure und die aus dieser durch Oxydation entstehende bittere, harzige Substanz studirt.

Die Wirkung der Harze auf Spaltpilze untersuchte Hayduck⁴⁾. Er fand, dass die Säurebildung in Malzauszügen durch den *Bacillus acidi lactici* und Milchsäure bildende *Pediococcus* pilze von α - und β -Harz gehemmt wird, während γ -Harz keine bedeutende Wirkung besitzt. Auch die Vermehrung des Milchsäurebacillus wird durch die beiden ersten Harze gehemmt, die der *Pediococcus* zellen nicht.

Die β -Hopfenbittersäure untersuchte Dreser⁵⁾ auf ihre physiologische Wirkung. Er fand, dass tödtliche Vergiftung bei Fröschen

1) Zeitschr. f. d. gesammte Brauwesen Bd. 16 S. 357. 1891.

2) Zeitschr. f. d. gesammte Brauwesen Jahrg. 1896 S. 1, 46.

3) Ebenda Jahrg. 1898 S. 648.

4) Jahresberichte der chem. Technologie Bd. 34 S. 1025. 1888.

5) Ueber die Wirkung der Hopfenbittersäure. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 23 S. 129. 1887.

schon durch 0,25 mg hervorgerufen wird. Die Symptome der Vergiftung zeigen sich in der Veränderung der Respiration, der Herzthätigkeit, der Motilität und der Sensibilität.

Die Athmung wird nach vorausgehenden Brechbewegungen langsamer, bald darauf ist gar keine Athmung mehr vorhanden. Die Energie des Herzens verliert bedeutend, und die Systole entleert den Ventrikel nur mangelhaft. Der vergiftete Frosch ist in seiner Locomotion ungeschickt, die Bewegungen sind uncoordinirt. In manchen Fällen ist die Reflexreizbarkeit gesteigert. Bei den Warmblütern ist das auffallendste Symptom die Wirkung auf die Respiration. Vögel (Tauben) können durch subcutane Injection vergiftet werden, Säugethiere nur durch directe Injection in die Blutbahn. Chloralisirte Kaninchen endeten nach 5 mg, indem sich die herzwächende Wirkung beider Gifte cumulierte; bei nicht narkotisirten Kaninchen bildeten 20 mg die letale Dosis. Nach Injection kleinerer Dosen, deren Wirkung schnell verging, war der Athem frequent, die Excursionen des Thorax bedeutend, und gleichzeitig traten Convulsionen auf. Bei nicht chloralisirten Kaninchen arbeitete das Herz nach Stillstand der Athmung noch längere Zeit. Bei einer Katze mit beiderseits durchschnittenen Vagis war der Blutdruck gesteigert, die Athembewegung uncoordinirt, indem Thorax und Zwerchfell sich nach einander ruckweise contrahirten.

Dreser untersuchte auch die Wirkung jener harzigen Substanz, welche durch Oxydation der β -Lupulinsäure entsteht. Seine Untersuchungen haben insofern praktischen Werth, weil diese Substanz im Wasser gut löslich, im Hopfen beständig vorhanden ist, und so bei der Brauerei in das Bier übergeht. Dreser injicirte 290 mg dieser aus Bier dargestellten Substanz, welche 13 Litern Bier entsprach, in das Blut eines Kaninchens, ohne mehr als eine geringfügige Beschleunigung der Athmung zu beobachten.

Die Wirkung der β -Hopfenbittersäure auf die Verdauung studirte Jodlbauer¹⁾.

Im Jahre 1885 erregte grosses Aufsehen ein Alkaloid mit dem Namen „Hopein“, welches angeblich aus Hopfen zubereitet wurde. Der Erfinder war Williamson²⁾, und in den Handel brachte das Hopein die Londoner „Concentrated Produce Company“. Der amerika-

1) Chemiker-Zeitung Jahrg. 23. Nr. 80. Ref.

2) Zeitschr. f. d. gesammte Brauwesen 1886 S. 5, 110, und Chemiker-Zeitung 1886 S. 10, 20, 38, 147.

nische Hopfen enthält 0,15 %, der deutsche und englische 0,05 %. Betreffs seiner Wirkung wurde das Hopein mit Morphin identifizirt, jedoch hätte es den Vorzug, dass man sich nicht daran gewöhne, und eben desswegen empfahl man es anstatt Morphin gegen chronischen Morphinismus. Eingehendere Untersuchungen in chemischer und klinischer Hinsicht durch Ladenburg¹⁾, C. Leucen²⁾, B. H. Paul³⁾, Dujardin-Beaumetz⁴⁾, Hirt⁵⁾, T. Lang⁶⁾, Rabow⁷⁾ ergaben, dass Hopein ein Morphin sei, welches mit Cocain gemischt ist. Diesem Befund entgegen fanden zwei amerikanische Forscher, W. Th. Smith⁸⁾ und Roberts⁹⁾, dass Hopein in Wirkung und chemischer Hinsicht vom Morphin abweiche, und sie supponirten, dass im Hopfen thatsächlich ein selbstständiges Alkaloid vorhanden wäre.

Der angeblich drei Mal höhere Hopeingehalt des amerikanischen Hopfens, im Gegensatz zu dem deutschen und englischen, lässt vermuthen, dass, wenn überhaupt ein Alkaloid vorhanden wäre, es im Samen des Hopfens vorkäme. Der amerikanische Hopfen unterscheidet sich in erster Linie von den übrigen Hopfenarten insofern, als meist befruchtete weibliche Blüthen zugegen sind, er also Samen enthält.

Zur Entscheidung der Frage unterzog ich den Hopfensamen einer Untersuchung und bemühte mich, nach den üblichen Methoden das angebliche Alkaloid darzustellen¹⁰⁾. Meine diesbezüglichen Untersuchungen hatten negativen Erfolg. Ich fand aber bei diesen Forschungen, dass ganz geringe Dosen der Wassereextracte des Hopfensamens auf das Herz der Frösche eigentümliche Wirkung ausüben, indem sie sowohl die Zahl der Herzschläge wie deren Rhythmus und Energie beeinflussten. Da mir die Reinherstellung der wirksamen Substanz der Wasserauszüge nicht gelang, war ich gezwungen, meine

1) Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft Bd. 19 H. 1 S. 447. 1886.

