

7420.

Beiträge  
zur  
Kenntniss der Alcaloide  
des  
Aconitum Lycoctonum.

**I. Lycaconitin.**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

**Doctors der Medicin**

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserl.  
Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

**Gotthard Jacobowsky,**

Caronus

Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. B. Körber. — Prof. Dr. L. Stieda. — Prof. Dr. G. Dragendorff.

Dorpat.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei

1884.

05047

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät  
Dorpat, den 22. Mai 1884.

Nr. 218.

Decan: Stieda

Ihrer Durchlaucht  
der  
Fürstin Charloffé Lieven  
geborenen Fürstin Lieven  
auf ~~Bliden~~ Bliden  
als Zeichen  
der Dankbarkeit und Verehrung  
gewidmet.

0 45121

## Einleitung.

Zur Controlle der bis hierzu erschienenen Arbeiten über die Alcaloide des Aconitum Lycactonum oder des gelbblühenden Eisenhutes stellte Prof. Dragendorff in Gemeinschaft mit stud. chem. H. Spohn eingehende Untersuchungen an. Das Resultat war, dass es gelang, in den Rhizomen und Wurzeln des gelbblühenden Eisenhutes zwei neue Alcaloide, „Lycaconitin“ und „Myoactonin“ genannt, aufzufinden und zugleich Zeit nachzuweisen, dass die von Hübschmann<sup>1)</sup> im Jahre 1865 aufgefundenen und von ihm Lycoctonin und Acolyctin benannten Alcaloide nur die Zersetzungsproducte des Lycaconitin und des Myoactonin sind.

Auf meine Bitte um ein Thema zur Dissertation war Prof. Dragendorff so liebenswürdig, mir das Lycaconitin zu überlassen, um es sowohl in physiologischer, als gerichtlich chemischer Beziehung zu untersuchen.

Bevor ich an die Beschreibung der Resultate meiner Untersuchungen gehe, will ich in aller Kürze aus dem zur Veröffentlichung bestimmten Manuscripte des Prof. Dragendorff einen kurzen Ueberblick aus der Literatur und über das chemische Verhalten des Lycaconitin geben. Diejenigen, denen diese kurzen Notizen nicht genügen, verweise ich auf die „Pharmaceutische Zeitschrift für Russland, herausgegeben v. d. Allerhöchst bestätigten pharmaceut. Gesellschaft zu St. Petersburg“, in welcher die Arbeit Prof. Dragendorff's und H. Spohn's erscheint.

1) Schweiz. Wochenschrift für Pharmacie. Jg. 1865, pg. 269; u. Wittstein's Vierteljahrsschrift f. pr. Pharmacie Bd. 15, p. 22 (1866).

### Literatur:

Im Jahre 1865 machte Hübschmann, wie schon erwähnt, die Mittheilung, dass er in den Rhizomen und Wurzeln des gelbblühenden Eisenhutes zwei vom Aconitin verschiedene Alcaloide aufgefunden habe, für welche er die Benennung Lycoctonin und Acolyctin in Vorschlag brachte. Ersteres, uns speciell hier interessirende Alcaloid, wird vom Entdecker als eine krystallinische, in Alcohol leicht, in Wasser schwer lösliche Masse geschildert. Sie wird als Lackmus bläuend, Säuren sättigend, bitter aber nicht scharf schmeckend, auf Platin völlig verbrennend, durch einige Fällungsmittel für Alcaloide fällbar, in conc. Schwefelsäure gelb löslich, beschrieben.

Flückiger führte 1870 mit diesem Alcaloide weitere Versuche aus und stellte den Charakter desselben in chemischer Beziehung noch weiter fest.

Klebs unternahm mit dem Lycoctonin physiologische Versuche und behauptete, auf dieselben gestützt, dass das Lycoctonin als Gift bedeutend weniger energisch wirke, als das Aconitin.

Dieselben Versuche mit demselben Erfolge stellte vor etwa zehn Jahren Prof. Dragendorff in Dorpat an.

Ferner verdanken wir Schroffsen<sup>1)</sup>, und jun<sup>2)</sup>, Buchheim und Eisenmenger<sup>3)</sup>, so wie Ott<sup>4)</sup> Mittheilungen über die Wirkung des Lycoctonin.

Schroff sen., Buchheim und Eisenmenger beobachteten an Fröschen nach 0,0015—0,005 eine Herabsetzung der Motilität, Convulsionen, Verringerung der Reflexerregbarkeit, Verlangsamung der Respiration, aber nur in einem Falle (nach 0,0015 grmm.) den Tod. (Herz auch dann noch contrahirbar.)

Bei Schroff jun. wirkte das Lycoctonin noch schwächer, als bei den Versuchen der oben genannten Autoren. Er beobachtete eine Beschleunigung der Puls-

1) Med. Jahrbuch der Gesellsch. der Aerzte in Wien. Ig. 1861. B. 2 und 3.

2) Beitrag zur Kenntniss des Aconit. Wien 1871. Branmüller.

3) Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungcurve des Frochmuskels. Dissert. Giessen 1869.

4) Philadelphia Med. Times. B. 6. p. 25 (1875).

frequenz, der später mitunter eine Herabsetzung unter die Norm folgte, in einigen Fällen vorübergehende Erschwerung und Verlangsamung der Respiration, Erweiterung der Pupillen, aber keine Beeinträchtigung der Motilität und bei Fröschen keine Wirkung auf die Herzthätigkeit.

Die von Ott mit Lycoctonin angestellten Versuche zeigten, dass dasselbe schwächer toxisch wirke, als das Aconitin; dass es durch seine Wirkung auf die Respiration den Tod veranlasse (Frösche erhielten 0,005—0,01 Lycoctonin, Kaninchen bis 0,25 grm. subcutan); dass es ferner die motorischen Nerven lähme, die sensibeln Nerven des Rückenmarks und die gestreiften Muskeln nicht beeinflusse; dass es den Blutdruck und den Puls verringere, ohne vorherige Erhöhung derselben und dass diese Wirkungen, so wie das nach geringen Dosen von ihm wahrgenommene Dilirium cordis, auf eine Reaction gegen die Nerven im Herzen zurückzuführen sei; endlich dass der Pneumogastricus nur nach grossen Dosen gelähmt werde.

### Chemisches Verhalten des Lycaconitin:

Das von Prof. Dragendorff nach dem Duquesnel'schen Verfahren dargestellte Lycaconitin stellt ein in Wasser nur sehr wenig, in saurehaltigem Wasser leicht, in absolutem Alcohol, Chloroform, Benzin fast in jedem Verhältniss lösliches, amorphes, weiss—blassröthliches Pulver von stark bitterem Geschmacke dar. Dasselbe sintert bei etwa 98—100°, schmilzt (nach zuvorigem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure) bei 111—114°, zeigt aber nach dem Erkalten in Berührung mit Wasser oder Wasserdampf nicht eine Umlagerung in Krystalle und erleidet bei den eben genannten Temperaturen schon eine chemische Veränderung. Die Lösung des Lycaconitin in Alcohol von 99% wirkt rechtsdrehend. Die Wasserlösung des Alcaloids reagirt gegen Lackmus alcalisch. Alle Lösungen hinterlassen auch bei langsamem Verdunsten das Alcaloid amorph.

### Farbenreactionen des Lycaconitin:

Concentrirte Schwefelsäure löst es röthlich-braun mit stark kirschrother Beimengung.

Concentrirte Schwefelsäure u. Zucker färben es allmählig schmutzig röthlichbraun oder auch nur schwarz-braun.

Mit rauchender Salpetersäure erwärmt und nach dem Verdunsten mit alcoholischer Kalilösung behandelt, wird das Alcaloid rothbraun gelöst.

Selenschwefelsäure<sup>1)</sup> löst es bei schwachem Erwärmen rosa-blassviolett.

Syrupdicke Phosphorsäure färbt es beim Erwärmen auf etwa 80° violett.

Fröhdes Reagens löst es blassviolett-bräunlich.

Vanadinschwefelsäure<sup>2)</sup> löst es theilweise violett.

Schwefelsäure und Brom färben es vorübergehend violett oder rothviolett, dann braun.

Mit der doppelten Menge Apfelsäure verrieben und dann mit wenig conc. reiner Schwefelsäure gemengt, zeigt das Alcaloid anfangs einen hellbräunlichen und dann nach einigen Stunden einen hellvioletten bis kirschrothen Farbenton.

#### Verhalten des Alcaloids gegen Gruppenreagentien:

Jodjodkalium	gibt in Lösung 1:1250	starken Niederschlag.
Kalwismuthjodid	„	schwachen „
Kalquecksilber- u. Kalkadmimjodid	„	„
	gibt in Lösung 1:1250	weissen „
Phosphorwolframsäure	„	grünen „
Phosphormolybdäns.	„	ziemlich starken Niederschlag, der beim Stehen hellbl. wird.
Goldchlorid	„	gelben Niederschlag.
Platinchlorid	„	grünen „
Brombromkalium	„	geringen gelb. „
Pikrinsäure	„	sehr geringen „

Tannin gibt in Lösung 1:1250 keinen, in etwas concentrirterern Solutionen bewirkt es starken weissen Niederschlag.

1) 8 Ccm. Wasser, 6 cc reine concentrirte Schwefelsäure und 0,03 grm. selensaures Natron.

2) Schwefelsäurebiihydrat mit 0,5% vanadinsaurem Amon.

## Physiologischer Theil.

Um die physiologische Wirkung des Lycaconitin zu studiren, wurden Versuche an Fröschen, Fischen, Katzen, Mäusen, Hühnern und Regenwürmern angestellt. Applicirt wurde das Lycaconitin gelöst, theils per os, theils subcutan, theils wurde es in Lösungen auf die Haut der Versuchsthiere gestrichen.

### Versuche an Frösche.

Sämmtliche Versuche wurden mit der *Rana temporaria* angestellt, da die *Rana esculenta* in hiesiger Gegend selten und während der Wintermonate, während welcher Zeit diese Arbeit entstand, in keinem Institute in genügender Menge zu experimentellen Zwecken zu haben ist. Injicirt wurde die Lösung des Lycaconitin stets mit der Pravaz'schen Spritze in dem Lymphsack unterhalb des Unterkiefers, indem die Spitze der Spritze in den Mund eingeführt, seitlich unter der Zunge eingestochen wurde. Was die Dosirung anbelangt, in welcher die Frösche subcutan die Lycaconitinlösung applicirt bekamen, so erstreckte sich dieselbe von  $\frac{1}{30}$  Milligramm bis zu 2 Centigramm. Es stellte sich dabei, wie wir es aus den später angeführten Versuchen ersehen werden, heraus, dass die Schnelligkeit des Eintretens des Wirkungsbildes sich porportional der Grösse der angewandten Dosis verhält, so dass die grössten Dosen auch am schnellsten u. energischsten toxisch wirkten. Bevor ich an die Schilderung des allgemein. Wirkungsbildes gehe, will ich vorausschicken, dass die Erfahrungen über die physiologische Wirkung nur an den kleinen ( $\frac{1}{30}$ — $\frac{1}{4}$  Milligrm.) und den mittleren Dosen ( $\frac{1}{2}$ —1 Milligrm.) gesammelt werden konnten, da bei den grossen Dosen (2 Milligrm. bis 2 Centigrm.) die Wirkung eine so rapide war, dass von einer genauen Beobachtung nicht mehr die Rede sein konnte. Die von mir vorgenommene Eintheilung in kleine, mittlere und grosse Dosen ist eine willkürliche, beruhend auf der Erfahrung, dass Frösche unter

Einwirkung der kleinen Dosen nur 1—12 Stunden lang, unter Einwirkung der mittleren 30—48 Stunden und unter Einwirkung der grossen 7—8 Tage stehen können. Auch erschien mir diese Eintheilung der Dosen bei der Beschreibung des allgemeinen Wirkungsbildes bequem, so dass ich späterhin noch öfter mich dieser Bezeichnungen bedienen werde.

