

XIII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Dorpat.

10.

Ueber den giftigen Bestandtheil des Wasserschierlings
(*Cicuta virosa*) und seine Wirkungen; ein Beitrag zur
Kenntniss der Krampfgifte.

Von

Professor Dr. R. Boehm.

I. Darstellung und Eigenschaften des giftigen Bestandtheiles von *Cicuta virosa*.

Die chemischen Untersuchungen, welche bisher zum Zweck der Ermittlung des giftigen Bestandtheiles von *Cicuta virosa* unternommen worden sind, haben alle zu negativen oder wenigstens sehr unbestimmten Resultaten geführt. Das in der Wurzel, dem nach alter Erfahrung giftigsten Theile des Wasserschierlings, enthaltene ätherische Oel (Cicuten), ist neuerdings von van Anku^m ¹⁾ näher untersucht worden. Bezüglich der Wirkungen dieser Substanz auf den thierischen Organismus gelangte der genannte Autor zu demselben negativen Resultate, wie schon vor vielen Jahren Simon ²⁾, so dass man es nunmehr als feststehende Thatsache betrachten muss, dass dieses von einzelnen früheren Autoren für giftig gehaltene ätherische Oel an den specifischen Wirkungen der Wasserschierlingswurzel absolut keinen Antheil hat.

Die Bestrebungen van Anku^m's, ein giftiges Alkaloid aus *Cicuta virosa* zu isoliren, waren völlig erfolglos, und die Angaben

1) Journ. f. prakt. Chemie. CV. Bd. 1868. S. 151.

2) Annal. d. Chem. u. Pharmac. XXXI. Bd.

von Poley¹⁾ und Wittstein²⁾, dass man durch Destillation der frischen Wurzel resp. des Krautes der Pflanze eine flüchtige Base (Cicutin) gewinnen könne, konnte er nicht bestätigen. Durch eine grosse Reihe sorgfältiger, aber ganz fruchtloser Versuche, das Cicutagift rein darzustellen, gelangte er zu der Ueberzeugung, dass dasselbe ein harzartiger chemisch sehr indifferenter Körper sein müsse. Ganz in derselben Weise hatte sich auch bereits Simon über die Beschaffenheit des Cicutagiftes ausgesprochen.

Wenn schon demnach eine erneute Bearbeitung dieses Gegenstandes von vorneherein wenig Erfolg versprach, so erweckten doch andererseits die nähere Bekanntschaft mit den interessanten toxischen Wirkungen des Wasserschiefelings um so lebhafter den Wunsch, das Gift auch chemisch näher kennen zu lernen. Dieser Wunsch gab die Anregung zu den hier mitzutheilenden Versuchen. Auch dem Verfasser ist es nicht gelungen, einen Stoff zu isoliren, der sich durch scharf ausgeprägte chemische Charaktere auszeichnet. Wenn er trotzdem mit seinen Resultaten vor die Oeffentlichkeit tritt, geschieht dies, weil er einerseits durch eine dreijährige eingehende Beschäftigung mit dem Gegenstande die Ueberzeugung gewonnen hat, dass zunächst ohne wesentliche Fortschritte auf dem Gebiete der Chemie der Harze die Sache kaum weiter geführt werden kann, und weil doch andererseits die mit den neu dargestellten Präparaten angestellten Vergiftungsversuche dafür bürgten, dass unser Gift nur noch ganz geringe Mengen fremder Beimischungen enthalten kann.

Nachdem van Ankum bereits ausführlich über seine fehlgeschlagenen Bemühungen berichtet hat, ein Alkaloid aus dem Wasserschiefeling darzustellen, wäre es lediglich Raumverschwendung, wenn auch hier nochmals über eine ganze Serie derartiger Fehlversuche berichtet würde, die vom Verfasser in der gleichen Absicht angestellt worden sind; er beschränkt sich darauf, in aller Kürze hier seine positiven Ergebnisse mitzuthellen.

Es unterliegt kaum einem Zweifel, dass die gesuchte giftige Substanz vorwiegend in dem auf Querschnitten der frischen Wasserschiefelingswurzel in der Rindenzone und ebenso auf Querschnitten der Stengel in zierlicher Anordnung in Form hellgelber öligere Tropfen aussickernden Saftes enthalten ist, der offenbar in eigene harzführende Gefässe eingeschlossen ist. Man kann sich leicht davon überzeugen, dass dieser in Alkohol und Aether lösliche Saft in hohem

1) Arch. p. Pharmacie. II. Reihe, XVIII. Bd.

2) Anleitung zur Analyse von Pflanzen etc.

Grade die giftigen Wirkungen der Pflanze entfaltet. — Bringt man fein zerschnittene, frische Wurzeln in Wasser, so sind dieselben gelben, öligen Tropfen alsbald auf der Oberfläche des Wassers sichtbar und bilden nach einigem Schütteln mit demselben eine undurchsichtige Emulsion.

Zu den nachstehenden Versuchen wurden sowohl die Wurzeln der Herbst- als die der Sommerpflanze verwendet, und in der Wirksamkeit beider konnte kein Unterschied gefunden werden. Durch Trocknen an der Luft geht, wie schon van Ankum fand, die Giftigkeit der Wurzel nicht verloren. Doch hat der Verfasser gefunden, dass der giftige Bestandtheil stets an Wirksamkeit verliert, wenn man ihn längere Zeit einer Temperatur von 100° C. aussetzt. Da er, wie wir nach ausgedehnten Erfahrungen behaupten können, bei dieser Temperatur nicht flüchtig ist, so kann die Verminderung der Wirksamkeit wohl nur durch Zersetzungen bedingt sein. Diese leichte Zersetzlichkeit erschwert ganz besonders die Reindarstellung; denn auch alkoholische und alkalische Lösungen verlieren an Wirksamkeit, wenn man sie auf dem Wasserbade eindampft. Noch leichter und rascher zersetzt sich das Gift in wässrigen Mischungen. Es geht in erheblicher Menge in Lösung, wenn man die getrocknete oder frische Wurzel einige Zeit mit Wasser kocht. Das Anfangs klare und höchst giftige Decoct hat aber schon nach 24—48 Stunden beinahe vollständig seine Wirksamkeit verloren, während das Gift, in ätherischer oder alkoholischer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt, Jahre lang seine volle Giftigkeit behält.

Decocte frischer oder getrockneter Cicutawurzel zeigen in der Regel eine schöne Fluorescenz, die auf Zusatz geringer Mengen freien Alkalis besonders deutlich wird und auf die Anwesenheit von Umbelliferon in der Cicutawurzel hindeutet. Da man bisher das Umbelliferon nur als Product der trockenen Destillation von Umbelliferenharzen und niemals als ursprünglichen Bestandtheil der Umbelliferen beobachtet hat, so musste man daran denken, dass vielleicht dieser, bisher noch nicht auf seine Wirkung geprüfte indifferente Stoff an der Cicutawirkung einen Antheil habe. Einige Versuche, die der Verfasser mit reinem Umbelliferon an Fröschen anstellte, ergaben indessen, dass es völlig ungiftig ist.

Auch die Producte der Destillation des ätherischen Extractes von *Cicuta virosa* mit Alkalien wurden auf ihre Wirkungen untersucht. Man erhielt mehrere, bei verschiedenen Temperaturen übergehende Destillate, die aber ohne Ausnahme ungiftig waren. — Durch Berührung mit concentrirten Säuren und Alkalien wird die

Wirkung des Cicutagiftes rasch aufgehoben; verdünnte Säuren und Alkalien hingegen thun der Wirksamkeit erst nach längerer Einwirkung Eintrag.

Nachdem wir durch eine Anzahl von Versuchen gefunden hatten, dass Aether das zweckmässigste Lösungsmittel für das Cicutagift ist, wurde ein grösserer Vorrath des ätherischen Extractes zur weiteren Reindarstellung des Giftes benutzt. Circa 5,0 Kilo der getrockneten fein gepulverten Wurzel wurden im Verdrängungsapparat so lange mit erneuten Mengen Aethers extrahirt, bis letzterer beinahe farblos abfloss. Von den gesammelten ätherischen Tincturen wurde der Aether durch Destillation auf dem Wasserbade abgezogen; es hinterblieben gegen 250 Grm. eines dünnflüssigen, braunen Extractes, das schon zu 5—10 Milligramm Frösche tödtete, also den giftigen Bestandtheil schon in sehr starker Concentration enthielt. In der öligen Masse des Extractes schwammen Tropfen eines dunkel, schmutzig-grünen, an den Wänden des Gefässes haftenden Oeles. Das Extract hinterliess Fettflecken auf Papier, reagirte auffallend stark sauer, trocknete auch nach monatelangem Stehen an der Luft oder unter der Glocke der Luftpumpe nicht ein, hat den charakteristischen Geruch des Cicutens vermengt mit einem eigenthümlichen Fettgeruch und schmeckt widerlich, süsslich-bitter. Es bildet mit Wasser unfiltrirbare Emulsionen, gibt aber an kochendes Wasser erhebliche Mengen des wirksamen Stoffes ab. Längere Zeit auf dem Wasserbade erwärmt verliert es 36 pCt. seines ursprünglichen Gewichtes, offenbar in Folge der Verdunstung zurückgehaltenen Aethers und eines Theiles des in das ätherische Extract mit übergegangenen Oeles. Absoluter Alkohol löst das ätherische Extract zum grössten Theile, während geringe Mengen des oben erwähnten fetten grünen Oeles ungelöst zurückbleiben. Aus der alkoholischen Lösung des Extractes scheiden sich nachträglich noch erhebliche Mengen dieses fetten Oeles ab. Das letztere ist in Alkohol von 70 pCt. beinahe ganz unlöslich. Das ätherische Extract löst sich ausserdem in Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Methylalkohol, Benzin und Essigäther ohne Rückstand.

Nachdem es sich herausgestellt hatte, dass das mehrfach erwähnte grüne Oel völlig ungiftig sei, handelte es sich vorzüglich darum, das alkalische Extract so vollständig wie möglich von diesem Stoffe zu trennen. Zunächst versuchten wir diese Trennung durch Petroleumäther zu bewirken, welcher das fette Oel sehr leicht löst, während der harzige Theil des Extractes darin unlöslich ist. Doch war hierbei der Umstand hinderlich, dass bei Anwesenheit grösserer

Mengen des fetten Oeles und von viel Petroleumäther auch das wirksame Harz in beträchtlicher Menge in den Petroleumäther übergeht. Vor der Anwendung des Petroleumäthers muss daher möglichst viel von dem fetten Oele auf andere Weise aus dem Extracte entfernt werden. Dies liess sich durch Behandlung desselben mit 70proc. Alkohol in befriedigender Weise bewerkstelligen.