2) Chemiker-Zeitung Jahrg. 10 S. 553.

3) Pharm. Journal Bd. 3 S. 877.

4) Bull. de Théor. vol. 110 (3) p. 97. Févr. 15. 1886.

5) Breslauer ärztl. Zeitschr. Bd. 8 S. 3. 1886.

6) Wiener med. Presse Bd. 28 S. 5. 1886.

7) Deutsche med. Wochenschr. Bd. 12 S. 9, 148. 1886.

8) Dingl. pol. Journal S. 131, 259.

9) Deutsche med. Zeitung Jahrg. 1885 S. 878.

10) Das Material hierzu, wie auch einen Theil der für diese Untersuchung aufgewendeten Geldmittel verdanke ich dem Institut für Gärungsgewerbe.

Untersuchungen mit nur bis zu einem bestimmten Grade gereinigten Auszügen zu vollziehen. Zur Bereitung der Auszüge hatte ich den Hopfensamen fein zerrieben; je 300—400 g extrahirte ich 24 Stunden hindurch mit 800—1000 g Wasser, zu welch' letzterem ich stets 1—2 Tropfen Schwefelsäure oder Salzsäure mengte. Die Extraction wiederholte ich mit derselben Wasserquantität noch zwei Mal. Die gesammelten Extracte kochte ich, bei welcher Gelegenheit stets eine braune Fällung sich ausschied, welche bei Abkühlung theilweise sich auflöste. Das Filtrat wurde am Wasserbade auf ein Drittel eingedampft und mit Thierkohle entfärbt. Mit der farblosen Lösung setzte ich die Eindampfung bei 40—50° C. fort (bei höherer Temperatur wird die Lösung braun), so lange, bis beiläufig 300 g Flüssigkeit zurückblieben. Ich fügte Alkohol so lange hinzu, bis die Lösung 60 % Alkohol enthielt, worauf eine dichte, flockige Fällung entsteht, welche die wirksame Substanz enthält. Ein Theil der Fällung war im Wasser wieder löslich, der andere Theil bildete eine klebrige, weissliche Masse, welche im Wasser unlöslich ist. Die wässrige Lösung ist von stark saurer Reaction, welche man mit Soda bis zur amphoteren Reaction abstumpfen kann. Dabei zeigt sich eine kleine Trübung, aber die wirksame Substanz scheidet sich nicht aus. Das Filtrat trübt sich beim Erwärmen auf beiläufig 50° C., bei 80 bis 100° C. erscheint eine massenhafte Ca und P enthaltende organische Fällung, welche nach Abkühlung der Lösung sich vollständig löst. Die heiss filtrirte Lösung enthält das giftige Princip, enthält aber nebenbei noch mehrere neutrale Salze (Na_2SO_4 u. A.), die Trennung von den letzteren ist mir nicht gelungen. Die Lösung, bis zur Trockne eingedampft, auch dann, wenn dies bei niederer Temperatur vollzogen wird, nimmt gelbe, dann braune Farbe an, und es bleibt zuletzt eine braune, amorphe, wenig an den Geruch gekochter Milch erinnernde Substanz, welche, an die Zunge gebracht, sauer-salzigen Geschmack besitzt und den betreffenden Theil der Zunge ein wenig anästhesirt. In den für gewöhnlich gebrauchten Lösungsmitteln und in Lauge ist sie unlöslich, lösbar jedoch im Wasser und Säuren.

Ich gebrauchte zu meinen Untersuchungen die in beschriebener Weise gereinigten Lösungen und zwar in Dilutionen, dass jedem Cubikcentimeter ca. 2 g Samen entsprachen. Die nicht sterilisirte Lösung wird in kurzer Zeit trüb, und ihre Reaction mehr sauer. Die sterile Lösung trübt sich auch, wird gelblich, und verliert von ihrer Wirkung, nachdem sie einige Tage gestanden, wesswegen ich

immer nur so viel sterilisirte Auszüge bereitete, wie ich zu 1—2 Experimenten gebrauchte.

Die Wirkung des Auszugs studirte ich in erster Reihe bei Fröschen. Diese Versuchsthiere bekamen je nach der Grösse des Thieres 1—2 ccm in die Lymphsäcke. Nach Injicirung dieser Dosen waren die Thiere ein wenig unruhig, aber später war ihre Bewegung, ihr Verhalten ihrer Umgebung gegenüber und die Respiration genau dieselbe als die der als Controlthiere dienenden Frösche. Wenn man 20—30 Minuten nach der Injicirung das Herz eines auf solche Weise vergifteten Frosches mit dem Daumen neben das Sternum dislocirt, so dass man an den Hebungen der Brusthaut die Zahl der Herzschläge beobachten kann, sieht man, dass diese Zahl auf $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ Theil der normalen Zahl gesunken ist; zugleich ist ersichtlich, dass bei einigen Herzschlägen die Hebung bedeutend stärker ist als bei den übrigen, und dass solch' ein verstärkter Herzschlag längere Zeit in Anspruch nimmt. Dass diese Veränderung der Herzthätigkeit nicht der Erfolg unseres mechanischen Eingriffes, der Dislocation des Herzens ist, zeigen die Controlthiere. Die Symptome zeigen sich je nach der Intensität der Vergiftung 1—2 Stunden lang und gehen dann stufenweise zurück. Wenn wir einem mittelgrossen Frosch 4—5 ccm injiciren, so wird das Versuchsthier nach einiger Zeit matt, ist in seinen Bewegungen ungeschickt, kann später nicht mehr springen ($\frac{1}{2}$ —2 Stunden), reagirt auf schmerzhaften Eingriff (10 % ige Essigsäure) entweder gar nicht oder schwach und ist binnen 1—3 Stunden todt. Mit der Veränderung der Bewegung und Empfindung verknüpfen sich noch andere Symptome. 10—20 Minuten nach der Injection wird die Respiration oberflächlicher, nach einiger Zeit auch weniger häufig, bleibt dann zeitweise aus, das Thier zeigt 10—15 Minuten lang gar keinen Athemzug, und noch später athmet es durchaus nicht mehr. Die sichtbaren Schleimhäute sind anfangs blass, nachher cyanotisch. Die Secretion der Haut ist anfangs sehr thätig, die ganze Oberfläche des Körpers bedeckt reichlicher klebriger Schleim, späterhin trocknet die Oberfläche aus. Die Umgebung der Injectionsstelle wird stark geröthet, was um so augenscheinlicher ist, wenn die Injectionsstelle auf der Bauchseite ist. Die Erscheinungen am Herzen sind dieselben, welche ich oben erwähnt, schliesslich aber folgt auf die Abnahme der Frequenz und Energie des Herzschlags vollkommener Stillstand. In manchen Fällen kehrt der stark vergiftete Frosch in's Leben zurück,