### Allgemeines Wirkungsbild.

Nach der Injection machen bei kleinen Dosen die Frösche unter dem Einfluss des durch die Verwundung bewirkten Schmerzes mehrere Sprünge, kriechen herum, werden darauf träge und matt, um nach einigen Minuten mit auf dem Boden aufgestützten Kopfe bewegungslos liegen zu bleiben. Zieht man die stets an den Körper angezogenen Extremitäten von demselben ab, so können diese nicht mehr mit einem Male reponirt werden, sondern ruckweise und allmählig nähert der Frosch die betreffende Extremität dem Körper und bald will ihm auch dies nicht mehr gelingen; die Extremität bleibt schlaff in der ihr gegebenen Stellung liegen, der ganze Frosch ist in diesem Stadium dann schlaff geworden. Die Respiration, die vor der Injection stets genau controllirt und gezählt worden, wird unter Einwirkung des Lycacanitins anfangs beschleunigt, oberflächlich, unregelmässig, späterhin verlangsamt, aussetzend; doch sieht man bei den kleinen Dosen noch immer das Zwerchfell arbeiten, wenn auch schliesslich eigenthümlich zitternd und zuckend. Dazwischen sieht man den Frosch schnappende Bewegungen mit dem Munde machen; die Pupillen, die, wie bekannt, bei Fröschen nicht sehr zuverlässig reagiren, sind anfangs meist weit, um allmählig sich stark zu verengen. Die Reflexerregbarkeit wird sehr rasch herabgesetzt. Beim Kitzeln mit dem Glasstabe reagirt der Frosch nicht mehr, gegen das Betupfen mit verdünnter Schwefelsäure nur schwach, doch geht die Reflexerregbarkeit bei diesen Dosen nicht immer ganz verloren.

Nachdem der Frosch einige Stunden in diesem Zustande verbracht, nehmen allmählig die Reflexe zu, der Frosch beginnt spontan sich ein wenig zu bewegen, er versucht zu kriechen, sich aufzurichten; die Respiration

wird regelmässiger, ausgiebiger, bis sich schliesslich der Frosch ganz erholt hat, seine Motilität, Respiration und Reflexerregbarkeit normal geworden sind.

Bei den mittleren Dosen spielt sich das Bild im Verlaufe von 1—3 Minuten ab. Für gewöhnlich bleibt der Frosch nach der Injection gleich liegen, die Extremitäten können für gewöhnlich nach dem Abziehen vom Körper nicht mehr zurückgezogen werden. Die Respiration die gleich beschleunigt, unregelmässig, oberflächlich ist, setzt ganz aus und sieht man nur noch anfangs am Kehlsacke einzelne Respirationbewegungen. Beim Kitzeln mit dem Glasstabe reagirt der Frosch nicht mehr, und beim Betupfen mit verdünnter Schwefelsäure oder bei Application des faradischen Stroms reagirt er ein Paar Mal und dann ist er vollständig reactionslos und bewegungslos, er ist vollständig schlaff. Der Cornealreflex hält noch am längsten vor. Das Einzige, was noch für ein Leben im Frosche spricht, ist das Herz, das ganz regelmässig fortarbeitet. In diesem Zustande verharrt der Frosch je nach der Dosis längere oder kürzere Zeit. Allmählig beginnt er gegen die Application des faradischen Stromes, das Betupfen mit verdünnter Schwefelsäure, gegen das Kitzeln mit dem Glasstabe zu reagiren, das Zwerchfell fängt allmählig zu arbeiten an, die Respirationbewegungen am Kehlsack nehmen an Häufigkeit und Regelmässigkeit zu, der Frosch versucht sich aus der ihm lästigen Rückenlage zu befreien, sich umzukehren. Wenn auch diese Versuche manchmal Tage lang dauern, so sind sie doch schliesslich von Erfolg begleitet. Anfangs ist der Frosch dann noch matt, doch erholt er sich bald und einige Stunden, nachdem es ihm gelungen sich aus der Rückenlage in die Bauchlage zu kehren, unterscheidet er sich nur in zwei Punkten von seinem frühern Aussehen und Verhalten.

Während der Zeit, während welcher der Frosch bewegungslos und reactionslos daliegt, beginnt sich, bei den mittlern und grössern Dosen stets, eine Schwellung, ein oedematöses pralles Auftreiben der Haut zu zeigen. Zu gleicher Zeit sehen wir den Frosch sich heller färben. Besonders deutlich scheinen beide Erscheinungen gleich nach dem Erwachen hervorzutreten und hat ein solcher männlicher Frosch, der vor der Injection schlank und gracil war, das Aussehen eines mit Laiche gefüllten Froschweibchens. Schwindet auch allmählig die Schwellung, so verbleibt doch die hellere Färbung und lässt dieselbe

einen schon einmal zum Experiment benutzten Frosch von einem noch nicht benutzten auch längere Zeit hindurch leicht erkennen.

Zur Illustration des allgemeinen Wirkungsbildes will ich einige Versuchsprotocolle, aus denen der Eintritt und die der Dauer durch mässige Lycaconitgaben hervorgerufenen Veränderungen zu ersehen ist, anführen. Es sind das Versuche mit 0,000125, 0,00025, 0,0005 und 0,001 grm. Lycaconitin. Aus allen meinen Versuchen ergibt sich, dass die Dosis von  $\frac{1}{30}$  milligrm (0,00003 grmm) keine Vergiftung am Frosche hervorruft; von  $\frac{1}{25}$  milligrm — zu 1 centrigrm (0,00004—0,01) ansteigend, werden die Vergiftungssymptome immer deutlicher, bis die Gabe von 0,02 grm. die Dosis letalis repräsentirt. Selbstverständlich sind mir nicht nur Frösche bei der subcut. Injection von 0,02 grm gestorben, sondern auch manche bei der Injection kleinerer Gaben. Woran das gelegen, wage ich nicht zu entscheiden. Bei der subcut. Injection von 0,02 grm ist aber kein einziger Frosch mit dem Leben davon gekommen (manche lebten nach der Injection dieser Gabe 3—4 Tage), so dass ich für meine Versuche und für die Jahreszeit, in welcher ich dieselben ausgeführt, diese Gabe als die Dosis letalis anzugeben mich berechtigt halte.

### Versuch I.

Froschmännchen 50 grm. schwer.

8. II. 84.

9.<sup>28</sup>. Injection von 0,00025 grm. Lycaconitin. Springt herum, kriecht, bewegt sich ganz normal.

30. Respiration beschleunigt, Pupillen weit, Bewegungen normal.

31. Bewegungen werden schwerfällig, der Frosch springt nicht mehr, das Kriechen selbst scheint ihm schwer zu fallen, man sieht es den Gliedmassen an, dass sie nicht pariren wollen. An den Flanken sieht man zitternde, zuckende, wenig ausgiebige Contractionen des Zwerchfells. Die Respiration ist stark beschleunigt und oberflächlich.

33. Beim Anstossen versucht der Frosch sich zu bewegen, doch vermag er es nicht mehr. Zieht man dem Frosch

die Extremitäten ab, so können sie nur ruckweise und allmählich dem Körper genähert werden, besonders deutlich wird dieses ruckweise Anziehen gegen Ende der Bewegung. Gegen das Betupfen mit verd. Schwefelsäure reagirter; Cornealreflexe sind vorhanden.

35. Respiration ist an den Flanken kaum wahrnehmbar, die Respirationsbewegungen werden auch seltener. Pupillen mittelweit. Extremitäten sind schlaff, gegen Säuren ganz schwache Reflexe zeigend. Auf den Rücken gekehrt, macht der Frosch nur einige eben wahrnehmbare Versuche sich umzudrehen, doch vergebens. So auf die Seite gelegt, dass er auf eine vordere Extremität zu liegen kommt, zuckt er wohl ein Mal etwas mit derselben, als ob er sie her vorziehen möchte.

38. Die Respiration hat ausgesetzt, am Kehlsack sieht man nur noch einige Bewegungen. Pupillen eng, Cornealreflex erhalten. Sonst ganz bewegungslos und reactionslos. Herz arbeitet.

10—11. Status idem.

4. Reagirt beim Betupfen mit Säuren. Bewegt sich auch hie und da etwas spontan. Respirationsbewegungen an den Flanken stellen sich ein.

6. Hat sich auf den Bauch gekehrt, liegt mit auf dem Boden aufgestützten Kopfe da, dazwischen kriecht er etwas herum, ist aber noch sehr schwach. Respiration beschleunigt.

8. Hat sich erholt.

### Versuch II.

Froschmännchen 41 grm. schwer.

7. II. 84.

9.<sup>58</sup>. Injection von 0,000125 grm. Lycaconitin. Springt und kriecht herum, bleibt darauf, wie gewöhnlich, mit erhobenem Kopfe sitzen.

10. Wird unruhig, lässt den Kopf herabhängen, stützt ihn auf dem Boden auf. Respiration ist beschleunigt. Die hintern Extremitäten können nur allmählich mit zuckenden und zitternden Bewegungen angezogen wer-

den. Die vordern Extremitäten sind noch kräftiger. Beim Anstossen kriecht der Frosch mühsam und schwerfällig weiter.

14. Respiration unregelmässig, aussetzend, wird verlangsamt, an den Flanken noch sichtbar. Gegen das Betupfen mit verdünnter Säure reagiert er nur schwach. Cornealreflexe vorhanden.
17. Auf den Rücken gekehrt, kann er sich nicht umkehren. Das Zwerchfell arbeitet noch; schnappende Bewegungen mit dem Munde.
21. Respiration ganz oberflächlich, dazwischen auf  $\frac{1}{4}$  Minute aussetzend. Pupillen eng. Macht spontan einige schwache Bewegungsversuche.
28. Vordere und hintere Extremitäten können nicht mehr ganz angezogen werden. Der ganze Frosch schlaff.
40. Die Respiration ist bis auf 13 Athembewegungen in der Minute gesunken. Dazwischen macht der Frosch spontan einige schwache Bewegungsversuche.
50. Respiration 11 in der Minute.
- 11.10. Respiration wird ausgiebiger, regelmässiger; der Frosch beginnt sich zu recken und strecken, hebt auch den Kopf schon etwas in die Höhe.
20. Respiration 30 in der Minute. Kann die Extremitäten schon ganz an den Körper anziehen. Macht vergebliche Versuche sich umzudrehen.
- 1.31. Hat sich umgedreht, kriecht schon etwas herum. Respir. 80.
- 3.31. Erholt sich immer mehr.
5. Ist ganz munter.

### Versuch III.

Froschmännchen 35 grm.

10. II 84.
- 4.22. Injection von 0,0005 grm.
23. Liegt regungslos, flach auf dem Bauche, den Kopf auf dem Boden aufgestützt. Hintere und vordere Extremitäten schwach, können vom Körper nur ruckweise angezogen werden. Beim Betupfen mit verd. Schwefelsäure reagieren sie etwas. Respiration beschleunigt, unregelmässig, nicht zählbar. Auge halb geschlossen, Pupillen weit.

felsäure reagieren sie etwas. Respiration beschleunigt, unregelmässig, nicht zählbar. Auge halb geschlossen, Pupillen weit.

25. Der ganze Frosch ist vollständig schlaff und reactionslos, beim Aufheben hängen die Extremitäten schlaff herab. Respiration am Kehlsack und Flanken hat aufgehört. Schnappt ein Paar Mal mit dem Maule. Auf den Rücken gelegt, liegt er wie todt da. Cornealreflexe fehlen. Herz arbeitet, 26 Contractionen in der Minute. Beim Betupfen mit verd. Schwefelsäure contrahirt sich nur der von der Säure getroffene Muskel.
11. II. 84.
- 9.10. Beim Kitzeln des Bauches mit dem Glasstabe treten Reflexe in allen Extremitäten ein. Stärker sind dieselben beim Betupfen mit verd. Schwefelsäure oder bei Application des faradischen Stromes. Pupillen eng, Cornealreflexe vorhanden. Herzcontractionen 20 in der Minute.
4. Beim Umlagern quackt der Frosch. Er beginnt sich zu recken und zu strecken.
7. Hebt schon spontan den Kopf in die Höhe.
- 9.15. Ist erwacht und ist ganz munter. Respiration beschleunigt. Herzaction 28 in der Minute. Der Frosch sieht etwas heller aus u. ist wie etwas oedematös geschwollen.

### Versuch IV.

Froschmännchen 40,5 grm.