Es wurden 10,2 Grm. des Extractes mit 50 C.-C. 70proc. Alkohols übergossen und die Mischung nach energischem Schütteln an einem kalten Orte stehen gelassen. In der ursprünglich undurchsichtigen, emulsionsartigen Masse setzte sich nach mehrtägigem Stehen ein reichlicher braungrüner Bodensatz von einer ziemlich klaren, bräunlichgelben Flüssigkeit ab, die durch Filtriren völlig wasserklar erhalten und sofort zum Verdunsten unter die Glocke der Luftpumpe gebracht wurde. Der Bodensatz wurde nochmals mit Alkohol von 90 pCt. behandelt, die klare Lösung von dem ungelösten fetten Oele abgegossen und mehrere Tage kalt gestellt, wobei sich noch neue Mengen des unwirksamen Stoffes an den Wänden des Gefässes ablagerten. Die Lösung wurde schliesslich filtrirt und in der völlig klaren Tinctur auch der Rückstand der ersten mit 70proc. Alkohol erhaltenen Tinctur aufgelöst. Diese concentrirte Lösung des wirksamen Harzes wurde nun mit ihrem doppelten Volum rectificirten Petroleumäthers wiederholt so lange ausgeschüttelt, bis der Petroleumäther sich nicht mehr färbte, was nach dreimaliger Erneuerung des Petroleumäthers der Fall war. Die durch den Scheidetrichter von der Harzlösung getrennten Petroleumätherauszüge zeigten eine intensiv grünlichgelbe Färbung und hinterliessen nach dem Abdestilliren des Lösungsmittels 3,9 Grm. eines intensiv fettig riechenden, sauer reagirenden grünen Oels, aus welchem sich nach längerem Stehen undeutliche Krystalle abschieden. Die mit Petroleumäther ausgeschüttelte Harzlösung wurde unter der Luftpumpe verdunstet. Der Verdunstungsrückstand löste sich vollständig in Alkohol und Aether, liess aber nach längerem Stehen der alkoholischen Lösung noch geringe Mengen Fett ausfallen. Von diesem getrennt, verdunstet, abermals in absolutem Alkohol gelöst und verdunstet betrug der Rückstand 2,2 Grm. Das Harz stellte nun eine völlig homogene, zähflüssige, nicht trocknende, amorphe Masse dar, die sich als im höchsten Grade giftig erwies. Da es auf keine Weise gelang, davon noch unwirksame Beimischungen abzutrennen, da sich der Stoff vielmehr in allen Lösungsmitteln: Aether, Alkohol, Chloroform etc. ohne allen Rückstand auflöste, so möchten wir demselben bis auf Weiteres als dem wirksamen Bestandtheil des Wasserschiefelings

lings den Namen „Cicutoxin“¹⁾ beilegen, womit natürlich keineswegs die chemische Reinheit dieses Stoffes präsumirt werden soll.

Das so gewonnene Cicutoxin ist von hellbrauner Farbe, saurer Reaction, riecht wenig und schmeckt unangenehm bitterlich. Es scheidet auch nach langem Stehen keine Krystalle ab und löst sich ausser in den oben genannten Lösungsmitteln ziemlich reichlich in kochendem Wasser und in verdünnten Alkalien auf. Aus der Lösung in verdünnten Alkalien wird es durch Neutralisiren mit verdünnten Säuren wieder ausgeschieden, indem sich die Lösung emulsionsartig trübt. Von den Alkalien löst verdünnte Kalkmilch unter gleichzeitigem Kochen am reichlichsten. Das Gift ist auch in der alkalischen Lösung vollkommen wirksam. Verdünnte Säuren lösen gleichfalls geringe Mengen des Giftes. Das Cicutoxin tödtet Frösche in Dosen von 2—3 Milligramm und ruft schon zu 1 Milligramm bei den Thieren alle charakteristischen Symptome hervor; für Katzen beträgt die tödtliche Dosis pro Kilo Körpergewicht bei der Application per os 0,05 Grm., bei Injection in die Venen 0,007 Grm. Diese Zahlen dürften vor allem Anderen dafür sprechen, dass unser Gift nicht mehr weit von dem Zustande völliger Reinheit entfernt sein kann.

Zu einer analytischen Untersuchung des Cicutoxin fehlte es uns bis dato an Material. Man wird aber schon Angesichts der eben erwähnten Eigenschaften dieses Giftes nicht daran zweifeln können, dass es zu den Harzen und zwar zu den Weichharzen zu rechnen ist. Durch diese Erkenntniss ist uns aber — zunächst wenigstens — auch die Aussicht abgeschnitten, über die chemische Constitution dieses Körpers Aufschlüsse zu erhalten. Jedenfalls muss seine weitere Erforschung dem Chemiker von Fach überlassen werden.

Der aus der Petroleumlösung erhaltene unwirksame grüne Körper besteht zum grössten Theil aus Fettsäuren, deren nähere Bestimmung wir unterlassen haben. Geringe Mengen des wirksamen Stoffes gehen bei der oben beschriebenen Methode stets in den Petroleumätherauszug über, weil, wie oben bemerkt, das Cicutoxin selbst, wie es scheint, leicht in den fetten Substanzen löslich ist.

Der soeben beschriebenen einfachen Methode zur Darstellung des Cicutoxins bediente sich der Verfasser, erst am Schluss seiner

1) Dieser Name scheint uns deshalb dem näher liegenden „Cicutin“ vorzuziehen zu sein, weil durch ihn einerseits die Verwechslung mit Coniïn, das die Franzosen häufig auch „Cicutin“ nennen, verhütet, und ausserdem zugleich durch die Endung „toxin“ die physiologische Verwandtschaft des Giftes mit dem Pikrotoxin angedeutet wird.

Untersuchungen, nachdem fast alles Vorrathsmaterial bei verschiedenen anderen Darstellungsmethoden verbraucht war, die alle mehr oder weniger unbefriedigende Resultate gegeben hatten. Zwei dieser Methoden müssen indess hier noch kurz beschrieben werden, um zu zeigen, dass man auch durch andere Mittel ein mit dem oben beschriebenen übereinstimmendes Präparat erzielen kann.

Die eine dieser Methoden gründet sich auf die Löslichkeit des Cicutoxins in kochendem Wasser. Man kocht 3—500 Grm. der getrockneten, gröblich zerkleinerten Wurzeln in mehreren Portionen wiederholt mit destillirtem Wasser aus. Die colirten und durch schliessliches Auspressen der Wurzeln vervollständigten Decoete versetzt man noch heiss in hohen Standgefässen oder Bechergläsern, in Portionen zu je 5—800 C.-C. abgetheilt, mit ihrem $1\frac{1}{2}$ —2fachen Volumen 95 proc. Alkohols. Der dadurch entstehende voluminöse Niederschlag von in Alkohol unlöslichen Substanzen setzt sich nach 1— $1\frac{1}{2}$ tägigem Stehen ab, so dass man die hellgelbe, alkoholische Lösung bequem abgiessen kann. Der Niederschlag kann schliesslich noch durch Coliren und Auspressen von den zurückgehaltenen Mengen alkoholischer Flüssigkeit befreit werden. Die gesammten alkoholischen Lösungen, die, falls nach 1tägigem Stehen noch eine Trübung eintritt, nochmals filtrirt werden müssen, befreit man durch Destillation vom Alkohol. Es bleibt als Rückstand eine trübe, dunkelbraune Flüssigkeit, die man nun zweckmässig abermals in mehrere Portionen abtheilt und in mit gut schliessenden Stöpseln versehenen Flaschen 3 Mal mit je $\frac{3}{4}$ ihres Volums absoluten Aethers energisch ausschüttelt. Die citronengelb gefärbten ätherischen Tincturen überlässt man in Bechergläsern der freiwilligen Verdunstung oder destillirt den Aether auf dem Wasserbade ab. (Im letzteren Falle erhält man ein weniger energisch wirkendes Cicutoxin.) Der Rückstand wird mit gereinigtem Glaspulver möglichst innig verrieben und dann mit rectificirtem Petroleumäther extrahirt, wobei 30—40 pCt. des sämmtlichen durch Ausschütteln mit Aether gewonnenen Materials in Lösung gehen und nach dem Verdunsten des Petroleumäthers als mehr oder weniger schön krystallisirte, schwach gelblich gefärbte Masse zurückbleiben, die unzweifelhaft zum grössten Theile aus einer krystallinischen Fettsäure besteht. Die völlig unwirksame Masse kann durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Aether zuletzt in grossen zu Büscheln angeordneten Nadeln krystallisirt erhalten werden, ist von saurer Reaction, talgartiger Consistenz, ranzig-fettigem Geruch, in reinem Wasser unlöslich, leicht löslich in verdünnten Alkalien, Alkohol, Aether, Chloroform etc. Nach Zusatz von verdünnter Säure

zu der alkalischen Lösung scheidet sich eine gallertig seifenartige Masse ab.

Das vom Glaspulver zurückbleibende, durch Petroleumäther nicht gelöste giftige Harz wird nun in Aether oder absolutem Alkohol aufgenommen und stellt nach dem Verdunsten des Lösungsmittels eine mit dem Cicutoxin übereinstimmende Substanz dar. Dieses Cicutoxin hat nur den Geruch, den alle ätherischen und alkoholischen Extracte in gewissem Maasse besitzen, und ist vielleicht noch etwas reineres Cicutoxin als das der obigen Darstellung, weil es die geringen Mengen Cicutens nicht enthält, welche dem aus dem ätherischen Extracte dargestellten stets anhaften bleiben. Die Wirksamkeit dieses Präparates ist die gleiche wie die des Cicutoxins aus dem ätherischen Extracte.

Eine dritte Darstellung des Cicutoxins bestand darin, dass wir die gröblich zerkleinerte getrocknete Wurzel mit dem dreifachen Gewichte 70proc. Alkohols macerirten, welchem pro Liter 100 C.-C. Aetzammoniak zugefügt waren. Die Flüssigkeit wurde nach 3 tägigem Maceriren abgegossen und mit Bleiessig ausgefällt. Der auf dem Filter gesammelte ungemein voluminöse Bleiniederschlag wurde nach einmaligem Waschen mit Wasser angerührt, durch Schwefelwasserstoff zersetzt und das Schwefelblei schliesslich mit Aether oder absolutem Alkohol extrahirt. Die dadurch erhaltene Substanz stimmte sowohl in ihrer Wirkung auf den Thierkörper als auch in ihren äusseren chemischen Merkmalen mit dem alkoholischen Extract der Wurzel überein, und da keine Aussicht vorhanden war, auf diese Weise ein reines Cicutoxin zu erhalten, so wurde von der weiteren Verfolgung dieser Methode Abstand genommen. Hier geschieht derselben nur deshalb Erwähnung, um zu zeigen, dass das Cicutoxin in den Bleiessigniederschlag übergeht und daraus umgesetzt wieder gewonnen werden kann, und dass daher die Angabe van Anku m's (l. c. S. 108), dass das Gift von *Cicuta virosa* durch Metallsalze nicht gefällt werde, auf einem Irrthum beruht.

