

Die  
**Cantharidinvergiftung.**

Eine mit Genehmigung

Einer hochverordneten medicinischen Facultät

der

Kaiserlichen Universität Dorpat

zur Erlangung der Würde

eines

**Doctors der Medicin**

verfaßte und zur öffentlichen Vertheidigung bestimmte

**Abhandlung**

von

**Rudolf Friedrich Radecki,**  
Rigenser.

BIBLIOTH.  
ACADEM.  
DORPAT.

Dorpat 1866.

Druck von Heinrich Laatzmann.

Gedruckt auf Verfügung der medicinischen Fakultät.

Dorpat, den 20. October 1866.

(Nr. 307.)

Dr. Rud. Buchheim,  
b. 3. Decan.

16091

Der chemische Nachweis von Cantharidin im thierischen Körper nach stattgefundener Vergiftung ist bisher wol versucht, aber nicht erzielt worden. Einem Theil der Forscher schien es von vornherein unmöglich das Cantharidin im Körper chemisch nachzuweisen, theils aus dem Grunde, weil es in äußerst geringen Gaben den Tod herbeiführen, theils aber auch, weil es im Körper sehr rasch Zersetzung erleiden sollte. Andere Forscher, welche den Nachweis vielfach versuchten, waren nicht im Stande, durch Anwendung der gewöhnlichen Lösungsmittel das Cantharidin zu extrahiren. Erst durch die von Bluhm angestellten Experimente wurde es wahrscheinlich, daß das Cantharidin durch Anwendung starker Säuren sich werde abscheiden lassen.

Auf die gütige Aufforderung des Herrn Prof. Dragendorff unternahm ich eine Reihe von Versuchen an Thieren, um in der von Bluhm angedeuteten Weise das Cantharidin aufzufinden. Im Laufe dieser Untersuchungen, welche in rein gerichtlich-medizinischem Interesse angestellt wurden, fand ich wiederholt Gelegenheit, Beobachtungen zu machen, welche nicht streng in das Gebiet der mich beschäftigenden Frage, vielmehr in das der Physiologie hineingehörten. Nichtsdestoweniger schienen diese letzteren Beobachtungen der Berücksichtigung werth zu sein, und ich glaubte, trotz ihrer Lückenhaftigkeit, dieselben doch hier mittheilen zu können.

Ursprünglich lag es nicht in meiner Absicht, die mir zugänglich gewesene Literatur der Canthariden anzuführen. Eine genaue Durchsicht derselben belehrte mich jedoch, daß den Canthariden bisher nur eine sehr geringe Aufmerksamkeit geschenkt worden ist. Die meisten Schriftsteller begnügen sich damit Citate wiederzugeben, ohne die Quellen zu berücksichtigen. Ganz besondere Ungenauigkeiten hatten sich auf diese Weise in die Angaben über die Kenntniß der Griechen von der Wirkung der Canthariden eingeschlichen. Zur Aufklärung derselben führe ich in dem ersten Abschnitte dieser Mittheilungen die wichtigsten Schriften über die Canthariden an und weise auf die Entwicklung der Anschauungen über die Wirkung der Canthariden hin.

Der zweite Abschnitt enthält die Resultate der Untersuchungen über den Nachweis der Cantharidins.

In dem dritten Abschnitte theile ich die physiologisch-toxikologische Beobachtungen mit. Diesen Theil muß ich als Skizze bezeichnen. Aus äußeren Gründen war es mir unmöglich, die in demselben aufgestellten Fragen mit dem Grade von Genauigkeit, welcher mir wünschenswerth erschien, zu beantworten. Ich bedaure es, die Veröffentlichung meiner Untersuchungen durch das Abweichen von der mir anfänglich gestellten Aufgabe verzögert zu haben, ohne hiebei zu bestimmten Resultaten gekommen zu sein. Immerhin hoffe ich aber, daß dieser Theil meiner Untersuchungen nicht gänzlich erfolglos gewesen ist, da ich denselben als Vorarbeit zu weiteren Forschungen über die Einwirkung des Cantharidins auf den thierischen Organismus betrachte.

Die Beschreibung der an Thieren angestellten Experimente habe ich an das Ende meiner Schrift gesetzt. Ich that es, um die Uebersichtlichkeit dadurch zu fördern.

Nicht der Gebrauch, sondern das aufrichtige Gefühl einer tiefen Verpflichtung Herrn Prof. Dragendorff gegenüber läßt mich an dieser Stelle Worte der Dankes aussprechen. Ueberblicke ich den langen Zeitraum, über welchen sich meine Versuche ausdehnten, so werde ich dessen inne, mit welcher unermüdlischen Bereitwilligkeit, mit welcher Aufopferung von Zeit und Mühe Herr Prof. Dragendorff mich, den Neuling auf dem Gebiete der chemischen Untersuchung, bei meiner Arbeit durch seinen Rath und thätigen Beistand unterstützte. In gleicher Weise fühle ich mich ihm gegenüber verpflichtet zu lebhaftem Dank für die liberale Art, in welcher er mir das kostbare Material zu den Versuchen und die nöthigen Hülfsmittel zur Benützung überließ.

Hochachtung und Dankbarkeit veranlassen mich, noch einen anderen Namen zu nennen. Mögen diese Worte zum Beweise dafür dienen, daß die wissenschaftliche Anregung, welche ich während der letzten Zeit meiner Studienjahre auf hiesiger Hochschule durch Herrn Prof. G. von Samson-Himmelstern erhielt, einem Schüler zu Theil wurde, der sich mit nie erlöschender Dankbarkeit seines hochverehrten Lehrers erinnern wird.

# I.

Die Canthariden werden als Heilmittel zuerst bei Hippokrates angeführt. In den dem Hippokrates selbst zugeschriebenen Werken geschieht ihrer nur an einer Stelle Erwähnung<sup>1)</sup>. Dasselbst empfiehlt Hippokrates sie innerlich anzuwenden. Dagegen werden die Canthariden in den nachhippokratischen Schriften als weitverbreitetes und vielfach sowohl äußerlich als innerlich angewandtes Mittel angeführt. Ihnen wird in den letztgenannten Schriften die Bedeutung eines *γύμναζον καδαυτιζόν* beigelegt. Die erkrankten und dem Körper schädlichen Säfte sollten durch eine *κάδαυσις* sowohl durch den Darm, als auch mit dem Harn, Schweiß, den Sputis und bei Unterdrückung der Regeln durch Wiederhervorrufung derselben aus dem Körper entfernt werden. Die Canthariden galten für ein Catharticum im weitesten Sinne des Wortes. Dagegen werden sie, obgleich sie äußerlich bei gewissen Erkrankungen der Gebärmutter angewandt, in dieselbe eingeführt wurden, nirgends in der ganzen Sammlung der nachhippokratischen Schriften als derivirendes Mittel im engeren Sinne, als Epispasticum bezeichnet. Es muß angenommen werden, daß die hautröthende und blasenziehende Wirkung der Canthariden zu jenen Zeiten nicht bekannt war oder doch keine Verwerthung fand, da der innerliche Gebrauch durch eine hervorgerufene Entleerung der krankhaften Säfte in vielen Fällen dasselbe leistete, was bei einer Ableitung der äußerlich angewandten Canthariden erzielt werden konnte.

1) Medicor. Graecor. Opera ed. C. G. Kühn. Lipsiae, 1826. Vol. XXII, pag. 97.

Der nach der innerlichen Anwendung häufig eintretenden üblen Folgen wegen griff Hippokrates nur selten zu dem Gebrauch der Canthariden. Er wandte sie als diuretisches Mittel bei der Wassersucht an, fügte aber den Rath hinzu, Uebergießungen mit warmem Wasser, Einreibungen mit Del anzustellen und dem Kranken warmes Brod mit Del zu reichen, falls sich nach Darreichung des Medicaments Schmerzen einstellen sollten. Nach der Vorschrift des Hippokrates sollten drei Canthariden, nachdem Kopf, Flügel und Beine entfernt worden, mit drei Ryathen (gleich  $4\frac{1}{2}$  Unzen) Wasser zerrieben und dem Kranken als Getränk gereicht werden. Das Eigenthümliche in dieser Vorschrift, nur den Körper der Canthariden ohne den Kopf u. s. w.<sup>1)</sup> anzuwenden, hat wohl darin seinen Grund, daß Hippokrates, wie auch Galen in seinem Commentar zum Hippokrates<sup>2)</sup> vermuthet, die zu entfernenden Theile gleichfalls für giftig hielt und auf diese Weise die nach dem Gebrauche der Canthariden eintretenden üblen Folgen zu vermeiden, wenigstens abzuschwächen suchte. Neueren Untersuchungen zu Folge ist der Gehalt der Köpfe und Flügel der Canthariden an Cantharidin allerdings kein so unbedeutlicher, als daß er bei innerlicher Anwendung übersehen werden darf. Nach Ferrer<sup>3)</sup>, der freilich den Procentgehalt der Canthariden an Cantharidin seiner unvollkommenen Untersuchungsmethode wegen zu hoch annimmt, enthalten Kopf und Fühlhörner 0,05, die Beine 0,09 % Cantharidin.

Unvergleichlich ausgedehnter, als bei Hippokrates, ist, wie oben bereits angedeutet wurde, die Anwendung der Canthariden in den nachhippokratischen Schriften. In dem Werke „περὶ γυναικείης γένουσις“<sup>4)</sup> werden die Canthariden mit Wasser zerrieben als Emenagogum und Ecbolicum angewandt. Auch hier wird der etwa eintretenden üblen Folgen gedacht und eine der obigen Behandlungsweise ähnliche angerathen. Bei weitem verbreiteter ist aber die Anwendung der Canthariden zu demselben Behufe in Form von Mutterzäpfchen<sup>5)</sup>. Vier bis fünf Canthariden sollten mit verschiedenen Harzen oder auch

1) Med. Graecor. Op. ed. Kühn l. c.: *κανθαρίδας τρεῖς, ἀφελῶν τὴν κεφαλὴν ἐκάστης καὶ περὰ καὶ πόδας, τρίψας ἐν τρισὶ κνῶσις ὕδατος τὰ σώματα.*

2) Med. Graec. Op. ed. Kühn, Vol. XV, pag. 912, 913.

3) Vierteljahrsschr. f. prakt. Pharm. v. Wittstein, 1860, IX, 268.

4) Med. Graec. Op. ed. Kühn, Vol. XXII, p. 537, 547, 552.

5) ibid. p. 531, 547, 553, 560, 604.

Essig zu einer pflasterähnlichen Masse zerrieben werden. Diese in eine längliche Form gebrachte Masse sollte mit Wolle und weißer Leinwand umwickelt und mit Salben bestrichen <sup>1)</sup> in den Muttermund eingeführt werden. Daß das aus Canthariden bereitete Mutterzäpfchen wirklich mit der Schleimhaut des Cervicalkanals in Berührung gebracht wurde, kann keinem Zweifel unterliegen. Für das Einführen des Mutterzäpfchens ist der Ausdruck *προσιδέναι* gebraucht. Avicenna <sup>2)</sup> giebt an, daß dem *προσιδέναι* ein *βάλανος*, glaus oder pessus zu suppliren sei und daß dieser pessus in die weiblichen Geschlechtstheile eingeführt wurde. Hier blieb er aber nicht etwa in der Scheide, sondern wurde in den Muttermund hineingebracht. In der genannten Schrift heißt es: „*προσιδέναι πρὸς τὸ στόμα τῶν ὀστέρων*“ <sup>3)</sup> und „*τὴν μῆλην (i. e. specillum) καθέως ἀναστομοῦ καὶ ἀνεύρνει τὸ στόμα αὐτέων (sc. τῶν ὀστέρων), καὶ τῷ δακτύλῳ ὡσαύτως, καὶ προσιδέναι ὕπερ ἐπὶ τῆς προτέρας γέγραπται*“ <sup>4)</sup>. War also der Muttermund geschloffen, so wurde er zuvor mit einer Sonde oder dem Finger eröffnet und erweitert. Es muß auffallend erscheinen, mit welcher Sorglosigkeit die griechischen Aerzte der nach Hippokratistischen Zeit ein so wirksames Mittel, wie die Canthariden in den Muttermund eingeführt und gewöhnlich einen ganzen Tag liegen gelassen haben. Allein es ist zu berücksichtigen, daß die aus den Canthariden bereitete pflasterähnliche Masse zunächst in Wolle und darauf Lein eingehüllt und die Mutterzäpfchen selbst mit einer Schicht ägyptischer Salbe und Rosenöl überzogen wurden. Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß die hervorgebrachte Wirkung eine rein mechanische gewesen ist und daß die Canthariden an derselben keinen Antheil gehabt haben; wenn nicht ein Theil des Cantharidins in den fettigen Massen, mit denen das Mutterzäpfchen bestrichen worden war, gelöst auf der Schleimhaut des Cervicalkanals zur Wirkung kam.

Ebenso verbreitet wie in dem Buche „über die Natur des Weibes“ ist die innerliche und äußerliche Anwendung der Canthariden als Emanagogum und Ecboleum in dem Werke „*περὶ γυναικείων*“ <sup>5)</sup>. Endlich ist auch der Canthariden in den beiden Werken „*περὶ τῶν ἐντὸς πυθῶν*“ <sup>6)</sup> und „*περὶ ἐπικνήσιος*“ <sup>7)</sup> gedacht.

1) Medic. Graec. Op. ed. Kühn, Vol. XXII, p. 560.

2) Oeconomia Hippocratis, Francofurti 1588, p. 535.

3) l. c. p. 573. — 4) *ibid.* p. 574.

5) Med. Graec. Op. ed. Kühn, Vol. XXII, p. 709, 710, 711, 712, 724, 725, 726, 745, 787, 812, 846, 874, 877. — 6) *ibid.* p. 494. — 7) *ibid.* p. 479.

Ich muß schließlich noch hervorheben, daß sich weder bei Hippokrates noch in den nachhippokratischen Schriften eine Andeutung davon findet, daß zu jenen Zeiten ein Einfluß der Canthariden auf Vermehrung des Geschlechtstriebes bekannt gewesen sei. Wenn es in dem Buche „über die Natur des Weibes“ an einer Stelle<sup>1)</sup> heißt, daß, sobald nach Gebrauch von Canthariden die ausgebliebenen Regeln sich wieder eingestellt hätten, die Patientin *συνευνάσθω τῷ ἀνδρὶ*, so darf nicht angenommen werden, daß der hier gegebene Rath in irgend welcher directen Beziehung zu den verordneten Canthariden stehe, da der Beischlaf nach der Verordnung der damaligen Aerzte den gewöhnlichen Schluß bei vielen Curen bildete, bei denen nur indifferente Mittel angewandt worden waren.

Wenige Jahrhunderte nach Hippokrates finden wir den giftigen Eigenschaften der Canthariden in den *Alexipharmaka*<sup>2)</sup> des Nikander aus Kolophon eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Die Vergiftungserscheinungen sind sehr genau angegeben und eine große Anzahl von Gegenmitteln, unter denen die fetten Stoffe eine Hauptrolle spielen, hinzugefügt. Die betreffende Stelle lautet in der Schneider'schen Uebersetzung<sup>3)</sup>: „Cave etiam poculum cantharidis frumentorum pestis, quod liquidae picis odorem gravem naribus bibentis objicit; labiis vero gustum fructuum cedri commanducatorum inducit. Haec scilicet cum humore aliquo pota labiorum morsitationes, et ventriculi oris extremi excitat; modo etiam medius ventriculus doloribus vellicatur, aut vesica urinaria arrosa; pectus undique urgent dolores eo in loco, ubi cartilago supra ventriculi vas posita est; ipsi indignatione excandescunt atque animo defecti in errorem prolabantur et sine salutis spe malo cedunt; sicuti florum pappi vento excussi per aerem volitant aurisque colludunt etc.“

Scribonius Largus<sup>4)</sup> beschränkte sich auf eine fast wörtlich mit dem Gedichte des Nikander übereinstimmende Angabe der Vergiftungserscheinungen und der Gegenmittel bei Vergiftung durch Canthariden. Daher findet sich auch nicht bei ihm erwähnt, daß überhaupt und unter welchen Bedingungen die Canthariden als Heilmittel benutzt werden können.

1) *Medic. Graec. Op. ed. Kühn, Vol. XXII, p. 547.*

2) *Nicandri Alexipharmaca ed. J. G. Schneider, Halae 1792, p. 7, vers. 115—156. — 3) ibid. p. 316.*

4) *Scribonii Lari compositiones medicae recens. Joh. Rhodius, Patavii 1545, p. 104.*

Um so werthvoller sind die Nachrichten, die wir durch Peda-  
nius Dioskorides <sup>1)</sup>, „den bedeutendsten pharmatologischen Schrift-  
steller des gesammten Alterthums,“ erhalten, da derselbe den ersten  
Versuch macht, die Wirkung der Canthariden auf den Organismus  
näher zu untersuchen. Nachdem er eine genaue Beschreibung der zu  
Heilzwecken zu verwendenden Cantharis und Buprestis, die wahr-  
scheinlich beide der Gattung Mylabris Fabritii angehörten, gegeben,  
wendet er sich der beiden Insecten gemeinschaftlichen Heilkraft zu (*δύ-  
ναμις δὲ αὐτῶν κοινή*). Dieselbe soll eine faulende, geschwürbildende  
(*ἐλκωτική*) und erwärmende sein. Deshalb werden die Canthariden  
den Mitteln, mit welchen Krebs, Lepra und böse Ausschläge behan-  
delt werden, zugemischt. Die Wirkung der Canthariden als diuretisches  
Mittel und als Emenagogum war ihm gleichfalls bekannt. Die  
Flügel und Füße der Canthariden sollten solchen Personen,  
welche durch Canthariden vergiftet worden, als Antidot gereicht werden.

Ähnlich wie Dioskorides wendet Aur. Corn. Celsus die  
Canthariden an. Er rechnet sie den Mitteln zu, die Entzündung er-  
regen (*quae adurant*) <sup>2)</sup> und läßt sie gegen zu üppiges Wachsthum  
der Granulationen in Verbindung mit Theer und andern Mitteln auf  
Wunden streichen. Dagegen scheint ihm die innerliche Darreichung  
unbekannt gewesen zu sein.

Aretäus von Cappadocien legte bei seiner Behandlungs-  
weise besonders ein großes Gewicht auf die äußeren Mittel, deren  
Gebrauch, namentlich der der Bescantien und Pustelsalben, bei ihm  
ein sehr ausgebehnter war. Indessen führt Aretäus die Canthari-  
den nur ein Mal an <sup>3)</sup>. Dennoch hat diese Stelle den besondern  
Werth, als aus ihr hervorgeht, daß die Canthariden von Aretäus  
als hautröthendes Mittel (*γοίνιξις, γοίνισσω, punicio colore inficio,  
rubefacio*) angewandt wurden. Bei der Behandlung der Epilepsie  
soll nämlich, wenn die Krankheit eine centrale Ursache hat (*ἐν ὧν  
τῆς κεφαλῆς λίβηται*), Aderlaß, Schröpfstöpsel und Purganzen benutzt,  
die Schädelknochen mit einem besonders dazu construirten Instrument  
bis auf die Diploe durchbohrt und der Knochen mit Kataplasmen  
bedeckt werden, bis die Weinhaut sich abgelöst hat (*ὡς τ' ἂν ἡ μῆνιξις  
τῶν ὀστέων ἀποστῆ*) und der Knochen sich abstößt. Besser jedoch als

1) Med. Graec. Op. ed. Kühn, vol. XXV, p. 191.

2) Aur. Cornel. Celsi de medicina etc. ed. Albert von Haller,  
Lausannae 1772, p. 258, 289.

3) Med. Graec. Op. ed. Kühn, vol. XXIV, p. 310.

diese Mittel sei die Anwendung der hautröthenden Mittel, besonders der Canthariden („*διυρατορέην δὲ ἢ sc. γολυγίς διὰ τῶν κανθαρίδων*“). Aretäus fügt hinzu, daß der Kranke bereits drei Tage vor Gebrauch der Canthariden Milch trinken solle, um die Harnblase zu schützen, da die Canthariden einen äußerst nachtheiligen Einfluß auf dieselbe ausübten. Dieser schädlichen Folgen wegen, die bei längerem Gebrauch der Canthariden nicht ausbleiben können, mag die Anwendung dieses derivirenden Mittels keine sehr ausgebreitete gewesen sein. Jedenfalls hielt Aretäus die Blasenentzündung, die nach Genuß der Canthariden eintritt<sup>1)</sup>, für eine äußerst gefährliche Krankheit und zog aus diesem Grunde die Anwendung von Senf, Euphorbium der der Canthariden vor. Die gleichfalls Cantharidin enthaltende Buprestis<sup>2)</sup> sollte dagegen nach Aretäus, ebenso wie blähende Speisen, zuweilen Wassersucht hervorrufen.

Das große Verdienst, das sich Galen um die Pharmakologie dadurch erwarb, daß er der erste war, der eine umfassende Theorie der Arzneimittelwirkungen aufstellte, wird dadurch leider geschmälert, daß er sich bei diesem Verfahren willenlos der herrschenden Neigung hingab und den Boden der Erfahrung verlassend in willkürlichen und darum häufig sich widersprechenden Speculationen ein System von Heilkräften aufbaute. Es darf daher nicht auffallen, wenn Galen mit Hippokrates Kopf, Flügel und Füße der Canthariden für gleich giftig mit dem übrigen Körper dieser Thiere hält<sup>3)</sup> und im Widerspruch damit mit Dioskorides die genannten Theile als Antidot bei Vergiftung durch Canthariden verordnet<sup>4)</sup>. Für beide Ansichten führt Galen Belege an. In seiner Vorschrift über die Bereitung der Theriaka<sup>5)</sup> weist er auf die eigenthümlichen Eigenschaften gewisser giftiger Thiere hin. Seit den ältesten Zeiten sei zur Bereitung der Theriaka nicht die ganze Viper, sondern nur der Körper derselben nach Entfernung des Kopfes und Schwanzes verwandt worden. Der Grund hierfür liege darin, daß bei den giftigen Thieren der größte Theil des Giftes im Kopf enthalten sei. Es muß daher, soll die bereitete Arznei nicht dieselben giftigen Eigenschaften wie der Kopf besitzen, letzterer entfernt werden, mit ihm aber auch der Schwanz

1) l. c. p. 59.

2) l. c. p. 495. Petri Petiti commentarii ad Aret. „nomen ἀπὸ τοῦ βόως et πρῶθειν quod inflammare et inflare significat“.

3) l. c. vol. XV, p. 912, 913. — 4) l. c. vol. XIV, p. 141. —

5) l. c. vol. XIV, p. 244—250.

und die Extremitäten, weil diese den unreinen Theil der Substanz des Thieres enthalten <sup>1)</sup>. Auf der andern Seite stellt aber Galen grade die Behauptung auf, daß eben diese giftigen Theile bei Vergiftung durch Canthariden als Antidot zu benutzen seien. Galen weist nach, daß bei einer großen Anzahl von Vergiftungen durch giftige Thiere das einzige wirksame Gegenmittel gewisse Theile dieser Thiere selbst seien, nachdem sie passend zubereitet, d. h. mit entgegengesetzt wirkenden Mitteln zusammengemischt worden. Bei Anwendung der Flügel und Beine der Canthariden unterläßt aber Galen diese Vorsichtsmaßregel und läßt die genannten Theile nur mit Honig vermischt dem Kranken reichen. Es ist bekannt, daß die therapeutische Maxime des Galen das *contraria contrariis* war, hier aber läßt er, da er ja ausdrücklich die Flügel und Beine für ebenso giftig wie den übrigen Körper hält, dem Principe *similia similibus curentur* seine volle Anerkennung zukommen. Ebenso willkürlich, wie in der Deutung der Wirkungsweise der einzelnen Theile des Insectes, ist Galen in der Erklärung der Wirkung des ganzen Thieres <sup>2)</sup>. Die Cantharide, die sonst die Harnblase verschwäre und das Leben des Kranken bedrohe, wirke als ein wohlthätiger, diuretischer Trank, wenn sie mit andern Mitteln zusammengemischt gereicht würde. Der größte Theil der Heilkraft entstände erst durch die Zubereitung des Arzneimittels. Wenn nämlich mehrere Stoffe mit einander gemischt würden, so behalte keiner derselben seine frühere Wirkung, sondern das bereitete Medicament habe jetzt nur eine einzige und von allen früheren verschiedene Wirkungsweise. Mit Bezug auf die Cantharide hätte Galen diese Hypothese vermeiden können, wenn er das Eintreten von toxischen Erscheinungen in dem einen Falle, einer diuretischen Wirkung in dem andern von der größeren oder geringeren Verdünnung der dargereichten Dosis abhängig gemacht hätte.

Die Lehren des Galen fanden im Mittelalter ihre weitere Ausbildung und scheinbare Vervollkommnung durch die Araber. Es kann nicht erwartet werden, bei ihnen neue Gesichtspunkte über die Wirkungsweise der Canthariden aufgestellt zu finden. Entsprechend den Elementarqualitäten des Galen schreibt Avicenna <sup>4)</sup> den Canthariden eine *caliditas superflua* zu und bezeichnet ihre Wirkung als

1) *ibid.* vol. XIV, p. 239. — 2) *ibid.* vol. XIV, p. 243. — 3) *ibid.* vol. XIV, p. 248.

4) *Avicennae Arabum medicorum principis Canon Medicinæ, Venetiis 1608, tom. I, p. 307.*

acris, acuta putrefactiva et adustiva. Daneben hätten sie aber auch noch eine specifische Wirkung <sup>1)</sup> und seien den Giften zuzurechnen, quae agunt super unum et idem membrum (sic cantharides super vesicam).

Bei Serapion dem Jüngern findet sich eine erschöpfende Zusammenstellung <sup>2)</sup> des von Dioskorides und Galen über die Canthariden Gesagten. Dagegen hat das Werk des Rhazes „de simplicibus“ den großen Werth, daß in demselben <sup>3)</sup> zum ersten Mal die blasenziehende Wirkung der Canthariden hervorgehoben wird. „Cantharides, calidae sunt, et acutissimae, quae licet scabiei conferant, vesicant tamen, si ex eis multa sumatur quantitas, vulnerant ac sanguinem mingere faciunt, et interficiunt“.

Die spärlichen, ausschließlich pharmatologischen Schriften des 13. und 14. Jahrhunderts enthalten vorwiegend nur Reproductionen der griechischen und arabischen Leistungen. Es mag daher genügen auf die während dieser, sowie der nächstfolgenden Zeit, einer Periode der allgemeinen Versumpfung und des Verfalles der Wissenschaft, entstandenen für die Literatur der Canthariden nicht unwichtigen großen Anzahl von Schriften, welche von den Liebestränken, Philtren handelten <sup>4)</sup>, hinzuweisen. In denselben scheinen die Canthariden zu den wirksamsten Bestandtheilen gehört zu haben. Es ist dieser Umstand um so bemerkenswerther, als, wie oben angedeutet wurde, bei den griechischen und arabischen Schriftstellern einer den Geschlechtstrieb anregenden Wirkung der Canthariden nirgends Erwähnung geschieht. Dennoch muß die Anwendung der Liebestränke eine außerordentlich verbreitete gewesen sein, da bereits 1140 König Roger in seinem Medicinalgesetz den unbefugten Verkauf von Arzneien, Giften und Liebestränken mit der Strafe des Stranges oder der Eisenarbeit bedrohte. Die sich indessen allmählig verbreitende Ueberzeugung, daß durch Darreichung derartiger Tränke wirkliche Zuneigung sich nicht erzielen lasse, scheint das Interesse an diesem Gegenstande wesentlich abgeschwächt zu haben. Mit dem vorigen Jahrhundert verschwinden die Liebestränke aus der Literatur, wenn auch noch heut-

1) l. c. Tom. II, p. 208.

2) Jo an. Serapionis Arabis de simplicibus medicinis opus Abrah. Judaeo et Symone Janvensi interpretibus, Argentorati 1531, p. 285.

3) „De simplicibus.“ Excudebat G. Ulr. Andlanus. Argentorati, 1531. p. 399.

4) Marg, Die Lehre von den Giften, Göttingen 1827. Band 1, Abtheil. I, p. 219—223.

zutage der Gebrauch von Canthariden enthaltenden Pulvern und Pillen zu erotischen Zwecken in Frankreich, Italien und England hin und wieder im Volk angetroffen werden soll.

Der glänzende Aufschwung, den die Naturwissenschaften im 16. und 17. Jahrhundert genommen, hatte einen Rückschlag auf die exacte pharmakologische Forschung nicht ausbleiben lassen. Die Bedingungen für einen geistlichen Fortschritt waren durch die Errungenschaften in der Anatomie und Physiologie und später auch in der Chemie gesichert. In der Mitte des 17. Jahrhunderts waren die ersten bedeutenderen mikroskopischen Untersuchungen von Malpighi und Leuwenhoeck ausgeführt worden und fast gleichzeitig sehen wir den Versuch gemacht, dem Mikroskop auch in pharmakologischen Fragen die Entscheidung zu überlassen. Im Jahre 1678 hatte Claus Borrichius<sup>1)</sup> (De Borch), ein norwegischer Arzt, den zu allen Zeiten für ein mystisches und unerklärtes Wunder gehaltenen Umstand, daß Canthariden auf den Arm gebracht die Blase reizen könnten, dadurch erklärt, daß er angab, bei Untersuchung dieser Thiere mit dem Mikroskop unendliche, durch den ganzen Körper derselben verbreitete Mengen feiner Stacheln gefunden zu haben, welche durch die der Epidermis beraubten Hautstellen in das Blut und weiter in die Blase gelangten und hier Schmerzen und andere Folgen hervorriefen. Allein bereits ein Jahr später war dieser Ansicht Fr. Schrader<sup>2)</sup> mit der Behauptung entgegengetreten, daß er trotz guter Gläser weder bei der spanischen noch der indischen Cantharide jene erwähnten Stacheln zu entdecken im Stande gewesen sei. Noch entschiedener hat sich gegen eine derartige Anschauung von der mechanischen Wirkung der spanischen Fliege Caspar Neumann ausgesprochen. Er versichert auf sein Gewissen<sup>3)</sup>, „daß es in der ganzen Chymie, ja mit „allen physikalischen Subjectis wegen ihrer Eigenschaften und Wirkungen wahrhaftig auf die äußere Form, edicht, runde, stachlicht, „hackicht, spieckicht, glatte oder irgend eine andere Form gar nicht, „sondern einzig und allein auf die Mixtion, innere Beschaffenheit und „materielle Bestandtheile ankommt“. In Betreff der Canthariden legt er das Grundlose einer derartigen Anschauung von ihrer mechanischen Wirkungsweise dadurch dar, daß die pulverisirten Canthariden jene Stacheln, die „nur einige subtile Haare auf ihren Bäuchen“

1) Marg, l. c. p. 136. — 2) l. c. p. 137.

3) Chymia medica dogmatico-experimentalis, Züllichau 1749—1753. Band 3, p. 8.

feien, sich nicht nachweisen ließen und auch ein weingeistiger Auszug der Canthariden dieselben Wirkungen, wie die ganze Cantharide, hervorbrächte. (Er machte darauf aufmerksam, daß man die Wirkung aber ebensowenig in einem Gehalt an caustischem Salz, „wie gleichwol der größte Hauffen bishero vom Sale caustico schwaget und schreibet,“ zu suchen habe, da man „von etliche 100000 Stück (Canthariden) ein oder ein paar Gränchen Salis caustici vel acerrimi darzuthun“ nicht im Stande wäre und die „caustica ihren effectum causticum gleich an der cuticula sehen lassen, dagegen die Vesicatoria anfänglich der cuticulæ gar keinen Schaden thun, sondern solche nur erheben, dadurch eben die Höligkeit und sogenannte Blase causiren“. Er meinte, daß die spezifische Wirkung der verschiedenen Medicamente aus dem Thierreich, besonders bei den Canthariden in einem eigenthümlichen Stoff zu suchen sei, der von der Haut resorbirt werde und hauptsächlich nur auf das „lymphatische und seröse Wesen, specialissime aber seine Wirkung auf die Urinblase auslasse“. Das Resultat seiner Untersuchungen war, daß die Canthariden aus drei „scheidbaren“ Dingen, ex partibus gelatinosis, resinosis und terreis vel indissolubilibus beständen und daß die vis vesicatoria et diuretica dieses animalculum in dem extractum resiniforme sich finde.

Einer neuen Untersuchung wurden die Canthariden 1780 von dem französischen Arzte Thouvenel<sup>1)</sup> unterworfen. Er fand bei seiner „Zergliederung der Arzneyen aus dem Thierreiche“ vier verschiedene Bestandtheile in der spanischen Fliege: „1) ein gelbgrünes Extract, fast wie Ameisen, 2) ein gelblichtes, geschmackloses Del, das ihrer Tinctur mit Weingeist ziemlich ähnlich sieht, 3) eine weiße grüne oelichte Materie, die sehr viel Aehnlichkeit mit dem Wachs hat, . . . und die vornehmste Kraft dieser Insecten enthält.“ Den vierten Bestandtheil bildete das feste Gewebe der Canthariden, welches fast die Hälfte ihres Gewichts ausmachte.

Durch das Mangelhafte der Mittheilungen Thouvenel's wurde Beauvoil<sup>2)</sup> angeregt, diesen Gegenstand einer nochmaligen gründlichen Durchforschung zu unterwerfen. Er begnügte sich dabei nicht, durch Extraction eine Reihe von Bestandtheilen der Canthariden darzustellen, sondern unterwarf die gefundenen Producte einer Prüfung ihrer physiologischen Wirkung und kam dabei zu dem Resultat,

1) Crell's chemisches Journal 1780, p. 146.

2) Annales de Chimie. 1803. Tom. 48, p. 29. Recherches médico-chimiques sur les vertus et les principes des Cantharides.

daß die verschiedenen Bestandtheile in gleicher Weise, wenn auch mit verschiedener Intensität wirkten. So sollte ein wässriges Extract in kleinen Dosen ebenso wirken, wie die Cantharide selbst; besonders wirksam sollte dieses Präparat sich den Harnwerkzeugen gegenüber verhalten. Dagegen sollte die schwarze Substanz viel weniger wirksam sein. Wurde sie in größerer Menge Thieren gereicht, so sah Beauvoir sie gewöhnlich nur Unbehagen und Erbrechen, jedoch nie den Tod bewirken. Ein äußerst eigenthümliches Verhalten zeigte die grüne Materie, die innerlich angewandt selbst in größeren Dosen keine schädlichen Folgen hervorrief, dagegen mit Wachs auf die Haut gebracht, blasenziehend wirkte. Auch hatte Beauvoir die Beobachtung gemacht, daß sowohl das wässrige Extract, als auch die gelbe Materie, die sich der grünen ähnlich verhielt, und die schwarze Substanz auf die äußere Haut gebracht fast in derselben Zeit blasenziehend wirkten.

Durch die Untersuchungen Beauvoir's, die jedoch noch viele Widersprüche enthielten, war nachgewiesen worden, daß die einzelnen, von einander isolirbaren Bestandtheile der Canthariden sowohl bei äußerer als innerlicher Anwendung sehr verwandte Eigenschaften zeigten. 1811 stellte Robiquet<sup>1)</sup> eine neue Reihe von Versuchen an. Zunächst wollte er die bisher ausgeführten Analysen einer Prüfung unterwerfen, um sich dabei von der Richtigkeit der Untersuchungen Beauvoir's zu überzeugen; ferner wollte er prüfen, ob nicht in den, in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften so sehr von einander abweichenden, in ihrer physiologischen Wirkung jedoch einander sehr ähnlichen Bestandtheilen der Canthariden, ein und derselbe die Letztere bedingender Stoff sich nachweisen ließe. Er schlug zunächst denselben Weg ein, wie ihn auch Thouvenel und Beauvoir verfolgt hatten, indem er, um die einzelnen Bestandtheile der Canthariden von einander zu isoliren, letztere mit Wasser und Alkohol behandelte. Er stellte aus den grob gepulverten Canthariden durch Kochen mit Wasser ein Decoct dar, welches von dunkelbrauner Farbe war, Laftmuspapier stark röthete und in kurzer Zeit auf der Haut Blasen hervorrief. Nachdem er dieselbe Menge Canthariden mehrmals mit Wasser ausgekocht hatte, trocknete er den in Wasser ungelösten Rückstand und behandelte ihn mit Alkohol, wobei er eine grüne Tinctur erhielt, die nach Verdunsten des Alkohols ein grünes, fettes Del hinterließ, welches auf die Lippen gebracht sich als durch-

1) Annales de Chimie. Tom. 76, p. 302.

aus unwirksam erwies. Robiquet wandte jetzt seine Aufmerksamkeit dem wässrigen Decoct zu. Auf Zusatz von Alkohol sah er dasselbe sich in zwei von einander verschiedene Substanzen trennen, indem aus der gelben zähen Flüssigkeit ein schwarzer, in Alkohol unlöslicher Niederschlag sich ausschied. Nachdem er sich davon überzeugt hatte, daß die gewonnene gelbe Materie sehr stark blasenziehend wirkte, unterwarf er den schwarzen Niederschlag nochmals der Behandlung mit kochendem Alkohol, bis dieser endlich ungefärbt blieb. Der nun mit der schwarzen Masse angestellte Versuch ergab, daß dieselbe nicht mehr Blasen zog.

Robiquet hatte nun die volle Gewißheit, daß nur ein Stoff der wirksame in den Canthariden sei, wobei die Frage noch zu entscheiden blieb, ob die gelbe Masse in ihrer Totalität blasenziehend wirke oder ob sie sich noch weiter zerlegen lassen werde. Nach einer größern Reihe mißglückter Versuche that er einen glücklichen Griff, indem er den Theil des wässrigen Decocts, der durch Alkohol extrahirt worden war, in einer verschlossenen Flasche mehrere Stunden mit Schwefeläther schüttelte. Er bemerkte hiebei, daß der Aether eine gelbe Färbung annahm. Von der wässrigen Flüssigkeit abgehoben und auf eine Porcellanschale gebracht, hinterließ der ätherische Auszug bei seinem Verdunsten glimmerartige Blättchen, welche durch Behandeln mit kaltem Alkohol von einigen Tropfen ihnen anklebender gelber Flüssigkeit befreit werden konnten. Diese in Wasser vollständig unlöslichen Blättchen lösten sich in kochendem Alkohol und schieden sich beim Verdunsten desselben in Krystallen aus. Der hundertste Theil eines Grans dieser Krystalle mittelst eines kleinen Papierstreifens auf die Lippe gebracht, rief in einer Viertelstunde lebhafte Schmerzen und kurze Zeit darauf Blasen hervor. Ein Versuch, die der Lippe noch anhaftenden Krystalle durch eine Wachsosalbe unwirksam zu machen, hatte zur Folge, daß sich beide Lippen mit Blasen bedeckten. Robiquet stellte noch einen weitem Versuch mit der gewonnenen wirksamen Substanz an, indem er einige Tropfen Süßmandelöls, die eine geringe Menge derselben gelöst enthielten, auf Löschpapier brachte. Auf den Arm gelegt, bewirkte letzteres in 6 Stunden eine Blase von der Größe des verwandten Papiers. Endlich überzeugte sich auch Robiquet, daß die gelbe Materie, der durch Aether das blasenziehende Princip entzogen worden war, mit Del auf den Arm gebracht, durchaus keine Wirkung mehr hervorbrachte. Die von Robiquet als wirksam erkannte Substanz erhielt bald nach ihrer Entdeckung von Thom. Thomson den Namen Cantharidin.

Es waren somit die durch die Arbeit Beauvoil's hervorgerufenen Widersprüche vollständig aufgeklärt worden. Daß zunächst die grüne, fettige Materie bei ihrer äußern Anwendung blasenziehend wirkte, hatte offenbar darin seinen Grund gehabt, daß Beauvoil das Auskochen der Canthariden mit Wasser nicht lange genug fortgesetzt hatte, so daß der in Wasser scheinbar unlösliche Rückstand noch immer von der gelben Substanz und Cantharidin enthielt, welches später zugleich mit der grünen Materie durch Alkohol extrahirt wurde. Ein Beweis hiefür mag unter Anderem auch darin zu suchen sein, daß sich aus der von Beauvoil dargestellten grünen Materie bei längere Zeit fortgesetztem Behandeln mit Salzsäure weiße, glänzende Blättchen ausschieden <sup>1)</sup>, die offenbar zum Theil aus Fettsäuren, zum Theil aus Cantharidinkristallen bestanden.

Ferner hatte Beauvoil, um die gelbe von der schwarzen Materie vollständig zu trennen, sich stets nur kalten Alkohols bedient in der Befürchtung, daß durch heißen keine Trennung der beiden in Frage stehenden Substanzen herbeigeführt werden würde. Durch alleiniges Behandeln mit kaltem Alkohol mußte aber immer noch so viel Cantharidin in der schwarzen Materie zurückbleiben, daß hieraus sehr wohl ihre blasenziehende Wirkung erklärlich wird.

Mobiquet's Ansichten über die Wirksamkeit der einzelnen Bestandtheile der Canthariden haben durch die in der Folge angestellten Arbeiten eine weitere Bestätigung gefunden. Die grüne Materie betreffend wies Gößmann <sup>2)</sup> nach, daß das Fett in den Canthariden aus saurem margarinsäurem und elainsäurem Lipolyoxyd bestehe, berichtete jedoch in einem späteren Aufsatze <sup>3)</sup> diese Untersuchungen dadurch, daß er nachwies, daß auch hier, wie dies von Henry für die Fette dargethan worden war, die Margarinsäure sich weiter in Palmitin- und Stearinsäure zerlegen lasse. Der grüne Farbstoff in dem Fette, der von Chlorophyll herzurühren schien, wurde durch Zusatz von Aetzkali im Ueberschuß in eine braune Modification übergeführt. Aber ebensowenig als Gößmann bei seiner chemischen Untersuchung des Fettes der Canthariden eine etwa dieser grünen Fettmasse zukommende besondere Eigenthümlichkeit hatte nachweisen können, ebenso-

1) l. c. pag. 37.