14. II. 84.
- 12.55. Injection 0,001 grm. Nach ein Paar Sprüngen bleibt der Frosch liegen.
56. Liegt ganz bewegungslos da, selbst beim Austossen erfolgt keine Bewegung. Die Extremitäten können beim Wegziehen dem Körper nicht mehr genähert werden, sie, sowie der ganze Frosch sind vollständig schlaff. Beim Betupfen mit verd. Schwefelsäure reagiert er ein Paar Mal ganz schwach, doch hört dies auch gleich auf. Respiration sehr beschleunigt,

oberflächlich, an den Flanken etwas noch sichtbar. Augen halb geschlossen, Pupillen weit, Cornealreflexe vorhanden.

58. Respiration hat aufgehört, Cornealreflexe fehlen. An dem auf den Rücken gekehrten Frosche sieht man das Herz regelmässig arbeiten, 32 Contractions in der Minute.
15. II 84.
9. M. Beim Kitzeln mit dem Glasstabe, beim Betupfen mit verd. Schwefelsäure oder bei Application des faradischen Stromes keine Reaction. Auf beide letzteren Reize reagirt nur der direct getroffene Muskel.
6. N. Beginnt schwach zu reagiren.
16. II. 84.
- 8.30. Ist erwacht, etwas träge und matt, ziemlich stark oedematös geschwollen und heller gefärbt.
12. Hat sich ganz erholt.

Aus der Schilderung des allgemeinen Wirkungsbildes, aus den angeführten Versuchen ersehen wir, dass die Frösche unter Einwirkung des Lycaconitin, je nach der Dosis, ihre Motilität, Reflexerregbarkeit, die Fähigkeit vermittelst des Zwerchfells zu respiriren, zum Theil, resp. ganz einbüßen. Auf die Frage, wodurch diese Veränderungen hervorgerufen werden, sollte folgendes Experiment Aufschluss geben. Nach Unterbindung der linken Arteria und Vena iliaca communis, nach Präparation des linken und rechten Nervus ischiadicus, wird einem Frosche 0,001 Grm. wässriger Lycaconitinlösung subcutan injicirt. Im Laufe einiger Minuten pflegen die oberen und die rechte untere Extremität sowie der ganze Frosch, reactionslos und schlaff zu werden. Die linke untere Extremität, die vor der Einwirkung des Lycaconitin bewahrt ist, bleibt ganz normal, reagirt auf alle Reize energisch.

Bei momentaner Application des faradischen Stromes aufs Rückenmark treten lebhaftere Zuckungen der linken unteren Extremität ein, lässt man den Strom länger aufs Rückenmark einwirken, oder verstärkt man denselben, so steigern sich die Zuckungen zum Tetanus. Wird der freigelegte Nervus ischiadicus der linken Seite gereizt, so treten dieselben Erscheinungen zu Tage. Bei Reizung

des Nerons ischiadicus der rechten Seite bleibt, wie bei den eben erwähnten Versuchen, die rechte untere und die beiden oberen Extremitäten reactionslos, es reagirt auch hier nur die linke untere Extremität aufs Lebhafteste.

Reizen wir irgend einen Muskel der schlaff herabhängenden Extremitäten oder des Rumpfes mit dem faradischen Strome, so reagirt derselbe; er contrahirt sich. Diese Reaction des Muskels selbst gegen Reize bleibt während der ganzen Zeit der Einwirkung des Lycaconitin auf den Frosch erhalten. Betupfen wir die linke untere Extremität mit verdünnter Schwefelsäure, so contrahirt sich nicht nur der betroffene Muskel, sondern die ganze Extremität reagirt durch ein Paar Zuckungen. Ja, bei Application der Schwefelsäure auf die rechte Extremität contrahirt sich nicht nur der betroffene Muskel, sondern es zuckt auch die linke untere Extremität. Dieses letztere tritt aber nur zu Anfang des Experimentes ein, später bleibt die Zuckung der linken untern Extremität aus.

Aus diesem Versuche ersehen wir, dass das Rückenmark nicht direct afficirt wird, in wie weit die Leitungsfähigkeit desselben beeinflusst wird, ob sie herabgesetzt oder erhöht ist, lässt sich nicht sagen. Die motorischen Nervenstämme selbst sind nicht von der Wirkung des Lycaconitin betroffen, ebenfalls ist die Muskelsubstanz nicht direct afficirt, ja sie reagirt während der ganzen Zeit, während welcher der Frosch unter der Wirkung des Lycaconitins steht. Die sensibeln Nerven reagiren, wie wir sehen, anfangs ebenfalls und nur allmählich geht die Sensibilität verloren. Wir haben es also mit einem Gifte zu thun, das wie das Curare die Endigungen der motorischen Nerven lähmt, während das Rückenmark, die Nervenstämme selbst und die Muskelsubstanz nicht afficirt sind. Die Muskeln, obgleich sie von der Wirkung des Lycaconitin nicht ergriffen worden, werden durch die Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven unwirksam. Die nächste Folge davon ist nicht nur eine Lähmung der Muskeln der Extremitäten, des Rumpfes, sondern auch eine Lähmung des Zwerchfells, die bei Fröschen, die genügend durch die Haut zu athmen im Stande sind, verhältnissmässig wenig zu sagen hat.

Selbstverständlich lassen sich diese Versuche an einem Frosche nicht längere Zeit hindurch ausdehnen, da das Gift mit der Zeit durch die Lymphbahnen der anfangs durch die Unterbindung der Gefässe geschützten Extre-

mität zugeführt wird und dieselbe dann der Wirkung des Giftes ebenfalls unterliegen muss.

Zum Schluss meiner Beobachtung an Fröschen will ich noch der Versuche Erwähnung thun, die ich angestellt, um über die Wirkung des Lycaconitin auf die Herzthätigkeit ein Urtheil zu gewinnen. Nach Blosslegung des Herzens, nach genauer Controlle der Herzthätigkeit, injicirte ich subcutan den Fröschen Lycaconitinlösungen in kleinen, mittleren und grossen Dosen. Nach etwa 8–10 Minuten fing die Zahl der Herzcontractionen zu sinken, sank gewöhnlich etwa bis auf die Hälfte der Contractionen vor der Injection, um nach einiger Zeit wieder anzusteigen und sich dann auf einer bestimmten Höhe zu erhalten. Zur Controlle dieses Versuches injicirte ich andern Fröschen nach Blosslegung des Herzens Wasser und fand, dass die Herzthätigkeit sich nicht veränderte, sondern constant auf derselben Höhe verblieb. Ferner präparirte ich Fröschen den Vagus, legte das Herz bloss und, nachdem ich mich durch das physiologische Experiment davon überzeugt, dass ich auch wirklich den Vagus isolirt, injicirte ich den Fröschen kleine, mittlere und selbst grosse Dosen Lycaconitinlösung. Bei der darauf nach einigen Minuten erfolgenden Reizung des Vagus durch den faradischen Strom ergab sich, dass die Zahl der Herzcontractionen zunahm, gewöhnlich ums Doppelte, um dann wieder zu der Zahl der Herzcontractionen vor der Reizung des Vagus zurückzukehren. Doch will ich noch bemerken, dass stets vor dem Eintritt dieser paradoxen Vaguswirkung, wie sie schon beim Curare beobachtet worden, sich stets eine momentane Verlangsamung, resp. ein momentaner Stillstand der Herzthätigkeit constatiren liess. Erwähnen will ich ferner noch folgenden Umstand. Es scheint nämlich zwölf bis vierundzwanzig Stunden nach dem Erwachen der Frösche aus der Lycaconitinparalyse der Vagus noch immer gelähmt zu sein, d. h. die lähmende Einwirkung des Lycaconitin auf den Vagus scheint die lähmende Einwirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven zu überdauern.

Um diese meine Behauptung zu beweisen, präparirte ich an vielen Fröschen den Vagus, prüfte ihn durch das physiologische Experiment, kennzeichnete den Vagus, durch ein an ihn befestigtes Fädchen, vernähte die Wunde und injicirte darauf den Fröschen Lycaconitin. Zwölf bis vierundzwanzig Stunden nach dem Erwachen der Frösche hoffte ich bei Reizung des Vagus weder eine Verlang-

samung, noch Stillstand der Herzthätigkeit, sondern keine Beeinflussung derselben zu erzielen. Hiemit wäre dann meine Beobachtung physiologisch bewiesen.

Leider muss der Eingriff doch ein zu tiefer gewesen sein, denn, obgleich einzelne Frösche zwei bis drei Mal vierundzwanzig Stunden nach dem Eingriff noch lebten, erwachte kein einziger, sondern sie gingen alle langsam zu Grunde.

Aus meinen sich auf die Herzthätigkeit erstreckenden Versuchen schliesse ich folgendes: das Herzcentrum wird durch das Lycaconitin nicht afficirt. Der Vagus wird zuerst central gereizt, dann gelähmt. Vor der Lähmung desselben tritt die paradoxe Vaguswirkung ein. Die lähmende Einwirkung des Lycaconitin auf den Vagus scheint die lähmende Einwirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven zu überdauern.

Dieselben Lähmungserscheinungen, wie sie bei subcutaner Injection beobachtet wurden, konnten auch bei der Bepinselung der Frösche mit einer Lösung von salpetersaurem Lycaconitin, freilich erst nach dem Verlaufe von 1–1½ Stunden erzielt werden.

### Versuche an Fischen.

Das Curare wirkt bekanntlich auf Fische und Säugethiere verschieden. Erstere lähmt es zuerst central, dann peripher, letztere dagegen zuerst peripher und dann erst narcotisirend aufs Centralnervensystem. Bevor es gelang die Erklärung für diese Erscheinung zu liefern, nahm man eine spezifische Verschiedenheit der Hirnsubstanzen dieser Thiere an. Nachgewiesen ist es jetzt, dass der Grund in der verschiedenen anatomischen Anlage dieser Thiere zu suchen sei. Fische nämlich besitzen im Verhältniss zu Säugethieren wenig Blut und ein grosses Gehirn, folglich strömt daher eine relativ grössere Menge Blut und mit diesem Curare ins Hirn, als in den Rumpf und kommt so zuerst die centrale, dann erst die periphere Lähmung der Fische zu Stande. Bei Säugethieren und einem Fische, der See-Neunauge *Petromyzon marinus* liegen die Verhältnisse umgekehrt, daher auch die verschiedene Wirkung.

Da das Lycaconitin bei den Versuchen an Fröschen so viel Aehnlichkeit mit dem Curare erkennen liess, so habe ich auch die Wirkung des Lycaconitin auf Fische untersucht. Zu diesen Versuchen, die nach dem Vorgange von Alexander Chlopinsky<sup>1)</sup> angestellt wurden, verwandte ich kleine Fische von durchschnittlich 0,78 grm. Schwere und 7 Cc. Länge aus der Gattung der Cyprinus. Die Fische wurden in geräumigen Gefässen in Flusswasser gehalten, das ich zwei Mal täglich wechseln liess, wobei das alte Wasser mittelst eines Hebers entfernt und frisches, im Zimmer eine Zeit lang gestandenes, vorsichtig zugegossen wurde. Im Anfang der Gefangenschaft starben viele Fische, diejenigen aber, die nach einer Woche noch lebten, hielten sich auch fernerhin vortrefflich. Um die Wirkungsintensität des Lycaconitin, die hiebei auftretenden Vergiftungssymptome kennen zu lernen, benutzte ich Bechergläser, that in sie je 250 Cc. Flusswasser, gab von einer wässrigen Lösung salpetersauren Lycaconitins abgemessene Quantitäten hinzu und je einen Fisch. Der Controlle halber wurde zu gleicher Zeit stets ein Fisch in 250 Cc. reinem Flusswasser beobachtet. Der Lycaconitinhalt schwankte zwischen 0,5–0,01 Grm.