Schliesslich sollen hier noch einige Notizen über die durch die beiden ersten Methoden erzielten quantitativen Ausbeuten an reinem Cicutoxin Platz finden: In einem Versuch wurden aus 3,5 Kilo getrockneter gepulverter Wurzel (entsprechend ca. 25 Kilo frischer Wurzel) 250 Grm. ätherischen Extractes gewonnen, in welchen mindestens 50 Grm. reinen Cicutoxins enthalten sind. Der Gehalt der getrockneten Wurzel an Cicutoxin beträgt demnach ungefähr 1,5 pCt., der der frischen 0,2 pCt. In einem anderen Versuche nach der zweiten Methode gaben 200 Grm. trockener Wurzel 2,3 Grm. also

1,1 pCt. Cicutoxin, also etwas weniger als durch die erste Methode erzielt wurde. Da indessen der Giftgehalt der Pflanze sicherlich grossen Schwankungen unterliegt, so bedürfen diese Zahlen noch sehr der Prüfung durch eingehende Untersuchungen der Pflanze an anderen Orten. Wenn auch der Giftgehalt nach den Jahreszeiten vielleicht nicht sehr erheblich differirt, so haben wir doch gefunden, dass unter den während dreier Jahre gesammelten Wurzeln, die aus dem verflössenen, hier in den Ostseeprovinzen ungemein trockenen Sommer, die geringste Giftigkeit zeigten.

II. Die Wirkungen des Cicutoxins auf den thierischen Organismus.

In der grossen Mehrzahl aller bisher mit Wasserschieferling an Thieren angestellten Versuche und der beobachteten Vergiftungsfälle bei Menschen wurde die giftige Pflanze oder die daraus bereiteten Extracte in den Verdauungskanal einverleibt, und es kann somit keinem Zweifel unterliegen, dass die Resorption des Cicutoxins durch die Schleimhäute des Magens und Darmkanals bewirkt wird. Ebenso sicher ergibt sich aber aus den bisherigen Beobachtungen, dass diese Resorption vom Verdauungstractus aus relativ langsam erfolgt, indem die Vergiftungssymptome in den genauer beobachteten Fällen kaum jemals vor Ablauf von 20 Minuten, häufig aber erst mehrere Stunden nach der Vergiftung zu Tage traten. Dieses Verhältniss ergab sich auch bei unseren Versuchen mit dem ätherischen Cicutawurzelextract und dem Cicutoxin. Auch nach Einverleibung sicher tödtlicher Dosen in den Magen zeigen die Thiere wenigstens 20 Minuten lang ein vollkommen ungestörtes Wohlbefinden; erst nach dieser oder häufig nach viel längerer Zeit stellen sich die verschiedenen Vergiftungserscheinungen, allerdings dann in ziemlich rascher Aufeinanderfolge ein. Wenn frühere Beobachter nach Einführung grösserer Mengen der voluminösen frischen Wurzel oder des daraus gewonnenen Saftes schon in wenigen Minuten Salivation, Nausea und Erbrechen auftreten sahen, so erklärt sich dies sehr einfach als Folge der directen Reizung des Magens durch das Ingestum.

Auf welchem Wege und in welcher Form das in Wasser beinahe unlösliche Cicutoxin von den Schleimhäuten aus ins Blut gelangt, ob dabei die chemischen Bestandtheile der Verdauungssäfte eine Rolle spielen, konnte bis jetzt nicht ermittelt werden. Bei der unmittelbar nach dem Tode vorgenommenen Section von Thieren, welche mit tödtlichen Dosen des Extractes oder des Cicutoxins vergiftet worden sind, findet man im Magen und in den oberen Theilen des Darmkanals stets noch unzweideutig den Geruch und in den

meisten Fällen auch noch einen unresorbirten Theil des Giftes vor. Es dürfte sich daher in zweifelhaften forensischen Fällen, wenn der Magen nicht mehr die botanisch diagnosticirbaren Reste der Pflanze enthält, empfehlen, denselben und den Darmkanal mit Aether auszuwaschen; in dem Verdunstungsrückstande des Aethers werden leicht so grosse Mengen des wirksamen Stoffes enthalten sein, dass der physiologische Nachweis des Giftes durch einen Vergiftungsversuch am Frosche geführt werden kann.

Dass in der That die Resorption des Cicutoxins sehr allmählich geschieht, geht auch noch daraus hervor, dass Thiere, welche auf Einverleibung sonst tödtlicher Mengen auch nur ein einziges Mal erbrachen, — was niemals vor Ablauf von 20 Minuten der Fall war, — sich regelmässig rasch von allen Symptomen der Vergiftung erholten. Nur wenn das Erbrechen ganz ausbleibt, kann man auf die sicher tödtliche Wirkung des Giftes rechnen. Dieser günstige Einfluss des Erbrechens auf den Verlauf der Vergiftung zeigte sich auch in mehreren von früheren Autoren beobachteten Vergiftungsfällen bei Menschen.

Noch viel langsamer aber erfolgt die Resorption des Cicutoxins vom subcutanen Zellgewebe aus, es verstreichen hier bei Säugethieren regelmässig 1—2 Stunden, ehe die charakteristischen Symptome der Vergiftung eintreten. Etwas rascher tritt die Wirkung nach subcutaner Injection des Giftes in alkoholischer Lösung bei Fröschen ein.

Ueber die Resorbirbarkeit des Cicutoxins von der äusseren Haut aus haben wir selbst keine Erfahrungen gesammelt; doch sprechen für dieselbe einzelne Beobachtungen anderer Autoren. So gibt Trojanowsky¹⁾ an, dass in Esthland die Bauernjungen Fröschen den Rücken mit Scheiben der frischen Wurzel bestreichen, worauf sich nach einiger Zeit die charakteristischen klonischen Cicutakrämpfe einstellen sollen.

Am raschesten und beinahe momentan erfolgt die Wirkung, wenn man das Cicutoxin in alkalischer Lösung in die Venen eines Thieres injicirt, ein neuer Beleg dafür, dass das lange Latentbleiben der Wirkung nach Application per os oder ins subcutane Zellgewebe nur durch die langsame Resorption bedingt sein kann.

Ueber die Ausscheidungswege des Cicutoxins konnten wir trotz mehrfacher darauf gerichteter Versuche nichts ermitteln. Da in Folge der heftigen Krämpfe des ganzen Körpers der Harn sich nicht in

1) Dorpat. med. Zeitschr. 1874. V. H. 3.

der Blase ansammeln kann, sondern beständig in kleinen Mengen ausgetrieben wird, so ist es kaum möglich, während des Lebens der Thiere die zur Untersuchung erforderlichen Mengen zu sammeln, und bei den Sectionen findet man die Harnblase regelmässig leer und stark contrahirt vor. Dass auch die Ausscheidung des Giftes sehr allmählich erfolgt, geht aus der langen Dauer der einzelnen Symptome nach Vergiftung mit nicht tödtlichen Mengen, namentlich bei Fröschen, hervor, wo die Krämpfe zuweilen sogar mehrere Tage lang andauern.

Ehe wir auf die Symptomatologie der Cicutawirkung näher eingehen, muss zunächst die auch in neueren Handbüchern der Toxikologie noch vertretene Ansicht, dass dem Wasserschierling neben der narkotischen eine local irritirende Wirkung zukomme, einer kurzen Kritik unterzogen werden. Unsere Erfahrungen stimmen in diesem Punkte vollkommen mit denen Trojanowski's überein, welcher bei einer genauen Section eines der Cicutavergiftung erlegenen Selbstmörders den Magen und Darm vollkommen intact und frei von den Befunden einer toxischen Gastroenteritis vorfand.

In einer ansehnlichen Reihe von Leichenöffnungen verschiedener durch *Cicuta* getödteter Thiere (Tauben, Krähen, Hasen, Kaninchen, Katzen und Hunde) fanden wir niemals auch nur die Spur einer irritativen Gastritis oder Enteritis; die Schleimhäute zeigten nicht einmal eine vermehrte Injection ihrer Blutcapillarnetze. Das Erbrechen, dessen Beobachtung wahrscheinlich frühere Autoren zu der Statuirung einer gastroenteritischen Cicutawirkung verleitet hat, ist entweder die Folge der Ueberfüllung des Magens, vielleicht auch des durch den widerlichen Geschmack der Pflanze bedingten Ekels, oder wenn es im späteren Verlaufe der Vergiftung auftritt, ein rein nervöses Symptom, das mit localen Einwirkungen des Giftes auf die Schleimhäute nichts zu thun hat. Man dürfte daher wohl für die Folge den Wasserschierling richtiger zu den rein narkotischen Giftpflanzen zählen.

Wirkung des Cicutoxins auf Frösche.

Der Verfasser hat bereits in einer früheren Abhandlung über die Wirkung der Barytsalze (dies. Arch. III. 3. u. 4. Heft) mitgetheilt, dass die Wirkungen der *Cicuta virosa* auf Frösche eine genaue Uebereinstimmung mit denen des Pikrotoxins erkennen lassen. Es wurde dort auch ausführlicher das Prodromalstadium mit seinen charakteristischen Stellungen geschildert, das dem Ausbruch der Krampfparoxysmen vorauszugehen pflegt. Es wird daher vollständig

genügen, wenn wir hier hinzufügen, dass das Cicutoxin, in Dosen von **0,001 – 0,003 Grm.** Fröschen subcutan injicirt, nach einem Prodromalstadium von 20 Minuten bis 1½ Stunden, in welchem die Thiere die charakteristischen Stellungen der Extremitäten, die Aufblähung des Unterleibs und die Spreizung der Schwimmhäute aufs Deutlichste erkennen lassen, in heftige tonische und klonische Convulsionen verfallen, die Anfangs mit höchst intensivem Schreien verbunden, nach längerer Dauer allmählich an Intensität abnehmen und schliesslich entweder (nach sehr kleinen Dosen) mit der Erholung oder der allgemeinen Paralyse und dem Tode der Thiere endigen. Was die näheren Details des Vergiftungsbildes anlangt, so gilt hier Alles, was Röber und Heubel von den Krämpfen nach Pikrotoxinvergiftung, resp. Reizung des Krampfcentrums der Frösche mitgetheilt haben; nur in dem einen Punkte besteht eine Verschiedenheit, dass nämlich in der Cicutoxinvergiftung die Krämpfe länger andauern und auch in ihren einzelnen Momenten schärfer ausgeprägt erscheinen als bei der Pikrotoxinwirkung, bei welcher letzterer andererseits die allgemeine Paralyse des Thieres viel rascher zu erfolgen pflegt.

Die Pathogenese der Cicutakrämpfe anlangend, wurde ebenfalls bereits in der oben citirten Abhandlung gezeigt, dass dabei eine beschränkte Stelle der Medulla oblongata (das Krampfcentrum Heubel's) die Hauptrolle spielt, indem die heftigsten Krämpfe durch Durchtrennung des Markes unterhalb der unteren Spitze der Rauten-grube sofort zum Stillstand gebracht werden können. Dr. Wikszemski¹⁾, der im hiesigen pharmakologischen Institute eingehendere Studien über die Wirkung des Cicutoxins auf Frösche gemacht und seine Resultate in einer Inauguraldissertation veröffentlicht hat, stellte auch hinsichtlich des Ausgangspunktes der Cicutakrämpfe genauere Versuche an, die wir hier kurz wiedergeben.