2) „Ueber die Bestandtheile der Canthariden“ Inaug.-Diss. Göttingen. 1853. p. 26.

3) *Annal. d. Chem. und Pharm.* Band 89. 1851. p. 123.

wenig hatte durch Orfila<sup>1)</sup> bei nochmaliger Prüfung der physiologischen Wirkung dieses Körpers die geringste Spur einer nachtheiligen Wirkung nachgewiesen werden können<sup>2)</sup>. Es scheint um so mehr geboten, an diesem Orte auf die vollständige Unwirksamkeit der grünen Materie aufmerksam zu machen, da noch in neuerer Zeit von Rekius<sup>3)</sup> behauptet worden ist, daß nicht das Cantharidin, sondern ein grünes, fettes Oel, welches sich völlig und schnell im Aether löst, der Theil der Canthariden sei, welcher die blasenziehende Eigenschaft derselben bedinge.

Die Untersuchungen über die gelbe Materie sind durchaus nicht mit demselben Erfolge, wie die über die grüne Materie, weiter fortgeführt worden. Nur so viel hat sich feststellen lassen, daß sie Aehnlichkeit mit den Fetten zeigt, daß sie in reinem oder angesäuertem Wasser etwas löslich ist. Nach Warner<sup>4)</sup> und Robiquet<sup>5)</sup> erhält durch Vermittlung der gelben Materie das an und für sich in Wasser und kaltem Alkohol unlösliche Cantharidin die Fähigkeit sich in diesen Flüssigkeiten aufzulösen. Das beste Lösungsmittel für die gelbe Materie ist der Alkohol; in Wasser, Aether, Chloroform und Schwefelkohlenstoff löst sie sich dagegen in geringerem Maße, so lange sie von dem anhängenden Fette noch nicht befreit worden ist, aber ebenso leicht in Wasser wie in Alkohol, dagegen fast gar nicht mehr in Aether, Chloroform und Schwefelkohlenstoff sobald die Fette abgeschieden sind<sup>6)</sup>. Von der vollständigen Wirkungslosigkeit dieser Materie, nachdem sie durch Schütteln mit Aether vom Cantharidin befreit worden ist, hat sich Orfila durch Experimente an Thieren überzeugt<sup>7)</sup>.

1) *Traité de Toxicologie*. Quatrième Edit. 1843. Tome II. p. 152. Exper. XXIII.

2) Auch ich konnte mich von der vollständigen Wirkungslosigkeit der grünen Materie überzeugen. 3,726 Grm. gepulverter Canthariden wurden viermal mit Wasser ausgekocht. Der im Wasser ungelöste Rückstand wurde darauf dreimal mit Alkohol ausgekocht. Die abfiltrirte Flüssigkeit wurde auf das Dampfbad gebracht. Nach Verdampfen des Alkohols hatte der Rückstand eine syrupdicke Consistenz und war von fastgrüner Farbe. Er wurde einem Kater von 3,63 Kilogr. Gewicht in den Magen gebracht und der Mesophagus unterbunden. Als das Versuchsthier nach 48 Stunden strangulirt worden war, zeigte sich im ganzen Darmkanal keine Veränderung.

3) Grävell, *Notizen f. prakt. Aerzte*. 1852. Bd. IV, 681.

4) Wittstein, *Wierteljahrshr. f. prakt. Pharmacie*. Bd. VI. p. 87.

5) *l. c.* p. 310.

6) Dragendorff, *Pharmac. Zeitschr. f. Rußland*. 1865. p. 165.

7) *l. c.* p. 154. Exper. XXXIII u. XXXIV.

Die schwarze Substanz, welche größtentheils aus den durch Alkohol präcipitirten Albuminaten zu bestehen scheint, besißt an und für sich nach der Behauptung Robiquet's keine blasenziehende Eigenschaft. Warner <sup>1)</sup>, welcher in der von Robiquet angegebenen Weise die schwarze Substanz durch mehrmaliges Auskochen mit Alkohol vollständig von der gelben Materie erschöpft hatte, stimmte dieser Ansicht bei. Daß sie innerlich gereicht keine toxischen Eigenschaften zeigte, wies Orfila nach. Dagegen kam er zu dem widersprechenden Resultat, daß sie in eine Hautwunde gebracht nach einiger Zeit Vergiftungserscheinungen hervorrufe <sup>2)</sup>.

Außer den bisher angeführten Bestandtheilen der Canthariden wurden von W. Procter <sup>3)</sup> noch Osmazom, Harnsäure, Essigsäure, Phosphorsäure und phosphorsaurer Kalk, sowie Magnesia in denselben nachgewiesen.

Eine viel geringere Aufmerksamkeit als den genannten Bestandtheilen ist einem eigenthümlichen, fettähnlichen, einen äußerst starken specifischen Geruch verbreitenden Körper, welcher durch Destillation der Canthariden gewonnen wird, geschenkt worden. Schon früheren Forschern war dieses äußerst wirksame Destillat bekannt, fand aber keine weitere Berücksichtigung, weil es mit dem Cantharidin für identisch gehalten wurde. Djanam <sup>4)</sup>, welcher sich längere Zeit in Italien aufhielt, hat einige äußerst interessante Aufschlüsse über die Aqua tofana oder cantarella gemacht. Er unterschied drei Arten dieses Giftes. „Die erste ist ein mit Wasser und Alkohol bewerkstelligtes Destillat von Canthariden; es ist eine etwas gelbliche, geruchlose Linctur, welche man in sorgfältig verstopften Gläschen aufbewahrt, denn sie verliert ihre Eigenschaft, wenn sie mit Luft und Licht in Berührung kommt“. Die beiden anderen Arten bestanden aus arsenigsaurem Kali und essigsaurem Bleioxyd. Auch Orfila <sup>5)</sup>, ebenso Warner <sup>6)</sup> machten auf die giftigen Eigenschaften des Destillates der Canthariden aufmerksam. Durch die Versuche von Procter <sup>7)</sup> und Bluhm <sup>8)</sup> ist es zur Evidenz nachgewiesen worden,

1) l. c. p. 87. — 2) l. c. p. 153. Exper. XXVII—XXIX.

3) Wittstein, Vierteljahrsh. f. prakt. Pharmac. Bd. II, p. 322.

4) Froriep, Notizen aus d. Gebiete d. Natur- und Heilkunde Bd. IV, „Ueber das Aqua Tosana-Gift“.

5) l. c. p. 150. Exper. XVII u. XVIII. — 6) l. c. p. 87.

7) Wittstein, Vierteljahrsh. f. prakt. Pharmac. II, 322.

8) C. Bluhm, „Beitrag zur Kenntniß des Cantharidins in der Cantharis vesicatoria Latreille“. Dorpat 1865. p. 18 u. 19. Vers. 1 u. 2.

daß Cantharidin nicht in das Destillat übergehe, gleichviel ob es als reines Cantharidin oder in den Canthariden enthalten der Destillation bei einer Temperatur bis zu  $211^{\circ}$  C. unterworfen wird. Die mit dem gewonnenen Destillate von beiden angestellten Versuche hatten ferner dargethan, daß es weder selbst, noch ein ätherischer Auszug aus ihm blasenziehend wirke.

Es wurde schon bemerkt, daß von Robiquet als wirksamer Bestandtheil der Canthariden das Cantharidin entdeckt worden war. Obgleich seit Robiquet zahlreiche Untersuchungen, sowohl über die chemische Constitution als über die Einwirkung dieses Stoffes, des Cantharidins, auf den thierischen Organismus angestellt worden sind, so sind die bisher erzielten Resultate dennoch nichts weniger als befriedigend ausgefallen. Die von Plisson und Henry <sup>1)</sup> aufgestellte Ansicht, daß das Cantharidin ein Alkaloid sei, wurde von Regnault <sup>2)</sup> widerlegt, welcher in demselben Stickstoff nicht nachweisen konnte. Er stellte für das Cantharidin die Formel  $C_{10}H_6O_4$  auf. Dennoch hat bis auf den heutigen Tag dem Cantharidin kein bleibender Platz in dem Systeme der organischen Verbindungen angewiesen werden können. Strecker <sup>3)</sup> rechnet das Cantharidin zu den indifferenten, krystallisirbaren Körpern, Taylor <sup>4)</sup> hält es noch für ein Alkaloid, Gmelin <sup>5)</sup> nennt es Cantharidencamphor und Gorup <sup>6)</sup> stellt es zu den sauerstoffhaltigen, ätherischen Oelen, weil er „keinen mehr passenden Platz für dasselbe weiß“. Am ausführlichsten handelt Procter <sup>7)</sup> vom Cantharidin. Es soll nach ihm, außer in Alkohol, Aether, Chloroform, in concentrirten Mineral Säuren, Oliven- und Terpenthinöl löslich sein. Concentrirter Ammoniakliquor nimmt nur wenig Cantharidin auf und scheidet es beim Verdampfen in Krystallen ab. Aus der Lösung in Kali- und Natronlauge wird das Cantharidin durch Essigsäure gefällt. Ich muß hervorheben, daß allen Forschern seit Robiquet die Löslichkeit des Cantharidins in concentrirten Lösungen von Alkalien bekannt war. Doch scheinen sie alle diese Eigenschaft für eine rein physikalische gehalten zu haben. Denn die Vermuthung lag zu

1) Journal de Pharmacie. 1831. p. 449.

2) Journal de Chemie et Physique. LXVIII. p. 159.

3) Lehrbuch der Chemie. 1857. Bd. 2, p. 425.

4) „Die Gifte.“ Deutsch von Dr. R. Seydeler, 1862. Bd. 2, p. 569.

5) Handbuch der Chemie. 1862. Bd. 7, p. 423.

6) Lehrbuch der Chemie. 1862. Bd. 2, p. 667.

7) Vierteljahresschr. f. prakt. Pharm. II, p. 322.

ferne, daß das Cantharidin mit Alkalien oder überhaupt starken Basen eine Verbindung eingehen könne und in dieser Form in den gewöhnlichen Lösungsmitteln nicht mehr löslich sei. Es hatte Robiquet die Ansicht ausgesprochen, daß sämmtliches in den Canthariden enthaltene Cantharidin in Verbindung mit der gelben Materie in Wasser löslich sei, und diese Ansicht war bisher noch nicht widerlegt worden. Die Kenntniß des chemischen Verhaltens des Cantharidins überhaupt, als auch besonders in der spanischen Fliege, ist seit der im verfloffenen Jahre erschienenen Magisterdissertation von Bluhm in ein neues Stadium der Entwicklung getreten. Auf Veranlassung von Prof. Dragendorff hatte Bluhm den Versuch gemacht, eine Methode aufzufinden, welche gestattete, das Cantharidin sowohl in gerichtlichen chemischen Fällen nachzuweisen, als auch seine Reindarstellung zu vereinfachen. Bei seinen Untersuchungen machte Bluhm die Beobachtung, daß das Cantharidin sich aus den spanischen Fliegen erst nach Zusatz von Schwefelsäure durch Chloroform ausziehen lasse, wenn dieselben zuvor mit gebrannter Magnesia gekocht worden waren. Auch eine directe Behandlung der Canthariden mit Alkohol, welcher mit Schwefelsäure angesäuert worden war, und Chloroform ergab eine reichliche Ausbeute an Cantharidin. Den Cantharidingehalt der Canthariden bestimmte Bluhm zu 0,2556 bis 0,2782, im Mittel zu 0,2642 %. Bei einigen Versuchen waren in Alkohol oder Aether 0,096 % Cantharidin direct gelöst. Dagegen konnte aus den durch die genannten Lösungsmittel erschöpften Canthariden durch Behandeln derselben mit gebrannter Magnesia und Schwefelsäure noch 0,18 % Cantharidin gewonnen werden. Bluhm gelangte hiebei zu der Annahme, daß das Cantharidin in den Canthariden in zwei verschiedenen Zuständen vorkomme. Ein Theil desselben, wahrscheinlich im freien Zustande, läßt sich durch die bisher für das Cantharidin gebräuchlichen Lösungsmittel ausziehen. Der andere Theil dagegen löst sich in letzteren erst nach vorhergegangener Behandlung der Canthariden mit Schwefelsäure oder mit gebrannter Magnesia und Schwefelsäure<sup>1)</sup>. Die Vermuthung, daß das Cantharidin mit

1) Hieraus erklärt sich, warum bei den oben (p. 19) angeführten Versuchen Orfila's, die schwarze Materie, nachdem ihr durch Alkohol scheinbar alles Cantharidin entzogen war, in das Unterhautzellgewebe eines Hundes gebracht, tödtlich wirkte. Die schwarze Materie bildet jenen Theil des wässerigen Decoctes der Canthariden, der in Alkohol unlöslich ist. Da der Alkohol nur das freie Cantharidin dem wässerigen Decoct entziehen kann, so muß die schwarze Materie immer noch das an Basen gebundene Cantharidin enthalten. Es werden, nachdem die genannte Substanz in das Un-

der Magnesia bei diesen Versuchen eine in Chloroform unlösliche Verbindung eingegangen sei, wurde durch die mit reinem Cantharidin angestellten Versuche bestätigt. Es gelang Bluhm eine Reihe von Verbindungen darzustellen, in welchen das Cantharidin starken Basen gegenüber die Rolle einer Säure zu übernehmen scheint. Mit wässerigen Alkalien geht das Cantharidin leicht Verbindungen ein, aus denen es bereits in der Kälte die Kohlensäure freimacht und durch Mineralsäuren in krystallinischer Form ausgeschieden wird. Es hatte sich ferner nach dreitägigem Kochen von Cantharidin und gebrannter Magnesia mit Wasser in einer zugeschmolzenen Glasröhre eine in Wasser lösliche Verbindung des Cantharidins gebildet, auf welche freie Kohlensäure keine Einwirkung ausübte, welche aber durch kohlen saure Alkalien in kohlen saure Magnesia und eine Verbindung des Alkalis mit dem Cantharidin zerlegt wurde. In Aether war diese Magnesiaverbindung unlöslich, dagegen löslich in heißem Del. Die ölige Lösung wirkte blasenziehend <sup>1)</sup>.

Ähnlich der Magnesiaverbindung verhielt sich die Verbindung von Baryt mit Cantharidin. Auch hier bewirkte hinzugeleitete Kohlensäure keine Zersetzung, wohl aber Schwefel- und Salzsäure. Die Barytverbindung, welche in Aether vollständig unlöslich war, löste sich schwer in kaltem Wasser. Einige mit Zinkoxyd angestellte Versuche machten es wahrscheinlich, daß das Cantharidin auch mit Oxyden schwerer Metalle Verbindungen eingehe. Lösungen einzelner Oxyde von schweren Metallen riefen Niederschläge in Lösungen von Cantharidin hervor.

Weitere Versuche, welche zur Feststellung einer Methode für

---

terhautzellgewebe gebracht worden ist, die in Wasser löslichen Verbindungen des Cantharidins in das Blut übergehen und, wenn eine genügende Menge von ihnen vorhanden war, den Tod herbeiführen. Da nun die Salze des Cantharidins weniger rasch vom Magen, als vom Unterhautzellgewebe aus resorbirt werden, so muß angenommen werden, daß ein Theil der schwarzen Substanz, bevor das in ihr enthaltene Cantharidin resorbirt werden konnte, mit dem übrigen Darminhalt aus dem Körper hinausbefördert worden war, da Diäta nach innerlicher Darreichung nur Vergiftungserscheinungen geringeren Grades, nicht aber den Tod eintreten sah.

1) Es muß dahingestellt bleiben, ob beim Auflösen der Magnesiaverbindung des Cantharidins in heißem Del nicht eine Zersetzung der Magnesia stattgefunden habe, so daß die ölige Lösung des Cantharidins, und nicht die der Magnesiaverbindung die blasenziehende Wirkung bedingte. Bei Versuchen, welche ich mit dieser Verbindung des Cantharidins anstellte, wurde sie in der Kälte mit Del behandelt. Nach mehreren Stunden wurde das Del von der Magnesiaverbindung entfernt, erwies sich aber nicht als blasenziehend.

den gerichtlich-chemischen Nachweis des Cantharidins gebient hätten, hat Blum nicht angestellt. Er sprach jedoch die Vermuthung aus, daß beim qualitativen Nachweis des Cantharidins die bisher gebräuchlichen Lösungsmittel für letzteres erst nach vorausgeschickter Behandlung der zu untersuchenden Substanzen mit Schwefelsäure anzuwenden seien.

## II.

Barruel <sup>1)</sup> scheint es zuerst gewesen zu sein, der die Entdeckung Robiquet's, daß das Cantharidin allein der blasenziehende Bestandtheil in den Canthariden sei, für die gerichtliche Chemie practisch verwerthet hat. Ihm waren zwei verdächtige Substanzen übergeben worden. In der Ginc (ratafiat de cassis) konnte er Cantharidin nicht nachweisen. Die Erscheinungen, welche sich nach dem Genuße dieses Liqueurs bei mehreren Personen, die von demselben getrunken hatten, einstellten, ließen vermuthen, daß demselben ein auf die Geschlechtswerkzeuge einwirkender Stoff beigemischt worden sei. Barruel dampfte den Inhalt der ihm übergebenen Flasche ein, behandelte den Rückstand, der die Consistenz eines Extractes hatte, mit Schwefeläther und brachte, da er in demselben weder ein metallisches Gift, noch Phosphor nachweisen konnte, ein mit einem Theil desselben bestrichenes Stück Velinpapier auf seinen Arm. Nach 8 Stunden war nicht die geringste Reaction eingetreten. Ebenso wirkungslos blieb der in Aether ungelöste Theil des Liqueurs. Barruel glaubte sich durch das Resultat dieser Untersuchung zu dem Schluß berechtigt, daß die Erscheinungen, welche durch den Genuß des Liqueurs hervorgerufen worden waren, mit denen übereinstimmten, die überhaupt nach dem Genuß einer größern Menge einer alkoholischen Flüssigkeit beobachtet würden.

Die zweite verdächtige Substanz, welche Barruel eingehändig worden war, bildeten 24 Grm. Chocolate in Tafeln. Die Chocolate zeigte bereits beim Betrachten im Sonnenlichte mit unbewaffnetem Auge zahlreiche grün- und goldglänzende Pünktchen, die sofort

1) *Annal. d'hyg. publ.* Tome XIII, p. 455. 1835. Barruel: cantharides mêlées au chocolat, procédé employé pour découvrir ce mélange.

als Cantharidenpartikel erkannt wurden. Zunächst überzeugte sich Barruel davon, daß auch in dieser Substanz kein metallisches Gift vorhanden sei. Darauf wurde der Rest der Chocolate gepulvert und 12 Stunden hindurch mit Schwefeläther geschüttelt, letzterer abgesehen und verdunstet. Es war ein reichlicher, der Cacaobutter ähnlicher, fettiger Rückstand zurückgeblieben. Ein kleiner Theil dieser Masse rief, in die Lippen eingerieben, in wenigen Stunden eine Blase hervor. Es wurde nun noch ein zweiter Versuch mit der Chocolate angestellt. Eine Prise der gepulverten Chocolate feuchtete Barruel mit etwas Wasser an und brachte diese PASTE auf seinen Arm, auf welchem er sie mit einer Binde befestigte. Nach Verlauf von 6 Stunden war eine Blase von der Größe eines Zweifrancstückes entstanden.

Das einfache Verfahren Barruel's fand in der Folge nicht die weitere Vervollkommnung, wie sie hätte erwartet werden können. Nur Briand <sup>1)</sup> hat unter ähnlichen Verhältnissen wie Barruel, den Nachweis von Cantharidin geliefert.

Poumet, welcher 1842 eine Reihe von Versuchen veröffentlichte, wollte dem physischen Beweise einer stattgehabten Vergiftung durch Canthariden eine größere Sicherheit verschaffen. Allein es erschien Poumet nicht sachgemäß, nach stattgehabter Vergiftung nach dem Cantharidin zu suchen <sup>2)</sup>, welches allerdings vom Körper resorbirt, durch Erbrechen, Stuhl und Harn aber wahrscheinlich wieder zum größten Theil aus demselben entfernt werde. Ein ganz besonderes Gewicht legte dabei Poumet auf die Angabe Thierry's, daß in den Canthariden überhaupt nur  $\frac{1}{250}$  ihres Gewichtes an Cantharidin vorhanden sei. Er hielt aus diesem Grunde den chemischen Beweis der Vergiftung durch cantharidinhaltige Substanzen für unausführbar. Jene Fälle, welche dem Gerichtschemiker dadurch die größten Schwierigkeiten bereiten, daß die Vergiftung durch wässerige oder alkoholische Auszüge aus Canthariden stattgefunden hat, zog Poumet nicht in den Kreis seiner Untersuchung. Er beschränkte sich darauf, eine Vergiftung durch Canthariden aus der Anwesenheit von Cantharidenpartikeln in der Leiche zu beweisen. Er hielt das Aufspannen und Trocknen der einzelnen Theile des Darmes, sowie das Ausstreichen der erbrochenen Massen und des Rotes auf Glasplatten und das nachherige genaue Durchmustern der

1) Mezer. in Poumet: Nouvelles recherches etc. sur l'empoisonnement par les cantharides. Annal. d'hyg. publ. T. XXVIII. 1842. p. 367.

2) Poumet, l. c. p. 366 et sq.

auf diese Weise zubereiteten Objecte für das sicherste Mittel, bei Cantharidenvergiftung den physikalischen Beweis zu liefern.

Orfila<sup>1)</sup> stimmt mit dem von Pomet vorgeschlagenen Verfahren bei Vergiftung durch Canthariden in Substanz überein. Von den für die alkoholische Tinctur der Canthariden von Orfila angegebenen chemischen Reactionen kann keine einzige als für diese Tinctur allein charakteristisch angesehen werden. Vom Cantharidin führt Orfila die physikalischen Eigenschaften, sein Verhalten gegen Lösungsmittel an. Aber diese Merkmale können nur dort einigen Werth haben, wo das Cantharidin unvermengt zur Untersuchung kommt, nicht aber dort, wo es in den Körper bereits eingeführt mit anderen Substanzen vermischt ist. Ebenso wenig wie Pomet hatte Orfila dazu Vertrauen, das Cantharidin durch Aether aus organischen Substanzen zu extrahiren. Nur in dem Falle<sup>2)</sup> dürfte man die Hoffnung hegen, das Cantharidin auf diese Weise aus der zu untersuchenden Substanz zu erhalten, wenn man bereits mit unbewaffnetem Auge in derselben Cantharidenpartikel wahrnehmen könne.

Ein in vieler Beziehung sehr lehrreicher Fall ist der von Buhl<sup>3)</sup> mitgetheilte. Ich führe ihn, da ich nochmals auf denselben zurückkommen muß, möglichst ausführlich an. Derselbe betraf einen 17-jährigen Burschen, welcher 1½ Tage, nachdem er angeblich eines Rheumatismus wegen ein handtellergroßes Vesicator auf den Nacken gesetzt erhalten hatte, unter den Erscheinungen eines täglichen Wechselfiebers in das Krankenhaus aufgenommen wurde. Das Wechselfieber kehrte nach einer Gabe Chinin nicht mehr wieder, dagegen wollte die Vesicatorwunde nicht heilen. Der aus diesem Grunde untersuchte Harn enthielt eine große Menge Eiweiß. Nachdem „nach einigen Tagen“ plötzlich Gesicht und obere Extremität zu schwellen begonnen und eine leicht cyanotische Färbung angenommen hatten, ging Patient unter Sopor und Convulsionen, nachdem die Pulsfrequenz von 50 auf 26 gesunken war, zu Grunde.

Bei der Section fand sich die Cutis und das Unterhautzellgewebe an der Stelle der Vesicatorwunde wesentlich verdickt. „Auf der senkrechten Schnittfläche sah man Cutis und subcutanees Bindegewebe um das Dreifache verdickt, blutreich und besonders erschienen die Fettträubchen als dunkelrothe, hirsekorngroße Punkte im weißen,

1) Orfila, l. c. Tom. II, p. 167.

2) l. c. p. 169.

3) Zeitschr. f. rat. Med. v. Hentle und Pfeufer. 1856. Bd. VIII, p. 32.

sehnigen Zwischengewebe. Allenthalben quoll trübes, eiterkörperchenhaltiges Serum hervor.“ Das Lumen der Vena anonyma war von einem milchweißen, morschen Gerinsel völlig obturirt. Das Brustfell, die Schleimhaut des Dünndarmes zeigten „echymotische Flecken“. Die Milz war groß, breiig, weich, die Malpighischen Bläschen um das Dreifache vergrößert. Das Epithel der varicös erweiterten Kanälchen der Rindensubstanz der voluminösen Nieren löste sich leicht, die einzelnen Zellen waren beträchtlich vergrößert, kugelförmig mit feinkörnigem Inhalt; in den Kanälchen der Pyramiden fanden sich reichliche, gallertige Gerinsel. Am Schädeldach fanden sich die Spuren einer abgelaufenen Craniotabes (?).

In der Epitriese fügt Buhl hinzu: „die Eiterinfiltration in der wunden Haut, der mikroskopische Befund in dem Thrombus der oberen Hohlvene,“ in welchem sich „ein- und zweiförmige, stark granulirte, kugelige Zellen und nur sparsam gefärbte Blutkörper“ befanden, „der zugleich die Schuld des Odems des Oberkörpers und des Gehirns,“ welches sowie auch seine Häute anämisch und ödematös gewesen war, „somit auch des Sopor, der Convulsionen und der außergewöhnlichen Verlangsamung der Herzbewegungen trägt, veranlassen mich die Krankheit den Pyämien anzureihen. Wie mich aber die Vesicatorwunde während des Lebens auf den Eiweißgehalt des Harnes führte, so verließ mich auch an der Leiche der Gedanke an eine Cantharidinvergiftung nicht. Ich übergab das ausgefangene Herzblut Prof. Dr. Pettenkofer. Es wurde mit Aether behandelt, um Fett und möglicherweise Cantharidin auszuziehen. Nachdem nun der Aether verdunstet war, zog wirklich der gewonnene Rückstand auf der Conjunctiva eines Kaninchens eine Blase. Mit gesundem Blut dieselbe Procedur als Gegenprobe vorgenommen ergab ein negatives Resultat“.

Abgesehen von der Richtigkeit oder Unhaltbarkeit der Annahme, daß in diesem Falle eine Vergiftung mit Cantharidin vorlag, erregt die Art und Weise, wie hier der Beweis einer derartigen Vergiftung geführt wurde, Bedenken. Aus weiter unten anzuführenden Gründen muß es als vollständige Unmöglichkeit hingestellt werden, Cantharidin durch Aether aus alkalischen Flüssigkeiten (Blut) auszuziehen. Dieses gelang jedoch Prof. Pettenkofer und der Rückstand seines ätherischen Extractes bewirkte auf der Conjunctiva eines Kaninchens eine Blase. Es sind diesem Erfolge zwei Thatsachen gegenüber zu

stellen. Puczniewski <sup>1)</sup> hat mehrere Versuche mit Cantharidin an der Conjunctiva des Kaninchens angestellt. Mochte das Cantharidin in dem Tausend= oder Zehntausendfachen an Del gelöst sein, in dem einen Falle entstand eine stärkere Entzündung der Conjunctiva in kürzerer, in dem anderen eine schwächere in längerer Zeit, in keinem Falle aber sah Puczniewski eine Blase auf der Conjunctiva des Kaninchens entstehen. Dem entsprechend kann auch ich einen Versuch anführen, den ich mit einer öligen Lösung von Cantharidin, welche auf meiner Brust in wenig Stunden eine Blase gezogen hatte, an der Conjunctiva eines Kaninchens anstellte. Auch in diesem Falle trat eine heftige Binde= und Hornhautentzündung ein, jedoch konnte bei der sorgfältigsten Betrachtung keine Blase auf der Bindehaut entdeckt werden. Eine Erklärung für die Entstehung der von Prof. Pettenkoser bemerkten Blase auf dem Auge seines Kaninchens mag vielleicht in der Beobachtung, die Puczniewski machte, gefunden werden, daß nämlich Bläschen auf der Conjunctiva eines Kaninchens häufig auch unter normalen Verhältnissen beobachtet würden.

Eine directe Widerlegung hat die von Prof. Pettenkoser angewandte Methode, Cantharidin aus dem Blute darzustellen, durch die von Puczniewski angestellten Versuche erfahren. Derselbe behandelte Blut, welches Ragen, die mit Cantharidin vergiftet worden waren, entzogen wurde, entweder, nachdem es getrocknet und gepulvert worden war, mit heißem Aether oder, um eine vielleicht stattfindende Verflüchtigung des Cantharidins bei dieser Behandlungsweise zu vermeiden, in frischem Zustande in der Kälte mit Aether. In keinem Falle aber rief der Rückstand des ätherischen Auszuges auf das Auge eines Kaninchens gebracht eine Entzündung oder Blasenbildung hervor. Das Cantharidin in dem Harn nachzuweisen hat Puczniewski nicht versucht.

Die Erfahrung W. Procter's <sup>2)</sup>, daß Chloroform das beste Lösungsmittel für Cantharidin sei, suchte C. Tichborne <sup>3)</sup> für die gerichtliche Chemie zu verwenden. Er setzte zu einer Pinte (8 Unzen) Wein, ein anderes Mal zu derselben Quantität Porterbier eine aus 3 Gran Canthariden bereitete Tinctur, sügte darauf eine Unze Chloroform hinzu und schüttelte dieses Gemenge einen Tag hindurch fleißig

1) De venenis, praesertim cantharidino, strychnino, atropino post intoxicationes in sanguine reperiendis. Diss. inaug. Dorpati 1858. p. 16.

2) Neues Repertor. für Pharm. v. Buchner jun. 1852. I, 322.

3) Vierteljahrsh. f. pract. Pharm. v. Wittstein. 1864. XIII, 429.

um. Nachdem am anderen Morgen das Chloroform abgeschieden und filtrirt worden, wurde es in einem Glase der freiwilligen Verdunstung überlassen. Hierauf nahm er einen kleinen Bausch Charpie, von der Größe einer halben Erbsen, tränkte ihn mit einem Tropfen Olivenöl, mischte damit den Rückstand der Chloroformlösung, legte ihn auf seinen Arm und befestigte darüber ein Stück Goldschlägerhaut. Nach 3 bis 4 Stunden erschien die Stelle bedeutend geröthet und unter der Charpie hatte sich eine Blase gebildet.

Eine neuere Methode, das Cantharidin in gerichtlichen Fällen nachzuweisen, ist von Husemann<sup>1)</sup> empfohlen worden. Husemann nimmt an, daß bei dem geringen Procentgehalt der Canthariden an Cantharidin, die Menge des letzteren selbst bei Vergiftungen mit letalem Ausgange möglicherweise nur 0,15 Gran betragen kann. (Nach van Hasselt<sup>2)</sup> beträgt die kleinste, als tödtlich bekannte Dosis toxica der gepulverten Canthariden 1 — 2 Drachmen. Den Procentgehalt zu 0,2642<sup>3)</sup> angenommen, würde die genannte Dosis 0,158 bis 0,317 Gran Cantharidin enthalten.) „Erwägt man nun, daß bei so kleiner Gabe gewiß der größte Theil im Körper schon vor Eintritt des Todes in Verbindungen von einfacherer Zusammensetzung zerfallen wird, daß ferner das Cantharidin auch im todtten Organismus in Berührung mit verwesenden animalischen Stoffen nach Seynard's Angabe sehr bald Zersetzung erleidet, so ist leicht ersichtlich, welche Beweisraft namentlich der negative Ausfall einer in dieser Richtung angestellten Untersuchung haben muß. Die Extraction des Cantharidins aus dem Untersuchungsobject, welche sonst mit keinen besonderen Schwierigkeiten verknüpft ist, dürfte am besten in folgender Weise auszuführen sein.“ „Die verdächtigen Massen werden durch Erhitzen im Wasserbade möglichst entwässert und wenn es angeht (Fäces, Mageninhalt und Erbrochenes) ganz eingetrocknet und zerrieben.“ Hierauf werden sie mit ätherhaltigem Alkohol erschöpft, der Alkohol wird von den vereinigten Auszügen größtentheils abdestillirt, das Zurückbleibende „mit einer reichlichen Menge Magnesia versetzt“ und auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht. Die erhaltene Masse wird wiederholt mit Aether ausgezogen, der Aether verdunstet und jetzt „will man ver-

1) Handb. der Toxicologie v. Th. u. K. Husemann. Berlin 1862. p. 270.

2) Handb. d. Giftlehre v. M. van Hasselt. Deutsch von Dr. Gentel. Braunschweig 1862. 2. Theil. p. 40.

3) Dragendorff, l. c. p. 165.

suchen, das Cantharidin rein und im krystallisirten Zustande zu gewinnen“, die ätherische Lösung nochmals mit „ein wenig gebrannter Magnesia“ eingetrocknet und der Rückstand mit Chloroform ausgezogen. „Vergleicht man die etwa gebildeten Krystalle, welche man mit der Lupe oder dem Mikroskop beobachtet, mit den Formen, welche eine Gegenprobe von reiner alkoholischer Cantharidinlösung beim Verdampfen hinterläßt und prüft dann, vorausgesetzt, daß das gewonnene Material hinreicht, ob Schmelzpunkt und Geschmack, sowie das Verhalten gegen concentrirte Schwefelsäure, fixe ätzende Alkalien und Ammoniak mit dem übereinstimmt, was vom Cantharidin bekannt ist.“

Husemann hat es unterlassen, den Grund dafür anzuführen, warum ihm das Behandeln des ätherischen Auszuges aus dem untersuchten Objecte mit gebrannter Magnesia wichtig erschien. Jedenfalls kann diesem Rathschlage Husemann's keine praktische Erfahrung zu Grunde liegen. Bluhm<sup>1)</sup> giebt an, daß das Cantharidin aus ätherischer Lösung schon bei gewöhnlicher Temperatur durch Zusatz von gebrannter Magnesia als schwerlösliche Verbindung herausfällt. Aber durch gebrannte Magnesia wird das Cantharidin auch andererseits in eine in Chloroform so schwer lösliche Form übergeführt<sup>2)</sup>, daß bei einer Extraction mit Chloroform nur Spuren von Cantharidin in dieses übergehen können. Die geringe Menge an Cantharidin, welche das Untersuchungsobject im vorkommenden Falle enthält, muß bei der von Husemann angerathenen Behandlungsweise mit gebrannter Magnesia für die Extraction mit Chloroform vollständig unzugänglich werden, wenn nicht eine Abscheidung des Cantharidins von der Magnesia durch eine starke Säure vorausgeschickt worden ist.

Ich habe hiemit das Hauptmoment, um welches es sich bei dem Nachweis von Cantharidin handelt, berührt. Das Verfahren, welches ich zu diesem Behufe einschlug, beruht, wie bereits gesagt, auf den Resultaten der Untersuchungen Bluhm's über das Verhalten des Cantharidins in der *Cantharis vesicatoria*. Bei den früher angestellten Versuchen waren nämlich die zu untersuchenden Gegenstände entweder direct mit Lösungsmitteln für Cantharidin behandelt worden; oder sie sollten vor der Extraction mit Chloroform mit gebrannter Magnesia vermengt werden, — ein Verfahren, welches allerdings

1) l. c. p. 41.

2) Bluhm, l. c. p. 21, 5. Versuch.

bei dem Nachweise der meisten Alkaloide mit Erfolg angewandt wird, sich aber nicht ohne Weiteres auf den Nachweis von Cantharidin übertragen läßt. Bei beiden Methoden mußte die Extraction erfolglos bleiben, so lange das Cantharidin an eine Base gebunden mit dem Lösungsmittel in Berührung kam. Ich wollte daher von der Voraussetzung der Richtigkeit der Ansicht Bluhm's ausgehend den Versuch machen, das Untersuchungsobject zunächst der Behandlung mit einer starken Säure, etwa Schwefelsäure zu unterwerfen, um das Cantharidin aus der vermutheten Verbindung mit einer Base abzuscheiden. Dann erst konnte eine Extraction mit Chloroform erfolgreich sein.

Es schien mir wahrscheinlich, daß der Nachweis des Cantharidins im Harn sich am einfachsten würde ausführen lassen. Es sollte daher mit diesem der Anfang gemacht werden. 15 CC. des trüben, alkalischen, eiweißreichen Harnes einer mit 1,86 Grm. gepulverter Canthariden (= 0,0047 Grm. Cantharidin) vergifteten Rabe (1. Verf.) wurden der Prüfung auf Cantharidin unterworfen. Der Harn war drei Stunden, nachdem das Gift der Rabe beigebracht worden war, gelassen worden. Zum Harn wurde Schwefelsäure bis zur stark saueren Reaction hinzugefügt und dann derselbe auf dem Dampfbade eine halbe Stunde lang erwärmt. Die angesäuerte Flüssigkeit wurde darauf mit dem dritten Theile ihrer Menge an Chloroform mehrmals gründlich durchgeschüttelt und darauf das Letztere von der wässerigen Flüssigkeit, die durch wiederholtes Zusetzen von destillirtem Wasser eine neutrale Reaction angenommen hatte, abgetrennt. Die letzten Tropfen der dem Chloroform anhaftenden wässerigen Flüssigkeit wurden sorgfältig mit einem Fliesspapier entfernt. Nach dem freiwilligen Verdunsten des Chloroforms fand sich in der hiezu benutzten Glasschale ein brauner, fettiger Rückstand, welcher sich leicht in einigen CC. Süßmandelöl löste. Eine geringe Menge dieser Lösung wurde einem Käzchen mittelst eines Glasstabes in den Bindehautsack des einen Auges gebracht; einige Tropfen der Lösung wurden auf die innere Lippenfläche desselben Thieres gestrichen. Bereits nach einer halben Stunde war eine starke Röthung und Schwellung der mit der Lösung in Berührung gebrachten Schleimhautstellen eingetreten, nachdem wenige Minuten nach der Application sowohl vermehrte Thränen- als auch Speichelsecretion sich eingestellt hatte. Nach Ablauf der ersten Stunde hatte die Schwellung der Bindehaut so sehr zugenommen, daß die Hornhaut vollständig von den zur Augenlidspalte hervortretenden Wülsten der Bindehaut

bedeckt war. Die bestrichene Lippen Schleimhaut war stark geröthet, ihres Epithels beraubt.

Es steht außer allem Zweifel, daß die Wirkung des Chloroformauszuges einzig auf das in ihm enthaltene Cantharidin bezogen werden muß. Die bei der Untersuchung des Harnes verwandte Schwefelsäure war so sorgfältig von dem Chloroform getrennt worden, daß sie zum Entstehen der Entzündung Nichts beigetragen haben konnte. Um mich jedoch weiter noch von der blasenziehenden Wirkung des Auszuges zu überzeugen, war der Rest der bligen Lösung mit sogenannter englischer Charpie auf die Haut meiner Brust gebracht worden. In 24 Stunden war eine starke Röthung der Haut, jedoch keine Blasenbildung hervorgerufen. Nach den Versuchen Bluhm's ließ sich aber aus 0,05 Grm. gepulverter Canthariden, die 0,000132 Grm. Cantharidin enthielten, durch Schwefelsäure und Chloroform ein Auszug darstellen, welcher in kurzer Zeit blasenziehend wirkte. Da der Rage bei dem angeführten Versuche mehr als das Dreißigfache der letztgenannten Menge an Cantharidin beigebracht worden war und der Harn nur sehr unbedeutende Spuren von Cantharidin enthalten hatte, so ließ sich vermuthen, daß der übrige, größte Theil des Cantharidins sich noch im Magen, oder dem Darminhalte, oder dem Blute und den parenchymatösen Organen finden würde.

Die Prüfung des Magen- und Darminhaltes sowie der parenchymatösen Organe wurde in ähnlicher Weise, wie die des Harnes, jedoch mit dem Unterschiede ausgeführt, daß die genannten Objecte mit Alkohol und Schwefelsäure extrahirt wurden, der alkoholische Auszug dann abfiltrirt, mit etwas Wasser gemischt, soweit eingedampft, daß der größte Theil des Alkohols fortgeschafft wurde und der erhaltene Rückstand jetzt erst mit Chloroform behandelt. Bei diesem Verfahren wurde also nicht das Untersuchungsobject, sondern nur der Rückstand des alkoholischen Auszuges aus demselben mit Chloroform unterworfen, was um so zweckmäßiger erschien, als eine möglichst geringe Menge Chloroform bei der Extraction verbraucht wurde, dann aber auch die in Alkohol unlöslichen organischen Verbindungen auf dem Filter zurückbleiben mußten. Der Magen- und Darminhalt erwiesen sich nach der angeführten Behandlung mit den Extractionsmitteln sehr reich an Cantharidin. Der in Del gelöste Rückstand des Chloroformauszuges zog auf die Brust gebracht in 5 Stunden große Blasen. Allerdings hatten beide, sowohl Magen- als Darminhalt, zahlreiche Cantharidenpartikel enthalten. Dagegen rief der aus den Nieren und der Harnblase gewonnene Rückstand eine sehr

unbedeutende Reaction auf der Conjunctiva eines Kägchens hervor. Der aus den zusammen untersuchten Lungen, Herz, Leber, Milz, Pankreas und Hirn gewonnene Rückstand blieb dagegen ganz wirkungslos.