Das sich hierbei herausstellende Wirkungsbild und das sich hiebei ergebende Resultat im Betreff der Intensität der Wirkung des Lycaconitin war folgendes:

### Wirkungsbild:

Gleich nach dem Hineinthun der Fische in das lycaconitinhaltige Wasser, werden sie sehr unruhig, machen beim Schwimmen bohrende und windende Bewegungen und steigen in der Schale unausgesetzt auf und nieder. Die Respirationsbewegungen, die bei den in reinem Flusswasser sich befindenden Fischen durchschnittlich 80 in der Minute zählen, steigen auf etwa 200, dabei machen die Fische fortwährend Bewegungen um nach Luft zu schnappen. Plötzlich legen sie sich auf die Seite oder den Rücken und schwimmen in dieser Lage, dazwischen sich um ihre eigne Längsaxe drehend. Die Zahl der Respira-

1) Der forensische chemische Nachweis des Picrotoxin in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. Inaug.-Dissert. Dorpat. 1883.

tionsbewegungen sinkt zusehends, diese werden immer oberflächlicher, aussetzend, an den Kiemendeckeln, die ziemlich weit offen stehen, bald kaum mehr wahrnehmbar. Dieser Zustand dauert je nach der Dosis des Lycaconitins längere oder kürzere Zeit. Allmählig werden die Bewegungen weniger häufig und ausgiebig, die Fische liegen ganz ruhig auf der Seite oder dem Rücken und nur hie und da, oder beim Anstossen schwimmen sie noch etwas. Nun setzt auch die Respiration aus und kann man in einzelnen Fällen beim ruhigen Liegen der Fische das Herz arbeiten sehen. Die Herzcontractionen nehmen nun allmählig an Zahl ab, die Reaction der Fische beim Berühren hört auf, sie sind ganz bewegungs- und reactionslos geworden, das Herz steht still, die Fische sind verendet. Nach dem Tode nehmen sie, wie auch Chlopinsky es beim Picrotoxin beobachtet, eine hellere silberweisse Farbe an, die Kiemendeckel sind aufgerissen, die Kiemen livid verfärbt. Da ein Versuchsprotocoll fast wie das andere lautet und sich nur das eine vom andern dadurch unterscheidet, dass je nach der angewandten Dosis die Lähmungserscheinungen in dem einen Falle früher oder später, als in dem andern eintreten, so führe ich zur Illustration des Wirkungsbildes nur ein Versuchsprotocoll hier an.

### Versuch I.

Zu 250 Cc. Wasser sind 0,5 Gramm salpetersauren Lycaconitins gethan.

- 10.40. Es wird ein Fisch hineingethan. Derselbe wird unruhig, steigt in der Schale auf und nieder, macht bohrende, windende Bewegungen beim Schwimmen, schnappt nach Luft. Respirationsbewegungen etwa 200 in der Minute (beim Controllfisch 80).
- 11.15. Legt sich auf den Rücken, schwimmt so, auf der Seite, sich öfters um seine eigene Längsaxe drehend. Beim ruhigen Liegen sinkt immer der Kopf nach unten.
- 11.25. Respiration aussetzend, unregelmässig, etwa 94 Respirationsbewegungen in der Minute.
- 11.40. Respirationsbewegungen kaum mehr an den Kiemendeckeln wahrnehmbar. Die Bewegungen des Fisches

werden seltener und werden in der schon beschriebenen Art und Weise, mit tief herabhängendem Kopfe, ausgeführt.

- 11.45. Meist liegt der Fisch ganz ruhig auf der Seite da, beim Berühren schwimmt er etwas. In längern Zwischenräumen sieht man hie und da eine Athembewegung. Herzcontractionen 56 in der Minute.
- 11.53. Jede spontane Bewegung hat aufgehört. Hier und da sieht man die Flossen sich convulsivisch bewegen doch erfolgt keine Fortbewegung mehr. Dazwischen wird eine Respirationbewegung sichtbar. Herzcontractionen 56 in der Minute.
12. Respiration hat aufgehört, Herzcontractionen 52 in der Minute.
- 12.10. Der Fisch ganz reactionslos, Herzcontractionen 48 in der Minute.
- 12.12. Herzcontractionen 40 in der Minute.
- 12.14. Das Herz arbeitet nur noch ganz schwach, die Contractionen sind nicht mehr zu zählen.
- 12.15. Das Herz steht still.

Was die Intensität der Lycaconitinwirkung anbelangt, so ist sie aus folgender Zusammenstellung ersichtlich.

	central gelähmt:		peripher gelähmt:
Fisch Nr. I (0,5)	nach — Std.	35 M.	nach 1 Std. 35 M.
Fisch Nr. II (0,4)	„ — „	23 „	„ — „ 36 „
Fisch Nr. III (0,3)	„ — „	21 „	„ — „ 44 „
Fisch Nr. IV (0,2)	„ — „	17 „	„ — „ 35 „
Fisch Nr. V (0,1)	„ — „	25 „	„ — „ 55 „
Fisch Nr. VI (0,05)	„ 4 „	17 „	„ 23 „ 17 „
Fisch Nr. VII (0,01)	„ 5 Tagen	—	„ 7 Tagen „

Zu dem schon Gesagten lässt sich wenig hinzufügen. Wir ersehen aus dem Wirkungsbilde, dem angeführten Versuchsprotocoll, dass das Lycaconitin analog dem Curare auf die Fische wirkt. Dieselben werden zuerst central, dann peripher gelähmt, die Fische werden bewegungslos und reactionslos, die Respiration wird aufgehoben und auch hier ist das Herz das Ultimum moriens. Wie gross übrigens bei dieser Vergiftung der Einfluss der Individualität sein kann, beweist Fall I, wo bei grösster Menge angewandten Giftes die periphere Lähmung erst sehr spät eintrat.

## Versuche an Katzen.

Um die Wirkung des Lycaconitin an Katzen zu beobachten, wurde dasselbe diesen per os und subcutan beigebracht. Aus den von mir angestellten Beobachtungen ergibt sich, dass das Lycaconitin subcut. injicirt sehr energisch wirkt, per os beigebracht von bedeutend schwächerer toxischer Wirkung ist. Selbstverständlich lassen sich dieselben Erscheinungen per os erzielen, nur müssen die Gaben etwa doppelt so gross genommen werden, wie bei subcutaner Injection.

Da die Vergiftungserscheinungen bei beiden Arten der Beibringung des Giftes dieselben sind, gebe ich auch nur ein allgemeines Wirkungsbild.

## Wirkungsbild.

Nach Beibringung des Lycaconitin fangen die Katzen an sich gleich zu lecken. Je nach der Dosis etwas früher oder später sieht man sie zittern, unruhig werden, sich niederlegen. Treibt man sie an, so sind ihre Bewegungen plump, unsicher, sie wanken und taumeln, um nach einigen Schritten kläglich miauend, hinzufallen. Die Respiration ist anfangs sehr beschleunigt, allmählig nehmen die Respirationsbewegungen an Zahl und Ausgiebigkeit ab, bald sind sie nicht mehr zu zählen, die Pupillen sind dilatirt, man sieht nur das Zwerchfell convulsivisch zucken und zittern. Die Herzthätigkeit ist anfangs sehr beschleunigt, zählt etwa 220—250 Contractionen in der Minute. Hie und da machen die Katzen noch selbst den Versuch sich aufzurichten, zu gehen, brechen aber nach ein paar Bewegungen zusammen. Nun stellen sich Convulsionen sowohl in den Extremitäten, als auch im Rumpfe ein, die Pupillen werden immer weiter, schliesslich ad maximum dilatirt, doch reagiren sie noch immer. Die Katzen selbst reagiren auch noch eine Zeit lang, bei einzelnen sind sogar die Reflexe noch erhöht, beim Anfassen, beim Anzißchen derselben oder beim Anstossen des Tisches, auf welchem sie liegen, fahren sie heftig zusammen. Die Reflexe lassen nach, die Pupillen hören auf gegen Licht zu reagiren, die Respiration setzt aus, die Katzen sind

vollständig gelähmt, die Lippen, die Nase, der Mund färben sich livid, das Herz, dessen Contractionen nach dem Aussetzen der Respiration rasch an Zahl abnehmen, arbeitet noch ein Paar Stunden und dann steht es still. Gewöhnlich lassen die Katzen jetzt Urin. Wird die Tracheotomie rechtzeitig ausgeführt, wird künstliche Respiration eingeleitet, so erholen sich allmählig die Katzen. Nach den ersten künstlichen Respirationsbewegungen verlieren die Nase, die Lippen, der Mund ihre livide Farbe, färben sich normal. Dann treten Cornealreflexe, dann die Reflexerregbarkeit überhaupt ein, allmählig können die Katzen die einzelnen Glieder spontan bewegen, das Zwerchfell beginnt zu arbeiten und im Verlaufe einiger Stunden haben sie sich erholt.

Bei kleinen Dosen per os treten gewöhnlich gar keine Vergiftungssymptome auf, bei grösseren per os oder bei kleinen Gaben subcutan sind die Erscheinungen weniger heftig und erholen sich die Katzen gewöhnlich sehr bald. Da meine Versuchsprotocolle sich, je nach der angewandten Dosis, nur dadurch unterscheiden, dass die Vergiftungssymptome früher oder später, schwächer oder heftiger auftreten, in einem Falle die Katzen sich erholen, in einem andern der Ausgang ein letaler wird, so werde ich nur ein Paar derselben anführen, werde aber noch eine kurze Zusammenstellung aller meiner Versuche mit Angabe der Intoxicationsdauer folgen lassen. Ebenso werde ich nur ein Sectionsprotocoll wiedergeben, da der Sectionsbefund stets derselbe gewesen.

### Versuch I.

10. IV. 84. Kater 3700 Grm. schwer. Per os 0,075 Grm. in wässriger Lycaconitinlösung.

4.35. Injection per os.

38. Leckt sich, macht eigenthümlich schmeckende Bewegung mit dem Munde. Pupillen normal, Resp. 30.

50. Zittert ein wenig, besonders deutlich ist dieses am Kopfe zu erkennen. Pupillen unverändert.

5.10. Der Kater wird unruhig, Pupillen ziemlich weit, der Kopf convulsivisch nach hinten gezerrt.

15. Einzelne vorübergehende stärkere Convulsionen.

18. Unruhe nimmt zu, der Kater läuft im Käfig herum, die Bewegungen sind plump unsicher. Legt sich nieder, den Kopf auf dem Boden aufgestützt. Derselbe wird convulsivisch hin und her gezerrt. Beim Anrufen fährt der Kater stark zusammen. Respiration kaum noch verändert.
21. Leichte vorübergehende Convulsionen im Rumpfe und in den Extremitäten. Pupillen ziemlich weit, reagiren.
25. Für gewöhnlich liegt der Kater; angetrieben, macht er einige Schritte, fällt dann hin und miaut ganz kläglich. Respiration beschleunigt und oberflächlich, 60 Respirationsbewegungen.
30. Der Kater ist unruhig, kriecht schwerfällig aus einer Ecke des Käfigs in eine andere. Pupillen weit, reagiren. Respiration. 45.
40. Beim Antreiben wankt und taumelt der Kater, bricht nach einigen Schritten zusammen, bleibt dann ruhig auf der Seite liegen. Respiration. 50.
- 6.30. Der Kater hat sich schon etwas erholt, erhebt sich schon selbst, geht einige Schritte umher, hält den Kopf in die Höhe. Respiration. 36.
50. Der Kater ist ganz munter. Respiration normal.

### Versuch II.

15. III. 84. Kater 2500 Grm. schwer. Per os 0,1 Grm. in wässriger Lycaconitinlösung.

9.52. Injection. Resp. 32.

56. Zuckungen in den einzelnen Extremitäten, hie und da wird eine Extremität convulsivisch hin und her gezerrt. Leckt sich fortwährend.

10. Wird unruhig. Das Zittern stellt sich vorübergehend im Rumpfe und den einzelnen Extremitäten ein. Respiration normal.

a. Der Kater hat sich hingelegt. Beim Antreiben erweist sich, dass die Glieder steif sind, bei Bewegungen gar nicht pariren wollen. Das Zittern ist

über den ganzen Körper verbreitet, Convulsionen stellen sich ein. Der Kater versucht sich zu erheben, fällt dabei auf die Seite, bleibt liegen. Pupillen weit, reagiren. Respiration beschleunigt, kaum zu zählen.