Er suchte zu ermitteln, ob das Gehirn und die oberhalb des Krampfcentrums gelegenen Theile des Centralnervensystems bei dem Zustandekommen der Krämpfe eine Rolle spielen, und durchschnitt daher Grosshirn, Kleinhirn und Medulla oblongata an verschiedenen Stellen. Ebenso strebte er durch Durchschneidung des Rückenmarks in verschiedener Höhe über die Betheiligung desselben an den Cicutasymptomen ins Klare zu kommen. Da mehrere frühere Autoren die Erfahrung gemacht hatten, dass Frösche unmittelbar

1) Beiträge zur Kenntniss der giftigen Wirkungen des Wasserschiefelings. Inaug.-Diss. Dorpat. 1875.

nach ausgeführter Durchschneidung oder Exstirpation von Theilen des centralen Nervensystems eine Zeit lang sehr träge auf alle Reize reagiren, so wurden in den meisten Fällen die Thiere erst 12—24 Stunden nach der Operation vergiftet.

1. Exstirpation der grossen Hemisphären. Es ist nach den Versuchen von Goltz bekannt, dass die Entfernung der Hemisphären des Grosshirns bei Fröschen im Wesentlichen nur das Vermögen zu willkürlichen Locomotionen aufhebt, während die Reflexerregbarkeit vollständig erhalten bleibt und die Thiere, durch mechanische Reize veranlasst, sehr kräftige und gut coordinirte Bewegungen auszuführen im Stande sind. Wurden nun Frösche, denen das Grosshirn mit sorgfältiger Schonung der angrenzenden Theile exstirpirt worden war, mit krampferzeugenden Dosen Cicutoxin vergiftet, so traten in allen Fällen in ungefähr demselben Zeitraum wie bei unversehrten Thieren die Prodromalerscheinungen und die Krämpfe in hoher Intensität auf und waren in allen ihren Einzelheiten schön entwickelt. Im Ganzen war jedoch die Widerstandsfähigkeit derartiger Thiere bei Weitem geringer als bei normalen Fröschen. Sie verfielen nicht bloß schneller in das paralytische Stadium, sondern gingen auch nach sonst nicht tödtlichen Dosen in der Regel noch an demselben Tage zu Grunde. Man darf aber jedenfalls aus diesen Versuchen den Schluss ziehen, dass das Grosshirn bei der Erzeugung der Cicutakrämpfe unbetheiligt ist.

2. Exstirpation des Grosshirns und der angrenzenden Theile bis zu den Lobi optici. An das Grosshirn schliessen sich beim Frosche die vollständig frei liegenden Thalami optici an, sich rautenförmig zwischen die Hemisphären und die grossen kugelförmigen Lobi optici einschaltend. Löst man diesen Gehirntheil scharf an seiner unteren Grenze von den Lobi optici ab, so verhalten sich die Thiere nach der Operation nicht viel anders als nach der alleinigen Exstirpation der grossen Hemisphären. Auch hier treten die Cicutakrämpfe nach der Vergiftung noch vollständig deutlich hervor, obgleich sie unverkennbar schwächer entwickelt sind und die Frösche noch schneller zu Grunde gehen als nach der ersten Operation. Offenbar werden also auch die Thalami optici von dem Gifte nicht direct afficirt; die geringere Entwicklung der Symptome nach der Abtragung dieses Gehirntheles ist unzweideutig der schon durch die Operation allein erzeugten Schwäche der Thiere zuzuschreiben.

3. Durchtrennung der Lobi optici. Wird der Schnitt innerhalb der Lobi optici geführt, so ist die Schwäche der Thiere nach der Operation noch viel hochgradiger und in Folge dessen entwickeln

sich auch alle Cicutasymptome unvollständig und rudimentär. Indessen sind die wesentlichen Charaktere des Cicutazustandes auch hier unzweideutig genug vorhanden, so dass man wohl auch in den Lobi optici keine Centra suchen darf, welche vom Cicutoxin direct afficirt werden.

4. Derjenige Gehirntheil, welchen man beim Frosche als Kleinhirn bezeichnet, kann nicht verletzt werden, ohne die Lebensfähigkeit des Thieres in hohem Grade zu alteriren. Die Frösche gehen nach der betreffenden Operation in kurzer Zeit zu Grunde, und Cicutakrämpfe waren an ihnen niemals zu beobachten.

5. Dass indessen die vom Cicutoxin afficirten Nervencentra nicht im Kleinhirn gelegen sind, geht aus einem Versuche hervor, in welchem der Schnitt unterhalb des Kleinhirns durch den oberen Theil der Rautengrube geführt wurde. Nach der Vergiftung des betreffenden Thieres kamen alle wesentlichen Cicutoxinsymptome deutlich, wenn auch in geringer Intensität zur Beobachtung.

6. Durchschneidung des Rückenmarks unterhalb des Calamus scriptorius bedingt naturgemäss Paralyse derjenigen Muskelpartien, welche von den oberhalb des Schnittes gelegenen Nervencentren innervirt werden. Bekanntlich wird aber dabei die Reflexerregbarkeit der gelähmten Theile nicht alterirt. Die Vergiftung eines Frosches, dessen Rückenmark einige Millimeter unterhalb der Spitze des Calamus scriptorius durchtrennt ist, ruft nun ganz unverkennbare Cicutasymptome in den von der oberen Hälfte des durchtrennten Nervensystems innervirten Organen hervor. Die Thiere zeigen die charakteristischen krampfhaften Bewegungen des Kopfes und der Halsmuskeln, wie sich auch die tetanischen Contractionen der oberen Extremitäten (Betstellung) allmählich entwickeln. Auch der mehrfach erwähnte laute Schrei ist, wenn auch in geringerer Intensität, bei solchen Thieren zu beobachten, während in den unteren Extremitäten andauernd absolute Ruhe herrscht. Das Verhalten der Bauchmuskeln lässt ausserdem deutlich erkennen, dass nur die von oberhalb des Schnittes innervirten Muskeln in krampfhafte Thätigkeit verfallen. Während sich die Brustmuskeln und die obere Partie der Bauchmuskulatur in convulsivischer Thätigkeit befinden und die Luft aus den stark gefüllten Lungen auszupressen streben, bleibt die untere Hälfte der Abdominalmuskeln vollständig schlaff und wird durch die in Folge der krampfhaften Action des noch wirksamen Theiles der Bauchpresse nach unten ausweichende Lungenluft stark aufgebläht. — Die nach Rückenmarksdurchschneidung an der oben angegebenen Stelle mit Cicuta vergifteten Thiere zeigen ausserdem

folgendes bemerkenswerthe Verhalten: Während, wie oben erwähnt, unversehrte Cicutafrösche bald nach dem Sistiren der Krämpfe in allgemeine Paralyse verfallen, so dass auch durch die stärksten Reize keine Bewegungen mehr auszulösen sind, wird die Cicutoxinwirkung nach vorhergegangener Rückenmarksdurchschneidung offenbar von den Thieren in gewisser Richtung besser ertragen. Die Reflexerregbarkeit der hinteren, nicht vom Krampfe befallenen Körpertheile bleibt erhalten und die Thiere erholen sich, so weit es die gesetzte Verstümmelung erlaubt, noch nach Giftdosen, welche unverstümmelte Frösche unfehlbar paralyisirt und getödtet hätten. Daraus geht wohl hervor, dass das Rückenmark selbst direct vom Cicutoxin eben so wenig afficirt wird, als die oberhalb des Krampfcentrums gelegenen nervösen Centralorgane, und dass die rasch eintretende allgemeine Paralyse der unversehrten mit Cicutoxin vergifteten Thiere auf eine Ermüdung oder Erschöpfung des vom Krampfcentrum aus so gewaltig und langdauernd gereizten Rückenmarks zurückzuführen ist. Würde das Cicutoxin durch Vermittelung des Blutes auch auf das gesammte Rückenmark einwirken und dadurch die terminale Paralyse der Frösche hervorrufen, so wäre es nicht verständlich, warum diese Paralyse nach der Rückenmarksdurchschneidung, durch welche die Blutzufuhr zu den unterhalb des Schnittes gelegenen Theilen des Rückenmarks nicht aufgehoben wird, ausbleibt. Wir können noch hinzufügen, dass die Rückenmarksdurchschneidungen nur mit sehr unerheblichen Blutungen verbunden waren.

Was das Verhalten der übrigen Organe bei der Cicutoxinwirkung betrifft, so muss zunächst mit einigen Worten der Respiration und Herzbewegung gedacht werden. Die Athmungsbewegungen der Frösche wurden in der Regel kurze Zeit vor dem Ausbrechen der Convulsionen stark beschleunigt und während derselben vollständig sistirt. Die eigenthümlichen Störungen im Respirationsmechanismus, durch welche sowohl die enorme Auftreibung des Abdomens als auch das eigenthümliche schrille Schreien der Thiere vor und während der Krämpfe hervorgebracht werden, sind schon von Röber, der sie in gleicher Weise bei der Pikrotoxinvergiftung beobachtete, zum Gegenstand von Betrachtungen gemacht und auf centrale Vagusreizung zurückgeführt worden. Durch die bedeutend die Exspiration überwiegende Inspiration pumpt sich zunächst der Frosch die Lungen so sehr voll, dass dadurch die Aufblähung des Bauches erzeugt wird. Der Schrei entsteht, indem die in den Lungen angehäuften Luft durch die den Krampfanfall eröffnenden krampfhaften Contractionen der Bauchmuskeln durch die ebenfalls spastisch verengerte Glottis hin-

durchgetrieben wird. Dass es sich hierbei in der That um die Effecte einer Reizung der betreffenden Nervencentren handelt, ist im höchsten Grade wahrscheinlich, namentlich wenn man darauf Rücksicht nimmt, dass auch das Hemmungscentrum für die Herzbewegungen in der Medulla oblongata bei der Pikrotoxin- und Cicutoxinvergiftung in Erregung versetzt wird. Dieselben Veränderungen, welche Röber in der Pikrotoxinvergiftung an der Action des Froschherzens wahrnahm, lassen sich auch bei mit Cicutoxin vergifteten Fröschen nachweisen — Verlangsamung der Herzaction und langdauernde diastolische Stillstände während der Krämpfe. Wir werden unten darthun, dass sich auch bei Säugethieren eine centrale Reizung des Hemmungsvagus unzweideutig nachweisen lässt, und fassen hier zunächst die Wirkungen, welche Cicutoxin auf Frösche äussert, in folgenden Satz zusammen: es bewirkt durch Reizung beschränkter centraler Gebiete in der Medulla oblongata 1. heftige tonisch-klonische Krämpfe; 2. Beschleunigung, resp. Stillstand der Athmung und 3. Verlangsamung, resp. Stillstand der Herzbewegungen.