Endlich sollte das Blut auf seinen Gehalt an Cantharidin geprüft werden. 15 CC. Blut, welche aus den geöffneten Jugularvenen aufgefangen worden waren, wurden auf dem Dampfbade eingetrocknet. Das eingetrocknete Blut wurde in kleine Stücke zerschnitten und mit Alkohol, welcher mit Schwefelsäure angesäuert worden war, eine Stunde lang auf dem Dampfbade getocht. Die alkoholische Flüssigkeit wurde darauf abfiltrirt und das abgekühlte Filtrat mit Wasser gemengt, durch Abdestilliren von dem Alkohol befreit und unter häufigem Umschütteln 24 Stunden hindurch mit Chloroform behandelt. Der in Del gelöste Rückstand des Auszuges blieb jedoch auf das Auge eines Kägchens gebracht, vollständig wirkungslos.

Ich übergehe eine größere Reihe von Versuchen, in der angegebenen Weise Cantharidin aus dem Blute auszuscheiden. Alle Versuche hatten dasselbe negative Resultat. Die zunächst liegende Vermuthung, welche sich an das Mißglücken dieser Versuche knüpfte, war die, daß die Menge des untersuchten Blutes eine zu geringe gewesen sei, um die vielleicht nur äußerst unbedeutende in demselben enthaltene Menge Cantharidin entdecken zu können. Um eine größere Quantität Blut zur Untersuchung verwenden zu können, wurde ein Füllen (9. Vers.) mit 60 Grm. gepulverter Canthariden, welche 0,1585 Grm. Cantharidin enthielten, vergiftet. Die aus den geöffneten Jugularvenen aufgefangene Blutmenge betrug 1,2 Liter. Nachdem das Blut durch Klopfen mit einer Ruthe defibrinirt worden war, wurde es der oben beschriebenen Behandlung unterworfen. Aber es blieb der gewonnene Rückstand auf dem Auge eines Kägchens ganz ohne Wirkung. Es war das Resultat dieser Untersuchung um so auffallender, als ich mit Bestimmtheit eine größere Menge Cantharidin in dem Blute dieses Versuchsthieres erwarten durfte. Im Harn des Füllens waren nämlich 0,0098 Grm., im Magen- und Darm-inhalte 0,0552 Grm., zusammen 0,0650 Grm. Cantharidin gefunden worden. Im Speichel fand sich kein Cantharidin, in Leber und Galle konnten nur unbedeutende Spuren von demselben nachgewiesen werden. Die Nieren wurden auf ihren Cantharidiningehalt nicht untersucht, da bei den bisher angestellten Versuchen dieselben nur Spuren von Cantharidin enthielten. Mithin mußte der größte Theil der 0,0935 Grm. Cantharidin, welche bei

diesem Versuche noch nicht hatten nachgewiesen werden können, im Blute vermuthet werden. Wenn daher auch in diesem Falle das Cantharidin sich nicht aus dem Blute hatte abscheiden lassen, so schieben wir der Grund hiefür weniger darin zu liegen, daß der Gehalt des Blutes an Cantharidin ein zu geringer gewesen sei, um dasselbe nachzuweisen zu können, sondern vielmehr darin, daß der Untersuchungsmethode gewisse Mängel anklebten, welche das Auffinden des im Blute vorhandenen Cantharidins verhindert hatten. Meine Aufmerksamkeit richtete sich auf einen Uebelstand, welcher bisher äußerst störend bei der Analyse des Blutes gewesen war. Mochte nämlich das Blut auf dem Dampfbade getrocknet und dann zerschnitten oder gepulvert worden sein, stets hatte sich nach dem Kochen mit angesäuertem Alkohol ein reichlicher zäher, leimartiger Bodensatz gebildet, welcher dadurch, daß er vollständig auf dem Filter zurückblieb, das Filtriren der übrigen Flüssigkeit in hohem Grade erschwerte. Bei dem nachfolgenden Extrahiren mit Chloroform blieb mithin der größte Theil der festen Bestandtheile des Blutes in diese leimartige Masse gehüllt von der Einwirkung des Chloroforms ausgeschlossen. Wie oben angeführt worden ist, hatte sich ein Defibriniren des Blutes auf mechanischem Wege diesem Uebelstande gegenüber als ungenügend erwiesen. Um demselben dennoch abzuhelpen und das möglicherweise von den Albuminaten des Blutes eingeschlossene Cantharidin auszuscheiden, sollte das frische noch nicht eingetrocknete Blut einer energischen Behandlung mit ägenden Alkalien unterworfen werden. Es wurden daher 60 Cc. Blut einer mit 0,1 Grm. Cantharidin vergifteten Kaze (16. Vers.) unter so lange fortgesetztem Zusatz von Natriumkalilauge in einer Porcellanschale auf offenem Feuer gekocht, bis sich nur noch höchst unbedeutende Spuren jener sonst beim Kochen des Blutes in großer Menge bemerkten leimartigen Masse bei dem Umrühren mit einem Glasstabe nachweisen ließen. Die Menge der verbrauchten Lauge, welche 6 % Natriumkali enthielt, betrug ungefähr das Doppelte der des Blutes. Nachdem die Flüssigkeit vollständig abgekühlt war, wurde dieselbe im Ueberschuß mit Schwefelsäure versetzt und nun, nachdem Alkohol hinzugesetzt worden, nochmals gekocht. Bei dem Filtriren blieb auf dem Filter ein sehr reichlicher, körniger Niederschlag von schwefelsaurem Kali zurück, welcher jedoch das Durchfiltriren der Flüssigkeit nicht behinderte. Nachdem von dem Filtrat der Alkohol zum größten Theile abdestillirt worden und der Rest darauf mit Chloroform behandelt worden war, blieb nach dem Verdunsten des Letzteren ein reichlicher, schwarzer, trockener Rückstand zurück, welcher

unter der Lupe keine Krystalle erkennen ließ. In Del gelöst und mit Charpie auf meinen Arm gebracht rief er in 8 Stunden eine große, mit Serum stark angefüllte Blase hervor.

Der Erfolg in der angeführten Behandlungsweise des Blutes veranlaßte mich, den Nachweis von Cantharidin auf demselben Principe beruhend auch an den parenchymatösen Organen zu versuchen. Die Ausbeute aus diesen Organen an Cantharidin war bisher eine so unbedeutende gewesen, daß ich auch von ihnen vermuthen mußte, daß das in ihnen enthaltene Cantharidin durch das coagulirende Eiweiß so fest eingeschlossen würde, daß es von dem Chloroform nicht extrahirt werde. Denn bei dem Kochen mit angesäuertem Alkohol hatten Leber, Nieren und Hirn stets eine sehr derbe Beschaffenheit angenommen und eine äußerst geringe Menge fester, durch Alkohol extrahirter Bestandtheile geliefert. Es wurden daher die Nieren und das Hirn derselben Katze (16. Versuch), deren Blut sich als reich an Cantharidin erwiesen hatte, durch Kochen mit Aetzkali vollständig zerstört, darauf wie oben mit angesäuertem Alkohol und Chloroform extrahirt. Der Rückstand aus den Nieren zog in 36 Stunden kleine Bläschen auf meiner Brust, der aus dem Hirne blieb jedoch ebendaselbst wirkungslos. Die übrigen Organe konnten leider nicht einer mit der Zerstörung durch Aetzkali verbundenen Prüfung auf Cantharidin unterworfen werden.

Alle Umständlichkeiten und Unvollkommenheiten in dem bisher beobachteten Verfahren bei dem Nachweise des Cantharidins in dem Blute und den parenchymatösen Organen waren durch die Gegenwart der Albuminate hervorgerufen worden. Ein Mittel, das Cantharidin von den Albuminaten auf die vollständigste Weise zu trennen, die von Graham <sup>1)</sup> empfohlene Dialyse war noch nicht angewandt worden. Unter Dialyse versteht Graham die mittelst Diffusion durch eine Scheidewand von gallertartiger Substanz bewirkte Scheidung mehrerer Körper von einander, welche ein verschiedenes Diffusionsvermögen haben. Auch durch Diffusion an und für sich kann eine derartige Trennung bewirkt werden, da von mehreren Substanzen, welche auf den Boden eines mit Wasser gefüllten Gefäßes gebracht werden, die diffusibelste in einer gewissen Zeit bis in die oberste Schicht gelangt. Bei genügender Höhe der Wassersäule und hinreichender Zeit wird ein Theil dieser Substanz von den anderen weniger diffusibelen Substanzen

1) Annal. d. Chem. u. Pharmac. B. 121, p. 1 et sq. Th. Graham: Anwendung der Diffusion der Flüssigkeiten zur Analyse.

frei. Aber die Trennung durch Diffusion wird durch eine gewisse Eigenschaft der Colloidsubstanzen wesentlich unterstützt. Graham faßt unter der Bezeichnung von Colloidsubstanzen eine Classe von chemischen Individuen zusammen, welche ein äußerst geringes Diffusionsvermögen besitzen, und ihrer leimartigen Beschaffenheit und ihres Unvermögens zum Krystallisiren wegen von ihm so benannt worden sind. „Dem Colloidalein ist das Krystallinischsein entgegengesetzt“. Die Krystallloidsubstanzen sind krystallisationsfähig und lösen sich in Wasser. Zu den Colloidsubstanzen rechnet Graham folgende organische Körper: Stärkmehl, Dextrin, die Gummiarten, Caramel, Tannin, Albumin, Leim, vegetabilische und animalische Extractivsubstanzen. „Die durch Stärkmehl, thierischen Schleim, Pectin, Bayen's vegetabilische Gelose und die Hydrate anderer Colloidsubstanzen gebildeten gallertartigen Massen, welche sämmtlich streng genommen in kaltem Wasser unlöslich sind, gestatten doch in größeren Massen, wie Wasser selbst, den diffusibleren Substanzen den Durchgang, während sie dem Durchgange der weniger diffusiblen Substanzen einen größeren Widerstand entgegensetzen und andere Colloidsubstanzen, die sich in Lösung vorfinden mögen, gar nicht durchlassen. Sie gleichen in dieser Beziehung thierischen Membranen. Schon ein dünnes Häutchen einer solchen Gallerte bewirkt eine derartige Trennung.“ Graham gelang es in sehr vollständiger Weise arsenige Säure, weinsaures Antimonoxyd = Kali und Strychnin von organischen Substanzen zu trennen. Bei einem Versuche wurden 95 % der gesammten in den Dialysator gebrachten Menge arseniger Säure aus dem Diffusat zurückgewonnen. In einem anderen Falle brachte Graham Wasser mit  $\frac{1}{2}$  seines Volums an flüssigem Eialbumin und 0,25 Grm. arseniger Säure auf den Dialysator. Nach 24 Stunden fanden sich in dem Diffusat nach Ansäuern mit Salzsäure mittelst Schwefelwasserstoff gefällt 0,267 Grm. Dreifach = Schwefelarsen, 0,214 Grm. arseniger Säure entsprechend. Ebenso geeignet erwies sich aber auch umgekehrt die Dialyse zum Reinigen des Albumins von mineralischen Beimengungen. Eine Lösung von Albumin aus Hühnereiern wurde mit Essigsäure versetzt und dann der Dialyse unterworfen. Die Erd- und Alkalisalze gingen rasch weg und nach 3 bis 4 Tagen hinterließ das Albumin bei dem Verbrennen keine Spur Asche mehr. Es hat nach Graham die Dialyse den Vortheil, „daß bei gerichtlich = chemischen Untersuchungen keine metallische Substanz, kein chemisches Reagens irgend einer Art zu der

die organische Substanz enthaltenden Flüssigkeit gebracht wird". In dieser Reinheit konnte die Dialyse bei Versuchen mit Cantharidin seiner Unlöslichkeit in Wasser wegen nicht angewandt werden, da nur „alle löslichen Gifte Krystalloidsubstanzen zu sein scheinen und demgemäß durch aus Colloidsubstanzen bestehende Scheidewände gehen". Sollte daher das Cantharidin der Dialyse zugänglich gemacht werden, so mußte es in einer in Wasser löslichen Verbindung mit einer Base oder in Gegenwart einer Säure in Wasser gelöst in den Dialysator gebracht werden.

Bei Ausführung der Dialyse befolgte ich die von Graham gegebenen Rathschläge möglichst genau. Die Temperatur des Zimmers, in welchem die Versuche angestellt wurden, schwankte zwischen 17 und 21° C., war mithin eine möglichst gleichmäßige.

Sollten kleinere Mengen einer Flüssigkeit untersucht werden, so genügte zum Dialysator, dem Gefäß, welches die der Dialyse zu unterwerfende Flüssigkeit enthält, eine etwa 8 Unzen fassende Glasflasche mit cylindrischen Wänden, deren Boden mittelst Sprengtohle abgesprengt worden war. War die Flüssigkeitsmenge dagegen bedeutender, so wurde ein glockenförmiges Glasgefäß (wie Graham ein solches abgebildet hat) mit einer unteren Oeffnung von 17 Cent. im Durchmesser zu dem Versuche benützt. Das Gefäß besaß oben eine durch einen Glasstöpsel verschließbare Oeffnung, durch welche die zu untersuchenden Flüssigkeiten in den Dialysator hineingegossen werden konnten. Zur Scheidewand für jenes kleinere Gefäß wurde Pergamentpapier angewandt. Die untere Oeffnung des glockenförmigen Glasgefäßes wurde dagegen mit einer thierischen Membran, einer Schweins- oder Dachsenblase verbunden. Es schien mir nicht rathsam, für dieses Gefäß gleichfalls Pergamentpapier zu benutzen, da einmal die größere Last der auf der Scheidewand aufruhenden Flüssigkeitssäule leicht ein Bersten des Papiers bewirken konnte, es auf der anderen Seite aber auch schwer fiel, die ganze Oberfläche des Papiers durch Begießen der entgegengesetzten Seite desselben mit Wasser auf fehlerhafte, poröse Stellen zu prüfen, welche der Flüssigkeit im Dialysator ein Durchfiltriren gestattet hätten. War das Glasgefäß mit einer Scheidewand versehen und darauf die zu untersuchende Flüssigkeit in den Dialysator hineingegossen worden, so wurde der Letztere in ein größeres Becherglas oder einen Glascylinder in der Weise hineingehängt, daß die Scheidewand ungefähr  $\frac{1}{2}$  bis 1 Zoll von dem Boden des äußeren Glascyllinders entfernt war. Was die Menge der Flüssigkeit, welche in den Dialysator hineingethan wurde, als

auch die Menge des destillirten Wassers anbetrifft, welche in dem äußeren Glaszylinder sich befand, so achtete ich darauf, daß erstere eine dünne, höchstens 10<sup>mm</sup> hohe Schicht bildete, dagegen letztere die in dem Dialysator befindliche Flüssigkeitsmenge etwa um das Fünfbis Zehnfache an Volumen übertraf. Die Oberfläche beider Flüssigkeiten stand in gleichem Niveau und wurde dadurch bei Beginn des Versuches regulirt, daß der Dialysator beweglich aufgehängt worden war und höher oder niedriger befestigt werden konnte. Bevor an eine Untersuchung organischer Substanzen, welche Cantharidin enthielten, gegangen wurde, sollten einige Vorversuche mit freiem Cantharidin, den Salzen des Cantharidins oder mit Cantharidin in Gegenwart von Säuren gemacht werden. Zunächst wollte ich die Diffusionsfähigkeit des freien Cantharidins prüfen. Es wurde 0,01 Grm. Cantharidin in einen mit Pergamentpapier verschlossenen Dialysator gebracht und die Dialyse nach 24 Stunden unterbrochen. Nach dem Verdunsten der Flüssigkeit in dem äußeren Glaszylinder war ein Rückstand nicht zu bemerken. Dennoch wurde der Boden der Glasschale, in welcher das Eindampfen ausgeführt worden war, sorgfältig mit einem mit Del angefeuchteten Charpieläppchen abgerieben. Es trat jedoch, nachdem dieses auf meine Brust gelegt worden war, nicht die geringste Reaction ein. Wurde dagegen dieselbe Menge Cantharidin in einen entweder mit einer frischen oder einer in Wasser geweichten <sup>1)</sup> Schweinsblase verbundenen Dialysator gebracht, so blieb nach dem Eindampfen des Diffusates ein in Del unlöslicher geringer Rückstand, welcher nach Behandlung mit Schwefelsäure und Chloroform blasenziehend wirkte. Bei den beiden letzten Versuchen war offenbar das Cantharidin mit den in Wasser löslichen, anorganischen Bestandtheilen der Schweinsblase eine Verbindung eingegangen, während in dem ersten Falle, in welchem das an anorganischen Bestandtheilen sehr arme, wenn von demselben nicht ganz freie Pergamentpapier zur Scheidewand benutzt worden war, durchaus keine Spur von Cantharidin durch die Scheidewand getreten war.

Die weiteren Versuche ergaben, daß Cantharidin in Gegenwart von Säuren oder Salzen, oder in Gegenwart beider durch die Scheidewand des Dialysators trete. Die obengenannte Menge Cantharidin mit 5 Tropfen Salzsäure (p. sp. 1,19) oder Milchsäure (in Wasser gelöst von Syrupeconsistenz) in einen mit Pergamentpapier

1) Die Schweinsblase hatte nach dreitägigem Weichen in destillirtem Wasser einen deutlich wahrnehmbaren Geruch nach Ammoniak angenommen.

verschlossenen Dialysator gebracht, lieferte nach Unterbrechung der Dialyse nach 24 Stunden einen Rückstand, welcher nach Extraction mit Chloroform blasenziehend wirkte. Dasselbe Resultat ergaben die Versuche, bei welchen Cantharidin mit 0,2 Grm. Chlornatrium allein oder mit 5 Tropfen verdünnter Salzsäure oder je 5 Tropfen Salz- und Milchsäure in den Dialysator gebracht worden war. Auch aus einer Emulsion, welche aus 4 CC. Provence-*Del*, 4 Grm. Gummi arab., 10 CC. destillirten Wassers und 0,01 Grm. Cantharidin bereitet worden war, ließ sich das Letztere durch Dialyse ausscheiden. Endlich wurden 4 Grm. gepulverter Canthariden mit Wasser angefeuchtet in den Dialysator gebracht. Der eingedampfte und mit Wasser angefeuchtete Rückstand des Diffusates zog in wenig Stunden auf meiner Brust Blasen.

Um den Grad der Vollständigkeit, mit welchem eine in Wasser lösliche Cantharidinverbindung durch die Dialyse abgetrennt wird, zu prüfen, wurden 0,0414 Grm. der basischen Cantharidin-Magnesiaverbindung in 18 CC. destillirten Wassers gelöst in einen mit einer Schweinsblase verschlossenen Dialysator gebracht und die Dialyse nach 24 Stunden unterbrochen. Das Diffusat opalisirte und hinterließ nach dem Eindampfen und Trocknen in dem Luftbade einen Rückstand von 0,0410 Grm. oder 99,27 % der in den Dialysator gebrachten Cantharidinverbindung. Allerdings muß hierbei berücksichtigt werden, daß ein geringer Theil der festen Bestandtheile des Diffusates von der Blase, mit welcher der Dialysator verschlossen worden war, hergerührt haben mag. Die eine Hälfte der Flüssigkeit, welche sich nach Unterbrechung der Dialyse noch in dem Dialysator fand, wurde mit einer Lösung von schwefelsaurem Kupferoxyd versetzt. Zur anderen Hälfte wurde verdünnte Salzsäure im Ueberschuß hinzugesetzt. Beide Flüssigkeiten wurden 48 Stunden stehen gelassen. Die mit Salzsäure angesäuerte Flüssigkeit, aus welcher sich in dieser Zeit ebensowenig Krystalle von reinem Cantharidin, als aus der anderen Krystalle von Cantharidin-Kupferoxyd ausgeschieden hatten, hinterließ nach Extraction mit Chloroform einen Rückstand, welcher in *Del* gelöst auf meiner Brust nach mehreren Stunden einige kleine Bläschen hervorrief. Im Dialysator war die zurückgebliebene Menge der Cantharidin-Magnesia jedenfalls nur eine höchst unbedeutende gewesen.

Aus diesen Versuchen ging hervor, daß Cantharidin in Gegenwart von Säuren oder in Verbindung mit Basen durch die Scheidewand des Dialysators tritt. Ich konnte

mithin erwarten, daß die Dialyse, sobald das Cantharidin in diffusionsfähigem Zustande in den Dialysator gebracht worden war, sich mit Erfolg zur Trennung desselben von den Albuminaten und anderen organischen Colloidsubstanzen werde anwenden lassen. Aus der ganzen Reihe der angestellten Versuche führe ich nur folgende an:

1) Der Darm nebst den darin enthaltenen Fäces des Hahnes von dem 56. Versuche wurde möglichst fein zerschnitten mit einer geringen Menge destillirten Wassers in den Dialysator gebracht. Die Dialyse wurde nach 36 St. unterbrochen. Das auf dem Wasserbade eingedampfte und mit Schwefelsäure und Chloroform behandelte Diffusat rief in 8 St. eine große Blase auf meiner Brust hervor.

2) Der Darm und die Fäces der Kage von dem 16. Versuche wurden mit Alkohol, welcher mit Schwefelsäure angeäuert worden war, in den Dialysator gebracht. Die Dialyse wurde nach 44 St. unterbrochen, während welcher Zeit das destillirte Wasser in dem äußeren Glaszylinder nicht erneuert worden war. Der auf dem Dampfbade nach Verflüchtigung des Alkohols gewonnene Rückstand wurde in Wasser gelöst und 24 St. lang mit Chloroform behandelt. Nachdem das Letztere in einem Becherglase der freiwilligen Verdunstung überlassen worden war, fanden sich an dem Boden und den Wänden des Glases eine reichliche Menge von Krystallen, welche unter der Lupe betrachtet, theils die Form von spitzen, nadelförmigen Krystallen, theils von Blättchen hatten, ein wenig gelblich gefärbt waren und sich in Del lösten. Ein geringer Theil der öligen Lösung rief auf meine Brust gebracht in 4 St. eine große Blase hervor.

3) 60 CC. Blut, welche aus den Jugularvenen der Kage von dem 36. Versuche gewonnen worden waren, wurden unter Zusatz von Nektarkalilauge so lange gekocht, bis sich keine Gerinsel mehr nachweisen ließen, und darauf der Dialyse unterworfen. Das Diffusat wurde nach 24 St. entfernt und von neuem destillirtes Wasser in den äußeren Glaszylinder gegossen. Nach weiteren 48 St., also 72 Stunden nach Einleitung der Dialyse wurde Letztere unterbrochen. Der Rückstand, welchen ich aus dem während der ersten 24 St. erhaltenen, darauf mit Schwefelsäure und Chloroform behandelten Diffusate dargestellt hatte, zog in 3 Stunden eine Blase von der Größe des mit der öligen Lösung befeuchteten Charpieläppchens. Letzteres wurde nochmals mit reinem Del angefeuchtet und auf meinen Arm gebracht. Im Verlaufe von 12 St. war eine ebensolche Blase wie die erstere entstanden. Das Diffusat, welches während der weiteren 48 St. gewonnen worden war, wurde gleich-

falls mit Schwefelsäure und Chloroform behandelt. Der Rückstand rief in 7 St. eine große Blase auf meiner Brust hervor. Auch jetzt wurde das Charpieläppchen nochmals mit reinem Del angefeuchtet. In 12 St. war eine zweite Blase entstanden.

Endlich wurde auch der Rest des Blutes in dem Dialysator mit Schwefelsäure und Chloroform extrahirt. Der Rückstand rief in 24 St. eine unbedeutende Röthung der Haut, in 36 St. aber einige stechnadelkopfgroße Bläschen hervor.

4) 120 C.C. Blut der Kage von dem 35. Versuche wurden nach dem Kochen mit Aetkali der Dialyse unterworfen, und diese nach 24 St. unterbrochen. Der Rückstand des Chloroformauszuges aus dem Diffusat zeigte unter der Lupe deutliche Krystalle. Er wurde mit Schwefelkohlenstoff übergossen, worauf nach Entfernung dieses gegen 0,001 (?) Grm. Cantharidin auf dem Uhrglase zurückblieben. Der im benutzten Schwefelkohlenstoff gelöste Antheil rief nach dem Verdunsten des Ersteren und Ueberführen des Verdunstungsrückstandes in Del in 12 St. mehrere kleine Bläschen auf meiner Brust hervor.

5) Die Nieren der Kage von dem 35. Versuche wurden durch Kochen mit Aetkali vollständig zerstört, der Dialyse unterworfen. Das nach 24 St. gewonnene Diffusat lieferte nach Behandlung mit Schwefelsäure und Chloroform einen Rückstand, welcher in 5 St. eine große Blase zog.

6) Die Leber der Kage von demselben Versuche, sowie

7) das Hirn wurden nach vorausgeschickter Zerstörung durch Aetkali der Dialyse unterworfen. Der Auszug aus der Leber wirkte sehr stark blasenziehend. Das von der öligen Lösung desselben reichlich durchtränkte Charpieläppchen wurde nach 5 St. von meiner Brust entfernt. Es zeigte sich eine Blase, die sich über die nächste Umgebung des Charpieläppchens, welche mit der öligen Lösung in Berührung gekommen war, erstreckte. Dagegen rief der Rückstand des aus dem Hirne gewonnenen Auszuges in 18 St. nur eine unbedeutende Röthung der Haut hervor.

Ich habe bei den mitgetheilten Versuchen angegeben, daß das Blut, sowie Leber, Nieren und Hirn, bevor sie in den Dialysator gebracht wurden, einer Behandlung mit Aetkali unterworfen worden waren. Zwei Gründe bewogen mich dazu, eine derartige Zerstörung der Albuminate in den Untersuchungsobjecten der Dialyse voranzuschicken. Durch das Kochen mit Aetkali wurde eine vollständige Zerstörung der parenchymatösen Organe herbeigeführt, nur höchst

unbedeutende zusammenhängende Gewebstrümmer fanden sich in der mit Aetzkali gekochten Flüssigkeit. Dadurch wurde eine möglichst gleichmäßige Vertheilung der Bestandtheile der genannten Organe auf der Scheidewand des Dialysators und eine innige Verührung mit derselben herbeigeführt. Für das Blut wäre, wie man vielleicht glauben könnte, eine derartige Behandlungsweise zu umgehen gewesen, da nach der Beobachtung Graham's <sup>1)</sup> die Diffusion einer Krystalloidsubstanz in einer steifen Gallerte, zu der das Blut, wenn es frisch in den Dialysator gebracht worden, erstarrt wäre, mit wenig oder gar nicht verringerter Geschwindigkeit vor sich gehe. Nichtsdestoweniger erschien die Behandlung mit Kali auch für das Blut nothwendig. So lange es noch zweifelhaft ist, in Verbindung mit welchen Basen sich das Cantharidin in dem Blute oder den parenchymatösen Organen findet, hielt ich es für unumgänglich, durch Behandlung mit Kali das Cantharidin womöglich in eine Verbindung mit diesem überzuführen, da die leichte Löslichkeit der Verbindung des Cantharidins mit Kali bekannt war, und mit der Löslichkeit der Cantharidinverbindung zugleich die Diffusionsfähigkeit desselben erhöht wurde.

Die Methoden, welche ich bei meinen Versuchen anwandte, halte ich nach unserer jetzigen Kenntniß des Cantharidins für die allein geeigneten, das Cantharidin bei gerichtlich-chemischen Untersuchungen nachzuweisen. Ich muß aber hinzufügen, daß die Anwendung derselben mit den größten Schwierigkeiten, welche sogar ein vollständiges Scheitern der versuchten Analyse nach sich ziehen dürften, verbunden sein kann. Es lassen sich nicht vollständig genau bestimmte Mengen der bei der Untersuchung zu verwendenden Lösungsmittel angeben. Es muß dem praktischen Gefühle des damit Beschäftigten überlassen bleiben, die richtige Menge der Basis zu treffen, um das etwa frei vorhandene Cantharidin zu binden, ebenso die genügende Menge der Säure, um das Cantharidin aus seiner Verbindung mit einer Basis abzuschneiden. Die Angabe, daß Cantharidin und Magnesia in der basischen, in Wasser leicht löslichen Verbindung zu einander im Verhältniß von 85 : 15 stehen, kann kaum eine Sicherheit für das einzuschlagende Verfahren gewähren. Es könnte darnach, wenn die Menge des in dem Untersuchungsobject vermutheten Cantharidins bekannt wäre, die Menge der zu verwendenden Basis bestimmt werden. Ist diese aber nicht bekannt, so

---

1) l. c. p. 29.

gewinnt die Untersuchung nur an Genauigkeit, wenn die Basis in reichlichem Maße angewandt wird, da ein Ueberschuß derselben durch späteren Zusatz der Säure wieder neutralisirt werden kann. Besonders umsichtig muß aber mit dem Zusatz der Säure verfahren werden. Ist zu wenig Säure hinzugesetzt worden, so entzieht sich der an die Basis gebundene Theil des Cantharidins bei der nachfolgenden Extraction mit Aether oder Chloroform diesen Lösungsmitteln. Nach Zusatz der Säure ist daher stets die Reaction der Flüssigkeit mit dem Lackmuspapier zu prüfen und nicht früher mit dem Zusatz von Säure aufzuhören, als bis nach gründlichem Schütteln oder Kochen die Reaction der Flüssigkeit immer noch eine stark saure geblieben ist.

Zum Belege dafür, mit welchen Schwierigkeiten der Nachweis des Cantharidins verknüpft sein kann, führe ich einen Versuch an. Die Kage von dem 22. Versuche war am 11. October 1865 mit Cantharidin-Natron vergiftet worden. Nach 2 Stunden und 7 Minuten erfolgte der Tod. Erbrechen war während der Beobachtungszeit nicht beobachtet worden. Die Kage wurde darauf in einen zur Hälfte mit Sägemehl gefüllten Holzkasten gebracht und dieser leicht bedeckt im Laboratorium des pharmaceutischen Institutes aufgestellt. In der Nähe befand sich eine Oeffnung, durch welche die sich entwickelnde Ausdünstung in den Schornstein entweichen konnte. Die Temperatur an diesem Orte betrug im Durchschnitt  $20^{\circ}$  C. Die Kage zeigte am 3. Januar 1866, am 84. Tage nach der Vergiftung, die Zeichen einer vorgeschrittenen Verwesung. In dem Brustkorbe fand sich eine schmierige, der Wirbelsäule aufliegende unförmliche Masse. Das Zwergfell zum Theile vertrocknet, war sonst erhalten. In der Bauchhöhle zeigte sich eine fettige, schmierige Masse von etwa  $\frac{1}{2}$  Kilogr. Gewicht, in welcher sich die einzelnen Unterleibsorgane nicht erkennen ließen. Der gesammte Inhalt der Unterleibshöhle wurde mit Pottasche verseift, darauf colirt und die Colatur mit Schwefelsäure und Alkohol gekocht. Nachdem letzterer abdestillirt und der Rückstand 24 St. hindurch mit Aether extrahirt worden war, wurde der Aether abgehoben, abgedampft und der nun erhaltene fettige Rückstand in Del gelöst auf meine Brust gebracht. Es blieb jede Reaction aus. Daher wurde die bereits einmal extrahirte Colatur nochmals mit Aether geschüttelt. Aber auch jetzt blieb der Rückstand aus dem nach 24 St. abgehobenen Aetherauszuge auf meiner Brust ohne Wirkung. Es wurde nun ein Theil der bei dem Coliren auf dem Colirtuche zurückgebliebenen fettigen

Masse der Dialyse unterworfen. Nachdem diese nach 24 St. unterbrochen, das Diffusat eingedampft, mit Schwefelsäure und Chloroform behandelt worden war, zog der Rückstand in 18 St. mehrere kleine Bläschen. Der nochmals mit Aetzkali gekochte übrige Theil der fettigen Masse, welcher noch nicht der Dialyse unterworfen worden war, lieferte nach der Extraction mit angesäuertem Alkohol und Chloroform einen Rückstand, welcher mit einem Charpieläppchen auf meine Brust applicirt nach 8 Stunden eine große Blase zog. Die Fehler, durch welche bei dieser Untersuchung das Cantharidin sich dem Nachweise entzogen hatte, glaube ich in der unvollständigen Verseifung des fettigen Inhaltes der Unterleibshöhle und in der Anwendung von Aether bei der Extraction in Stelle von Chloroform suchen zu müssen. Die Anwendung von Chloroform zur Extraction des Diffusates, das allerdings nach nur 24-stündlicher Dauer der Dialyse gewonnen worden war, lieferte einen schwach blasenziehenden Rückstand, dagegen war die Wirkung des Chloroformauszuges eine sehr ausgesprochene, nachdem die untersuchte fettige Masse mit Aetzkali nochmals gekocht worden war. Sollen geringe Mengen Cantharidin nachgewiesen werden, so darf überhaupt Aether bei der Extraction nicht angewandt werden. Nach Bluhm<sup>1)</sup> ist nämlich das Löslichkeitsverhältniß des Cantharidins in verschiedenen Lösungsmitteln folgendes:

100 Gwth.	Alkohol 92° Tralles lösen bei 18° C.	0,03 Gwth.	} reinen Cantharidin.
" "	Schwefelkohlenstoff	" " 0,06 "	
" "	Aether	" " 0,11 "	
" "	Benzin	" " 0,20 "	
" "	Chloroform	" " 1,20 "	

Chloroform löst mithin mehr als das Zehnfache an Cantharidin als die gleiche Gewichtsmenge Aether.

Der Erfolg dieses Versuches ist in doppelter Beziehung von Bedeutung. Zunächst geht aus demselben hervor, daß die Behauptung Seynard's<sup>2)</sup>, Cantharidin zersehe sich in der Leiche sehr bald, auf einem Fehler in der Untersuchungsmethode beruhe, wie denn überhaupt jeder Anhaltspunkt für die Annahme einer leichten Zerseßbarkeit des Cantharidins fehlt, da dasselbe weder durch Behandlung mit ätzenden Alkalien, noch mit concentrirten Mineralsäuren, selbst bei höherer Temperatur, eine Veränderung erleidet. Es

1) l. c. p. 45. — 2) Hufemann, l. c. p. 270.

gelang aber auch auf der anderen Seite, gegenüber den Bedenken, welche Boumet und Orfila gegen eine solche Möglichkeit erhoben, der Nachweis in einer Leiche trotz vielfach erschwerender Umstände. Es muß auffallen, daß in dem eben angeführten Falle nur eine verhältnißmäßig unbedeutende Menge Cantharidin in der Leiche wiedergefunden wurde, nachdem die Kage mit 0,248 Grm. Cantharidin = Natron vergiftet worden war. Der Desophagus war nicht unterbunden worden. Wenn Erbrechen auch nicht bemerkt worden ist, so kann ich nicht bezweifeln, daß ein solches ausgeblieben sei. In keinem Falle fehlten Erbrechen oder, wenn der Desophagus unterbunden worden war, Brechbewegungen, mochte der Tod auch in noch so kurzer Zeit erfolgen. Dazu kommt, daß das Gift der Kage in wässriger Lösung beigebracht worden war, welche um so leichter und vollständiger durch Erbrechen aus dem Magen entfernt werden konnte. Das bei der Untersuchung des Inhaltes der Unterleibshöhle nachgewiesene Cantharidin mag daher zum größten Theile aus den Organen hergerührt haben, welche in der kurzen Zeit, die zwischen Einführung des Giftes und erfolgtem Tode lag, einen Theil des Giftes in sich aufgenommen hatten.

Im Verlaufe meiner Versuche fand ich vielfach Gelegenheit aus den oben angeführten Gründen festzustellen, daß das Cantharidin aus den zur Untersuchung gelangten Flüssigkeiten oder Organen nicht mit gleicher Sicherheit in ein und derselben Weise abgetrennt werden konnte. Die von mir anfänglich eingeschlagene Methode erlitt dadurch wesentliche Veränderungen. Der Ueberblicklichkeit und des besseren Verständnisses wegen gebe ich die gewonnenen Resultate nochmals wieder und führe die Methoden an, welche ich für die einzelnen Untersuchungsobjecte für brauchbar halte. Ist Cantharidin überhaupt noch im Körper vorhanden, oder findet es sich im Erbrochenen oder in den Excreten, so kann es in folgender Weise nachgewiesen werden:

- 1) Am einfachsten gestaltet sich der Nachweis des Cantharidins aus dem Harn. Derselbe wird mit Schwefelsäure stark angesäuert oder zuvor mit gebrannter Magnesia eingedampft und dann mit überschüssiger Schwefelsäure behandelt. Sollte der Eiweißgehalt des Harnes sehr groß sein, so kann eine Zerstörung des Albumins durch Kochen mit Alkali dem Ansäuern des Harnes vorausgeschickt werden. Ist das Cantharidin aus seiner Verbindung mit einer Base in die saure Flüssigkeit übergeführt worden, so wird Chloroform, etwa ein Drittheil der ganzen Flüssigkeitsmenge, hinzugefügt.

Harn und Chloroform werden nun in ein wohlzuerschließendes Glasgefäß gebracht und mehrmals stark durchgeschüttelt. Nach 24 Stunden wird die wässerige Flüssigkeit von dem Chloroform abgehoben und letzteres mit destillirtem Wasser so lange gewaschen, bis es eine neutrale Reaction angenommen hat oder doch nur äußerst schwach saure Reaction zeigt. Ist dieses geschehen, so wird das Chloroform aus dem Auszuge verflüchtigt.

2) Aus dem Magen- und Darminhalte, sowie den Fäces und dem Erbrochenen wird Cantharidin am geeignetsten nachgewiesen, indem die zu untersuchenden Massen auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft werden. Darauf werden die getrockneten Massen mit Alkohol übergossen, welcher mit Schwefelsäure angesäuert ist (6 Tropfen verdünnter Schwefelsäure auf eine Unze Alkohol), und eine Stunde auf dem Dampfbade gekocht. Ein Verlust an Alkohol durch Verflüchtigung desselben kann dabei fast vollständig vermieden werden, wenn die alkoholische Flüssigkeit in eine gebauchte Flasche gethan ist, welche mit einem durchbohrten, und mit einem mäßig feinen, einige Fuß langen Glasrohr versehenen Kork verschlossen wird. Der sich verflüchtigende Alkohol verdichtet sich in dem Glasrohre und fällt in Tropfen in die Flasche zurück. Ist die Flüssigkeit abgekühlt, so wird sie filtrirt, mit etwa  $\frac{1}{3}$  Volum Wasser verdünnt, der Alkohol von dem Filtrate abdestillirt und die Extraction mit Chloroform in der oben angegebenen Weise ausgeführt.

3) Das Blut, sowie die eiweißreichen, parenchymatösen Organe bedürfen beim Nachweise des Cantharidins einer Zerstörung der Albuminate durch Kochen mit Alkali. Das Kochen wird auf offenem Feuer in einer Porcellanschale ausgeführt und nicht früher mit dem Zusage von Alkali aufgehört, als bis die Albuminate sich vollständig aufgelöst haben oder sich nur noch unbedeutende Mengen von ihnen durch Umrühren mit einem Glasstabe nachweisen lassen. Ist die Flüssigkeit vollständig abgekühlt, so wird Schwefelsäure im Ueberschuß und Alkohol zugesetzt und nach geschehener Filtration und Destillation mit Chloroform das Cantharidin ausgezogen. Es kann der Nachweis aber auch in der Weise geführt werden, daß die mit Alkali gekochte Masse in den Dialysator gebracht und das Difusat, nach der Behandlung mit Schwefelsäure, mit Chloroform extrahirt wird.

Soll sich die Untersuchung nicht auf den qualitativen Nachweis von Cantharidin beschränken, sondern letzteres auch quantitativ

bestimmt werden, so ist es in der von Prof. Dragendorff<sup>1)</sup> angegebenen Weise von dem anhängenden Fette durch Alkohol und Schwefelkohlenstoff zu befreien. Das Cantharidin wird nach Versüchtigung des Chloroforms in einer Glasschale oder auf einem gewogenen Filter mit einer bestimmten Menge Alkohol übergossen, nachdem der Alkohol vollständig entfernt worden, ebenso mit Schwefelkohlenstoff behandelt. Sind die genannten Flüssigkeiten behutsam abgegossen oder durchfiltrirt, so wird das Cantharidin bei 100° C. getrocknet und gewogen. Für je 10 Cc. hierbei verbrauchten Schwefelkohlenstoffes werden 0,0085 Grm. Cantharidin zu der bei der Wägung gefundenen Menge hinzugerechnet, für je 10 Cc. Alkohol 92° Tr. 0,0024 Grm.

Um den chemischen Beweis von der Anwesenheit des Giftes liefern zu können, ist außer einer sicheren Methode für die Analyse, die Kenntniß der Körpertheile, in welchen das Cantharidin vorzugsweise zu suchen ist, nothwendig. Soll der Nachweis beim Lebenden geführt werden, so wird die Untersuchung sich selbstverständlich auf die erbrochenen Massen, die Stuhlgänge und den Harn beschränken. In der Leiche kann Cantharidin unresorbirt gefunden werden im Magen, Dünn- und Dickdarm und resorbirt in dem Blute, den parenchymatösen Organen und den Muskeln.

