

XV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

3.

Ueber die Wirkungen des Apomorphins am Säugethier und am Frosch.

Von

Dr. Erich Harnack,

Assistent an dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie an der Universität Strassburg.

Die wissenschaftliche Untersuchung von Substanzen, welche bei ihrer Einführung in den thierischen Organismus die Functionen desselben in bestimmter Weise zu verändern im Stande sind, und nicht minder auch die praktische Erfahrung lehrt uns eine bedeutende Anzahl von Stoffen kennen, deren Wirkung auf den Körper des Thieres auch in einem eintretenden Erbrechen ihre Aeussderung findet. Dennoch legen wir nur verhältnissmässig Wenigen derselben den Namen eines „Brechmittels“ bei. Der Grund hierfür liegt darin, dass dieser Begriff ein rein praktisch empirischer, theoretisch durchaus nicht näher zu präcisirender ist; denn wollte man sagen, dass man als „Brechmittel“ diejenigen Substanzen bezeichnet, als deren hauptsächlichste Folge ihrer Wirkung auf den Körper das Erbrechen und die mit demselben verbundenen consecutiven Veränderungen gewisser Körperfunktionen zu bezeichnen sind, so trifft diese Begriffsbestimmung bei den meisten der bekannten „Brechmittel“ nicht zu: denn dem Tartarus stibiatus, dem Emetin, den Kupfer- und Zinksalzen kommen ausserdem noch so wesentliche, so eingreifende Wirkungen auf verschiedene Theile des thierischen Organismus zu, dass wir das Erbrechen vielleicht wohl als die am meisten in die Augen fallende, aber gewiss nicht als die hervorragendste Folge ihrer Wirkung auf den Körper bezeichnen dürfen.

In dem Apomorphin glaubte man endlich ein „Brechmittel“ *καὶ ἐξοχὴν* gefunden zu haben, indem es nach den bisher vorliegenden Untersuchungen als feststehend angenommen werden musste, dass abgesehen von den durch den Brechact selbst bewirkten Affectionen eine nennenswerthe Nebenwirkung auf den Organismus durch das Apomorphin nicht ausgeübt würde. Von praktischen Gesichtspunkten aus betrachtet, war diese Annahme auch eine durchaus richtige, indem man es in praxi stets mit dem Menschen, welcher die Fähigkeit zu erbrechen bekanntlich im hohen Maasse besitzt, zu thun hat, und bei diesem in der That ausser dem Brechact und seinen Folgen keine bedeutendere Affection der Körperfunktionen eintritt. Aehnlich verhält es sich bei anderen leicht erbrechenden Säugethieren, z. B. beim Hunde.

Dieser sicher stehenden Thatsache gegenüber sollen nun die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass das Apomorphin auf gewisse Körpertheile bestimmter Thiere in so intensiver Weise einwirkt, dass der Name „Brechmittel“ auch ihm nur im beschränkten Sinne zugesprochen werden darf.

Ueber die das Apomorphin betreffenden historischen und literarischen Daten aus den ersten Jahren nach seiner Entdeckung dürfen wir uns um so schneller hinwegsetzen, als dieselben in erschöpfender Weise in der Arbeit von Siebert*) mitgetheilt sind. Siebert, welcher unter der Leitung von Schmiedeberg arbeitete, war der Erste, der über das pharmakologische Verhalten dieses interessanten Körpers eingehendere Studien anstellte und namentlich die Bedeutung des Apomorphins als Emeticum kennen und schätzen lehrte. Der Siebert'schen Arbeit folgten noch einige Mittheilungen über das Apomorphin, welche entweder die chemischen Verhältnisse dieses Stoffes**), oder die Resultate seiner praktischen Anwendung betrafen.***) Seine pharmakologische Bedeutung schien

*) V. Siebert, Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Apomorphins. Inaug.-Dissert. Dorpat 1871 und Wagner's Archiv für Heilkunde. XII. 1871. S. 522 ff.

**) Vgl. Neues Repertorium f. Pharmacie, herausgeg. von Buchner. XXI. Heft 6. 1872. S. 366 ff.

***) Riegel und Böhm, Untersuchungen über die brechenerregende Wirkung des Apomorphins in physiologischer und therapeutischer Beziehung. (Deutsches Archiv f. klinische Medicin. IX. 211—239.)

M. Loeb, Ueber den Gebrauch des Apomorphins als Brechmittel. (Berl. klinische Wochenschrift 1872. 400.)

A. Mörz, Beiträge für praktische Verwendung des salzsauren Apomorphins. (Prager Vierteljahrsschrift für praktische Heilkunde. 1872. XXIX. 3. Bd. S. 76. 84.)

zunächst damit erschöpft zu sein: der durch das Apomorphin hervorgerufene Brechact afficirte gewisse Functionen des Körpers in gleicher Weise, wie ein durch irgend ein anderes „Brechmittel“ bedingtes Erbrechen, und es hatte vor den bekannten Emeticis nur die Schnelligkeit und Sicherheit seiner Wirkung, sowie die ungemein bequeme Art der Application auf dem Wege der subcutanen Injectionen voraus. Die Pharmakopöe war um ein Mittel reicher geworden und zwar dieses Mal um ein eminent praktisches, aber die Anwendung blieb trotzdem bisher eine ziemlich beschränkte und wurde beinahe mehr als ein klinisches Experiment angesehen; das Mittel war noch nicht ganz in die Mode gekommen und der Praktiker griff im Allgemeinen doch noch lieber zu der alterprobten Ipecacuanha und dem Tartarus stibiatus; der nicht geringe Preis und der Umstand, dass für die Anwendung von Brechmitteln am Krankenbett gegenwärtig nur noch wenige Indicationen existiren, mag zum Theil auch der Grund für die im Ganzen spärliche Anwendung des Apomorphins gewesen sein.

Weitere Untersuchungen über die pharmakologische Bedeutung des Mittels sind meines Wissens seit der Arbeit von Siebert nur noch von Quehl*) unter Köhler's Leitung* angestellt worden. Derselbe konnte die von Siebert gemachten Beobachtungen sämmtlich bestätigen, erweiterte dieselben aber insofern, als er ein Mal mit sehr grossen Dosen Apomorphin am Hunde experimentirte, ferner die Grösse der wirksamen Dosen bei verschiedenen Applicationsstellen feststellte und endlich Untersuchungen über die Wirkung des Apomorphins auf nervöse und musculöse Apparate vornahm. Letztere sämmtlich mit negativem Resultat. Er kommt zu dem Schlusse, dass das Apomorphin denen des Morphins diametral entgegengesetzte Wirkungen besitzt.

Dennoch musste es sehr wünschenswerth erscheinen, über die Wirkungen des Apomorphins noch nähere Aufschlüsse zu erhalten: einmal um unsere Kenntnisse über den Brechact und die Brechmittel überhaupt zu erweitern und sodann, weil die betreffs der Apomorphinwirkung an Katzen und, nach Application grösserer Dosen, auch an Hunden gemachten Erfahrungen darauf hindeuten, dass dem Apomorphin, abgesehen von der brechenerregenden Wirkung, noch andere Einwirkungen auf den thierischen Organismus zukämen. Endlich musste eine Ergründung der Frage, in welchem Verhältniss die Apomorphinwirkung zu der des Morphins stehe, von hoher Bedeutung sein.

Siebert, auf dessen Arbeit wir wiederholentlich zurückkommen

*) L. Quehl, Ueber die physiologischen Wirkungen des Apomorphins. Inaug.-Diss. Halle 1872.

werden, hat nur an Thieren experimentirt, die überhaupt erbrechen können und konnte dabei constatiren, dass dem durch das Apomorphin erzeugten Brechacte Veränderungen gewisser Körperfunctionen in gleicher Weise, wie bei jedem anderweitig hervorgerufenen Erbrechen, folgen. Dies ist beim Menschen, beim Hunde und bei der Katze der Fall. Bei Fröschen hat er keine Brechwirkung und, wie eine kurze Notiz in seiner Arbeit ersehen lässt, überhaupt keine Wirkung erzielen können. Dagegen traten nach grösseren Dosen, die er Hunden und Katzen applicirte, gewisse Nebenwirkungen auf, die dem Verfasser unwesentlich zu sein scheinen, die jedoch nach unsern Versuchen, wie sich ergeben wird, eine grössere Bedeutung gewinnen.

Unsere Untersuchungsmethode war im Allgemeinen eine derartige, dass wir die Wirkungen des Apomorphins theils an Thieren, die nicht erbrechen können oder doch, wie die Frösche, durch Apomorphin nicht zum Erbrechen zu bringen sind, theils an solchen beobachteten, die zwar erbrechen können, die wir jedoch unter solche Verhältnisse brachten, dass der Eintritt von Brechbewegungen nicht erfolgen konnte.

Abgesehen von dem Studium der Wirkungen, welche das Apomorphin auf den thierischen Körper ausübt, verfolgte unsere Arbeit jedoch noch einen andern Zweck, welcher mehr auf allgemein physiologischem Gebiete liegt. Wir stellten uns nämlich die Erörterung der Frage zur Aufgabe, in welcher Weise die das Erbrechen begleitende Steigerung der Pulsfrequenz zu Stande kommt, von welchen Momenten dieselbe bedingt ist. Die Resultate unserer über diesen Gegenstand angestellten Versuche beziehen sich allerdings ausschliesslich auf den durch Apomorphin hervorgerufenen Brechact; allein aus näher zu erörternden Gründen glauben wir zu einer Verallgemeinerung derselben berechtigt zu sein. Es sei uns gestattet, zuvörderst auf diesen Punkt näher einzugehen, um sodann unsere Beobachtungen, die wir in Bezug auf die Apomorphinwirkung am Kaninchen, am Hunde und am Frosche gemacht, mitzutheilen und endlich die von dem Apomorphin ausgeübten Wirkungen übersichtlich zusammenzufassen.

I.

Das Verhalten der Pulsfrequenz und des Blutdruckes während des von dem Apomorphin erzeugten Brechactes.

Nachdem von Ackermann*) durch Versuche, die sich an einige schon früher über diesen Gegenstand von verschiedenen Seiten an-

*) Ackermann, Beobachtungen über einige physiologische Wirkungen der wichtigsten Emetica. Rostock 1856.

gestellte Untersuchungen anschliessen, sicher gestellt worden, dass jeder Eintritt von Brechbewegungen, durch welches Mittel auch dieselben hervorgerufen werden, eine bedeutende Steigerung der Pulsfrequenz zur Folge hat, darf mit Sicherheit angenommen werden, dass wir es hier nicht mit der specifischen Wirkung irgend eines „Brechmittels“, sondern mit einer Folge des Brechmittels an sich zu thun haben. Es spricht dafür einmal der Umstand, dass alle sogenannten Emetica, so verschiedener Art sie auch sein mögen, in dieser Hinsicht in gleichem Sinne wirken, sodann, dass auch bei Brechbewegungen, die durch irgend welche andere Einwirkung hervorgerufen werden, die nämliche Erscheinung sich beobachten lässt, und endlich, dass bei Darreichung eines Brechmittels, falls demselben nicht noch eine specifische Einwirkung auf das Herz zukommt, diese Pulsbeschleunigung ausbleibt, wenn der Eintritt von Brechbewegungen durch irgend welche Verhältnisse behindert ist. Auch für den durch das Apomorphin bedingten Brechact ist jene bedeutende Zunahme der Pulsfrequenz durch Siebert bestätigt worden.

Es liegt auf der Hand, dass es von nicht geringem Interesse sein muss, zu erüiren, durch welche Vorgänge die Beschleunigung der Herzaction beim Erbrechen bedingt wird, oder genauer, ob dieselbe einem Nachlass des Vagustonus oder einer Reizung des herzbeschleunigenden Apparates ihre Entstehung verdankt.

Wir benutzten zu unsern Versuchen über diesen Gegenstand Hunde. An diesem Thiere wurden die anatomischen und physiologischen Verhältnisse der herzbeschleunigenden Nerven von Schmiedeberg*) näher untersucht, nachdem dieselben am Kaninchen schon zuvor bekannt waren. Der Effect einer Reizung dieses Nerven documentirt sich in einer Zunahme der Pulsfrequenz ohne gleichzeitige Veränderung des Blutdruckes, während bekanntlich ein Nachlass des Vagustonus von einer Steigerung des Blutdruckes begleitet ist. Für die experimentelle Entscheidung der oben aufgeworfenen Frage musste somit das Verhalten des Blutdruckes das Kriterium abgeben.

Auch über die Wirkung des Brechacts auf den Blutdruck sind bereits zahlreiche Untersuchungen angestellt worden, jedoch, wie es scheint, sämmtlich mit negativem Resultat. Es musste als eine sehr auffallende Thatsache erscheinen, dass bei sämmtlichen Blutdruckversuchen, welche bisher mit Brechmitteln angestellt wurden,

*) Schmiedeberg, Ueber die Innervationsverhältnisse des Hundeherzens. (Berichte der kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissenschaften. 1871.)

niemals ein Eintritt von Brechbewegungen beobachtet wurde, und in Folge dessen auch die Veränderungen der Pulsfrequenz wegfielen. Wir können zur Bestätigung des Gesagten auf die Arbeit von Duckworth*) über die Ipecacuanha, von Siebert und von Quehl**) über das Apomorphin beispielsweise hindeuten. Aehnlich verhält es sich mit der Arbeit von Grimm***) über den Tartarus stibiatus, bei welcher es sich allerdings nicht um Blutdruck-, sondern um Respirationsversuche handelt. Ferner machte Lüttich†) bei seinen Studien über den Mechanismus des Brechacts die Erfahrung, dass das Apomorphin kein Erbrechen hervorrief, wenn er die Thiere, um operative Eingriffe vorzunehmen, in die Rückenlage gebracht hatte. Bei allen diesen Versuchen ist die Behandlung des Thieres die gleiche: das Versuchsthier wird geknebelt und in der Rückenlage aufgespannt. Es lag daher der Gedanke nahe, dass es die Lage oder die Behandlung des Thieres, wahrscheinlich die erstere sei, welche das Eintreten von Brechbewegungen verhinderte. Wir mussten daher, geleitet durch die von den Experimentatoren bei Blutdruckversuchen mit Brechmitteln gemachten Erfahrungen bei Anstellung unserer Versuche in anderer Weise zu Werke gehen, d. h. dieselben in aufrecht stehender Position des nicht geknebelten Thieres ausführen. Die unten folgenden Resultate unserer Versuche werden zeigen, dass in einer solchen Stellung, wie zu erwarten war, der Eintritt von Brechbewegungen und nicht minder auch die Entleerung des Mageninhalts ungehindert von Statten geht. Es kann daher kaum mehr daran gezweifelt werden, dass die Lage des Versuchstieres der Grund war, weshalb bei den bisher mit Brechmitteln angestellten Blutdruckversuchen kein Erbrechen eintrat. Auf die nämliche Ursache ist aber jedenfalls auch die Meinungsdivergenz betreffs der Frage zurückzuführen, ob nach Durchschneidung der Vagi bei Hunden durch Apomorphin Erbrechen eintritt, oder nicht. Siebert, der nach geschehener Vagusdurchschneidung die Thiere in Freiheit setzte, beobachtete den Eintritt von Brechbewegungen; Quehl, aus dessen Arbeit hervorzugehen scheint, dass die Thiere

*) Dyce-Duckworth, Observations upon the action of Ipecacuanha and its alkaloid Emetia. Part II. (St. Bartholomew's Hospital Reports. Vol. VII.)

**) Quehl, a. a. O. Derselbe gibt zwar bei dem von ihm angestellten Blutdruckversuche nicht sicher an, ob Erbrechen eintrat oder nicht, aber wir glauben, aus dem auf S. 33 der Arbeit Gesagten auf letztere Annahme schliessen zu können.

***) A. Grimm, Experimentelle Untersuchungen über den Brechact. (Pflüger's Archiv. 1871. IV. 4, 5. S. 205.)

†) B. Lüttich, Ueber den Mechanismus des Brechacts, insbesondere über die Betheiligung des Oesophagus. Kiel 1873.

bei den Versuchen gefesselt in der Rückenlage gehalten wurden (genaue Angaben darüber vermissen wir leider in der Arbeit), beobachtete das Gegentheil; Riegel machte die gleiche Erfahrung wie Siebert.

Die Art und Weise der Befestigung des Thieres bei unseren Experimenten war folgende:

Auf einen festen Tisch wurden zwei starke cylindrische Eisenstäbe von etwa 70 Cm. Höhe in einer Entfernung von ca. 60—70 Cm. vertical stehend eingeschraubt. An jedem derselben befand sich eine verstellbare, in jeder Lage mittelst einer Schraube leicht zu befestigende Doppelhülse, in deren horizontal stehenden Ring mittelst eines verschiebbaren durch eine Schraube zu fixirenden eisernen Stabes eine Schraubenklemme angebracht war. In die letztgenannten Klemmen beider Eisenstäbe wurde nun ein fester cylindrischer Holzstab, welcher etwa 75 Cm. Länge und $3\frac{1}{2}$ Cm. Durchmesser hatte, fest eingeklemmt. Derselbe befand sich demnach in horizontaler Richtung über dem Tische und seine Höhe von der Tischplatte konnte je nach der Grösse des Versuchsthieres beliebig verändert werden. An diesen Holzstab wurde nunmehr das Thier mittelst zweier über den Rumpf desselben weglaufender breiter Gurten derart in aufrechter Stellung befestigt, dass die Beine gerade noch die Tischplatte berührten; der Hund stand demnach völlig aufrecht und konnte doch nur verhältnissmässig wenig Bewegungen ausführen. Der Kopf des Thieres wurde während des Versuches leicht mit der Hand fixirt. Von den Versuchen, welche wir auf diese Weise anstellten, misslangen zwei, indem die Hunde durch einige kräftige zerrende Bewegungen sich die Canüle aus der Carotis herausrissen. Später ereignete sich jedoch dieser Fall nicht mehr, nachdem wir die Thiere schon einige Tage vorher daran gewöhnt hatten, in dieser Lage sich ruhig zu verhalten.

Selbstverständlich war bereits ehe das Thier zum Versuche derart befestigt wurde, die Carotis blossgelegt und eine Canüle in dieselbe eingeführt worden. Die letztere wurde nunmehr mittelst einer mit Kochsalzlösung gefüllten Bleiröhre mit einem Quecksilbermanometer verbunden, dessen Schwimmer die Höhe des Blutdruckes sowie die Pulse auf die rotirende Trommel eines Ludwig'schen Kymographions neuester Construction aufzeichnete. An demselben war ausserdem eine Abscissenfeder angebracht worden, welche zugleich durch leichte Ausschläge auf der Abscissenlinie die Secunden angab, da sie mit Hülfe eines Hebels an einen Elektromagneten befestigt war. Der Strom wurde durch ein Grove'sches Element erzeugt und von den Pendelschlägen einer Secundenuhr mit Hülfe eines sehr einfach construirten Instrumentes unterbrochen.