Ebenso auffallend wie die Cicutoxinsymptome mit denen der Pikrotoxinvergiftung übereinstimmen, decken sie sich auch mit den Erscheinungen, welche im Gefolge der Toxiresin- und Digitaliresin- und der *Coriamyrtin*-Vergiftung auftreten, und die jüngst von Perrier¹⁾ beschrieben worden sind. Alle diese Gifte dürften daher mit dem Barytsalze zusammen eine pharmokologisch wohlcharakterisirte Gruppe bilden, die man nicht unpassend als die der Krampfgifte bezeichnen könnte. Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, dass von giftigen Umbelliferen ausser *Cicuta virosa* auch *Oenanthe crōcata*²⁾ in diese Gruppe gehört. Es war uns leider bisher unmöglich, diese Pflanze zu erhalten, aber die Lectüre der Schilderungen von Vergiftungsfällen, welche durch sie veranlasst waren, lässt die auffallende Uebereinstimmung mit den Symptomen der Cicutoxinvergiftung nicht verkennen. Zum Schluss nur noch die Bemerkung, dass wir die Muskelwirkung, welche Perrier bei der Toxiresinvergiftung beobachtete, beim Cicutoxin nicht finden konnten. Hier blieb die directe und indirecte Muskelirritabilität noch lange Zeit nach dem Tode der Thiere erhalten.

Indem wir nun dazu übergehen, die Wirkungen des Cicutoxins auf Säugethiere zu schildern, schicken wir zunächst eine Anzahl von Versuchsprotokollen voraus, aus welchen sich ausser dem allge-

1) Dieses Archiv IV. 3.

2) Vgl. Bloc, Étude sur l'oenanthe crocata. Paris et Montpellier. 1873.

meinen Vergiftungsbilde auch die Dosis letalis für Katzen und Hunde ergibt. Es ist zu bemerken, dass die Einverleibung des Giftes in den Magen von Säugethieren am leichtesten mit Hilfe von Gelatinkapseln bewerkstelligt wird, ein Verfahren, das den grossen Vorzug bietet, dass man die Dosis bis auf Milligramme genau abgewogen ohne allen Verlust in den Magen bringt.

- Versuch 1.** Kräftige Katze von 3,5 Kilo Körpergewicht. 5. X. 75.
- 10 h 50 m Es werden dem Thiere **0,08 Grm. Cicutoxin** in 1½ C.-C. Alkohol gelöst, unter die Rückenhaut injicirt.
- 11 h 50 m Keine Wirkung. Athmung 35 in der Minute.
- 11 h 55 m Athmung etwas beschleunigt: 50 in der Minute.
- 12 h — m Athmung 56. — Lecken.
- 12 h 25 m Speichel tropft aus dem Maule ab.
- 12 h 30 m Athmung 76. Rudimentäre Zuckungen.
- 12 h 35 m Athmung 90.
- 1 h 45 m Erster heftiger Krampfanfall.
- 3 h — m Zweiter heftiger Krampfanfall.
- 3 h 20 m Sehr gesteigerte Reflexerregbarkeit; vereinzelte Zuckungen.
- 3 h 35 m Athmung 54. Einzelne Zuckungen.
- 4 h — m Zuckungen werden häufiger; lautes Schreien.
- 4 h 25 m Dritter Krampfanfall; die heftigsten klonischen Krämpfe, etwa 1 Minute andauernd; die Respiration ist während derselben sistirt; man hört das Herz bis auf einen Schritt Entfernung vom Käfig deutlich pulsiren. Aufeinanderschlagen der Kiefer; unwillkürliche Harnentleerung.
- 4 h 30 m Bei Berührung des Thieres heftige einzelne Zuckungen.
- 4 h 35 m Das Thier liegt mit ausgestreckten Extremitäten ruhig da; die Zuckungen auf äussere Reize dauern fort. Pupillen sehr weit, starke Salivation.
- 4 h 50 m Athmung wird wieder bedeutend schneller. Der Speichel trieft beständig ab; stärkeres spontanes Zucken alle 3 Sec.
- 4 h 52 m Vierter Krampfanfall. Sistiren der Athmung; aus der Entfernung hörbare Herzaction; viel Schaum vor dem Maul. Dauer des Anfalls 2½ Minuten. Puls 160.
- 5 h — m Das Thier richtet sich auf; die Zuckungen werden seltener. Am Morgen des folgenden Tages hat sich die Katze vollständig erholt.

- Versuch 2.** Dieselbe Katze, vollständig munter. 7. X. 75.
- 12 h 15 m werden dem Thiere **0,467 Grm. äther. Cicut.-Extr.** in einer Gelatinkapsel in den Magen gebracht.
- 12 h 30 m Starke Salivation; Schreien.
- 12 h 35 m Erster Krampfanfall von 2½ Minuten Dauer; nach demselben Fortdauer einzelner Zuckungen in den Extremitäten.
- 12 h 37 m Das Thier versucht zu gehen, fällt aber bald zur Erde.
- 12 h 40 m Zweiter Krampfanfall. Die Anfälle wiederholen sich von nun an alle 15 Secunden.

12 h 48 m Nach dem 13. Krampfanfalle kurze Pause mit tiefer Respiration.

1 h — m Das Thier stirbt während des 24. Krampfanfalls.

Versuch 3. Katze von 1,27 Kilo Körpergewicht. 9. X. 75.

11 h 5 m **0,095 Grm.** Extr. Cicut. aether. in einer Gelatinkapsel in den Magen.

11 h 15 m Oeffteres Lecken.

11 h 40 m Salivation, Unruhe, Erbrechen.

11 h 45 m Zweites Erbrechen.

11 h 53 m Grosse Unruhe.

11 h 57 m Defäcation.

12 h — m Das Thier hat sich wieder beruhigt. Bis zum anderen Tage keine Wirkung.

Versuch 4. Katze von 2,35 Kilo Körpergewicht. 9. X. 75.

12 h 53 m **0,270 Grm.** Extr. Cicut. aether. in einer Gelatinkapsel in den Magen.

1 h 15 m Salivation.

1 h 16 m Beschleunigte Athmung; Schreien.

1 h 20 m Heftiges Zusammenzucken.

1 h 22 m Zuckungen in den Nackenmuskeln und Ohren.

1 h 28 m 1. Krampfanfall von 1 Minute Dauer.

1 h 30 m 2. Krampfanfall; darauf kleine Pause mit tiefer Respiration.

1 h 31 m 3. Krampfanfall.

1 h 36 m 8. kolossaler Krampfanfall von 45" Dauer.

1 h 37 m 10. ungemein starke Krämpfe.

1 h 40 m 14. schwächerer Anfall.

1 h 41 m Rudimentäre Krämpfe bei einem Versuche des Thieres, sich aufzurichten; darauf sofort wieder ein starker Anfall mit Streckkrämpfen.

1 h 44 m 18. Anfall; fast gar keine Remissionen mehr.

1 h 50 m Längere Remission, worin das Thier erschöpft, tief athmend daliegt.

1 h 52 m Tod.

Versuch 5. Katze von 1,27 Kilo Körpergewicht (vgl. Versuch 3). 10. X. 75.

11 h 30 m **0,159 Grm.** Extr. Cicut. aether.

11 h 45 m Defäcation.

11 h 54 m Erste Zuckungen in den Kopfmuskeln.

11 h 57 m Heftiges Zusammenfahren und unmittelbar darauf 1. Krampfanfall von 20 Secunden; darauf Pause bis

11 h 58 m Kleinere Zuckungen der Extremitäten, namentlich bei den Versuchen des Thieres, sich von der Stelle zu bewegen.

12 h 10 m Enorm beschleunigte Athmung; Schreien.

12 h 12 m 2. Krampfanfall von 1 Minute Dauer.

12 h 13 m 3. Krampfanfall.

12 h 16 m 5. Anfall. Continuirliche Krämpfe, nur von momentanen Pausen unterbrochen bis

12 h 35 m Tod.

Versuch 6. Katze von 2,56 Kilo Körpergewicht. 10. X. 75.

12 h 15 m **0,214 Grm.** Extr. Cicut. aether.

12 h 28 m Salivation.

12 h 45 m Erbrechen.

1 h 20 m Verstärkte Reflexerregbarkeit. Von Zeit zu Zeit auch spontane Zuckungen.

1 h 23, 25 und 26 m heftiges Zusammenfahren.

2 h — m Vermehrte Reflexerregbarkeit geschwunden. Das Thier erholt sich rasch.

Versuch 7. Katze von 2,56 Kilo Körpergewicht (vgl. Versuch 6).

11. X. 75.

11 h 40 m **0,338 Grm. Cicutoxin** in einer Gelatinkapsel in den Magen.

12 h — m Schreien; Salivation; einzelne Zuckungen.

12 h 1 m 1. Krampfanfall dauert 1 Minute. Pupillen sehr eng.

12 h 7 m 5. Krampfanfall dauert 1 Minute. Heftige Beisskrämpfe. Nach dem Anfall Fortdauer der Zuckungen in den Extremitäten, bis um

12 h 15 m der Tod erfolgt.

Versuch 8. Katze von 2,75 Kilo Körpergewicht. 12. X. 75.

12 h 43 m **0,085 Grm.** Cicutoxin; bis zum anderen Tage keine Wirkung.

Versuch 9. Katze von 2,75 Kilo Körpergewicht (vgl. Versuch 8).

13. X. 75.

10 h 57 m **0,137 Grm.** Cicutoxin in einer Gelatinkapsel in den Magen.

11 h 30 m Salivation und gesteigerte Reflexerregbarkeit.

11 h 45 m Schreien; sehr beschleunigte Athmungen; heftige Zuckungen.

11 h 50 m 1. Krampfanfall. Nach demselben Fortdauer einzelner Zuckungen und enorm beschleunigte Athmung, Pupillen sehr weit.

11 h 53 m 2. kurzer Anfall mit Ueberschlagen bis

12 h 6 m 26. Anfall. Constante Zuckungen mit kurzen Krampfparoxysmen abwechselnd.

12 h 15 m Tod.

Versuch 10. Katze von 3,55 Kilo Körpergewicht. 15. X. 75.

12 h 28 m Injection von **0,22 Grm.** Extr. Cicut. aether. in 2 C.-C. Alkohol in die Vena jugularis. Schon während der Injection Krämpfe. Nach 30 Sekunden Tod.

Versuch 11. Katze von 2,6 Kilo Körpergewicht. 15. X. 75.

12 h 0 m Injection von **0,1 Grm.** Cicutoxin in die Vena jugularis. Während derselben Krämpfe und Tod.

Versuch 12. Kater von 3,85 Kilo Körpergewicht. 15. X. 75.

12 h 40 m Injection von **0,05 Grm.** Extr. Cicut. aether. in die Vena jugularis. Während der Injection ein Krampfanfall, nach demselben enorm schnelle Athmung; das Thier erholt sich aber bis

1 h 10 m 2. Injection von **0,08 Grm.** Extr. Cicut. aether. in die Vena jugularis.

1 h 29 m Es erfolgt nach dem 15. Krampfanfalle der Tod.