Der größere Theil des in den Magen gelangten Giftes scheint, wenn der Oesophagus nicht künstlich geschlossen worden ist, durch das sich bald nach der Vergiftung einstellende Erbrechen aus dem Körper entfernt zu werden. Nichtsdestoweniger wird der Mageninhalt in den Fällen eine reiche Ausbeute an Cantharidin gewähren, in welchen dasselbe in einer Form, die ein längeres Verweilen an der Magenwandung durch mechanisches Haftbleiben bewirkte, wie z. B. in den gepulverten Canthariden, in den Magen gelangte. Das Blut verdient in sofern eine besondere Berücksichtigung, als dasselbe nicht nur nach Einführung des Giftes in den Magen, sondern auch bei Vergiftung durch das Unterhautzellgewebe Cantharidin enthält. Unter den parenchymatösen Organen nimmt nach Vergiftung durch den Magen die Leber in Bezug auf den Gehalt an Cantharidin die erste Stelle ein. Aus noch weiter unten anzugebenden Gründen nehme ich an, daß ein großer Theil des von der Magen- und Darmschleimhaut resorbirten Giftes in die Leber gelangt und von hier aus erst sich über den übrigen Körper verbreitet. Eine quantitative Bestim-

1) l. c. p. 165.

mung des Cantharidins in der Leber habe ich freilich nicht anzuführen. Die Wirkung des Diffusates, welches aus der Leber durch Dialyse bei dem 35. Versuche gewonnen worden war, war eine sehr starke. Der Gehalt der Leber an Cantharidin war in diesem Falle ein bedeutend größerer als der der Nieren oder des Hirnes. Nächst der Leber sind es die Nieren, welche eine sorgfältige Untersuchung erfordern. Bereits bei dem zuerst von mir angewandten Verfahren, der directen Behandlung der Nieren mit Alkohol, Schwefelsäure und Chloroform, waren aus den Nieren mehrmals Auszüge dargestellt worden, welche eine, wenn auch schwach blasenziehende Wirkung besaßen. Aber bedeutend stärker war diese Wirkung, nachdem die Nieren mit Alkali zerstört und darauf erst der Extraction mit Chloroform unterworfen worden waren.

Einige Beobachtungen scheinen darauf hinzuweisen, daß auch die Muskeln einen reichen Gehalt an Cantharidin besitzen. Ein Huhn, welches seit dem 6. Juli zu verschiedenen Zeiten, bei dem 47., 52. und 58. Versuche, Canthariden und Cantharidin erhalten hatte, wurde am 25. Juli decapitirt. Ein Schenkel dieses Huhnes war von einem sechswöchentlichen Käzgen gefressen worden. Etwa 5 Stunden darauf traten Erbrechen, unsicherer Gang, Krämpfe und eine Stunde später der Tod ein. Es waren ferner einem Hunde (33. Versuch) 0,0275 Grm. Cantharidin-Magnesia subcutan und fünf Tage darauf 0,06 Grm. derselben Cantharidinverbindung in eine Jugularvene eingespritzt worden. Bei der Section, welche bald nach dem, bereits 4 Stunden nach der zweiten Vergiftung erfolgten, Tode angestellt wurde, zeigte die Muskelsubstanz des Herzens sich in eigenthümlicher Weise verändert: der ganze Herzmuskel war von zahlreichen, scheinbar frischen myokarditischen Heerden durchsetzt. Es läßt sich schwer entscheiden, ob Letztere eine Folge der ersten oder der zweiten Vergiftung waren. Bei einem zweiten Hunde, welchem das Gift gleichfalls durch eine Jugularvene beigebracht worden war, war der Herzmuskel vollkommen gesund (37. Versuch). Mehrere an Hühnern angestellte Versuche, um die Muskeln auf Cantharidin zu prüfen, hatten ein negatives Resultat. Bei dem 55., 56. und 57. Versuche wurde mehreren Hühnern Cantharidin in den Kropf gebracht und darauf der Dickdarm oberhalb der Kloake und der Oesophagus unterbunden. Das Fleisch wurde darauf mit Alkohol, Schwefelsäure und Chloroform extrahirt. Bei dem 56. und 57. Versuche war der gewonnene Rückstand vollständig wirkungslos, bei dem 55. rief er eine geringe Reaction hervor. Die Muskeln waren fein zerschnitten der Behandlung mit

Alkohol und Schwefelsäure unterworfen worden. Nichtsdestoweniger lösten sich im Alkohol nur sehr wenige feste Bestandtheile, da die Muskeln bei dem Kochen eine harte, lederartige Beschaffenheit annahmen. Ich muß es daher bedauern, daß mir zu der Zeit, als ich diese Versuche anstellte, das Verfahren mit Alkali noch nicht bekannt war. Ein nochmaliger Versuch durch subcutane Cantharidin-injection eine nicht tödtliche Vergiftung und consecutive Affection der Muskeln herbeizuführen, wie sie bei dem 33. Versuche stattgefunden hatte, ergab gleichfalls ein negatives Resultat. Einem Kater wurden (27. Versuch) 0,0054 Grm. Cantharidin=Magnesia in Wasser gelöst in das Unterhautzellgewebe gespritzt. Die mikroskopische Untersuchung der Muskeln von verschiedenen Körpertheilen ergab, nachdem der Kater am 7. Tage nach der Vergiftung strangulirt worden war, daß dieselben vollständig normal waren. Eine chemische Analyse der Muskeln unterblieb der vor auszusehenden Erfolglosigkeit des Versuches wegen.

Schließlich führe ich die Art und Weise an, in welcher ich die Reaction des aufgefundenen Cantharidins prüfte. Es ist bekannt, daß für das Cantharidin bisher keine charakteristischen chemischen Reactionen aufgefunden worden sind. Die von (Eboli<sup>1)</sup>) angegebene Reaction für das Cantharidin ist für dasselbe nicht charakteristisch, da sie auf einer Reduction des chromsauren Kali's beruht, welche die meisten organischen Substanzen hervorbringen. Es soll nämlich Cantharidin mit Vitriolöl befeuchtet auf einem Uhrglase bis zum beginnenden Sieden erhitzt werden, worauf auf Zusatz von chromsaurem Kali unter lebhaftem Aufbrausen eine prächtig grüne Masse entsteht, welche nach einigen Stunden blattgrün wird. Auch Bluhm<sup>2)</sup> vermochte weder durch oxydirende Gemische (Schwefelsäure und chromsaures Kali, Kaliumeisenchyanid), noch durch reducirende Stoffe (Natriumamalgam, Natrium zur alkoholischen Lösung des Cantharidins gebracht) hervorstechende Veränderungen des Cantharidins zu bewirken.

Ist mithin die chemische Reaction für den Nachweis von Cantharidin in gerichtlich-chemischen Fällen unzureichend, so gewähren die physikalischen Eigenschaften des Cantharidins keinen besseren Anhaltspunkt für die Erkennung desselben. Bluhm hegte die

1) Citirt in Gmelin's Handbuch der Chemie. Heidelberg 1862. Bd. VII, p. 425.

2) l. c. p. 44.

Hoffnung, daß die Krystallform der Cantharidin=Magnesiaverbindung in forensischen Fällen die Erkennung des Cantharidins ermöglichen werde. Aber bei dem äußerst geringen Material, welches ihm zu Gebote stand, wollte es ihm nicht gelingen, die Krystallform dieser Verbindung näher zu bestimmen. Er führt nur an<sup>1)</sup>, daß diese Krystalle „eigenthümlich strahlenförmig“ seien. Sehr ausführlich ist dagegen die Krystallform des Cantharidins in Gmelin's Handbuch<sup>2)</sup> angegeben. Es sind „farbloße rechtwinklig vierseitige Säulen des zweigliedrigen Systems, mit vierflächiger auf die Flächen aufgesetzter Zuspitzung, rhombische Säulen oder glimmerartige Blättchen, gewöhnlich vierseitig flache Säulen, die treppenförmig durch Einrisse erscheinen“. Aus Aether und Essigsäure scheidet sich nach Procter<sup>3)</sup> das Cantharidin in flachen, schief vierseitigen, zugespitzten Säulen des rechteckigen Systems aus.

In allen Fällen, in welchen bei meinen Versuchen das Cantharidin dargestellt wurde, war es nach Verflüchtigung des Chloroforms in so geringer Menge vorhanden, dazu theils durch Farbstoffe, theils durch Fett verunreinigt, daß an eine Bestimmung der Krystallform nicht gedacht werden konnte. Die Fette konnten allerdings durch Schwefelkohlenstoff entfernt werden. Doch löste sich mit dem Fette zugleich ein Theil des Cantharidins. Wie wenig unter diesen Umständen eine Darstellung der Magnesiaverbindung, um die Krystallform zu bestimmen, möglich war, ist ersichtlich.

Ich muß daher einstweilig die physiologische Reaction des Cantharidins als die allein anwendbare und maßgebende betrachten. Nach den Versuchen von Bluhm wirkten noch 0,00014 Grm. Cantharidin blasenziehend. Es ist jedoch sicher anzunehmen, daß die Menge des Cantharidins noch geringer sein kann, um diese Wirkung hervorzurufen. Für die physiologische Reaction ist das von Bretonneau (1828) empfohlene Verfahren, als besonders geeignet, die geringsten Spuren Cantharidin nachzuweisen, hingestellt worden. Ich glaube mich jedoch davon überzeugt zu haben, daß die Versuche an dem menschlichen Körper, wenn auch weniger subtil, so doch in demselben Maße sicherer sind und daher den Vorzug verdienen. Bretonneau<sup>4)</sup> bediente sich nämlich bei seinen Versuchen junger Hunde, da die Schleimhaut der inneren Lippenfläche so empfindlich

1) l. c. p. 41. — 2) l. c. Bd. VII, p. 423.

3) Cit in Gmelin's Handbuch ibid.

4) Vierteljahresschr. f. prakt. Pharmac. v. Wittstein 1860. IX, p. 269.

gegen blasenziehende Stoffe war, daß bereits 4 bis 5 Minuten hinreichten, um bei Berührung mit Fett, welches nur eine Spur von Cantharidin enthielt, die bestrichene Stelle der Schleimhaut ihres Epithels zu berauben. Konnte ich die Versuche an jungen Hunden auch nicht wiederholen, so überzeugte ich mich doch an jungen Ragen, welche Mängel dieser Methode anhaften. Die große Schmerzhaftigkeit, welche sich sehr bald nach dem Bestreichen der Lippe mit der das Cantharidin enthaltenden Flüssigkeit einstellt, ruft große Unruhe, beständiges Lecken, Abwischen mit den Pfoten hervor, so daß allerdings nach einiger Zeit eine erodirte Schleimhautstelle vorhanden ist, welche aber in ähnlicher Weise nach Application irgend welcher äzenden Masse entstehen würde. Ebenso erscheint mir derselbe Versuch an dem Auge eines Kätzchens oder Kaninchens wiederholt durchaus nicht mehr Sicherheit zu gewähren. Hier tritt sehr bald eine ausgebreitete Bindehaut- und consecutive Hornhautentzündung ein. Die große Anzahl der Stoffe, welche eine derartige krankhafte Veränderung der betreffenden Häute des Auges hervorzurufen vermag, ist bekannt. Der einzige geeignete Ort, das Cantharidin auf seine physiologische Reaction zu prüfen, scheint mir daher die Haut des menschlichen Körpers zu sein. Bluhm hat seine Proben auf den Arm gebracht. Ich that dieses anfangs auch, später applicirte ich sie jedoch auf die Brust, da die Kleidungsstücke derselben fester als dem Arme anliegen und die Bewegungen der Brust nicht so bedeutende als die des Armes sind. Bevor ich das gewonnene Cantharidin auf meine Brust brachte, setzte ich einige Tropfen Süßmandelöl hinzu, erwärmte die ölige Lösung und wischte sie dann mit einem 1 bis 2 □ = Centim. großen Stück englischer Charpie auf. Die Charpie befestigte ich auf meiner Brust mit einem Heftpflasterstreifen, auf welchem die Nummer des Versuches und das Untersuchungsobject verzeichnet waren. - War Cantharidin in der zu prüfenden Lösung vorhanden, so entstand in frühestens 4 und spätestens 24 Stunden eine Blase. War Cantharidin nur in einer sehr geringen Menge zugegen, so zeigte sich nach Ablauf der genannten Zeit nicht eine größere Blase, sondern mehrere kleine Bläschen, welche von einem Härchen durchbohrt waren.

---

### III.

Nach den bisher gemachten Beobachtungen schien das Cantharidin auf alle Wirbelthiere gleich giftig einzuwirken. Von einigen Autoren wurde jedoch dieser Ansicht widersprochen. Husemann<sup>1)</sup> erzählt, daß der Glaube verbreitet sei, daß sowohl der Igel als die Schwalbe gegen den giftigen Einfluß der Canthariden immun seien. Marx<sup>2)</sup> führt an, daß nach einer Mittheilung in Teuffel's Magazin der Thierheilkunde (Bd. I, S. 3. 1813) „zwei Truthühner wenigstens ein halbes Pfund eben getödtete und in die Sonne zum Trocknen gestellte spanische Fliegen ohne Nachtheil fraßen.“ Bei der Wichtigkeit, welche die physiologische Reaction in der Toxikologie hat, schien es mir von Werth zu sein, mich von der Einwirkung der Canthariden auf Wirbelthiere verschiedener Klassen durch eine Reihe von Versuchen zu überzeugen.

Die Einwirkung der Canthariden als Gift auf Hunde wurde constatirt von Orfila und Pomet, die gleiche auf Kaninchen von Bullino und Schroff, die auf Katzen von Puczniewsky. Auch ich habe mich davon überzeugt, daß unter den Säugethieren Hunde, Katzen und Füllen in gleicher Weise dem toxischen Einflusse der Canthariden unterlagen. Dagegen zwingen mich die Versuche, welche ich an zweien Igeln anstellte, zur Annahme, daß das Cantharidin auf diese Thiere keine giftige Einwirkung habe. Beide kamen nach Beibringung von Cantharidin, nicht durch dasselbe um. Die lobuläre Pneumonie, welche ich bei der Section des einen Igels fand (17. Versuch), scheint dadurch nicht verursacht zu sein, daß ein Theil der in den Schlund gebrachten Pille in die Luftröhre gelangte und dadurch jene krankhafte Veränderung in den Lungen hervorbrachte, sondern durch Einwirkung des zum Anästhesiren verwandten Chloroforms. Der Einfluß des Chloroforms war bei beiden

1) l. c. p. 264. — 2) l. c. B. I. Abth. 2, p. 61.

Igeln ein sehr eingreifender, und die Wirkung hielt längere Zeit an. Trotzdem, daß dem Igel bei dem genannten Versuche nur wenige Minuten hindurch ein mit Chloroform getränkter Baumwollenbausch vor die Schnauze gehalten worden war, schwand die Narkose erst nach sieben Stunden. Der Befund an den Unterleibsorganen bei der Section bestätigte in keiner Weise den Verdacht einer Vergiftung durch Cantharidin. Nur die Schleimhaut des Magens war schwach geröthet, die des übrigen Darmkanales blaß. In der Harnblase, deren Schleimhaut gleichfalls nicht geröthet war, fand sich Harn, welcher sauer reagirte und kein Eiweiß enthielt. Den Verletzungen am Kopfe kann ich mit Bezug auf die Veranlassung des Todes keinen Werth beilegen, da die Schädelknochen selbst nicht beschädigt waren. Wird es aus diesem Versuche bereits wahrscheinlich, daß der Tod in diesem Falle nicht die Folge der Einwirkung des Cantharidins, sondern des Chloroforms war, so bestätigt sich diese Vermuthung vollständig durch die Resultate des 18. und 29. Versuches. Die subcutane Injection der Cantharidin = Magnesia hatte durchaus keinen Erfolg. Der bei der Section gefundene Harn war eiweißfrei. Trotz der langen Zeitdauer, welche seit der Injection verflossen war, zeigte sich an der Stelle der Injection keine Spur einer eingetretenen Reaction. Die Beschleunigung der Respiration, welche am zweiten und dritten Tage nach der Injection beobachtet wurde, kann ich als Folgeerscheinung der Einwirkung des Cantharidins nicht auffassen. Es findet sich wenigstens kein Analogon hiezu in dem Verhalten anderer Säugethiere. Die bei letzteren beobachtete Beschleunigung der Respiration trat bereits wenige Stunden nach der Vergiftung ein. Ich muß daher annehmen, daß die vermehrte Thätigkeit der Respirationsorgane bei dem erwähnten Igel die Folge eines vorübergehenden, entzündlichen Zustandes der Bronchialschleimhaut, wahrscheinlich durch das Chloroform bedingt, gewesen sei.

Auf Vögel wirkt das Cantharidin meist in gleicher Weise wie auf Säugethiere ein. Wie hier aber der Igel, so wurde dort das Huhn vom Cantharidin nicht beeinflusst. Bei einer Taube (48. Vers.) und einer Ente (50. Vers.) trat sehr bald nach Einführung von gepulverten Canthariden in die Speiseröhre heftiges Erbrechen ein, wobei der größte Theil des beigebrachten Giftes wieder herausbefördert wurde. Beide Thiere erholten sich nach der Vergiftung. Dagegen ging eine andere Taube (53. Versuch), unter den bei Säugethieren gewöhnlichen Erscheinungen, (Respirationsbeschleunigung, Krämpfen u. s. w.) zu Grunde. Bei einem Seeadler trat gleichfalls

sehr starkes Erbrechen nach Beibringung von Cantharidin ein (49., 59. und 61. Vers.). Nach Einführung des Giftes in die Speiseröhre, sowie nach Einspritzung in eine Jugularvene wurde gallige Flüssigkeit erbrochen. Auf den mit einem Wiesenweih angestellten (54.) Versuch lege ich dagegen ein geringeres Gewicht, da derselbe einige Tage zuvor durch einen Schuß fluglahm geworden war. Wenn sich bei der Section auch keine Verletzung der Brust- oder Unterleibsorgane zeigte, so ist es doch möglich, daß der Tod in Folge des Trauma's erfolgte, da während der 48 Stunden der Beobachtungszeit jedes Symptom einer Vergiftung fehlte, und der Tod unter zunehmender Schwäche erfolgte. Die Hühner, an welchen ich experimentirte, verhielten sich dagegen vollständig unempfindlich gegen Cantharidin, mochte das Letztere ihnen durch den Magen, das Unterhautzellgewebe oder eine Vene beigebracht worden sein. Es traten weder Vergiftungserscheinungen während des Lebens ein, noch fand sich eine pathologische Veränderung bei der Section. Allerdings war bei einem Hühne (58. Versuch) die Schleimhaut des Kropfes erkrankt, da sich bei der Section ein erbsengroßer Substanzverlust in derselben fand. Diese Veränderung scheint aber unabhängig von dem in den Magen gebrachten Cantharidin entstanden zu sein, da in keinem anderen Falle etwas Aehnliches beobachtet wurde. Bei einem Hühne (63. Vers.) zeigte sich nach Verlauf von fast vollen drei Monaten nach Injection von Cantharidin-Magnesia in eine Jugularvene ein vom Halse bis zur Mitte des Rückens hinabreichender Absceß im Unterhautzellgewebe. Da bei den Injectionen in das Unterhautzellgewebe sich keine Absceßbildung eingestellt hatte, so glaube ich, daß dieser Absceß nicht durch das bei der Injection etwa verschüttete Cantharidin, sondern durch die bei der Blosslegung der Jugularvene gemachte Wunde veranlaßt worden sei. Bei dem Seeadler (61. Vers.) hatte sich gleichfalls ein Absceß nach Injection des Giftes in eine Jugularvene gebildet. Auch dieser scheint durch den traumatischen Eingriff bei Isolirung der Jugularvene, nicht aber durch eine Verunreinigung der Wunde mit Cantharidin entsprungen zu sein.

Die Versuche an Fröschen ergaben alle ein negatives Resultat. Das Gift wurde theils in den Magen, theils in das Unterhautzellgewebe oder in den Mastdarm gebracht. Bei mehreren Versuchen wurden die Frösche in Wasser, welches eine Cantharidinlösung enthielt, gesetzt und in demselben mehrere Tage beobachtet. In keinem Falle traten Anzeichen einer Vergiftung ein. Leider habe

ich es unterlassen, den Fröschen Cantharidin auch in eine Vene zu spritzen.

Um auf eine genaue Schilderung einzelner mir besonders wichtig erscheinender Symptome bei der Cantharidinvergiftung eingehen zu können, entwerfe ich zunächst ein Gesamtbild der Vergiftungserscheinungen. Da Beobachtungen, welche von früheren Forschern bei Experimenten an Thieren gemacht worden sind, mit den meinigen, bis auf wenige, wenn auch nicht unwichtige Abweichungen von einander, übereinstimmen, ebenso die an Thieren und Menschen wahrgenommenen Erscheinungen im Wesentlichen dieselben sind, so versuche ich es eine gedrängte Zusammenstellung der Vergiftungserscheinungen bei Thieren und Menschen zu geben.

Bei acuter Vergiftung durch Canthariden oder Cantharidin treten nach innerlicher Darreichung des Giftes folgende objective Symptome auf. Bald nach Beibringung des Giftes bildet sich eine Entzündung der Schleimhaut der Mundhöhle aus, das Epithel der gerötheten Schleimhaut hebt sich ab, es folgt Blasenbildung auf der Zunge und der inneren Fläche der Lippen. Schlingbeschwerden sind vorhanden und werden mitunter so heftig, daß selbst Flüssigkeiten nicht verschluckt werden können. Durch die bedeutende Anschwellung der Schleimhaut der Mundhöhle und der Zunge können das Sprechen und Athmen <sup>1)</sup> behindert und Erstickungsanfälle hervorgerufen werden. In den meisten Fällen ist starker Speichelfluß vorhanden. Erbrechen (welches bei Kaninchen nicht vorzukommen scheint) von blutigem Schleim oder geronnenem Blute <sup>2)</sup> wird zuweilen von Aufgetriebenheit des Unterleibes begleitet. Nicht immer treten flüssige Darmentleerungen ein. Die entleerten Massen sind mit Blut und Schleim gemischt. Sowohl in den durch Erbrechen, als auch in den durch den Darm entleerten Massen finden sich, wenn Canthariden in Substanz beigebracht wurden, die grünen glänzenden Partikel der Flügeldecken. Unter beständigem Drang zum Harnlassen werden nur geringe Mengen eines Eiweiß und Blut enthaltenden Harnes entleert. Die Genitalien sind beim Menschen geschwollen und entzündet. Der Puls bei Thieren

1) Zeitschrift der Gesellsch. d. Aerzte zu Wien. XI. Jahrg. VII. Heft. p. 490. 1855. Schrott: Ueber Cantharidin und sein Verhältniß zu den spanischen Fliegen.

2) Sedgwid. Schmidt's Jahrb. 1865. p. 282. Aus Med. Times and Gaz. Dec. 10. 1864.

ist stets beschleunigt, beim Menschen zuweilen verlangsamt <sup>1)</sup>. Die Respiration ist erschwert. Bei Thieren gehören Trismus und Opisthotonus zu den gewöhnlichen Symptomen; bei Menschen sind Krämpfe selten beobachtet worden.

Unter den subjectiven Krankheitserscheinungen macht sich bei Menschen zunächst ein allgemeines Uebelbefinden, Schmerzen in den Gelenken, Gefühl von Kälte längs der Wirbelsäule, Schwindel, Kopfschmerz geltend. Es sind Schmerzen in dem Schlunde und Unterleibe vorhanden. Zuweilen ist der Geschlechtstrieb gesteigert; beim Manne stellen sich alsdann Priapismus und Samenejaculationen, beim Weibe Pruritus vaginae ein. Bei Thieren scheint das Sensorium gleichfalls benommen zu sein, soweit man hierauf einen Rückschluß aus dem unsicheren, taumelnden Gange machen kann. Vermehrter Geschlechtstrieb wird bei Thieren nur ausnahmsweise beobachtet.

Der Tod tritt entweder unter den zunehmenden Symptomen einer Affection des Sensoriums oder unter denen einer Gastro-Enteritis ein.

Nach Einspritzung des Giftes in das Blut sind bei Thieren die objectiven Symptome dieselben. Es sind Erbrechen, flüssige Stühle vorhanden, auch Eiweiß in dem Harn. Bei der Application des Giftes auf die Haut oder Injection in das Unterhautzellgewebe fehlen die Erscheinungen einer Darmaffection oder sind nur in geringem Grade vorhanden. Dagegen treten Benommenheit des Sensoriums, Nieren-<sup>2)</sup> und Blasenentzündung mit derselben Heftigkeit wie bei innerlicher Darreichung von Canthariden auf <sup>3)</sup>.

Die Symptome der chronischen Vergiftung sind sehr unbestimmt und wechselnd. Die am häufigsten vorkommenden scheinen auf einer catarrhalischen Affection des Darmes und der Harnwerkzeuge zu beruhen.

Die krankhaften Veränderungen an Leichen von Thieren und Menschen gestalten sich je nach der Zeit, welche bis zu dem Eintritte des Todes verfloßen ist, verschieden. Erfolgt der Tod sehr rasch, so kann die Entzündung des Darmkanals und der Harnwerkzeuge trotz einer großen Vergiftungsdozis gering sein. Ist ein größerer Zeit-

1) Guiliuso ref. in Schroff, l. c. p. 484. (Omodei Annali universali di medicina. 1835. LXXV, 434—444.)

2) Nemann, tödtliche Nierenentz. durch Emplastr. vesic. ordin. beranlaßt. Schmidt's Jahrb. 1840. 2. Supplm.-Bd. p. 18.

3) Taylor, l. c. Bd. 2, p. 555.

abschnitt nach der Vergiftung verfloßen, so kann ein Theil der Entzündungserscheinungen wieder geschwunden sein. In einem ausgeprägten Falle findet sich der ganze Nahrungskanal in einem entzündeten Zustande. Die Schleimhaut der Mundhöhle und der Zunge kann ihres Epithels beraubt sein. Die Schleimhaut des Magens und Darmkanals ist gleichfalls ihres Epithels beraubt, injicirt; an einzelnen Stellen finden sich flache Geschwüre und umschriebene hämorrhagische Heerde in der Schleimhaut. Bei Kaninchen fand sich „Impregnirung der Zellen der Pepsindrüschenschicht mit verändertem Blutfarbstoff“<sup>1)</sup>. Bei Katzen fehlte, wenn der Tod in 2½ bis 3 Stunden eintrat, eine Entzündung des Dünns- und Dickdarmes oder war nur in sehr geringem Maße vorhanden. In zwei Fällen (6. und 21. Vers.) fand sich außer einer Entzündung der Schleimhaut des Magens die Schleimhaut des Dickdarmes, in einem dritten Falle (23. Vers.) die des Blinddarmes intensiv entzündet. Bei einer Taube (53. Vers.) war dagegen die Schleimhaut des ganzen Darmkanales normal. Fand die Vergiftung durch Cantharidenpulver statt, so fanden sich die glänzenden Partikel der Schleimhaut des ganzen Darmkanales anhängend.

Die Leber und Milz sind blutreich. Bei einem Manne war die Leber um das Doppelte vergrößert<sup>2)</sup>. Die Leber der Hunde, Katzen (mit wenigen Ausnahmen) und des Füllens zeigten ein übereinstimmendes Verhalten: sie schienen vergrößert zu sein, waren stets von dunkler Farbe und mäßigem Blutgehalte. Die mikroskopische Untersuchung zeigte keine Veränderung der Leberzellen. Die Gallenblase war stets mit reichlicher Galle angefüllt. Der Ausführgang der Gallenblase war durchgängig, da bei leichtem Drucke auf letztere sich Galle in den Dünndarm entleerte.

Die Nieren sind meist hyperämisch. Bei Kaninchen sind die Nieren und Nierenkelche blutreich. Die Nieren der Hunde und Katzen sind gleichfalls blutreich, die Rindenschicht erscheint häufig breiter als normal, fein injicirt. Die mikroskopische Untersuchung zeigt eine starke Anfüllung der Capillargefäße mit Blut. Faserstoffcylinder lassen sich zuweilen in den Harnkanälchen der Marksubstanz nachweisen. Bei leichtem Drucke auf das Nierenwärzchen quillt aus demselben eine trübe, weiße Flüssigkeit hervor, in der zahlreiche Epithelzellen und Epithelschläuche vorhanden sind. Bei Kaninchen, Hunden und Katzen

1) Schroff, l. c. p. 495.

2) Metzger, Gräbell's Notizen. N. F. B. I. 1858. p. 575.

ist die Harnblase stets contrahirt, die Schleimhaut derselben mit wenig Ausnahmen blaß. Die Schleimhaut der Harnröhre bei Thieren ist stets normal. In einem Falle war Röthung und Schwellung der Schleimhaut der Vulva und Vagina zugegen (37. Vers.). Nach Orfila<sup>1)</sup> fehlt eine Entzündung der Blasen- und Harnröhrenschleimhaut beim Manne nie, wenn der Tod nicht vor zwei Tagen nach stattgehabter Vergiftung eintrat, beim Weibe soll sie gewöhnlich fehlen. Bei beiden ist die Harnblase zusammengezogen.

Die Lungen zeigen bis auf einen nicht immer vorhandenen, reicheren Blutgehalt keine krankhaften Veränderungen. Bei einem Hunde (38. Vers.) waren sie von zahlreichen, umschriebenen, verdichteten Particeln durchsetzt. Das Herz ist gewöhnlich normal, seine Kammern mit dunkeltem Blute angefüllt. Bei Ragen fand ich stets nur die rechte Vorkammer und Kammer mit Blut angefüllt, die linke dagegen leer. Bei einem Hunde (38. Vers.) fanden sich zahlreiche myokarditische Heerde in der Substanz des Herzmuskels.

Das Hirn und Rückenmark bieten keine nachweisbaren Veränderungen dar. Bei einer Anzahl Ragen, welchen ich bei der Section die Schädelhöhle öffnete, waren die Hirnhäute injicirt, das Hirn selbst dagegen anämisch.

Das Blut ist stets dunkel, zuweilen, namentlich bei Menschen, dünnflüssig, gewöhnlich aber dickflüssig. Puczniewsky fand, daß es rasch gerinne. Ich konnte mich hievon nur in den Fällen überzeugen, bei welchen die Section sehr bald nach dem Tode angestellt wurde.

Bei dem Rückblicke auf den geschilderten Symptomencomplex hebe ich hervor, daß die Aufmerksamkeit der Forscher, welche mit Canthariden an Säugethieren experimentirt haben, zunächst und vorzüglich auf die krankhaften Erscheinungen des Urogenitalsystems und weiter auf die des Nahrungskanals gerichtet gewesen ist. Die Versuche sind vorzüglich an Hunden und Kaninchen angestellt worden, bei welchen die angeführten Krankheitserscheinungen allerdings in den Vordergrund zu treten scheinen. Dagegen kommt eine andere Functionsstörung, welche bei Ragen in sehr auffallender Weise hervortritt, bei diesen Thieren nur in untergeordneter Weise vor. Ich meine die excessive Beschleunigung der Respirationsfrequenz.

Orfila<sup>2)</sup> führt unter den Symptomen der Cantharidenvergiftung eine erschwerte und beschleunigte Respiration an. Er stützt

1) l. c. p. 163. Tom. II.

2) l. c. ibid.

sich hiebei auf die von ihm selbst und von Boumet an Thieren, an 36 Hunden und 4 Kaninchen, gemachten Beobachtungen. Bei einer genauen Durchsicht der einzelnen Versuche findet sich jedoch unter den vierzig mitgetheilten Fällen eine Beschleunigung der Respiration nur viermal<sup>1)</sup> angeführt. Von einem Hunde, an welchem Boumet experimentirte, heißt es (p. 139): „respiration fréquente, haletante, comme si cet animal eût couru, longs-temps, très vite, en été et en plein midi.“ Es ist möglich, daß Orfila nur aus dem Grunde dieses Symptom bei der größeren Anzahl der Versuche anzuführen unterlassen hat, weil er ihm keine Bedeutung beilegte. Ein so genauer Beobachter, wie Orfila, hätte eine Beschleunigung der Respiration in sein Resumé der Vergiftungssymptome nicht aufgenommen, wenn er sie nicht häufiger, als bei jenen vier angeführten Fällen beobachtet hätte.

Schroff machte an Kaninchen die Beobachtung, daß die Respiration eine „beschwerliche“ war, wenn die Thiere mit Canthariden vergiftet wurden. Bei Vergiftung mit Cantharidin war dagegen bei dem ersten Versuche das Athmen beschwerlich, bei den zweien anderen war es „schnell und beschwerlich“. Nur bei einem Versuche<sup>2)</sup> ist die Zahl der Athemzüge in der Minute angegeben. Es heißt hier: „Nach einer halben Stunde (nach Darreichung von 0,1 Grm. Cantharidin in Olivenöl gelöst) war die Respiration beschwerlich, häufig, stieg von 70 Respirationen in der Minute auf 100 und später auf 130.“

Ob eine Beschleunigung der Respiration auch bei Menschen sich häufiger einstelle, bleibt mir nach den bisher gemachten Beobachtungen zweifelhaft. Es lassen sich in der Literatur nur wenige Fälle mit tödtlichem Ausgange auffinden, und dazu kommt, daß diese wenigen alle mehr oder weniger ungenau beobachtet worden sind. Nur bei einer Vergiftung<sup>3)</sup> fand ich eine Beschleunigung der Respiration verzeichnet. „Ein siebzehnjähriger Knabe verschluckte eine Unze Cantharidentinctur. Als er nach ein und einer halben Stunde gesehen wurde, war die Respiration beschleunigt u. s. w.“ (Schumacher<sup>4)</sup>) führt allerdings in seinem Gutachten über eine

1) l. c. Tom. II. p. 139. 146. 148. 149.

2) Schroff, Wochenbl. d. Zeitschr. d. Gesellsch. d. Aerzte zu Wien. 1855. Nr. 48. p. 761.

3) Taylor, l. c. B. II. p. 551.

4) Wiener medicin. Wochenschr. 1864. Nr. 45, 46 u. 47. p. 731.

Cantharidenvergiftung an, daß zu den bei dieser Vergiftung gewöhnlichen Symptomen die Beschleunigung der Respiration gerechnet werde. „In sehr kleinen Dosen veranlassen die Canthariden keine bemerkbaren Wirkungen. In größeren Gaben entstehen . . . . frequenter Puls, heiße Haut, beschleunigte Respiration.“ Da Schumacher sich hierbei nicht auf eigene Beobachtungen stützt, so bleibt es fraglich, ob die angeführte Bemerkung nicht auf der Angabe Orfila's basiert, da ich in sämtlichen mir zugänglichen gerichtlich=medizinischen und toxiologischen Werken eine weitere Angabe des gedachten Symptoms nicht habe auffinden können.

Meine eigenen Beobachtungen betreffend führe ich die an Ragen gemachten zunächst an. Es trat unter 29 Fällen 26 Mal eine Beschleunigung der Respiration ein. Nur drei Mal fehlte sie. Ich begnüge mich damit, hier einige Versuche namhaft zu machen, bei welchen die Respiration die bedeutendste Beschleunigung erfuhr. Ich habe das Maximum der Respirationsbeschleunigung angeführt und aus einem weiter unten anzugebenden Grunde die Angabe der Zeit, in welcher Ersteres nach Einführung des Giftes eintrat, hinzugefügt. Bei den Versuchen mit gepulverten Canthariden trat die Beschleunigung der Respiration am wenigsten prägnant hervor:

4. Versuch.	Nach 6 St.	48 M.	Rspr.	220.	Tod n.	7 St.	55 M.
7.	"	1 "	58	"	236.	"	2 " 52 "

Dagegen erreichte sie nach Einführung von reinem Cantharidin die bedeutendste Höhe:

12. Versuch.	Nach 3 St.	35 M.	Rspr.	264.	Tod n.	4 St.	11 M.
15.	"	3 "	19	"	304.	"	3 " 48 "
16.	"	2 "	25	"	294.	"	3 " — "

Nach subcutaner Injection der Salze des Cantharidins stand sie der nach Beibringung von reinem Cantharidin durch den Magen wenig nach. Jedoch trat sie früher, als nach Vergiftung der letztgenannten Art ein:

31. Versuch.	Nach 3 St.	— M.	Rspr.	240.	Tod n.	3 St.	40 M.
34.	"	1 "	45	"	272.	"	2 " 43 "
35.	"	1 "	45	"	260.	"	1 " 45 "
36.	"	1 "	21	"	240.	"	1 " 30 "

In drei Fällen fehlte die Respirationsbeschleunigung. Bei dem 2. Versuche wurde die Raga nach 24 St. strangulirt, ohne daß sich vorher Intoxicationerscheinungen gezeigt hatten. Bei dem 20. Versuche trat der Tod nach 33 Stunden ein. Die größte Frequenz

betrug während der Beobachtungszeit 28 in der Min. Bei dem 24. Versuche endlich wurde die Kage nach sieben Tagen strangulirt. In allen drei Fällen war die Vergiftungsdosis eine äußerst geringe.

Bei Hunden war die Beschleunigung eine viel geringere. Die bedeutendste Beschleunigung trat in einem Falle nach Einführung in den Magen von Cantharidin, in Milchsäure gelöst, ein, die geringste nach Einspritzung von Cantharidin-Magnesia in das Unterhautzellgewebe.

14. Versuch.	Nach	—	St. 20 M.	Aspr. 200.	Tod n. 3	St. 20 M.
38.	"	4	"	5	"	60. " 4 " 20 "
23.	"	2	"	15	"	40. " 5 " — "
37.	"	einigen Stunden				32—40. " 10 " 50 "

Bei dem Füllen betrug die Respirationsfrequenz 76 nach 5 St. 15 M. Bei der Taube (53. Vers.) war die Respiration nach 5 St. auf 60 gestiegen.

Die Beschleunigung der Respiration bot mehrfache Eigenthümlichkeiten dar. Wie ich angeführt habe, fehlte sie nur bei den Kagen, bei welchen der Tod erst nach Ablauf von 24 St. eintrat. Sie war um so bedeutender, je früher der Tod eintrat, je energischer das Gift eingewirkt hatte. Bei dem 4., 15., 16., 31., 34., 35. und 36. Versuche wurde die Respiration, nachdem sie einen gewissen Grad der Beschleunigung erreicht hatte, durch den Eintritt von klonischen Krämpfen unterbrochen. Nachdem sie einige Sekunden gestockt hatte, traten die Athemzüge von neuem auf, nahmen rasch an Frequenz zu, bis das Athmen durch einen zweiten Paroxysmus in's Stocken gerieth. Nach jedem Paroxysmus erreichte die Frequenz der Athemzüge die frühere Höhe nicht mehr. Mit dem Sinken der Frequenz wurde die Respiration erschwert und schnarchend, die Inspiration verlängert, zuckend, saccadirt. War die Frequenz bis auf wenige Athemzüge in der Minute herabgesetzt, so folgte in der Regel auf mehrere Athemzüge ein tiefer Seufzer, welcher sich in regelmäßigen Zeitabständen wiederholte. Die letzten Athemzüge erfolgten unter den Zeichen der höchsten Dyspnoe: Der Kopf wurde zurückgebeugt, das Maul aufgesperrt, die Nasenlöcher bei jeder Inspiration weit geöffnet, die Bauchdecken straff angespannt. Dann trat eine kurze, tiefe Inspiration ein, worauf der Thorax allmählig zusammensank. Nur in zwei Fällen sank die Respirationsfrequenz von der erreichten Höhe herab, ohne durch Krämpfe unterbrochen

zu werden (7. und 12. Verf.). Dagegen traten in keinem Falle Krämpfe ein, ohne daß eine Beschleunigung der Respiration vorausgegangen wäre.

Bei Hunden sank die Frequenz der Respiration stets allmählig, ohne von Krämpfen unterbrochen zu werden. Orfila hat jedoch ähnliche Erscheinungen, wie ich an Ragen, bei seinen Versuchen an Hunden beobachtet. „54 inspirations par minute, chacune d'elles suivie d'un tremblement convulsif de quatre membres“<sup>1)</sup>. An einer anderen Stelle heißt es: „la respiration est devenue accélérée, . . . il a eu un accès convulsif des plus violents, pendant lequel sa respiration était très accélérée“<sup>2)</sup>. Wenn die Hunde bei meinen Versuchen keine bedeutendere Respirationsbeschleunigung zeigten, so schiebe ich dieses dem Umstande zu, daß größere Hunde mit kleineren Vergiftungsdosen, als Orfila anwandte, umgebracht wurden, wie denn auch der Tod bei den Versuchen Orfila's früher, als bei den meinigen eintrat.

Außer der Function der Athmungsorgane, war es die des Herzens, welche eine besonders auffallende Erscheinung darbot. Schroff<sup>3)</sup> hat bereits darauf aufmerksam gemacht, daß die rechte Hälfte des Herzens eines Kaninchens, welches nach Vergiftung mit Cantharidenpulver bereits seit einer Stunde keine Zeichen des Lebens mehr gezeigt hatte, bei Eröffnung des Herzbeutels ihre Thätigkeit wieder aufnahm. Schroff spricht die Ansicht aus, daß ein derartiges Verhalten der Herzthätigkeit bisher nur nach Vergiftung durch Coniin bekannt gewesen sei. Ich fand, daß die Thätigkeit des Herzens bei Ragen nach Aufhören der Respiration gewöhnlich einige Zeit fort-dauerte. Daß aber dieses Verhalten dem Herzen nur nach Cantharidinvergiftung zukomme, muß ich bezweifeln, da ich mehrmals Gelegenheit fand, an strangulirten Ragen, welche ich einige Zeit nach dem Tode secirte, ein gleiches Verhalten der Herzthätigkeit zu beobachten. Eine Thätigkeit der rechten Herzhälfte nach Eröffnung des Herzbeutels habe ich bei dem 3., 6., 12., 13. und 15. Versuche verzeichnet. Bei dem größeren Theile der übrigen Versuche unterließ ich es, dieses Verhalten des Herzens hinzuzufügen, nachdem ich mich davon überzeugt hatte, daß es nicht allein bei der Cantharidinvergiftung vorkomme. Wichtiger als die angeführten Fälle erscheinen mir dagegen diejenigen, in welchen das Herz, ohne daß der Herzbeutel

1) l. c. p. 146. — 2) l. c. p. 149.