Das Apomorphin, welches wir zu allen unseren Versuchen fast ausschliesslich benutzten, stammte von Merck in Darmstadt; später haben wir auch einzelne Versuche mit einem Präparat von Marquardt in Bonn angestellt. Beide Präparate standen sich in Güte und an Sicherheit der Wirkung ziemlich gleich. Die salzsaure Verbindung, welche wir allein benutzten, löste sich in kaltem Wasser

langsam, sehr schnell hingegen in leicht erwärmtem; die Lösung wurde bereits nach einigen Stunden schön grün, ohne an Wirksamkeit zu verlieren: ja wir beobachteten sogar eine nicht minder sichere Wirkung von einer Lösung, welche bereits ein Jahr lang in einem leicht verschlossenen Glase gestanden und eine intensiv schwarzgrüne Farbe angenommen hatte. Auch Quehl gibt bereits das Nämliche an in Bezug auf das Präparat, mit welchem er gearbeitet, nennt jedoch die Bezugsquelle desselben nicht. Dagegen stimmen alle früheren Forscher, die mit dem englischen Präparat (von Macfarlan) gearbeitet haben, darin überein, dass die Lösung mit der Farbenveränderung auch zum Theil ihre Wirksamkeit einbüsse. Es scheint das in der That ein Mangel des englischen Präparates zu sein, der dem Merck'schen nicht anhaftet. Die geringe Haltbarkeit des englischen Präparates veranlasste Blaser*) Versuche darüber anzustellen, welches einer Apomorphinlösung zugesetzte Mittel die Haltbarkeit derselben am meisten zu erhöhen im Stande wäre, und er gibt an, im einfachen Zuckersyrup ein solches gefunden zu haben. Ein derartiges Zusatzmittel dürfte für das gegenwärtige deutsche Präparat somit überflüssig sein.

Nachdem wir die Wirksamkeit unseres Präparates an einem Hunde erprobt hatten (die subcutane Injection von 0,0005 bis 0,001 bewirkte nach 2 Minuten heftiges wiederholtes Erbrechen), schritten wir zu unsern Versuchen. Wir stellten zunächst einen Probeversuch mit einem Hunde, der in der oben angegebenen Art befestigt wurde, an und konnten constatiren, dass das Thier in dieser Lage sich während des ganzen Versuches völlig ruhig verhielt und das Erbrechen ungehindert eintrat.

I. Versuchreihe.

1. Versuch. 16. XII. 73. Kleiner schwarzer Hund. Die linke Carotis wird freigelegt und in dieselbe eine Canüle eingebunden. Das Thier wird sodann auf die oben beschriebene Art befestigt.

Zeit.	Blutdruck in Mm. Hg.	Mittel:	Pulse in 10 Sec.	Mittel:
11 h. 30 m. Beginn d. Versuchs. Vor der Injection:	168 166 163	166	19 21 22 ^{3/4}	21
11 h 31 m Injection von 0,001 Apom. subcutan am linken Oberschenkel.				

*) H. Blaser, Ueber die Haltbarkeit der Apomorphinlösung. (Wagner's Archiv f. Heilkunde. 1873. XIII. S. 272 ff.)

Zeit.	Blutdruck in Mm. Hg.	Mittel:	Pulse in 10 Sec.	Mittel:
Nach der Injection:				
0 m. 10 sec.	162		23	
" " 20 "	161		21	
" " 60 "	161		26	
1 " 10 "	162		23 ¹ / ₂	
2 " 20 "	158		32	
" " 50 "	161		39	
" " 60 "	168		42	
3 " 10 "	169		39	
" " 20 "	166		36	
Gleich darauf Erbrechen. Pause von 7 Minuten.				
11 h 41 m	138		28	
	140	139	23 ¹ / ₂	25 ³ / ₄ .
11 h 42 m Injection von 0,003 Apom. subcutan.				
Nach der Injection:				
0 m. 10 sec.	141		24 ³ / ₄	
" " 20 "	143		23	
1 " 20 "	140		25 ¹ / ₂	
2 " 50 "	136		30	
" " 60 "	140		32	
3 " 10 "	140	139 ¹ / ₂	35	
" " 20 "	142		37	
Gleich darauf Erbrechen.				

Das Thier verhielt sich während des ganzen Versuches vollständig ruhig und brauchte kaum noch mit den Händen fixirt zu werden.

Ergebniss: Kurz vor dem Eintritt des durch Apomorphin hervorgerufenen Brechactes erleidet die Pulsfrequenz eine erhebliche Steigerung (das erste Mal um 78 %, das zweite Mal um 30 %), während der Blutdruck keine nennenswerthen Veränderungen zeigt (166 : 164¹/₂; 139 : 139¹/₂).

Es stimmt dieses Ergebniss vollständig mit dem Erfolg einer Reizung der herzbeschleunigenden Nerven überein, und es dürfte schon nach diesem Versuche angenommen werden, dass die dem Brechact vorangehende Pulsbeschleunigung nicht auf einen Nachlass in dem Einfluss der herzhemmenden Nerven zurückzuführen ist.

Um jedoch die Frage noch sicherer zur Entscheidung zu bringen und jeden Zweifel zu beseitigen, stellten wir nachstehende Versuche an, bei welchen die Endigungen der herzhemmenden Fasern im Herzen vor Application des Apomorphins durch Atropin gelähmt wurden.

2. Versuch. 21. XI. 73. Kleine weisse Hündin. Das Thier wird mit den Händen auf einem Tisch fixirt und die Frequenz des Herzschlages durch die aufgelegte Hand gezählt.

Z e i t.	Pulsfrequenz in 25 Secunden.
3 h 40 m Beginn des Versuches.	
Vor der Injection:	25 (constant)
3 „ 43 „ subcutane Injection von 0,001 Atropin. sulphur.	
3 „ 47 „	52 } Zuwachs
„ „ 49 „	52 (constant) } 108 %.
„ „ 50 „ Injection von 0,001 Apomorph.	
„ „ 52 „	57 (Erbrechen) } Zuwachs
„ „ 55 „	55 } 10 %.
„ „ 57 „	57 (Erbrechen) }

Ergebniss: Die durch 0,001 Atropin um 108 % gesteigerte Pulsfrequenz erfährt durch den Eintritt des Brechactes nach Injection von 0,001 Apomorphin noch eine weitere Steigerung um 10 %.

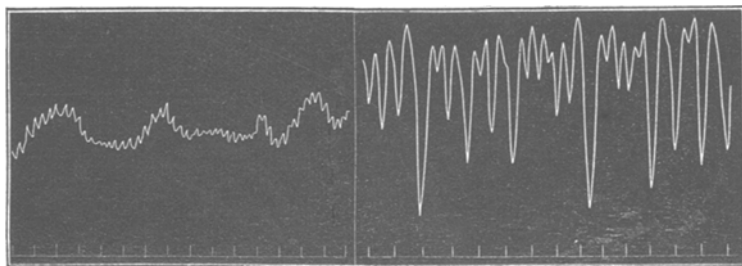
3. Versuch. Kleiner schwarzer Hund. Linke Carotis freigelegt (wie Versuch 1.)

Z e i t.	Blutdruck in Mm. Hg.	Mittel:	Pulse in 10 Sec.	Mittel:
11 h 16 m Beginn d. Versuches.				
Vor der Injection:	157 157 —*) 157	157	19 19 1/2 19 20	19 1/4
11 h 17 m. subc. Inj. von 0,004 Apom.				
Während derselben:	— 150		19 1/2 22	
Nach der Injection:				
0 m 10 sec.	—		19	
„ „ 20 „	149		19	
„ „ 30 „	148		20	
„ „ 40 „	—		16 1/2	
„ „ 50 „	—		20	
„ „ 60 „	149		22	
1 „ 10 „	146		26	
„ „ 20 „	147	143	26	28 3/4
„ „ 30 „	—		26	Mittelzuwachs
„ „ 40 „	143		27	49 %.
„ „ 50 „	138		30	Maximal-
„ „ 60 „	134*)		36	zuwachs 90 %.
2 „ 30 „	147		36	
Gleich darauf Erbrechen.				
Pause von 20 Minuten.				

*) Vgl. die umstehenden Curven.

Zeit.	Blutdruck in Mm. Hg.	Mittel:	Pulse in 10 Sec.	Mittel:
11 h 39 m Injection von 0,001 Atropin sulphur.				
12 h	145*) 144 144 143	144	34 ^{1/2} 34 ^{3/4} 35 34 ^{1/2}	34 ^{3/4}
12 h 1 m Injection von 0,003 Apom.				
Nach der Injection:				
0 m 40 sec.	143		34	
1 " 30 "	144		35 ^{1/2}	
2 " 10 "	140		36	
" " 50 "	141		35 ^{1/2}	
" " 60 "	142		37	
3 " 20 "	142	141 ^{1/2}	40	39.
" " 30 "	142		40	Mittelzuwachs
" " 40 "	140		39 ^{1/2}	12 %.
Gleich darauf Erbrechen.				
Nach dem Erbrechen:				
1 m	147		38	
2 "	146		36 ^{1/2}	
3 "	142		35 ^{1/2}	
4 "	136		35 ^{1/2}	
5 "	137		35	
6 "	134		35	

Der Versuch wird noch etwa 20 Minuten weiter geführt; in dieser Zeit bleibt der Puls constant zwischen 32 und 33, während der Blutdruck allmählich bis auf 120 Mm. sinkt. Während des ganzen Versuches, der etwa 1¹/₄ Stunde dauerte, blieb das Thier völlig ruhig.



Blutdruck = 126.
Pulse in 15 Sec. = 50.
Kurz vor dem Erbrechen.

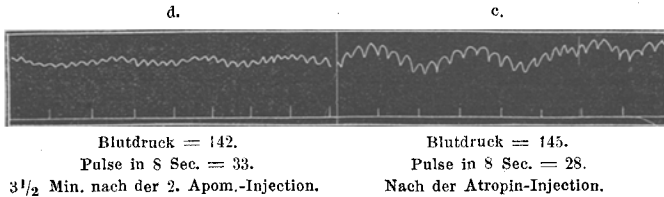
Blutdruck = 157.
Pulse in 15 Sec. = 27.
Vor der Apomorphin-Injection.

Ergebniss: Die durch den Eintritt des Brechactes bedingte Pulssteigerung ist von einer Steigerung des Blutdrucks nicht be-

*) Vgl. die beistehenden Curven; die Höhe der Originalcurve ist in a und b um 52 Mm., in c und d um 64 Mm. verkürzt.

gleitet. — Die durch Einführung von Atropin gesteigerte Pulsfrequenz wird durch den Eintritt des Brechactes erheblich vermehrt, ohne dass der Blutdruck dabei steigt.

Unsere zur Entscheidung der oben aufgeworfenen Frage angestellten Versuche geben somit ein durchaus übereinstimmendes Resultat. Einmal ist sicher, dass die Beschleunigung der Pulsfrequenz bei Eintritt des Erbrechens von einer Steigerung des Blutdrucks nicht gefolgt ist: es geht also schon daraus hervor, dass es sich um einen Nachlass des Einflusses der hemmenden Apparate auf das



Herz nicht handeln kann, es sind vielmehr unsere Resultate den bei künstlicher Reizung herzbeschleunigender Nerven gewonnenen analog; sodann beweisen die mitgetheilten Versuche, dass diese Beschleunigung auch dann eintritt, wenn die Wirksamkeit der herzhemmenden Apparate durch Atropin aufgehoben worden. Es kann demnach die Frage so weit als entschieden angesehen werden. Es fragt sich nur noch, ob die herzbeschleunigenden Fasern direct von ihrem Centrum aus oder auf reflectorischem Wege diese Reizung erfahren. Unsere Resultate beziehen sich nur auf den durch Apomorphin hervorgerufenen Brechact, können jedoch aus den oben erörterten Gründen mit Sicherheit verallgemeinert werden, und wir haben es hier nicht mit einer specifischen Wirkung des Apomorphins, sondern des Brechactes als solchen zu thun. Auf welche Weise aber der Brechact eine Erregung der herzbeschleunigenden Nerven hervorruft, diese Frage kann zur Zeit auf experimentellem Wege kaum entschieden werden.

II.

Die physiologischen Wirkungen des Apomorphins am Säugethier und am Frosch.

Siebert, der, wie schon oben erwähnt, mit dem Apomorphin ausschliesslich an solchen Thieren experimentirte, welche leicht zum Erbrechen zu bringen sind, beobachtete am Menschen nach den gewöhnlichen brechererregenden und auch nach etwas höheren Dosen (0,005 bis 0,045), abgesehen von den den Brechact begleitenden

unter dem Namen der „Nausea“ zusammengefassten, bekannten Symptomen keine wesentliche Nebenwirkung. Die Erfahrungen, welche die übrigen Forscher in Bezug auf die Anwendung des Apomorphins beim Menschen machten, sind folgende: Nach Riegel und Böhm war die wirksame Dosis beim Menschen 3—11 Mgm. (beim Hunde 1 Mgm.); wesentlichere Nebenwirkungen traten nicht auf. Dagegen waren vom (damaligen) deutschen Präparate 12—55 Mgm. (beim Hunde 4 Mgm.), durchschnittlich 25 Mgm., erforderlich und zugleich traten starke Nebenwirkungen, Collaps u. s. w. auf, die auf Verunreinigungen des Präparates schliessen liessen. — Nach Loeb ist die wirksame Dosis beim Menschen 8 Mgm.; derselbe beobachtete jedoch auch Unempfindlichkeit gegen eine Dose von 3 Cgm.; ferner beobachtete er nach 8 Mgm. in einem Falle heftige Synkope und bei Kindern schon nach 2 Mgm. einen Collaps. An der Injectionsstelle traten schmerzhaft lange anhaltende Knotenbildungen auf. — Nach Moerz schwankt die wirksame Dosis zwischen 6 und 120 Mgm.; local traten nur geringe Infiltrationen auf; in zwei Fällen wurden Motilitätsstörungen beobachtet. — Nach Quehl endlich beträgt die wirksame Dosis beim Menschen 6—7 Mgm., bei Einführung des Mittels per os oder per anum ist dieselbe beträchtlich höher.

Fassen wir die gemachten Erfahrungen zusammen, und berücksichtigen wir, dass ein Theil der genannten Arbeiten in die Zeit fällt, in welcher die gebräuchlichen Präparate noch nicht zu der gegenwärtigen Vollkommenheit gediehen waren, so ergibt sich, dass, abgesehen von einer individuellen Verschiedenheit in der Empfänglichkeit gegen das Mittel, das Apomorphin beim erwachsenen Menschen bei subcutaner Injection in Dosen von 5—10 Mgm. sehr sicher und ohne unangenehme Nebenerscheinungen emetisch wirkt. Bei höheren Dosen treten bisweilen Nachwirkungen auf, die sich zum grössten Theile auf die motorische Sphäre zu beziehen scheinen.

Ganz ähnlich verhält sich der Hund gegen das Mittel bei Dosen von 0,5 bis etwa 40 Mgm. Ausser dem Erbrechen, welches mit grosser Sicherheit eintritt, werden keine Erscheinungen beobachtet. Etwas anders verhielten sich diese Thiere nach der Injection von 60—100 Mgm. Siebert beschreibt dieses Stadium der Wirkung in folgender Weise: „Gleich nach dem ersten Brechen beginnt eine auffällige Veränderung an den Thieren. Sie sind sehr scheu, schreckhaft, hören nicht auf den Namen, sind gleichgültig gegen Liebkosungen und traben ängstlich in raschem Tempo unaufhörlich umher, meist in ausgesprochenen Manègebewegungen, d. h. sie suchen die grösste im Zimmerraum mögliche Weite und bewegen sich in

Zirkeltouren u. s. w.; endlich wird das Thier wieder ruhig und spätestens nach 2 Stunden wieder vollkommen munter, fresslustig.“ — Mit noch grösseren Dosen hat Quehl am Hunde experimentirt: derselbe beobachtete nach 0,2 Gramm kein Erbrechen, dagegen Manögebewegungen, Betäubung, Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, Parese der hintern Extremitäten. Der Zustand ging jedoch nach einiger Zeit wieder in den normalen über.

Bei Katzen, für welche die brechenerregende Minimaldosis weit höher ist, als bei Hunden (etwa 20 Mgm.), waren nach Siebert ähnliche Veränderungen in dem Wesen der Thiere jedes Mal viel deutlicher ausgesprochen. „Drei bis vier Minuten nach der Injection werden sie unruhig, beginnen im Käfig in brusquen Bewegungen hin- und her zu springen, endlich im Kreise sehr rasch umher zu laufen, sind sehr schreckhaft, so dass jedes Geräusch sie auffahren macht — — einzelne Thiere betrugten sich ausserordentlich wild. — Die Pupille war meist erweitert; — wurden die Thiere in Freiheit gesetzt, so suchten sie sich immer einen beschränkten Raum in irgend einer Ecke aus und liefen hier sprungweise in gerader Richtung hin und zurück. In einzelnen Fällen trat bedeutende Salivation ein.“

Nach diesen Beobachtungen und um jene Nebenwirkungen des Apomorphins richtig deuten zu können, musste es zunächst von grossem Interesse sein, zu constatiren, in welcher Weise sich ein Thier, welches die Fähigkeit zu erbrechen nicht besitzt, gegenüber dem Apomorphin verhalten würde. Wir wählten zu diesem Zweck das Kaninchen und waren nicht wenig erstaunt, zu entdecken, dass das Apomorphin bei diesem Thiere eine ungemein heftige Wirkung ausübt, indem Gaben von 10—30 Mgm. schon genügten, um sicher den Tod des Thieres herbeizuführen, während eine Dosis von $\frac{1}{2}$ —10 Mgm. die Functionen des Körpers sehr eingreifend zu verändern im Stande war.