die Symptome der Vergiftung verschwinden stufenweise, und das Thier bleibt am Leben. Dies ist der seltenere Fall.

Im Verlaufe der Vergiftung ist die Veränderung der Herzthätigkeit das Charakteristischste. Sie tritt am schnellsten auf und schon nach kleinen Dosen. Wenn wir das Sternum des Frosches so weit entfernen, dass das Herz mit dem Herzbeutel umgeben sichtbar wird, so ist es durch Adsection genügend eingehend studirbar. Je nach der Grösse des Versuchstieres, der Quantität des Auszuges und dessen Wirksamkeit sinkt 10—15 Minuten nach dem Einspritzen, in anderen Fällen erst später, die Zahl der Herzschläge auf $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ herab. Wenn die Injection z. B. in den Sacc. femoralis oder Sacc. brachialis geschehen, d. h. in einen kleinen Lymphsack, so wird die Verminderung der Herzschläge erst nach mehreren Minuten und stufenweise erfolgen. In diesem Falle tritt vor Allem Allorhythmie auf, und zwar so, dass anfangs jeder 10. bis 20., dann jeder 2.—3. Herzschlag ausbleibt. Jeder Pause folgt ein unregelmässig ablaufender Herzschlag. Die normalen Herzschläge ändern sich ebenfalls, und zwar sind sie im Anfang bedeutend kräftiger. Der Ventrikel, welcher vorher während der Systole röthlich gewesen, presst das Blut aus den Blutspalten gänzlich aus, wird somit total blass. Die Systole der Vorkammer ist auch kräftiger, presst gelegentlich mehr Blut in den Ventrikel und dehnt ihn stärker. Wenn die Vergiftung weiter vorschreitet, werden die Herzschläge bedeutend schwächer. Die unregelmässig verlaufenden Herzschläge sind sehr charakteristisch und treten entweder rasch auf in grosser Zahl, so z. B., dass innerhalb 2—3 Minuten die Zahl der Herzschläge von 44—38 auf 24—16 herabsteigt, wobei erst jeder 2. bis 3., dann jeder einzelne Herzschlag den abnormen Charakter hat, oder die abnormen Pulsationen sind, wie oben erwähnt, unter den andern regelmässig vertheilt. Denselben geht jedes Mal eine grössere Pause voraus, z. B. in einem Falle, als die Zahl der Herzschläge 12 war und unter diesen jeder vierte arhythmisch, da war die Dauer der ihm vorausgehenden Pause 8—9 Secunden, und so kamen auf die drei arhythmischen Herzschläge 30 Secunden, auf die neun normalen ebenfalls 30 Secunden. Den Eintritt des arhythmischen Herzschlages erkennen wir nicht nur an der langen Pause, sondern auch an dem Ablauf des vorangehenden Herzschlages dann, wenn die Herzschläge schon schwächer geworden sind. Es ist nämlich dann die Leerung des Ventrikels keine vollständige, vielmehr bleibt ein ziemlich grosser rother Fleck neben dem Sulcus coronarius in der linken Hälfte des

Ventrikels. Der abnorme Herzschlag dauert beiläufig zwei Mal so lange als die übrigen. Charakteristisch ist noch, dass die Füllung des Ventrikels in zwei Phasen vor sich geht. Diese Doppeldiastole kommt derart zu Stande, dass die Contraction der beiden Vorhöfe nicht gleichzeitig erfolgt, sondern erst die Contraction des rechten, dann die des linken Vorhofes. Während der bedeutenden Pause zwischen den beiden Vorhofsystolen ist der Ventrikel in halbgefülltem Zustande. Der Systole des linken Vorhofes folgt sofort die Systole des überfüllten Ventrikels, welche kräftig vor sich geht und den ganzen Blutgehalt austreibt. In vielen Fällen verursachen nicht die asynchronen Vorkammerzusammenziehungen die Doppeldiastole, sondern zwei Mal nach einander erfolgende synchrone Contractionen der Vorhöfe. Dieser Fall ist dann häufiger, wenn das Herz noch nicht ermüdet ist.

Nach Injection kleiner Dosen wird die unter den beschriebenen Symptomen auf 12—10—8 herabgesunkene Zahl der Herzschläge nach einiger Zeit wieder normal. Bei grösseren Dosen werden die Herzschläge immer weniger und weniger, bis zuletzt das Herz in Diastole stehen bleibt. Der Ventrikel unterlässt seine Thätigkeit früher als die Vorhöfe, seine Muskulatur bleibt eine Zeit lang noch reizbar. Auffallend ist weiterhin bei grossen Dosen die Veränderung der Farbe des Herzens gleichzeitig mit der Farbenänderung des Blutes. Das im Anfange rothe systolische Herz nimmt später cyanotische Farbe an.

Die Injection des Hopfensamenauszuges in den Herzbeutel verursacht dieselbe Wirkung wie die subcutane Einspritzung, nur wirken schon kleinere Dosen.