3) *Wochenschr. d. Zeitschr. d. Gesellsch. d. Aerzte zu Wien*. 1855 Nr. 49 p. 780.

luft statt. Bei dem 24. Versuche betrug die Temperatur im Mastdarme um 5 U. 25 M.  $34^{\circ},4$  C.; sie war also in 40 Min. um  $2^{\circ},0$  C. gesunken. Bei dem 25. Versuche sank sie in 58 Minuten um  $4^{\circ},2$  C.

So wünschenswerth es mir schien, die angeführten Erscheinungen, besonders aber die Respirationsbeschleunigung, die Nervenerscheinungen und das Verhalten der Temperatur einer weiteren und genaueren Prüfung zu unterwerfen, so war mir dieses doch unmöglich. Ich muß mich daher bei einer Analyse der Krankheitserscheinungen, welche die Cantharidinvergiftung begleiten, mit den vorliegenden Angaben begnügen.

Ein Sinken der thierischen Wärme kann, wenn ich von dem Einflusse der äußeren Atmosphäre auf dasselbe absehe, entweder durch eine mangelhafte Thätigkeit des Herzens oder durch eine verminderte Oxydation der Körperbestandtheile herbeigeführt werden. Daß das Herz in seiner Thätigkeit nicht geschwächt war, ist aus dem oben Angeführten hervorgegangen. Die andere Ursache der Temperaturerniedrigung, eine Verminderung der Oxydation, kann entweder dadurch bedingt sein, daß der Sauerstoff nicht in der gehörigen Weise von dem Organismus verwerthet oder in zu geringer Menge dem Blute zugeführt wird. In ersterer Beziehung mußte ich mir die Frage vorlegen, ob in diesem Falle eine unvollständige Verwendung des in das Blut gelangten Sauerstoffes nicht etwa durch eine Veränderung der Blutkörperchen bedingt war, welche letztere durch das in dem Blute kreisende Cantharidin beeinflusst sein mochten. Obgleich die mikroskopische Untersuchung keine wesentliche Veränderung der Blutkörperchen durch Cantharidin vergifteter Thiere nachweisen ließ, — erstere hatten zwar bei mehreren Versuchen ein maulbeerförmiges Aeußere angenommen, zeigten sich sonst aber erhalten, — so wollte ich es dennoch versuchen, die Blutkörperchen auf ihr Verhalten gegen ein Ozonreagens zu prüfen.

Nach A. Schmidt<sup>1)</sup> kann man sich direkt von der Eigenschaft der Blutkörperchen, neutralen Sauerstoff zu erregen, d. h. in Ozon und Antozon zu zerlegen, überzeugen. Wird nämlich verdünntes Blut auf ein mit Guajaktinctur befeuchtetes Papier gebracht, so umgibt sich der Blutstropfen nach ein paar Minuten mit einem „tiefblauen“ Ringe. Um diesen Versuch zu wiederholen, wurde eine Tinctur aus 2 Grm. Guajatharz, welche in 12 CC. Alkohol gelöst wurden, her-

1) Ozon im Blute. Dorpat. 1862. p. 5.

gestellt. Ein Tropfen einer Mischung von 20 CC. Blut einer kurz zuvor strangulirten Rage und 200 CC. destillirten Wassers wurden auf ein Stück schwedisches Flichpapier gebracht, welches mit der Guajaktinctur befeuchtet worden war. Nach Schmidt's Angabe soll die Reaction am deutlichsten hervortreten, wenn das Blut in dem Momente auf das Papier gebracht wird, wo letzteres trocken zu werden beginnt. Diese Regel wurde bei diesem, wie den folgenden Versuchen eingehalten. Trotzdem aber, daß der Versuch mehr als dreißig Male wiederholt wurde, trat nicht die geringste Blaufärbung des Papiers ein. Es wurden darauf weitere 30 Tropfen des Blutes derselben Rage mit 40 CC. destillirten Wassers, welches 0,4 Gtm. Cantharidin-Natron enthielt, und ferner 40 CC. defibrinirten Blutes der mit Cantharidin vergifteten Rage von dem 34. Versuche mit 160 CC. destillirten Wassers gemischt. Die zahlreichen mit diesen Lösungen vorgenommenen Versuche hatten alle dasselbe Resultat: die Bläuung des mit Guajaktinctur angefeuchteten Papiers trat erst nach Berührung mit Terpenthinöl ein. Das Blut hatte mithin bei diesen Versuchen nicht die Eigenschaft gezeigt, den neutralen Sauerstoff der Luft zu polarisiren, mochte es rein oder nach Hinzuthun von Cantharidin zu den Versuchen benutzt worden sein. Dagegen zeigte das Blut strangulirter oder mit Cantharidin vergifteter Ragen die gleiche Eigenschaft, das Antozon des Terpenthinöls in Ozon zu verwandeln und dadurch eine Bläuung der Guajaktinctur zu bewirken. Es ist mithin kein Grund für die Annahme vorhanden, das Blut habe schon während des Lebens, nachdem es mit Cantharidin in Berührung gekommen war, seine Eigenschaft eingebüßt, das in ihm enthaltene Wasserstoffsuperoxyd katalytisch zu zerlegen und dadurch die Oxydation im thierischen Körper zu unterstützen.

Als andere Ursache einer Temperaturverminderung nahm ich eine verminderte Zufuhr von Sauerstoff zu dem Blute an, oder, was dieselbe Wirkung hat, eine verminderte Aufnahme von Sauerstoff durch die Blutkörperchen. Ein vermindertes Sauerstoffgehalt bedingt aber in jedem Falle eine Beschleunigung der Respiration, indem er als Reiz auf das Centralorgan der respiratorischen Thätigkeit wirkt. „Le foyer central de la respiration, c'est-à-dire les ganglions de la moelle allongée, qui forme le noeud vital, doivent, pour entrer en action, être en contact avec les nerfs respirateurs et périphériques et, d'une autre part, avec un sang normalement constitué et suffisamment oxygéné; si le sang n'y arrive pas en quantité suffisante, ou si les éléments oxygénifères, c'est-à-dire

eröffnet worden war und die Luft einen reizenden Einfluß auf den Herzmuskel ausüben konnte, sich contrahirte. Bei dem 7. Versuche wurde die Section bereits drei Minuten nach der letzten Inspiration vorgenommen. Es setzte die rechte Kammer ihre Thätigkeit noch 35 Minuten fort. Bei dem 31. Versuche wurde die Section erst 1 St. 40 M. nach der letzten Inspiration angestellt. Bei Eröffnung des Brustkorbes contrahirten sich die rechte Vorkammer und die dem Herzen zunächst gelegenen Abschnitte der oberen Hohlvene. Die Kammer nahm dagegen ihre Thätigkeit erst nach Eröffnung des Herzbeutels auf. In einer Reihe von Fällen konnte ich constatiren, daß das Herz seine Thätigkeit auch bei geschlossenem Thorax noch eine Zeitlang nach der letzten Inspiration fortsetzte. Bei dem 15. Versuche war der Spitzenstoß des Herzens vier Minuten nach der letzten Inspiration noch 48 Mal in d. M. zu fühlen. Bei dem 21. Versuche war er bei der letzten Inspiration 120, zwei Minuten darauf 76 Mal; bei dem 32. Versuche 7 Minuten hindurch 60 Mal und bei dem 35. Versuche 5 Minuten nach der letzten Inspiration 144 Mal in der Minute, 3 Minuten darauf 68 Mal in d. M. zu fühlen. Bei dem Füllen und den Hunden konnte ich den Spitzenstoß nach der letzten Inspiration nicht mehr fühlen. Ebenso wenig trat bei diesen Thieren eine Contraction des Herzens nach Eröffnung des Herzbeutels ein. Es ist leicht ersichtlich, welchen Einfluß eine nach Aufhören der Respiration fortgesetzte Thätigkeit des Herzens auf den Gehalt der Lungen an Blut haben muß. Die Ueberfüllung der Lungen mit Blut ist eine um so größere, da die linke Herzhälfte ihre Contraktionen früher als die rechte einzustellen scheint.

Endlich zeigte die Eigenwärme des thierischen Körpers ein bemerkenswerthes Verhalten. Schroff<sup>1)</sup> führt an, daß Pullino gefunden habe, daß bei einem Kaninchen, welches mit zwei Gran Cantharidin vergiftet wurde, bald nach Einführung des Giftes die Temperatur vermindert war. Nach den Beobachtungen von Duméril, Demarquay und Lecointe<sup>2)</sup> sollen die Canthariden zu der Kategorie der Arzneimittel gehören, welche in jeder Dosis die Temperatur erhöhen. Ihre Versuche stellten die genannten Forscher

1) Zeitschr. d. Gesellsch. d. Aerzte zu Wien. XI. 1855. p. 481.

2) „Experimentalsuntersuchungen über die Veränderung der thierischen Wärme in Folge der Einführung verschiedener Arzneimittel in den Organismus.“ Schmid's Jahrb. 71. Bd. 1851. p. 288; 76. Bd. 1852. p. 20; 73. Bd. 1852. p. 158. (aus der Gaz. des hôpit. 1851. 40, 46, 62.

in folgender Weise an. Vier Hunden wurden 0,08 bis 0,4 Grm. gepulverter Canthariden in den Magen gebracht und der Oesophagus unterbunden. „Mittelst einiger Voruntersuchungen hatten sich die Verfasser der angeführten Arbeit davon überzeugt, daß durch die zur Verhinderung des Erbrechen vorgenommene Unterbindung des Oesophagus, wenigstens für die Zeit, welche ein Arzneiversuch dauerte, keine Temperaturveränderung hervorgebracht wird.“ Bei einer Gabe von 0,08 Grm. stieg die Quecksilbersäule des Thermometers in 6 Stunden, indem sie von zwei zu zwei Stunden beobachtet wurde, um  $2^{\circ},1$ ; bei zwei Versuchen mit je 0,2 Grm. um  $2^{\circ}$ ; bei einem Versuche mit 0,4 Grm. nur um  $1^{\circ}$  C. Weitere Temperaturbestimmungen unterblieben. Worin der Grund liege, daß die Anwendung der Canthariden in arzneilicher Dosis nach Beibringung größerer Mengen die Temperatur einen weniger hohen Grad erreiche, als nach Darreichung kleinerer Mengen, blieb unentschieden.

Bei meinen Versuchen fand nach Beibringung von Cantharidin in toxischer Dosis stets eine Temperaturerniedrigung statt. Die Bestimmung der Temperatur ergab in zwei Fällen (21. und 35. Vers.), daß dieselbe im Mastdarm der Ragen wenige Minuten vor dem Tode auf  $36^{\circ},1$  C. und  $37^{\circ},2$  C. gesunken war, während sie unter normalen Verhältnissen gegen  $39^{\circ},0$  C. an dieser Körperstelle beträgt. Um mich davon zu überzeugen, wann die Temperatur zu sinken beginne, wurde bei dem 34. Versuche die Temperatur während der ganzen Beobachtungszeit in geringen Zwischenpausen bestimmt. Ich lege auf diesen Versuch das größte Gewicht, da bei demselben das Gift subcutan beigebracht worden war, und außer dem Einstiche mit der Ansatzspitze der Injectionspritze kein weiterer, etwa mit Blutverlust verknüpfter operativer Eingriff stattgefunden hatte. Die Temperatur betrug 15 Min. nach der Einspritzung des Giftes um 11 U. 15 Min. Vorm.  $38^{\circ},4$  C. und um 12 U.  $39^{\circ},8$  C. Von nun an sank die Temperatur bis zu dem Eintritte des Todes beständig und mit dem Herannahen des Letzteren mit zunehmender Geschwindigkeit. In 1 St. 38 M. war sie um  $5^{\circ},2$  C. gesunken. Die beiden anderen Temperaturbestimmungen, welche ich anstellte (24. und 25. Vers.), scheinen mir nicht denselben Werth, wie der 34. Versuch, zu haben, da in jenen beiden Fällen nicht das Cantharidin allein auf den Organismus einwirkte, sondern zugleich Laparatomie und Unterbindung des Darmes auf die Temperatur einen Einfluß gehabt haben mögen. Bei beiden Operationen fand, bis auf einige Tropfen Blut, beim Hautschnitt kein weiterer Blutver-

les globules viennent à diminuer, il en résultera une surexcitation physiologique, qui se traduit par l'accélération ou la violence des respirations, c'est-à-dire une dyspnée d'origine centrale<sup>1)</sup>. Nur so lange Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffsatz nahezu constant bleiben, werden „auch die Athembewegungen in einem „mittleren Zustande verharren. Wird aber einer dieser Factoren vergrößert, so muß auch die Reizung des Centralorgans und damit „seine Leistung wachsen, so lange seine Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit ungeändert bleiben<sup>2)</sup>. Nimmt aber der Sauerstoffgehalt des „Blutes trotz der vermehrten Athembewegungen immer mehr ab, so „währt zwar die Reizung fort, es verringert sich aber die Reizbarkeit und „Leistungsfähigkeit des respiratorischen Centralorgans und der Athem- „muskeln. Die anfänglich gesteigerte Athembewegung wird daher wie- „der schwächer und seltener werden und zuletzt ganz aufhören. Diesen „Vorgang bezeichnen wir mit dem Namen Erstickung“<sup>3)</sup>. Rosenthal stützte sich bei dem Aufstellen dieser Ansicht auf die unter Traube's Leitung angestellten Versuche von Markuse<sup>4)</sup>, welche eben beweisen, daß Dyspnoe nicht durch die Gegenwart von Kohlenäure oder anderen irrespirablen Gasen im Blute herbeigeführt wird, sondern allein durch mangelhafte Zufuhr von Sauerstoff zu dem Blute.

War es mithin durch die Erniedrigung der Temperatur an sich bereits wahrscheinlich, daß eine unvollständige Oxydation der Blutbestandtheile Ursache der genannten Erscheinung sei, so wurde diese Vermuthung weiter durch die Symptome, welche die Beschleunigung der Respiration begleiteten, bestätigt.

Das Cantharidin wird zur Gruppe der scharfnarkotischen Gifte gerechnet. Seine irritirende Eigenschaft ist zur Genüge bekannt. Dagegen bietet die narkotische Wirkung des Cantharidins mehrfache Eigenthümlichkeiten dar. Eines der Kennzeichen der Einwirkung von narkotischen Giften auf den thierischen Organismus ist dieses, daß nach Einführung des Giftes die Respiration langsamer, seufzend, mühsam wird. Die Narkotica, welche eine primitäre Einwirkung auf die

1) Physiologie de „l'asthme et des dyspnées“ par G. Sée. Journal de l'anatomie et de la physiologie par Robin. 1865. p. 384.

2) Rosenthal, „Die Athembewegungen und ihre Beziehung zum Nervus vagus.“ Berlin 1862. p. 13.

3) Rosenthal, l. c. ibid.

4) „De suffocationis imminentis causis et curatione.“ Dissert. inaug. Berolini 1858.

Nerven ausüben, üben dieselbe in gleicher Weise auf das Hirn und das verlängerte Mark aus. In dieser Beziehung weicht das Cantharidin wesentlich von der Wirkung der übrigen narkotikaen Gifte ab. Während das Sensorium bei der Vergiftung durch Cantharidin benommen war, sahen wir die Thätigkeit des respiratorischen Centralorgans in außergewöhnlicher Weise angeregt. Der Mangel von Sauerstoff in dem Blut, welcher die Thätigkeit des Hirns und der peripheren Nerven lähmte, wirkte auf das verlängerte Mark reizend ein. In einigen wenigen Fällen zeigte sich bei meinen Versuchen auch die Reflexthätigkeit des Rückenmarks erhöht. In anderen Fällen traten allgemeine Krämpfe erst mit dem Höhepunkt der Respirationbeschleunigung ein. Der übermäßig starke auf das verlängerte Mark ausgeübte Reiz wurde nicht mehr durch die Thätigkeit der Respirationsmuskeln allein ausgelöst, — der Reiz wurde von dem verlängerten Marke in den Bahnen der cerebrospinalen Nervenfasern auf die Muskeln des ganzen Körpers übertragen.

Dem Gesagten gemäß bezeichne ich die Einwirkung des Cantharidins auf das Nervensystem als eine secundäre. Sowohl sie, als auch der Tod nach Cantharidinvergiftung werden durch verminderten Sauerstoffgehalt des Blutes, oder, da die Blutkörperchen allein die Träger des Sauerstoffes im Blute sind, durch Insufficienz dieser herbeigeführt.

Die nächste Unterstützung dürfte die von mir über die Wirkung des Cantharidins ausgesprochene Ansicht in einer direkten Bestimmung des Sauerstoffgehaltes des Blutes finden. Ich unterließ eine derartige Bestimmung, weil für die richtige Deutung der zu erwartenden Resultate die Grundlagen fehlen. Ebenso wenig ließ sich ein Beweis in der Bestimmung der im Körper erzeugten Oxydationsproducte, besonders der exhalirten Kohlensäure, erwarten. Die Respiration weicht während der Vergiftung so wesentlich von der unter normalen Verhältnissen ab, daß aus einer Verminderung oder Vermehrung der Kohlensäure sich keine sicheren Rückschlüsse auf die von dem Körper verbrauchte Sauerstoffmenge machen läßt. Wenig mehr Aussicht auf Erfolg versprach die Bestimmung des Harnstoffes und der Harnsäure nach Einwirkung von Cantharidin. Nach der Vergiftung ist die Harnproduction in der Regel so sehr vermindert, daß die Untersuchung der Bestandtheile des Harnes keine richtige Anschauung von den Oxydationsprocessen gewähren kann. Ich begnüge mich daher mit Bezug auf das Verhalten des Harnstoffes und der Harnsäure mit der Mittheilung einiger Angaben, welche sich auf

die Einwirkung geringer, nicht tödtlich wirkender Gaben von Cantharidin auf den Organismus beziehen.

Eine dieser Angaben ist von Beckmann<sup>1)</sup> gemacht. Ein seit längerer Zeit beobachteter Hund gab täglich durchschnittlich 1125,8 CC. Harn mit 24,95 Grm. Harnstoff (stündlich 46,89 CC. Harn mit 1,039 Grm. Harnstoff). Nachdem dem Hunde 1 Gran Cantharidin beigebracht worden war, trat nach drei Stunden Erbrechen und ein breiter Stuhl ein. Der Hund fühlte sich „sehr unwohl“. In dem Harn fand sich viel feinkörniges Fett, welches auch sonst, aber nur spärlich vorkam. Die stündliche Harnmenge der nächsten fünf Stunden betrug 108,3 CC., mit 1,083 Grm. Harnstoff. Am nächsten Tage konnte der Harn nicht untersucht werden. In den folgenden vier Tagen, an welchen das Thier noch zu leiden schien, wurden durchschnittlich 382,5 CC. Harn mit 22,54 Grm. Harnstoff (stündlich 15,93 CC. Harn mit 0,93 Grm. Harnstoff) gelassen. Dann stieg die Harnmenge plötzlich, und mit ihr der Harnstoffgehalt und blieb dann ziemlich gleich (1245 CC. mit 31,47 Grm. Harnstoff im Mittel von sieben Tagen). Beckmann machte die Harnstoffbestimmung nach der Liebig'schen Methode. Eine Kochsalzcorrectur wurde nicht vorgenommen, so daß die angegebenen Zahlen sich auf Kochsalz und Harnstoff zugleich beziehen.

Eine zweite Untersuchung des Harnes hat Heller<sup>2)</sup> gemacht. Er giebt an, daß nach dem innerlichen Gebrauche der Cantharidentinctur sehr bald freie Harnsäure als Sediment vorkommt, deren Menge mit der Zeit und der Steigerung der Dosis zunimmt. Der Harnstoff ist in normaler Menge vorhanden. Das specifische Gewicht des Harnes stieg bis 1,025, nahm jedoch bei den größten Dosen wieder ab und sank bis auf 1,015.

Die hier in Dorpat angestellten Untersuchungen beziehen sich auf zwei Fälle, bei denen Canthariden äußerlich angewendet wurden. Der Harn zweier Patienten, welche in dem hiesigen Stadthospitale ärztlich behandelt wurden, wurde täglich untersucht. Mit den Untersuchungen wurde wenige Tage vor der Anwendung von Bestantien begonnen, um eine Einsicht in die tägliche Menge des Harnes und seiner festen Bestandtheile zu gewinnen, bevor Cantharidin auf den Organismus eingewirkt hatte. Die während 24 St. (von 8 Uhr Morgens des einen bis 8 Uhr Morgens des andern Tages) zu verschiedenen Zeiten gelassenen Harnmengen wurden zusammen am

1) Virchow's Arch. f. path. Anat. N. F. B. I, p. 53.

2) Schmidt's Jhrb. 1848. B. 57, p. 7.

nächstfolgenden Tage untersucht. Der Harn wurde bis er in Arbeit genommen werden konnte, an einem kühlen Orte aufbewahrt. Das der Nummer der Untersuchung beigelegte Datum bezieht sich auf den Tag, an welchem der Harn gelassen wurde.

Die Analyse des Harnes wurde unter Anleitung des Herrn Prof. Dragendorff ausgeführt.

Das specifische Gewicht wurde stets bei der Temperatur von 22° C. mittelst eines Picnometers, dessen Oeffnung durch ein in  $\frac{1}{8}$  Grade getheiltes Thermometer verschlossen war, bestimmt.

Albumin wurde gewichtsanalytisch bestimmt. Nachdem es unter Zusatz von wenig Essigsäure coagulirt worden war, wurde es auf tarirtem Filter abfiltrirt, mit kochendem Wasser ausgewaschen, anfangs bei 100°, später bei 110° C. getrocknet und dann gewogen.

Harnstoff wurde durch Titiren mit salpetersaurem Quecksilberoxyd unter Beobachtung der von Henneberg und Kautenberg<sup>1)</sup> vorgeschlagenen Cauteleu ermittelt. Das Kochsalz wurde in Abrechnung gebracht.

Harnsäure wurde gewichtsanalytisch in der von Neubauer<sup>2)</sup> empfohlenen Weise bestimmt.

Hippursäure wurde durch Aether aus dem auf ein kleines Volum ein gedampften, nach dem Erkalten mit Salzsäure angesäuerten Harnes ausgezogen. Die vereinigten Aetherauszüge wurden mit Wasser gewaschen, dann verdunstet, der Rückstand noch einmal aus Aether umkrystallisirt und gewogen.

Kreatinin wurde gewichtsanalytisch nach Präcipitation durch Chlorzink, und Schwefelsäure nach Präcipitation als schwefelsaurer Baryt gefunden.

Phosphorsäure wurde gewichtsanalytisch durch Präcipitation als phosphorsaure Ammoniak-Magnesia ermittelt. Als an Alkalien gebunden wurde dasjenige Quantum angesehen, welches in Lösung blieb, nachdem der Harn mit Ammoniak übersättigt einige Stunden gestanden hatte.

Chlornatrium wurde gewichtsanalytisch nach Verpuffen des mit Salpeter gemengten Harnrückstandes durch Präcipitiren mit salpetersaurem Silberoxyd bestimmt. Nebenher wurde das Chlor auch durch Titiren mit salpetersaurem Quecksilberoxyd bestimmt.

1) Annalen der Chem. und Pharmac. Bd. 132, p. 55.

2) Anweisung zur Analyse des Harnes von Neubauer und J. Vogel. 1863. p. 167.

Da aber die auf diese Weise gefundenen Zahlen oft von den gewichtsanalytisch gefundenen stark abweichen, so wurde das Ergebnis letzterer Versuche hier nicht mitgetheilt. Dasselbe ist aber zur Correctur der bei der Harnstoffbestimmung erlangten Resultate verwerthet.

Die correspondirenden Versuche in den einzelnen Reihen wurden stets mit denselben Mengen Harn und unter möglichst gleichen Bedingungen angestellt, so daß die unvermeidlichen Beobachtungsfehler einander compensiren.

Die Farbenbezeichnung entspricht der von Neubauer gegebenen Farbenscala.

I. Jzka Tint, 56 Jahr alt, verabschiedeter Soldat, seit einigen Wochen einer Cephalae rheumatica wegen behandelt, erhielt am 11. October 1865 8 Uhr Morgens ein handtellergroßes Vesicator auf den Nacken gesetzt. Am 12. October Morgens wurde die entstandene Blase aufgeschnitten, die abgehobene Epidermis entfernt und die Wunde mit Cantharidensalbe verbunden. Dieser Verband wurde am 12. d. M. Abends und am 13. Morgens erneuert. Im Laufe des 13. October nahm die Uebelkeit, an welcher Patient in den letzten Tagen gelitten hatte, zu und gegen Mittag stellte sich Erbrechen ein. Am Nachmittage klagte Patient über Schmerzen in der Nierengegend, Gefühl von Kälte der Wirbelsäure entlang, Harndrang und ein brennendes Gefühl in der Harnröhre. Am Abend dieses Tages wurde die Wunde mit Wachsälbe verbunden. Am anderen Morgen fühlte sich Pat. vollkommen wohl. (Siehe Tabelle I.)

II. Lio Adam, 69 Jahr alt, Esthenweib, war einer Arthromeningitis genu dextri wegen seit zwei Monaten verschiedenen, jedoch erfolglosen Kuren unterworfen worden. Am 2. October 3 Uhr Nachm. wurden 2 Vesicatore von je 12 Quadrat Zoll Größe zu beiden Seiten des erkrankten Kniegelenkes applicirt, und die entstandenen Blasen am 3. Oktbr. 10 U. Morgens entfernt. Die Vesicatorwunde wurde bis zum 7. October Morgens zwei Mal täglich mit Cantharidensalbe verbunden. Während der ganzen Zeit, in welcher die Patientin der Einwirkung des Cantharidins ausgesetzt gewesen war, zeigte sich keine Störung des subjectiven Befindens, wenn von den durch das Kniegelenkleiden entstandenen Schmerzen abgesehen wird. Die Temperatur schwankte während dieser Zeit zwischen 37°,6 und 38°,0 C. Der Appetit war sehr gut. Die Patientin wurde am 17. November 1865 geheilt entlassen. (Siehe Tabelle II.)

Das Resultat der angeführten Untersuchungen ist ein unbestimmtes Aus der von Beckmann angestellten Untersuchung geht hervor, daß

die Harnstoffmenge in den ersten 5 Stunden nach der Vergiftung bedeutend vermehrt war. Die Untersuchung des Harnes vom folgenden Tage fehlt. Im Verlaufe der nächsten vier Tage war die Harn- und Harnstoffmenge gegen früher sehr herabgesetzt. Der Hund soll während dieser Tage noch leidend gewesen sein. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, daß die Zufuhr von Nahrung eine geringe gewesen ist. Noch weniger läßt sich ein bestimmter Schluß aus den von Heller gemachten Angaben ziehen. Er fand die Harnstoffmenge normal, die Harnsäure vermehrt. Auch hier fehlt jede Angabe über die Nahrungsaufnahme. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß nach dem innerlichen Gebrauche eines weingeistigen Auszuges aus den Canthariden durch den auf die Magenschleimhaut ausgeübten schwachen Reiz der Appetit ein regerer als zuvor, und die Vermehrung der Urate nur indirect durch den Einfluß des Cantharidins hervorgerufen ist.

Die Tabelle I. zeigt in dem Verhalten der Harnstoffmenge ein auffallendes Uebereinstimmen mit den von Beckmann gemachten Beobachtungen. Der vom 11. bis zum 12. October gelassene Harn (V. Versuch) enthielt 0,41 % mehr Harnstoff als die Harnmenge derselben Zeit vor Application des Vesicatoris. Trog dem, daß der Patient während der folgenden Tage auch noch unter dem Einfluß des Cantharidins stand, sank am nächsten Tage (VI. Versuch) die Harnstoffmenge um 0,65 % und stieg dann wieder, allmählig. In dem Harn der Tio Adam machte sich gleichfalls eine Vermehrung des Harnstoffes mit dem Auftreten von Eiweiß im Harn geltend. Diese Versuche, wie auch die Beobachtungen Beckmann's, würden sich sehr gut in Uebereinstimmung mit den Untersuchungen Dumeril's bringen lassen, wenn genaue Temperaturbestimmungen angestellt worden wären. Im vorliegenden Falle ist es aber immerhin gewagt, aus den mitgetheilten Beobachtungen einen Rückschluß auf die Einwirkung des Cantharidins auf das Blut machen zu wollen. Kommt das Cantharidin in kleinen Dosen zur Wirkung, so ruft es eine vermehrte Ausscheidung von Uraten und eine Steigerung der Temperatur, wohl nur in Folge des örtlichen Reizes, hervor. Je größer aber die auf das Blut einwirkende Menge Cantharidin ist, eine desto größere Anzahl von Blutkörperchen muß für ihre physiologische Thätigkeit untauglich werden. In dem ersten Falle wird daher die dem Gasaustausche vorstehende Menge von Blutkörperchen noch genügen, um selbst einen vermehrten Stoffwechsel unterstützen zu können. Dagegen bleibt es immer noch fraglich, warum der Stoffwechsel in den ersten Tagen nach der Einwirkung des Cantharidins vermindert ist, obgleich

sich vermuthen läßt, daß, selbst nach Ausscheidung des Cantharidins aus dem Blute, die normale Functionstüchtigkeit der Blutkörperchen erst nach einiger Zeit wiederkehren wird.

In Veranlassung des von Buhl mitgetheilten Falles füge ich einige Beobachtungen über die Ausscheidung des Cantharidins aus dem Körper hinzu. Die nach subcutaner Injection der Salze des Cantharidins bei Ragen auftretenden Symptome lassen den Schluß ziehen, daß ein Theil des in dem Blute vorhandenen Cantharidins durch den Darm ausgeschieden werde. Ähnliche Erscheinungen, wie bei den Ragen, traten bei einem Hunde (37. Vers.) nach Injection von Cantharidin in eine Jugularvene auf. Bei der Section war die Schleimhaut des Magens und des oberen Theiles des Dünndarmes dunkel geröthet. Es ergiebt sich mithin aus diesem Umstande, welche wichtige Rolle bei einem gerichtlich-chemischen Nachweise von Cantharidin die Leber übernimmt. Ein Theil des von dem Darne in das Blut aufgenommenen Cantharidins wird, nachdem es bereits einmal mit dem Pfortaderblut die Leber passirt hat, in den Darm wieder ausgeschieden, um von neuem zu der Leber zurückgeführt zu werden.

Der übrige Theil des Cantharidins scheint durch die Nieren ausgeschieden zu werden. (In dem in reichlicher Menge von dem Füllen gelieferten Speichel fand sich kein Cantharidin.) Bei Ragen zeigt sich bereits 1 bis  $1\frac{1}{2}$  St. nach der Vergiftung Cantharidin in dem Harn. Da bei meinen Versuchen die angewandte Dosis gewöhnlich den Tod nach sich zog, so eigneten sich dieselben zur Beantwortung der Frage, in welcher Zeit das Cantharidin aus dem Körper vollständig ausgeschieden werde, nicht. Obgleich dagegen die Resorption des Cantharidins bei Hühnern unter wesentlich von den bei Säugethieren verschiedenen Verhältnissen stattfindet, mithin auch die Ausscheidung eine andere sein wird, so theile ich doch die von mir auf die Letztere bezüglichen, an Hühnern gemachten Beobachtungen mit. Einem Huhne (58. Vers.) wurde der Oesophagus und der Darm, letzterer oberhalb der Einmündung der beiden Ureteren in denselben, unterbunden, nachdem zuvor dem Huhn Cantharidin durch den Schlund beigebracht worden war. Der im Laufe der folgenden 3 Tagen gesammelte Harn lieferte bei der Untersuchung einen Rückstand, welcher stark blausenziehend wirkte. Das Huhne wurde am vierten Tage decapitirt. Magen- und Darminhalt erwiesen sich als frei von Cantharidin. Im Verlaufe von 3 Tagen war mithin alles Cantharidin von dem

Darme resorbirt und zum Theile aus dem Blute durch den Harn ausgeschieden worden. Es war dieses das Huhn, durch dessen Fleisch das obenerwähnte (p. 47) Käzchen vergiftet worden war. In derselben Weise, wie diesem Huhne, wurde einem anderen (57. Versuch) Cantharidin beigebracht. Nach 24 Stunden wurde das Huhn decapitirt. Der Magen- und Darminhalt enthielt eine reichliche Menge Cantharidin, dagegen das mit Aetkali zerstörte Blut sehr wenig, der in den vierundzwanzig Stunden gelassene Harn gar kein Cantharidin. In diesem Falle war die Resorption des Cantharidins sehr verlangsamt gewesen, so daß nach 24 Stunden die Ausscheidung durch den Harn noch gar nicht begonnen hatte. Es scheint mithin bei den Hühnern die Ausscheidung eine verhältnißmäßig langsame zu sein.

In Betreff der Zeit, innerhalb welcher das Cantharidin beim Menschen durch den Harn ausgeschieden wird, verweise ich auf die beiden Tabellen. In dem ersten Falle war, um es nochmals anzuführen, am 11. October Morgens das Vesicator auf den Nacken gesetzt und am Morgen des 13. October die Reizsalbe zum letzten Mal applicirt worden. In dem vom 12. bis zum 13. Octbr. Morgens gelassenen Harne war nur eine Spur Cantharidin gefunden worden. In den folgenden 24 Stunden, nachdem bereits der Gebrauch der Reizsalbe ausgesetzt worden war, war die Menge des gefundenen Cantharidins wesentlich größer, da der Chloroformauszug einen Rückstand lieferte, der in 8 Stunden eine große Blase zog, während bei dem ersten Auszuge, sowie dem dritten noch zu erwähnenden, nur mehrere kleine Bläschen entstanden waren. In dem vom 14. auf den 15. Octbr. gelassenen Harne fand sich wieder nur eine Spur von Cantharidin. Ich glaube daher, wenn auch nur annähernd, das Richtige zu treffen, wenn ich annehme, daß in 48 Stunden alles in das Blut aufgenommene Cantharidin wieder aus demselben ausgeschieden war. Der zweite Fall giebt ein weniger bemerkenswerthes Resultat. Am 2. October Nachmittags waren die beiden Vesicatore applicirt worden. Der Gebrauch der Reizsalbe wurde am 7. Octbr. Morgens ausgesetzt. In dem vom 5. bis zum 6. October Morgens gelassenen Harne fand sich eine Spur Cantharidin. Die vorher und später vorgenommenen Untersuchungen des Harnes auf Cantharidin hatten alle ein negatives Resultat. Aus dieser Reihe von Harnuntersuchungen läßt sich kein weiterer Schluß auf die Ausscheidung des Cantharidins machen.

Aus den von Buhl gemachten Andeutungen scheint hervorzugehen, daß der Tod jenes Knaben, dem ein handtellergroßes Vesicator

in den Nacken gelegt worden war, frühestens eine Woche nach Application des Blasenpflasters erfolgte. Anfangs waren keine Vergiftungserscheinungen beobachtet worden. Erst kurz vor dem Tode traten Sopor, Convulsionen und Sinken der Pulsfrequenz von 50 auf 26 in der Minute ein. Aber ebensowenig wie der geschilderte Symptomencomplex, bieten die angeführten ätiologischen Momente einen genügenden Grund zur Diagnose einer Cantharidinvergiftung. Patient erhielt ein Vesicator in den Nacken; eine spätere Anwendung von Reizsalbe fand nicht statt. Zu einem Vesicator von der angeführten Größe werden höchstens 4 Grm. Cantharidenpflaster, welche die Hälfte an Cantharidenpulver enthalten werden, verwandt. 2 Grm. Cantharidenpulver enthalten ungefähr 0,0052 Grm. Cantharidin. Bei Application eines Vesicator kommt höchstens der zehnte Theil des in ihm enthaltenen Cantharidins zur Wirkung, da ein Vesicator, nach meinen eigenen Beobachtungen, mindestens zehn Mal seine blasenziehende Wirkung zu äußern im Stande ist, wenn es jedes Mal vorher mit Del bestrichen worden ist. Die Menge von Cantharidin, welche nach Application eines handtellergroßen Vesicators in das Blut übergehen wird, kann annähernd zu 0,0005 Grm. bestimmt werden. Wenn einstweilig kein Grund vorhanden ist anzunehmen, daß diese geringe Menge den Tod herbeiführen könnte, so will ich doch noch beiläufig auf die von Davies<sup>1)</sup> gemachten Beobachtungen hinweisen. Derselbe wendet Vesicatorien beim acuten Rheumatismus in der Weise an, daß die Patienten bei der Aufnahme 6 bis 7, nach drei Tagen 1 bis 3 Blasenpflaster erhalten. Im 13. von Davies angeführten Falle wurden einem 23-jährigen Manne 7 Blasenpflaster gelegt, welche im Ganzen eine Fläche von 296 $\frac{1}{2}$  Quadratzoll bedeckten. Strangurie trat, abgesehen von einer unangenehmen Empfindung in der Blase, nicht ein. — Noch weniger läßt sich annehmen, daß jene minimale Menge Cantharidin sich nach einer Woche noch in dem Blute unausgeschieden vorgefunden habe. Was den chemischen Nachweis in diesem so lehrreichen Falle anbetrifft, so habe ich meine Ansicht darüber bereits oben ausgesprochen.

---

Obgleich mich bisher bei vorliegender Schrift vorzüglich das Cantharidin, der Bestandtheil der spanischen Fliegen, welchem dieselben ihre blasenziehende und fast ausschließlich ihre toxische Eigen-

---

1) Schmidt's Jahrb. 1865. B. 127, p. 35.

schaft verdanken, beschäftigt hat, so erwähne ich doch noch zum Schluß, der Wichtigkeit des Gegenstandes wegen, jenes flüchtigen Stoffes, auf den ich oben bereits hingewiesen habe. Orfila hebt hervor<sup>1)</sup>: „les propriétés des Cantharides doivent être attribuées à la cantharidine et au principe volatil huileux.“ Die giftigen Eigenschaften, welche nach innerlicher Darreichung des Destillates nie ausbleiben sollten, zusammengehalten mit einem durchaus indifferenten Verhalten gegen die äußere Haut, ließen es mir nothwendig erscheinen, die physiologische Wirkung des flüchtigen Stoffes in den Canthariden zu prüfen.

Zu diesem Behufe wurde eine Reihe von Destillaten im Chlorcalciumbade bei einer Temperatur von 103 bis 110° C. dargestellt, indem grobgepulverte Canthariden mit Wasser angefeuchtet der Destillation unterworfen wurden. Das Destillat verbreitete einen äußerst penetranten Geruch nach Canthariden, opalisirte und hatte eine schwach saure Reaction. Auf seiner Oberfläche schwammen weiße, fettähnliche Partikel. Bei längere Zeit fortgesetzter Destillation wurde der Geruch des Destillates schwächer, zugleich verlor dasselbe allmählig seine opalisirende Farbe. Zusatz von Schwefelsäure bei der Destillation gab ein ähnliches Resultat, das gewonnene Destillat hatte dieselben Eigenschaften. Wurde das Destillat, welches mit reinem oder schwefelsäurehaltigem Wasser dargestellt worden war, mit Aether geschüttelt, so entzog dieser ihm das ganze Quantum des flüchtigen Körpers. Die ätherische Lösung hinterließ beim Verdunsten an der Luft bei einer Zimmertemperatur von 15 bis 17° C. einen geringen öligen Rückstand, welcher stark betäubend, fast an Nikotin erinnernd roch und sauer reagirte. Sicher hatte sich bei dem Verdunsten des Aethers ein großer Theil dieser flüchtigen Substanz mit den Aetherdämpfen verflüchtigt. Die ganze Atmosphäre des Zimmers, in welchem die Verdunstung der aus 50 Grm. Canthariden erhaltenen Aetherlösung vorgenommen wurde, war mit dem Geruche der Substanz erfüllt. Bei längerem Aufenthalte in derselben schien sich ein betäubender Einfluß bemerkbar zu machen. Die nach dem Verdunsten der Aetherlösung zurückgebliebene Masse verlor bei längerem Aufbewahren, nach etwa 12 bis 18 Stunden, ihre flüssige Beschaffenheit. Es blieb ein sehr geringer weißer Rest mit Andeutungen von Krystallen zurück. Er zog keine Blasen. Der bedeutenden Flüchtigkeit, sowie der sehr geringen Menge des

1) l. c. Tome II, p. 164.

flüchtigen, narkotischen Stoffes wegen, welcher den wirksamen Bestandtheil des Destillates zu bilden und in diesem gemeinschaftlich mit freien flüchtigen Fettsäuren vorhanden zu sein scheint, war eine weitere Untersuchung unmöglich. Indessen ging aus den angestellten Versuchen zweierlei hervor. Zusatz von Aetzkali oder gebrannter Magnesia zu den der Destillation zu unterwerfenden Canthariden rief eine veränderte Beschaffenheit des Destillates hervor. Der sonst bemerkte Geruch war fast ganz verschwunden, die Reaction des Destillates schwach alkalisch, das Destillat selbst klar, ohne jenes früher bemerkte Opalsiren zu zeigen. Diese Veränderung scheint darauf zu beruhen, daß jener flüchtige, narkotische Stoff in Gegenwart von starken Basen mit diesen eine Verbindung eingeht und zugleich seine Flüchtigkeit fast vollständig verliert. Ferner ergab sich, daß das Cantharidin bei der Destillation der Canthariden keine Zersetzung erleidet. Die Versuche von Blum und Procter hatten allerdings bewiesen, daß das Cantharidin bei einer Temperatur unter  $211^{\circ}$  C. nicht überdestillire. Ob aber bei dieser Temperatur nicht etwa eine theilweise Zersetzung des Cantharidins zu Wege gebracht werde, und ob eine bestimmte Gewichtsmenge Cantharidin nach der Destillation noch dasselbe Gewicht habe, wie vor derselben, — hiefür fehlten die Beweise. Es <sup>1)</sup> wurden daher 30 Grm. gepulverter Canthariden mit 8 Grm. gebrannter Magnesia und 180 CC. destillirten Wasser der Destillation im Chlorcalciumbade unterworfen. Die Destillation wurde  $4\frac{1}{2}$  Stunden, bis zur Trockne bei einer Temperatur von 105 bis  $110^{\circ}$  C. fortgesetzt. Der Inhalt der Retorte wurde nach unterbrochener Destillation mit Schwefelsäure und Alkohol digerirt, und zwar von ersterer so viel hinzugesetzt, bis die Reaction der Flüssigkeit eine stark saure geworden war. Das erhaltene Gemenge wurde, nachdem der Alkohol zum größten Theile abdestillirt worden war, drei Mal mit Aether extrahirt. Der nach Abdestilliren des Letzteren gewonnene grüne, fettähnliche Rückstand wurde mit 20 CC. Alkohol und darauf mit derselben Menge Schwefelkohlenstoff ausgewaschen. Die gewonnenen

1) Anm. Dieser Versuch war zum Theil auch durch die Untersuchungen Orfila's (l. c. Tom II, p. 151. Exper. XX und XXI.), welche dieser mit gepulverten Canthariden angestellt hatte, nachdem sie mit Wasser der Destillation unterworfen worden war, veranlaßt worden. Orfila fand, daß Canthariden nach der Destillation wesentlich an Wirksamkeit verloren hatten. Der Grund hiefür konnte entweder darin liegen, daß den Canthariden der flüchtige, narkotische Stoff entzogen, oder daß das Cantharidin bei der Destillation zersetzt worden war.