Nach subcutaner Application von $\frac{1}{2}$ —10 Mgm. Apomorphin auf einmal tritt die Wirkung nach Verlauf weniger (durchschnittlich etwa 3) Minuten sehr plötzlich ein. Die Thiere werden zunächst sehr unruhig und zeigen ein völlig verändertes Wesen; sie versuchen, wenn sie mit der Hand fixirt werden, zu entlaufen und machen zu dem Zweck die heftigsten Muskelanstrengungen. Dieser Zustand hoher Unruhe und Aufregung steigt nun immer mehr: wird das Thier freigelassen, so rennt es in heftigen Sprüngen in den verstecktesten Winkel des Zimmers, den es jedoch bald wieder verlässt, um in fliegender Hast und ohne den ihm im Wege stehenden Gegenständen auszuweichen, im Zimmer längs der Wand auf- und

ab zu laufen. Dabei macht das Thier unausgesetzt Kaubewegungen und nagt an allen ihm vorgehaltenen Gegenständen, selbst solchen, die seinen Geschmack höchst unangenehm berühren müssen, wie Cigarren, mit Chloroform getränkten Schwammstückchen u. A. m. Gleichzeitig ist in den meisten Fällen Salivation vorhanden. Die Schreckhaftigkeit des Thieres ist dabei enorm gesteigert: die kleinste Bewegung im Zimmer, jeder geringe Lärm auf der Strasse, ja selbst ein leichtes Anblasen des Thieres genügt, um dasselbe in die höchste Aufregung zu versetzen: es versucht an der Wand empor zu klettern, ist in unausgesetzter Bewegung, die Ohren zucken beständig und sind hoch geröthet, die Pupille ist stark dilatirt, die Respirationsfrequenz enorm gesteigert. Wird das Thier in seinen Käfig gebracht, so läuft es heftig in demselben auf und ab, leckt und nagt beständig am Stroh und an den Wänden des Käfigs, verbirgt sich in den Ecken desselben und schreckt bei jedem Geräusch zusammen. Begnügt man sich mit der Injection kleiner Dosen ($\frac{1}{2}$ bis etwa 8 Mgm.), so dauert dieser Zustand unverändert mehrere Stunden an, wird dann allmählich immer schwächer, um endlich völlig zu schwinden, und das Thier verhält sich nach etwa 5—6 Stunden wieder nahezu normal.

Anders, wenn man von vorneherein etwas grössere Dosen (10 bis 20 Mgm.) injicirt hat oder die Dose während der Versuchszeit allmählich bis zu dieser Höhe steigert. Anfangs ist das Bild dem oben beschriebenen völlig gleich; bald aber treten, während noch die Respirationsfrequenz sehr gesteigert ist, Unsicherheiten im Gange des Thieres auf, dasselbe wird unbehilflicher, besonders die hintern Extremitäten scheinen nicht mehr ganz zu gehorchen. Plötzlich fällt das Thier hin, um in heftige convulsivische Bewegungen zu verfallen; dieselben wiederholen sich, das Thier fühlt sich kühler an, die Respiration stockt, endlich tritt unter Dyspnöe der Tod ein, der durch eingeleitete künstliche Respiration sich nicht abwenden lässt.

Der Tod trat nach allmählicher Einführung von 10 Mgm. in $1\frac{3}{4}$ Stunden, nach 15 Mgm. in 1 Stunde, nach 21 Mgm. in $1\frac{1}{4}$ Stunden ein. Bringt man dem Thiere noch grössere Dosen (50 Mgm.) auf einmal direct ins Blut, so tritt momentan der Tod ein, wovon unten mehr.

Unsere Versuche, die wir zur Erforschung des allgemeinen Wirkungsbildes am Kaninchen in zahlreicher Menge angestellt, ergaben sämmtlich ein so übereinstimmendes Resultat, dass wir uns damit begnügen wollen, nur einen derselben hier mitzutheilen.

5. I. 74. Grosses schwarzes Kaninchen, bisher noch nie zu einem Versuch verwandt. Nachdem dasselbe auf den Versuchstisch gesetzt, verhält es sich völlig ruhig und braucht nicht einmal mit den Händen fixirt zu werden.

- 5 h 31 m Injection von 0,002 Apomorphin subcutan am Rücken.
 5 h 35 m Das Thier sitzt völlig ruhig.
 5 h 37 m Das Thier beginnt unruhig zu werden, versucht zu entlaufen und macht die heftigsten Bewegungen, wenn es gewaltsam fixirt wird.
 5 h 50 m Der Zustand hoher Unruhe dauert unverändert fort. Freigelassen läuft das Thier aus einem Winkel des Zimmers in den andern. Die Schreckhaftigkeit des Thieres ist sehr gross, die Pupille ist leicht dilatirt, die Respiration sehr beschleunigt.
 6 h 2 m Injection von 0,002 Apom.
 Die Aufregung steigt immer mehr, die Respiration ist enorm beschleunigt, das Thier nagt an allen Gegenständen, macht fortwährend Kaubewegungen.
 6 h 17 m Injection von 0,002 Apom.
 6 h 22 m Injection von 0,002 Apom.
 Der Aufregungszustand ist unverändert, Pupille weit dilatirt.
 6 h 35 m Injection von 0,002 Apom.
 6 h 37 m Die Bewegungen werden schwächer und unbehilflicher. Das Thier liegt längere Zeit auf der Seite, fühlt sich kühl an.
 6 h 42 m Heftige wiederholte Convulsionen; in den freien Pausen liegen die Extremitäten wie gelähmt. Das Thier versucht noch fortzukriechen, ist aber nicht mehr im Stande dazu. Die Respiration stockt zuweilen.
 7 h 10 m Unter fortgesetzten Convulsionen und Dyspnöe tritt der Tod ein.

Es ist bereits bei oberflächlicher Betrachtung ersichtlich, wie sehr das Bild des von uns am Kaninchen beobachteten Stadiums heftiger Erregung mit dem von Siebert an Hunden und Katzen geschilderten übereinstimmt. Analysiren wir dieses Wirkungsbild ganz im Allgemeinen, so ist zunächst klar, dass die ganze Wirkung dem Apomorphin specifisch zukommt und nicht eine Folge des Brechacts ist, da ein solcher eben beim Kaninchen nicht möglich ist. Siebert konnte bei seinen an Katzen angestellten Versuchen dem von ihm beobachteten Erregungsstadium wenig Bedeutung beilegen, und deutet dasselbe so, dass die Thiere die Nausea sehr unangenehm empfanden. Nach den nunmehr vorliegenden Erfahrungen ist diese Erklärungsweise gewiss nicht zureichend. Die am Kaninchen beobachtete Apomorphinwirkung lässt sich bereits aus der Betrachtung des allgemeinen Vergiftungsbildes am wahrscheinlichsten auf eine Erregung zahlreicher Centren des Gehirns und der Medulla oblongata, namentlich der motorischen, zum Theil wohl auch der sensiblen Sphäre angehörig, zurückführen. Die hochgradige Erregung und beständige Bewegung des Thieres, das unausgesetzte Kauen und Nagen, die heftige Schreckhaftigkeit, die enorme Zunahme der Respirationsfrequenz, endlich die heftigen convulsivischen Bewegungen lassen schon an sich eine andere Deutung kaum zu.

Es musste nun vor Allem die Frage aufgeworfen werden, welche Factoren es in diesem durch das Apomorphin beim Kaninchen hervorgerufenen Stadium der Erregung sind, die schon bei relativ kleinen Dosen den so schnellen Eintritt des Todes bedingen. Es ist einleuchtend, dass in dieser Hinsicht vor Allem auf zwei das Augenmerk gerichtet werden musste: die Veränderungen der Respiration und die Convulsionen. Nach diesen beiden Seiten hin stellten wir eingehendere Versuche an.

Was die Untersuchung der Respirationsveränderungen betrifft, so war unsere Methode dabei folgende: Die in die freigelegte Trachea des Thieres eingeführte Canüle wurde mit einem T-Rohr in Verbindung gebracht, dessen einer Schenkel mit einem Marey'schen Cardiographen communicirte, welcher die Frequenz der Athemzüge an die rotirende Trommel eines Ludwig'schen Kymographions aufzeichnete. Wir bedienten uns ausschliesslich dieser Methode, weil dieselbe jedenfalls sichrere Resultate gibt, als das einfache Zählen der Respirationfrequenz mit der aufgelegten Hand. Erforderte der Versuch die directe Einbringung des Apomorphins ins Blut, so war vorher die äussere Jugularvene blossgelegt und die Canüle einer Injectionsspritze in dieselbe eingeführt worden. Die Thiere wurden beim Aufbinden nicht geknebelt, sondern mittelst eines Kopfhalters befestigt. Eine zeitmessende Feder schrieb an der Trommel die Secunden an.

II. Versuchsreihe.

1. Versuch. 8. I. 74. Grosses schwarzes Kaninchen.

Zeit.	Respirations- frequenz in 10 Secunden.	Bemerkungen.
3 h 51 m Beginn des Versuchs. Vor der Injection:	15, 14, 15½	Völlig regelmässig.
3 h 52 m Subcutane Injection von 0,018 Apom.		
Während der Injection:	17	
Nach der Injection:		
1. Min.	14, 14½, 15	Sehr unregelmässig.
2. "	15, 14, 19	
3. "	15, 16, 17, 18	
4. "	19, 20	
3 h 56 m Subc. Inject. von 0,018 Apom.		
Nach der 2. Injection:		
1. Min.	15, 17, 19	
2. "	19.	

Von da ab beginnen Frequenz und Typus der Respiration höchst unregelmässig zu werden, heftige convulsivische Bewegungen treten ein. In den von Convulsionen freien Pausen ist die Respiration wieder regelmässig. Die Frequenz schwankt zwischen 12 bis 18, später zwischen 12 bis 14; zugleich werden die Athemzüge flacher.

5 h 31 m. Subcut. Inject. von 0,018 Apom.

Die Frequenz steigt anfangs auf 18, um nach etwa 10 bis 12 Min. wieder auf 12 und darunter zu sinken. Bei fortdauernder Frequenzabnahme (8 bis 9) wird die Respiration ganz unregelmässig; endlich aussetzend.

5 h 55 m tritt der Tod ein.

Ergebniss: Bei subcutaner Application des Apomorphins in grösseren Dosen tritt die Wirkung auf die Respiration etwa zwei Minuten nach der Injection auf. Die Respirationsfrequenz wird zuerst vermehrt (bei diesem Versuche im Maximum um 33%), später verlangsamt und zugleich der Respirationstypus durch die eintretenden Convulsionen bedeutend unregelmässig. Weitere Injectionen vermögen die Respirationsfrequenz wieder auf kurze Zeit über die Norm zu steigern, um dieselbe bald unter die Norm sinken zu lassen. Endlich nimmt die Respirationsintensität ab, die Athmung stockt und das Thier geht zu Grunde.

Da die Wirkung des Apomorphins bei subcutaner Application zu sehr in die Länge gezogen zu sein schien, so führten wir in den folgenden Versuchen das Gift direct ins Blut ein.

2. Versuch. 9. I. 74. Grosses braunes Kaninchen. Rechte Vena jugularis externa freigelegt.

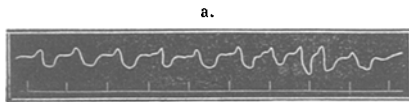
Zeit.	Respirations- frequenz in 10 Secunden.	Bemerkungen.
11 h 35 m Beginn des Versuchs. Vor der Injection:*)	8 $\frac{1}{2}$, 8, 8. 8 $\frac{1}{2}$, 8, 9, 8, 8, 10 $\frac{1}{2}$.	Im Mittel: 8 $\frac{1}{2}$.
11 h 37 m. Inject von 0,004 Apom. in die Vene.		
Nach der Injection:		
1. Min. *)	15, 20, 16, 20, 22.	Im Mittel: 19.
2. "	22 $\frac{1}{2}$, 18 $\frac{1}{2}$, 20 $\frac{1}{2}$, 19 $\frac{1}{2}$.	Intensität sehr gesteigert; dazwischen unregelmässig durch Convulsionen.
3. "	22 $\frac{1}{2}$, 22, 20, 18, 23.	Convulsionen.
4. "	23, 21, 22, 23, 24.	Im Mittel: 24.
5. "	20, 21, 17, 24, 20.	
6. "	18, 22, 20, 24, 21.	
7. "	21, 20, 16, 20, 19.	
8. "	21, 24.	
10. "	21, 26, 24, 23, 26.	
11. "	24, 22, 21, 23, 25.	
12. "	20, 24, 21, 25, 27 $\frac{1}{2}$.	
13. "	25, 21, 23, 18 $\frac{1}{2}$, 17 $\frac{1}{2}$, 21.	
14. "	18 $\frac{1}{2}$, 21 $\frac{1}{2}$, 22 $\frac{1}{2}$.	
15. "	21, 22, 23.	

*) Vgl. die umstehenden Curven.

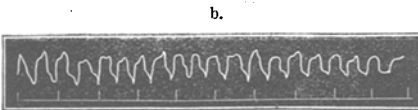
Zeit	Respirations- frequenz in 10 Sekunden.	Bemerkungen.
16. Min.	18, 20, $17\frac{1}{2}$, 16.	In den von Convulsionen freien Pausen wieder re- gelmässig.
18. "	22, 23, 21, $17\frac{1}{2}$, 19.	
19. "	17, 20, 22, 17, 17, $17\frac{1}{2}$.	
20. "	$18\frac{1}{2}$, 18, 14, 18, 17.	Im Mittel: 17.
11 h 57 m Inject. von 0,005 Apom. in die Vene.		
Nach der Injection:		
1. Min.	$19\frac{1}{2}$, 17, $18\frac{1}{2}$, 15, 16	Im Mittel: $16\frac{1}{2}$.
2. "	16, $15\frac{1}{2}$, $14\frac{1}{2}$, 20, $19\frac{1}{2}$.	
3. "	19, 16, $17\frac{1}{2}$, $16\frac{1}{2}$, 14, 17.	Convulsionen.
4. "	16, 15, 13, 22, 19.	
5. "	$17\frac{1}{2}$, $13\frac{1}{2}$, 12, 14, $14\frac{1}{2}$, $12\frac{1}{2}$.	
6. "	16, $15\frac{1}{2}$, 19.	
7. "	$23\frac{1}{2}$, 17, 13.	
6 Minuten Pause.		
13. Min.	15, 14, 15.	Convulsionen.
14. "	15, 14.	
15. "	12.	Im Mittel: 13.
17. "	14.	
18. "	13, 11, 14.	
12 h 15 m Inject. von 0,012 Apom. in die Vene.		
Nach der Injection:		
1. Min.	24, $22\frac{1}{2}$, $17\frac{1}{2}$, 18, 14.	Im Mittel: $20\frac{1}{2}$. Die Re- spiration wird flacher.
2. "	13, 14, $13\frac{1}{2}$, 12.	
7. "	$13\frac{1}{2}$, 13, $12\frac{1}{2}$.	

Von da ab wird die Respiration ganz unregelmässig, stockt da-
zwischen völlig.

12 h 50 m Completer Respirationsstillstand und Tod.



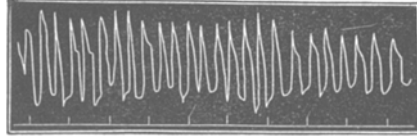
Kurz vor der Injection.
Resp.-Frequ. in 10 Sec. = $10\frac{1}{2}$.



50 Sec. nach der Injection.
Resp.-Frequ. in 10 Sec. = 20.

Ergebniss: Die Injection
von 4 Mgm. Apomorphin ins Blut
steigert sofort die Respirations-
frequenz um das Zwei- bis Drei-
fache, während bald darauf ein-
tretende Convulsionen zugleich die
Athmung unregelmässig machen.
Nachdem allmählich die Respi-
rationsfrequenz etwas abgenommen,
ist eine weitere Einführung einer
kleinen Dose Apomorphin (5 Mgm.)
ins Blut nicht mehr im Stande, die Respirationsfrequenz weiter

zu steigern, während dieser Erfolg bei Einführung einer grösseren Dose (12 Mgm.), wenn auch nur auf kurze Zeit, eintritt. Weiterhin nehmen Frequenz und Intensität der Athemzüge ab, bis Respirationsstillstand erfolgt. (Tod in $1\frac{1}{4}$ Stunden durch 21 Mgm.)



10 Minuten nach der Injection.
Resp.-Frequ. in 10 Sec. = 26.

Aus diesem Versuche erhellt einmal, dass die Respirationsfrequenz und -Intensität durch Apomorphin wesentlich gesteigert wird. Diese Wirkung ist eine ganz directe; denn sie zeigt sich, ehe noch die Athmung durch den Eintritt von Convulsionen Veränderungen erfährt. Durch letztere wird der Typus der Respiration ein ganz unregelmässiger. Die Athmung wird nunmehr verlangsamt und steht endlich ganz still.

Es blieb jedoch noch unklar, ob diese Respirationsbeschleunigung durch eine centrale oder peripherische, reflectorisch zur Wirkung kommende Erregung bedingt werde, sowie ferner, ob das Endstadium der Wirkung dem directen Einfluss des Giftes auf die Athmungsfunktion oder einer secundären Wirkung der heftigen Convulsionen oder endlich beiden zugleich zuzuschreiben sei.

Um uns dessen zu versichern, dass es sich bei der Zunahme der Respirationsfrequenz durch das Apomorphin nicht etwa um eine periphere Erregung centripetal leitender Vagusfasern handle, wurde nachfolgender Versuch angestellt.

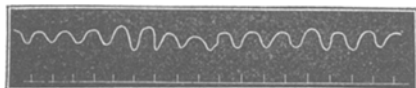
3. Versuch. 17. I. 74. Mittelgrosses schwarzes Kaninchen. Linke Vena jugularis extern. und beide Vagi freigelegt.

Z e i t.	Respirations- frequenz in 10 Sekunden.	B e m e r k u n g e n.
11 h 42 m Beginn des Versuchs. Vor der Durchschneidung der Vagi.*)	8, 8. $7\frac{1}{2}$, $7\frac{1}{2}$. 8. 8, $7\frac{1}{2}$, 8, 8.	Mittel: $7\frac{3}{4}$.
11 h 46 m Durchschneidung beider Vagi. Nach der Durchschneidung:		
1. Min.	4, $3\frac{1}{2}$, $3\frac{1}{2}$, 3, 3, $2\frac{1}{2}$.	Mittel: $3\frac{3}{4}$.
2. "	$2\frac{1}{2}$, $1\frac{3}{4}$, $1\frac{1}{2}$, $1\frac{3}{4}$, 2, $2\frac{1}{2}$.	Mittel: 2.

*) Vgl. die umstehenden Curven.

