

122,848^a

140

Untersuchungen
über
Apocodein
und
Vergleich der Wirkungen dieses Alkaloides
mit denen des
Apomorphin.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctors der Medicin
verfasst und mit Bewilligung
Einer Hochverordneten medicinischen Facultät der Kaiser-
lichen Universität zu Jurjew (Dorpat)
zur öffentlichen Verteidigung bestimmt
von
Gerhard Meder.

Ordentliche Opponenten:
Pros. Dr. V. Schmidt. — Prof. Dr. W. v. Tschisch. — Prof. Dr. R. Kobert.

— ❁ ❁ ❁ —
Jurjew (Dorpat).
Druck von C. Mattiesen.
1895.



122.8.22

Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго факультета Им-
ператорскаго Юрьевскаго Университета.

Юрьевъ, 27-го октября 1895 г.

№ 780.

Декань: С. Васильевъ.

Meiner Mutter
in Dankbarkeit

gewidmet.

D 135 133

An dieser Stelle sei es mir gestattet, allen meinen gewesenen Lehrern dieser Hochschule meinen Dank zu sagen, insbesondere Herrn Prof. Dr. Kobert, von dem ich dieses Thema erhalten und der mir mit manchem freundlichen Wink bei Bearbeitung desselben zur Seite gestanden.

Auch Herrn Dr. Tiling bitte ich meinen Dank entgegenzunehmen für die unter seiner Leitung verbrachte Assistentenzeit und die mir dabei gebotene wissenschaftliche Anregung.

I. Historisches über das Apocodein.

In den Annalen der Chemie und Pharmacie erschien im Jahre 1871 eine Mitteilung von A. Matthiessen und W. Burnside über die Herstellung eines neuen Stoffes, welchen sie Apocodein benannten. In diesem Artikel heisst es: „Bei Versuchen das Apomorphin nach einem wohlfeilen Verfahren darzustellen, erhitzten Herr Mayer und der eine von uns Morphin mit Chlorzink, um zu sehen, ob nicht durch dieses Reagens die Elemente des Wassers zum Austreten gebracht werden können. Da auf diese Art Apomorphin erhalten wurde, so erschien es als möglich, dass durch eine ähnliche Reaction auch das Apocodein, d. i. Codein minus den Elementen des Wassers dargestellt werden könne. Bei Ausführung des Versuches wurde eine neue Base erhalten, welche sich bei der Analyse als Apocodein auswies.

„Wenn chlorwasserstoffsäures Codein mit einem Ueberschuss einer concentrirten Lösung von Chlorzink etwa 15 Minuten lang auf eine zwischen 170° und 180° C. liegende Temperatur erhitzt wird, tritt die Zersetzung ein; bei dem Abkühlen scheidet sich eine gelblichbraune theerige Masse aus der Flüssigkeit aus, welche nach weiterem

Erkalten zu dünnen Fäden ausgezogen und so fast frei von dem überschüssigen Chlorzink erhalten werden kann. Diese amorphe seideartige Masse ist fast reines chlorwasserstoffsaures Apocodein. Zur Darstellung der Base im reinen Zustand aus dieser Substanz wurde das folgende Verfahren angewendet.

„Das chlorwasserstoffsaure Salz wurde in heissem Wasser gelöst und durch Chlorwasserstoffsäure wieder gefällt. Die Flüssigkeit mit dem ausgeschiedenen Salz wurde erkalten gelassen und das ausgeschiedene nach dem Erstarren von der sauren Lösung getrennt. Dieses Lösen und Wiederausfällen mittelst Chlorwasserstoffsäure wurde mehrmals wiederholt und das chlorwasserstoffsaure Salz zuletzt in Wasser gelöst, mit kohlenurem Natrium gefällt und die Base mittelst Aether ausgezogen. Bei dem Verdampfen der aetherischen Lösung hinterblieb die Base als eine amorphe gummiartige rötliche Masse; diese wurde gepulvert und im Wasserbade getrocknet. Bei der Analyse der bei 100° getrockneten Substanz wurden Zahlen erhalten, welche der Formel $C_{18}H_{19}NO_2$ entsprechen.“

Der erste Forscher, der sich an die Untersuchung der physiologischen Wirkung des Apocodein machte, war Dr. J. Wickham Legg in London. Nach seinen Angaben bewirkte Apocodein bei Hunden in der Gabe von 6—18 cg subcutan gegeben Erbrechen. In Gaben von 24—30 cg erfolgte etwa binnen 24 Stunden der Tod. Leider hat er uns in seiner Mitteilung das Gewicht der benutzten Tiere verschwiegen. An der Einspritzungsstelle entstanden nach seinem Referat stets Abscesse. Er rät davon ab, das Mittel in die Praxis einzuführen, da es bei Gesunden nicht einmal in Gaben von 12 cg eine bemerkbare Wirkung zeigt.