- Versuch 13.** Kater von 3,87 Kilo Körpergewicht. 16. X. 75.
 12 h 18 m **0,03 Grm. Cicutoxin** in die Vena jugularis. Während der Injection heftige Krämpfe.
 12 h 21, 24, 40 m starke Krampfanfälle.
 12 h 40¹/₂ m Tod.

- Versuch 14.** Hund von 6,4 Kilo Körpergewicht. 17. X. 75.
 12 h 25 m Injection von **0,045 Grm. Cicutoxin** in die Vena dorsalis pedis, wobei etwas verloren geht.
 12 h 26 m Defäcation; einzelne Zuckungen.
 12 h 27 m Abermals Defäcation.
 12 h 30 m Allgemeine Zuckungen; Salivation. Da keine eigentlichen Krämpfe eintreten, werden nun
 1 h 5 m abermals **0,045 Grm. Cicutoxin** injicirt; schon während der Injection heftiger Krampfanfall; die Krämpfe dauern continuirlich bis
 1 h 9 m Versuch des Thieres sich zu erheben.
 1 h 9 m 30" 2. Krampfanfall von 30" Dauer; darauf allgemeines Zappeln; heftige Beissbewegungen; bis
 2 h 15 m 27 einzelne Krampfanfälle, worauf in äusserster Erschöpfung der Tod erfolgt.

- Versuch 15.** Pudelhündin von 9,72 Kilo Körpergewicht. 18. X. 75.
 11 h 45 m Injection von **0,1 Grm. Cicutoxin** in die Vena dorsalis pedis; unmittelbar darauf Krampfanfall; dann Pause mit sehr tiefer Respiration.
 11 h 50 m 2. Krampfanfall; darauf Erbrechen.
 11 h 52 m Nochmals Erbrechen; desgleichen um 12 h 7 m und 9 m. Es erfolgen noch einzelne Zuckungen, doch erholt sich das Thier allmählich.

- Versuch 16.** Pudelhündin von 6,25 Kilo Körpergewicht. 21. X. 75.
 11 h 40 m Injection von **0,1 Grm. Cicutoxin** in die Vena dorsalis pedis.
 11 h 41 m Klonische Krämpfe.
 11 h 42 m 2. Anfall.
 11 h 43 m Zappeln; Versuche sich zu erheben, starke Zuckungen in den Extremitäten.
 11 h 44 m Anhaltende klonische Krämpfe ohne Sistirung der Athmung; Beissbewegungen.
 11 h 46 m Pause; tiefe, beschleunigte Athmung.
 11 h 46 m 30" 3. Krämpfe.
 11 h 48 m Vollständige Ruhe; tiefes Athmen.
 11 h 50 m 4. Krampfanfall. Die Krämpfe häufen sich von nun an und werden nur mehr durch immer kürzer werdende Pausen getrennt; um
 12 h 14 m Tod.

Aus diesen Versuchen lässt sich zunächst die Dosis letalis für Katzen mit hinreichender Genauigkeit ermitteln. Es zeigt sich, dass

von dem ätherischen Extracte sicher tödtlich wirken: a. vom Magen aus pro Kilo Katze 0,11 Grm., also für eine mittelgrosse Katze von 3 Kilo 0,33 Grm.; b. nach Injection in die Venen pro Kilo 0,021 Grm., für ein Thier von 3 Kilo also 0,06 Grm.; vom Cicutoxin sind erforderlich: a. bei der Application per os 0,05 Grm. pro Kilo (0,15 für eine Katze von 3 Kilo); b. nach Injection in die Venen 0,007 Grm. pro Kilo (0,021 Grm. für eine Katze von 3 Kilo). Wenn auch unsere Versuche nicht zahlreich genug sind, um auch die Dosis letalis für Hunde zu bestimmen, so können wir doch so viel mit Sicherheit behaupten, dass zur Tödtung von 1 Kilo Hund mehr Gift erforderlich ist als zur Tödtung von 1 Kilo Katze.

In Versuch 16. wurde eine 6,25 Kilo schwere Hündin durch Injection von 0,1 Grm. Cicutoxin in die Venen getödtet; es waren, wenn wir dies als kleinste Dose gelten lassen, also ungefähr 0,016 Grm. Cicutoxin pro Kilo Hund tödtlich. Die Wirkung des Cicutoxins ist demnach ungefähr doppelt so stark wie die des ätherischen Extractes, und zur tödtlichen Vergiftung per os ist 5mal so viel Gift erforderlich, als nach Injection in die Venen letal wirkt. Ein genauerer Vergleich der Wirksamkeit des Cicutoxins mit der des Pikrotoxins nach den über das letztere Gift in der Literatur enthaltenen Angaben ist leider nicht anzustellen, da bei den Pikrotoxinversuchen das Körpergewicht nicht berücksichtigt wurde. Orfila, Falck und Vossler¹⁾ tödteten Hunde durch Injection von 0,1, 0,08 und 0,06 Grm. Pikrotoxin in die Venen; vom Magen aus wirkten in Falck's Versuchen 0,06 Grm. bei jungen Hunden, bei Vossler 0,12 Grm. auf Katzen tödtlich, — lauter Zahlen, die im Grossen und Ganzen nicht allzuweit von den durch uns ermittelten tödtlichen Dosen des Cicutoxins abweichen.

Wir wenden uns nun zu einer kurzen Schilderung des Bildes der Cicutoxinvergiftung bei Säugethieren, woran sich einige Bemerkungen über die Wirkungen dieses Giftes auf die Kreislaufsorgane anreihen werden. In den ersten 15—30 Minuten nach Einverleibung des Giftes in den Magen sind die Thiere stets munter und verhalten sich in allen Stücken normal. In der Regel erfolgt in diesem Zeitraume ein- oder zweimal reichliche Stuhlentleerung. Nach Verlauf dieser Zeit sieht man nun zuerst, dass sich das Thier häufig die Schnauze beleckt und schnell aufeinander Schlingbewegungen ausführt, um sich den nunmehr reichlich ergossenen Speichel aus der Mundhöhle zu schaffen. Sehr bald wird aber die Salivation so stark,

1) Vgl. hierüber Husemann, Pflanzenstoffe. S. 803.

dass trotz des häufigen Schlingens der Speichel zu beiden Seiten aus dem Maule abfließt. Das Thier sitzt oder liegt nun meist ruhig, zeigt aber sichtliches, rasch sich steigernes Unbehagen. Man beobachtet von Zeit zu Zeit schon kleine Zuckungen in der Musculatur des Kopfes, bei Katzen besonders der Ohren, und sehr häufig, wenn auch nicht constant, eine beträchtlich erhöhte Reflexerregbarkeit: bei stärkeren Geräuschen, Erschütterungen des Käfigs u. s. w. heftiges Zusammenschrecken des Thieres. Eines der hervorragendsten Prodromalsymptome ist die Beschleunigung und Vertiefung der Athembewegungen. Die Thiere respiriren zuletzt mit geöffnetem Maul so rasch, dass man die Frequenz kaum mehr durch Zählen ermitteln kann. Es zeigt sich ferner eine von Secunde zu Secunde wachsende Unruhe; die Thiere gehen laut schreiend und nach einem Schlupfwinkel oder Ausweg suchend im Käfig hin und her, offenbar von grosser Angst getrieben und häufig in ihren Bewegungen durch plötzliche krampfartige Erschütterungen des ganzen Körpers gebannt, bis sie endlich der erste ausgebildete Krampfanfall plötzlich und mit aller Macht zu Boden schleudert. Die Krämpfe befallen alle willkürlichen Muskeln des Körpers und sind sowohl tonische als klonische. Während die Kiefermuskeln in ununterbrochenen Beisskrämpfen die Kiefer mit solcher Schnelligkeit gegeneinander schlagen, dass der reichlich secernirte Speichel in wenigen Secunden zu feinem Schaum geschlagen wird, wird der Kopf durch tonische Krämpfe der Nackenmuskeln stark nach oben und hinten gezogen und die vorderen Extremitäten in starrem Streckkrampf gerade ausgestreckt. Die hinteren Extremitäten, auch zuweilen anfangs von einem kurzen Streckkrampf befallen, gerathen alsbald in alternirende, zappelnde Bewegungen. Der ganze Rumpf des Thieres erscheint in der Regel durch überwiegenden tonischen Krampf der Flexoren der Wirbelsäule gekrümmt. Die vor dem Ausbruch des Paroxysmus unzählbar frequente Athmung sistirt auf der Höhe des Anfalls in Folge von Tetanus des Zwerchfelles, der Harn wird durch die mächtigen Contractionen der Bauchmuskeln in hohem Strahle ausgetrieben und der Herzschlag ist so sehr verstärkt, dass man das Herz, ohne das Ohr in die Nähe des Thieres zu bringen, ja auf 1—2 Schritte Entfernung vom Käfig deutlich schlagen hört. So dauert nun der Krampfanfall, nur von momentanen Remissionen unterbrochen und in buntem Wechsel der bald da, bald dort im Muskelsystem überwiegenden Krämpfe $\frac{1}{2}$ —2 Minuten an, bis die erste längere Krampfpause eintritt, in welcher das erschöpfte Thier tief athmend und sonst wie gelähmt in der Seitenlage verharret. Es kommt vor, dass es sich

nach kurzer Zeit wieder erhebt und mit sichtlich ungetrübtem Sensorium nach irgend einem Schlupfwinkel zu gelangen strebt. Dabei ist der Gang äusserst schwankend und unsicher und nach wenigen Schritten schon wird das Thier von neuen plötzlichen Zuckungen zu Boden geworfen. Die Erhöhung der Reflexerregbarkeit ist nun aufs Prägnanteste ausgebildet, und man kann namentlich durch Geräusche schnell hintereinander heftige allgemeine Zuckungen des Körpers auslösen. Nur diese erste krampffreie Pause ist nach Vergiftung mit tödtlichen Dosen von einigermaßen längerer Dauer; nach ihr fallen die Thiere meistens von einem Krampfparoxysmus in den anderen und kommen zwischen den Anfällen kaum auf einige Sekunden zu sich, bis sie endlich aufs Aeusserste erschöpft in Folge der mangelhaften Respiration, welche nur in den kurzen, krampffreien Pausen möglich ist, unter krampfhafter Streckung aller Muskeln und Dilatation der Pupillen ad maximum zu Grunde gehen. Das paroxysmenweise Auftreten der Krämpfe ist viel prägnanter ausgebildet, wenn man die Thiere mit kleineren, nicht letalen Dosen vergiftet (vgl. Vers. 1.). Dann sind die einzelnen Anfälle durch längere Pausen von einander geschieden, in welchen sich die Thiere zuweilen ziemlich frei zu bewegen im Stande sind. Indessen ist ihr Gang auch hier stets auffallend unsicher und schwankend. Bei solchen Versuchen ist auch in der Regel die Steigerung der Reflexerregbarkeit in den krampffreien Perioden am schönsten zu beobachten. Gibt man ganz kleine Dosen oder tritt innerhalb der ersten 20 Minuten nach der Vergiftung Erbrechen ein, so bildet sich eine mehr rudimentäre Vergiftung aus, wobei entweder nur ein einziger Krampfanfall eintritt oder das Thier überhaupt nur von kurzen, stossartigen Zuckungen des ganzen Körpers — wie durch einen starken elektrischen Schlag getroffen — befallen wird. Auch in solchen rudimentären Vergiftungen ist die Reflexerregbarkeit nicht selten beträchtlich gesteigert. Innerhalb 24 Stunden sind aber alle Symptome geschwunden. Das Verhalten der Pupille während der Anfälle und im übrigen Verlauf der Vergiftung ist kein constantes. Man sieht die Pupillē ebenso häufig auf der Höhe des Anfalles extrem verengert als stark erweitert.