5. Das Zittern wird stärker, Convulsionen nehmen zu, Zwerchfell zuckt und zittert hin und her. Reflexe erhöht. Pupillen reagiren. Der Kopf des Katers hängt ganz schlaff herab.
8. Die vorderen Extr. sind ganz gelähmt, die hinteren reagiren noch. Respiration sehr beschleunigt, scheint stark erschwert zu sein. Beim Expirium hört man ein deutliches Schnarchen. Convulsionen in den Extremitäten und des Rumpfes wechseln mit einander ab.
10. Reflexe sind nicht mehr erhöht. Der Kater ist ganz gelähmt, Respiration nicht zu zählen, das Zwerchfell zittert nur convulsivisch hin und her. Nase, Lippen, Zahnfleisch verfärben sich bläulich, livide. Herzcontractionen etwa 240.
12. Hie und da werden die Extremitäten oder der Rumpf convulsivisch hin und her gerissen. Pupillen ad maximum dilatirt, reagiren nicht mehr. Herzcontractionen etwa 237.
14. Athmung hat aufgehört, Herzcontractionen etwa 172.
16. Das Herz arbeitet ganz schwach, etwa 168 Contractionen.
17. Herz steht still.

### Versuch III.

9. IV. 84. Katze 2100 Grm. schwer. Subcutan. 0,025 in Grm. wässriger Lycaconitinlösung.
57. Injection. Respiration 40.
58. Leckt sich, beginnt zu zittern.
10. Wird unruhig, zittert stark, wankt, muss sich hinlegen. Sobald es angetrieben wird, zeigt es sich, dass die vorderen Extremitäten gelähmt sind, so dass beim Versuche zu gehen der Kopf auf dem

Boden schleift. Pupillen weit, reagiren. Convulsionen des Rumpfes und der Extremitäten. Respiration sehr beschleunigt, der Convulsionen wegen nicht möglich zu zählen.

10. a. Hintere Extremitäten gelähmt, die Katze vollständig schlaff. Pupillen sehr weit, reagiren, Convulsionen des Rumpfes, der Extremitäten; Respirat. kaum mehr wahrnehmbar.
5. Respiration hat ausgesetzt, Pupillen ad maximum dilatirt, reagiren ganz schwach, Herzcontractionen sehr beschleunigt, nicht zu zählen. Nase, Lippen, Mund livide gefärbt.
7. Pupillen reagiren nicht mehr, Herz steht still. Harn wird entleert.

### Versuch IV.

8. III. 84. Kater. 3700 grm. schwer.
- Subcut. 0,075 grm. in wässriger Lycaconitinlösung.
- 5.41. Injection. Resp. 34.
48. Es stellt sich das Zittern ein, leichte Convulsionen, die Athmung wird sehr beschleunigt, oberflächlich. Angetrieben, versucht der Kater zu gehen, wankt, taumelt, bricht zusammen. Convulsionen werden heftiger, Pupillen weit, reagiren.
55. Convulsionen werden sehr stark. Das Zwerchfell zuckt und zittert hin und her, eine regelmässige Contraction fehlt. Beim Berühren, Anrufen oder Anstossen des Tisches fährt der Kater stark zusammen. Pupillen sehr weit, reagiren nicht mehr. Nase, Lippen, Mund blau. Das Herz arbeitet, etwa 240 Contractionen in der Minute.
57. Respiration hat ausgesetzt, der Kater ganz gelähmt, Cornealreflexe fehlen. Herz arbeitet.
58. Tracheotomie, künstliche Respiration.
- 6.15. Herzaction 240 in der Minute. Der Kater ist vollständig schlaff. Zwerchfell gelähmt.
45. Herzaction 232.

7. „ 200. Cornealreflexe.
- 7.15. „ 200. Zuckt einige Male mit den Extremitäten und dem Kopfe.
- 7.30. Herzaction 220.
- 7.40. „ 220. das Zwerchfell beginnt sich langsam zu contrahiren.
8. Herzaction 210. Vordere Extremitäten reagiren.
- 8.15. „ 215.
- 8.25. „ 212. Die Kanüle hat sich verstopft, sie wird entfernt und da die Athmung auch ohne Beihülfe von Statten geht, die künstliche Respiration weggelassen.
- 8.30. Der Kater wird beim Auflegen der Hand um die Herzcontractionen zu zählen, unruhig, vereitelt das Zählen. Es werden die Respirationsbewegungen deshalb jetzt notirt. Dieselbe ist noch unregelmässig und oberflächlich. Der Kater versucht sich schon zu erheben, ist aber wie betrunken, unsicher.
- 8.40. Respiration 30. Plump in seinen Bewegungen.
- 8.50. „ 32. Die Respiration wird regelmässig und ausgiebig. Der Kater hat sich erhoben und sitzt ganz ruhig.
- 8.55—10.30. Respiration 32. Der Kater erholt sich immer mehr und mehr.
- 10.32. Respiration 32. Plötzlich springt der Kater vom Tisch, läuft durchs Zimmer und springt in seinen 4 Fuss hohen Käfig.
9. III. 84. 10 Uhr Morgens. Der Kater hat während der Nacht mehrere Stücke Fleisch gefressen und ist ganz munter.

#### Zusammenstellung der Versuche bei Injection per os.

per os		Intoxicationsdauer.	
Grm.	Grm.		St. M.
Kater 2300	0,01	zeigt keine Vergiftungssymptome	— —
„ 2600	0,025	Zittern u. leichte vorübergehende Convulsionen . . . . .	1 43

per os		Intoxicationsdauer.	
Grm.	Grm.		St. M.
„ 2190	0,05	Zittern . . . . .	2 10
„ 2500	0,1	Zittern, Convulsionen, Lähm. Tod	26
„ 2800	0,1	ebenso . . . . .	46
„ 3700	0,025	zeigt keine Vergiftungssymptome	— —
„ 3500	0,05	Zittern u. leichte vorübergehende Convulsionen . . . . .	52
„ 3700	0,075	Zittern, stärkere Convulsionen, vorübergehende Lähmungserscheinungen . . . . .	2 15
„ 3700	0,1	ebenso . . . . .	2 15
„ 3800	0,25	Zittern, Convulsionen, Lähm., Tod	30

#### Zusammenstellung der Versuche bei subcutaner Injection.

subcut.		Intoxic.-Dauer	
gram.	gram.		St. M.
Kater 2600	0,01	zeigt Zittern, convulsivische Zuckungen . . . . .	— 41
Katze 2100	0,025	Zittern, Convulsionen, Lähm., Tod	— 21
Kater 3400	0,025	Zittern . . . . .	— 18
„ 4000	0,05	Zittern, Convulsionen, vorübergehende Lähmungserscheinungen	3 —
„ 3400	0,05	ebenso . . . . .	3 5
„ 3150	0,05	Zittern, Convulsionen, Lähm., Tod	— 32
„ 4200	0,05	Zittern, Convulsionen, Lähmung — 10 Tracheotomie erholt sich in	3 50
„ 3400	0,1	Zittern, Convulsionen, Lähm., Tod	— 23
„ 3700	0,075	Zittern, Convulsionen, Lähmung — 16 Tracheotomie erholt sich in	4 34

Sectionsprotocoll: Kater 3400 grm. schwer, subcut. 0,1 grm. in Lyeaconitinlösung.

Ingularis ext. sehr stark mit dunkeln Blute erfüllt.

Tiefen Halsgefässe leer.

Kehlkopf und Trachea: stark injicirt, Letztere besonders stark zwischen den Trachealringen, Trachea enthält feinblasige, lufthaltige Flüssigkeit.

Lungen: voluminös.

Rechte Lunge: der obere Lappen mässig blutreich; der mittlere und untere Lappen stark hyperämisch,

bluroth. Alle drei Lappen zeigen reichliche subpleurale Ecchymosen, besonders stark die beiden untern Lappen. Die Ränder aller drei Lappen scharfrandig. Auf dem Durchschnitt Lungenoedem.

Linke Lunge: derselbe Befund.

Herz: rechterseits stark mit dunkelm, flüssigem Blute erfüllt.

Links nur etwas Blut von derselben Beschaffenheit. Herz in systolischer Stellung.

Milz: sehr blutreich.

Nieren: sehr blutreich.

Blase: Schleimhaut blass.

Magen: contrahirt, Schleimhaut blass.

Dünndarm: contrahirt, Schleimhaut blass.

Dickdarm: im obern Abschnitt contrahirt, Schleimhaut blass.

Leber: blutreich.

Unterleibsgefäße: stark mit flüssigem blau-rothem Blut erfüllt.

Am Darne lassen sich bei der gleich nach dem Tode vorgenommenen Section keine peristaltischen Bewegungen nachweisen.

Aus dem angeführten Wirkungsbilde, und den citirten Versuchsprotocollen ergibt sich, dass die mit Lycacotin vergifteten Katzen nicht nur eine Lähmung der Muskeln der Extremitäten, sondern auch eine solche des Rumpfes und des Zwerchfells erleiden. Durch die erfolgte Lähmung setzt die Respiration aus, das Herz, auch hier das ultimum moriens, arbeitet noch einige Minuten mit abnehmender Kraft dann durch die Kohlensäureüberladung des Blutes ermüdet, steht es still. Dass dem so ist, beweist der Umstand, dass nach erfolgter Tracheotomie bei eingeleiteter künstlicher Respiration das Herz nicht nur ruhig weiter arbeitet, sondern auch in den Fällen, wo es nur noch ganz schwach sich contrahirt, sich wieder erholt, so dass das Thier nach einigen Stunden die Wirkung des Lycacotins überwindet. Die bei der Vergiftung zu beobachtenden Leck- und Schmeckbewegungen sind wohl darauf zu beziehen, dass das stark bitter schmeckende Alcaloid, rasch in den Kreislauf aufgenommen und theilweise durch den Speichel secernirt wird, und einen bit-

teren Geschmack im Munde hervorruft<sup>1)</sup>. Das Zittern der Katzen ist wohl durch eine Erregung des Centralnervensystems zu erklären. Auf eine der Lähmung der peripheren motorischen Nervenendigungen vorangehende Erregung, lässt es sich kaum beziehen, da man doch wahrscheinlich dasselbe bei den Fröschen auch hätte beobachten müssen. Die später bei ungenügender Respiration sich einstellenden Convulsionen sind wohl auf die Kohlensäureüberladung des Blutes und Reizung der in der Medulla sich findenden Centren, speciell des Krampfcentrums, zu beziehen. Die in den meisten Fällen beobachtete Erhöhung der Reflexerregbarkeit, sowie die Niedergeschlagenheit, das Unsichersein in den Bewegungen der Katzen nach dem Erwachen, sowie die Erfahrungen an den Fischen, lassen auf eine Beeinflussung des Centralnervensystems, wohl eine Narcose desselben, wie beim Curare, schliessen.

Auch darin bekundet das Lycacotin seine Aehnlichkeit mit Curare, dass es bei der Application per os so bedeutend schwächer wirkt, als bei subcutaner Injection. Wie wir später sehen werden, ist das wohl zum grössten Theil auf eine langsame Resorption von Seiten des Magendarmcanals zu beziehen. Ob es vielleicht, durch den Magensaft zersetzt oder von der Leber zurückgehalten, nicht ganz zur Wirkung gelangen kann, wage ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls verlässt es den Thierkörper derartig verändert, dass es, Fröschen injicirt, keine Wirkung auf dieselben mehr ausübt. Zu diesen Versuchen bekamen Katzen per os 0,05 grm. wässriger Lycacotinlösung. Der Harn und die Faeces wurden gesondert, solange gesammelt, bis sie bei der Untersuchung mit Gruppenreagentien noch Niederschläge gaben, dann wurde ausgeschüttelt, verdunstet und der in Wasser gelöste Verdunstungsrückstand Fröschen injicirt.