Cantharidinkrystalle hatten ein Gewicht von 0,0789 Grm. Mit Hinzurechnung der im Alkohol und Schwefelkohlenstoff gelösten 0,0218 Grm. betrug die Gesammtmenge des Cantharidins 0,1007 Grm. oder 0,3377 %. Der Procentgehalt der Canthariden an Cantharidin war mithin in diesem Falle nicht unbeträchtlich größer, als Bluhm ihn gefunden hat. Der Grund hiesfür ist vielleicht darin zu suchen, daß die zu den vorliegenden Versuchen benutzten Canthariden aus einer anderen Sendung waren, als derjenigen, welcher Bluhm sein Cantharidenpulver entnahm. Jedenfalls ergab sich, daß das Cantharidin bei einer Temperatur von 110° C. nicht zerlegt worden.

Auch indirect läßt sich der wesentliche Antheil, welchen der flüchtige, narcotische Stoff an der Wirkung der gesammten Cantharide nimmt, nachweisen. Wäre das Cantharidin der einzig giftig wirkende Bestandtheil der Cantharide, so müßte ein gewisses Quantum Cantharidin dieselbe Wirkung hervorrufen, wie eine diesem entsprechende und nach dem Procentgehalte der Cantharide an Cantharidin zu berechnende Menge der Ersteren.

Schroff <sup>1)</sup> nimmt an, daß „man der Wahrheit ziemlich nahe kommen dürfte“, wenn man im Cantharidin eine wenigstens fünfzigfach größere Wirksamkeit, als in der spanischen Fliege annimmt. Wenn ich auch nicht im Stande bin, diese Angabe zu bestätigen, so glaube ich doch nachweisen zu können, daß das Cantharidin weniger wirksam sei, als eine ihm entsprechende Menge Canthariden. Wird nämlich der Procentgehalt der Canthariden an Cantharidin zu 0,2642 angenommen, so müßte unter sonst gleichen Bedingungen eine Gramme Canthariden in seiner Wirkung 0,002 Grm. Cantharidin gleich kommen. Dies ist nun, wie sich aus den folgenden Versuchen ergibt, nicht der Fall.

3. Versuch. Rage. Gew. 2,457 Kilogr. 1 Grm. gepulverter Canthariden = 0,0026 Grm. Cantharidin. Tod nach 4 Stunden 59 Min.

4. Versuch. Rage Gew. 2,047 Kilogr. 1,242 Grm. gepulv. Canthar. = 0,0034 Grm. Cantharidin. L. n. 7 St. 55 M.

20. Vers. Rage. Gew. 2,047 Kilogr. 0,007 Grm. Cantharidin in Süßmandelöl. L. n. 12. St.

11. Vers. Rage. Gew. 2,047 Kilogr. 0,007 Grm. Cantharidin in Süßmandelöl. L. n. 6 St.

1) Zeitschr. d. Gesellsch. d. Aerzte z. Wien 1855, XI. Jahrg. p. 497.

5. Versf. Kage. Gew. 2,866  
Kilogr. 1,863 Grm. pulv. Canthar. = 0,004 Grm. Cantharidin. I. n. 4 St. 8 M.

6. Versf. Kage. Gew. 1,842  
Kilogr. 1,863 Grm. gepulv. Canthar. = 0,004 Grm. Cantharidin. I. n. 4 St.

12. Versf. Kater. Gew. 3,276  
Kilogr. 0,015 Grm. Cantharidin mit Extr. Liquirit. Tod n. 4 St. 11 M.

13. Versf. Kater. Gew. 1,023  
Kilogr. 0,015 Grm. Cantharidin mit Extr. Liquirit. Tod n. 5 St. 8 M.

Die physiologische Wirkung des flüchtigen, narkotischen Stoffes stimmt mit der des Cantharidins, abgesehen von der blasenziehenden Eigenschaft des Letzteren, vollständig überein. Ich mache jedoch darauf aufmerksam, daß zur Gewinnung des erwähnten Stoffes möglichst frische Canthariden benützt werden müssen. Das Mißglücken des 39. und 40. Versuches schreibe ich dem Umstande zu, daß die zur Darstellung des Destillates benutzten Canthariden längere Zeit in gepulvertem Zustande aufbewahrt worden waren, und daß sich während dieser Zeit der größte Theil des narkotischen Stoffes verflüchtigt haben mag.

Bald nach Beibringung des Destillates stellen sich starkes Geizern, Erbrechen, flüßige Darmentleerungen ein. Es gesellen sich dann schwankender Gang, beschleunigte Respiration, Krämpfe in den Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten hinzu. Der entleerte Harn enthält Eiweiß und Faserstoffcylinder. Die Eigenwärme sinkt. Unter den Erscheinungen an der Leiche macht sich eine mehr weniger verbreitete Entzündung des Darmkanales und der Nieren geltend. Die Schleimhaut der zusammengezogenen Harnblase ist blaß.

Eines Umstandes thue ich schließlich noch Erwähnung. Der Harn des Katers von dem 41. Versuche enthielt eine reichliche Menge Samenfäden. Derselbe war unter eigenthümlichen Beschwerden entleert worden. Trotzdem, daß keine hervorstechende Benommenheit vorhanden war, entleerte der Kater den Harn, nachdem er sich mehrmals umhergewälzt hatte, in liegender Stellung und stoßweise. Ob es sich in diesem Falle um eine Samenentleerung unter geschlechtlicher Erregung gehandelt habe, lasse ich dahingestellt sein, verweise jedoch auf eine Beobachtung Schroff's. Schroff theilt nämlich mit<sup>1)</sup>, daß sich bei Heinrich nach Genuß einer aus frisch gefangenen Canthariden bereiteten Tinctur wollüstige Gefühle und Erectionen einstellten, während diese Erscheinungen nach Anwendung von Cantharidin aus-

1) Zeitschr. d. Gesellsch. u. XI. Jahrg. 1855. p. 488 u. 498.

blieben. Er meint daher, daß, wenn es aus den bisherigen Versuchen nicht klar hervorgehe, in welchen Theilen der spanischen Fliegen die Eigenschaft zu suchen sei, als Aphrodisiacum zu wirken, „am ehesten das flüchtige, der lebenden Cantharide besonders zur Begattungszeit innewohnende Princip diese Eigenschaft besitzen dürfte“. Auch Werlhof soll eines Knaben erwähnen, „der schon durch den bloßen Geruch der spanischen Fliegen Priapismen und Pollutionen bekam“.

## IV.

Die folgenden Versuche wurden nicht in der Reihenfolge, in welcher sie unten angegeben sind, angestellt. Augenblicklicher Mangel an passenden Versuchsthieren oder nöthigen Präparaten, vor Allem aber das häufig erst durch den Erfolg der einzelnen Versuche angelegte Bedürfniß, die gewonnenen Resultate nach bestimmten Richtungen hin weiter zu verfolgen, nöthigten oft dazu, die zu einander gehörigen Versuche durch längere Zeit von einander getrennt anzustellen. Ich habe die Versuche nach der Classe, zu welcher die benutzten Thiere gehörten, ferner nach der Art des dargereichten Präparates und der Weise der Darreichung geordnet.

Bei den einzelnen Versuchsthieren ist das Geschlecht, das Alter, wenn es sich ermitteln ließ, und das Körpergewicht angegeben. Nur bei ganz jungen Thieren habe ich es unterlassen, das Geschlecht anzugeben, weil es mir unwahrscheinlich erschien, daß das Geschlecht in den früheren Altersperioden einen Einfluß auf die Individualität des Thieres habe. Dagegen hielt ich die Angabe des Körpergewichtes für besonders wichtig. Da die Menge des Blutes in einem bestimmten Verhältnisse zum Körpergewichte steht, so ist letzteres bei Darreichung von Giften, welche einen directen Einfluß auf das Blut haben, der sicherste Maßstab für den Grad der Intensität der Einwirkung des Giftes. Die Versuchsthiere waren ursprünglich nach russischem Civilgewicht gewogen worden. Das Gewicht ist jedoch in Kilogrammen angegeben, um ein einheitliches Maß für Körpergewicht des Versuchsthieres und Gewicht des gereichten Giftes zu erhalten. Bei den Wögeln und Fröschen habe ich das Körpergewicht nicht hinzugefügt.

Durch die Anwendung der in Wasser löslichen Verbindungen des Cantharidins waren für die Beobachtung der Vergiftungserrscheinungen wesentliche Vortheile gewonnen. Es wurde behufs der Injection in das Blut die Vena jugularis extern. bloßgelegt, geschlitzt, eine feine Canüle in dieselbe eingeführt, nachdem letztere durch ein Gaultschukrohr mit einer Spritze verbunden war. Ebenso leicht ließ sich die Injection der Lösungen des Cantharidins in das Unterhautzellgewebe mittelst der Pravaz'schen Spritze ausführen.

Die meisten Schwierigkeiten bereitete die Einführung der Präparate in den Magen. Orfila<sup>1)</sup> bediente sich gewöhnlich bei diesen Versuchen der Ligatur des Oesophagus. Die von Puczniewski angestellten Versuche zeigten, daß außer dem Zeitaufwande, welcher zum Wiederholen des Versuches erforderlich war, der Verlust der theils kostspieligen, theils bei ihrer Darstellung höchst zeitraubenden Präparate des Cantharidins nicht zu vermeiden war, wenn die Ligatur des Oesophagus nicht ausgeführt wurde. Ausnahmslos wurde der größte Theil des Giftes durch das eintretende heftige Erbrechen aus dem Magen herausbefördert. Orfila sagt von der erwähnten Operation, daß er häufig zu ihr seine Zuflucht genommen habe, weil er sie für unumgänglich hielt, wenn er bei seinen Untersuchungen genaue Resultate erzielen wollte. Durch seine an 12 Hunden angestellten Versuche wies er nach, daß das Allgemeinbefinden nach Anlegung einer Speiseröhrenligatur nur wenig gestört wurde. Freilich mußte nach dem Aussprüche Orfila's die Operation, um keine schädlichen Folgen nach sich zu ziehen, eine „*practiquée avec adresse*“ sein und nicht mehr als 1 bis 1½ Minuten dauern. Dagegen glaubten Bouley und Reynal<sup>2)</sup> die Erfahrungen von Giacomini, Devergie und Rognetta, daß jener Eingriff nichts weniger als ungefährlich sei und häufig den Tod herbeiführe, durch mehrere Versuche, welche sie angestellt hätten, bestätigen zu können. Ihre Mittheilungen riefen jedoch eine lebhafte Discussion hervor, in der Bégin, Robert, Chatin, Colin, Sébillot, Follin, Déchambre, Martin-Margon, Sée und der jüngere Orfila sich für die Ungefährlichkeit der Ligatur des Oesophagus aussprachen. Man hat

1) l. c. Tom. I. p. 26.

2) Canstatt's Jahrbücher. über die physiol. Wissensch. im Jahre 1856, p. 67. und Journal de la physiologie par Brown-Sequard. 1858. Tom. I. p. 777. Les effets de la ligature de l'oesophage chez les animaux etc, par Trousseau.

die Brechanstrengungen mit den Bemühungen verwechselt, die schleimige Flüssigkeit aus dem Halse zu entfernen, wenn der Oesophagus unterbunden worden, ohne daß er oberhalb der Ligatur geöffnet worden war. Der Hauptgrund der gefährlichen Symptome lag nach Föllin darin, daß die reichlich abgeforderten Schleimmassen unvollkommen entleert wurden und durch ihr Eindringen in die Luftwege Erstickung herbeiführten.

Die Unterbindung des Oesophagus führte ich bei Hunden, Katzen, Hühnern und bei einem Füllen aus. Auf die Operationsweise hatten sowohl Lage des Oesophagus als auch Mächtigkeit der zu durchtrennenden Muskeln Einfluß. Bei Katzen genügte ein in der Medianlinie von dem oberen Rande des Kehlkopfes bis zu dem Brustbeine herabgeführter Schnitt, durch welchen man an der linken Seite der Trachea die Speiseröhre erreichte. Die Isolirung derselben von der Arteria carotis com., sowie von dem N. vagus und N. sympathicus ließ sich leicht ausführen. Es konnte hiebei, bis auf die wenigen Tropfen Blut bei dem Hautschnitte, jeder weitere Blutverlust vermieden werden. Schwieriger war die Operation bei Hunden und bei dem Füllen, da bei ihnen die Speiseröhre nicht wie bei den Katzen an der linken Seite der Luftröhre liegt, sondern von derselben vollständig gedeckt wird. Ferner hinderte die bedeutende Mächtigkeit der von dem Zungenbeine und Kehlkopfe zu dem Brustbeine gehenden Muskeln, von der Mittellinie aus an den Oesophagus zu gelangen. Um daher besser in die Tiefe dringen und die Muskeln weiter abziehen zu können, wurde in derselben Ausdehnung, wie der oben angeführte, ein seitlicher Schnitt am inneren Rande des Muscul. sterno-mastoid. geführt, worauf dann medianwärts von der Art. carot. com. die Speiseröhre erreicht und von den benachbarten Nerven isolirt werden konnte. Ich habe auch bei diesen Thieren stets auf der linken Seite operirt, obgleich die anatomischen Verhältnisse die Operation auf der rechten Seite ebenso zuließen. Nach Schließung des Oesophagus wurde das zu prüfende Präparat entweder in Pillenform in denselben hineingebracht oder bei Anwendung des Präparates in Lösung mittelst einer Spritze, welche durch ein Gauthutrohr mit einer der Speiseröhre entsprechend dicken Glasröhre von 6 Zoll Länge verbunden war, eingespritzt. Die Speiseröhre wurde darauf unterhalb der Wunde mit einer Ligatur aus Seide zugeschnürt.

Ein Umstand verdient bei Unterbindung des Oesophagus besondere Berücksichtigung. Bei einer noch so sorgfältigen Handhabung der Präparate konnte nicht vermieden werden, daß ein Theil dersel-

ben mit dem oberhalb der Wunde gelegenen Abschnitte des Oesophagus in Berührung kam. Es ließ sich nicht entscheiden, ob das nach der Operation eintretende starke Speicheln Folge einer Reizung der Magenschleimhaut oder der Speicheldrüsen durch das im Blute kreisende Cantharidin war, oder ob es nicht vielmehr nur als eine Folge der Reizung der Schleimhaut des oberen Theiles des Oesophagus durch Berührung mit dem Cantharidin anzusehen war. Ich versuchte einige Male (1. u. 3. Vers.) vor Einführung des Präparates den oberhalb der Wunde gelegenen Theil des Oesophagus durch eine Ligatur zu schließen. Ich überzeugte mich dabei aber von der Wichtigkeit der von Föllin und dem jüngeren Drfila ausgesprochenen Ansicht, daß nämlich die Bedingung, unter welcher die Ligatur des Oesophagus lebensgefährlich werden kann, darin beruhe, daß der Oesophagus, ohne geöffnet worden zu sein, unterbunden wird, oder was dasselbe bewirkt, daß eine zweite Ligatur um den oberhalb der Wunde gelegenen Theil des Oesophagus gelegt wird. Der Speichel, welcher sich in dem auf diese Weise gebildeten Blindsacke ansammelte und weder durch Erbrechen noch, seiner zähen Beschaffenheit wegen, durch Husten entfernt werden konnte, mußte der Luft den Zutritt zur Stimmrinne verlegen und Erstickung herbeiführen. Nur eine genaue Berücksichtigung der bei der Autopsie gefundenen pathologischen Veränderungen konnte vor dem Irrthume schützen, als handele es sich in einem solchen Falle um Tod in Folge von Cantharidinvergiftung. Aus demselben Grunde mußte die von Poumet<sup>1)</sup> befürwortete Ligatur der Kiefer vollständig verworfen werden. Wenn der beabsichtigte Erfolg, die Hunde am Bellen und Heulen zu verhindern, dabei erreicht wurde, so war doch die Gefahr zu groß, ein Ersticken durch das Zurücktreten der erbrochenen Massen in die Luftröhre herbeizuführen. Drfila hat bei seinen Vergiftungen mit Canthariden die Ligatur der Kiefer einmal angewandt und hernach nicht wiederholt.

Nach der Unterbindung des Oesophagus schloß ich die Hautwunde durch eine entsprechende Anzahl von Knopfnäthen und ließ an dem unteren Ende der Wunde eine Oeffnung zum Abflusse für den verschluckten Speichel.

Während der Dauer des Versuches wurden von den Versuchsthiere die kleineren Säugethiere, Hunde und Katzen, in einen besonderen Behälter gesperrt. Es war dieser ein etwa 3 Fuß langer, ebenso hoher und 2 Fuß breiter Holzkasten, dessen Wände für den freien

1) l. c. p. 363. *Ligature des mâchoires.*

Zutritt der Luft mehrfach durchlöchert waren. Der aus verzinnem Eisenblech angefertigte Boden des Kastens war zur Mitte hin abschüssig und hier mit einer Oeffnung zum Abfließen des Harnes versehen. Diejenigen zu den Versuchen benutzten Hunde, welche ihrer bedeutenden Größe wegen nicht in dem Behälter Platz fanden, wurden angefettet.

## A. Versuche an Säugethieren.

### I. Versuche mit gepulverten Canthariden.

Beibringung des Giftes durch den Magen.

**1. Versuch.** 21. Juli 1865. 9 u. 10 M. Vorm. Kater. Gew. 2,458 Kilogr. 0,62 Grm. gepulv. Canthariden mit 60 CC. Aq. destill. Ligat. des Oesoph. Der oberhalb der Wunde gelegene Theil des Oesoph. gleichfalls unterbunden. Tod nach 1 St. 35 M.

Unmittelbar nach der Operation starkes Speicheln.

10 U. 15 M. Schwache Brechbewegung. Mspr. 84.

10 U. 45 M. Letzte Inspiration, nachdem im Verlaufe der letzten halben Stunde mehrere Wuthanfälle eingetreten waren und die Mspr. seit 10 U. 55 M. sehr mühsam und zugleich rasselnd geworden war. Auf die letzte Inspiration folgten einige schwache Contractionen der Streckmuskeln des Rückens.

Section 11 U. Vorm. Pupillen weit. Mundschleimhaut bläulich. Im Rachen und obern Theil des Oesophagus viel zäher Schleim. Nach Eröffnung des Herzbeutels contrahiren sich die dem Herzen zunächst gelegene Partie der Vena cava sup. und der rechte Vorhof bis 11 U. 35 M. Die rechte Herzkammer enthält viel dunkles, dünnflüssiges Blut, die linke ist leer. Die Luftröhre ist frei von Flüssigkeiten. Die Bronchien und deren feinere Verzweigungen sind von einer zähen, klaren Flüssigkeit angefüllt. Das Lungenparenchym zeigt auf dem Durchschnitte einen bedeutenden Blutgehalt. Die Schleimhaut des Oesophagus ist blaß. Im Magen etwas klare, schwach alkalische Flüssigkeit, in welcher gegen 0,5 Grm. Cantharidenpulver enthalten sind; die Magenschleimhaut ein wenig gewulstet, schwach geröthet. Die Schleimhaut des übrigen Darmrohres blaß, in dem Dickdarme harter Koth. Leber dunkel, blutreich. Reichliche, dunkelgrüne Galle. Nieren blaß; aus dem Nierenwärzchen läßt sich ein Tropfen trüber Flüssigkeit hervordrücken, in dem sich große, granulirte Epithelzellen, aber keine Faserstoffcylinder finden. Harnblase leer, ausgebehnt; Schleimhaut blaß.

**2. Versuch.** 26. Juli 65. 10 u. 10 M. Vorm. Kater. Gew. 2,764 Kilogr. Ligat. des Oesoph. 0,62 Grm. gepulv. Canth. mit 60 CC. Aq. dest. Strangulirt 28. Juli 11 U. Vorm.

Während der Beobachtung keine Veränderung bemerkbar, weder Geisern, noch Erbrechen oder flüssige Stühle.

Section 28. Juli 11 U. Vorm. Rechte Vorkammer und Kammer des Herzens enthalten dunkles flüssiges Blut, linke Kammer leer. Lungen blutreich, mehrere subpleurale Ektymosen. Desophagus Schleimhaut blaß. Magen leer; Schleimhaut blaß, nur in der Gegend des Pylorus schwach geröthet; Magensaft neutral. Schleimh. des übrigen Darmrohres blaß, in dem Dickdarne breiiger Roth. In der Harnblase gegen 8 Grm. klaren, schwach sauren Harnes, kein Eiweiß in demselben. Markschicht der Nieren dunkel bläulich-roth, Rindenschicht fein injicirt; in der aus dem Nierenwärzchen hervorgedrückten Flüssigkeit Epithelschläuche, keine Faserstoffcylinder. Leber dunkel, mäßiger Blutgehalt, viel dunkelgrüne Galle.

**3. Versuch.** 21. Juli 65. 9 U. 35 M. Vorm. Raze. Gew. 2,457 Kilogr. Ligatur des Oesoph. 1 Grm. gepulv. Canth. mit 60 CC. Aq. dest. Der Theil des Oesophagus oberhalb der Wunde gleichfalls unterbunden. Tod n. 4 St. 59 M.

Gleich nach der Operation eine reichliche Menge Harn gelassen. Brechbewegungen.

10 U. 15 M. Wuthanfälle, heftige Brechbewegungen, viel Geiser.

12 U. 45 M. Ruhiger; viel Geiser, Rspr. 32 in der M.

1 U. Unsicherer Gang, Rspr. 80.

1 U. 45 M. Rspr. 96. Auf äußere Veranlassung (Stampfen auf den Boden, plötzliches Berühren,) treten klonische Krämpfe in den Muskeln des Rückens und der Extremitäten ein.

2 U. Rspr. 40. Inspirat. zuckend, Exspir. seufzend.

2 U. 15 M. Rspr. 24; 2 U. 33 M. Rspr. 12, Pupillen erweitert, reagiren nicht auf Lichtreiz.

2 U. 45 M. Letzte Inspiration.

Section 3 U. 30 M. (Temperatur der Zimmerluft + 23° C. In längeren Zwischenpausen auftretende krampfartige Bewegungen und Streckungen der Extremitäten wiederholen sich bis 2 U. 55 M.) Bei dem Oeffnen der Bauchdecken Bewegungen des Darmes bis 4 U. 5 M. Bei dem Oeffnen des Brustkorbes steht das Herz still, bei dem Ausschneiden des Herzbeutels macht die obere Hohlvene mehrere Contraktionen, darauf folgt eine des Vorhofes, dann der rechten Kammer; in dieser Reihenfolge wiederholen sich die Contraktionen bis 4 U. 50 M.; von hier ab bis 5 U. 55 M. macht nur die rechte Kammer schwache, unregelmäßige Contraktionen. Um 6 U. 40 M. macht die Vorkammer nach Berührung mit dem Scalpel mehrere Contraktionen. Die obere Hohlvene enthält nur Serum, rechter Vorhof erscheint blaß, rechte Kammer stark mit Blut angefüllt, linke Kammer leer. Lungen ziegelroth, blutreich. Luftröhre und Bronchien sind frei von Flüssigkeit.

Mageninhalt alkalisch, enthält viel Cantharidenpulver, Magenschleimhaut blaß, von dunkelrothen Inseln durchsetzt. Schleimhaut in der oberen Hälfte des Dünndarmes geröthet, in der unteren blaß, in dem Dickdarme blaß. Nieren an ihrer Oberfläche stark injicirt, Nindenschicht injicirt, geschwellt, Markschicht dunkel; in der aus den Nierenwärzchen hervorgebrückten Flüssigkeit Fibrincylinder. Harnblase contrahirt, Schleimb. blaß. Leber geschwellt, dunkel, auf der Schnittfläche wenig Blut; mikroskop. Untersuchung zeigt in der Leber nur normale Zellen. Reichliche dunkle Galle.

**4. Versuch.** 30. Juni 65. 10 U. 15 M. Vorm. Kaye. Gew. 2,047 Kilogr. Lig. des Oesophag. 1,242 Grm. gepulv. Canth. mit Extr. Liquir. als Pulver. Tod u. 7 St. 55 M.

Während der ersten halben Stunde reichlich, später wenig Speichel.

12 U. Rspr. 48. Pupillen reagiren gegen Lichtreiz. Heftige Brechbewegungen. 30 CC. saueren, eiweißfreien Harnes.

1 U. Rspr. 56. Schwankender Gang, die Hinterbeine werden beim Gehen nachgeschleppt. Einige Tropfen blassen, alkalischen Harnes, viel Eiweiß.

2 U. Rspr. 72, unsicherer Gang. Wenig Speichel. Von 3 bis 5 U. Nachm. wiederholt heftige Brechbewegungen, sonst ruhiges Verhalten.

5 U. 35 M. Rspr. 152; 6 U. 3 M. Rspr. 220; schwache klonische Krämpfe in den Extremitäten, welche bis zu dem Ausbleiben der Respiration mit geringen Unterbrechungen fortbauern.

6 U. 6 M. Rspr. 200, dann rasch verlangsamt.

6 U. 10 M. Letzte Inspiration. Kurz vor dem Tode etwa 40 Grm. hellen, trüben Harnes, welcher schwach alkalisch ist und viel Eiweiß enthält.

Section 6 U. 15 M. Bei dem Oeffnen des Herzbeutels macht die rechte Herzkammer nur wenige Contraktionen. Die Organe der Brust- und Bauchhöhle zeigen dasselbe Verhalten wie bei dem vorhergehenden Versuche. Hirn anämisch, Hirnhaut blutreich.

Auf Cantharidin wurden untersucht:

1. Der zu verschiedenen Zeiten gelassene Harn. Der Rückstand, in Del gelöst und auf die Conjunctiva eines sechswoöentlichen Kätzchens gebracht, rief in einer halben Stunde eine heftige Entzündung der Conjunctiva hervor, zu welcher sich an dem folgenden Tage eine Entzündung der Hornhaut gesellte.

2. Der Magen, Dünn- und Dickdarm und der während des Lebens abgeseigte Roth. Der Rückstand rief auf meiner Brust in 1 St. große Blasen hervor.

3. Herz, Lungen, Leber, Galle, Pankreas, Milz, Nieren, Harnblase, Harn und 15 CC. Blut. Der Rückstand bewirkte eine kaum merkliche Röthung der Conjunctiva eines Kätzchens.

**5. Versuch.** 5. Juli 65. 10 U. 12 M. Vorm. Raze. Gew. 2,866 Kilogr. Ligat. des Desoph. 1,863 Grm. gepulv. Canth. mit 60 CC. Aq. dest. Tod n. 4 St. 8 M.

Anfangs viel Speichel, später weniger.

11 U. 52 M. Rspr. 84; 12 U. 30 M. Rspr. 68; 1 U. Rsp. 40.

2 U. Rspr. 80. Raze schwach, kann sich nicht aufrichten, liegt auf der Seite.

2 U. 15 M. Rspr. 85. Schwache Zuckungen in den Extremitäten und den Streckmuskeln des Nackens.

2 U. 35 M. Auf äußere Veranlassung rasch auf einander folgende klonische Krämpfe der Muskeln der Extremitäten und des Rückens.

2 U. 40 M. Rspr. 24. Inspiration erschwert, zuckend, Expiration schnarrend.

2 U. 50 M. Letzte Inspiration, Opisthotonus.

Section 5 U. 50 M. Lungen hellroth, kein bedeutender Blutgehalt. Herz steht nach Eröffnung des Herzbeutels still, rechte Kammer überfüllt von dunkeltem, flüssigem Blute. Magen ausgedehnt; Schleimhaut gelockert, gleichmäßig rosa. Schleimh. des Dünndarmes und Dickdarmes ein wenig geröthet. Hirn anämisch. Nieren blutreich. Harnblase contrahirt; Schleimhaut blaß.

**6. Versuch.** 29. Juni 65. 10 U. 30 M. Vorm. Raze. Gew. 1,842 Kilogr. Ligat. des Desoph. 1,863 Grm. gepulv. Canth. mit 60 CC. Aq. dest. Tod nach ungefähr 4 St.

11 U. Reichlicher Speichel aus Mund und Halswunde. Rspr. 32.

1 U. Die bisher ruhige Rspr. steigt rasch auf 180. Von 1 bis 3 U. nicht beobachtet. Um 3 U. todt gefunden; keine Muskelstarre. 15 CC. trüben, schwach alkalischen Harns aufgefangen, welcher Eiweiß enthält.

Section 4 U. Nachm. Pupillen weit. Obere und untere Hohlvene strotzen von Blut. Bei Eröffnung des Herzbeutels contrahirt sich rechter Vorhof und rechte Kammer; letzte Contraction der Kammer um 4 U. 45 M. Die linke Herzkammer und die große Körper Schlagader sind vollkommen leer. Die Lungen intensiv ziegelroth, blutreich. Schleimh. des Desophagus blaß. Magen stark ausgedehnt, enthält nebst vielem Cantharidenpulver 2 Rundwürmer (welche, mit dem Mageninhalt aufgehoben, noch am folgenden Tage lebhafteste Bewegungen machen); Schleimh. stark gewulstet, denteritisch injicirt. Schleimhaut des Dünndarmes schwach geröthet. Von dem Blinddarm an finden sich den ganzen Dickdarm hindurch zahlreiche Cantharidenpartikel. Schleimh. des Dickdarms ist in der ganzen unteren Hälfte desselben bedeutend geröthet und geschwellt. Harnblase blaß, contrahirt.

Auf Cantharidin wurden geprüft:

1. Harn. Der Rückstand, auf die Conjunctiva eines fünfwöchentlichen Kätzchens gebracht, rief sofort eine sehr vermehrte Thränensecretion, in einer halben Stunde starke Röthung und Schwellung der Bindehaut hervor. Nach Bestreichung der Schleimh. der Lippe trat starker Speichelfluß, Abstofung des Lippenepithels ein. Nach Verlauf einer Stunde war die Hornhaut vollständig von den durch die Schwellung der Bindehaut gebildeten Wülsten bedeckt. Nach 24 St. war die Hornhaut getrübt. Ein zweiter Theil des Rückstandes, auf meinen rechten Oberarm gebracht, rief in 24 St. starke Röthung, aber keine Blasenbildung hervor.

2. Magen- und Darminhalt. Auf die Haut meiner Brust gebracht rief der Rückstand in 5 St. eine große Blase hervor.

3. 15 CC. Blut. Rückstand ohne Wirkung auf das Auge eines Kätzchens.

4. Lungen, Herz, Hirn, Leber, Milz und Pankreas. Rückstand beim Kätzchen wirkungslos.

5. Nieren und Harnblase. Der Rückstand, auf die Conjunctiva eines Kätzchens gebracht, rief anfangs vermehrte Thränensecretion, dann Röthung und Schwellung der Bindehaut hervor.

7. Versuch. 16. Juli 65. 9 U. 55 M. Vorm. Katze. Gew. 2,457 Kilogr. Ligat. des Desoph. 3 Grm. gepulv. Canth. mit 60 CC. Aq. dest. Tod nach 2 St. 52 Min.

9 U. 58 M. 30 CC. klaren saueren Harnes.

11 U. 8 M. Rspr. 132. Ein flüssiger Stuhl.

11 U. 28 M. Rspr. 188. Ein breiiger Stuhl.

11 U. 39 M. Rspr. 180. Schwäche der Beine, Katze liegt regungslos auf der Seite.

11 U. 53 M. Rspr. 236; 12 U. Rspr. 172; 12 U. 10 M. Resp. 144; wiederholte heftige Brechbewegungen.

12 U. 16 M. Respr. 78.

12 U. 30 M. Respr. 24. Inspiration erschwert, auf 5 bis 9 Athemzüge folgt eine feufzende Expiration.

12 U. 47 M. Letzte Inspiration ohne vorausgegangene Krämpfe.

Section 12 U. 50 M. Plexus brachialis rechterseits bloßgelegt. Sowol bei intra- als extramuskulärer Reizung mit einem schwachen Inductionströme treten starke Contractionen der Muskeln der vorderen Extremität ein.

Beim Oeffnen des Brustkorbes macht der rechte Vorhof 32 Contractionen in der Minute. Die rechte Kammer hat sich im Verlaufe mehrerer Minuten nur einmal contrahirt. Nach Eröffnung des Herzbeutels treten lebhaftere Contractionen der rechten Kammer ein, so daß auf eine Contraction des Vorhofes eine der Kammer folgt. Um 1 U.

25 M. hören sowohl die Contractionen der Vorlammer. als auch der Kammer auf.

Schleimh. des Magens und der oberen Hälfte des Dünndarmes gleichmäßig intensiv geröthet. Leber, Nieren blutreich. Harnblase contractirt; Schleimhaut blaß.

Auf Cantharidin geprüft wurden:

1. Harn. Keine Wirkung auf die Conjunctiva eines Käzchen.
2. 30 CC. Blut. Kaum merkliche Vermehrung der Thränensecretion bei einem Käzchen.
3. Roth. In wenigen Stunden große Blasen auf meiner Brust.
4. Magen und Darm nebst Inhalt. Wirkung ebenso wie bei 3.

**S. Versuch.** 8. Juli 65. 11 U. 20 M. Vorm. Ratze, 6 Monate alt. Gew. 1,433 Kilogr. Ligat. des Oesoph. 3 Grm. gepulv. Canth. mit Aq. dest. Tod nach 2 St. 34 M.

11 U. 40 M. Rspr. 76. Viel Speichel.

11 U. 46 M. Rspr. 132. Heftige Brechbewegungen. 12 CC. klaren, eiweißfreien Harnes.

12 U. 29 M. Rspr. 84; 12 U. 36 M. Rspr. 76; 4 CC. schwach sauren, eiweißreichen Harnes.

1 U. 25 M. Rspr. 168. Unvermögend zu gehen. Leichte Zuckungen in den Hinterbeinen.

Von 1 U. 25 M. bis 1 U. 36 M. ununterbrochen tonische Krämpfe der Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten.

Von 1 U. 40 M. bis 1 U. 45 M. erneuerter, sehr heftiger tonischer Krampf der Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten; gleich darauf Respiration feufzend, unregelmäßig.

1 U. 48 M. Schwacher, vorübergehender Krampf der Extremitäten.

1 U. 54 M. Letzte Inspiration.

Section 2 U. 30 M. Weder Muskeln noch Nerven reagiren auf electrischen Reiz. Mageninhalt reagirt schwach sauer. Schleimh. des Magens und der oberen Hälfte des Dünndarmes schwach geröthet, die des übrigen Darmrohres blaß.

Auf Cantharidin wurden untersucht:

1. Harn um 11 U. 46 M. gelassen. Keine Wirkung beim Käzchen.

2. Harn um 12 U. 36 M. gelassen. In einer halben Stunde heftige Conjunctivitis beim Käzchen.

**D. Versuch.** 17. Juli 65. 9 U. 55 M. Vorm. Füllen, 4 Monate alt. Gew. 39,37 Kilogr. Ligat. des Oesoph. 60 Grm. gepulv. Canthar. mit 120 CC. Aq. dest. Tod nach 6. St. 33 M.

10 U. 25 M. Brechbewegung, Husten.

10 U. 33 M. Rspr. 36. Herzstoß 84.

10 U. 35 M. Reichlicher grüner Schleim aus beiden Nasenlöchern.

11 U. Nspr. 56. Herzstoß 80. Schwankender Gang, besonders die Hinterbeine schwach.

11 U. 25 M. Nspr. 60. Brechbewegungen selten. Große Schwäche. Füllen schläft mit herabhängendem Kopfe, Benommenheit.

12 U. Nspr. 32. Herzstoß 76. Schläft viel.

12 U. 45 M. Nspr. 28. Herzstoß 116. Füllen erholt sich. Gang ziemlich sicher, mehrmaliges Wiehern.

1 U. Frühere Benommenheit. Nspr. 28. Herzstoß 120.

1 U. 30 M. Nspr. 32. Herzstoß 112; reichlicher breiiger Stuhl.

1 U. 58 M. Nspr. 20. Herzstoß 112. Füllen stürzt zusammen.

2 U. 36 M. Nspr. 60. Herzstoß 120.

2 U. 50 M. Nspr. 36. Herzstoß 88.

2 U. 58 M. Mit großer Anstrengung 120 CC. trüben alkalischen, eiweißhaltigen Harnes.

3 U. 5 M. Nach mehreren vergeblichen Versuchen steht das Füllen wieder auf. Nspr. 36. Herzstoß 124.

3 U. 10 M. Nspr. 76. Herzstoß 148. 3 U. 35 M. Nspr. 64, Herzstoß 152; 3 U. 55 M. Nspr. 72, Herzstoß 140.

4 U. 30 M. Nspr. 44, Herzstoß 160; Füllen schwankt benommen umher, stürzt zusammen.

4 U. 45 M. Nspr. 22, stöhnend, Herzstoß 180.

4 U. 52 M. Pupillen contrahiren sich auf Lichtreiz.

4 U. 53 M. Letzte Inspiration, nachdem während der letzten 8 Minuten die Athemzüge selten und sehr erschwert gewesen. Krämpfe nicht beobachtet, nur kurz vor dem Tode ein über den ganzen Körper verbreitetes Jucken des Felles.

Section 5 U. 30 M. Füllen an den Hinterbeinen aufgehängt, aus den geöffneten Venae jugulares 1,2 Kilogr. dunkelen, rasch gerinnenden Blutes. Schleimh. des Oesophagus bis zur Ligatur hinauf stark geröthet, geschwellt. Magen enthält in 0,5 Kilogramm. Flüssigkeit gegen 30 Grm. Cantharidenpulver; Schleimhaut dunkelroth, stark gelockert; in der Nähe der Cardia ein zweifingerbreiter, gürtelförmiger Streif der Schleimhaut abgelöst. Dünndarm von reichlicher Flüssigkeit und Cantharidenpartikeln erfüllt, Schleimhaut gleichmäßig geröthet und geschwellt. Dickdarm von Gasen ausgedehnt, Schleimhaut blaß. Leber dunkel, wenig Blut; Gallengänge von dunkeler Galle erfüllt. Nieren blaß, Corticalis sehr breit. Harnblase contrahirt, Schleimhaut blaß.

Auf Cantharidin wurden untersucht:

1. 1,2 Kilogr. Blut. Nach Verflüchtigung des Chloroforms blieb eine reichliche, schwarze, schmierige Masse zurück, in der weder mit dem bloßem Auge, noch mit der Lupe Krystalle entdeckt werden

konnten. Nach mehrmaligem Auswaschen mit Schwefelkohlenstoff war weder dieser noch der ungelöste Rückstand blasenziehend. (cf. p. 32.)

2. Leber und Galle. Nach 12 St. kleine Bläschen auf meiner Brust.

3. Speichel und Nasenschleim. Ohne Wirkung.

4. Harn. Rückstand des Chloroformauszuges mit Schwefelkohlenstoff gewaschen wirkte blasenziehend. Die Krystalle des Rückstandes vollkommen farblos, hatten ein Gewicht von 0,0098 Grm. mit Hinzurechnung des im Schwefelkohlenstoff Gelösten.

5. Magen und Darm nebst Inhalt. Nach dem Trocknen betrug ihr Gewicht 375 Grm. Die Hälfte davon auf Cantharidin untersucht lieferte 0,0276 Grm.

## II. Versuche mit Cantharidin.

Beibringung durch den Magen.

**10. Versuch.** 28. Juli 65. 11 U. 10 M. Vorm. Kater. Gew. 2,047 Kilogr. Ligat. d. Oesoph. 0,006 Grm. Cantharidin in 2 CC. Süßmandelöl gelöst. Tod nach 12 St.