Dr. Jsaak Ott hat beobachtet, dass Apocodein Erbrechen, Coma und Tod hervorbringen.

Im Jahre 1893 untersuchte L. Guinard das Mittel und kam zu folgenden Resultaten. Vor allen Dingen widerlegte er die Behauptung der früheren Forscher, dass Apocodein Erbrechen hervorrufe. Er, wie auch Fröhner, nehmen an, dass, wo Apocodein Uebelkeit verursacht habe, dieses wahrscheinlich nur durch Verunreinigung mit Apomorphin geschehen sei. Ferner hat er beobachtet, dass Hunde nach Gaben von 0,002—0,048 pro kg salzsauren Apocodeins intravenös gegeben sofort die Erscheinungen heftigster nervöser Aufregung mit starken Convulsionen zeigen. Gleichzeitig tritt nach seinen Angaben Beschleunigung des Herzschlages, des Athmens und Erhöhung der Temperatur ein. Die gleichen Wirkungen traten nach ihm auf, falls die Tiere 0,05—0,06 pro kg subcutan erhielten. Bei noch kleineren Gaben wirkt das Apocodein nach seiner Meinung beruhigend. Er glaubt, dass das Apocodein sehr schnell ausgeschieden werde und zwar hauptsächlich durch die Nieren, führt aber dafür keine eigentlichen Beweise an. Als erste Folge einer beruhigenden Gabe, d. h. einer geringen Gabe von Apocodein erscheine stets eine kurzdauernde Beschleunigung der Herzthätigkeit mit leichter Verstärkung der arteriellen Spannung, wogegen während des Schlafes die Herzthätigkeit etwas verlangsamt und die Gefäßspannung etwas unter normal sei. Die Verlangsamung des Herzens ist nicht begleitet von einer Veränderung des Rhythmus. Diese Wirkung auf das Herz sei centralen Ursprunges, denn wurden die vagi während des Apocodeinschlafes durchschnitten, so trat eine Beschleunigung

der Herzschläge ein: Die Verminderung des vasculären Druckes scheint weit mehr von der beträchtlichen Verzögerung der Herzthätigkeit, als von einer activen Gefässerweiterung herzurühren. Während der Schlafwirkung zeige sich eine Herabsetzung der Temperatur, welche zwischen 1,8 und 2 Grad schwankt. Diese Abkühlung hat wahrscheinlich ihren Grund in dem Ruhen der Muskelthätigkeit, sowie in der Herabsetzung der Herzthätigkeit, des Athmens und des Gasaustausches. Zu den ferneren Beobachtungen Guinards gehören noch folgende. Er will unter dem Einfluss des Apocodein eine Verminderung des intrapulmonären und intraorganischen Gaswechsels beobachtet haben, die sich kund giebt 1) durch die Verminderung der Kohlensäure und Vermehrung des Sauerstoffs in der ausgeathmeten Luft, 2) dadurch, dass in den Gasen des Blutes der Sauerstoff und die Kohlensäure beide vermehrt sind, aber die Kohlensäure in einem höheren Grade, als der Sauerstoff. Nach seinen Beobachtungen bewirkt das Apocodein stets eine Ueberabsonderung von Speichel, Galle, pancreatischem Saft, Darmsaft und den Säften der meisten Schleimdrüsen. Diese Wirkungen sind centralen Ursprungs und entstehen nicht durch einen eigentümlichen Einfluss der Arznei auf die peripherischen Elemente, insbesondere nicht auf die Drüsen-elemente. Ferner wird nach seinen Angaben die Darmperistaltik durch das Apocodein sehr bethätigt und diese functionelle Veränderung scheint hervorgerufen zu werden durch einen auf die sympathischen Ganglienzellen ausgeübten Reiz. Die durch das Apocodein herbeigeführten Veränderungen geschehen nach seiner Meinung durch primäre Beeinflussung des Nervensystems; zunächst wird das Gehirn ergriffen, dann kommen gleich-