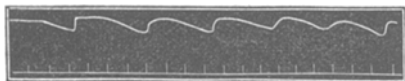
Zeit.	Respirations- frequenz in 10 Sekunden.	Bemerkungen.
3. Min.	$1\frac{3}{4}$, $1\frac{3}{4}$, $1\frac{3}{4}$, $2\frac{1}{4}$, 2, $2\frac{1}{4}$.	Mittel: 2.
4. " 11 h 50 m Injection von 0,012 Apom. in die Vene. Nach der Injection:	$2\frac{1}{4}$, 2, 2, 2.	Mittel: 2.
1. Min.	9, 5, 6, $6\frac{1}{2}$, $7\frac{1}{2}$, 8.	Mittel: 7.
2. "	$7\frac{1}{2}$.	
3. "	10.	
4. "	9.	
5. " *)	14	
Von da ab schwankt die Frequenz zwischen um innerhalb 15 Minuten auf allmählich zu sinken.	10—14 7—8	
12 h 14 m	$7\frac{1}{2}$, 8, 8.	Mittel: $7\frac{3}{4}$.
12 h 15 m Injection von 0,015 Apom. in die Vene Nach der Injection:	8, 9, $10\frac{1}{2}$, 14, 12, 12.	Mittel: 11.
Nach 15 Minuten ist die Frequenz gesunken auf Das Thier beginnt zu verenden und der Versuch wird unter- brochen.	4—7.	Eintretende Convulsionen machen die Respiration unregelmässig.

a.



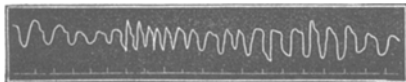
Vor der Vagus-Durchschneidung.
Resp.-Frequ. in 20 Sec. = 16.

b.



30 Sekunden nach der Vagus-Durchschneidung.
Resp.-Frequ. in 20 Sec. = 6.

c.



4 Min. nach der Apomorphin-Injection.
Resp.-Frequ. in 20 Sec. = 24.

Ergebniss: Die nach Durchschneidung beider Vagi auf $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ der normalen Höhe herabgesetzte Respirationsfrequenz wird durch Einführung von 12 Mgm. Apomorphin auf das Vier- bis Fünffache, oder um 25—40 % der ursprünglichen Höhe gesteigert. Innerhalb der folgenden Viertelstunde tritt Verlangsamung ein: eine neue Injection von 15 Mgm. Apomorphin erhöht jedoch die Frequenz der Athemzüge wiederum um 50 %. Bald jedoch treten heftige Convulsionen und hochgradige Verlangsamung der Respiration bis zum Tode auf.

*) Vgl. die beistehenden Curven.

Es ergibt sich aus diesem Versuche zur Genüge, dass durch das Apomorphin ein directer Reiz auf das Respirationscentrum ausgeübt wird, dem jedoch nach einiger Zeit eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Centrums bis zur Lähmung folgt. Auch hier sind die Convulsionen nicht die Ursache der Respirationsstörung, weil die Steigerung der Athemfrequenz bereits vor dem Eintritt der ersteren zu Stande kommt.

Wir wandten nunmehr noch grössere Dosen des Mittels an.

4. Versuch. 20. I. 74. Mitteltgrosses braunes Kaninchen. Rechte Jugularvene freigelegt.

Zeit.	Respirations- frequenz in 10 Secunden.	Bemerkungen.
11 h 54 m Beginn des Versuchs.	17. 18, 16. 16, 16, 16 $\frac{1}{2}$, 17 $\frac{1}{2}$.	Mittel: 17.
11 h 57 m Injection von 0,016 Apom. in die Vene.		
Während der Injection:	27.	
Nach der Injection:		
1. Min.	29, 39, 27, 25, 24, 23.	Mittel: 28.
2. "	23, 24, 23, 25.	Mittel: 24.
11 h 59 m Injection von 0,017 Apom. in die Vene.		Convulsionen.
Während der Injection:	25.	
Nach der Injection:		
1. Min.	26, 24, 26, 24, 14, 22.	Ganz unregelmässig heftige Convulsionen.
2. "	24, 24.	
12 h 1 m Injection von 0,017 Apom. in die Vene.		
Nach der Injection:		
1. Min.	20—19.	Dazwischen unzählbare heftige Convulsionen.
2. "	18, 15.	
3. "	14.	
12 h 3 m Plötzlicher Stillstand der Respiration und Tod.		

Ergebniss: Durch Einführung einer grossen Dose Apomorphin (17 Mgm.) auf einmal ins Blut ward zunächst die Respirationsfrequenz heftig gesteigert (um 70—90 %), während gleich darauf Convulsionen eintraten. Injicirt man während des Beschleunigungsstadiums noch weiter grosse Dosen, so steigt die Athmungsfrequenz nicht mehr, es tritt vielmehr bald eine Verlangsamung der Respiration und unter heftigen Convulsionen Stillstand derselben und Tod ein.

Die bisher mitgetheilten Versuche hatten es wahrscheinlich gemacht, dass, so sicher auch die directe Einwirkung des Apomorphins auf das Respirationscentrum sich durch

dieselben ergab, doch die Convulsionen zur Beschleunigung des letalen Ausgangs wesentlich beitrugen; ausserdem blieb es noch fraglich, ob die Convulsionen etwa nur Folge der Respirationsstörung wären oder ob denselben eine ähnliche Ursache, wie der letzteren, nämlich eine Erregung gewisser Centralorgane zu Grunde liege. Um diese Frage zur Entscheidung bringen und zugleich ein noch reineres Bild der Apomorphinwirkung auf das Respirationscentrum gewinnen zu können, stellten wir einige Versuche an, bei welchen der Eintritt von Convulsionen dadurch unmöglich gemacht wurde, dass wir das Thier vorher in eine absolute Chloral-Narkose versetzten. Wir experimentirten zunächst mit einer sehr grossen Dosis, die wir auf einmal dem Blut zuführten.

5. Versuch. 22. I. 74. Sehr grosses schwarzes Kaninchen. Rechte Jugularvene freigelegt.

Im Verlaufe von 10 Min. werden 0,66 Gramm Chloralhydrat in 20 % Lösung in die Vene eingebracht, bis die Narkose eine absolute geworden.

Sodann wird die Trachealkanüle mit dem Schreibapparat verbunden.

Zeit.	Respirationsfrequenz in 10 Sekunden.
11 h 28 m Beginn des Versuchs.	5 ¹ / ₂ , 5 ¹ / ₂ , 5 ¹ / ₂ . 5 ³ / ₄ , 6, 6, 6, 6, 5 ¹ / ₂ . 6, 5 ¹ / ₂ , 6, 5 ¹ / ₂ , 6, 6 ¹ / ₂ .
11 h 31 m Injection von 0,050*) Apom. in die Vene. Während der Injection: Nach der Injection: 0 Min. 10 Sec.	10 ¹ / ₂ , 11 ¹ / ₂ . 9. Respiration sehr flach.
In den nächsten 5 Sekunden noch 4 ganz flache Respirationen, dann Stillstand der Respiration. Tod.	

Ergebniss: Eine sehr grosse Dosis Apomorphin während der Chloral-Narkose auf einmal ins Blut gebracht, bewirkt nach einer kurz dauernden Steigerung der Respiration (etwa um das Doppelte) in 15 Sec. Stillstand der Athmung und Tod. Convulsionen treten hierbei nicht auf.

*) Vgl. die beistehende Curve.

Um nun die Wirkung des Apomorphins auf die Respiration möglichst lange Zeit hindurch beobachten zu können, stellten wir folgenden Versuch an, wobei das Mittel allmählich in häufig applicirten kleinen Dosen dem Blut zugeführt wurde.

6. Versuch. 23. I. 74. Mittelgrosses weisses Kaninchen. Rechte Jugularvene freigelegt.

Im Verlaufe von 10 Minuten werden 0,4 Gramm Chloralhydrat in einer 20 % Lösung sehr allmählich in die Vene injicirt, bis alle Reflexe völlig verschwunden sind und die Respiration regelmässig geworden.

Während des ganzen Versuchs besteht die Narkose unverändert fort. Die Apomorphinjectionen geschahen sämmtlich in die Vene.

Zeit.	Respirations- frequenz in 10 Sekunden.	Bemerkungen.
11 h 20 m	9 ¹ / ₂ , 9 ¹ / ₂ , 9, 9 ¹ / ₂ , 9, 9 ¹ / ₂ .	Mittel: 9 ¹ / ₄ .
11 h 21 m Injection von 0,005 Apom. Während der Injection: Nach der 1. Injection: 1. Min.	12, 17. 14, 13 ¹ / ₂ , 12, 12, 12, 11 ¹ / ₂ .	Sehr flache Respiration. Mittel: 12 ¹ / ₂
2. " 11 h 23 m Injection von 0,025 Apom. Während der Injection: Nach der 2. Injection: 1. Min.	12, 11, 12, 10, 11, 10. 17. 15, 15, 14, 13, 12 ¹ / ₂ , 13 ¹ / ₂ .	Mittel: 14. Mittel: 12 ¹ / ₂ .
2. " 11 h 25 m Injection von 0,025 Apom. Während der Injection: Nach der 3. Injection:	12, 13. 19. 17, 15, 14.	Sehr flache Curve. Mittel: 15 ¹ / ₂ .
11 h 26 m Injection von 0,005 Apom. Nach der 4. Injection:	16, 15, 14, 14.	Mittel: 15 ¹ / ₂ .
11 h 27 m Injection von 0,010 Apom. Nach der 5. Injection: 1. Min.	14, 14, 14, 11, 12, 12.	Mittel: 13.
2. "	10, 11, 10 ¹ / ₂ , 10 ¹ / ₂ 10, 10.	Mittel: 10 ¹ / ₂ . Mittel: 10.
3. " Pause von 4 Minuten. 7. Min.	10, 10, 10, 10. 9, 9, 9 ¹ / ₂ .	Mittel: 9.
11 h 34 m Injection von 0,005 Apom. Während derselben: Nach der 6. Injection: 1. Min.	15. 13, 13, 11, 12 ¹ / ₂ , 12, 11.	Sehr flach. Mittel: 12.
2. "	11, 11.	Mittel: 11.

Zeit.	Respirations- frequenz in 10 Sekunden.	Bemerkungen.
11 h 36 m Injection von 0,015 Apom.		
Während derselben:	14, 13, 12.	Mittel: 13.
Nach der 7. Injection:		
1. Min.	13, 12, 11, 11, 10.	Mittel: 11.
2. "	10, 10 ¹ / ₂ .	Mittel: 10 ¹ / ₄ .
11 h 38 m Injection von 0,015 Apom.		
Während derselben:	10, 11, 10 ¹ / ₂ .	Mittel: 10 ¹ / ₂ .
Nach der 8. Injection:		
1. Min.	10 ¹ / ₂ , 10, 10, 9, 8 ¹ / ₂ .	Mittel: 9 ¹ / ₂ .
2. "	9 ¹ / ₂ , 9.	Mittel: 9 ¹ / ₄ .
11 h 40 m Injection von 0,020 Apom.		
Während derselben:	10, 9, 9, 9.	Mittel: 9 ¹ / ₄ .
Nach der 9. Injection:		
1. Min.	9, 8, 8 ¹ / ₂ , 8 ¹ / ₂ , 8 ¹ / ₂ .	Mittel: 8 ¹ / ₂ .
2. "	8, 8.	Mittel: 8.
11 h 43 m Injection von 0,015 Apom.		
Während derselben:	8.	
Nach der 10. Injection:	7 ¹ / ₂ , 7, 7 ¹ / ₂ , 7, 7, 7.	Mittel: 7 ¹ / ₄ .
11 h 45 m Injection von 0,005 Apom.		
Nach der 11. Injection:	7 ¹ / ₂ , 7, 7.	
11 h 46 m Injection von 0,005 Apom.		
Nach der 12. Injection:	7, 7, 7, 6, 7.	
11 h 47 m Injection von 0,005 Apom.		
Nach der 13. Injection:	6, 6, 5 ¹ / ₂	Mittel: 5 ³ / ₄ .
11 h 48 m Injection von 0,020 Apom.		
Nach der 14. Injection:		
1. Min.	4 ¹ / ₂ , 4 ¹ / ₂ , 3 ¹ / ₂ , 3 ¹ / ₂ , 3, 3.	Ganz flache, kaum sicht- bare Erhebungen.
2. "	3 ¹ / ₂ , 3 ¹ / ₂ , 3 ¹ / ₂ , 3 ¹ / ₂ .	Mittel: 3 ¹ / ₂ .
Pause von 3 Minuten.		
6. Min.	5 ¹ / ₂ , 6, 6, 6, 6.	Die Curven sind höher ge- worden.
11 h 54 m Injection von 0,015 Apom.		
Während derselben:	6, 6.	
Nach der 15. Injection:		
1. Min.	5, 4 ¹ / ₂ , 4 ¹ / ₂ , 5, 4 ¹ / ₂ .	Mittel: 4 ³ / ₄ .
2. "	5, 5, 5 ¹ / ₂ , 5 ¹ / ₂ .	Mittel: 5 ¹ / ₄ .
3. "	6, 6.	Mittel: 6.
11 h 58 m Injection von 0,017 Apom.		
Nach der 16. Injection:		
1. Min.	5, 4, 4, 5, 5 ¹ / ₂ , 5 ¹ / ₂ .	Sehr flache Erhebungen.
2. "	5, 5, 6, 6.	Mittel: 5 ¹ / ₂ .
12 h 1 m Injection von 0,010 Apom.		
Nach der 17. Injection:		
1. Min.	5, 4, 4 ¹ / ₂ , 5 ¹ / ₂ , 5 ¹ / ₂ .	Mittel: 5. Eben noch
2. "	4 ¹ / ₂ , 4 ¹ / ₂ , 4 ¹ / ₂ , 5.	sichtbare Erhebungen

Zeit.	Respirations- frequenz in 10 Secunden.	Bemerkungen.
12 h 3 m Injection von 0,025 Apom.		
Nach der 18. Injection:	$4\frac{1}{2}$, $4\frac{1}{2}$, $4\frac{1}{2}$, 5, $5\frac{1}{2}$, $5\frac{1}{2}$.	Mittel: 5. Eben noch sichtbare Erhebungen.
12 h 5 m Injection von 0,025 Apom.		
Nach der 19. Injection: Von da ab keine Erhebungen mehr, Stillstand der Respiration.	4, 3, $2\frac{1}{2}$, 3, 3, $3\frac{1}{2}$, 2.	Kaum. mehr sichtbar.

Das Thier hat im Ganzen 0,222 Gramm Apomorphin bekommen, also 22 C.-C. Flüssigkeit waren im Laufe von etwa 50 Minuten dem Thiere in das Gefäßsystem gebracht worden.

Ergebniss: Führt man einem Kaninchen das Apomorphin sehr allmählich in kleinen Portionen vertheilt während der Chloral-Narkose ins Blut ein, so hat jede der anfänglichen Injectionen eine erhebliche Steigerung der Respirationsfrequenz zur Folge. Schliesslich aber tritt ein Punkt ein, von welchem an die nächsten Injectionen keinen Einfluss mehr auf die Athmungsfrequenz haben (etwa die 7.—9. Injection). Setzt man dann noch die Einführung von Apomorphin ins Blut fort, so bewirkt eine jede neue Injection eine Verlangsamung der Athemfrequenz, endlich Respirationsstillstand. Die Convulsionen bleiben in der Chloral-Narkose ganz aus und das Thier ist im Stande, weit grössere Dosen des Giftes zu ertragen, bis endlich der Respirationsstillstand eintritt.

Es lässt sich aus diesem Versuche einmal die ganze Art der Wirkung des Apomorphins auf das Respirationscentrum übersehen, welches anfänglich gereizt, später in seiner Erregbarkeit herabgesetzt und endlich gelähmt wird, sodann aber erhellt aus dem Versuche, dass die bei nicht narkotisirten Thieren eintretenden Convulsionen den letalen Ausgang wesentlich beschleunigen müssen; denn während bei einem unserer Versuche an einem intacten Kaninchen 10 Mgm. subcutan applicirt, genügten, um das Thier nach 2 Stunden zu tödten, trat hier der Tod erst ein, nachdem die 20fache Menge innerhalb einer Stunde direct ins Blut eingeführt worden war.

Die beim intacten Kaninchen eintretenden Convulsionen und anderweitigen Affectionen der motorischen Sphäre (Kaubewegungen etc.) lassen sich mit Sicherheit auf eine Erregung gewisser Centralorgane zurückführen, die höchst wahrscheinlich durch das Apomorphin direct ausgeübt wird und nicht erst Folge

der Respirationsstörungen ist. Der Umstand, dass in der Narkose die Convulsionen ausbleiben, erklärt sich wohl sicher dadurch, dass diejenigen Centralorgane, auf deren Erregung durch das Apomorphin die Convulsionen beruhen, durch das Chloral gelähmt werden, und es bestätigt sich auch hier wieder die schon zu wiederholten Malen bei Beobachtung der Wirkungen giftiger Stoffe gemachte Erfahrung, dass gelähmte Centren, so lange die Lähmung andauert, durch kein Mittel mehr zu erregen sind.

Lassen sich aber die in der Narkose gelähmten Centralorgane durch das Apomorphin nicht erregen, so erschien es denkbar, dass es umgekehrt Schwierigkeiten machen würde, die durch das Apomorphin gereizten motorischen Centren beim Kaninchen durch Einleitung der Narkose in ihrer Erregbarkeit herabzusetzen oder zu lähmen. Wir stellten deshalb folgende Versuche an:

7. Versuch. 27. I. 74. Sehr grosses weisses Kaninchen.

3 h 18 m Injection von 0,001 Apom. subcutan. (Präparat von Marquardt.)

3 h 24 m Beginn der psychischen Erregung.

3 h 40 m Die Erregung ist ungemein heftig. (Convulsionen treten bei dieser kleinen Dosis nicht ein.)

Beginn der Chloroformnarkose (ein mit Chloroform getränkter Schwamm wird dem Thiere vor die Nase gehalten).

Es gelingt im Verlauf von 20 Minuten nicht, das Thier zu narkotisieren. Sobald das Thier nicht gewaltsam mit den Händen fixirt wird, springt es vom Tische und rennt im Zimmer umher.

4 h — m Herzschlag und Respiration sind so schwach geworden, dass wir den Versuch, das Thier zu narkotisieren, aufgeben. Eine Narkose ist nicht eingetreten.

8. Versuch. 28. I. 74. Grosses braunes Kaninchen.

10 h 42 m Injection von 0,0005 Apom. subcutan.

10 h 47 m Beginn der psychischen Erregung.

10 h 50 m Beginn des Chloroformirens.

Die Erregung dauert fort, das Thier kann nur mit Gewalt fixirt werden.

11 h 10 m Nach Verbrauch einer sehr grossen Menge Chloroform beginnt das Thier wenigstens ruhig zu sitzen. Von einer absoluten Narkose ist nicht die Rede; sobald man einen Augenblick mit dem Chloroformiren nachlässt, macht das Thier wieder heftige Bewegungen und springt davon. Die Narkose wird fortgesetzt.

- 11 h 25 m Der Herzschlag ist kaum mehr sichtbar, die Respiration stockt dazwischen, das Bewusstsein und die willkürlichen Bewegungen sind durchaus nicht aufgehoben. Doch sitzt das Thier ruhig und ist nur noch etwas schreckhaft.