Bis 4 U. Nachm. ruhiges Verhalten. Darauf heftige Brechbewegungen. Um 8 U. 15 M. sollen nach vorausgegangener Respirationbeschleunigung heftige Krämpfe eingetreten sein. Tod gegen 11 U. Abends.

Section 29. Juli 10 U. Morg. Todtenstarre, flüssiger Roth am After, Pupillen weit. Lungen ziegelroth, blutreich. Schleimh. des Oesophagus blaß. Schleimh. des Magens in der Nähe des Pylorus und der Cardia rosa, sonst dunkelroth. Im Dünndarme durchweg blutiges Exsudat, Schleimhaut geröthet. Im Dickdarme chocoladefarbener Roth, enthält viele geschrumpfte Blutkörperchen. Rindenschicht der Nieren breit, blaß, fein injicirt, Marksubstanz dunkel, blutreich; die aus dem Nierenwärzchen hervorgedrückte Flüssigkeit enthält außer Epithelschläuchen auch Faserstoffcylinder. Harnblase contrahirt, Schleimh. blaß. Leber blaß, wenig Blut.

**11. Versuch.** 26. Juli 65. 10 U. 30 M. Vorm. Kater. Gew. 2,047 Kilogr. Ligat. d. Oesophag. 0,007 Grm. Cantharidin in 2 CC. Süßmandelöl gelöst. Tod nach 6 St.

Bis 1 U. 30 M. ruhig, nur stark gegelfert; mitunter Brechbewegungen.

2 U. 50 M. Respr. 144. Benommenheit.

3 U. 15 M. Respr. 100. Schwache Zuckungen in den Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten.

4 U. Respr. 80, oberflächlich. Die Zuckungen dauern fort.

4 U. 30 M. Letzte Inspiration. Mit der letzten Inspiration trat Erweiterung der Pupillen und Unempfindlichkeit gegen Lichtreiz ein.

Section 5 U. 30 M. Nach Eröffnung des Herzbeutels Contractionen der rechten Kammer. Lungen ziegelroth, blutreich. Schleimh. des Magens mäßig geröthet. Schleimh. des Dünn- und Dickdarmes blaß. Leber dunkel, Galle spärlich. Nieren blutreich. Harnblase wie früher.

**12. Versuch.** 13. Juli 65. 9 U. 5 M. Vorm. Kater. Gew. 3,276 Kilogr. Ligat. d. Oesoph. 0,015 Grm. Cantharidin mit Extr. Liquir. als Pille. Tod nach 4 St. 11 M.

In der ersten Stunde Verhalten ruhig, viel gespeichelt.

11 U. Rspr. 120. 45 CC. strohgelben, neutralen eiweißfreien Harnes.

11 U. 30 M. Heftige Brechbewegungen. Ein fester Stuhl.

12 U. Rspr. 120. Große Unruhe.

12 U. 15 M. Rspr. 140. Hintere Extremitäten versagen den Dienst.

12 U. 40 M. Rspr. 264; 1 U. 10 M. Rspr. 104.

1 U. 13 M. Rspr. seufzend, unregelmäßig,

1 U. 16 M. Letzte Inspiration.

Section 1 U. 25 M. Beim Oeffnen des Herzbeutels steht die rechte Kammer still; der rechte Vorhof macht anfangs 40, um 2 U. 10 M. 20 Contractionen in der Minute. Lungen ziegelroth, blutreich. Leber dunkel, blutarm. Oesophagus stark ausgedehnt und geröthet. Schleimhaut des Magens durchweg schwarz-roth, Mageninhalt alkalisch. Schleimh. des Dünnarmes schwach geröthet, die des Dickdarmes blaß. Nieren blutreich. Harnblase contrahirt, Schleimhaut blaß.

Der auf Cantharidin untersuchte, um 11 U. gelassene Harn gab einen Rückstand, welcher auf meiner Brust in 12 St. kleine Bläschen zog.

**13. Versuch.** 12. Juli 65. 11 U. Vorm. Kater. Gew. 1,023 Kilogr. Ligat. des Oesoph. 0,015 Grm. Canth. mit Extr. Liquir. als Pille. Tod nach 5 St. 8 M.

1 U. 15 M. Rspr. 42. Vollkommen ruhig. Der gelassene Harn neutral, eiweißhaltig.

1 U. 40 M. Heftige Brechbewegungen.

2 U. 25 M. Rspr. 52; 3 U. 37 M. Rspr. 92; 3 U. 44 M. Rspr. 72; 3 U. 57 M. Rspr. 148. Gang schwankend, große Unruhe.

4 U. Rspr. 80. Klonische Krämpfe der Muskeln des Unterkiefers, Rückens und der Extremitäten.

4 U. 5 M. Rspr. 12, mitunter tief aufseufzend.

4 U. 12 M. Letzte Inspiration.

Section 4 U. 25 M. Nach Eröffnung des Herzbeutels contrahirt sich die rechte Kammer bis 4 U. 38 M.; die rechte Vorkammer

bis 4 U. 55 M. Lungen hellroth, blutarm. Leber dunkel. Nieren zeigen keine Veränderung. Harnblase contrahirt, Schleimh. blaß. Schleimhaut des Magens stark geröthet, gewulstet. Schleimhaut des Dünn- und Dickdarmes blaß, mit reichlichem Schleim überzogen.

Der auf Cantharidin untersuchte, um 1 U. 15 M. gelassene Harn lieferte einen Rückstand, welcher auf die Brust gebracht in 4 St. eine große Blase hervorrief.

**14. Versuch.** 12. Juli 65. 12 U. 55 M. Vorm. Hund, alt. Gew. 6,96 Kilogr. Ligat. des Desoph. 0,015 Grm. Canth. in 2 CC. Milchsäure. Tod nach 3 St. 2 M.

1 U. 15 M. Rsp. 200, nachdem gleich nach der Operation große Unruhe eingetreten und viel gespeichelt.

Von 1 U. 30 M. bis 2 U. wiederholte heftige Brechbewegungen. Schwankender Gang.

2 U. 25 M. Rsp. 16, seuzend, häufige Brechbewegungen.

3 U. 5 M. Rsp. 28; reichliche flüssige Kothentleerungen.

3 U. 43 M. Rsp. 40. 60 CC. Harn gelassen, verschüttet, nicht weiter untersucht.

3 U. 55 M. Rsp. 8.

3 U. 57 M. Letzte Inspiration.

Section 4 U. 30 M. Nach Eröffnung des Herzbeutels traten Contractionen des rechten Vorhofes und der Kammer weder spontan, noch auf Reiz mit schwachen Inductionsströmen ein. Lungen schiefergrau, blutarm. Leber schwarzbraun, blutarm; viel goldgelbe dünnflüssige Galle. Nieren blaß. In der contrahirten Blase einige Tropfen neutralen, eierweißhaltigen Harnes. Mageninhalt alkalisch, Schleimh. des Magens gleichmäßig schwarzroth, gelockert. Dünn- darm enthält viel Schleim, Schleimh. gelockert, stark geröthet. Dickdarm leer, Schleimh. injicirt.

**15. Versuch.** 9. Juli 65. 9 U. 56 M. Vorm. Kater. Gew. 3,48 Kilogr. Ligat. des Desoph. 0,031 Grm. Canth. mit Extr. Liquir. als Pille. Tod nach 3 St. 48 M.

11 U. Rsp. 72, seit der Operation viel gespeichelt.

12 U. 45 M. Rsp. 192; heftige Brechbewegungen; ein breiig-schleimiger Stuhl.

12 U. 50 M. Rsp. 272, große Unruhe, Schwäche der vordern, vorzüglich aber der hintern Extremitäten.

1 U. 2 M. Rsp. 152; 1 U. 4 M. Rsp. 240; 1 U. 15 M. Rsp. 304.

1 U. 18 M. Starke tonische Krämpfe der Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten.

1 U. 25 M. Rsp. 280; 1 U. 40 M. Rsp. 76.

1 U. 45 M. Rsp. 12, mitunter von tiefen Seufzern unterbrochen.

1 U. 48 M. Letzte Inspiration; unmittelbar darauf heftiger Tetanus. Herzstoß 120.

1 U. 49 M. Herzstoß 104; 1 U. 50 M. 84; 1 U. 52 M. 48; darauf nicht mehr deutlich fühlbar.

Section 2 U. 20 M. Die Erregbarkeit der Muskeln durch einen schwachen Inductionsstrom ging bei extramuskulärer Reizung nach 1 St. 32 M., bei intramuskulärer nach 1 St. 57 M. verloren. Nach Eröffnung des Herzbeutels macht die rechte Vorkammer bis 3 U. 55 M. 40 bis 52 Contractionen in der Minute; mitunter erfolgte auch Contraction eine der Kammer. Nach Reizung des Herzmuskels durch einen schwachen Inductionsstrom traten schwache Contractionen der rechten Kammer noch um 4 U. 8 M. ein.

Die Untersuchung der Brust- und Unterleibsorgane wurde um 5 U. 40 M. vorgenommen. Lungen blaß, an den abhängigen Partien von schmutzig-röthlichen Inseln durchsetzt; Lungengewebe überall knisternd. Leber schwarzbraun; reichliche dunkle, grüne Galle. Nieren wie gewöhnlich. Schleimhaut des Oesophagus gleichmäßig intensiv geröthet. Magenschleimhaut in der Nähe der Cardia und zum Pylorus hin blaß, der übrige Theil schwarz-roth gefleckt. Die Schleimhaut des weiteren Darmes schwach geröthet. Hirn anämisch; Hirnhäute mäßig injicirt.

Auf Cantharidin wurde untersucht der um 12 U. 45 M. entleerte Koth. Der Rückstand wirkte auf meiner Brust nur haut-röthend, auf der Conjunctiva eines Käschens rief er dagegen eine starke Entzündung hervor.

**16. Versuch.** 1. Novbr. 65. 9 U. 30 M. Form. Raze. Gew. 2,252 Kilogr. Ligat. des Oesoph. 0,1 Grm. Cantharidin mit Extr. Liquir. als Pille. Tod nach 3 St.

11 U. 30 CC. sauren, eiweißfreien Harnes; ein harter Stuhl.

11 U. 30 M. Rsp. 200; zwei flüssige Stühle.

11 U. 45 M. Rsp. 240; 11 U. 55 M. Rsp. 294.

12 U. 4 M. Rsp. 228; gleich darauf heftiger Tetanus.

12 U. 5 M. Es wird ein Baumwollenbausch mit Chloroform getränkt vor Nase und Mund gehalten. Die Respiration verlangsamt sich stetig.

12 U. 30 M. Letzte Inspiration, ohne daß weitere Krämpfe eingetreten wären. Es werden beide Venae jugulares geöffnet, und aus denselben gegen 10 CC. Blut aufgefangen.

Section 12 U. 45 M. Schleimhaut des Magens schwarz-roth, die des übrigen Darmkanales schwach geröthet. Nieren sehr blutreich; Harnblase contrahirt, Schleimhaut blaß.

Auf Cantharidin wurden untersucht:

1. 60 CC. Blut. Dieselben wurden mit 30 CC. Natrium-lauge (zu 6%) gekocht, vollständig abgekühlt, darauf Schwefelsäure

im Ueberschuß zugefetzt und wie gewöhnlich weiter behandelt. Der gemonnene Rückstand zog auf meinen Arm gebracht in 8 St. eine große Blase (conf. p. 33.).

2. Nieren. Mit Aetzkali zerstört. Rückstand wirkte auf meiner Brust in 36 St. schwach blasenziehend.

3. Hirn. Mit Aetzkali zerstört. Rückstand wirkungslos.

### III. Versuche mit den Verbindungen des Cantharidins mit Basen.

#### a) Beibringung durch den Magen.

**17. Versuch.** 14. Aug. 65. 9 U. M. Igel, 3 Monate alt. 0,015 Grm. Cantharidin in Aetzkali gelöst<sup>1)</sup> mit Extr. Liquir. als Pille während der Chloroformnarkose in den Oesophagus gebracht. Tod nach etwa 48 St.

1 U. Igel trotz kalter Bespritzung noch immer anästhesirt. Bei genauer Untersuchung der Rachenhöhle findet sich die erweichte Pille in der Nähe der Zungenwurzel. Sie wird mit einem Glasstabe möglichst sorgfältig in den Oesophagus hineinbefördert. Die Benommenheit schwindet unter häufigem Bespritzen mit kaltem Wasser erst um 4 U. Nachm.

Im Laufe dieses und des nächsten Tages erschien der Igel sehr matt; lag meist ausgestreckt da, zog sich jedoch bei Berührung energisch zusammen. Die Respir. stieg nicht über 12 in der Min.

Am Morgen des 16. Aug. wurde der Igel todt, mit zerbrochenem Kopfe im Käfig gefunden (in dem sich gleichfalls ein ausgewachsener Igel befand). Die Verletzungen beschränkten sich auf mehrere Wunden in der Haut der Schnauze. Die Schädelknochen waren nicht verletzt.

Section 16. Aug. 10 U. Vorm. In beiden Lungen zahlreiche rothbraune, verdichtete Partien, welche in Wasser geworfen unter sinken. Die Bronchialschleimhaut stark geröthet. Schleimhaut des Magens schwach geröthet. In der ausgedehnten, durchsichtigen Harnblase 4 CC. sauren, eiweißfreien Harnes.

**18. Versuch.** 14. Aug. 65. 9 U. 15 M. Vorm. Igel, ausgewachsen. 0,015 Grm. Cantharidin in Aetzkali gelöst mit Extr. Liquir. als Pille während der Chloroformnarkose in den Oesophagus gebracht.

Der Igel erwacht sogleich nach Beibringung der Pille aus der Anästhesie, zeigt jedoch später noch große Neigung zum Schlaf. Bis zum 23. August keine Störung des Befindens. Die Respir. blieb ziemlich beständig 12 in d. Min.

1) Das Cantharidin war in einigen Tropfen Aetzallauge gelöst, darauf eingedampft und dann mehrmals mit destill. Wasser befeuchtet und wieder eingedampft worden. Durch längeres Stehen in der freien Atmosphäre sollte das freie Aetzkali in saueres kohlen-saures Kali umgewandelt werden.

**19. Versuch.** 3. Juli 65. 10 U. 57 M. Vorm. Kater. Gew. 3,27 Kilogr. Ligat. d. Oesoph. 0,031 Grm. Cantharidin in Aetzkali gelöst, mit Essigsäure fast neutralisirt und mit destillirtem Wasser in den Magen gespritzt. Tod nach 4 St. 51 Min.

1 U. Rspr. 48. (Von 1 bis 3 U. nicht beobachtet.)

3 U. Rspr. 24, sehr erschwert. Inspiration lang gezogen, zuckend, die Expiration schnarchend. Unvermögen aufzustehen.

3 U. 45 M. Rspr. 2. Inspiration bei weit geöffnetem Maule, bei der Expiration energische Contractionen der Bauchmuskeln.

3 U. 48 M. Letzte Inspiration.

Section 3 U. 50 M. Nach Eröffnung des Herzbeutels machte der rechte Vorhof 60 bis 72, die rechte Kammer 5 bis 6 Contractionen in der M. Die Herzcontractionen hörten um 4 U. 25 M. nach Durchschneiden der Jugularvenen auf, aus welchen 60 CC. Blut aufgefangen werden. Inhalt des Magens schwach alkalisch, Schleimh. dunkel blau=roth, die des Dünndarmes rosa, ebenso die des Dickdarmes. Nieren blutreich; Harnblase contrahirt, Schleimh. blaß. Leber dunkel, wenig Blut auf der Schnittfläche. Die mikroskop. Untersuchung der Leber zeigt nur normale Leberzellen.

Auf Cantharidin wurden untersucht:

1. 60 CC. Blut. Auf der Conjunctiva eines Käzchens unbedeutender Reiz.

2. Gesammter Darm nebst Inhalt. In 6 Stunden große Blasen auf meiner Brust.

**20. Versuch.** 28. Juli 65. 10 U. 55 M. Vorm. Kater. Gew. 3,685 Kilogr. Ligat. des Oesoph. 0,062 Grm. Cantharidin in Aetznatron gelöst, das überschüssige Natron durch Waschen mit absolutem Alkohol entfernt. Tod nach 33 St. 35 M.

Der Kater erschien während der ganzen Beobachtungszeit matt, geiferte wenig. Die Respirationshäufigkeit nicht über 28. Am ersten Tage traten wiederholt heftige Brechbewegungen auf. Diese sowohl, als die mit Drängen verbundenen häufigen, flüssigen Stühle fehlten am zweiten Tage. Harn von schwach alkalischer Reaction und geringem Eiweißgehalt war an beiden Tagen gelassen worden.

Unter zunehmender Schwäche trat der Tod am 29. Juli 8 $\frac{1}{2}$  U. Ab. ein.

Section 30. Juli 10 U. Vorm. Eitersenkung von der Halswunde bis zur Mitte des Brustbeins. Schleimh. des Magens und Dünndarmes gewulstet, mäßig geröthet, die des Dickdarmes blaß. Rindenschicht der Nieren breit, blaß, injicirt, Markschicht dunkel. Harnblase contrahirt, Schleimh. leicht geröthet.

Der am 29. Juli 10 U. Vorm. gelassene Harn wurde auf Cantharidin untersucht. Keine Wirkung.

**21. Versuch.** 30. Juli 65. 10 U. 20 M. Vorm. Katz. Gew. 2,56 Kilogr. Ligat. des Desoph. 0,062 Grm. Cantharidin-Natron in 20 CC. Aq. dest. Tod nach 6 St. 55 M.

Ruhig, wenig Geifer bis 2 U. Nachm.

2 U. 5 M. Rspr. 180; 2 U. 30 M. Rspr. 200.

4 U. Rspr. 120, heftige Brechbewegungen. Große Schwäche, beständiges Liegen auf der Seite. Bei einigen schwachen Krämpfen der Extremitäten erweitern sich die bis dahin engen Pupillen, verengern sich jedoch gleich wieder nach Aufhören der Krämpfe. 4 CC. alkalischen, eiweißreichen Harnes.

4 U. 15 M. Heftiger 2 Minuten anhaltender, tonischer Krampf der Extremitäten. Verhalten der Pupillen wie vorher.

4 U. 25 M. Heftige Krämpfe. Respiration mühsam, seufzend.

5 U. 15 M. Letzte Inspiration. Temper. im Mastdarm 36°, 1 C.

5 U. 17 M. Herzstoß 76.

Section 5 U. 30 M. Schleimh. des Magens schwach geröthet; im Magen viel blutiger, alkalischer Schleim. In dem Dünndarme blutiger Schleim, Schleimh. geröthet, die des Dickdarmes stark geröthet. Nieren blutreich. Harnblase contrahirt, Schleimh. blaß. Mikrostofp. Untersuchung des Blutes: zahlreiche geschrumpfte Blutkörperchen.

**22. Versuch.** 11. Octb. 65. 11 U. 45 M. Vorm. Katz. Gew. 2,04 Kilogr. 0,248 Grm. Cantharidin-Natron in 20 CC. Aq. dest. Tod nach 2 St. 7 M.

12 U. 50 M. Rspr. 260. Unter zunehmender Schwäche und sinkender Frequenz der Respiration stellen sich heftige Krämpfe in den Muskeln des Rückens und der Extremitäten ein.

1 U. 52 M. letzte Inspiration.

Untersuchung auf Cantharidin s. oben p. 42.

**23. Versuch.** 13. Juli 65. 9 U. 45 M. Vorm. Hund. Gew. 5,77 Kilogr. Ligat. des Desoph. 0,045 Grm. Cantharidin-Magnesia. Tod nach 5 St.

11 U. Schläft viel, scheint beim Erwachen benommen.

11 U. 30 M. Heftige Brechbewegungen. Große Schwäche der Hinterbeine.

11 U. 55 M. Ruhiger Schlaf; Rspr. 40.

12 U. 15 M. Heftige Brechbewegungen; Unruhe.

12 U. 30 M. 60 CC. trüben Harnes. Ein flüssiger Stuhl. Wiederholte Brechbewegungen.

2 U. 30 M. Ruhiger Schlaf. Beim Erwachen große Benommenheit. Schwäche der Hinterbeine.

2 U. 45 M. Letzte Inspiration nach heftigen Brechbewegungen ohne vorausgegangene Beschleunigung der Respiration und ohne Krämpfe.

Section 2 U. 55 M. Die Muskelregbarkeit durch einen schwachen Inductionstrom erlischt um 3 U. 15 M. Nach Eröffnung des Herzbeutels macht das Herz weder spontan, noch nach Reizung Contractionen. Schleimhaut des Oesoph. schwach geröthet. Im Magen viel blutiger, alkalischer Schleim, Schleimh. schwarz=roth mit einigen helleren Flecken. Schleimh. des Dünndarmes stark geröthet, des Blinddarmes gleichmäßig schwarz=roth, des Dickdarmes rosa mit dunkel rothen Flecken. Nieren mäßig blutreich, Rindensubstanz blaß, gestreift, Marksubstanz dunkel. Harnblase contrahirt, Schleimhaut schwach geröthet. Leber dunkelbraun, geringer Blutgehalt.

Auf Cantharidin wurde der Harn geprüft. Der Rückstand rief in 5 St. eine große Blase auf meiner Brust hervor.

Anm. Die zu diesem Versuche, sowie den subcutanen Injectionen verwandte Cantharidin=Magnesia war in folgender Weise dargestellt worden:

0,8 Grm. Cantharidin und 0,2 Grm. gebrannter Magnesia wurden mit 30 CC. destillirten Wassers in einem an beiden Enden zugeschmolzenen Glasrohre in siedendes Wasser gethan. Nachdem das Wasser 3 St. siedend erhalten worden war, fanden sich 0,5695 Grm. Cantharidin=Magnesia (nach dem Verdunsten auf dem Wasserbade gewogen) in Lösung, während der ungelöste Rückstand 0,5355 Grm. betrug, welcher auf Zusatz einer größeren Menge von destillirtem Wasser sich gleichfalls in demselben auflöste.

#### b) Beibringung durch den Dünndarm.

**24. Versuch.** 1. Sept. 66. 3 U. 50 M. Nachm. Katze. Gew. 1,6 Kilogr. Laparatomie. 0,05 Grm. Cantharidin-Natron in 8 CC. Aq. dest. gelöst und mittelst der Pravaz'schen Spritze in den Dünndarm injicirt, nachdem derselbe zum Magen hin unterbunden worden; dann 0,2 CC. Acid. mur. p. sp. 1,19 mit 2 CC. Aq. dest. Tod nach 1 St. 50 M.

3 U. 58 M. Geringes Speicheln. Flüssiger Stuhl.

4 U. 45 M. Nspr. 32. Temperatur in dem Mastdarme 36°,4 C. Wiederholtes Erbrechen. Gang schwankend.

5 U. Nspr. 68. Vollkommene Benommenheit. Die Katze fällt bei jedem Versuche aufzustehen auf die Seite.

5 U. 5 M. Nspr. 44. Temp. in dem Mastd. 35°,4 C.

5 U. 15 M. Nspr. 24. Temp. in dem Mastd. 35°,0 C.

5 U. 20 M. Nspr. 2. Temp. 34°,4; 5 U. 25 M. Nspr. 2, Temp. 34°,4 C. Letzte Inspiration.

Section 6 U. 15 M. Die Ligatur ist 2 Fingerbreiten unterhalb des Pylorus um den Dünndarm angelegt. Schleimhaut des Magens und des Dünndarmes oberhalb der Ligatur blaß, unterhalb

desselben schwach geröthet. Schleimh. des Dickdarmes blaß. Leber blaß, Gallenblase wenig gefüllt. Bauchfell spiegelnd, nicht geröthet. Nieren blutreich. Harnblase leer, Schleimh. blaß.

**25. Versuch.** 1. Sptmbr. 66. 4 U. 15 M. Nachm. Katze. Gew. 1,4 Kilogr. Laparatomie. 0,05 Grm. Cantharidin-Natron in Aq. dest. gelöst und mittelst der Pravaz'schen Spritze in den Dünndarm unterhalb einer um denselben gelegten Ligatur. Tod nach 1 St. 35 M.

4 U. 30 M. Erbrechen, breiter Stuhl.

5 U. 3 M. Rspr. 48, Temp. in dem Mastd.  $36^{\circ},2$  C. Zittern des ganzen Körpers (Frostschauer?). Gang schwankend.

5 U. 15 M. Rspr. 100. Temp.  $34^{\circ},8$  C. Schwache Zuckungen der Muskeln des Rückens und der Extremitäten.

5 U. 20 M. Rspr. 180. Temp.  $34^{\circ},2$ .

5 U. 40 M. Rspr. 6, seufzend. Temp.  $32^{\circ},6$ .

6 U. 5 M. Letzte Inspiration. Temp.  $32^{\circ},0$ .

Section 6 U. 45 M. Die Ligatur ist 4 Fingerbreiten unterhalb des Pylorus um den Dünndarm angelegt. Schleimhaut des Magens blaß. Die des Dünndarmes oberhalb der Ligatur gleichfalls, unterhalb desselben gleichmäßig bis zu dem Blinddarme geröthet. Schleimh. des Dickdarmes blaß. Leber blaß, Gallenblase schlaff. Nieren blutreich. Harnblase contrahirt, Schleimh. blaß. Bauchfell spiegelnd, einige Tropfen klarer Flüssigkeit in dem Bauchfellfode.

c) Einspritzung in das Unterhautzellgewebe.

**26. Versuch.** 15. Juli 65. 10 U. 15 M. Vorm. Kater. Gew. 1,22 Kilogr. 0,0045 Grm. Cantharidin-Magnesia in 2 CC. Aq. dest. Tod nach 3 St.

12 U. 30 M. Rspr. 240. Benommenheit.

1 U. 10 M. Letzte Inspiration nach vorausgegangenen heftigen Krämpfen. Bei der Section nichts Bemerkenswerthes. An der Injectionsstelle keine Reaction.

**27. Versuch.** 16. Aug. 65. 2 U. 30 M. Nachm. Kater. Gew. 2,457 Kilogr. 0,0054 Grm. Cantharidin-Magnesia in 2,4 CC. Aq. dest. Nach 7 Tagen strangulirt.

Am 17. Aug. schien der Kater ein wenig benommen, schwankte beim Umhergehen, trank jedoch die vorgesezte Milch. Die Injectionsstelle an der rechten Seite des Brustkorbes schien bei Berührung schmerzhaft zu sein.

18. August. Benommenheit vollständig geschwunden. Um die Injectionsstelle hatte sich eine Geschwulst gebildet, welche am 20. Aug. ausbrach und eine reichliche Eitermenge entleerte.

23. August. Rater strangulirt. In der rechten Achillarlinie fand sich zwischen der 8. und 10. Rippe ein Substanzverlust in der Lederhaut von der Größe eines Silberrubels. Der Boden des Geschwürs war mit nekrotischen Gewebstheilen und Eiter bedeckt. Unter dem Felle verliefen mehrere geröthete, strangartige Lymphgefäße zu einer gerötheten, bohnen großen Achseldrüse. An keinem Organe der Brust- oder Bauchhöhle ließ sich eine krankhafte Veränderung nachweisen. Die quergestreiften Muskelfasern zeigten bei der mikroskopischen Untersuchung eine normale Beschaffenheit.

**28. Versuch.** 30. Juli 65. 10 U. 30 M. Vorm. Raze. Gew. 1,6 Kilogr. 0,0054 Grm. Cantharidin-Magnesia in 2,4 CC. Aq. dest. Tod nach 11 St.

Bis 3 U. Nachm. keine Veränderung.

Von 3 bis 5 U. häufig wiederkehrendes Erbrechen. Keine Benommenheit. Während der folgenden Zeit nicht beobachtet.

9 U. 30 M. Nach heftigen Krämpfen erfolgt der Tod.

Section 31. Juli. 11 U. Vorm. An der Injectionsstelle keine Reaction. In der Harnblase 4 CC. trüben, schwach sauren, eitrigen Harns. Schleimhaut der Harnblase blaß. Sonst nichts Bemerkenswerthes.

**29. Versuch.** 23. August 65. 10 U. Vorm. Igel (v. 18. Vers.). 0,0082 Grm. Cantharidin-Magnesia in 1,8 CC. Aq. dest. Chloroformnarcose.

Am 24. August war der Igel sehr unruhig, kratzte häufig die Injectionsstelle. Die Respiration war unregelmäßig und schwankte zwischen 40 und 60.

Am 25. August betrug die Rspr. 80. Eine Anschwellung war an der Injectionsstelle nicht nachweisbar. In den nächsten Tagen war keine krankhafte Veränderung nachzuweisen, der Appetit war sehr reger. Am 31. August wurde der Igel von Neuem chloroformirt, um eine genaue Besichtigung der Injectionsstelle vorzunehmen. Es stockte aber plötzlich die Respiration und konnte trotz aller Bemühungen nicht mehr eingeleitet werden.

Bei der Tags darauf vorgenommenen Section fand sich das Unterhautzellgewebe in der Gegend der Injectionsstelle vollkommen normal. Die Harnblase war stark ausgedehnt, erreichte den Nabel. Der saure Harn enthielt kein Eiweiß. Sonst nichts Bemerkenswerthes.

**30. Versuch.** 31. Juli. 65. 12 U. 30 M. Vorm. Rater. Gew. 2,86 Kilogr. 0,0082 Grm. Cantharidin-Magnesia in 3,6 CC. Aq. dest. Tod nach 7 St. 40 M.

Bis zum Nachmittage keine Veränderung.

6 U. Ab. Heftiges Erbrechen; Benommenheit, starkes Geisern. Respr. 200.

6 U. 40 M. Schwache Zuckungen in den Extremitäten.

7 U. 50 M. Resp. 24. Starke Krämpfe in den Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten.

8 U. 10 M. letzte Inspiration.

Bei der Section derselbe Befund wie bei dem 26. Versuche.

**31. Versuch.** 29. Juli 10 U. 30 M. Vorm. Katze, 6 Monate alt, Gew. 1,023 Kilogr. 0,0082 Grm. Cantharidin-Magnesia in 3,6 CC. Aq. dest. Tod nach 3 St. 40 M.

12 U. wenig Geißer, wiederholtes Erbrechen, flüssiger Stuhl.

12 U. 30 M. Rspr. 72. Große Unruhe, schwankender Gang.  
1 U. 30 M. Rspr. 240. Bald darauf mehrere rasch aufeinander folgende Krämpfe in Rumpf und Extremitäten.

2 U. Rspr. 2, sehr erschwert,

2 U. 10 M. Letzte Inspiration.

Section 3 U. 50 M. Bei Eröffnung des Brustkorbes contrahirt sich die obere Hohlvene 3 bis 4 Mal in der Minute; die Vorkammer und die rechte Kammer beginnen sich erst nach Eröffnung des Herzbeutels zu contrahiren und machen bis 5 U. 30 M. gegen 40 Contractionen in der Minute. Lungen rosa, von geringem Blutgehalte. Darmkanal durchweg blaß, Magensaft sauer. Leber blaß, blutarm. Nieren blaß, aus der Papille nur spärliche Epithelschläuche.

**32. Versuch.** 26. Juli 65. 12 U. 30 M. Vorm. Katze, 2 Monate alt, Gew. 1,2 Kilogr. 0,01 Grm. Cantharidin-Magnesia in 4,8 CC. Aq. dest. Tod nach 2 St. 15-M.

Der Tod war nach vorausgegangener Respirationsbeschleunigung und heftigen Krämpfen um 2 U. 45 M. eingetreten. Der Spitzenstoß des Herzens war nach der letzten Inspiration noch 7 Minuten hindurch gegen 60 Mal in der Minute fühlbar.

Section 3 U. Nach Eröffnung des Herzbeutels contrahirt sich die rechte Kammer nach je 6 Contractionen der Vorkammer einmal bis 3 U. 30 M. Die Vorkammer und obere Hohlvene contrahiren sich bis 4 U. 15 M. Lungen ziegelroth, blutreich. Darmkanal normal. Nieren blaß. Harnblase contrahirt, Schleimh. blaß.

**33. Versuch.** 21. Juli 65. 10 U. Vorm. Hund. Gew. 23,75 Kilogr. 0,0275 Grm. Cantharidin-Magnesia in 6 CC. Aq. dest.

Der Hund wurde an der Kette beobachtet. Im Laufe des Vormittags schlief er viel, zeigte beim Erwecktwerden jedoch keine Benommenheit. Unterleib bei Berührung schmerzhaft. Rspr. 30. Kein Appetit.

22. Juli. Vormittags Benommenheit, kein Appetit, Rspr. 16. Nachmittags das vorgeworfene Fleisch mit großer Eier, jedoch in liegender Stellung gefressen, da die Hinterbeine den Dienst versagen. Abends 8 U. gelingt es jedoch dem Hunde wieder, sich aufzurichten und, wenn auch unsicher, umherzugehen.

23. Juli. Morgens zum ersten Male seit der Injection Harn gelassen mit großer Anstrengung. Der Harn ist schwach sauer, enthält kein Eiweiß, beträgt 570 CC. Nach 8 St. hat sich ein spärliches Sediment gebildet, in welchem sich nur Tripelphosphate, keine Faserstoffcylinder nachweisen lassen.

24. Juli. Die seit gestern bemerkten Anschwellungen am Bauche, den Injectionstellen entsprechend, haben eine dunkelblaue Farbe angenommen und sind von einem rothen Kreis scharf begrenzt.

26. Juli. Beide Abscesse sind aufgebrochen und haben eine reichliche Eitermenge entleert. Die Harnsecretion ist in den letzten Tagen unbehindert von Statten gegangen. Seit dem 24. Juli sind die, bisher flüssigen, Darmleerungen von normaler Beschaffenheit.

Der Prüfung auf Cantharidin wurde der am 23. Juli gelassene Harn unterworfen. Mit gebrannter Magnesia eingedampft, mit überschüssiger Schwefelsäure behandelt, hinterließ er einen Rückstand nach Verflüchtigung des Chloroforms, der ganz ohne Wirkung blieb.

**34. Versuch.** 17. März 66. 11 U. Vorm. Raze, Gew. 2,225 Kilogr. 0,05 Grm. Cantharidin-Natron in 1,5 CC. Aq. dest. Tod nach 2 St. 43 Min.

11 U. 15 M. Rspr. 52. Temperat. im Mastdarm 38°,4 C.

12 U. Rspr. 44. Temper. in dem Mastd. 39°,8 C. Heftiges Erbrechen, flüssiger Stuhl.

12 U. 15 M. Wiederholtes Erbrechen, schleimige Stühle; geringer Geifer.

12 U. 20 M. Temp. in dem Mastd. 38°,4 C. Rspr. unregelmäßig, steigt mitunter auf 60.

12 U. 23 M. Hinterbeine beim Gehen unsicher. Schwacher Krampf der Extremitäten.

12 U. 25 M. Rspr. 100. Wenig Geifer.

12 U. 30 M. Rspr. 240. Temp. in dem Mastd. 38°,2.

12 U. 35 M. Rspr. 176. Schwache Zuckungen in den Nackenstreckern.

12 U. 45 M. Rspr. 272. Temp. 37°,6. Gleich darauf Dpisthotonus, fast eine volle Minute anhaltend, während dessen die Resp. unterdrückt ist. Die Rspr. hebt sich allmählig unter schwachen Zuckungen der Muskeln des ganzen Körpers wieder bis auf 220 (um 12 U. 55 M.).

12 U. 56 M. Dpisthotonus, Rspr. unterdrückt, steigt darauf bis 12 U. 58 M. auf 164, worauf sich von Neuem Dpisthotonus einstellt.

1 U. Temp. 37°,2. Rspr. 176.

1 U. 5 M. Rspr. 208. Schwacher Dpisthotonus, Pupillenmäßig erweitert.

1 U. 10 M. Klonischer Krampf der Muskeln des Rückens und der Extremitäten, während dessen die Rspr. unterdrückt ist. Letztere steigt nach einigen Minuten auf 64, ist schnarrend.

- 1 U. 15 M. Rspr. 212 (halb darauf 144). Temp. 36°,4.  
 1 U. 20 M. Schwacher Opisthotonus, Rspr. steigt allmählig auf 180.  
 1 U. 30 M. Rspr. 180. Temp. 35°,2.  
 1 U. 35 M. Rspr. zuckend, von tiefen Seufzern unterbrochen, 32 in der M.  
 1 U. 38 M. Rspr. 12. Temp. 34°,6 C.  
 1 U. 43 M. Letzte Inspiration.

Das aus den Jugularvenen aufgefangene Blut wurde zu Versuchen über die Dion erregende Kraft des Blutes verwandt (conf. p. 65.).

**35. Versuch.** 11. Jan. 66. 9 U. 45 M. Vorm. Kage. Gew. 3,48 Kilogr. 0,1 Grm. Cantharidin-Natron in 3 CC. Aq. dest. Tod nach 1 St. 45 M.

10 U. 45 M. Rspr. 68. Zittern des ganzen Körpers, Schwäche der Hinterbeine. Ein spärlicher, schleimiger Stuhl unter heftigem Drängen.

10 U. 55 M. Rspr. 152. Gegen 4 CC. Harn verschüttet.

11 U. 10 M. Rspr. 240, sinkt nach vorausgegangenem Opisthotonus auf 60, steigt dann allmählig. Bei dem geringsten in der Stube verursachten Geräusch tritt ein sich rasch wiederholendes Blinzeln ein, welchem Zuckungen der Nackenstrecker folgen.

11 U. 20 M. Rspr. 260. Bei dem Versuche aufzustehen fällt die Kage unter Zuckungen zusammen.

11 U. 25 M. Rspr. 160, seufzend. Temp. in dem Mastd. 37°,2 C.

11 U. 28 M. Rspr. 4, schnarchend.

11 U. 30 M. Letzte Inspiration nach vorausgegangenem schwachem Opisthotonus.

11 U. 35 M. Spitzenstoß des Herzens 144; 11 U. 38—68.

Aus den Jugularvenen wurden 120 CC. Blut gewonnen.

Ueber die Prüfung von Blut, Leber, Nieren und Hirn auf Cantharidin siehe oben p. 40.

**36. Versuch.** 30. Decbr. 65. 9 U. 4 M. Vorm. Kater. Gew. 3,9 Kilogr. 0,2 Grm. Cantharidin-Natron in 3 CC. Aq. dest. Tod nach 1 St. 30 M.

9 U. 50 M. Rspr. 34. Vermehrtes Speicheln.

10 U. 18 M. Rspr. 240. Große Schwäche, Unvermögen aufzustehen.

10 U. 19 M. Heftiger Tetanus, welcher sich in den folgenden 15 M. 3 Male wiederholt, Rspr. während eines jeden Tetanus unterdrückt, steigt darauf wieder bis auf 60 und 80. Die bereits nach den ersten Anzeichen des eintretenden Tetanus vorgenommene und

mit geringen Pausen bis zur letzten Inspiration fortgesetzte Chloroformirung blieb erfolglos. Während des letzten Tetanus eine geringe Menge Harn gelassen.

10 U. 34 M. Letzte Inspiration.

Aus den Jugularvenen wurden 60 CC. Blut aufgefangen und auf Cantharidin geprüft. S. oben p. 39.

d) Einspritzung in eine Jugularvene.

**37. Versuch.** 5. Aug. 65. 9 U. 10 M. Vorm. Hündin. Gew. 20,8 Kilogr. 0,034 Grm. Cantharidin-Magnesia in 15 CC. Aq. dest. in die Vena jugular. externa sinistra. Tod nach 10 St. 50 M. An der Kette beobachtet.

11 U. 20 M. heftiges Erbrechen, sonst ruhiges Verhalten.

12 U. Hündin winselt viel, liegt beständig auf der Seite. Ein harter Stuhl.

1 U. Hündin liegt vollkommen benommen da. Die Benommenheit hält bis 8 U. Ab. an, wo die letzte Inspiration erfolgte. Die Insp. war zu keiner Zeit beschleunigt, gewöhnlich 32 bis 40. Um 3 U. 30 M. war eine geringe Menge Harn verschüttet worden. Um 4 U. 45 M. erfolgte ein reichlicher flüssiger Stuhl.

Section 6. Aug. Vorm. 10 U. In dem Herzbeutel gegen 4 CC. klarer, ungefärbter Flüssigkeit. Rechte Herzkammer und der Vorhof von dunkeltem, flüssigem Blut überfüllt. Der Herzmuskel ist gleichmäßig schmutzig-roth. Bei der mikroskopischen Untersuchung die Querstreifung der Muskelbündel überall deutlich. In der linken Jugularvene flüssiges Blut. Blutgehalt der Lungen mäßig; die vorderen Partien der Lungen blaß, emphysematös. Schleimh. des Oesophagus blaß. Schleimh. des Magens ist durchweg, besonders stark aber zum Pylorus hin injicirt; die in dem Magen vorhandene reichliche Menge Flüssigkeit reagirt alkalisch. Schleimh. des Dünndarmes im oberen Theile stark geröthet. Weiter nach unten, sowie im Dickdarme schwächer geröthet. Leber schwarzbraun, blutarm; reichliche dunfelgrüne Galle. Nieren blutreich, aus der Papille nur Epithelschläuche hervordrückbar. In der Harnblase gegen 6 CC. Harn von schwach saurer Reaction, in welchem sich keine Faserstoffcylinder entdecken lassen. Die Schleimh. der Vagina und Vulva bläulich-roth, letztere mit blutigem Schleim bedeckt.