mässig die anderen Centraltheile heran. Diese Wirkungen sind deprimierend, wenn die Gabe mässig ist; deprimierend, dann convulsiv, wenn die Gabe stark ist, aber langsam eingeführt wird; endlich gleich zu Anfang convulsiv, wenn sie schnell in den Organismus gelangt. Die convulsive Wirkung des Apocodein ist begleitet von einer Empfindungs- und Bewegungsparalyse, welche sich auf alle Teile des Nervensystems erstreckt. Ferner ist, nach dem gleichen Forscher, das Apocodein als Adjuvans der Anaesthetica zu benutzen. Beim Schlaf durch Apocodein ist die Pupille nur wenig verändert, man beobachtet kaum eine leichte Verengerung. Im convulsiven Stadium erweitert sie sich, besonders, wenn die Gabe giftig war; die Erweiterung geht dann bis auf's Maximum, wie Guinard am Hunde, besonders aber an der Katze wahrnahm. Die Katzen zeigen gegen die deprimierende Wirkung des Apocodeins auf das Gehirn denselben Widerstand, wie gegen die schlafmachende des Morphinum; bei ihnen wirkt das Mittel stets aufregend, befördert starke Secretionen, bis der Tod im tetanischen Zustand erfolgt.

Fröhner teilt einige Tierversuche mit Apocodein mit. Ein 335 kg schweres Pferd zeigte nach der subcutanen Injection von 0,5 Apocodeinum hydrochloricum keinerlei Veränderungen; 1,0 Apocodein hatte nach 10 Minuten deutliche Lecksucht und Nagesucht zur Folge; 2,0 Apocodein erzeugte dieselben lecksüchtigen Erscheinungen, sowie vorübergehende Mattigkeit. Sonstige Veränderungen im Befinden des Pferdes liessen sich nicht nachweisen.

Ein 7 $\frac{1}{2}$ kg schwerer Hund erhielt von Fröhner zuerst 0,025, sodann 0,05 Apocodeinum hydrochloricum subcutan, ohne irgendwie darauf zu reagieren. Nach der

Injection von 0,25 Apocodein zeigte der Hund zuerst leckende Bewegungen mit der Zunge und sodann nach Ablauf von 20 Minuten Mattigkeit und Schläfrigkeit. Nach der Injection von 0,5 Apocodein (ca. 6,6 cg pro kg) begann der Hund ebenfalls wieder zunächst zu lecken, hierauf verfiel er in einen schlafartigen Zustand, welcher 24 Stunden anhielt und grosse Aehnlichkeit mit einer Morphiumnarkose zeigte; böse Nachwirkungen waren nicht zu verzeichnen. Fröhner glaubt die Beobachtung gemacht zu haben, dass das Apocodein in sehr grossen Dosen beim Hund als Narcoticum, ähnlich wie Morphium, wirke.

W. Murrel hat das Apocodein in mehreren Fällen von chronischer Bronchitis angewandt und fand, dass es sowohl innerlich, als auch subcutan verabreicht ein kräftiges Expectorans ist, das, ohne unangenehme Nebenerscheinungen zu verursachen, längere Zeit gegeben werden kann. Die subcutane Injection erzeugt nur geringe, lokale Reizwirkung. Er verordnet das Präparat innerlich in der Dosis von 0,18—0,24 pro die; subcutan injizierte er 0,5—1,125 ccm einer 2-procentigen wässrigen Lösung.

Dujardin Beaumetz empfahl Apocodein als Emeticum bei Croup und Keuchhusten statt Apomorphin.

II. Chemisches über Apocodein.

Was die Darstellungsweise des Apocodein anbetrifft, so ist dieselbe im historischen Teile dieser Arbeit bereits geschildert. Die zu dieser Arbeit benutzten Präparate waren von Merck in Darmstadt und zwar das reine Apocodein und das Apocodeinum hydrochloricum. Beide Präparate sind amorphe, braune Pulver, von denen die Base in Wasser fast unlöslich ist, während das Salz sich recht leicht in Wasser löst. Um die Base im Wasser zu lösen, mussten stets einige Tropfen einer Säure zugesetzt werden, so dass man beim Versuch es also wiederum mit einem gelösten Salz der Base zu thun hatte. Die Lösungen waren je nach ihrer Concentration von brauner bis braunschwarzer Färbung. Selbst bei Anwesenheit einer Spur überschüssiger Säure waren sie nicht farblos. In Alkohol, Aether und Chloroform löst sich sowohl Base wie Salz leicht. Schon die ersten Darsteller des Apocodein hatten gefunden, dass bei Vergleichung der Einwirkungen verschiedener Reagentien auf diese Base mit den für das Apomorphin gefundenen dieselben fast durchweg übereinstimmend seien und dass zwischen beiden Basen eine deutliche Verschiedenheit existiere bezüglich ihrer Beständigkeit, welche für das Apocodein viel grösser sei, als für das Apomorphin. Um den Vergleich zwischen beiden Stoffen

zu erleichtern, habe ich die von mir geprüften Reactionen des Apocodein mit denen des Apomorphin in den Tabellen unter einander gesetzt. Die Reagentien wurden in wässriger Lösung angewandt. Die Resultate, die ich dabei erhielt, waren folgende:

Ferridcyanalkali.

| | |
|-------------|--|
| Apomorphin. | Weisser, beim Erwärmen schwarz werdender und sich teilweise lösender Niederschlag, wobei die Flüssigkeit grün wird; nachweisbar bis 1:8000. |
| Apocodein. | Weisser, beim Erwärmen rotbraun werdender und sich teilweise lösender Niederschlag, wobei die Flüssigkeit grün wird, aber nicht so intensiv, wie bei Apomorphin; nachweisbar bis 1:1000. |

Ferrocyanalkali.

| | |
|-------------|--|
| Apomorphin. | Weisser, beim Erwärmen violett werdender Niederschlag (1:1000). |
| Apocodein. | Weisser, beim Erhitzen sich dunkel färbender Niederschlag (1:100). |

Goldchlorid.

| | |
|-------------|---|
| Apomorphin. | Roter, später bräunlicher werdender Niederschlag (1:10000). |
| Apocodein. | Weisser, beim Kochen braungelb werdender Niederschlag (1:1000). |

Platinchlorid.

| | |
|-------------|--|
| Apomorphin. | Gelber Niederschlag, beim Kochen kirschrote Färbung der Flüssigkeit (1:10000). |
| Apocodein. | Weisser, beim Kochen dunkler werdender Niederschlag (1:1000). |

Phosphorwolframsäure + Salzsäure.

| | |
|-------------|---|
| Apomorphin. | Weisser, später sich bläulich färbender Niederschlag (1:10000). |
| Apocodein. | Weisser, flockiger Niederschlag (1:3000). |

Phosphormolybdänsäure + Salzsäure.

| | |
|-------------|-----------------------------------|
| Apomorphin. | Bläulicher Niederschlag (1:5000). |
| Apocodein. | Gelblicher Niederschlag (1:3000). |

Jodjodkali.

| | |
|-------------|--------------------------------------|
| Apomorphin. | Rostfarbener Niederschlag (1:10000). |
| Apocodein. | Rostfarbener Niederschlag (1:1000). |

Pikrinsäure.

| | |
|-------------|---------------------------------------|
| Apomorphin. | Grünlichgelber Niederschlag (1:1000). |
| Apocodein. | Grünlichgelber Niederschlag (1:500). |

Kaliumbichromat.

| | |
|-------------|--|
| Apomorphin. | Roter, darauf braungrün werdender Niederschlag (1:1000). |
| Apocodein. | Weisser, beim Kochen dunkler werdender Niederschlag (1:100). |

Salpetersäure.

| | |
|-------------|-----------------------------|
| Apomorphin. | Rote Färbung (1:10000). |
| Apocodein. | Rotbraune Färbung (1:1000). |

Eisenchlorid.

| | |
|-------------|--|
| Apomorphin. | Kirschrote, bei stärkerer Concentration mehr violette Färbung (1:10000). |
| Apocodein. | Keine Reaction. |

Natriumbicarbonat.

| | | |
|--------------------|--|--------------|
| Apomorphin. | Auf Zusatz von Alkohol grüne Färbung der Flüssigkeit. Beim Schütteln mit Aether färbt sich derselbe violett. Beim Schütteln mit Chloroform färbt sich dasselbe blau. | (1 : 10000). |
| Apocodein. | Keine Reaction. | |

Mangansuperoxyd + Essigsäure.

| | |
|-------------------|---|
| Apocodein. | Die gleichen Reactionen, die ich bei Apomorphin durch Natriumbicarbonat erhielt, traten bei Apocodein auf Zusatz von Mangansuperoxyd und etwas Essigsäure ein (1 : 5000). |
|-------------------|---|

Von den hier angeführten Reactionen sind die mit Apomorphin in der Literatur bereits enthalten, wogegen ich die mit Apocodein durch Versuche erhalten habe.