Die eben geschilderte Symptomenfolge war im Wesentlichen bei allen von uns benutzten Versuchsthieren (Hunden, Katzen, Kaninchen, Hasen, Krähen, Tauben) die gleiche. Kleinere Thiere überschlagen sich in den Anfällen häufiger als grosse; namentlich Vögel werden durch die Krämpfe der Flugmuskeln auf das Heftigste umhergeschleudert. Es ist noch zu erwähnen, dass bei Hunden die Re-

spiration während der Anfälle nicht so dauernd sistirt wird wie bei Katzen und Kaninchen, und dass die Hunde überhaupt viel langsamer zu Grunde gehen als alle anderen Thiere. Die Symptomatologie nach Injection des Giftes in eine Vene weicht nur insofern von der eben beschriebenen ab, als die Krampfanfälle hier schon während der Injection zu beginnen pflegen. Nach Injection sehr grosser Dosen geht das Thier meistens sofort im ersten Krampfparoxysmus durch Respirationsstillstand zu Grunde.

Die Sectionsbefunde sind durchweg negative, wenn man von der Blutfüllung einzelner Organe absieht, worauf, wie wir glauben, da der Tod ein rein asphyktischer ist, kein grosses Gewicht zu legen ist.

Das geschilderte Vergiftungsbild entspricht genau demjenigen der Pikrotoxinvergiftung, wie es von Falek, Röber u. A. geschildert worden ist, und es ist kaum zu bezweifeln, dass die Krämpfe auch hier durch den Einfluss des Giftes auf gewisse Centralorgane in der Medulla oblongata zu Stande kommen. Es erschien uns nun sehr wünschenswerth, durch Versuche an curarisirten Thieren Aufschluss darüber zu erhalten, ob ausser den Krampfcentren nicht auch andere Bezirke des centralen Nervensystems durch das Gift afficirt werden. Dass Pikrotoxin auch auf die Centra der Respiration und des Hemmungsvagus einwirkt, hat Röber bereits auch für Kaninchen erwiesen. Durch die Versuche von Sigmund Meyer¹⁾ wissen wir, dass ein anderes, allerdings wesentlich verschieden wirkendes Krampfgift, das Strychnin, neben seiner reflexsteigernden krampferzeugenden Action auch vasomotorische Centra afficirt und dadurch eine hochgradige Steigerung des arteriellen Druckes bedingt, die wegfällt, wenn das Halsmark der Thiere durchschnitten wird. Auch bei der Strychninvergiftung ist eine von den Krämpfen unabhängige, durch centrale Vagusreizung bedingte Pulsverlangsamung zu constatiren. Nach dieser Richtung haben wir auch Cicutoxin und Pikrotoxin untersucht und sind zu ganz entschiedenem Resultaten gelangt. Zunächst folgen hier zwei Protokolle von Versuchen, wo bei schwach curarisirten Katzen der Einfluss von verschiedenen Dosen Cicutoxin resp. Pikrotoxin auf Blutdruck und Pulsfrequenz genau beobachtet wurde.

Versuch 17. Starke Katze von 3,4 Kilo Gewicht. Tracheotomie, Carotis und Vena jugul. mit Canülen versehen; 0,01 Grm. Curare in die Vena jugularis injicirt.

1) Wiener Sitz.-Ber. Novbr. 1871. Bd. LXIV.

Min.	Zeit: Sec.	Puls in 10 Sec.	Mitteldruck in 10 Sec.	Bemerkungen.
0	0—10	41	170	
	51—60	41	170	
1	0—10	40	170	
	51—60*	40	180	* 1' 54" Injection von 0,005 Grm. Cicutoxin in die Vena jugularis. Von 1' 56"—1' 59" steigt der Druck von 170 auf 200 Mm. geht aber bis 1' 60" wieder auf 170 Mm. zurück.
2	0—10	41	168	
	11—20	38	168	
	21—30	39	172	
	31—40	34	182	
	41—50	36	175	
	51—60	39	175	
4	0—10	34	178	
	11—20	35	174	
	21—30	35	176	
	31—40	35	176	
	41—50*	37	150	* 4' 44" Inject. von 0,01 Grm. Cicutoxin. Der Blutdruck sinkt von 4' 46" bis 4' 50" von 180 auf 114 Mm. und steigt von da allmählich wieder an.
	51—60	31	124	
5	0—10	26	150	
	11—20	28	176	
	21—30	30	184	
	31—40	26	187	Schwache Zuckungen in den Extremitäten.
	41—50	27	184	
	51—60	29	184	Beobachtungspause von 3 Minuten.
9	0—10	26	170	Die einzelnen Pulse bedeutend kräftiger als früher.
	11—20	26	170	
	21—30	26	170	
	31—40	26	170	
	51—60	26	170	Da die Zuckungen in den Extremitäten häufiger werden, wird noch 0,01 Grm. Curare injicirt.
10	0—10	26	170	
	51—60	33	148	
13	0—10	31	148	
	11—20	31	144	13' 15" Inj. von 0,015 Grm. Cicutoxin.
	21—30	32	116	
	31—40	40	140	Leichte Zuckungen der Extremitäten; enorme Schwankungen des Blutdruckes, in Folge dessen die einzelnen Pulse auf der Curve nicht zu unterscheiden sind.

Zeit:		Puls in 10 Sec.	Mitteldruck in 10 Sec.	Bemerkungen.
Min.	Sec.			
13	41—50	—	160	
	51—60	—	130	
14	0—10	—	133	
	11—20	—	170	
	21—30	—	200	
	41—50	44	225	
	51—60	41	244	
15	0—10	41	230	
	11—20	48	240	Sehr bedeutende Druckschwankungen, in Folge deren der sehr beschleunigte Puls auf der Curve nicht zum Ausdruck gelangt.
	21—30	?	230	
	31—40	?	230	
	41—50	—	230	
	51—60	—	230	
16	21—30	50	230	
	31—40	51	240	
	41—50	47	230	
	51—60	?	220	1. Minute Stillstand des Kymographion, während dessen Mitteldruck = 200 Mm.
18	0—10	37	195	do. Mitteldruck = 180 Mm.
20	0—10	32	175	do. „ = 170 „
22	0—10	29	175	do. „ = 190 „
24	0—10	34	208	
	11—20	34	208	
	21—30	36	208	
	31—40	38	224	
	41—50	42	224	
	51—60	41	207	
	25	0—10	36	204
	51—60	37	194	2 Min. Stillstand des Kymographion; während dessen Mitteldruck = 190.
28	0—10	26	190	
	21—30	28	186	28' 21" Inj. von 0,02 Grm. Cicutoxin.
	31—40	27	146	
	41—50	29	129	
	51—60	?	158	
29	0—10	—	170	
	11—20	—	200	
	21—30	32	220	
	31—40	38	224	
	41—50	34	230	
	51—60	41	238	Von nun an sehr constanter Druck und sehr regelmässiger Puls.
30	0—10	43	236	
	11—20	45	236	

Zeit:		Puls in	Mitteldruck	Bemerkungen.
Min.	Sec.	10 Sec.	in 10 Sec.	
30	21—30	43	236	2 Min. Stillstand des Kymographion; während dessen Mitteldruck = 190.
	51—60	44	220	
33	0—10	30	180	1 Min. Stillstand des Kymographion; während dessen Mitteldruck = 160.
35	0—10	24	150	35' 30" Durchschneidung des N. vag. sin.
	21—30	29	164	
	31—40	29	166	
	51—60	31	176	
36	11—20	34	196	36' 15" Durchschneid. d. N. vag. dexter.
	21—30	43	210	
	31—40	45	208	
	41—50	44	200	
42	0—10	45	192	Tödtung des Thieres durch eine sehr grosse Dosis Cicutoxin.

Versuch 18. Katze von 3,8 Kilo Gewicht. Tracheotomie. Vena jugularis und Carotis mit Canülen versehen. 0,01 Grm. Curare.

Zeit:		Puls in	Mitteldruck	Bemerkungen.
Min.	Sec.	10 Sec.	in 10 Sec.	
0	0—10	33	132	0' 22" 0,01 Grm. Cicutoxin injicirt.
	11—20	32	140	
	21—30	33	140	
	31—40	32	136	
	41—50	34	146	
	51—60	33	140	
1	0—10	33	140	2' 40" Inj. von 0,015 Grm. Cicutoxin.
	11—20	34	166	
	21—30	32	188	
	31—40	31	190	
	41—50	30	194	
	51—60	28	160	
2	0—10	34	156	2' 40" Inj. von 0,015 Grm. Cicutoxin.
	11—20	34	156	
	21—30	37	144	
	31—40	34	150	
	41—50	34	146	
	51—60	32	136	
3	0—10	33	130	
	11—20	37	170	
	21—30	36	212	
	31—40	35	240	
	41—50	52	236	
	51—60	?	230	
4	0—10	53	226	
	11—20	59	220	
	21—30	51	220	

Zeit:		Puls in 10 Sec.	Mitteldruck in 10 Sec.	Bemerkungen.
Min.	Sec.			
4	31—40	50	216	
	41—50	51	216	
	51—60	52	216	
5	0—10	45	220	
	51—60	56	226	
6	0—10	53	210	
	51—60	?	224	6 Min. lang Stillstand des Kymographion.
12	0—10	48	200	
	21—30	46	200	5 Min. Stillstand des Kymographion
18	0—10	40	180	
	21—30	40	188	18' 24" 0,01 Grm. Curare.
	51—60	44	176	
19	0—10	40	170	
	31—40	37	170	Noch 0,01 Grm. Curare.
	51—60	36	150	
21	0—10	33	110	
	51—60	33	110	0,015 Grm. Cicutoxin.
22	0—10	34	110	
	51—60	38	154	Der Versuch wird unterbrochen; die Wirkung der letzten Dosis Cicutoxin offenbar bedeutend schwächer als die der früheren.

Versuch 19. Katze von 3,5 Kilo Gewicht. Anordnung wie bei Versuch 17 und 18.