Das Chloroform wird entfernt.

- 11 h 34 m Injection von 0,003 Apom. subcutan.

- 11 h 42 m Die allgemeine Erregung des Thieres beginnt wieder.

Ich chloroformirte hierauf ein anderes völlig intactes Kaninchen, welches dem ersteren an Grösse und Aussehen ungemein ähnlich war, und es gelang mir leicht, es innerhalb 10 Minuten in eine absolute Narkose zu versetzen. Dieses Thier diente am folgenden Tage zum nächsten Versuche.

9. Versuch. 29. I 74. Grosses braunes Kaninchen.

- 11 h 2 m Injection von 0,006 Apom. subcutan.

- 11 h 5 m Beginn der psychischen Erregung.

- 11 h 6 m Beginn des Chloroformirens.

- 11 h 26 m Der Versuch, das Thier zu chloroformiren, wird aufgegeben, da der Herzschlag auszusetzen beginnt und eine Aufhebung des Bewusstseins und der willkürlichen Bewegungen nicht eingetreten ist.

Die Erregung dauert unverändert fort.

Das völlig übereinstimmende Resultat vorstehender Versuche ist folgendes:

Chloroformirt man ein Kaninchen, welches sich im Erregungsstadium der Apomorphinwirkung befindet, so macht sich der Einfluss des Chloroforms auf das Herz zwar ungehindert geltend, aber es gelingt nicht, oder doch sehr schwer, eine Lähmung der Centren der Bewegung und des Bewusstseins herbeizuführen. Das Resultat eines lange fortgesetzten Chloroformirens ist vielmehr nur das, dass die Erregung des Thieres nachlässt. Bei dem so beruhigten Thiere scheint bei erneuter Einführung von Apomorphin die Erregung erst dann einzutreten, wenn jede Chloroformwirkung völlig verschwunden ist, also etwas später, als es sonst der Fall wäre. (cfr. Versuch 8.)

Es lässt sich hieraus mit Sicherheit der Schluss ziehen, dass diejenige Wirkung des Apomorphins beim Kaninchen, welche die Erregung in der motorischen und Bewusstseinssphäre hervorruft, auf eine directe Reizung gewisser Centralorgane zurückzuführen ist.

Gegenüber den Respirationsversuchen am Kaninchen, welche wir oben mitgeteilt haben, könnte vielleicht noch der Einwurf erhoben werden, dass die directe Einführung einer nicht ganz unbedeutenden Quantität von Flüssigkeit in das Gefässsystem eines so

kleinen Thieres schon an sich geeignet sein könnte, Störungen in der Respirationsfrequenz zu verursachen. Um uns gegen diesen Einwurf zu sichern, stellten wir folgenden Controllversuch an:

10. Versuch. 29. I. 74. Grosses braunes Kaninchen. Rechte Jugularvene entblösst.

Im Verlauf von 20 Minuten werden allmählich 0,5 Gramm Chloralhydrat in 20 % Lösung in die Vene injicirt, bis absolute Narkose eingetreten.

Z e i t.	Respirationsfrequenz in 10 Sekunden.
4 h 8 m	$6\frac{1}{4}$, $6\frac{1}{2}$, $6\frac{1}{2}$.
4 h 9 m	$6\frac{1}{2}$, $6\frac{1}{2}$, 7.
4 h 10 m	7, $7\frac{1}{2}$, 7, 7.
4 h 11 m	7, 7, $6\frac{1}{2}$, $6\frac{1}{2}$, 7, 7.
4 h 12 m Injection von 4,5 C.-C. einer $\frac{1}{2}$ % Kochsalzlösung in die Vene.	
Während der Injection:	7, 7, 7, $6\frac{1}{2}$, 7.
Nach der Injection:	
1. Min.	$6\frac{1}{2}$, 6, 7, 6, $6\frac{1}{2}$, $6\frac{1}{2}$.
2. "	7, 6, 7, 7.
4 h 14 m Injection von 5 C.-C. Kochsalzlösung in die Vene.	
Während derselben:	7.
Nach der 2. Injection;	
1. Min.	$6\frac{1}{2}$, 7, 7, 7.
2. "	7, $6\frac{3}{4}$.
3. "	7, 7, $6\frac{3}{4}$.
4. "	7, $6\frac{1}{2}$, $6\frac{1}{2}$.
5. "	$6\frac{1}{2}$, 6, 6.
4 h 20 m Injection von 5 C.-C. Kochsalzlösung in die Vene.	
Während derselben:	6, 6.
Nach der 3. Injection:	
1. Min.	6, $5\frac{3}{4}$, 5, 5.
2. "	5, $5\frac{1}{2}$, $5\frac{1}{2}$, 6, $5\frac{1}{2}$.
4 h 22 m. Injection von 4,5 C.-C. Kochsalzlösung in die Vene.	
Während derselben:	6.
Nach der 4. Injection:	5, $5\frac{3}{4}$, $5\frac{1}{2}$, 6, $5\frac{3}{4}$, 6.
Pause von 4 Minuten.	
4 h 27 m	$6\frac{1}{2}$, $6\frac{1}{2}$, $6\frac{1}{2}$, $6\frac{1}{2}$, $6\frac{1}{2}$.
4 h 28 m Injection von 0,025 Apomorphin in die Vene.	
Während derselben:	9, 11, 10, 9, 9, 11 (sehr flache Curven.)
Nach der Injection:	
1. Min.	9, 10, 10, 10, 10, 10.
2. "	9, 9, 8.
4 h 31 m Injection von 0,025 Apomorphin in die Vene.	
Während derselben:	$9\frac{1}{2}$.

Gleich nach der Injection Stillstand der Respiration.

Ergebniss: Die Respirationsfrequenz erfährt durch die directe Einführung von 19 C.-C. Kochsalzlösung ins Blut keine Steigerung. (Wie weit die geringe Verlangsamung nach der 3. Injection Folge der Injection ist, ist schwer zu entscheiden.) Die Einführung von 25 Mgm. Apomorphin ins Blut bewirkt dagegen plötzliche Beschleunigung der Respiration (um 80--90 %), und weitere 25 Mgm., dem Blute zugeführt, haben momentanen Respirationsstillstand zur Folge.

Die directe Einwirkung des Apomorphins auf das Respirationscentrum beim Kaninchen muss somit als eine feststehende Thatsache angesehen werden. Das Centrum erfährt anfangs eine heftige Erregung, welche nach einiger Zeit in eine Herabsetzung der Erregbarkeit, endlich in eine Lähmung desselben übergeht. Die Respiration bleibt dabei, falls das Thier vorher narkotisirt worden, ganz regelmässig, wird jedoch, falls dies nicht geschehen, durch die dann eintretenden Convulsionen höchst unregelmässig. Die Frage, ob die allmählich eintretende Lähmung des Centrums eine directe, oder erst durch die Ueberreizung hervorgerufene, secundäre sei, kann wohl mit grösster Wahrscheinlichkeit zu Gunsten der ersten Annahme entschieden werden. Es sprechen dafür einmal die in Versuch 6 gemachte Erfahrung, nach welcher von einem gewissen Punkt an jede Einführung von Apomorphin ins Blut direct eine Verlangsamung der Respirationsfrequenz bewirkt, und sodann die Thatsache, dass nach einmaliger Einführung sehr grosser Dosen (25 bis 50 Mgm.) das Respirationscentrum fast momentan gelähmt wird.

Wir haben somit eine ganze Reihe nervöser Centralorgane kennen gelernt, welche beim Kaninchen eine directe Reizung durch Apomorphin erfahren. Was die heftige Wirkung auf das Respirationscentrum des Kaninchens betrifft, so könnte es sehr verführerisch erscheinen, die Annahme zu machen, dass Brech- und Respirationscentrum identisch seien, und dass das Mittel bei den Thieren, die erbrechen können, durch Reizung dieses Centrums Erbrechen bewirkt, während bei Thieren, durch deren Constitution der Eintritt von Brechbewegungen unmöglich gemacht ist, die Reizung des Centrums durch Apomorphin sich in einer Zunahme der Athmungsfrequenz documentirt.

Die Annahme der Identität des Brech- und Respirationscentrums ist bereits von A. Grimm*) auf Grund einiger Versuche, die er mit dem *Tartarus stibiatus* anstellte, gemacht worden. Grimm will durch seine Untersuchungen folgende Thatsachen constatirt

*) A. Grimm a. a. O.

haben: 1) „dass während der künstlichen Respiration die brechen-erregende Wirkung des *Tartarus stibiatus* nur rudimentär, d. h. ohne Entleerung des Magens zu Stande kommt.“ Wir haben dagegen einzuwenden, dass die Bezeichnung eines Brechactes, bei welchem es nicht zur Magenentleerung kommt, als eines „rudimentären“ zwar vom praktischen Standpunkt aus ganz berechtigt ist, dass aber theoretisch doch nur die Brechbewegungen das Kriterium für den Eintritt des Brechacts abgeben, da die Entleerung des Mageninhalts noch von besonderen Umständen abhängig ist. So ist z. B. in den Versuchen von Grimm der Grund für dieses „rudimentäre“ Erbrechen sicherlich in der Rückenlage des Versuchstieres zu suchen (Vgl. die Auseinandersetzung auf S. 259) und Grimm selbst hat sich in seiner Arbeit diesen Einwurf gemacht. Diese Ungenauigkeit, nur da von „Erbrechen“ zu reden, wo es zur Entleerung des Mageninhalts gekommen ist, findet sich in zahlreichen auf den Brechact sich beziehenden Arbeiten und kann zu Missverständnissen Anlass geben. Die Brechbewegungen sind es, von welchen die weiteren Störungen in der Function gewisser Organe abhängig sind, auch ohne dass es zur Entleerung des Mageninhalts kommt; 2) hat Grimm constatirt, „dass das Brechmittel die gewöhnliche Wirkung der künstlichen Respiration, die Athembewegungen zu suspendiren, nicht zu Stande kommen lässt.“ Es ist leicht einzusehen, dass aus dieser Thatsache die Identität des Respirations- und Brechcentrums durchaus nicht zu folgen braucht. Es ist vielmehr sehr denkbar, dass durch den *Tartarus stibiatus* direct oder reflectorisch eine Reizung des Respirationscentrums hervorgerufen wird (abgesehen von der Steigerung der Respirationsfrequenz durch den Brechact), und es ist ebenso denkbar, dass die eingeleitete künstliche Respiration die Thätigkeit des derart gereizten Centrums nicht völlig zu vernichten im Stande ist.

Die in Bezug auf die genannte Frage von uns an Hunden angestellten Versuche sprechen, wie sich zeigen wird, durchaus gegen die Wahrscheinlichkeit der Grimm'schen Hypothese. Wir benutzten zu diesen Versuchen Hunde, die durch Chloroform, Chloral oder Morphin in eine absolute Narkose versetzt worden waren, so dass nur die Respiration (und der Herzschlag) ungehindert weiter ging, während alle andern Functionen nervöser Centralorgane völlig aufgehoben waren. Von der Annahme einer Identität des Respirations- und Brechcentrums ausgehend musste man erwarten, dass in einer solchen Narkose das Apomorphin ungehindert Erbrechen zu erzeugen im Stande ist, da ja das Respirationscentrum seine Erregbarkeit

durchaus nicht verloren hat und wir beim Kaninchen die Erfahrung gemacht haben, dass auch in diesem Zustande das Centrum durch Apomorphin eine heftige Reizung erfährt.

Es gelingt jedoch nicht, während der Dauer der Narkose Erbrechen hervorzurufen.*) Wir führen zum Beweise folgende Versuche an:

11. Versuch. 7. I. 74. Kleine Hündin, deren Empfindlichkeit gegen Apomorphin bereits mehrfach erprobt war. (Das Thier erbrach auf 0,0005 bis 0,001 Apom. jedesmal nach 2—3 Minuten.)

5 h 40 m Beginn des Chloroformirens.

5 h 53 m Tiefe Narkose.

Injection von 0,003 Apom. subcutan.

5 h 55 m Leichte Unruhe. Die Narkose wird unterhalten.

6 h 12 m Brechbewegungen sind nicht eingetreten.

Das Chloroform wird entfernt.

6 h 14 m Das Thier erwacht. Heftiges Erbrechen (21 Min. nach der Injection).

6 h 16 m Die Narkose wird von Neuem eingeleitet.

6 h 20 m Tiefe Narkose.

Injection von 0,018 (!) Apom.

Die Narkose bleibt unverändert.

6 h 30 m Das Chloroform wird entfernt.

6 h 38 m Das Thier erwacht. Heftiges Erbrechen (18 Min. nach der Injection).

12. Versuch. 16. I. 74. Kleiner Hund, dessen Empfindlichkeit gegen Apomorphin vorher erprobt war.

3 h — m Die linke Schultervene wird blossgelegt und im Verlaufe der nun folgenden 1¼ Stunden werden allmählich 2,0 Gramm (!) Morph. muriat. in 5 % Lösung zum grössten Theil in die Vene, zum Theil auch subcutan injicirt.

(Anfangs ist die Narkose ganz unvollkommen, das Thier macht, während es auf der Seite liegt, heftige Bewegungen, winselt laut, hat krampfartige Muskelcontractionen. Bei der allmählichen Steigerung der Gaben hört diese Unruhe zwar auf, aber das Winseln dauert fort. Reichliche flüssige, zum Theil blutig tingirte Darmentleerungen, mehrmals copiose Harnentleerung. Erst nachdem 2,0 Gramm Morph. mur. injicirt, ist die Narkose insofern eine vollkommene, als das Thier ruhig schlafend auf der Seite liegt, und alle willkürlichen Bewegungen aufgehoben sind. Die Reflexerregbarkeit

*) Auch Quehl weist in seiner oben citirten Arbeit darauf hin, dass die Chloroformnarkose die brechenenerregende Wirkung des Apomorphins aufzuheben vermag (a. a. O. S. 29. XII. Versuch und S. 37). Ebenso machte Lüttich bei seiner auf den Mechanismus des Brechacts sich beziehenden Arbeit (a. a. O.) die Erfahrung, dass die Thiere in der Morphinumnarkose durch Apomorphin nicht zum Erbrechen zu bringen waren.

ist jedoch keineswegs aufgehoben, vielmehr gesteigert: schon auf geringe Reize erfolgen heftige Bewegungen.)

4 h 22 m Injection von 0,005 Apom. subcutan.

Es erfolgt kein Erbrechen.

4 h 34 m Injection von 0,008 Apom. subcutan.

Die Narkose dauert unverändert fort.

4 h 45 m Der Hund streckt die Beine, dehnt sich, versinkt jedoch bald wieder in tiefen Schlaf.

4 h 48 m Injection von 0,010 Apom. subcutan.

Die Narkose dauert fort; nur dazwischen einige Streckbewegungen. Reichliche Harnentleerung und Salivation.

5 h 10 m Das Thier beginnt zu erwachen. Brechbewegungen.

Der Versuch wird aufgegeben.

Um 8 h wird das Thier todt in seinem Käfig gefunden.

Ergebniss: In der durch Chloroform oder Morphin erzeugten tiefen Narkose bewirkt das Apomorphin beim Hunde kein Erbrechen; letzteres tritt vielmehr erst dann ein, wenn die Narkose zu schwinden beginnt.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass das Brechcentrum durch die Einwirkung der genannten „narkotischen“ Mittel seinerseits ebenso gelähmt wird, wie die Centren der Bewegung, Empfindung u. s. w., während die Thätigkeit des Respirationscentrums ungehindert weiter geht. Es muss daher schon aus diesen Versuchen die Annahme einer Identität beider Centren als unwahrscheinlich bezeichnet werden, wenn sie sich auch nach denselben noch nicht völlig zurückweisen lässt, da die Möglichkeit noch offen steht, dass das Respirationscentrum durch Chloroform oder Morphin während einer tiefen Narkose zwar nicht gelähmt, aber in seiner Erregbarkeit doch so sehr herabgesetzt ist, dass es zu einer so energischen Thätigkeit, wie das Zustandekommen des Brechaets sie erfordert, nicht mehr veranlasst werden kann. Weitere Versuche sollten daher zur Entscheidung bringen, ob das Respirationscentrum nicht auch beim Hunde durch das Apomorphin eine Reizung erfährt, ohne dass Erbrechen eintritt. Die Versuche sollen uns zugleich über die Wirkung des Apomorphins am Hunde weiteren Aufschluss geben. Nach den am Kaninchen gemachten Erfahrungen musste vor Allem die Frage aufgeworfen werden, ob die bei diesem Thiere beobachtete Wirkung sich nur bei Thieren, die nicht erbrechen können, geltend mache, oder ob eine ähnliche Wirkung auch bei leicht erbrechenden Säugern eintreten würde: im letzteren Falle hätten wir es mit einer Wirkung des Apomorphins auf den Organismus des Säugethiers überhaupt zu thun, wobei es sich nur um quantitative Differenzen handeln würde.

Natürlich musste bei diesen Versuchen der Eintritt des Brechacts durch irgend ein Mittel verhindert werden, und es zeigte sich als solches wieder eine tiefe Chloralhydrat-Narkose als das geeignetste.

Versuche an Hunden mit grossen Dosen Apomorphin sind, wie bereits oben erwähnt, von Siebert und Quehl angestellt worden. Ersterer beobachtete bei 0,1 Gramm ausser dem Erbrechen noch Erscheinungen, die für eine Reizung gewisser nervöser Centralorgane sprechen; Letzterer dagegen bei 0,1—0,4 Gramm kein Erbrechen, dagegen einen Complex von Erscheinungen, die auf Erregungen in der Motilitätssphäre und Lähmungen in der Bewusstseinssphäre schliessen lassen. Wodurch in diesen Fällen das Erbrechen ausblieb, ist schwer zu erklären; möglich, dass durch so grosse Gaben Apomorphin das Brechcentrum schnell gelähmt wird? Beide Autoren begnügen sich mit der Anführung der einfachen Thatsache, ohne weitere Folgerungen hieraus zu ziehen. Aus früherer Zeit findet sich noch eine Angabe von Wickham Legg*), der nach Injection von 4—5 Gran Apomorphin (0,25—0,3) bei Hunden Tod innerhalb 24 Stunden beobachtet hat; doch ist es wahrscheinlich, dass er sich eines nicht ganz reinen Präparates bedient hat, was sich aus einigen anderen Angaben schliessen lässt.

13. Versuch. 15. I. 74. Kleine Hündin, bereits mehrfach zu Versuchen gebraucht, gegenwärtig jedoch völlig gesund.

Die linke Schultervene wird freigelegt.

Im Verlauf von 10 Minuten werden 2,0 Gramm Chloralhydrat in 20 % Lösung allmählich in die Vene injicirt, bis zur absoluten Narkose.