Nach direct in die Blutbahn injicirten minimalen Dosen bleibt der Ventrikel stehen, indem die Vorhöfe weiter pulsiren. Nach 1- bis 2-minütiger Pause verübt der Ventrikel noch einige kraftlose Contractionen, nach mehreren Minuten bleiben auch Sinus venosus und die Vorhöfe stehen. Die Muskulatur des Ventrikels ebenso wie die der Vorhöfe bleibt noch lange Zeit reizbar.

Die Wirkung des Auszuges ist bei mit Atropin behandelten Froschherzen dieselbe wie bei jenen, welche nicht atropinisirt wurden.

An curarisirten Fröschen wurde die Wirkung des Hopfensamenauszugs auf die Blutgefässe der Schwimmhaut studirt. Dieselben

sind anfangs ein wenig verengt, späterhin erweitern sie sich. Die Geschwindigkeit der Blutcirculation ist indess gefallen, und zwar so, dass man dem Wege der einzelnen Blutkörperchen auch bei stärkerer Vergrößerung folgen konnte.

Unter den Warmblütern gebrauchte ich zum Versuche Meer-schweinchen und Kaninchen. Von den auf das Herz der Frösche stark wirksamen Lösungen injicirte ich ihnen steigende Dosen unter die Haut. Abgesehen von der Schmerzandeutung und Aufregung, in welche das Thier nach der Einspritzung eine Zeit lang geräth, konnte ich keine anderen Symptome wahrnehmen. Auch per os gelang die Vergiftung nicht.

Nach in die Blutbahn erfolgter Injection verhältnissmässig kleiner Dosen gingen die Kaninchen dagegen zu Grunde. Die letale Dosis ist schwankend; die minimale letale Dosis war 2 ccm Auszug (entspricht 4—5 g Hopfensamen) gerechnet auf 1000 g lebenden Gewichtes. In die grosse Ohrenvene eines 2000 g schweren Kaninchens injicirte ich 5 ccm Auszug, worauf das Thier nach kurzem Schwindel mit scharfem Schrei zusammenfiel und unter allgemeinen tonisch-klonischen Krämpfen verschied. Nach den Krämpfen zeigte sich Opisthotonus und 1—2 krampfhafte Inspirationen; der Herzschlag blieb sofort aus. Weder die angewendete künstliche Respiration noch die Herzmassage konnten den Todeseintritt verhindern.

Die auf die Herzhätigkeit, Blutdruck und Respiration ausgeübte Wirkung habe ich mit den üblichen graphischen Methoden studirt. Den Blutdruck habe ich in der Art. cruralis oder carotis mit Hülfe des Gad'schen Manometers gemessen; zur Registrirung der Respiration liess ich die intrathoracischen Druckschwankungen unter Vermittlung einer passenden Oesophaguscanüle auf die rotirende Trommel aufschreiben. Die Zeitregistrirung erfolgte im 2 Secudentempo mit Hülfe einer Pendeluhr und eines kleinen Elektromagneten. Das Hopfensamenextract injicirte ich in die Vena maxillaris externa oder Jugularis unter schwachem Druck aus einer calibrierten Pipette. Die Art der Wirkung der giftigen Substanz zeigen klar folgende Versuche, die ich aus vielen als Beispiele auswähle.

Versuch.

2500 g schweres weibliches Kaninchen. Der Blutdruck in der Art. cruralis gemessen. Injection in die Jugularis. Oesophagus-Canüle.

Zeit h /		Zahl der Re- spira- tionen	Zahl der Herz- schläge	Blutdruck in mm Hg		Anmerkung
				Diastole	Systole	
11 50	normal	56 ¹⁾	236	110—150		
11 56	1,5 ccm H.-A. ²⁾	52	244	110—150		
11 58	1 " "	60	232	100—140		
12 1	1 " "	70	232	90—110—130—140		
12 3	1 " "	60	240	100—130		
12 4	1 " "	70 ³⁾	226	90—120		Zittern und kleinere Krämpfe
12 6	2 " " (zusammen 7,5 ccm).	Unter allgemeinen Krämpfen sinkt der Blutdruck auf 0, bald darauf steigt er binnen 14—16 Sekunden auf 60—40 mm Hg, nachher fällt er abermals auf 0. Der Herzschlag ist unregelmässig, nach 5—6 Sekunden ist keine Herzthätigkeit vorhanden. Die Respiration ist in Form seltener krampfhafter Inspirationen noch nach dem Ausbleiben der Herzthätigkeit wahrnehmbar. (Blutdruckcurve Fig. 2 c, Respirationcurve Fig. 1 c).				

Versuch.

3650 g schweres männliches Kaninchen. Blutdruck in der Carotis gemessen. Injection in die V. max. extern. Tracheotomie.

Zeit h /		Zahl der Herz- schläge	Blutdruck in mm Hg		Anmerkung
			Diastole	Systole	
12 1	4 ccm 1%iger Curare-Lösung, künstliche Athmung				
12 18	normal	86	90—120		
12 20	1 ccm H.-A. ²⁾	62	100—140		12h 21' schwache Krämpfe; 1 ccm 1%ige Curare
12 23	—	60	100—140		12h 39' Störung d. künstl. Athmung
12 41	—	120	80—110		
12 42	1 ccm H.-A.	120	80—110		
12 44	—	116	80—110		
12 45	1 ccm H.-A.	100	80—100—120		Störung der künstl. Respiration
12 54	1 " "	152	80—90—95—100		
12 56	1 " "	126	90—105		
12 58	1 " "	90	85—120		
1 3	2 " "	85	85—120		
1 4	2 " " (zusammen 9 ccm Hopfensamen-Auszug). Der Herzschlag bleibt stehen, der Blutdruck fällt auf 0; nach 1—2 Sekunden erholt sich das Herz, beiläufig 7 Sekunden hindurch, dann wird der Blutdruck 120 mm Hg, worauf das Herz von Neuem stehen bleibt, und der Blutdruck definitiv auf 0 sinkt.				

Versuch.

1500 g schweres männliches Kaninchen. Blutdruck in der Carotis gemessen. Injection in die V. max. externa. Tracheotomie.

1) Respirationcurve Fig. 1 a.