**38. Versuch.** 26. Juli. 65. 11 U. 30 M. Vorm. Hund 33. Versuch). 0,06 Grm. Cantharidin-Magnesia in 13 CC. Aq. destill. in die Vena jugular. externa sin. Tod nach 4 St. 20 M. An der Kette beobachtet

12 U. 30 M. Zwei breite Stühle. 15 CC. sauren, eiweißhaltigen Harnes.

12 U. 55 M. Heftiges Erbrechen, unter Drängen ein blutiger Stuhl.

2 U. 15 M. Rspr. 20. Ruhiger Schlaf seit 1 U. und bis 3 U. dauernd.

3 U. 35 M. Rspr. 60, wird darauf unregelmäßig.

Von 3 U. 38 M. bis 3 U. 40 M. drei starke klonische Krämpfe des Rumpfes und der Extremitäten. Rspr. feujzend.

3 U. 48 M. Mehrere schwächere Krämpfe der Extremitäten. Rspr. stockt während einer Minute.

3 U. 50 M. Letzte Inspiration.

Section 5 U. Nachm. In der linken Jugularvene kein Gerinsel. In dem Herzbeutel gegen 3 CC. klarer Flüssigkeit. Die Oberfläche des Herzens hat ein geflecktes Aussehen. Sie ist von größeren und kleineren dunklen, bräunlich-rothen Flecken besetzt, denen entsprechend die Muskelsubstanz auf Einschnitten gleichfalls dunkler gefärbt erschien. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Herzens, welche auszuführen Prof. Böttcher die Freundlichkeit hatte, zeigte sich, daß an den dunkel gefärbten Partien die Querstreuung der Muskelfasern verloren gegangen war und die Muskelfasern aus feingranulirter Masse bestanden. Die umgebenden, heller gefärbten Muskelpartien zeigten dagegen eine wohlerhaltene Querstreuung. Lungen dunkel, blutreich, von zahlreichen erbsen- bis haselnußgroßen, schwarz-violetten, luftleeren Herden durchsetzt. Die dunkle Leber zeigt bei der mikroskop. Untersuchung keine krankhafte Veränderung. Reichliche, goldgelbe Galle. Nieren weich, blutreich. Die Rindenschicht zeigt bei der mikroskop. Untersuchung eine starke Injection der Capillaren. Aus der Nierenpapille nur Epithelschläuche hervordrückbar. Harnblase contrahirt, Schleimh. blaß. Im ganzen Darmkanal fand sich keine krankhafte Veränderung.

#### IV. Versuche mit dem Destillate aus Canthariden.

Beibringung durch den Magen.

**39. Versuch.** 24. August 66. 4 U. 10 M. Nachm. Kater. Gew. 3,26 Kilogr. Ligat. des Desoph. 60 CC. Destillat aus 50 Grm. gepulv. Canthariden. Strangulirt nach 18 St.

Das Destillat war am 17. Aug. in folgender Weise dargestellt worden. 50 Grm. gepulverter Canthariden wurden mit 60 CC. Aq. dest. in den Destillirkolben gethan und im Paraffinbade der Destillation unterworfen. In dem Tubulus der Retorte war ein Thermometer befestigt, welcher mit der Quecksilberkugel beinahe bis zum Cantharidenpulver hinabreichte. 20 Minuten nachdem das Erhitzen des Paraffins begonnen hatte, fing eine schwach saure, opalförmige Flüssigkeit bei einer Temperatur von 70° C. an, in die Vorlage überzugehen. Die Destillation wurde bei 90 bis 110° C. 3 1/2 Stunden lang fortgesetzt. Das Destillat reagirte gegen Ende der Destillation stark alkalisch und hatte einen ammoniakalischen Ge-

such. Es wurde in einer wohlverförrkten und verharzten Flasche bis zur Verwendung aufbewahrt.

Am 24. August schwante die Rater des Katers an dem Vormittage zwischen 20 und 24. Die Temperatur in dem Mastdarme betrug 10 U. Vorm.  $39^{\circ},8$  C. Am Nachmittage war die Rspr. 28, die Temperatur um 3 U.  $39^{\circ},4$  C.

Um 4 U. Nachm. wurde der Desophagus bloßgelegt und das Destillat in den Magen hineingespritzt.

4 U. 18 M. Klarer Speichel fließt tropfenweise aus dem Munde und der Halswunde. Ein breiter Stuhl.

4 U. 35 M. Geringe Quantität eines sauren Harnes. Rspr. 80, gleich darauf 36.

4 U. 50 M. Rspr. 48. Temp.  $38^{\circ},0$  C. Kater matt, benommen, schläft viel.

5 U. 30 M. Rspr. 48. Temp.  $38^{\circ},4$  C. Schläft beständig.

6 U. Rspr. 48; Temp.  $39^{\circ},4$  C. 6 U. 30 M. Rspr. 32; Temp.  $39^{\circ},3$  C. 7 U. Rspr. 40; Temp.  $38^{\circ},8$  C. 7 U. 30 M. Rspr. 32; Temp.  $39^{\circ},8$  C. 9 U. Rspr. 40; Temp.  $39^{\circ},2$  C.

10 U. Rspr. 24; Temp.  $40^{\circ},0$  C. Der Kater hat beständig geschlafen; war während der Temperaturbestimmungen benommen. Um 10 U. 15 M. ein flüssiger Stuhl; bald darauf Harn von saurer Reaction gelassen.

25. Aug. 9 U. Morg. Der Kater munter; während der Nacht kein Stuhl. Rspr. 32; Temp.  $40^{\circ},6$  C.

10 U. 10 M. Strangulirt. Während des Strangulirens etwas saurer Harn gelassen, welcher kein Eiweiß enthält.

Section 10 U. 30 M. Schleimhaut des Magens und Dickdarmes blaß, die des Dünndarmes leicht geröthet. Sonst nichts Bemerkenswerthes.

**40. Versuch.** 3. Septbr. 66. 3 U. 35 M. Nachm. Raze. Gew. 2,4 Kilogr. Ligat. des Desoph. 80 CC. Destillat aus 50 Grm. gepulv. Canth. Strangulirt nach 43 St.

Das Destillat war in derselben Weise wie das vorhergehende dargestellt worden. Es wurden jedoch zu den Canthariden 80 CC. Aq. dest. und 10 Tropfen diluirter Schwefelsäure hinzugesetzt. Auch wurde die Destillation bereits nach  $\frac{3}{4}$  Stunden unterbrochen, sobald nämlich die Reaction des Destillates eine schwach alkalische wurde. Das zu den beiden erwähnten Versuchen benutzte Cantharidenpulver war seit dem Mai 1865 im pharmaceutischen Institut aufbewahrt worden, und zwar in einem Glasgefäß, welches mit einem schlecht schließenden Deckel versehen war.

Die Temper. in dem Mastdarme betrug vor der Operation  $38^{\circ},4$  C.; die Rspr. 28.

Das Destillat wurde an demselben Tage, d. 3. Sept., an wel-

dem es dargestellt worden war, um 3 U. 35 M. Nachmittags der Kaze beigebracht.

Im Verlaufe der ersten Stunde geringes Speicheln, ruhiges Verhalten.

4 U. 35 M. Nspr. 44. Temp. 38°,4 C. Schwache Brechbewegungen.

4 U. 45 M. Heftige Brechbewegungen, Gang unsicher.

5 U. 35 M. Nspr. 40. Temp. 38°,4 C. Schwaches Zittern des ganzen Körpers. Im weiteren Verlaufe des Abends traten keine Veränderungen ein. Die Benommenheit war geschwunden, Brechbewegungen wurden nicht weiter bemerkt.

Am 4. September waren keine Vergiftungserscheinungen wahrnehmbar.

Am 5. Septbr. 10 U. Morg. wurde die Kaze strangulirt. Bei der Section zeigte sich die Schleimb. des ganzen Darmrohres blaß, nicht geschwellt. Sonst nichts bemerkenswerthes.

**41. Versuch.** 10. Septemb. 66. 4 U. 10 M. Nachm. Gew. 3,2 Kilogr. Ligat. des Desoph. 75 CC. Destillat aus 50 Grm. gepulv. Canthar. Tod nach 6 St. 20 M.

Die zu diesem Versuche benutzten Canthariden waren im Sommer 1866 in der Umgegend Heidelberg's gesammelt worden. 50 Grm. des Pulvers waren mit 75 CC. Aq. dest. der Destillation unterworfen, und letztere zwei Stunden lang bei einer Temp. von 103° C. fortgesetzt worden. Nach Ablauf dieser Zeit nahm das Destillat eine neutrale Reaction an, nachdem dieselbe vorher eine saure gewesen war.

Die Nspr. des Katers war vor der Operation 24 bis 30 in der Minute.

5 U. 40 M. Nspr. 64. Geringe Quantität Speichel. Der Kater schläft mitunter.

6 U. 25 M. Nspr. 52, unregelmäßig. Wiederholte heftige Brechbewegungen. Der Kater schläft viel.

7 U. Nspr. 76. Reichlicher Geiser. Brechbewegungen. Gang unsicher. In liegender Stellung und unter sichtbaren Anstrengungen werden 15 CC. alkalisches, etweißhaltigen Harnes gelassen.

8 U. Nspr. 92. Gang schwankend. Der Kater liegt größtentheils auf der Seite, wälzt sich selb. umher. Ein harter Stuhl.

8 U. 10 M. Nspr. 136, bald darauf 108. Temper. 35°,4 C. Brechbewegungen. Nur geringe Benommenheit, der Gang ist sicherer als zuvor.

8 U. 30 M. Nspr. 88. Brechbewegungen. Einige CC. alkalisches Harnes verschüttet.

8 U. 45 M. Nspr. 92. 9 U. Nspr. 84. 9 U. 10 M. Nspr. 64; Temp. 33°,6 C.

10 U. Nspr. 68. Temp. 33°,2 C. Benommenheit. Im Ver-

laufe der letzten Stunde hat sich bedeutende Aufgetriebenheit des Unterleibes eingestellt.

10 U. 30 M. Unter zunehmender Schwäche letzte Inspiration.

Section 11. Septemb. 9 U. Morg. Todtenstarre, Pupillen erweitert. Unterleib stark aufgetrieben. Lungen ziegelroth, blutreich. Herz rechts mit flüssigem Blute angefüllt, links leer. Leber blaß, wenig Galle. Magen so weit ausgedehnt, daß er mit der großen Curvatur beinahe bis zum Becken herabreicht. Dünn- und Dickdarm sind in das Becken hineingedrängt. Schleimh. des Magens stark geröthet, am intensivsten am Fundus. Schleimh. des Dünndarmes inselförmig geröthet, mit farblosem Schleime überzogen. Schleimh. des Dickdarmes schwach geröthet. Dickdarm mit breitem Roth erfüllt. Die Mesenterialdrüsen sind bis zu Bohnengröße angeschwollen. Nieren äußerlich stark injicirt; Rindenschicht gelblich mit feiner Gefäßinjection; mikroskopisch untersucht zeigt sich eine starke Anfüllung der Capillaren; in der dunkelbläulichen Marksubstanz sind bei mikroskopischer Untersuchung die Epithelzellen fein granulirt. Harnblase contrahirt, Schleimh. blaß. Schleimh. der Harnröhre blaß.

Der um 7 U. Ab. am 10. Sept. gelassene Harn hatte am nächsten Tage ein weißes Sediment abgesetzt, in dem sich außer zahlreichen Tripelphosphaten, Blut- und Eiterkörperchen, Faserstoffcylinder und zahlreiche Samenfäden fanden.

**42. Versuch.** 4. August 65. 10 U. 30 M. Vorm. Käse. Gew. 2,24 Kilogr. Ligat. des Oesoph. 60 CC. Destillat aus 60 Grm. gepulv. Canthar. Tod nach 6 Stunden.

11 U. Wiederholte heftige Brechbewegungen, reichlicher Geiser.

3 U. Nachm. Gang unsicher, flüssiger Stuhl.

4 U. Benommenheit, Unvermögen aufzustehen.

4 U. 30 M. Letzte Inspiration.

Section. 5. Aug. 11 U. Vorm. Pupillen weit. Lungen ziegelroth, blutreich. Herz rechts stark angefüllt von dunkeltem, flüssigem Blut. Leber dunkel, auf der Schnittfläche wenig Blut; in der Gallenblase viel dunkle Galle. Nieren blutreich. In der Harnblase wenige Tropfen trüben Harnes; Schleimh. blaß. Schleimh. des Oesophagus blaß. Schleimh. des Magens mit Ausnahme der dem Pylorus und der Cardia gelegenen Partien schwarzroth, stark geschwellt. Dünndarm mit blutigem Schleim erfüllt, Schleimh. mäßig geröthet. Dickdarm enthält viel breiigen Roth, Schleimh. blaß.

**43. Versuch.** 4. Januar 66. 9 U. 30 M. Vorm. Käse. Gew. 3,6 Kilogr. Ligat. des Oesoph. 50 CC. Destillat aus 50 Grm. gepulv. Canthar., 8 Grm. Nektali und 60 CC. Aq. destill. Tod nach 46 Stunden.

Die Destillation war im Chlorcalciumbade bei einer Temperatur von 110° C. ausgeführt worden. Das Destillat war klar, reagirte

stark alkalisch und hatte nur in geringem Grade jenen specifischen Geruch, welcher sonst das Destillat aus Canthariden kennzeichnete.

Im Verlauf der beiden Tage, an welchen die Kage beobachtet wurde, wurden keine Vergiftungserscheinungen wahrgenommen. Der gelassene Harn war sauer, eiweißfrei. Tod um 7 $\frac{1}{2}$  U. Ab. am 6. Jan.

Section: Schleimh. des Oesoph. schmutzig rosa. Schleimh. des Magens hat dieselbe Farbe, nur findet sich um die Cardia herum ein 3 Linien breiter, scharlachrother Gürtel. Schleimhaut des Dünns- und Dickdarmes blaß.

**44. Versuch.** 7. Aug. 65. 9 U. 45 M. Vorm. Kater. Gew. 3,2 Kilogr. Ligat. des Oesoph. 90 CC. Destillat aus 150 Grm. gepulv. Canthar., 8 Grm. Natrium und 300 CC. Aq. dest. Strangulirt nach 48 Stunden.

Während der nächsten zwei Tage keine Vergiftungserscheinungen.

Section. 9. Aug. 10 U. Vorm. Schleimh. des ganzen Darmrohrs blaß, nicht geschwellt. Im Dickdarm reichlicher, knolliger Roth. In der Harnblase 15 CC. sauren, eiweißhaltigen Harnes.

**45. Versuch.** 5. Aug. 65. 9 U. 30 M. Vorm. Kage. Gew. 2,6 Kilogr. Ligat. des Oesoph. 30 CC. Destillat. aus 60 Grm. gepulv. Canthar., 8 Grm. Acid. sulf. vil. und 60 CC. Aq. dest. Tod nach 6 St. 15 M.

Es wurde zu diesem Versuch das Cantharidenpulver benutzt, aus welchem bei dem 42. Versuch schon 60 CC. Destillat gewonnen worden waren.

12 U. Brechbewegungen, mehrere breiige Stühle.

1 U. 30 M. Nspr. 104, erschwert.

3 U. Nachm. Nspr. 200, jedoch nur ganz vorübergehend, Zufungen der Nackenstrecker.

3 U. 30 M. Nspr. 24, erschwert.

3 U. 45 M. Letzte Inspiration.

Section 4 U. 45 M. Schleimh. d. Magens dunkelroth. Mageninhalt reagirt alkalisch, Schleimh. des Dünndarmes stark geröthet, geschwellt, mit blutigem Schleim bedeckt. Schleimhaut des Dickdarmes blaß. Harnblase contrahirt; Schleimh. blaß.

**46. Versuch.** 13. Juli 65. 10 U. 10 M. Vorm. Käthchen, 6 Wochen alt. Ligat. des Oesoph. 30 CC. Destillat aus 30 Grm. gepulv. Canth., 8 Grm. Magnes. ust. und 30 CC. Aq. dest. Nach 48 St. strangulirt.

Aus den zu diesem Versuche benutzten Canthariden war bereits 30 CC. Destillat gewonnen worden, darauf erst wurde die gebrannte Magnesia hinzugesetzt und nun in der Destillation fortgeföhren. Das Destillat war klar, stark alkalisch. Der Geruch des Destillates war schwach.

Während der Beobachtungszeit keine Vergiftungserscheinungen. Bei der Section nichts Bemerkenswerthes.

## B. Versuche an Vögeln.

### I. Versuche mit gepulverten Canthariden.

Beibringung durch den Magen.

**47. Versuch.** 6. Juli 65. 10 U. 30 M. Vorm. Huhn (*Gallus gallor.*). 1,2 Grm. gepulv. Canth. mit Extr. Liqueur. in Form von 20 Pillen in den Oesophagus gebracht.

Es traten keine Störungen im Befinden des Huhnes bis zum 9. Juli ein. 24 St. nach Beibringung des Cantharidenpulvers fanden sich zahlreiche Cantharidenpartikel in den Fäces.

**48. Versuch.** 6. Aug. 65. 10 U. 10 M. Vorm. Taube (*Columba livia*). 1,36 Grm. gepulv. Canth. mit Extr. Liqueur. in Form von 24 Pillen in den Oesophagus gebracht. Laparatomie. Rectum unterbunden.

Um 12 U. stellte sich Erbrechen ein, durch welches erst drei, dann 7 Pillen, endlich eine reichliche Menge Schleim mit Cantharidenpartikeln aus dem Magen herausbefördert wurden. An diesem und dem nächsten Tage keine weiteren Vergiftungserscheinungen. Am 8. Aug. Morg. kam die Taube abhanden.

**49. Versuch.** 4. Aug. 65. 10 U. 20 M. Vorm. Seeadler (*Haliaeetus albicilla*). 2,5 Grm. mit Extr. Liqueur. in den Oesoph. gebracht.

11 U. Die ganze Pillenmasse wird ausgebrochen. Durch häufig sich wiederholendes Erbrechen wird eine reichliche, zähe, gallig gefärbte Flüssigkeit herausbefördert.

3 U. Nachm. Großer Durst; lebhafter Appetit.

**50. Versuch.** 6. Aug. 65. 10 U. 40 M. Vorm. Ente (*Anas domestica*). 3,7 Grm. gepulv. Canth. mit Extr. Liqueur. in den Oesoph. gebracht.

3 U. Nachm. In den Fäces geringe Menge Cantharidinpartikel. Befinden nicht gestört.

4 U. Reichliche, schleimige farblose Fäces, welche eine große Menge Cantharidinpartikel und einige Länien enthalten.

Am 7. August wurde der Versuch um 11 U. Vorm. an derselben Ente mit anderen 3,7 Grm. gepulv. Canthariden wiederholt.

11 U. 30 M. Unter heftigem Erbrechen wird die ganze Pillenmasse herausbefördert. Darauf starker Durst. Bis zum 9. Aug.

trat keine weitere Störung in dem Befinden ein. Der Appetit während dieser Zeit war sehr lebhaft. Am 9. Aug. entwich die Ente.

**51. Versuch.** 10. Juli 65. 10 U. 55 M. Vorm. *Fuhn* (vom 47. Verf.). 7,4 Grm. gepulverten *Canthar.* durch mehrmaliges Kochen mit *Aq. dest.* erschöpft; das *Decoct* eingedampft und mit *Extr. Liquir.* in den *Ösophagus* gebracht.

Im Laufe dieses Tages, sowie des 11. u. 12. Aug. keine Störung.

## II. Versuche mit *Cantharidin*.

Beibringung durch den Magen.

**52. Versuch.** 12. Juli 65. 10 U. 15 M. Vorm. *Fuhn* (vom 47. Verf.). 0,016 Grm. *Cantharidin* mit *Extr. Liquir.* beigebracht.

Bis zum 19. Juli keine Störung des Befindens.

**53. Versuch.** 6. Aug. 65. 10 U. Vorm. Taube (*Columba livia*). 0,016 Grm. *Cantharidin* mit *Extr. Liquir.* Tod nach 7 St. 20 Min.

11 U. 45 M. Unter heftigem Erbrechen wird die Wille wieder ausgebrochen.

4 U. Nachm. Nachdem die Taube seit einer Stunde benommen dagestanden hat, fällt sie unter Bemühungen, sich aufrecht zu erhalten, um. Aus dem Schnabel quillt eine gelbliche Flüssigkeit hervor. Rspr. 60.

5 U. 55 M. Zuckungen in dem Nacken und den Extremitäten. Reichliches Erbrechen einer grünen, zähen Flüssigkeit.

5 U. 10 M. Wiederholte Krämpfe. Bei weit geöffnetem Schnabel Rspr. 24, sehr erschwert.

5 U. 20 M. Letzte Inspiration.

Section 7. Aug. 11 U. Vorm. Schleimh. des Kropfes schmutzig-gelb imbibirt. Im Muskelmagen gallig gefärbte Flüssigkeit.

**54. Versuch.** 29. Juli 65. 6 U. Nachm. Wiesenweih (*Circus circastus*). 0,03 Grm. *Cantharidin* mit *Extr. Liquir.* Tod nach 48 St.

Der Wiesenweih war eine Woche, vordem der Versuch mit ihm angestellt wurde, fluglahm geschossen und seit dieser Zeit im Käfig gehalten worden.

Nachdem der Appetit am 29. Juli ein lebhafter gewesen war, schwand er am 30. vollständig. Der Weih war matt. Am 31. Juli gegen 6 U. Abends erfolgte der Tod unter zunehmender Schwäche.

Section Tags darauf. Schleimhaut des Darmrohres normal. Traumatische Verletzung der Brust- oder Unterleibsorgane nicht nachweisbar.

### III. Versuche mit den Verbindungen des Cantharidins mit Pansen.

a) Weibbringung durch den Magen.

**55. Versuch.** 4. Sept. 65. 11 U. Vorm. Huhn. 0,016 Grm. Cantharidin in Aetzkali gelöst, neutralisirt und mit Extr. Liquir. beigebracht. Laparatomie. Unterbindung des Rectums.

Keine Vergiftungserscheinungen. Nachm. 3 U. decapitirt. Bei der Section nichts Pathologisches nachweisbar. Von Brust und Beinen wurden 223 Grm. Muskelfleisch abgetragen und (mit Alkohol, Schwefelsäure und Chloroform) auf Cantharidin geprüft. Der gewonnene Rückstand zog in 18 St. auf meiner Brust eine Blase von der Größe des mit der öligen Lösung befeuchteten Charpieläppchens.

**56. Versuch.** 14. Aug. 65. 2 U. Nachm. Huhn. 0,03 Grm. Cantharidin in Aetzkali gelöst, neutralisirt, mit Extr. Liquir. beigebracht. Nach 26 St. decapitirt.

Keine Vergiftungserscheinungen; nichts Pathologisches bei der Section.

Auf Cantharidin wie beim 55. Versuch 380 Grm.

Muskelfleisch geprüft. Der Auszug wirkungslos. Dagegen rief der aus dem Darm durch Dialyse gewonnene Rückstand in 8 St. auf meiner Brust eine große Blase hervor.

**57. Versuch.** 16. Octbr. 65. 3 U. Nachm. Huhn. 0,03 Grm. Cantharidin in Aetzkali wie beim vorhergehenden Versuch. Laparatomie. Rectum unterbunden. Unter einer Glasglocke beobachtet.

Auf Cantharidin wurden geprüft:

1. Aus den Venae jugular. 60 CC. Blut aufgefangen, welche unter Behandlung mit Aetzkali auf Cantharidin untersucht wurden. Der Rückstand des Chloroformauszuges rief in 24 Stunden nur eine schwache Röthung und geringe Schmerzen hervor.

2. 589 Grm. Muskelfleisch mit angesäuertem Alkohol und Chloroform behandelt. Rückstand ohne Wirkung.

3. Der in 24 St. abgesonderte Harn wurde mit Aq. dest. angefeuchtet der Dialyse während 24 St. unterworfen. Rückstand in 24 St. auf meiner Brust ganz ohne Wirkung.

4. Darminhalt der Dialyse unterworfen. In 8 St. rief der Rückstand eine große Blase auf meiner Brust hervor.

**58. Versuch.** 22. Juli 65. 10 U. Vorm. Huhn (vom 47. Vers.) 0,03 Grm. Cantharidin in Aetzkali gelöst mit Extr. Liquir. beigebracht. Laparatomie, Unterbindung des Darmes oberhalb der Einmündung der Uretheren in denselben. Nach 24 St. decapitirt.

Der Hahn wurde, nachdem ihm die Füße und Federn sorgfältig gereinigt waren, in einer Porcellanschale beobachtet, welche mit einer Glasglocke bedeckt war.

Die am 22., 23. und 24. Juli aufgefundenen Harnmengen wurden gesondert auf Cantharidin untersucht. Der Rückstand des Chloroformauszuges hinterließ nach Behandlung mit Schwefelkohlenstoff weiße Krystalle, von welchem ein Theil in Del gelöst in 3 bis 5 St. blasenziehend wirkte. Das aus dem Harn vom 22. Juli gewonnene Cantharidin wurde durch Kochen mit Magnesia in Wasser gelöst. Auf Zusatz von schwefelsaurem Kupferoxyde schieden sich grüne Krystalle aus, welche sich wieder in verdünnter Schwefelsäure lösten.

Bei der am 25. Juli vorgenommenen Section zeigte sich der ganze Darmtractus normal bis auf einen erbsengroßen Substanzverlust in der Schleimhaut des Kopfes, der einen gerötheten Grund und ein wenig gewulstete Ränder hatte.

**59. Versuch.** 3. August 65. 8 U. 30 M. Vorm. Secadler (49. Verf.), 0,37 Grm. Cantharidin-Natron mit Extr. Liquir. als Pille.

Um 10 U. wurde die Pille nebst reichlicher, gelblicher Flüssigkeit aus dem Magen durch Erbrechen herausbefördert. Die Schleimhaut des harten Gaumens und der Zunge war geröthet, an mehreren Stellen des Epithels beraubt.

b) Injection in das Unterhautzellgewebe.

**60. Versuch.** 19. Juli 65. 10 U. Vorm. Huhn (vom 47. Verf.). 0,0011 Grm. Cantharidin-Magnesia in 45 CC. Aq. dest.

Da bis Nachmittag keine Wirkung eingetreten war, so wurden um 4 U. 50 M. 0,0045 Grm. Cantharidin-Magnesia in 2 CC. Aq. dest. gelöst injicirt. Da auch jetzt weder an der Injectionsstelle eine Reaction eingetreten, noch sich Vergiftungserscheinungen geltend machten, so wurden am 21. Juli 10 U. M. 0,01 Grm. Cantharidin-Magnesia in 4,8 CC. Aq. dest. gelöst injicirt. Kein Erfolg. Am 25. Juli das Huhn decapirt. Es fand sich keine Reaction an der Injectionsstelle.

c) Injection in eine Jugularvene.

**61. Versuch.** 5. Aug. 65. 10 Vorm. Secadler (vom 49. Verf.). 0,083 Grm. Cantharidin-Magnesia in 10 CC. Aq. dest. gelöst in die Vena jugularis externa sin. injicirt.

Nachdem die Hautwunde sorgfältig geschlossen worden war, trat um 11 U. 35 M. reichliches Erbrechen einer dunkelgrünen Flüssigkeit ein. In den nächsten 14 Tagen war der Appetit schwach, sonst keine Störung bemerkbar. Aber auch der Appetit verbesserte sich, nachdem der Adler in den letzten Tagen des August in einen im Freien befindlichen Käfig gebracht worden war. Anfang September brach ein Absceß am Ellenbogengelenke des linken Flügel auf.

Am 12. October wurde der Adler durch Aetherinhalation getödtet. Die Vena jugul. sin. war von der Ligatur zum Herzen zu in der Ausdehnung eines Bolles obliterirt. Am Ellenbogengelenke fand sich eine abhärende Narbe. In den Organen der Brust- und Bauchhöhle keine krankhafte Veränderung. Reichliche Ablagerung von Fett im Mesenterium.

**62. Versuch.** 25. Juli 65. 11 u. 30 M. Vorm. Gahn. 0,004 Grm. Cantharidin = Magnesia in 1,8 CC. Aq. dest. in die Vena jugularis externa sin. injicirt.

Bis zum 27. Juli keine toxische Wirkung.

**63. Versuch.** 9. August 65. 10 u. 30 M. Vorm. Gahn. 0,023 Grm. Cantharidin = Magnesia in 10 CC. Aq. dest. in die Vena jugularis externa sin. injicirt.

Am 13. August war die durch mehrere Nächte geschlossene Hautwunde am Halse verheilt. Am 3. November fand sich beim Decapitiren des Gahnes, daß sich ein Absceß zwischen Haut und Muskulatur, von dem Nacken bis zur Mitte des Rückens herabreichend, gebildet hatte. Der Kropf war durch Narbenstränge zur linken Seite des Halses hin verschoben.

## C. Versuche an Amphibien. \*

### I. Versuche mit gepulverten Canthariden.

Beibringung des Giftes durch den Magen.

**64. Versuch.** 4. Juli 65. 9 u. Vorm.

Vier Frösche (*rana temporaria*) erhielten in folgender Weise Cantharidenpulver.

Dem ersten Frosche wurden 0,06, dem zweiten 0,12, dem dritten 0,18 und dem vierten 0,24 Grm. mit Extr. Liquir. in Pillenform hinter die Zungenspitze gebracht.

Es trat weder eine Veränderung der Pupillen, noch der Respiration ein. Das Wasser in dem Glasgefäße, in welchem die Frösche beobachtet wurden, enthielt beim täglichen Wechseln jedes Mal eine reichliche Menge Cantharidenpartikel.

**65. Versuch.** 16. Juli 65. 10 u. Vorm. von drei Fröschen erhielt ein jeder eine Pille, 0,24 Grm. gepulverter Canthariden enthaltend hinter die Zungenspitze geschoben. Am 18. Juli wurde ihnen dieselbe Dosis von Neuem beigebracht.

Bis zum 20. Juli keine krankhafte Erscheinung.

## II. Versuch mit Cantharidin.

### 66 Versuch. 4. Juli 65. 10 U. Vorm.

Zweien Fröschen wurde die Haut zu beiden Seiten der Wirbelsäule aufgeschnitten und mehrere Tropfen einer Lösung von Cantharidin (0,016 Grm. in 4 CC. Ol. amygd. dulc.) unter dieselbe gebracht.

Im Verlaufe der nächsten 8 Tage trat nicht die geringste locale Reaction ein.

## III. Versuche mit den Verbindungen des Cantharidins mit Basen.

### a) Beibringung durch den Mastdarm.

#### 67. Versuch. 15. Juli 10 U. Vorm.

0,0028 Grm. Cantharidin-Magnesia in 4 CC. Aq. dest. gelöst als Klyσμα.

Das Klyσμα wurde nicht durch den After herausbefördert.

### b) Subcutane Injection.

#### 68. Versuch. 15. Juli 12 U. Vorm.

Von dreien Fröschen wurde einem jeden 0,0028 Grm. Cantharidin-Magnesia beigebracht.

Im Laufe der nächsten vier Tage keine Reaction.

### c) Aufenthalt in Cantharidinlösung.

#### 69. Versuch. 16. Juli 65. 10 U. Vorm.

a. Ein Frosch wurde in ein Glasgefäß hineingesetzt, welches in 100 Aq. font. 0,0052 Grm. Cantharidin-Magnesia gelöst enthielt.

b. Ein Frosch wurde in ein anderes Gefäß hineingesetzt, welches in derselben Menge Wasser 0,01 Grm. der Cantharidin-Verbindung enthielt.

c. Ein Frosch wurde in eine Lösung von 0,015 Grm. Cantharidin-Magnesia in 100 CC. Aq. font. eingesetzt.

Allen 3 Fröschen reichte das Wasser bis zum Halse hinauf. Im Verlaufe der nächsten 4 Tage keine krankhafte Erscheinung.



## T h e s e n.

1. Der chemische Nachweis eines Giftes in der Leiche beweist nicht, daß es den Tod veranlaßt habe.
  2. Das negative Resultat eines Versuches, Gift in einer Leiche nachzuweisen, beweist nicht, daß der Tod nicht durch Gift veranlaßt worden sei.
  3. Der Tod durch Verblutung beruht auf Erstickung.
  4. Der Tod bei Vergiftung durch Kohlenoxyd wird nicht durch verminderte Sauerstoffaufnahme in das Blut herbeigeführt.
  5. Der Dualismus in der Lehre von dem syphilitischen Contagium ist zu verwerfen.
  6. Quecksilber ist kein specifisches Mittel gegen Syphilis.
-

### Verichtigungen.

- Pag. 7 3. 10 b. o. lies: „blieb“ st. blieb blieb.  
" 8 " 14 b. u. " „defecti“ st. defecti.  
" 14 " 14 b. u. " „beste grüne“ st. weiße grüne.  
" 22 " 7 b. o. " „aus Alkalicarbonaten macht es bereits in der Kälte  
Kohlensäure frei. Durch Mineralsäuren wird es aus den  
gewonnenen Verbindungen in krystallinischer Form aus-  
geschieden. — st. aus denen es bereits etc. — — — bis:  
ausgeschieden wird.  
" 30 " 17 b. o. " „(6. Verf.)“ st. (1. Verf.)  
" 37 " 4 b. u. " „in Wasser gelöst“ zu streichen.  
" 52 " 1 b. o. " „eingreifender“ st. eingreifender.
-

# Tabelle I.

P r o c e n t e.

I n 24 S t u n d e n G r a m m e.

Nr. des Versuches.	Datum des Tages, an welchem der Harn gelassen wurde.	Harnmenge von 24 Stunden in CC.	Reaction des Harnes.	Spezifisches Gewicht.	Farbe des Harnes.	Cantharidin.	Albumin.	Harnstoff.	Harnsäure.	Hippursäure.	Kreatinin.	Schwefelsäure.	Phosphorsäure in summa.	Phosphorsäure an Alkalien geb.	Chloratrium.	Albumin.	Harnstoff.	Harnsäure.	Hippursäure.	Kreatinin.	Schwefelsäure.	Phosphorsäure in summa.	Phosphorsäure an Alkalien geb.	Chloratrium.	Nummer.
I.	Oct. 7—8.	675	Stark sauer.	1,0299	Rothgelb. Sed. Harnsäure.	Rein.	Rein.	1,72 <sup>1)</sup>	0,1776	0,3846	0,0917	0,1883	0,3622	0,2840	0,9384	Rein.	11,610	1,1988	2,5960	0,6189	1,2710	2,4448	1,9170	6,3272	I.
II.	" 8—9.	590	"	1,0298	Rothgelb. Sed. aus Harnf. u. Raitfogalat. Gelb. Sed. aus Harnf.	Rein.	"	2,90	0,1604	—	0,1273	0,1338	0,4200	0,3126	1,0644	"	17,11	0,9463	—	0,7811	0,7894	2,4780	1,8093	6,2799	II.
III.	" 9—10.	1200	"	1,0199	"	Rein.	"	2,08	0,0829	—	—	0,0887	0,2507	0,2049	0,5066	"	24,96	0,9948	—	—	1,0644	3,0084	2,4588	6,0792	III.
IV.	" 10—11.	985	Sauer.	1,0236	"	Rein.	"	2,12	0,1688	—	0,0712	0,1388	0,3419	0,2586	0,8312	"	20,882	1,6627	—	0,8013	1,3671	3,3617	2,7472	8,1873	IV.
V.	" 11—12.	825	"	1,0235	Rothgelb. Sed. aus Harnf. n. Blasenepith. Gelb. Sed. aus Harnf.	Rein.	Unent- schieden.	2,53	0,1220	0,7104	—	0,1608	0,3057	0,2463	0,8996	Unent- schieden.	20,8725	1,0065	5,8608	—	1,3266	2,5220	2,0319	7,4217	V.
VI.	" 12—13.	1500	"	1,0150	Roth. Sed. aus Blutkörperchen.	Nach- weisbar.	Deutl. nach- weisbar.	1,88	0,2100	—	0,0741 <sup>2)</sup>	0,1035	0,1513	0,1127	0,6404	Deutl. nach- weisbar.	28,20	3,1500	—	1,1115	1,5525	2,2695	1,6905	9,6060	VI.
VII.	" 13—14.	850	"	1,0166	"	Canthar.	0,600	2,14	0,1783	—	0,0675	0,1129	0,2832	0,2452	0,2868	5,100	18,190	1,5155	—	0,5737	0,9596	2,4072	2,0840	2,4378	VII.
VIII.	" 14—15.	770	"	1,0196	Rothgelb. Sed. aus Harnf. u. Blutkörperch.	Spur.	Deutl. nach- weisbar.	2,52	0,2110	0,4083	—	0,1790	0,2589	0,1998	0,6100	Deutl. nach- weisbar.	19,404	1,6247	3,1439	—	1,3783	1,3783	1,5384	4,6970	VIII.
IX.	" 15—16.	690	"	1,0237	Rothgelb. Sed. aus Harnf.	Rein.	Spuren.	2,88	0,1357	—	0,0523	0,1994	0,3216	0,2394	0,6092	Spuren.	25,872	0,9363	—	0,3608	1,3758	2,2190	1,6528	4,2035	IX.
X.	" 17—18.	870	"	1,0174	Gelb. Sed. aus Harnf.	"	"	2,85	—	—	—	—	—	—	—	"	24,495	—	—	—	—	—	—	—	X.
XI.	" 18—19.	465	Schwach sauer.	1,0209	Rothgelb. Sed. aus Harnf.	"	Rein.	2,83	0,1148	—	—	—	—	—	—	Rein.	13,1595	0,5338	—	—	—	—	—	—	XI.
XII.	" 19—20.	770	"	1,0179	Rothgelb. Sed. aus Harnf.	"	"	2,92	—	—	—	—	—	—	—	"	22,484	—	—	—	—	—	—	—	XII.
XIII.	" 20—21.	740	"	1,0192	Gelb. Sed. aus Harnf.	"	"	3,06	—	—	—	—	—	—	—	"	22,6440	—	—	—	—	—	—	—	XIII.

# Tabelle II.

I.	Sept. 28—29.	4280	Schwach sauer.	1,0145	Trübe, hellgelb.	Rein	Rein.	0,7180	0,0149	—	0,0140	0,0281	0,0919	0,0494	—	Rein.	30,7304	0,6373	—	0,5992	1,2027	3,9323	1,9143	—	I.
II.	" 29—30.	3550	Sauer.	1,0142	"	"	"	0,7728	0,0180	—	0,0129	0,0244	0,0903	0,0423	—	"	27,4344	0,6390	—	0,4519	0,8662	3,2056	1,5016	—	II.
III.	" 30—1.	2110	Schwach sauer.	1,0157	Rothgelb.	"	"	0,8248	0,0224	—	—	0,0468	0,1378	—	—	"	17,4032	0,4726	—	—	0,9874	2,9076	—	—	III.
IV.	Oct. 1—2.	2610	"	1,0173	"	"	"	0,7312	0,0242	—	0,0149	0,0475	0,1382	0,0385	—	"	19,0843	0,6316	—	0,3889	0,2397	3,6071	1,0048	—	IV.
V.	" 2—3.	3500	"	1,0165	"	"	"	0,7104	—	—	—	—	—	—	—	"	24,8140	—	—	—	—	—	—	—	V.
VI.	" 3—4.	3600	"	1,0170	Gelb und etwas trübe.	"	"	0,8144	0,0525	—	0,0120	0,0400	0,0956	—	—	"	29,3184	1,8900	—	1,4320	1,4400	3,4416	—	—	VI.
VII.	" 4—5.	2850	"	1,0178	"	"	Spuren.	1,4060	—	—	0,0147	0,0492	0,1159	—	—	Spuren.	40,0710	—	—	0,4194	1,4022	3,3031	—	—	VII.
VIII.	" 5—6.	2300	Sauer.	1,0187	"	Nach- weisbar.	0,0132	1,3520	0,0464	—	0,0233	0,0515	0,1156	0,0499	1,3858	0,3036	31,0960	1,0672	—	0,5359	1,1845	2,6588	1,1477	34,9734	VIII.
IX.	" 6—7.	2340	"	1,0164	Gelbbraun klar.	Rein.	0,0092	1,3952	0,0175	—	0,0225	0,0510	0,1302	0,1028	1,0060	0,2152	33,7376	0,4095	—	0,5265	1,1934	3,0467	2,4055	23,5304	IX.
X.	" 7—8.	2300	"	1,0174	"	"	0,0152	1,1944	0,0140	—	0,0246	0,0511	0,1357	0,0776	—	0,3496	27,4712	0,3320	—	0,5658	1,1753	3,1211	1,7848	—	X.
XI.	" 8—9.	2100	Schwach sauer.	1,0164	"	"	Spuren.	1,1838	—	—	0,0208	0,0502	0,1250	0,0782	—	Spuren.	24,8598	—	—	0,4284	1,0542	2,6250	1,6422	—	XI.
XII.	" 9—10.	2200	"	1,0168	Hellgelb.	"	"	1,1096	—	—	—	—	—	—	—	"	24,4112	—	—	—	—	—	—	—	XII.
XIII.	" 10—11.	2400	"	1,0161	"	"	"	1,0990	—	—	—	—	—	—	—	"	26,3760	—	—	—	—	—	—	—	XIII.
XIV.	" 11—12.	2060	"	1,0156	"	"	"	0,7936	0,0150	—	—	—	—	—	1,3623	"	16,3481	0,3090	—	—	—	—	—	28,0633	XIV.
XV.	" 12—13.	2500	Neutral.	1,0148	"	"	Rein.	0,8872	—	—	—	—	—	—	—	Rein.	22,1800	—	—	—	—	—	—	—	XV.

1) Harn schon etwas zerfetzt. — 2) Das Kreatininchlorid war bei dieser und der Bestimmung des nächsten Tages nicht so deutlich krystallinisch als sonst und völlig ungefärbt.