Sodann wird die Trachea blossgelegt, incidirt und eine Canüle in dieselbe eingebunden. Letztere wird auf bekannte Weise mit dem Schreibapparat vereinigt. Während des Versuchs liegt das Thier ungehindert und ungefesselt auf der Seite, so dass der Eintritt von Brechbewegungen durch die Lage des Thieres nicht behindert wird.

Die Respirationsfrequenz betrug vor der Apomorphinjection
im Mittel: 4³/₄.

11 h 53 m Injection von 0,010 Apom. in die Vene.

Während der Injection steigt die Respiration auf 12, und ist zugleich sehr heftig; gleich darauf aber sinkt sie wieder auf die normale Höhe 4—5, um im Verlauf von 30 Minuten allmählich auf 8—9 zu steigen.

Der Versuch wird sodann auf 2 Stunden unterbrochen, während die Narkose ungestört fort dauert.

*) Observations on the Physiological Action of Apoeodeia and of the Hydrochlorate of Cotarnamic Acid. By J. Wickham Legg M. D. London (reprinted from St. Bartholomew's Hospital Reports, Vol. VI.)

2 h 5 m Respirationsfrequenz 8—9.

2 h 15 m Injection von 0,010 Apom in die Vene.

Im Verlauf von 15 Minuten steigt die Respirations-

frequenz ganz allmählich auf 10—11.

2 h 45 m Die Frequenz ist wieder gefallen auf 6.

Injection von 0,010 Apom. in die Vene.

Die Respiration bleibt constant auf 6—7.

Der Versuch wird aufgegeben.

Ergebniss: Das Resultat des Versuchs ist insofern ein unsicheres, als sich die langsame Steigerung der Respirationsfrequenz nach der ersten und zweiten Injection nicht unbestreitbar auf eine Wirkung des Apomorphins beziehen lässt. Es war anzunehmen, dass die angewandten Dosen (35 Mgm) beim Hunde viel zu gering sind, um eine eclatante Wirkung hervorzubringen. Wir mussten daher einen Versuch mit Anwendung weit grösserer Dosen anstellen. Das Resultat desselben war geradezu ein glänzendes.

14. Versuch. 24. I. 74. Kleiner Hund, bereits zu einem Versuch verwandt, augenblicklich jedoch ganz gesund. Linke Schultervene blossgelegt und in diese im Laufe von 20 Minuten 3,0 Gramm Chloralhydrat in 22 % Lösung injicirt, bis die Narkose eine absolute, die Respiration eine völlig regelmässige geworden.

Während des ganzen Versuches bleibt die Narkose unverändert; die Reflexerregbarkeit ist völlig verschwunden.

Z e i t.	Respirationsfrequenz	
	in 10 Sekunden.	in 1 Minute.
Vor der Apom.-Injection.		
11 h 8 m*)	2 ¹ / ₂ .	
11 h 9 m	2 ³ / ₄ , 2 ³ / ₄ , 2 ¹ / ₂ , 2 ³ / ₄ , 2 ¹ / ₂ .	
11 h 10 m	2 ³ / ₄ , 2 ¹ / ₂ , 2 ¹ / ₂ , 2 ¹ / ₂ , 2 ³ / ₄ , 2 ¹ / ₂ .	15 ¹ / ₂ .
11 h 11 m	2 ³ / ₄ , 2 ¹ / ₂ , 2 ³ / ₄ , 2 ¹ / ₄ , 2 ³ / ₄ , 2 ¹ / ₂ .	15 ¹ / ₂ .
11 h 12 m Injection von 0,050 Apom. in die Vene.		
Während der Injection:	2 ³ / ₄ , 3, 3 ¹ / ₄ , 3, 3 ¹ / ₄ , 3 ¹ / ₂ .	18 ³ / ₄ .
Nach der Injection:	3 ¹ / ₂ , 3 ³ / ₄ , 4, 4.	23.
11 h 14 m Injection von 0,050 Apom. in die Vene.		
Während derselben:	4, 4 ¹ / ₂ , 4 ¹ / ₂ .	
Nach der 2. Injection:		
1. Min.	5, 5, 6, 5.	
2. " *)	6 ¹ / ₂ , 6, 7.	39.
3. "	6 ¹ / ₂ , 7, 7.	41.
11 h 17 m Injection von 0,050 Apom. in die Vene.		
Während derselben:	6 ¹ / ₂ , 6 ¹ / ₂ .	
Nach der 3. Injection:		
1. Min.	6 ¹ / ₂ , 7, 8, 8, 7.	
2. "	9, 10.	

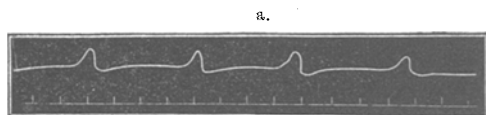
*) Vgl. die Curven auf S. 290.

Zeit.	Respirationsfrequenz	
	in 10 Sekunden	in 1 Minute.
3. Min.	8, 10, 8.	54.
4. "	8 ¹ / ₂ .	
5. "	8 ¹ / ₂ , 9.	
6. "*)	9 ¹ / ₂ , 10 ¹ / ₂ , 12.	
7. "	11 ¹ / ₂ , 11, 10, 9.	
Pause von 12 Minuten.		
19. Min.	6 ¹ / ₂ , 7, 7.	Die Respiration ist sehr unregelmässig geworden.
20. "	8, 9, 14.	
21. "	11.	
11 h 39 m Injection von 0,045 Apom.		61.
Während derselben:	11, 13.	
Nach der 4. Injection:		
1. Min.	16, 17 ¹ / ₂ , 16, 18.	100.
2. "	17, 16, 16, 16.	
11 h 42 m Injection von 0,045 Apom.		106.
Während derselben:	17, 18.	
Nach der 5. Injection:	18, 18, 17.	
11 h 47 m Injection von 0,040 Apom.		110.
Nach der 6. Injection:	18, 18, 18 ¹ / ₂ , 19, 18, 19.	
11 h 50 m Injection von 0,045 Apom.		
Nach der 7. Injection:		116.
1. Min.	19, 19, 20.	
2. "	19.	
3. "	18.	
4. "	18, 19, 19.	
11 h 55 m Injection von 0,040 Apom.		121.
Während derselben:	19, 19.	
Nach der 8. Injection:		
1. Min.	20 ¹ / ₂ , 20 ¹ / ₂ , 19, 19, 20, 21.	
3. "	20, 19.	
4. "	18, 18, 19, 18.	
12 h — m Injection von 0,025 Apom.		123.
Während derselben:	19.	
Nach der 9. Injection:	20 ¹ / ₂ , 20 ¹ / ₂ , 20, 21, 21, 20.	
12 h 2 m Injection von 0,045 Apom.		123.
Nach der 10. Injection:	20, 21, 21, 20 ¹ / ₂ , 20.	
12 h 5 m Injection von 0,045 Apom.		123.
Nach der 11. Injection:	20, 21, 20 ¹ / ₂ .	
12 h 8 m Inject. von 0,040 Apom.	20—21.	123.
12 h 10 m Inject. von 0,045 Apom.		
12 h 12 m Inject. von 0,050 Apom.		

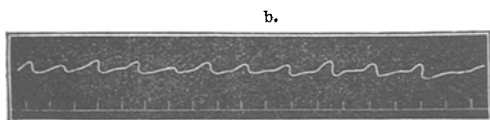
*) Vgl. die umstehenden Curven.

12 h 15 m Der Versuch wird aufgegeben und das Thier sich selbst überlassen. Anfangs wurde die Respiration unregelmässig, und es machte den Eindruck, als ob das Thier dem Ende nicht mehr fern sei. Etwa 1 1/2 Stunden nach Beendigung des Versuchs erwachte das Thier und begann im Zimmer umherzugehen. Erbrechen trat nicht ein. 2 Stunden nach Beendigung des Versuchs wurde das Thier getödtet.

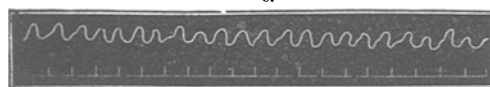
Im Ganzen waren dem Thiere während einer Stunde 0,61 Gramm Apomorphin direct ins Blut eingeführt worden.



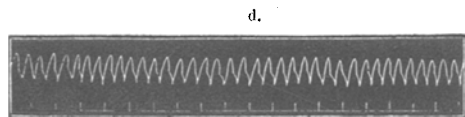
Vor der Injection:
Resp.-Frequ. in 20 Sec. = 5.



Nach Injection von 100 Mgm.
Resp.-Frequ. in 20 Sec. = 12.



Nach Injection von 150 Mgm.
Resp.-Frequ. in 20 Sec. = 22 1/2.



Nach Injection von 0,6 Gramm.
Resp.-Frequ. in 20 Sec. = 41.

Ergebniss: a) Sehr grosse Dosen Apomorphin, in der Chloral-Narkose einem Hunde direct ins Blut eingeführt, bewirken bereits bei der ersten Injection sehr erhebliche Steigerungen der Respirationsfrequenz, welche nach 2—3 Minuten schon das Doppelte, allmählich das 8- bis 9fache der ursprünglichen Höhe erreicht. Sodann tritt ein Punkt ein (etwa die 10. Injection), von welchem ab weitere Apomorphinjectionen die Athemfrequenz nicht mehr zu steigern vermögen. 0,6 Gramm Apomorphin, dem Thiere während einer Stunde direct ins Blut

gebracht, vermögen dasselbe nicht zu tödten.

b) Bei dem in der Narkose befindlichen Thiere erfährt das Respirationscentrum durch Apomorphin eine ungemein starke Reizung, ohne dass Erbrechen eintritt.

Es spricht dieses letztere Ergebniss wohl unzweifelhaft gegen die Richtigkeit der Grimm'schen Hypothese. Es liegt auf der Hand, dass gar kein Grund vorhanden ist, weshalb das in Thätigkeit begriffene Respirationscentrum, welches noch dazu durch ein brechen-erregendes Mittel, wie es das Apomorphin ist, sehr heftig gereizt wird, die Respirationsmusculatur nicht zum Eintritt von Brech-

bewegungen veranlassen soll, wenn in der That Respirations- und Brechcentrum identisch wären. Es geht aus dem Versuche hervor, dass das Brechcentrum auch durch die absolute Chloral-Narkose so vollständig gelähmt wird, dass das Apomorphin, direct ins Blut injicirt, keinen Einfluss auf dasselbe auszuüben vermag.

Dagegen wird, wie gesagt, auch beim Hunde eine heftige Reizung des Respirationscentrums durch grosse Gaben Apomorphin bewirkt. Es scheint uns dieses Resultat des letzten Versuchs von nicht geringer Bedeutung zu sein. Aus demselben geht hervor, dass die Wirkung des Apomorphins auf gewisse nervöse Centra beim Hunde derjenigen am Kaninchen ganz analog ist. Die quantitativen Differenzen sind, was die Wirkung auf das Respirationscentrum betrifft, durchaus nicht grosse, da das narkotisirte Kaninchen ebenfalls sehr bedeutende Dosen Apomorphin verträgt, weil in der Narkose die schädlichen Folgen der Erregung motorischer Centra, die Convulsionen, aufgehoben sind. Es ist sehr möglich, dass es sich beim Hunde ähnlich verhält, dass auch hier die Reizung motorischer Centren wegfällt und dass deshalb in der Narkose grössere Dosen des Mittels ertragen werden. Dass bei intacten, nicht narkotisirten Hunden nach grösseren Dosen Apomorphin (etwa von 0,1 an) ähnliche Erregungen in der Motilitätssphäre zu Stande kommen, wie sie von uns am Kaninchen schon nach kleinen Dosen und in viel ausgesprochenere Weise beobachtet wurden, ist durch die Beobachtungen von Siebert und Quehl nachgewiesen worden: also auch hier wieder die Analogie zum Vergiftungsbilde am Kaninchen; nur sind die quantitativen Differenzen hier weit bedeutender, während sie bei der Wirkung auf das Respirationcentrum vollends wegfallen, wenn wir den Unterschied im Körpergewicht beider Thiere berücksichtigen.

Eine zusammenfassende Darstellung der Apomorphinwirkung am Säuger werden wir am Schlusse unserer Mittheilungen geben.

Die Angaben der Beobachter über die Wirkung des Apomorphins an Fröschen (es sind bisher nur von Siebert und Quehl Versuche nach dieser Richtung angestellt worden), lauten sehr übereinstimmend negativ. Bei Siebert findet sich nur die Notiz, dass er bei Fröschen mit dem Apomorphin weder Erbrechen, noch überhaupt eine Wirkung habe erzielen können, Quehl hat mit dem Mittel bei diesen Thieren eingehendere Untersuchungen über die Wirkung auf die motorischen, sensiblen und vasomotorischen Nerven,

auf die quergestreiften und glatten Muskeln angestellt, aber sämtlich mit negativem Resultat. Erbrechen konnte er nicht beobachten, aber ebensowenig liess sich irgend eine Wirkung auf eines der genannten nervösen und muskulösen Organe constatiren.

Wir müssen gestehen, dass wir augenblicklich noch ausser Stande sind, diese Angaben früherer Beobachter mit den von uns gemachten Erfahrungen in Einklang zu bringen; denn unsere sämtlichen, mit dem Apomorphin am Frosche angestellten Versuche geben ein so völlig übereinstimmendes positives Resultat und lehren uns ein so ausgesprochenes Wirkungsbild kennen, dass es von vornherein unmöglich erscheinen muss, dasselbe zu übersehen. In der Arbeit von Quehl finden sich zwei Andeutungen, welche, wenn auch nur sehr entfernt, doch auf eine gewisse Wirkung des Apomorphins beim Frosche schliessen lassen. Es heisst dort nämlich, dass bei Anstellung des Tuerk'schen Versuchs der mit Apomorphin vergiftete Frosch auffallender Weise seine Extremität ungleich länger in der sauren Lösung liess, als der normale*), und ferner, dass die Thiere diejenige Extremität, in welche die Injection gemacht war, wie gelähmt nachschleiften.***) Dennoch hat Quehl bei seinen Versuchen keinerlei Wirkung nachweisen können.

Wir lassen hier wieder zuerst das allgemeine Wirkungsbild, wie wir es am Frosche beobachtet, folgen, um sodann nach Mittheilung unserer Versuche dasselbe einer genaueren Analyse zu unterziehen.

Injicirt man einem Frosche subcutan 1—5 Mgm. Apomorphin, so tritt gleich nach der Injection eine geringe Erregung des Thieres ein: der Frosch macht heftige Sprünge und Kletterbewegungen, die Empfindlichkeit scheint erhöht zu sein, schon auf geringe tactile Reize erfolgen heftige abwehrende Bewegungen. Bereits nach etwa 10—15 Minuten aber ändert sich das Bild: die Bewegungen des Thieres werden immer träger, unbehilflicher, gedehnter, das Thier fällt bei seinen Springversuchen auf den Rücken und vermag sich nur mit Mühe aus dieser Lage noch aufzurichten. Bald geht auch diese Fähigkeit des Thieres verloren, alle willkürlichen Erregungen schwinden, die Respiration und der Herzschlag hören auf oder sind wenigstens ungemein geschwächt — das Thier liegt wie todt da. Anfangs ist während dieses Stadiums die Erregbarkeit der Muskeln noch völlig erhalten, dieselbe wird jedoch allmählich immer mehr

*) a. a. O. S. 26.

**) a. a. O. S. 25.

und mehr herabgesetzt und ist nach Verlauf etwa einer Stunde nur noch höchst gering. Völlig zum Schwinden kommt sie nach den angegebenen Dosen nicht, falls diese subcutan injicirt wurden; es tritt vielmehr, wenn man das Thier sich selbst überlässt, allmählich eine Restitution und Erholung desselben ein, jedoch noch 24 Stunden nach der Injection unterscheidet sich das Thier wesentlich von einem gesunden durch die Trägheit und Langsamkeit der willkürlichen Bewegungen. Hat man die genannten Dosen direct in einen Muskel injicirt, so schwindet die Erregbarkeit desselben schon innerhalb weniger Minuten nach der Injection völlig, ohne dass derselbe zugleich todtenstarr wird, und ohne dass eine Restitution desselben eintritt, während das Gesamtbild dem oben beschriebenen gleicht, vielleicht nur ein wenig schwächer ausgebildet ist. Hat man dem Thiere hingegen grössere Gaben (10—30 Mgm.) subcutan beigebracht, so ist das Bild zunächst genau das oben beschriebene; nur tritt die Wirkung weit schneller ein, die willkürlichen Bewegungen schwinden sehr bald, die Respiration hört auf, während die Sensibilität in diesem Stadium noch erhalten zu sein scheint. Die Muskelirritabilität ist nach kurzer Zeit bedeutend herabgesetzt und nach Verlauf etwa einer Stunde ist die Muskellähmung eine complete, so dass weder vom Nerven aus, noch durch directe Reizung des Muskels eine Contraction erhalten werden kann; auch erholt sich das Thier nicht mehr.

III. Versuchsreihe.

1. Versuch. Kleine *Rana temporaria*.

11 h 19 m Injection von 0,001 Apom. mur. subcutan an der rechten Bauchseite.

Gleich darauf heftige Sprünge und Bewegungen; das Thier reagirt auch auf geringe Berührungen sehr heftig.

11 h 28 m Die Bewegungen des Thieres beginnen träge und schleppend zu werden. Die Sensibilität ist völlig erhalten.

11 h 30 m Die Muskeln reagiren noch bei R.-A. von 16 Cm. (mit Chromsäure gefülltes Zink-Kohleelement). Bei jeder Reizung stösst das Thier sehr laute kreischende Töne aus.

11 h 35 m Die rechte hintere Extremität liegt völlig regungslos.

11 h 38 m Der Frosch liegt auf dem Rücken, macht nur noch spärliche Bewegungen, scheint jedoch elektrische Reize noch heftig zu empfinden.

11 h 45 m Bei R.-A. von 14 Cm. reagirt die Musculatur des rechten Beines nicht mehr, die des linken und die Rumpfmusculatur noch leicht.

Nach einer Stunde hat das Thier sich wieder erholt und hüpfte umher.

2. Versuch. Kleine *Rana esculenta*.

- 11 h 35 m Injection von 0,010 Apom. mur. subcutan an der linken Bauchseite. Heftige Bewegungen.
- 11 h 37 m Das Thier reagirt heftig auf geringe Berührungen.
- 11 h 40 m Schwerfälligkeit der Bewegungen, besonders in der linken hinteren Extremität.
- 11 h 42 m Bei R.-A. von 12 Cm. ist am linken Beine kaum mehr ein Effect, rechts ein deutlicher wahrzunehmen. Bei R.-A. von 16 Cm. beiderseits kein Effect mehr.
- 11 h 52 m Der Unterschied in der Muskeleerregbarkeit beider Hinterbeine ist noch nicht völlig verwischt. Das Herz wird blossgelegt: sehr verlangsamter Herzschlag, schwache Systolen, lange diastolische Pausen.