2) H.-A. = Hopfensamen-Auszug.

3) Respirationcurve Fig. 1 b.

Zeit h ' "		Zahl der Herz- schläge	Blutdruck ¹⁾ in mm Hg		Anmerkung
			Diastole	Systole	
11 4	4 ccm 1%ige Curarelösung, künstliche				Respiration
11 8	normal	280	80—85		Starke Traube-Hering'sche Wellen
11 14	1 ccm Lösung	276	90—95		
11 18	—	246	105—110		
11 20	1 ccm Lösung	—	—		Das Herz blieb stehen, der Blutdruck war auf 0 gefallen. Nach 22 Secunden beginnt abermals die Herzthätigkeit, der Blutdruck steigt über 120 mm Hg, später fällt er auf 85 mm Hg
11 21	—	244	85—95	90—100	
11 23	—	270	105—110		
11 28	1/2 ccm H.-A.	—	—		Nach schwachem Fallen des Blutdruckes Steigen auf 140 mm Hg. Der Druck bleibt so hoch 80 Secunden hindurch. Zahl der Herzschläge 270
11 34	1/2 " "	270	85—90	105—110	
11 38	—	270	105—110		
11 42	0,6 ccm H.-A.	—	—		Während der Dauer der Injection fällt der Blutdruck von 150 mm Hg auf 80 mm Hg, dann in 3 Secunden auf 0, bleibt 6 Secunden auf 0, steigt dann plötzlich auf 140 mm Hg, bald fällt er stufenweise auf 100 mm Hg herab. Der Herzschlag blieb 7 Secunden aus. (Fig. III)
11 48	0,6 " "	275	95—100		10 Secunden dauerndes Fallen des Blutdruckes
11 55	0,7 " "	270	95—100		Dito
12 3	0,9 " "	(zusammen 5,8 ccm Hopfensamen-Auszug). Die Traube-Hering'schen Wellen, welche bisher ausgeprägt waren, sind 5 Secunden hindurch kaum wahrnehmbar. Nach schwachen Steigen des Blutdruckes bleibt das Herz stehen, der Blutdruck fällt auf 0 (Fig. 2 a). Um 12 ^h 5' Herzmassage, das Herz erholt sich und schlägt beiläufig 120 Secunden hindurch. Der Blutdruck schwankt zwischen 80—95 mm Hg, steigt stufenweise herab. Traube-Hering'sche Wellen nicht vorhanden.			

Bei den Warmblütern ist die intensive und schnelle Entwicklung der Vergiftung auffallend. Nach Injection einer bestimmten Quantität des Auszuges bleibt das Herz stehen, und der Blutdruck fällt auf 0 herab (Fig. 2 b). Manchmal geht dem Stehenbleiben des Herzschlages eine Blutdrucksteigerung voran (Fig. II a). Wenn die Dosis keine letale war, so beginnt der Herzschlag nach einigen Secunden wieder, der Blutdruck steigt rapid sehr hoch, und kommt gradatim auf das Normale zurück (Fig. 3). Kleinere Dosen sind entweder wirkungslos auf den Herzschlag und auf den Blutdruck, oder es fällt der Blutdruck nur unbedeutend nach der Injection unmittelbar, steigt

1) Der Blutdruck auf der Höhe der Traube-Hering'schen Wellen gemessen.

aber später. Die Respiration wird nach kleineren Dosen frequenter und, wie der Vergleich von Fig. Ib mit Ia zeigt, zugleich verstärkt. Grössere Dosen bewirken mehrere krampfhaftes In- und Expirationen. Einige tiefe Inspirationen sind auch nach Beendigung der Herzthätigkeit sichtbar.

Der Wasserextract des Hopfensamens ist auch bei den Warmblütern in erster Linie Herzgift, aber wirkt gleichzeitig auf das Respirationscentrum. Die Entwicklung der Vergiftung ist sehr rasch, ebenso schnell ist aber auch die Erholung. Es scheint, dass das giftige Princip sehr bald unschädlich wird, aber dabei doch eine gewisse Accumulation vorhanden ist, oder vielleicht eine verminderte Widerstandskraft des Herzens für längere Zeit bestehen bleibt. Hierauf deutet der im Laufe der Versuche eintretende Tod nach kleinen Dosen, welche wir vorher ohne Erfolg injicirt hatten. Der Herzmuskel behält seine Reizbarkeit 1—2 Minuten lang, und auf Massage kehren die Herzschläge abermals zurück, jedoch nur auf kurze Zeit. In einem Falle war der Cornealreflex post mortem vier Minuten lang wahrnehmbar.

Zur Zeit der Untersuchungen von Dreser — welche ich in der Einleitung erwähnte —, war die α -Hopfenbittersäure noch nicht bekannt, welche seitdem von Hayduck, Lintner und Bungener aus dem Lupulin dargestellt worden ist. Da diese im Hopfen in ziemlich grosser Quantität vorkommt, war eine Prüfung ihrer toxiologischen Wirkung angezeigt, trotzdem die Lösungsverhältnisse eine praktische Bedeutung dieser Substanz von vornherein ausgeschlossen erscheinen liessen.

Prof. Dr. C. J. Lintner hatte die Güte, uns den nöthigen Stoff zu meinen Forschungen zu überlassen, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen Dank ausspreche.

Das in Farbe und Consistenz dem gelben Wachs ähnliche Material bestand aus mikroskopisch kleinen, mit wenig α -Harz verunreinigten Krystallen von α -Hopfenbittersäure. Zu meinen Versuchen bereitete ich mir stets frische Lösungen, in ähnlicher Weise wie Dreser aus der β -Hopfenbittersäure. In einigen Fällen nahm ich, um concentrirtere Lösungen zu gewinnen, 4 %igen Alkohol als Lösungsmittel. Als Versuchsthiere dienten Frösche und Kaninchen. Die Frösche starben in allen Fällen von 3—4 ccm der frisch ver-

fertigten ca. 1 ‰iger Lösung (3—4 mg). Weniger als 2 mg war niemals tödtlich; die Giftigkeit ist also erheblich geringer als die der von Dreser untersuchten β -Säure, von welcher 0,26 mg zur Tödtung ausreichten.