Wie aus obigen Tabellen ersichtlich, wirken alle Reagentien auf Apocodein viel geringer ein, als auf Apomorphin, so dass daher viel grössere Quantitäten von Apocodein nötig sind, um den Nachweis desselben zu liefern, als dieses bei Apomorphin der Fall ist. Ein weiterer Unterschied, der wohl erwähnenswert ist, ist der, dass das salzsaure Apocodein in Wasser in viel reichlicheren Mengen löslich ist, als das salzsaure Apomorphin. Beim salzsauren Apocodein gelang es mir ohne viele Mühe eine sich haltende 18%ige Lösung herzustellen, während eine in der Wärme präparierte 5%ige Lösung von salzsaurem Apomorphin beim Erkalten sehr bald Krystalle auszuscheiden begann, so dass mit voller Sicherheit nur eine 3%ige Lösung benutzt werden konnte.

Setzte man zu Organen, zum Blut, zum Urin oder

zum Speichel geringe Quantitäten von Apocodein, so gelang der Nachweis leicht. Nur konnte man bei der Leber und der Galle zum Entfernen der Farbstoffe und anderer Dinge nicht die Methode benutzen, dass man neutrales essigsaures Blei zusetzte, den Niederschlag, welcher Verunreinigungen enthielt, wegwarf und aus dem Filtrate das überschüssige Blei durch Durchleiten eines Schwefelwasserstoffstromes in Schwefelblei verwandelte und den dabei entstehenden Niederschlag, welcher bekanntlich oft neben dem Schwefelblei noch andere Stoffe einschliesst, wegwarf, da dadurch das Apocodein entweder mit dem ersten oder zweiten Niederschlage niedergerissen wurde oder vielleicht eine Umsetzung erfuhr. Jedenfalls gelang dann der Nachweis weder in der filtrierten Flüssigkeit, noch in den Niederschlägen. In den Organen der vergifteten Tiere, wie auch in ihrem Urin das Apocodein nachzuweisen, gelang, wie aus den später folgenden Referaten der Versuche ersichtlich, leider nie. Auch im Speichel, der bei einer Vergiftung gesammelt war, das Apocodein nachzuweisen, glückte nicht; wohl aber war es möglich in einer grösseren Menge von Speichel, der bei verschiedenen Vergiftungen gesammelt war, den Nachweis des Giftes zu liefern. Somit kann man mit Bestimmtheit sagen, dass das Apocodein durch die Speicheldrüsen ausgeschieden wird. Ob auch andere Organe sich an der Ausscheidung dieses Stoffes beteiligen, war bei meinen Versuchen nicht möglich festzustellen. Ich will zugeben, dass meine geringe chemische Schulung mit daran Schuld sein kann, dass das vielleicht thatsächlich dem Geübten zugängliche Gift von mir nicht gefunden wurde; möglicherweise lag es aber auch daran, dass, wie schon erst betont, zum Nachweis des

Apocodein eine grössere Menge dieses Körpers erforderlich ist. Auf das vorliegende Material der Versuche hin lässt sich nur die Vermutung aussprechen, dass die Ausscheidung ausser durch die Speicheldrüsen eventuell auch durch den Magen erfolge, da in allen Fällen, wo das Gift genügend Zeit gehabt hatte zu wirken und wo eine genügende Dosis des Giftes angewandt war, im Magen sich stets Veränderungen, bestehend in Blutungen und Ulcera, vorfanden.

III. Versuche an Kaltblütern.

1. Versuche mit dem Williams'schen Apparat.

Wie im historischen Teile erwähnt wurde, fand L. Guinard bei geringen Gaben von Apocodein erst eine Beschleunigung, später eine Verminderung der Herzthätigkeit. Diese Beobachtung zu kontrollieren dürfte wohl kein Versuch geeigneter sein, als der mit dem von Williams so sinnreich hergestellten Apparat, mit Hülfe dessen es gelingt die Herzthätigkeit eines Froschherzens zu kontrollieren, ohne dabei ein Tier zu quälen.

Da die Aufgabe dieser Arbeit darin besteht, die Wirkungen des Apocodein mit denen des Apomorphin zu vergleichen, habe ich in diesem Abschnitt im Anschluss an die Versuche mit Apocodein auch einige mit Apomorphin gebracht.