Zeit:		Puls in 10 Sec.	Mitteldruck in 10 Sec.	Bemerkungen.
Min.	Sec.			
0	1—10	39	180	
	51—60	38	180	
1	0—10	40	180	1' 0" Inj. von 0,025 Grm. Pikrotoxin.
	11—20	37	186	
	21—30	38	186	
	51—60	36	190	1 Min. Stillstand des Kymographion; während dessen Mitteldruck = 210.
3	0—10	35	220	
	51—60	33	214	1 Min. Stillstand des Kymographion; während dessen Mitteldruck = 200. Kurz nachher steigt der Druck plötzlich so sehr, dass der Schreiber den Rand des Papiere übersteigt. Neue Pause von 2 Minuten.
7	0—10	31	224	
	51—60	29	224	
8	0—10	27	220	
	51—60	24	220	1 Min. Stillstand des Kymographion; während dessen Mitteldruck = 220.
10	0—10	26	226	

Min.	Zeit: Sec.	Puls in 10 Sec.	Mitteldruck in 10 Sec.	Bemerkungen.
10	51—60	19	190	10' 35" Inj. von 0,05 Grm. Pikrotoxin.
11	0—10	19	240	
	11—20	40	260	
	21—30	44	290	
	31—40	46	300	Grosse Constanz von Blutdruck und Pulsfrequenz, welche für die ganze Minute betragen: Puls 268 (44 in 10") Mitteldruck = 270. " 252 " " " = 260. Nach " weiteren 2 Min. werden " noch 0,075 Grm. Pikrotoxin injicirt.
16	0—10	40	240	
	51—60	40	240	
17	0—10	37	230	
19	0—10	35	216	
21	0—10	35	205	
23	0—10	33	200	
25	0—10	32	180	
	51—60	35	182	
29	0—10	32	190	Das Thier, da weitere Pikrotoxingaben keine wesentliche Wirkung mehr erzielen, durch Erstickung getödtet.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass kleine Dosen sowohl von Cicutoxin als auch von Pikrotoxin bei schwach curarisirten Katzen eine Herabsetzung der Pulsfrequenz um 15—50 pCt. bewirken. Diese Verlangsamung des Pulses bringt eine beträchtliche Vergrößerung der einzelnen Pulswellen mit sich und erreicht nicht unmittelbar, sondern erst einige Minuten nach der Giftinjection ihr Maximum, auf dem sie dann ziemlich lange verharret. Der Blutdruck erleidet durch diese Giftdosen keine auffallende Veränderung, zeigt aber vielmehr eine Neigung zum Steigen als zum Sinken.

Grössere oder wiederholte kleinere Gaben beider Gifte erzeugen dagegen eine hochgradige Beschleunigung des Pulses von 17—76 pCt. der ursprünglichen Frequenz mit gleichzeitiger, ebenfalls sehr bedeutender Steigerung des Blutdruckes (um 28—66 pCt. des vor der Vergiftung vorhandenen Mitteldruckes). Auch diese letzteren Wirkungen, die rasch nach der Injection der betreffenden Giftmenge auf ihr Maximum sich erheben, sind von längerer Dauer. Mit der allmählichen Verminderung des enorm gesteigerten Blutdruckes geht auch die Pulsfrequenz allmählich auf ihren ursprünglichen Werth, ja sogar unter denselben zurück. Neue Giftinjectionen bedingen nun nur noch ein-, höchstens zweimal analoge Veränderungen von Puls und Blutdruck; fernerhin bleiben entweder, wie in dem mitgetheilten

Pikrotoxinversuche, die weiteren Injectionen ganz erfolglos, oder sie setzen dem Leben des Thieres durch rasches Sinken des Blutdruckes bis zur Nulllinie ein Ende.

Die Erklärung der pulsverlangsamenden Wirkung kleiner Gift-dosen ist nicht schwierig. Es lässt sich leicht zeigen, dass dabei eine centrale Vagusreizung im Spiele ist; denn bei Thieren, deren Vagi vor der Vergiftung am Halse durchschnitten wurden, erzeugen sowohl kleine als auch grössere Dosen sofort und ohne vorausgehende Verlangsamung eine deutliche Beschleunigung der Pulsfrequenz, wie dies aus nachstehendem Protokolle zur Genüge ersichtlich ist.

Versuch 20. Katze von 2,7 Kilo Gewicht. Anordnung wie bei Versuch 19, ausserdem wurden vor der Vergiftung beide Vagi am Halse durchtrennt.

Min.	Zeit: Sec.	Puls in 10 Sec.	Mitteldruck in 10 Sec.	Bemerkungen.
0	0—10	48	124	
	51—60	48	130	
1	0—10	50	130	1' 2" Injection 0,005 Grm. Cicutoxin.
	11—20	51	130	
	21—30	48	132	
	31—40	52	130	
	51—60	51	136	1 Min. Pause, während welcher Mitteldruck = 134. Da in den hinteren Extremitäten leichte Zuckungen auftreten, erhält das Thier noch 0,01 Grm. Curare, worauf Puls und Blutdruck erheblich absinken.
2	51—60	38	130	
3	0—10	40	120	Injection von 0,01 Grm. Cicutoxin.
	11—20	40	112	
	21—30	40	120	
	51—60	43	170	3 Minuten Pause.
8	0—10	43	200	5 Minuten Pause.
14	0—10	40	160	Injection von 0,015 Grm. Cicutoxin.
	11—20	42	150	
	21—30	44	186	
	31—40	47	192	
	51—60	47	205	
15	0—10	?	210	
	51—60	47	202	Nach 15 Minuten, innerhalb welcher der Blutdruck auf 150 Mm. Hg gesunken war, während die Pulsfrequenz sich constant auf 47 hielt, werden noch 0,02 Grm. Cicutoxin injicirt, worauf aber keine sichtliche Wirkung mehr folgt. Der Versuch wird unterbrochen.

Nicht so einfach wie die durch kleine Dosen Cicutoxin oder Pikrotoxin verursachte Pulsverlangsamung lässt sich die nach Injection grösserer Dosen beobachtete Beschleunigung des Pulses erklären. Es muss hier zunächst noch erwähnt werden, dass wir das geschilderte Verhalten nicht blos an Katzen, sondern auch in mehreren Versuchen an Kaninchen constatirt haben. Es lag am nächsten zu vermuthen, dass das durch kleine Dosen gereizte Vaguscentrum durch grössere Dosen gelähmt werde, die Pulsbeschleunigung also analog wie nach Vagusdurchschneidung, durch den Wegfall der centralen Hemmungen zu Stande komme. Gegen diese Vermuthung erheben sich aber zwei gewichtige Bedenken. In Versuch 18 haben wir, nachdem die durch wiederholte Injection grösserer Cicutoxindosen erzeugte langdauernde Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung wieder bedeutend nachgelassen hatten, die beiden Vagi durchschnitten; alsbald stieg der Druck aufs Neue von 166 auf 200 Mm. und die Pulsfrequenz von 29 auf 45 Schläge in 10 Secunden. Daraus erhellt, dass das Vaguscentrum durch die vorausgegangenen Gifteinjectionen nicht nur nicht gelähmt war, sondern sich vielmehr trotz der langen Versuchsdauer noch in starker Erregung befand. Wir können freilich nicht entscheiden, ob es nicht doch während der Phase des hohen Druckes und der gesteigerten Pulsfrequenz vorübergehend gelähmt war; aber wir können noch hinzufügen, dass es schon deshalb höchst unwahrscheinlich ist, dass diese fragliche Lähmung die alleinige Ursache der Pulsbeschleunigung war, weil die letztere eine viel hochgradigere war, als sie jemals nach einfacher Vagusdurchschneidung, resp. Elimination der centralen Hemmungseinflüsse beobachtet wurde. Wir glauben daher, dass man unter allen Umständen die Annahme einer Reizung accelerirender Herznerven zur Erklärung der Pulsbeschleunigung wird herbeiziehen müssen; es bleibt aber auch dann noch zweifelhaft, ob diese Reizung direct vom Gift auf die Centra der accelerirenden Nerven, oder indirect durch den enorm gesteigerten Blutdruck auf eben dieselben Centra ausgeübt wird. Versuche von Knoll¹⁾ und von Nawrocky²⁾ sprechen allerdings gegen die früher von Bezold behauptete Abhängigkeit der Zahl der Herzschläge von der Höhe des Blutdruckes. Nichts destoweniger müssen wir hier auf den auffallenden Parallelismus aufmerksam machen, der sich bei einer Reihe von Vergiftungen zwischen Höhe der Pulsfrequenz und des Blutdruckes constatiren lässt. Er findet sich nicht

1) Wiener Sitz.-Ber. math. physikal. Cl. 1872. Juli.

2) Beiträge zur Anat. u. Physiol. C. Ludwig's Jubel-Bd. 1875.

nur bei der Cicutoxin- und Pikrotoxinvergiftung, sondern ebenso auch bei der Ammoniak-, Baryt- und Delphininwirkung, wo man ausnahmslos nach bestimmten Dosen neben einem enorm hohen Druck eine ausserordentlich rasche Pulsfrequenz beobachtet, wie wir sie überhaupt niemals mit niederem Blutdruck einhergehen sahen. Vielleicht ist in all diesen Fällen doch die lange andauernde, allgemeine Arterienverengung ein Moment, das nicht ohne Einfluss auf die Frequenz der Herzschläge bleibt, und es ist jedenfalls zu berücksichtigen, dass so andauernde und enorme Blutdrucksteigerungen, wie durch die genannten Gifte, wo der Mitteldruck oft Minuten lang zwischen 200 — 300 Mm. Hg schwankt, durch Aortencompression, Halsmarkreizung und Injectionen von Flüssigkeiten ins Gefässsystem nicht bewerkstelligt werden können. Wenn wir daher auch über die Ursache der in der Pikrotoxin- und Cicutoxinvergiftung beobachteten Pulsbeschleunigung uns noch nicht bestimmt aussprechen dürfen, so gelang es uns doch, nachzuweisen, dass die Blutdrucksteigerung durch Reizung vasomotorischer Centra in der Medulla oblongata bedingt ist. In mehreren Versuchen, wo vor der Vergiftung das Halsmark vollständig durchschnitten war, rief das nachträglich eingespritzte Cicutoxin keine oder doch nur eine höchst unbedeutende Blutdrucksteigerung hervor. In dieser Beziehung verhalten sich demnach Strychnin- und Cicutoxin- resp. Pikrotoxinvergiftung analog, während, wie in anderen Abhandlungen gezeigt wurde, Ammoniaksalze, Barytsalze und Delphinin den Blutdruck auch noch nach durchtrenntem Halsmark enorm in die Höhe treiben.

Der Wirkungsbezirk des Cicutoxin und Pikrotoxin liegt also, wie alle Versuche von uns und unseren Vorgängern lehren, offenbar in der Medulla oblongata: Krämpfe, Respirationsbeschleunigung, resp. Stillstand, Blutdrucksteigerung und Vagusreizung sind die hervorstechendsten Erscheinungen, welche alle auf Affection von im verlängerten Mark gelegenen Nervencentren zurückzuführen sind. Dass Rückenmark und Grosshirn bei der Vergiftung mit den genannten Stoffen gar nicht oder nur secundär betroffen werden, geht namentlich aus den Froschversuchen zur Evidenz hervor, kann aber, wie begreiflich, bei Säugethieren nicht mit der gleichen Schärfe experimentell nachgewiesen werden.

Dorpat, Ende November 1875.