Die Vergiftung hatte immer gleichen Verlauf. Zur Illustrirung gebe ich folgende Beispiele:

Versuch.

Rana esculenta mittlerer Grösse, gleiches Controlthier.

- 1^h 05'. 1 ccm ca. 1 ‰iger Lösung injicirt in Sacc. cranio-dorsalis. Das Thier war nach der Injection lange Zeit unruhig.
- 1^h 40'. 2 ccm ca. 1 ‰iger Lösung injicirt in Sacc. cranio-dorsalis. Nach Injection kurze Zeit Unruhe.
- 2^h 12'. Der Frosch ist ermattet, ruht mit dem Bauche auf der Tischplatte, reagirt auf schwächere mechanische Eingriffe nicht, Respiration schwach und oberflächlich, zieht die unter dem Körper hervorgezogenen Extremitäten langsam zurück.
- 2^h 30'. Keine Respiration vorhanden, zeigt die Passivität des curarisirten Frosches, *M. gastrocnemius* mit inducirtem Strom gereizt, ist nur schwacher und langsamer Contraction fähig. Nach Entfernung des Sternum schlägt das Herz noch mit normalem Rhythmus und Frequenz, jedoch sind die Herzschläge geschwächt.
- 2^h 40'. Die Muskulatur des Körpers ist nicht reizbar. Die Zahl der schwachen Herzschläge ist auf 10 pro Minute gesunken.
- 2^h 50'. Das Herz blieb stehen, die Reizung seiner Muskulatur löst einen Herzschlag aus.
- 3^h 00'. Die Herzmuskulatur ist nicht mehr reizbar.

(Dem Controlthiere injicirte ich 1—2 ccm Na_2CO_3 -Lösung ähnlicher Concentration, wie ich zur Lösung der α -Hopfenbittersäure brauchte.)

Versuch.

Rana esculenta mittlerer Grösse. Rechter und linker Ischiadicus freipräparirt, die hintere rechte Extremität mit Ausschliessung des Nervs fest unterbunden, den linken Ischiadicus durchschnitten.

- 11^h 45'. 2 ccm ca. 1 ‰iger Lösung injicirt in Sacc. craniodorsalis.
- 12^h 45'. Keine Respiration, Muskulatur völlig erschlafft. Rechter Ischiadicus mit dem inducirten Strome gereizt, bewirkt rasche und kräftige Contractionen der Muskulatur der unterbundenen Extremität, ebenso wirkt directe Reizung der Muskulatur. Das periphere Ende des linken Ischiadicus, mit gleich starkem inducirtem Strome gereizt, löst nur langsame und geschwächte Contractionen aus, ebenso verhält sich die gesammte Rumpfmuskulatur bei directer Reizung. Auf Reizung des centralen Endes des linken Ischiadicus contrahirt sich die Muskulatur der rechten Extremität prompt.

Versuch.

Rana esculenta mittlere Grösse, ähnliches Controlthier. Auspräparirt der linke Ischiadicus, die linke hintere Extremität mit Ausschluss des Nerven unterbunden.

10^h 15'. In Sacc. tibialis $\frac{1}{2}$ ccm ca. 1 ‰ige α -Hopfenbittersäure-Lösung injicirt.

11^h 20'. Die linke hintere Extremität ist schwach, aber der Frosch kann sie noch eigenwillig bewegen. Die Muskulatur der unterbundenen Extremität ist ebenso reizbar als die Rumpfmuskulatur, ausgenommen den linken Gastrocnemius, dessen Reizbarkeit stark gesunken.

Im Verlauf der Vergiftung dominiren zwei Symptome, die Störungen der Respiration und das langsame Absterben der Rumpfmuskulatur und des Herzmuskels. Die Respiration ist anfangs frequent, indem der Frosch das Maul oftmals aufsperrt, sie wird nach einiger Zeit stufenweise schwächer, hört zuletzt auf. Indess verliert die Muskulatur von ihrem normalen Tonus und ihrer Stärke. Das Thier bleibt in ihm ungewöhnter Körperhaltung, wenn das keine Muskelkraft verlangt. Seine Bewegungen sind ungeschickt und langsam. Empfindlichkeit gesteigert, dann herabgesetzt. In der Herzthätigkeit sind die unkräftigen Contractionen auffallend. Der Herzmuskel behält seine Reizbarkeit länger als die Rumpfmuskulatur.

Kaninchen konnte ich subcutan und per os nicht vergiften. Kaninchen je von 1500 g Gewicht ertrugen per os 0,5 g und ca. 0,3 g unter die Haut gespritzt. Direct in die Blutbahn injicirt ist α -Hopfenbittersäure kein so intensives Gift wie die β -Lupulinsäure (vgl. S. 66). Bei Thieren von 1200—1500 g verursachten 16—26 ccm ca. 4 ‰iger Lösung (entspricht 64—104 mg) von der Halsvene aus letale Vergiftung. Bei Injection in eine Arterie benötigte ich 70 ccm ca. 4 ‰iger Lösung (entspricht 280 mg α -Hopfenbittersäure); der Grund hierfür liegt wahrscheinlich darin, dass das Gift, ehe es in die allgemeine Blutcirculation gelangt, aus dem Capillarsystem der betreffenden Arterien zum grossen Theil in die Gewebe übertritt. In einigen Fällen führten 10—40 mg Gift zum Tode, dann aber war die Todesursache Thrombose resp. Embolie. Die α -Hopfenbittersäure ist (vielleicht wegen des beigemengten wenigen α -Harzes?) derartiger Natur, dass sie das Blut in den Venen coagulirt, und dann kann der Tod nach verhältnissmässig kleinen Dosen eintreten. Das zu vermeiden, spülte ich die Canüle und die Vene nach der Injection mit mehreren Kubikcentimetern physiologischer Kochsalzlösung. Einmal injicirte ich in das centrale Ende der Art. cruralis mit 140—150 mm Hg