I. Versuch mit Apocodein

| T* | P | Q | B e m e r k u n g e n. |
|--------|----|-----|--|
| 4 h 22 | 30 | 3,0 | Der Apparat ist mit 60 cbcm normaler Blutmischung (60 T. Blut + 40 T. NaCl-lösung) gefüllt. Pulsvolumen 94 cbmm Flüssigkeit. |
| — 25 | 32 | 3,0 | |
| — 30 | 32 | 3,0 | |

*) T = Zeit, P = Pulsfrequenz, Q = Quantum des in einer Minute durchgetriebenen Blutes in cbcm.

| T | P | Q | B e m e r k u n g e n . |
|--------|----|-----|---|
| 4 h 32 | — | — | Es werden 2 cbcm einer 2‰igen Apocodeinlösung hinzugefügt. Die Concentration ist daher 0,004 : 60 = 1 : 15000. Pv. 171 cbmm. |
| — 40 | 37 | 5,0 | |
| — 45 | 35 | 5,0 | |
| — 50 | 35 | 5,0 | |
| — 55 | 35 | 6,0 | |
| 4 h 56 | — | — | Es werden noch 2 cbcm derselben Apocodeinlösung hinzugefügt, folglich ist die Concentration = 0,008 : 60 = 1 : 7500. Pv. 233 cbmm. |
| 5 h 0 | 34 | 7,0 | |
| — 5 | 31 | 7,0 | |
| — 10 | 31 | 7,0 | |
| — 15 | 30 | 7,0 | |
| — 20 | 30 | 7,0 | |
| — 25 | 30 | 7,0 | |
| — 30 | 30 | 7,0 | |
| — 35 | 30 | 7,0 | |
| — 40 | 30 | 7,0 | |
| 5 h 41 | — | — | Es werden noch 2 cbcm. der Apocodeinlösung hinzugefügt. Concentr. 0,012 : 60 = 1 : 5000. Der Puls aussetzend. Pv. 428 cbmm. |
| 5 h 45 | 14 | 6,0 | |
| — 50 | 14 | 4,5 | Nachdem man durch Senken des Auffangefäßes das Herz stärker durchströmt hat. |
| — 55 | 28 | 5,0 | |
| 6 h 0 | 14 | 6,0 | |
| 6 h 1 | — | — | Normales Blut wird durchgeleitet. Pv. 233 cbmm. Pv. 176 cbmm. |
| — 15 | 30 | 7,0 | |
| — 20 | 34 | 6,0 | |
| 6 h 21 | — | — | Vergiftetes Blut. Der Puls aussetzend. |
| — 25 | 35 | 6,0 | |
| — 30 | 29 | 5,0 | |
| — 35 | 27 | 4,0 | |
| — 40 | 26 | 5,0 | |
| — 45 | 26 | 5,0 | |
| — 50 | 26 | 5,0 | |
| — 55 | 14 | 5,0 | |
| 6 h 56 | — | — | |
| 7 h 0 | 31 | 7,0 | |
| — 5 | 36 | 7,0 | |

II. Versuch mit Apocodein.

| T | P | Q | B e m e r k u n g e n . |
|--------|----|-----|--|
| 5 h 35 | 33 | 5,5 | Im Apparat sind 50 cbcm normaler Blutmischung. Pv. 113 cbmm. |
| — 40 | 35 | 4,0 | |
| — 45 | 31 | 3,5 | |
| 5 h 46 | — | — | Es wird 1 cbcm. einer 5‰igen Apocodeinlösung hinzugefügt. Concentration 0,005 : 50 = 1 : 10000. Pv. 115 cbmm. |
| — 50 | 30 | 5,0 | |
| — 55 | 26 | 5,0 | |
| 6 h 0 | 25 | 3,0 | |
| — 5 | 26 | 3,0 | |
| 6 h 7 | — | — | Es wird noch 1 cbcm. derselben Apocodeinlösung hinzugefügt. Concentration 0,01 : 50 = 1 : 5000. Pv. 154 cbmm. |
| — 10 | 23 | 4,5 | |
| — 15 | 22 | 5,0 | |
| — 20 | 23 | 4,0 | |
| — 25 | 25 | 3,5 | |
| — 30 | 25 | 4,0 | |
| — 35 | 26 | 4,0 | |
| — 40 | 27 | 4,5 | |
| — 45 | 28 | 4,5 | |
| 6 h 46 | — | — | |
| — 50 | 16 | 4,5 | |
| — 55 | 15 | 4,5 | |
| 6 h 56 | — | — | Normales Blut. Pv. 270 cbmm. |
| 7 h 0 | 24 | 4,5 | |
| — 5 | 34 | 8,0 | |
| — 10 | 33 | 9,0 | |
| — 15 | 33 | 8,5 | |
| — 20 | 33 | 9,0 | |
| — 25 | 34 | 8,5 | |
| — 30 | 36 | 8,5 | |
| 7 h 31 | — | — | Vergiftetes Blut. Aussetzender Puls. |
| — 35 | 29 | 5,0 | |
| — 40 | 18 | 4,5 | |
| — 45 | 16 | 4,0 | |
| — 50 | 16 | 4,0 | |

| T | P | Q | Bemerkungen. |
|--------|----|-----|----------------|
| 7 h 51 | — | — | Normales Blut. |
| — 55 | 34 | 6,0 | |
| 8 h 0 | 37 | 6,0 | |
| — 5 | 37 | 6,0 | |