Nach 1½ Stunden complete Lähmung der Muskeln.

3. Versuch. Mittलगrosse *Rana temporaria*.

- 11 h 11 m Injection von 0,005 Apom. subcutan am Kopfe. Es erfolgen starke Bewegungen.
- 11 h 17 m Die Bewegungen werden träge und ungeschickt. Das Thier fällt auf den Rücken.
- 11 h 24 m Das Thier ist nicht mehr im Stande sich aus der Rückenlage aufzurichten. Die Muskeln reagiren noch bei R.-A. von 14 Cm.
- 11 h 30 m Bei R.-A. von 10 Cm. reagiren die Rumpfmuskeln nicht mehr, die der Extremitäten noch leicht. Der Schmerz der Reizung scheint noch lebhaft empfunden zu werden; der Frosch schreit laut bei jeder Reizung.
- 11 h 38 m Reizung bei übereinander geschobenen Rollen bewirkt noch einen geringen Effect. Das Thier liegt bewegungslos auf dem Rücken. Die Respiration hat noch nicht völlig aufgehört.
- 12 h 30 m Das Thier hat sich wieder erholt. Die Muskeln reagiren deutlich bei R.-A. von 10 Cm.

Injection von 0,005 Apom. subcutan.

Nach 2 Stunden complete Lähmung. Athmung und Herzschlag haben aufgehört.

4. Versuch. Kleine *Rana temporaria*.

- 10 h 27 m Injection von 0,010 Apomorph. subcutan an der linken Bauchseite.
- Das Thier springt heftig umher und ist sehr unruhig.
- 10 h 32 m Die Bewegungen beginnen träge und unbehilflich zu werden. Das Thier kann sich aus der Rückenlage nur mit grosser Mühe umdrehen.
- 10 h 37 m Der Frosch bleibt auf dem Rücken liegen. Willkürliche Bewegungen werden nicht mehr ausgeführt. Die Muskeln reagiren auf elektrische Reizung noch kräftig.
- 10 h 43 m Respiration und Herzschlag sind nicht mehr sichtbar. Bei R.-A. von 12 Cm. gibt Reizung keinen Effect mehr.

- 10 h 45 m Bei R.-A. von 10 Cm. kein Effect.
 10 h 50 m Der linke Ischiadicus wird blossgelegt. Die Reizung des Nerven ist nur bei übereinander geschobenen Rollen noch von einem Effect begleitet. Am rechten Beine ist die Reizbarkeit etwas höher als links.
 10 h 55 m Die Muskeln der linken hintern Extremität sind complet gelähmt, die der rechten reagiren noch auf Reizung bei übereinander geschobenen Rollen.

5. Versuch. Mittelgrosse *Rana temporaria*.

- 4 h — m Injection von 0,015 Apom. mur.*) subcutan an der rechten Bauchseite.

Das Thier ist unruhig, springt hin und her.

- 4 h 12 m Injection von 0,002 Apom.

- 4 h 22 m Injection von 0,010 Apom.

Die Bewegungen des Thieres werden träge, das rechte Bein zeigt gegenüber dem linken eine auffallende Ungelenkigkeit.

- 4 h 37 m Injection von 0,010 Apom.

- 4 h 52 m Die hinteren Extremitäten sind complet gelähmt; auch bei Reizung vom Nerven aus ist keine Contraction mehr zu erzielen. Die Musculatur der vorderen Extremitäten reagirt noch bei Reizung mit übereinander geschobenen Rollen.

6. Versuch. Kleine *Rana esculenta*.

- 5 h — m Injection von 0,020 Apom.*)
subcutan am Rücken.

- 5 h 10 m Die Bewegungen beginnen träge zu werden.

- 5 h 30 m Die Respiration hat völlig aufgehört, die Reizbarkeit sämtlicher Körpermuskeln ist erloschen.

7. Versuch. Kleine *Rana temporaria*.

- 11 h 45 m Injection von 0,015 Apom. subcutan an der rechten Bauchseite. Gleich darauf heftige Sprünge.

- 11 h 48 m Die Bewegungen sind bereits sehr mühsam, besonders im rechten Bein.

- 11 h 50 m Der Frosch liegt mit ausgestreckten Hinterbeinen auf dem Bauche und versucht mitunter noch Bewegungen auszuführen.

- 11 h 55 m Der Frosch liegt völlig regungslos da. Die Respiration hat aufgehört. Die Muskeln reagiren noch bei Reizung mit R.-A. von 14 Cm.

- 12 h 5 m Das Thier wird decapitirt. Reflexbewegungen erfolgen nur noch schwach bei den heftigsten pathischen Reizen.

Nach 1½ Stunden ist die Erregbarkeit sämtlicher Körpermuskeln erloschen.

*) Zu Versuch 5 und 6 wurde eine Lösung angewandt, welche bereits über ein Jahr aufbewahrt worden war und eine tief schwarzgrüne Farbe angenommen hatte.

8. Versuch. Kleine *Rana esculenta*. Die rechte hintere Extremität wird derart abgetrennt, dass sie nur noch durch den Nerv. ischiadicus mit dem Rumpfe zusammenhängt.

3 h 45 m Injection von 0,005 Apomorph. subcutan an der linken Bauchseite.

4 h 15 m Bewegungen werden kaum mehr ausgeführt. Die Muskel-erregbarkeit ist im abgetrennten Beine völlig erhalten, im intacten bedeutend herabgesetzt. (Bei R.-A. von 12 Cm. kein Effect.)

9. Versuch. Kleine *Rana esculenta*. Rechte hintere Extremität bis auf den N. ischiadicus abgelöst.

10 h 50 m Injection von 0,005 Apom. subcutan am Rücken.

11 h — m Willkürliche Bewegungen werden nicht mehr ausgeführt. Reizung mit R.-A. von 16 Cm. gibt im intacten Bein keinen Effect, im abgetrennten einen deutlichen.

11 h 10 m Decapitation. Reflexbewegungen erfolgen nur noch sehr schwach bei den heftigsten pathischen Reizen.

10. Versuch. Mittलगrosse *Rana temporaria*.

2 h 23 m Injection von 0,005 Apom. in den rechten Gastrocnemius. Gleich darauf heftige Sprünge, grosse Unruhe, die mehrere Minuten lang andauert. Die Reflexerregbarkeit scheint vermehrt zu sein.

2 h 29 m Der Frosch fällt bei seinen Sprüngen auf den Rücken; das rechte Bein ist unbehilflicher als das linke.

2 h 32 m Die Bewegungen sind träge, gespreizt.

2 h 33 m Der rechte Gastrocnemius reagirt absolut nicht mehr auf elektrische Reize, selbst bei übereinander geschobenen Rollen. Die Muskeln des rechten Oberschenkels reagiren schwach, die des linken sehr deutlich. Dass der Schmerz der Reizung noch empfunden wird, gibt sich durch heftiges Aufschreien des Thieres kund.

2 h 36 m Der Frosch liegt auf dem Rücken und führt nur noch sehr schwache Bewegungen aus. Die Respiration ist sehr unregelmässig.

3 h 20 m Der Frosch hat sich im Ganzen etwas erholt, macht etwas kräftigere Bewegungen. Die Muskeln des linken Beines reagiren bei 16 Cm. R.-A. Dagegen bleibt die Erregbarkeit im rechten Beine völlig erloschen, auch noch am folgenden Tage.

11. Versuch. Grosse *Rana temporaria*.

3 h 7 m Injection von 0,005 Apom. (Zu diesem Versuch wurde von einem kürzlich von Merck erhaltenen Präparate die erforderliche Menge in heissem Wasser gelöst, was in wenigen Secunden erfolgte, und sodann die völlig farblose Lösung injicirt.)

Gleich nach der Injection einige heftige Sprünge.

- 3 h 11 m Bewegungen ungeschickt, kriechend.
 3 h 16 m Frosch bleibt auf dem Rücken liegen.
 3 h 20 m Bei R.-A. von 14 Cm. kein Effect mehr.
 4 h — m Das Thier hat sich etwas erholt.

Injection von 0,005 derselben Lösung (die bereits leicht grünlich gefärbt war) in die Muskeln des rechten Oberschenkels.

- 4 h 6 m Die Muskeln des rechten Oberschenkels sind selbst bei übereinander geschobenen Rollen nicht mehr erregbar, während die übrigen Muskeln auf so heftige Ströme noch gut reagiren. Die Erregbarkeit derselben erlischt auch nicht völlig in den folgenden Stunden.
 Tags darauf hat das Thier sich völlig erholt, nur der rechte Schenkel bleibt absolut gelähmt.

Bei Betrachtung vorstehender Versuchsreihe ergibt sich, dass die Wirkung des Apomorphins auf den Frosch nach zwei Seiten hin sich geltend macht: einmal wirkt dasselbe auf die Centren der willkürlichen Bewegung, und zwar scheinen dieselben zuerst eine Reizung zu erfahren, wofern nicht die anfängliche Erregung des Thieres dem mit der Injection verbundenen Schmerz u. s. w. ihre Entstehung verdankt; sehr bald darauf aber folgt eine complete Lähmung derselben: das Thier ist nicht mehr im Stande, irgend eine willkürliche Bewegung auszuführen. Dass es sich hier um eine Wirkung auf Centralorgane handelt, kann wohl kaum fraglich sein: denn die völlige Aufhebung aller willkürlichen Bewegungen bei noch vorhandener Reizbarkeit der motorischen Nerven und Muskeln kann nicht anders gedeutet werden. Sehr bald aber beginnt die andere Wirkung des Apomorphins sich zu äussern: die auf die quergestreiften Muskeln, welche in ihrer Erregbarkeit herabgesetzt, bei grösseren Dosen total gelähmt werden. Letzteres geschieht fast momentan bei Einbringung des Giftes in die Muskelsubstanz selbst.

Dass die Lähmung des Thieres in diesem Stadium nicht nur von Centralorganen ausgeht, sondern auch eine periphere (Muskel-) Lähmung ist, beweist auch die Thatsache, dass die lähmende Wirkung auf die Muskeln sich local von der Injectionsstelle aus verbreitet und zunächst die benachbarten Muskeln, allmählich erst die entfernteren ergreift; endlich machen diejenigen Versuche es zweifellos, bei welchen eine Muskelgruppe durch Abtrennung vom übrigen Körper vor der Einwirkung des Giftes geschützt wurde. (Vgl. Versuch 8. u. 9.)

Wir müssen nochmals wiederholen, dass uns der absolute Gegensatz, in welchem obige Resultate zu den von Quehl gewonnenen stehen, unerklärlich ist. Es ist nicht denkbar, dass die von uns am Frosche beobachtete Wirkung des Apomorphins nicht diesem selbst, sondern etwa einem Zersetzungsproduct desselben zukommt, also erst dann eintritt, wenn die Lösung jene bekannte tiefgrüne Farbe angenommen. Es spricht dagegen die Thatsache, dass bei Anwendung einer bereits sehr alten, tiefschwarzgrün gefärbten Lösung (vgl. Versuch 5. u. 6.) die Wirkung durchaus nicht schneller, eher sogar langsamer, als bei den übrigen Versuchen, eintrat; ferner der Versuch 11, zu welchem wir eine ganz frisch bereitete farblose Lösung anwandten, ohne dass der Erfolg irgendwie sich änderte. Ein gleiches Resultat ergab ein Versuch, bei welchem wir eine durch Aether gereinigte Apomorphinlösung anwandten.*) Es bleibt daher nur noch die Möglichkeit offen, dass jene Differenz in den Beobachtungsergebnissen einer Verschiedenheit der angewandten Präparate zuzuschreiben sei. Wir bedauern, dass Quehl nicht angibt, aus welcher Quelle er sein Präparat bezogen hat. Drei Präparate, welche wir zu unsern Versuchen anwandten (von Merck 1872 und 1874, von Marquardt 1872), wirkten völlig gleich. Nach unseren übereinstimmenden Versuchsergebnissen müssen wir die Thatsache als gesichert ansehen, dass dem Apomorphin eine bestimmt charakterisirte Wirkung auf den Frosch zukommt; und zwar erstreckt sich dieselbe, wie hervorgehoben, einerseits auf nervöse Centralapparate, andererseits auf die quergestreiften Muskeln. Nach beiden Seiten hin aber ist diese Wirkung eine höchst interessante. Was das Verhalten des Apomorphins gegenüber gewissen Centralapparaten des Frosches betrifft, so schliesst sich dasselbe eng an das von uns am Säugethier beobachtete an: nur scheint beim Frosche die Erregung der Bewegungscentren, wenn überhaupt vorhanden, eine sehr vorübergehende zu sein, während sehr bald die complete Lähmung derselben folgt. Ferner zeigt diese Wirkung des Apomorphins am Frosche einige Analogien mit der Wirkung des Morphins: es fehlt nur die Lähmung der sensiblen Sphäre, welche beim Morphin die der motorischen begleitet.

Von fast noch grösserem Interesse aber scheint uns die Wirkung

*) Eine tiefgrüne Apomorphinlösung wurde so lange mit Aether geschüttelt, bis sich derselbe nicht mehr violett färbte. Die Base wurde hierauf durch kohlensaures Natron gefällt, mit Aether ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit salzsäurehaltigem Wasser behandelt. Die Lösung des salzsauren Apomorphins war bereits im Moment ihres Entstehens leicht grünlich gefärbt.

des Apomorphins auf den Froschmuskel zu sein. Es tritt dieselbe verhältnissmässig schnell und nach relativ kleinen Dosen ein, und es verhalten sich die Muskeln beider Froscharten in dieser Hinsicht völlig gleich. Es ist von Interesse, dies zu bemerken, seitdem Schmiedeberg*) die Verschiedenheit in der Wirkung des Theïns gegenüber der *Rana temporaria* und der *R. esculenta* nachgewiesen hat. Es reiht sich das Apomorphin in seiner Wirkung auf den Froschmuskel auch durchaus nicht dem letzteren an, welches die Muskeln, deren Reizbarkeit es vernichtet, zugleich in einen Zustand der Todtenstarre versetzt, vielmehr gehört es zu denjenigen „Muskelgiften“, welche die Reizbarkeit aufheben, ohne den Muskel starr zu machen.

Die Zahl dieser letztern Mittel scheint eine ziemlich bedeutende zu sein. Es ist vor Allem eine höchst auffallende Thatsache, dass bereits bei mehreren der noch jetzt oder in früherer Zeit gebräuchlichen „Brechmittel“ eine Wirkung auf den Froschmuskel beobachtet worden ist. Zunächst ist das Emetin und der Tartarus stibiatus zu nennen.

Was das erstere betrifft, so hatte schon Pécholier**) angegeben, dass durch dasselbe eine Verminderung der Muskelirritabilität bei Fröschen bewirkt werde, und Weylandt***) gelangte durch seine Untersuchungen über diesen Gegenstand zu dem Resultat, dass ein deletärer Einfluss auf die contractile Substanz der quergestreiften Muskeln durch das Emetin wahrscheinlich ausgeübt würde. Er fand die Muskelirritabilität bei Vergiftungen zwar nicht völlig aufgehoben, aber doch herabgesetzt, die Zuckungscurve wesentlich verändert. Die von uns mit dem Emetin angestellten Versuche ergaben in Betreff der Herabsetzung der Muskeleerregbarkeit ein gleiches Resultat.

Für den Tartarus stibiatus wurde die Herabsetzung der Muskelirritabilität durch Buchheim und Eisenmenger†) nachgewiesen. Die genannten Autoren ermittelten, dass diese Wirkung des Kali-

*) Schmiedeberg, Ueber die Verschiedenheit der Coffeinwirkung an *Rana temporaria* L. und *R. esculenta* L. (in diesem Archiv II. 1. 1874. S. 62. ff.)

**) Pécholier, Recherches expérimentales sur l'action de l'Ipecacuanha. Montpellier 1862.

***) L. Weylandt, Vergleichende Studien über Veratrin, Sabadillin, Delphinin, Emetin, Aconitin, Sanguinarin und Chlorkalium (Eckhard's Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Giessen 1869. V. 1 und Inaug.-Diss.)

†) Buchheim und Eisenmenger, Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungscurve des Froschmuskels. (Eckhard's Beiträge V. 3. Giessen 1869. und Eisenmenger, Inaug.-Diss. Giessen 1869.)

Brechweinsteins allein dem Antimongehalt und nicht dem Kaligehalt des letzteren zuzuschreiben sei, dass jedoch die in Frage stehende Wirkung des Antimons derjenigen des Kali sehr analog sei.

Die Wirkung des Apomorphins auf die quergestreiften Muskeln des Frosches ist eine durchaus ähnliche, vielleicht noch intensiver als die der genannten Mittel. Kleine Dosen (1—5 Mgm.) bewirken eine bedeutende Herabsetzung der Muskeleerregbarkeit, nach grösseren Gaben folgt complete Lähmung. Es ist immerhin auffallend, dass drei so verschiedenartige Stoffe, wie der Tartarus stibiatus, das Emetin und das Apomorphin, denen jedoch die brechenenerregende Wirkung gemeinschaftlich ist, eine so bedeutende Analogie in ihrer Wirkung auf den Froschmuskel zeigen. Ein näherer Aufschluss über das Wesen und die Ursache dieses analogen Verhaltens lässt sich allerdings noch keineswegs geben. Ebenso wenig lässt sich darüber etwas Sicheres aussagen, wie weit die Muskelschwäche und der sogenannte Collaps, welche bei Anwendung der genannten Mittel am Menschen, namentlich bei Kindern, beobachtet werden, zu jener Wirkung derselben auf den Froschmuskel in Beziehung steht. Dass der der Anwendung von Apomorphin, besonders bei Kindern nicht selten folgende Collaps heftiger ist, als nach Anwendung irgend eines andern Brechmittels ist immerhin eine auffallende Erscheinung, die mit der Thatsache, dass von den bekannten Emeticis dem Apomorphin die heftigsten Wirkungen auf den Froschmuskel zukommen, wohl in Zusammenhang stehen kann.

Es sei uns gestattet, an dieser Stelle im Anschluss an die über die muskellähmende Wirkung des Apomorphins mitgetheilten Erfahrungen noch auf einige andere dem Pflanzenreiche entstammende Stoffe hinzuweisen, welche in dieser Hinsicht eine ganz analoge Wirkung ausüben. Die Zahl derselben scheint keine ganz geringe zu sein; jedenfalls ist sie bedeutender, als bisher angenommen wird.