Zum Schluss dieses Abschnittes will ich das Resultat der von mir angestellten Blutdruckversuche an Katzen wiedergeben. Es stellt sich dabei heraus, dass nach der Lycacotinjection der Blutdruck und die Pulsfrequenz anfangs allmählich abfallen. Dieses Sinken wird nur dadurch unterbrochen, dass bei Bewegungen und Convulsionen der

1) Aehnliches kann man bei intravenösen Chininjectionen wahrnehmen, wo noch während der Injection des Chinins Pat über den starkbitteren Geschmack im Munde klagte.

noch nicht vollständig gelähmten Versuchsthiere der Blutdruck ansteigt, um gleich wieder zu sinken. Reizt man zu Anfang des Versuches den freigelegten Vagus, so steigt der Blutdruck und die Pulsfrequenz ziemlich stark an, reizt man die sensibeln Nerven, so wird keiner dieser beiden Factoren alterirt. Unterbricht man die künstliche Respiration, so fällt der Blutdruck und die Pulsfrequenz rapid ab, um bei wieder eingeleiteter künstlicher Respiration ebenso rasch anzusteigen. Nachdem der Blutdruck und die Pulsfrequenz zu Anfang des Versuches gesunken, sieht man sie wieder ansteigen, ja die mittlere Höhe des Blutdruckes vor der Injection überragen. Reizt man in diesem Stadium, ja durchschneidet selbst den Vagus, so erfolgt keine Reaction von Seiten des Herzens. Wird das Halsmark direct gereizt, so erfolgt auch keine Veränderung des Blutdruckes, reizt man aber das Rückenmark, so erfolgt noch eine geringe Steigerung des Blutdruckes und der Pulsfrequenz. Bei Unterbrechung der künstlichen Respiration fällt ganz constant der Blutdruck und die Pulsfrequenz rapid ab, und steigt eben so rasch bei eingeleiteter künstlicher Respiration an. Die Pulswellen bleiben während der ganzen Dauer des Versuches ziemlich unverändert

Hieraus ergibt sich, dass das Lycaconitin bei Katzen, analog den Versuchen an Fröschen, erst den Vagus reizt und dann lähmt. Vorher sehen wir auch hier die paradoxe Vaguswirkung eintreten. Ferner wird das vasomotorische Centrum, wie es das Experiment mit der Unterbrechung der künstlichen Respiration lehrt, gelähmt, dass aber die Gefässe selbst noch reagiren, beweist das Experiment bei der directen Reizung des Rückenmarks. Schliesslich ergibt sich, dass das Herz direct nicht alterirt wird.

Was die sensibeln Nerven anbetrifft, so lässt es sich nicht mit Bestimmtheit beweisen, wie es mit ihnen steht, da das vasomotorische Centrum gelähmt ist. Vermuthen lässt sich nur, dass auch sie gelähmt werden.

Zur Illustration des eben Gesagten, lasse ich das Protocol eines Blutdruckversuches folgen. Die Schilderung der Anordnung der Blutdruckversuche unterlasse ich, da dieselbe sich nicht von der anderer Versuche unterscheidet und genügend bekannt ist.

### Versuch.

Junger, kräftiger, sehr unbändiger Kater,  
3100 grm. schwer.

	mittlerer Blutdruck	Pulsfrequenz in 10 Min.
12 <sup>h</sup> 30 m. Beginn des Versuches . . .	152--156	252
12 <sup>h</sup> 35 m. subcutan 0,1 grm. Lycaconitin . . . . .	150--166	252
12 <sup>h</sup> 38 m. . . . .	150--170	240
12 <sup>h</sup> 40 m. . . . .	120--140	240
12 <sup>h</sup> 42 m. subcutan 0,1 grm. Lycaconitin . . . . .	114--134	228--230
12 <sup>h</sup> 45 m. . . . .	120--125	216--220
12 <sup>h</sup> 55 m. . . . .	120--125	216--220
1 <sup>h</sup> — m. . . . .	130--135	204--206
1 <sup>h</sup> 5 m. Convulsionen . . . . .	160--200	174--80
1 <sup>h</sup> 6 m. . . . .	160--180	170--180
1 <sup>h</sup> 8 m. rechte Vagus gereizt . . . . .	220--228	190--205
1 <sup>h</sup> 9 m. . . . .	180--190	170--180
1 <sup>h</sup> 10 m. linke Vagus gereizt . . . . .	220--224	200--205
1 <sup>h</sup> 15 m. sensible Nerven gereizt . . . . .	170--180	200
1 <sup>h</sup> 18 m. Erstickung eingeleitet . . . . .	170--70	200--132
1 <sup>h</sup> 19 m. Künstliche Respiration . . . . .	70--180	132--200
1 <sup>h</sup> 28 m. sensible Nerven gereizt . . . . .	170--180	200
1 <sup>h</sup> 29 m. Vagus gereizt . . . . .	170--180	200
1 <sup>h</sup> 30 m. Vagus durchschnitten . . . . .	170--180	200
1 <sup>h</sup> 33 m. Halsmark gereizt . . . . .	180	200
1 <sup>h</sup> 36 m. Rückenmark gereizt . . . . .	198--200	200--210
1 <sup>h</sup> 45 m. Erstickung eingeleitet . . . . .	180--30	200

### Versuche an Mäusen.

Zu denselben wurden die gewöhnlichen Hausmäuse benutzt. Sie erhielten das Lycaconitin in Lösungen per os und subcutan. Erstere Art der Einverleibung des Alkaloids ist bei Mäusen sehr schwierig und leider nicht ganz zuverlässig, da immer selbst bei der grössten Vorsicht etwas von der Lösung verschüttet wird. Das Wirkungsbild ist dasselbe bei beiden Arten der Darreichung des Alcaloides. Es wirkt dasselbe per os bedeutend schwächer als bei der subcutanen Injection und man muss auch hier,

ganz so wie bei den Versuchen an Katzen, um dieselben energischen Wirkungen per os zu erzielen, wie bei der subcutanen Injection, die doppelte Quantität per os geben.

### Wirkungsbild.

Nach der Darreichung des Alkaloides beginnen die Mäuse zu zittern, unruhig zu werden, ihre Bewegungen werden unsicher, plump; es zeigt sich, dass bald die hinteren, bald die vorderen Extremitäten zuerst gelähmt werden. Nachdem die Thiere noch einige taumelnde, wankende Bewegungen gemacht, fallen sie auf die Seite, leichte Convulsionen stellen sich ein, die Pupillen werden sehr weit. Nachdem die Mäuse noch ein Paar Mal schwach auf Reize reagirt, werden sie ganz reactionslos, sind vollständig gelähmt. Die Respiration, anfangs stark beschleunigt, setzt bald aus. Bei sogleich vorgenommener Section findet man das Herz sich noch contrahirend, im Laufe von 2—3 Minuten, nach dem Stillstand der Respiration, steht auch das Herz still. Was die Gaben anbelangt, die, nach den von mir angestellten Versuchen, die Mäuse noch vertragen, oder bei denen sie zu Grunde gehen, so ergab sich Folgendes.

#### Per os.

- Maus 11 Grm. schwer — 0,0005 Grm. Lycaconitin — keine Wirkung.  
 Maus 14 Grm. schwer — 0,001 Grm. Lycaconitin — Unruhe, Zittern, schwerfällige Bewegungen Intoxicat. 25 M.  
 Maus 12 Grm. schwer — 0,002 Grm. Lycaconitin — Unruhe, Zittern, Convulsionen, Lähmung, Tod; Intoxicat. 17 M.  
 Maus 15,5 Grm. schwer — 0,003 Grm. Lycaconitin — ebendieselben Erscheinungen Intoxicat. 7 M.

#### Subcutan.

- Maus 13 Grm. schwer — 0,000125 Grm. Lycaconitin — keine Wirkung.  
 Maus 17 Grm. schwer — 0,00025 Grm. Lycaconitin — Unruhe, Zittern. Intoxicationsdauer 13 M.  
 Maus 15 Grm. schwer — 0,0005 Grm. Lycaconitin — Un-

ruhe, Zittern, vorübergehende Lähmungserscheinungen, Intoxicationsdauer 27 M.

Maus 15 Grm. schwer — 0,001 Grm. Lycaconitin — Zittern, Convulsionen, Lähmung, Tod. Intoxicationsdauer 4 Minuten.

Sonst lässt sich zu dem schon Gesagten nichts hinzufügen, es gehen selbstverständlich die Mäuse durch Erstickung, in Folge der Lähmung, zu Grunde,

### Versuche an Hühnern.

Hühner, die bekanntlich ziemlich immun gegen die Wirkung mancher Alkaloide sind, vertragen das Lycaconitin weniger gut; sie gehen bei subcutaner Injection desselben in verhältnissmässig kurzer Zeit, und bei ziemlich kleinen Gaben zu Grunde. Fassen wir die sich dabei ergebenden Erscheinungen zusammen, so bekommen wir folgendes Wirkungsbild.

Einige Minuten nach den subcutanen Injectionen wird der Gang der Hühner eigenthümlich verändert. Sie heben die Füße sehr hoch, setzen sie stampfend und unsicher auf den Boden, der Gang wird ähnlich dem der Tabetiker. Sie wanken, taumeln, bleiben mit herabhängenden Flügeln, geschlossenen Augen stehen, um nach einiger Zeit zuerst in die Kniee zu sinken und beim Versuche sich aufzurichten, auf die Seite zu fallen und liegen zu bleiben. Nach einigen Flügelschlägen, nach einigen leichtern und schwerern Zuckungen und Convulsionen in den Extremitäten und an dem Rumpfe, werden die Hühner reactionslos und liegen mit ad maximum dilatirten Pupillen wie todt da. Wie die Respiration anfangs beschaffen, lässt sich nicht beobachten, gegen das Ende des Versuches ist sie sehr verlangsamt; die Respirationsbewegungen nehmen constant an Zahl ab und schliesslich bleiben sie ganz aus. Der Kamm und die Lappen der Hühner verfärben sich livide, dunkelblau, die Thiere sind todt.

Bei etwas kleineren Dosen steigt die Respiration, nachdem sie bis auf 9 Respirationsbewegungen in der Minute gesunken, wieder an, die Reflexerregbarkeit stellt sich wieder ein, die Hühner fangen an sich spontan zu bewegen, heben sich auf die Kniee, erheben sich schliess-

ganz so wie bei den Versuchen an Katzen, um dieselben energischen Wirkungen per os zu erzielen, wie bei der subcutanen Injection, die doppelte Quantität per os geben.

### Wirkungsbild.

Nach der Darreichung des Alkaloides beginnen die Mäuse zu zittern, unruhig zu werden, ihre Bewegungen werden unsicher, plump; es zeigt sich, dass bald die hinteren, bald die vorderen Extremitäten zuerst gelähmt werden. Nachdem die Thiere noch einige taumelnde, wankende Bewegungen gemacht, fallen sie auf die Seite, leichte Convulsionen stellen sich ein, die Pupillen werden sehr weit. Nachdem die Mäuse noch ein Paar Mal schwach auf Reize reagirt, werden sie ganz reactionslos, sind vollständig gelähmt. Die Respiration, anfangs stark beschleunigt, setzt bald aus. Bei sogleich vorgenommener Section findet man das Herz sich noch contrahirend, im Laufe von 2—3 Minuten, nach dem Stillstand der Respiration, steht auch das Herz still. Was die Gaben anbelangt, die, nach den von mir angestellten Versuchen, die Mäuse noch vertragen, oder bei denen sie zu Grunde gehen, so ergab sich Folgendes.

#### Per os.

Maus 11 Grm. schwer — 0,0005 Grm. Lycaconitin — keine Wirkung.

Maus 14 Grm. schwer — 0,001 Grm. Lycaconitin — Unruhe, Zittern, schwerfällige Bewegungen Intoxicat. 25 M.

Maus 12 Grm. schwer — 0,002 Grm. Lycaconitin — Unruhe, Zittern, Convulsionen, Lähmung, Tod; Intoxicat. 17 M.

Maus 15,5 Grm. schwer — 0,003 Grm. Lycaconitin — ebendieselben Erscheinungen Intoxicat. 7 M.

#### Subcutan.

Maus 13 Grm. schwer — 0,000125 Grm. Lycaconitin — keine Wirkung.

Maus 17 Grm. schwer — 0,00025 Grm. Lycaconitin — Unruhe, Zittern. Intoxicationsdauer 13 M.

Maus 15 Grm. schwer — 0,0005 Grm. Lycaconitin — Un-

ruhe, Zittern, vorübergehende Lähmungserscheinungen, Intoxicationsdauer 27 M.

Maus 15 Grm. schwer — 0,001 Grm. Lycaconitin — Zittern, Convulsionen, Lähmung, Tod. Intoxicationsdauer 4 Minuten.

Sonst lässt sich zu dem schon Gesagten nichts hinzufügen, es gehen selbstverständlich die Mäuse durch Erstickung, in Folge der Lähmung, zu Grunde,

### Versuche an Hühnern.

Hühner, die bekanntlich ziemlich immun gegen die Wirkung mancher Alkaloide sind, vertragen das Lycaconitin weniger gut; sie gehen bei subcutaner Injection desselben in verhältnissmässig kurzer Zeit, und bei ziemlich kleinen Gaben zu Grunde. Fassen wir die sich dabei ergebenden Erscheinungen zusammen, so bekommen wir folgendes Wirkungsbild.