III. Versuch mit Apocodein.

| T | P | Q | Bemerkungen. |
|---------|----|-----|--|
| 11 h 30 | 37 | 5,5 | Im Apparat sind 50 cbem normaler Blutmischung. Pv. 150 cbmm. |
| — 35 | 37 | 5,5 | |
| — 40 | 40 | 6,0 | |
| 11 h 41 | — | — | Es wird 1 cbem einer 5‰igen Apocodeinlösung zugesetzt. Concentr. 0,005 : 50 = 1 : 10000. Pv. 212 cbmm. |
| — 45 | 43 | 5,5 | |
| — 50 | 39 | 5,5 | |
| — 55 | 38 | 5,5 | |
| 12 h 0 | 38 | 5,5 | |
| — 5 | 36 | 5,0 | |
| — 10 | 35 | 5,0 | |
| — 15 | 35 | 5,0 | |
| — 20 | 35 | 5,0 | |
| — 25 | 35 | 6,0 | |
| — 30 | 35 | 6,0 | |
| — 35 | 33 | 6,5 | |
| — 40 | 33 | 6,5 | |
| — 45 | 33 | 7,0 | |
| — 50 | 33 | 7,0 | |
| — 55 | 33 | 7,0 | |
| 1 h 0 | 31 | 7,0 | Pv. 193 cbmm. |
| — 5 | 32 | 6,0 | |
| — 10 | 31 | 6,0 | |
| — 15 | 31 | 6,0 | |
| — 20 | 31 | 6,5 | |
| — 25 | 31 | 6,5 | |
| — 30 | 31 | 6,5 | |
| — 35 | 30 | 6,0 | |
| — 40 | 30 | 6,0 | |
| — 45 | 30 | 6,0 | |

| T | P | Q | Bemerkungen. |
|--------|----|-----|---|
| 1 h 50 | 29 | 5,5 | Pv. 190 cbmm. |
| — 55 | 29 | 5,5 | |
| 2 h 0 | 30 | 5,0 | |
| — 5 | 29 | 5,0 | |
| — 10 | 30 | 5,0 | |
| 2 h 11 | — | — | Noch 1 cbem einer 5‰igen Apocodeinlösung. Concentration 0,01 : 50 = 1 : 5000. Pv. 250 cbmm. |
| — 15 | 22 | 5,0 | |
| — 20 | 22 | 5,0 | |
| — 25 | 22 | 5,0 | |
| — 30 | 22 | 5,0 | |
| — 35 | 20 | 5,0 | |
| — 40 | 20 | 5,0 | |
| — 45 | 20 | 5,0 | |
| — 50 | 20 | 5,0 | |
| — 55 | 20 | 5,0 | |
| 3 h 0 | 20 | 5,0 | Pv. 364 cbmm. |
| — 5 | 20 | 5,0 | |
| — 10 | 20 | 5,0 | |
| — 15 | 20 | 5,0 | |
| 3 h 16 | — | — | Noch 1 cbem einer 2,5‰igen Apocodeinlösung. Concentration 0,0125 : 50 = 1 : 4000. Pv. 364 cbmm. |
| — 20 | 20 | 5,0 | |
| — 25 | 20 | 4,0 | |
| — 30 | 20 | 4,0 | |
| — 35 | 20 | 3,5 | |
| — 40 | 20 | 3,5 | |
| — 45 | 14 | 4,0 | |
| — 50 | 11 | 4,0 | |
| — 55 | 11 | 4,0 | |
| 3 h 56 | — | — | |
| 4 h 0 | — | — | Es sind keine Contractionen mehr wahrzunehmen, sondern nur schwache unregelmässige Zuckungen. |
| 4 h 5 | — | — | |
| 4 h 10 | — | — | Das Herz steht trotzdem in der Diastole still. Nach 10 minutenlangem Durchströmen mit normalem Blut. |
| 4 h 20 | 28 | 5,0 | |
| — 30 | 28 | 5,0 | |