Unter Allen steht oben an das Saponin. Dasselbe wurde am Thiere zuerst von Malapert und Bonneau*) untersucht, von Pelikan**) als „Muskelgift“ erkannt und als solches von Buchheim und Eisenmenger***) bestätigt. Endlich sind neuerdings von Köhler†) eingehendere Untersuchungen darüber angestellt worden. Die Forscher stimmen darin überein, dass die Wirkung

*) Malapert et Ronneau, *Annal. d'hygiène*. XLVII, 365.

**) Pelikan, *Berl. klin. Wochenschrift* 36, 186. und *Bulletin der kaiserl. Akademie zu St. Petersburg*. XII. 1867. pag. 253—259.

***) Buchheim und Eisenmenger, *a. a. O.*

†) H. Köhler, *Die locale Anästhesirung durch Saponin*. Halle 1873.

des Saponins auf den Froschmuskel zunächst eine locale sei und später erst in allgemeine Paralyse übergehe. Die Mittheilung eigener Versuche können wir uns ersparen, da dieselben doch nur das bisher Bekannte bestätigen.

Ferner theilte mir Prof. Schmiedeberg seine Erfahrungen mit, die er in Bezug auf das Cyclamin gemacht hatte (das bezügliche Präparat verdankte er einer Zusendung des Prof. Binz in Bonn). Der wirksame Bestandtheil der Knollen von *Cyclamen europaeum* L., die früher als *Radix cyclaminis*, s. *Radix Arthanitae* officinell waren, wurde zuerst von Saladin*) unter dem Namen „Arthanitin“ rein dargestellt, später von Buchner und Herberger**), von De Luca***) und von Martius†) in seinem chemischen, von Pelikan††) und Schroff†††) in seinem physiologischen Verhalten untersucht. Ueber die Wirkung desselben am Säugethier war bereits aus der Zeit seiner praktischen Anwendung bekannt, dass es Erbrechen, Durchfall und Darmentzündung hervorruft. Es scheint als „nauseoses und diaphoretisches“ Mittel gegeben worden zu sein. Nach Pelikan, der an Fröschen experimentirte, gehört dasselbe zu den „reizenden Giften“, bewirkt Erbrechen, Entzündung des Verdauungstractus, Schwäche der Bewegung, Abnahme der Reflexaction. Die Muskel- und Nervenirritabilität soll lange persistiren. Schroff beobachtete am Menschen und am Säugethier: Salivation, Brennen im Magen, Uebelkeit, Ekel, Brechneigung, Kopfschmerz etc., aber keine Gastritis. Dass das Cyclamin jedoch auf den Froschmuskel eine ausgesprochene Wirkung ausübt, möge folgender Versuch lehren.

Grosse *Rana esculenta*.

- 11 h 28 m Injection von 0,020 Cyclamin subcutan am Rücken.
- 11 h 33 m Das Thier sitzt völlig ruhig mit nach vorn gebogenem Rücken.
- 11 h 35 m Die Respiration wird unregelmässig, das Bauchathmen fehlt.
- 11 h 36 m Das Thier reagirt nur schwach auf taktile Reize.
- 11 h 39 m Das Thier führt nur noch wenige träge Bewegungen aus.
- 11 h 45 m Die Respiration ist sehr verlangsamt.
- 11 h 46 m Die Bewegungen des Thieres sind schleppend, gedehnt, fast kriechend.
- 11 h 53 m Die Muskeln reagiren noch bei R.-A. von 14 Cm.

*) Saladin, Journal de chimie médicale. VI. 1830. pag. 417.

**) Buchner und Herberger, Repertor. f. Pharmacie. 1831. XXXVII S. 36.

***) De Luca, Compt. rend. XLIV, 723. XLVII, 295. u. 328; und Journal de Pharmacie. (3.) XXI, 427. XXXIV, 353.

†) Martius, Neues Repertor. f. Pharmacie. 1859. VIII, 388.

††) Pelikan, Beitr. z. ger. Medic. Würzburg 1858. 180

†††) Schroff, Zeitschr. f. Wiener Aerzte. 21. 22. 1859.

- 12 h — m Frosch liegt auf dem Rücken, ist nicht mehr im Stande sich umzudrehen, macht noch einzelne Respirationsbewegungen.
 12 h 30 m Die Muskeln reagiren nicht mehr bei R.-A. von 14 Cm.
 1 h — m Bei R.-A. von 12 Cm. keine Reaction.
 3 h — m Der Frosch liegt wie todt da. Die Muskeln des Rumpfes sind selbst bei übereinander geschobenen Rollen nicht mehr erregbar, während die der Extremitäten bei Anwendung so starker Ströme noch einzelne Contractionen zeigen. Das Herz steht in der Diastole still: ist schlaff und blutgefüllt.

Andere Versuche mit diesem Mittel ergaben ein ganz analoges Resultat. Bis zum Eintritt completer Muskellähmung verstreicht etwas längere Zeit, als bei dem Apomorphin; auch sind beim Cyclamin grössere Dosen erforderlich. Auffallend ist, dass es sich auch hier wieder um ein Mittel handelt, welches beim Säugethier emetisch wirkt. Allerdings ist Schroff der Ansicht, dass das Cyclamin nicht der einzige wirksame Bestandtheil in den Wurzelknollen des *Cyclamen europaeum* sei.

Endlich gelang es uns noch, aus der in früherer Zeit ebenfalls als Emeticum nauseosum und Diaphoreticum officinellen *Radix Vincetoxici* (*Vincetoxicum officinale* Mönch s. *Asclepias vincetoxicum* L. s. *Cynanchum vincetoxicum* Pers.) den wirksamen Bestandtheil zu isoliren, welchem ebenfalls sehr intensive Wirkungen auf den Froschmuskel zukommen. Die Arbeit war auf dem sogleich näher zu beschreibenden Wege von meinem Vorgänger im Amte, Dr. J. Fick, bereits begonnen worden. Der wirksame Bestandtheil der *Radix Vincetoxici* ist von Feneulle*) „*Asclepiadin*“ genannt worden, doch war Feneulle's *Asclepiadin* nur ein reineres alkoholisches Extract. Er dampfte den wässrigen mittelst Bleiessig gereinigten Auszug der Wurzeln zum Syrup ein, zog mit Alkohol aus, verdunstete, löste den Rückstand in verdünnter Schwefelsäure, digerirte mit Magnesia und Thierkohle, filtrirte, verdunstete wieder und nahm das *Asclepiadin* mit Weingeist auf. Dasselbe stellte sich als amorphe gelbliche Masse dar, die sich leicht in Weingeist und Wasser löste und sich durch basisches Bleiacetat, Quecksilberchlorid und Gerbsäure fällen liess.

Wir benutzten zur Reindarstellung der Substanz folgende Methode: Die fein zermahlenen Wurzeln wurden 24 Stunden lang mit heissem Wasser extrahirt, colirt und filtrirt, das Filtrat auf dem Wasserbade eingengt und nochmals filtrirt. Das Extract wurde sodann mit einer ziemlich bedeutenden Menge Aether geschüttelt und unter Aether

*) Feneulle, Journal de Pharmacie (2.) XI, 305. 1845.

2 Tage lang stehen gelassen. Die ätherische Lösung wurde sodann successive mit säurehaltigem, alkalischem und reinem Wasser gewaschen, so zwar, dass dieselbe mit jedem 24 Stunden lang in Berührung war, endlich abgegossen und der Aether abdestillirt. Nach völligem Verjagen des Aethers wurde die sich abscheidende gelbliche Substanz in absolutem Alkohol gelöst und sodann zur Trockne gebracht. Es hinterblieb so eine saturirt gelbe amorphe Masse von harzartiger Beschaffenheit. Derselben wurde durch langsames Digeriren alles in warmem Wasser Lösliche entzogen, die Lösung von dem Rückstand abfiltrirt, nachgewaschen und die so erhaltene fast farblose wässrige Lösung mit reinem Aether ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde nun abermals mit saurem, alkalischem und reinem Wasser, wie oben, gewaschen, endlich abgegossen, der Aether verjagt und der Rückstand zur Trockne gebracht. Es hinterblieb so eine amorphe, harzartige, schwach gelblich gefärbte Masse, die sich in Alkohol und Aether sehr leicht, in kaltem Wasser schwer, leichter in heissem löste. Durch längeres Aufbewahren schien die Löslichkeit in Wasser abzunehmen. Mit concentrirter Salzsäure gibt der Körper eine anfangs gelbgrüne, später tiefgrüne Farbe. Die Fällung durch die von Feneulle angegebenen Lösungsmittel konnten wir nur in Bezug auf die Gerbsäure bestätigen, welche in der wässrigen Lösung einen weissen Niederschlag hervorbringt. Bleissig und Quecksilberchlorid fällen die Base nicht.

Die physiologischen Wirkungen des Stoffes auf den Frosch sind sehr ausgesprochen, wie nachstehende Versuche zeigen werden:

a) Grosse *Rana temporaria*.

- 10 h 45 m Subcutane Injection von $\frac{3}{10}$ C.-C. einer sehr verdünnten Asclepiadinlösung.
- 11 h — m Injection von 1 C.-C.
- 11 h 15 m Injection von $\frac{1}{2}$ C.-C.
- 11 h 20 m Grosse Unbehilflichkeit und Trägheit der Bewegungen.
- 11 h 35 m Die hinteren Extremitäten sind völlig bewegungslos. Der Frosch kann nur noch spärliche kriechende Bewegungen ausführen.
- 11 h 40 m Der Frosch liegt leblos auf dem Rücken, die Athmung hat aufgehört.
- 2 h — m Die Erregbarkeit sämmtlicher Körpermuskeln ist erloschen.

b) Kleine *Rana esculenta*.

- 11 h 45 m Injection von $\frac{2}{10}$ C.-C.
- 12 h 5 m Die Bewegungen beginnen unbehilflich zu werden.
- 12 h 15 m Es werden nur noch wenige, kriechende Bewegungen ausgeführt.
- 12 h 22 m Athmung sehr langsam, Reaction auf tactile Reize höchst gering.

3 h — m Die Erregbarkeit der Körpermuskeln ist erloschen. Die Respiration hat aufgehört. Das Herz steht in der Diastole still, ist schlaff und blutgefüllt.

Die Wirkung des Aselepiadins auf den Frosch ist demnach der des Apomorphins ganz analog: wir haben auch hier wieder ein Mittel, welches eine Herabsetzung der Erregbarkeit der quergestreiften Muskeln beim Frosche bis zur Lähmung derselben bewirkt. Auffallenderweise entstammt auch dieser Stoff einer Pflanze, welche früher ihrer emetischen Wirkung wegen officinell war.

Die vorstehenden aphoristischen Bemerkungen über die besprochenen „Muskelgifte“, deren wir lediglich soweit Erwähnung thun wollen; als sich ihre Wirkung auf den Froschmuskel zu der des Apomorphins in Parallele stellen lässt, werden gezeigt haben, dass die Zahl der im Pflanzenreiche vorkommenden Stoffe, deren Wirkung auf den Frosch sich in einer Lähmung der quergestreiften Muskeln desselben äussert, sicherlich keine geringe ist. Ihnen reiht sich nach unseren Beobachtungen das Apomorphin als eines der am heftigsten wirkenden an.

III.

Es erübrigt zum Schluss, diejenigen Wirkungen des Apomorphins auf den Thierkörper, mit welchen wir nunmehr näher bekannt geworden sind, nach den verschiedenen Thierklassen übersichtlich zu ordnen. Wir sehen bei dieser Zusammenstellung von allen den Functionsveränderungen ab, welche nur Folge des Brechactes sind.

1. Das Brechcentrum. a) Am Menschen und Säugethier. Dasselbe wird bei denjenigen Säugethieren, welche erbrechen können, erregt und zwar schon durch sehr kleine Gaben beim Menschen und beim Hunde, durch grössere bei der Katze. (Siebert u. A.) Ob durch sehr grosse Dosen (0,4—0,6) eine Lähmung desselben beim Hunde eintritt, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Jedenfalls wirken so hohe Gaben nicht brechenerregend. (Quehl, Harnack.) b) Am Frosche. Eine Erregung des Brechcentrums ist hier nicht nachzuweisen. (Siebert, Quehl, Harnack.)

2. Das Respirationscentrum. a) Am Kaninchen. Durch kleine Gaben Apomorphin ($\frac{1}{2}$ —5 Mgm.) erfährt das Respirationscentrum eine heftige Erregung, nach grösseren Gaben (10—20 Mgm.) folgt der Erregung eine allmähliche Herabsetzung der Erregbarkeit des Centrums bis zur Lähmung. Durch Gaben von 25—50 Mgm. tritt die Lähmung fast momentan ein. b) Am Hunde. Gaben von 50 Mgm. und darüber bewirken eine heftige Erregung des Respirationscentrums, nachdem der Eintritt von Brechbewegungen durch

Einleiten einer tiefen Narkose unmöglich gemacht ist. Eine Lähmung des Centrums tritt aber selbst nach Gaben von 0,6 Gramm nicht ein. c) Am Frosche. Gaben von 10 Mgm. und darüber bringen die Respiration zum völligen Stillstand, doch ist nicht sicher zu entscheiden, ob dieselbe auf einer Lähmung des Respirationscentrums oder der Respirationsmuskeln beruht. (Harnack.)

3. Die Centren der wilkürlichen Bewegung. a) Am Kaninchen. Dieselben erfahren schon durch kleine Dosen eine hochgradige Erregung, die sich nach grösseren Gaben bis zu heftigen Convulsionen steigert. (Harnack.) b) Am Hunde und an der Katze. Grössere Gaben bewirken Erregung der Bewegungscentra, Manègebewegungen etc. (Siebert, Quehl.) c) Am Frosche. Die Centren scheinen zuerst eine schnell vorübergehende Erregung zu erfahren. Derselben folgt jedoch sehr bald eine complete Lähmung. (Harnack.)

4. Die Centren der Empfindung. a) Am Kaninchen. Schon durch sehr geringe Gaben (von $\frac{1}{2}$ Mgm. an) erfahren dieselben eine Erregung. (Harnack.) b) Bei der Katze. Die Centra werden in ganz ähnlicher Weise erregt, jedoch erst nach grösseren Dosen. (Siebert.) c) Beim Frosche. Die Empfindlichkeit des Thieres scheint in dem ersten Stadium der Wirkung erhöht zu sein. (Harnack.)

5. Die quergestreiften Muskeln. a) Beim Frosche. Dieselben werden durch Gaben von $\frac{1}{2}$ —5 Mgm. in ihrer Erregbarkeit bedeutend herabgesetzt, durch grössere Gaben völlig gelähmt, ohne dabei todtenstarr zu werden. (Harnack.) b) Am Säugethier. Erscheinungen, welche auf Motilitätslähmungen schliessen lassen, werden beobachtet, erlauben aber keinen sichern Schluss, indem es ungewiss bleibt, ob es sich dabei um Lähmungen der Bewegungscentren, oder der Muskeln handelt. (Quehl, Harnack.) c) Am Menschen. Locale Motilitätsstörung wurde in zwei Fällen beobachtet. (Moërz.) Bei jungen Individuen und nach grösseren Dosen auch bei älteren tritt häufig heftiger Collaps und Muskelschwäche auf. (Riegel und Böhm, Loeb.)

6. Der Herzmuskel. Derselbe wird beim Frosche gelähmt. (Harnack.)

Die Wirkung des Apomorphins bezieht sich demnach zum grössten Theile auf central gelegene nervöse Apparate. Vergleichen wir diese Wirkung mit der des Morphins, so wird sich eine gewisse Analogie beider nicht leugnen lassen. Dem ersten Stadium der Morphinwirkung kommen bekanntlich nicht unbedeutende Erregungen nervöser Centra aus der sensiblen und motorischen Sphäre zu (Erbre-

chen, Steigerung der Respirationsfrequenz, Erregung der Bewusstseinssphäre etc.). Dieses Erregungsstadium der Morphinwirkung ist bei dem Apomorphin nur bedeutend prävalenter und ausgesprochener, und es folgen bei diesem am Säugethiere erst nach grössern Dosen Lähmungen gewisser Centralorgane, während beim Morphin das Lähmungsstadium sehr bald dem Erregungsstadium folgt.

Das in dem ersten Stadium der Morphinwirkung so häufig zu beobachtende Erbrechen darf nicht, wie es hie und da geschehen (vgl. Medicin. Centralblatt 1870. 31. S. 496) auf zufällige Verunreinigungen des angewandten Präparates mit Apomorphin geschoben werden; denn einmal tritt es sowohl bei innerlicher wie bei subcutaner Anwendung des Morphins ein, und im ersteren Falle sind von Apomorphin zum Eintritt des Erbrechens viel bedeutendere Mengen nothwendig, als die ganze dargereicherte Morphingabe beträgt, und auch bei subcutaner Anwendung des Morphins in den gewöhnlichen Dosen (0,01) müsste die Verunreinigung mit Apomorphin schon etwa 3—5 % betragen, damit eine emetische Wirkung eintrete, in welchem Falle sich die Anwesenheit des Apomorphins durch Grünfärben der Lösung schnell zu erkennen geben würde.

Unsere Untersuchungen werden darthun, wie misslich es ist, die pharmakologische Bedeutung eines Mittels so einseitig aufzufassen, wie dies nach dem bisherigen Stande unserer Kenntnisse bei dem Apomorphin geschehen ist. Wir kommen auf den am Eingang der Arbeit ausgesprochenen Satz zurück: Dem Apomorphin den Namen eines „Brechmittels“ beizulegen, ist zwar praktisch vollkommen begründet, aber theoretisch unrichtig; denn die emetische Wirkung des Apomorphins ist nur ein Glied in der Reihe der Apomorphinwirkungen überhaupt, wenn auch praktisch das bedeutendste und an leicht erbrechenden Thieren das hervorragendste.

Was die praktisch-therapeutische Anwendung des Apomorphins betrifft, so erheischt nur der bei Kindern häufig beobachtete Collaps einige Vorsicht. Es soll damit nicht gesagt werden, dass das Apomorphin aus der Kinderpraxis zu entfernen sei; denn gerade dort findet es seine besten Indicationen, aber es muss versucht werden, bei kleinen Kindern statt der bisher üblichen Gabe von 2—3 Mgm. nur $\frac{1}{2}$ —1 Mgm. zur Anwendung zu bringen, eine Gabe, die ihre Wirkung gewiss nicht versagen wird. Im Uebrigen vermag unsere nunmehrige genauere Bekanntschaft mit der Wirkung des Apomorphins auf den thierischen Organismus an der praktischen Anwendung des Mittels nichts zu modificiren.

Strassburg, im März 1874.