Einige Minuten nach den subcutanen Injectionen wird der Gang der Hühner eigenthümlich verändert. Sie heben die Füße sehr hoch, setzen sie stampfend und unsicher auf den Boden, der Gang wird ähnlich dem der Tabetiker. Sie wanken, taumeln, bleiben mit herabhängenden Flügeln, geschlossenen Augen stehen, um nach einiger Zeit zuerst in die Kniee zu sinken und beim Versuche sich aufzurichten, auf die Seite zu fallen und liegen zu bleiben. Nach einigen Flügelschlägen, nach einigen leichtern und schwerern Zuckungen und Convulsionen in den Extremitäten und an dem Rumpfe, werden die Hühner reactionslos und liegen mit ad maximum dilatirten Pupillen wie todt da. Wie die Respiration anfangs beschaffen, lässt sich nicht beobachten, gegen das Ende des Versuches ist sie sehr verlangsamt; die Respirationsbewegungen nehmen constant an Zahl ab und schliesslich bleiben sie ganz aus. Der Kamm und die Lappen der Hühner verfärben sich livide, dunkelblau, die Thiere sind todt.

Bei etwas kleineren Dosen steigt die Respiration, nachdem sie bis auf 9 Respirationsbewegungen in der Minute gesunken, wieder an, die Reflexerregbarkeit stellt sich wieder ein, die Hühner fangen an sich spontan zu bewegen, heben sich auf die Kniee, erheben sich schliess-

lich ganz, um dann Stunden lang, wie schlafend, unbeweglich dazustehen. Allmählich fangen sie an zu gehen, anfangs unsicher und schwerfällig, öffnen die Augen, die bis hiezu noch stets geschlossen waren und erholen sich langsam ganz.

Was die Gaben anbelangt, welche Hühner nach meinen Versuchen vertragen konnten, oder bei welchen sie umkamen, ergab sich Folgendes:

- Hahn 1600 grm. schwer, subcut. 0,01 grm. Lycaconitin zeigt keine Wirkung.
- Hahn 1450 grm. schwer, subcut. 0,02 grm. Lycaconitin, gelähmt in 19 Minuten — steht wieder aufrecht nach 1 St. 20 Min.
- Hahn 1300 grm. schwer, subcut. 0,03 grm. Lycaconitin, gelähmt in 13 Min. — steht wieder aufrecht nach 2 St. 5 Min.
- Hahn 1550 grm. schwer, subcut. 0,04 grm. Lycaconitin, gelähmt in 15 Min. — todt.
- Hahn 1700 grm. schwer, subcut. 0,05 grm. Lycaconitin, gelähmt in 17 Min. — todt.
- Hahn 1630 grm. schwer, subcut. 0,1 grm. Lycaconitin, gelähmt in 6 Min. — todt.

### Versuche an Regenwürmern.

Die Untersuchungen Krukenberg's<sup>1)</sup> über die Wirkung des Curare an Blutegeln, angestellt um die Wirkung desselben auf die Würmer kennen zu lernen, veranlassten mich die Wirkung des Lycaconitin an Regenwürmern selbst zu prüfen. Bei der Bepinselung derselben mit einer wässrigen Lösung salpetersauren Lycaconitins (1 : 200), zeigte sich, dass es immer im Laufe von mehreren Tagen vielfach wiederholter Bepinselungen bedurfte, ehe die Thiere ihrer Motilität beraubt werden konnten.

Nach dieser Frist waren sie schlaff, vollständig gelähmt, bei angewandten Reizen reagierten die Muskeln, Bewegungen konnten weder bei angewandten Reizen, noch spontan ausgeführt werden. In diesem Zustande verharr-

ten die Regenwürmer mehrere Tage und dann erst erhielten sie ihre Motilität wieder.

Bei subcutaner Injection von 0,001—0,005 grm. salpetersauren Lycaconitins waren die Regenwürmer im Laufe von 2—5 Minuten vollständig gelähmt, es reagierten nur die Muskeln selbst. Bewegungslos daliegend, schollen sie allmählig etwas an, gingen im Laufe von 2—3 Tagen zu Grunde, ohne ihre Motilität wiedererlangt zu haben. Das Resultat dieser Versuche stimmt mit denen Krukenberg's an Blutegeln ziemlich überein. Es zeigt sich, dass das Lycaconitin von der äusseren Haut der Würmer nur sehr langsam aufgenommen wird, dass es aber, falls erst einmal die Aufnahme in's Körpergewebe stattgefunden hat, einer längeren Zeit bedarf, ehe das Gift herausgeschafft wird.

Der Unterschied besteht nur darin, dass Blutegel selbst sich nach subcutaner Injection (0,002 grm. Curare) nach mehreren Tagen erholen. Regenwürmer aber bei dieser Art der Darreichung des Lycaconitin nach mehreren Tagen zu Grunde gehen.

1) Dr. C. F. R. W. Krukenberg. Vergleichende physiologische Studien. Erste Abth., pg. 110. Heidelberg 1880.

## Forensich-chemischer Theil.

### Verhalten des Lycaconitin gegen Ausschüttelungsflüssigkeiten und Reagentien.

In 50 Ccm. Wasser wird 0,5 grm. Lycaconitin durch Hinzuträufeln von 5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure (1:8) gelöst. Von dieser 1% haltenden Lösung werden 5 Ccm. (0,05 grm. Lycaconitin) mit 95 Ccm. Wasser verdünnt, mit 5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure angesäuert und successive mit je  $\frac{1}{3}$  ihrer Menge Petroläther, Benzin und Chloroform ausgeschüttelt. Von den Ausschüttelungsflüssigkeiten werden je 5 Ccm. auf Uherschälchen verdunstet, der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure gelöst und die Reactionen, die in der Einleitung angegeben worden, angestellt. Hierbei ergibt sich, dass in den Petroläther vom Alcaloide nichts, ins Benzin nur sehr geringe Spuren, ins Chloroform bedeutende Quantitäten übergegangen sind.

Wiederum wurden von der 1% wässrigen Lycaconitinlösung 5 Ccm. mit 95 Ccm. Wasser versetzt, sie wurden durch Hinzuträufeln von 5 Tropfen Ammoniak alcalisch gemacht und unter denselben Verhältnissen ebenfalls mit Petroläther, Benzin und Chloroform ausgeschüttelt und, wie schon vorhin beschrieben, die Reactionen angestellt. Auch hier ergibt es sich, dass in den Petroläther vom Lycaconitin nichts, ins Benzin und ins Chloroform bedeutende Quantitäten übergegangen sind.

Diese Befunde konnten nur mit den Gruppenreagentien unter diesen besonders mit dem Kaliumquecksilberjodid, Goldchlorid, Brombromkalium, Gerbsäure, Cadmiumjodid und Phosphormolybdänsäure, eruiert werden, die Farbenreactionen liessen hierbei ganz im Stich. Bei weiterem Probiren der Farbenreactionen auf ihre Brauchbarkeit für die vorliegende Arbeit, ergab sich, dass zum Zustandekommen derselben verhältnissmässig grosse Quantitäten in grosser Reinheit erforderlich sind, so dass sie für die

Zwecke dieser Arbeit sich als nicht wohl verwerthbar erwiesen.

Bei der Prüfung der vorhin genannten Gruppenreagentien auf die Intensität ihrer Reaction ergab sich, dass man aus Lycaconitinlösung bei 0,0001 grm. in einem Tropfen schwefelsäurehaltigen Wassers einen sehr starken Niederschlag, bei 0,00005 grm. einen deutlichen Niederschlag, ja bei 0,00002 grm. noch eine Trübung erhalten kann.

Da das Lycaconitin aus sauren und alkalischen Lösungen in Petroläther garnicht übergeht, so wird die Ausschüttelung aus saurer Lösung mit Petroläther fernerhin nur dazu benutzt werden, um etwaige Verunreinigungen, die bekanntlich theilweise vom Petroläther aufgenommen werden, zu entfernen. Ferner hat sich ergeben, dass sich das Lycaconitin durch Benzin aus sauren Lösungen in Spuren, aus alkalischen Lösungen in bedeutenden Quantitäten, durch Chloroform aus beiden Lösungen in bedeutenden Mengen ausschütteln lässt. Nach den Erfahrungen Prof. Dragendorff's<sup>1)</sup> aber sind die Ausschüttelungsergebnisse mit Chloroform nicht so zuverlässig, wie die mit Benzin, so dass für meine spätern Untersuchungen das Lycaconitin selbst stets aus alcalischen Lösungen durch Benzin ausgeschüttelt werden wird.

### Vorversuche mit Harn, Blut und Speisebrei.

#### H a r n.

Zu drei Portionen Harn von je 100 Ccm. werden die resp. Mengen von 0,01, 0,05 und 0,001 grm. Lycaconitin gethan. Eine vierte Portion bleibt des Controllversuches wegen alcaloidfrei. Nachdem diese Portionen angesäuert, mit Petroläther, dann alcalisch gemacht, mit Benzin ausgeschüttelt worden (wie und unter welchen Verhältnissen, setze ich nach dem im vorigen Abschnitte Gesagten als bekannt voraus), werden die Reactionen angestellt.

Resultat der Analyse: In Portion I, II und III lässt sich das Lycaconitin durch die genannten Gruppenreagentien gut nachweisen, Portion IV giebt keine Reaction.

1) Dragendorff, Ermittlung der Gifte. St. Petersburg 1876.

### Blut.

Zu drei Portionen frischen Rinderblutes von je 100 Ccm. werden die oben erwähnten resp. Mengen Lycaconitin und je 10 Tropfen verd. Schwefelsäure gethan, eine 4. Portion wird wieder alcaloidfrei gelassen. Nachdem die Mischung durchgeschüttelt, bleibt sie 12 St. bei Zimmertemperatur stehen, wird hierauf mit je 300 Ccm. Alcohol (86°) versetzt, durchgeschüttelt und auf 24 St. in die Kälte gestellt, hierauf colirt, die Colatur filtrirt und auf dem Wasserbade, um den Alcohol zu verjagen, bis auf ein Drittel ihrer ursprünglichen Menge eingedampft. Der Rest wird filtrirt, dann angesäuert, mit Petroläther, zum Schluss alcalisch mit Benzin ausgeschüttelt und zur Reaction vorbereitet.

Resultat der Analyse: Portion I zeigt einen starken, Portion II einen deutlichen, Portion III einen schwachen, Portion IV keinen Niederschlag.

### Speisebrei.

Es werden 30 grm. fein gehackten, gebratenen Fleisches, Sauerkohl, Kartoffeln und verriebenes Grobbröd mit 500 Ccm. Wasser tüchtig durchgeschüttelt und auf kurze Zeit in die Wärme gestellt. Hierauf werden 0,1 grm., in Wasser gelöster Diastase hinzugethan und das Gemenge auf 6 Stunden einer Temperatur von 35—40° C. ausgesetzt. Schliesslich werden noch 4 Ccm. 20-fachen Witte'schen Pepsinweins und 8 Ccm. verdünnter Salzsäure (33 %) zugesetzt und nochmals das Gemenge auf mehrere Stunden in die schon bezeichnete Temperatur gebracht. Nach Ablauf dieser Zeit sind Portionen zu je 100 Ccm. abgetheilt, dann dieselben mit den schon bezeichneten Mengen Lycaconitin zersetzt, die vierte Portion wird wieder alcaloidfrei gelassen. Nachdem diese Mischungen denselben Prozeduren, wie das Blut unterworfen, ergibt sich

Resultat der Analyse: Portion I giebt einen sehr starken, Portion II einen starken, Portion III einen deutlichen, Portion IV keinen Niederschlag.

### Vorversuche mit gefaulten Flüssigkeiten.

Um zu eruiren ob das Lycaconitin im gefaulten Harn, Blute und Speisebrei noch nachzuweisen ist, wurden je

3 Portionen zu je 100 Ccm. dieser Flüssigkeiten abgetheilt. Von diesen wurden je 2 Port. mit je 0,01 und 0,001 grm. Lycaconitin versetzt, die 3. Port. alcaloidfrei gelassen, in leicht verkorkten Flaschen einer 7 1/2 wöchentlichen Fäulniss bei Zimmertemperatur unterworfen und hierauf die Untersuchung in der schon bekannten Art und Weise vorgenommen.