Druck, hierdurch wurde die tödtliche Emboliebildung verhindert. Einerseits vermengte sich die Lösung schnell mit bewegtem und vielem Blute, andererseits blieben die eventuell entstandenen Emboli im Capillarsystem der anderseitigen hinteren Extremität stecken. Anfangs gebrauchte ich Sodalösungen der α -Hopfenbittersäure, aber die Lösung musste schon bei $\frac{1}{2}$ —1 ‰ Gehalt sehr stark alkalisch sein. Deshalb benutzte ich, um concentrirtere Lösungen zu gewinnen, 4 ‰ Alkohol enthaltende schwach alkalische physiologische Kochsalzlösungen. Die bezeichnete Alkohollösung beeinflusst, nach den vorausgegangenen Versuchen, den Herzschlag, den Blutdruck und die Respiration nicht, wenigstens nicht derart, dass sie bei der Beurtheilung der Giftwirkung störend wirken könnte. (Mässige Erhöhung des Blutdruckes, siehe die erste Periode des folgenden Versuches.)

Versuch.

1300 g schweres männliches Kaninchen. Blutdruck in der Carotis gemessen. Injection in die Jugularis. Tracheotomie. Die Vagi auspräparirt. Die gebrauchte α -Hopfenbittersäure-Lösung ist von 3,9 ‰ Concentration, Alkohol (4 ‰) enthaltend.

Zeit h /		Zahl der Herz- schläge	Blutdruck in mm Hg		Anmerkung
			Diastole	Systole	
10 20	normal	244	75—	95	
10 35	—	240	75—	95	
10 40	3 ccm 4‰igen Alk.	250	75—	95	
10 50	5 " 4‰ " "	240	75—	95	
11 00	5 " 4‰ " "	250	70—	95	
11 15	8 " 4‰ " "	240	75—	100	
11 30	—	—	—	—	Den rechten Vagus durchschnitten.
11 40	8 ccm α -Hopfenbitters.-Lös.	250	80—	100	
11 50	8 " α - " "	222	90—	120	Die Respiration ist frequent und schnell. Kurzdauernde Convulsionen.
12 5	5 " α - " "	130	80—	100	Nach Injicirung nimmt die Zahl der Herzschläge bedeutend ab, der Blutdruck ist normal, dann den linken Vagus durchschnitten, worauf die Zahl der Herzschläge von 130 auf 270 stieg, der Blutdruck von 100 auf 120 mm Hg (Fig. 4, Taf. XIII).
		270	90—	120	
12 20	5 " α - " "	Der Tod tritt bei starker Dyspnoë rasch ein.			

Versuch.

1320 g schweres weibliches Kaninchen. Blutdruck von der Carotis gemessen. Injection in die Ven. maxillaris externa. Tracheotomie. Oesophagus-Canüle zur Registrirung der Respiration. Die gebrauchte α -Hopfenbittersäure-Lösung ist von 3,9 ‰ Concentration. Alkohol enthaltend.

Zeit h /		Zahl der Herz- schläge	Zahl der Respira- tionen	Blutdruck in mm Hg		Anmerkung
				Diastole	Systole	
11 10	normal	240	54	75—85		(Fig. 5 a).
11 15	3 ccm α -Säure	240	69	70—85		(Fig. 5 b).
11 25	5 " "	210	84	60—80		(Fig. 5 c).
11 27	—	225	114	50—80		
11 38	—	228	64	55—75		
11 45	8 ccm α -Säure	120!	80	50—70		(Fig. 6).
11 49	—	168	72	75—100		
12 00	—	174	66	50—80		
12 5	Die Respiration hört auf, das Herz schlägt bei fortgesetzten Fallen des Blutdruckes einige Zeit noch fort.					

Versuch.

1500 g schweres weibliches Kaninchen. Blutdruck von der Carotis gemessen. Injection in die Ven. maxillaris externa. Tracheotomie. Künstliche Athmung. Die gebrauchte α -Hopfenbittersäure-Lösung von 3,9‰ Concentration, Alkohol enthaltend.

Zeit h /		Zahl der Herz- schläge	Blutdruck in mm Hg Diastole Systole	Anmerkung
11 10	normal	250	75—90	Sehr starke Traube-Hering'sche Wellen
11 20	3 ccm 1%ige Curare	—	—	
11 39	—	240	80—100	
11 43	5 ccm α -Säure-Lös.	256	70—90	Die Traube-Hering'schen Wellen sind kleiner
11 45	—	258	50—70	
12 1	8 ccm α -Säure-Lös.	168!	50—75	
12 20	—	222	60—80	Traube-Hering'sche Wellen kaum wahrnehmbar
12 26	3 ccm α -Säure-Lös.	162!	60—80	
12 30	—	204	55—80	
12 40	—	162	30—55	Unter fortgesetztem Fallen des Blutdruckes und Abnehmen der Zahl der Herzschläge tritt der Tod ein.
12 41				

Versuch.

1200 g schweres weibliches Kaninchen. Blutdruck in der Carotis gemessen. Injection in dem centralen Ende der Art. cruralis unter dem Druck von 140—160 mm Hg. Tracheotomie. Oesophagus-Canüle zum Registriren der Respiration. Die gebrauchte α -Hopfenbittersäure-Lösung von 4‰ Concentration, Alkohol enthaltend.