### Resultat der Analyse.

- 1) Im Harn zeigte die Port. I. einen sehr starken, die Port. II. einen guten Niederschlag.
- 2) Im Blute ergab sich derselbe Befund.
- 3) Im Speisebrei zeigte die I. Port. denselben Befund, wie beim Harn und Blut, die II. Port. einen noch stärkern Niederschlag.

Die Port. III zeigte in keinem der drei Fälle, weder eine Trübung, noch einen Niederschlag.

### Versuche an Thieren.

- A. Die Lösungen des Lycaconitins werden vermittelst der Schlundsonde den Katzen beigebracht.

Um die Organe der Versuchsthiere auf ihren Gehalt an Lycaconitin untersuchen zu können, werden Blut, Herz und Lunge, Leber, Gallenblase, Milz, Nieren, Blase, Magen, Dünndarm und Dickdarm nach der Section zerkleinert, mit Wasser versetzt, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und dann wie das Blut in den Vorversuchen behandelt. Herz, Blut, Lungen werden stets zusammen in eine Flasche gethan und bei dem Resultat der Analyse unter der Bezeichnung Blut erwähnt. Bei den folgenden Versuchen werden stets dieselben Organe zur Ausschüttelung aufgehoben und stets in derselben Art und Weise behandelt.

### Versuch I.

15. III 84. Kater 2500 grm. schwer, erhält um 9 h. 52 m. 0,1 grm. in wässriger Lycaconitinlösung. Der Tod tritt ein nach 26 Minuten.

Resultat der Analyse: Magen zeigt einen sehr starken Niederschlag; Blut schwachen; Leber, Gallenblase, Dünndarm, Blase (war gefüllt) einen recht guten Niederschlag; Milz, Dickdarm, Nieren spurenweise Niederschläge.

**Versuch II.**

10. IV 84. Kater 3700 grm. schwer, erhält um 4 h. 35 m. 0,075 grm, in wässriger Lycaconitinlösung. Strangulirt um 8 h. 30 m.

Resultat der Analyse: Der Magen zeigt einen sehr starken; Blut, Leber, Dünndarm, Blase einen starken; Gallenblase, Dickdarm, Milz, Nieren Spuren eines Niederschlages.

**Versuch III.**

11. IV 84. Kater 3500 grm. bekommt um 6 h. 28 m. 0,05 grm. in wässriger Lycaconitinlösung. 12. IV. 11 h. Vormittags wird er strangulirt. Vorher um 10 h. 45 m. lässt er 15 Ccm. Urin.

Resultat der Analyse: Magen, Blut, Milz zeigen keine Trübung und keinen Niederschlag; Leber einen starken; Blase, Dickdarm einen sehr starken; Galle, Dünndarm, Nieren Spuren eines Niederschlages. Der Urin giebt einen recht guten Niederschlag.

**Versuch IV.**

17. IV 84. Es wird nach einer Gabe von 0,05 grm. in wässriger Lycaconitinlösung der Kater nach 12 Stunden strangulirt und nur der Magen ausgeschüttelt.

Resultat der Analyse: Im Magen Trübung und Spuren eines Niederschlages.

**Versuch V.**

5. IV 84. Kater 2600 grm. schwer, erhält um 12 h. 22 m. Mittags 0,025 grm. in wässriger Lycaconitinlösung. Die Excremente des Versuchstieres wurden stets so lange untersucht, bis eine oder zwei Portionen, sowohl des Harnes, als der Faeces, keine Niederschläge mehr gaben.

Analyse der Excremente: Harn nach 24 Stunden zeigt einen deutlichen, Harn nach 46 Stunden eben noch deutlichen Niederschlag. Faeces nach 48 Stunden einen starken Niederschlag.

**Versuch VI.**

5. IV. 84. Kater 3700 grm. schwer, erhält um 4<sup>h</sup> 30 m. Nachmittags 0,025 grmm. in wässriger Lycaconitinlösung.

Analyse der Excremente: Harn nach 21 Stunden zeigt einen sehr starken, nach 42 Stunden eben deutlichen Niederschlag. Nach 49 Stunden zeigt der Harn Spuren eines Niederschlages.

Faeces nach 52 St. zeigen einen starken Niederschl.

**Versuch VII.**

23. II. 84. Kater 3700 grmm. schwer, bekommt 4 h. 57 m. Nachmittags 0,05 grm. in wässr. Lycacon.

Analyse der Excremente: Der Harn nach 12 St. zeigt einen äusserst starken, käsigen, nach 50 St. sehr geringen Niederschl., Faeces nach 50 St. sehr starken Niederschlag.

**Versuch VIII.**

4. IV 84. Kater 2190 grmm. schwer, bekommt um 5 h. Nachmittags 0,05 grmm. wässr. Lycaconitinlösung.

Analyse der Excremente: Harn nach 13 St. giebt einen käsigen, Harn nach 19 St. deutlichen, nach 47 St. einen eben sichtbaren Niederschl. Faeces nach 49 St. käsigen, Faeces 38 St. einen guten, nach 50 St. Spuren eines Niederschlages.

**Versuch IX.**

1. III. 84. Kater 3700 grm. schwer, bekommt um 12 h. 7 M. Mittags 0,1 grm. in wässr. Lycaconitinlösung.

Analyse der Excremente: Harn nach 14 St zeigt einen käsigen, Harn nach 29 St. schwachen, Harn nach 52 St. sehr starken; Harn nach 63 St. geringen Niederschl.

Faeces nach 52 St. sehr guten, Faeces nach 103 St. Spuren eines Niederschlages.

B. Die Lösungen des Lycaconitins werden mit der Pravaz'schen Spritze subcutan injicirt.

**Versuch I.**

9. IV. 88. Schwangere Katze 2100 grm. schwer, bekommt um 9 h. 55 m. Morgens 0,025 grm. in wässriger Lycaconitinlösung.

Ganz wie bei den Versuchen per os werden auch hier nach der Section die Organe behandelt. Herz, Blut, Lun-

gen werden zusammengethan und bei der Erwähnung der Resultate der Analysen mit „Blut“ bezeichnet werden.

Resultat der Analyse: Blut, Leber zeigen guten; Magen, Dünndarm, Nieren deutlichen Niederschlag. Uterus (4 Föten enthaltend) Spuren eines Niederschlages, Galle, Dickdarm, Milz, Blase (leer und vollständig contrahirt) keinen Niederschlag.

#### Versuch II.

1. III. 84 Kater 3400 grm. schwer, bekommt um 3 h. 52 m. Mittags 0,1 grm. in wässr. Lycaconitinlösung. Um 4 h. 15 m. ist er todt. (nach 23 m.) Fünfzehn Minuten nach dem Tode entleeren sich 67 Ccm. Urin.

Resultat der Analyse: Blut zeigt einen deutlichen, Leber sehr starken, Nieren einen guten, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Milz schwachen, Blase (leer) keinen Niederschlag. Der nach dem Tode gelassene Urin giebt einen guten Niederschlag.

#### Versuch III.

9. IV. 84. Kater 3150 grm. schwer, bekommt um 10 Uhr Vormittags 0,05 grm. in wässr. Lycaconitinlösung. Um 10 U. 32 M. ist er todt. (nach 32 Min.)

Resultat der Analyse: Blut, Leber, Dünndarm zeigen einen sehr guten; Nieren, Blase guten; Galle Dickdarm, Magen deutlichen Niederschlag. Milz Spuren eines Niederschlages.

#### Versuch IV.

16. IV. 84 Kater 2600 grm. schwer, bekommt um 3 h. 29 m. Mittags 0,01 grm. in wässr. Lycaconitinlösung.

Analyse der Excremente: Harn nach 18 Stunden zeigt recht guten; Faeces nach etwa 50 Stunden schwachen, nach 58 Stunden starken Niederschlag.

#### Versuch V.

7. V. 84. Kater 3400 grm. schwer, bekommt um 5 h. 43 m. Nachmittags 0,025 grm. in wässr. Lycaconitinlösung.

Analyse der Excremente: Harn nach 10 Stunden zeigt einen starken, Faeces nach 14 Stunden auch einen guten Niederschlag.

#### Versuch VI.

4. IV. 84. Kater 4800 grm. schwer, bekommt um 5 h. Nachmittags 0,05 grm. in wässr. Lycaconitinlösung.

Analyse der Excremente: Harn nach 11 Stunden zeigt käsigen, Harn nach 30 Stunden, Harn nach 36 Stunden guten Niederschlag. Faeces nach etwa 78 Stunden starken Niederschlag.

#### Versuch VII.

16. IV. 84 Kater 4200 grm. schwer bekommt um 3 h. 25 m. Nachmittags 0,05 grm. in wässr. Lycaconitinlösung, lässt Harn 10 Minuten nach erfolgter Lähmung, vor der Tracheotomie, dann nach 2 St., nach 16 St., nach 29 St.

Analyse der Excremente: der nach 10 Minuten gelassene Harn zeigt keinen, der nach 2 St. gelassene einem starken, der nach 16 St. einen käsigen und der nach 29 St. einen geringen Niederschlag. Faeces nach 52 St. zeigen einen recht guten Niederschlag.

#### Versuche um das Lycaconitin in gefaulten Organen nachzuweisen.

21. III. 84. Kater 3300 grm. schwer bekommt intravenös 0,025 salpetersauren, neutral reagirenden Lycaconitins und später 0,2 grm. Lycaconitin. Nach erfolgter Tracheotomie wird die künstliche Respiration 1 Stunde 45 Minuten lang unterhalten. Nach der Section werden die Organe zerkleinert, mit Wasser versetzt, in leicht verkorkten Flaschen, bei Zimmertemperatur zum Faulen aufgestellt. Am 25. IV wurde die Untersuchung vorgenommen. Zu den Reactionen wurden auf Uhrschaalen bedeutend grössere Quantitäten der Ausschüttelungsflüssigkeit, wie bisher, verdunstet.

Resultat der Analyse: Leber, Dünndarm, Nieren, Blase geben einen sehr bedeutenden Niederschlag, Blut, Galle, Dickdarm, Milz nur eine Trübung keinen Niederschlag.

## Resumé.

Das Lycaconitin wird bei der Darreichung per os von Seiten des Magens unvollständig resorbirt. Was von demselben aber ins Blut gelangt, wird theilweise rasch durch die Nieren, theilweise auch den Darm ausgeschieden. Der Theil des Lycaconitins der längere Zeit der Einwirkung der Körperflüssigkeiten unterliegt, erleidet wohl eine solche Veränderung, dass er späterhin, bei der Aufnahme ins Blut, nicht mehr giftig zu wirken im Stande ist.

Bei subcutaner Injection wird das Lycaconitin sehr rasch ins Blut aufgenommen und zum Theil auch wieder rasch durch die Nieren und den Darm ausgeschieden. In der Leber scheinen in beiden Fällen sich grössere Quantitäten des Alcaloids aufzuspeichern, um von dort zum Theil in den Darm secernirt zu werden. Die Schleimhäute werden durch das Lycaconitin, im Gegensatz zum Aconitin, nicht alterirt. Bei beiden Arten der Darreichung wirkt es verstopfend, da erst nach längerem Zeitraum Stahlgang, in stets harter und fester Form erfolgt.



## THESEN.

- 1) Das Lycaconitin ist ein dem Curare ähnlich wirkendes, energisches Gift.
- 2) Zu therapeutischen Zwecken ist das Lycaconitin nicht zu verwerthen.
- 3) Bei acuter Gonorrhoe sind täglich mehrmalige Einreibungen mit grauer Salbe äusserlich im Verlaufe der Urethra anzuempfehlen.
- 4) Den Wehrpflichtscommissionen müsste es zur Pflicht gemacht werden, diejenigen, die an acutem Trachom leiden, auf ein Jahr zurückzustellen.
- 5) Es ist ein Vorurtheil, dass Säuglingen überhaupt nicht Medicamente in Pillenform zu verschreiben sind.
- 6) Bei pharmacologischen Versuchen an Katzen ist darauf zu achten, dass frische Milch auf dieselben im hohen Grade abführend wirkt.