Zeit h /		Zahl der Herz- schläge	Zahl der Respir.	Blutdruck in mm Hg		Anmerkung
				Diastole	Systole	
11 27	normal	240	48	90—100		
11 42	—	240	50	90—100		
12 0	2 ccm α -Hopfenbitters.-Lös.	248	42	80—95		

Zeit h /		Zahl der Herz- schläge	Zahl der Respir.	Blutdruck in mm Hg Diastole Systole	Anmerkung
12 07	10,3 cem α -Hopfenb.-Lös.	218	36	—	Starke Krämpfe in sämtlichen Muskeln des Körpers. Die Respiration ist intermittirend.
12 10	—	252	48	70—80	
12 16	12,75 cem α -Hopfenb.-Lös.	240	48	90—95	Die Respiration ist sehr kraftvoll.
12 21	12,55 „ α „ „	236	56	90—95	Die Respiration ist frequenter und noch kräftiger.
12 25	—	208	80	75—80	
12 32	32,2 cem α -Hopfenb.-Lös.	190	—	100—110	Die Injection dauert langsam und gleichmässig beiläufig 4 Secunden. Am Ende der Injection schwaches Zittern der gesamten Muskulatur. Die Respiration ist anfangs frequent (98), aber schwach und oberflächlich, wird später seltener und intermittirend (21), bleibt bald gänzlich aus. Der Blutdruck fällt dann gleichmässig, die Herzschläge werden rar, als der Blutdruck 20 mm war, hören die Herzschläge auch auf. Das Herz schlägt nach der Beendigung der Respiration 1½ Minute fort (Fig. 7). Die hier mit eingeführte grössere Menge Alkohol (2,8 cem Alc. absol.) hat keinen wesentlichen Antheil an den Vergiftungserscheinungen. Wolfers, welcher unter Leitung von Prof. Zuntz die Wirkungen des Alkohols studirte, injicirte in 10%iger Lösung bis zu 5 cem Alcoh. absol. ohne erhebliche Störung der Athmung oder des Herzschlags (Pflüger's Arch. Bd. 32 S. 276).

Bei den Warmblütern ist das Herz auch das ultimum moriens. Die Athmungsbewegungen enden um viele Secunden früher (Fig. 7). Im Verlaufe der Vergiftung ist die Respiration anfangs frequenter, schnell und kräftiger, später vor dem Tode schnell, frequent, aber schwach, noch später intermittirend (Fig. 8). Nach Injection nicht letaler Dosen sinkt der Blutdruck regelrecht, wird nach einiger Zeit abermals normal oder steigt eventuell auch etwas höher. Beim Todeseintritt sinkt er von der normalen Höhe binnen 3—4 Minuten mit grösster Gleichmässigkeit auf 0 (Fig. 7). Die arteriellen Druckschwankungen werden nach kleineren Dosen bedeutender, z. B. in einem Falle entsprach die normale Differenz der Systole und Diastole 10 mm Hg-Druck, nach Injicirung von 3 cem ca. 4 %iger α -Hopfenbittersäure 15 mm Hg-Druck, nach 5 cem 20 mm Hg-Druck, nach 8 cem 25—30 mm Hg-Druck. (Siehe Fig. 5 *a*, *b*, *c*, und Fig. 6, siehe ebenda die Veränderungen der Respirationcurven.) Die Zahl der Herzschläge fällt bedeutend (von 240 bis 250 auf 120 bis 162), was nicht lange Zeit dauert, binnen 60—90 Secunden erreicht sie abermals die normale Frequenz. Die letalen Dosen bewirken, dass mit dem Blutdruck die Zahl der Herzschläge gleichmässig fällt. Nach Dosen von solcher Grösse, dass die Herzschläge rar werden, verändert sich die Blutdruckcurve derart, dass der absteigende Schenkel di- oder trikot wird (Fig. 8 *d* und Fig. 9). Durchschneidung der Vagi während der durch das Gift bewirkten Pulsverlangsamung bewirkt erhebliche Zunahme der Herzschläge und Blutdrucksteigung (Fig. 5). Unmittelbar nach der Injection zeigen

sich Convulsionen, aber diese sind nur von kurzer Dauer, dem Todes-
eintritt geht meistens schwaches Zittern der Muskulatur voraus.

Die Erholung von der Vergiftung ist sehr rasch. Einzig allein
die Respiration steht längere Zeit unter der Wirkung des Giftes, und
ihr Ausbleiben verursacht den Tod des Thieres. Wird derselbe durch
künstliche Athmung verhindert, so erfolgt bei nur geringer Steigerung
der Dosis der Tod durch Herzlähmung.

Als hauptsächliche Ergebnisse dieser Untersuchung seien folgende
Punkte hervorgehoben:

1. Die physiologische Wirkung der α -Hopfenbittersäure
gleich in vielen Punkten (Erregung des Athem- und Herz-
hemmungscentrums, Athemlähmung, später Herzlähmung) der von
Dreser beschriebenen Wirkung der β -Säure, sie ist aber
insofern verschieden, als sie das Centralnervensystem weniger
stark, die peripheren Muskeln energischer angreift.
Damit im Zusammenhange ist die tödtliche Dosis der α -Säure so-
wohl bei Kalt- wie bei Warmblütern erheblich höher.

2. Der Hopfensamen enthält eine in Wasser lösliche
Substanz, welche in erster Linie ein starkes Herzgift
ist, aber auf Warmblüter nur bei directer Einführung
in die Venen wirkt. In dieser Form ist das Extract aus 4—5 g
Samen pro Kilogramm Thier tödtlich (für Kaninchen). Auf die beim
Frosch genauer verfolgten interessanten Einzelheiten der Herzwirkung
sei hier nur nochmals hingewiesen.

3. Aehnlich wie Curare sind die hier untersuchten Stoffe auch
noch in sehr grossen Dosen vom Magen her unwirksam;
sie sind aber auch bei subcutaner Injection beim Warmblüter un-
wirksam, was im Zusammenhang mit dem schnellen Abklingen der
Erscheinungen bei nicht tödtlicher intravenöser Vergiftung auf eine
rasche Zerstörung der Gifte in den Geweben hinweist. Wir müssen
aus diesen Thatsachen den Schluss ziehen, dass die giftigen Be-
standtheile des Hopfens für die Wirkung des Bieres,
in welchem sie ausserdem schon, wie Dreser gezeigt
hat, fast gänzlich in ungiftige Derivate umgewandelt
sind, nicht in Betracht kommen.

Ich halte es für meine Pflicht, den hochverehrten Herrn Prof.
Dr. N. Zuntz meinen besten Dank auszusprechen, da sein behülflicher
Rath während meinen Untersuchungen und das mir stets geschenkte
Interesse es mir ermöglichten, dass diese Arbeit zu Stande kam.