IV. Versuch mit Apocodein.

| T | P | Q | Bemerkungen. |
|--------|----|-----|--|
| 1 h 45 | 38 | 6,5 | Im Apparat 50 cbcm einer normalen Blutmischung. |
| — 50 | 38 | 7,0 | |
| 2 h 0 | 38 | 7,0 | |
| — 5 | 38 | 7,0 | Pv. 184 cbmm. |
| 2 h 6 | — | — | Es wird 1 cbcm einer 1‰igen Apocodeinlösung zugesetzt. Concentration 0,001 : 50 = 1 : 50000. |
| — 10 | 41 | 7,0 | |
| — 15 | 43 | 6,0 | |
| — 20 | 44 | 7,0 | |
| — 25 | 44 | 7,0 | |
| — 30 | 42 | 7,5 | |
| 2 h 31 | — | — | Noch 1 cbcm derselben Apocodeinlösung. Concentration 0,002 : 50 = 1 : 25000. |
| — 35 | 44 | 7,5 | |
| — 40 | 39 | 7,0 | Der Puls setzte dazwischen aus. |
| — 45 | 38 | 6,5 | Das Aussetzen des Pulses kommt häufiger vor. |
| — 50 | 35 | 5,5 | |
| — 55 | 30 | 5,5 | |
| 3 h 0 | 33 | 6,5 | Pv. 209 cbmm. |
| — 5 | 31 | 6,5 | |
| — 10 | 25 | 6,5 | |
| — 15 | 26 | 4,5 | |
| — 20 | 29 | 5,5 | |
| — 25 | 23 | 5,5 | |
| — 30 | 25 | 5,5 | |
| — 35 | 24 | 5,0 | |
| — 40 | 25 | 5,0 | |
| 3 h 41 | — | — | |
| — 45 | 28 | 6,0 | |
| — 50 | 30 | 5,0 | |
| — 55 | 32 | 6,0 | |
| 4 h 0 | 30 | 6,0 | Pv. 239 cbmm. |
| — 5 | 31 | 6,0 | |
| — 10 | 24 | 6,0 | |
| — 15 | 19 | 5,5 | |
| 4 h 18 | — | — | |
| — 22 | 18 | 4,5 | |

| T | P | Q | Bemerkungen. |
|--------|----|-----|---|
| 4 h 25 | 16 | 3,5 | Trotzdem Stillstand des Herzens in der Diastole. Nach Durchspülung mit normalem Blut. |
| — 30 | — | — | |
| — 50 | 43 | 3,0 | |

V. Versuch mit Apocodein.

| T | P | Q | Bemerkungen. |
|--------|----|-----|--|
| 9 h 10 | 28 | 7,0 | Im Apparat 50 cbcm normaler Blutmischung. Pv. 250 cbmm. |
| — 15 | 28 | 7,0 | |
| 9 h 16 | — | — | Es wird 1 cbcm einer 1‰igen Apocodeinlösung zugesetzt. Concentration 0,001 : 50 = 1 : 50000. |
| — 20 | 26 | 6,0 | |
| — 25 | 27 | 6,5 | |
| — 30 | 28 | 5,5 | |
| — 35 | 27 | 5,0 | |
| — 40 | 30 | 5,5 | |
| — 45 | 27 | 5,0 | |
| 9 h 46 | — | — | Noch 1 cbcm derselben Apocodeinlösung. Concentration 0,002 : 50 = 1 : 25000. |
| — 50 | 33 | 6,0 | |
| — 55 | 32 | 6,0 | |
| 10 h — | 33 | 6,0 | |
| — 5 | 33 | 6,0 | |
| — 10 | 34 | 6,5 | |
| — 15 | 33 | 6,0 | |
| — 20 | 34 | 6,5 | |
| — 25 | 34 | 6,5 | |
| — 30 | 36 | 6,5 | |
| — 35 | 36 | 6,5 | |
| — 40 | 36 | 6,5 | Pv. 181 cbmm. |
| — 45 | 36 | 6,5 | |
| — 50 | 37 | 6,5 | |
| — 55 | 37 | 6,5 | |
| 11 h — | 37 | 6,0 | |
| — 5 | 37 | 5,5 | |
| — 10 | 37 | 6,0 | |
| — 15 | 37 | 6,0 | |
| — 20 | 37 | 6,0 | |

| T | P | Q | B e m e r k u n g e n . |
|---------|----|-----|--|
| 11 h 25 | 38 | 6,0 | |
| — 30 | 37 | 6,0 | |
| — 35 | 38 | 6,0 | |
| — 40 | 38 | 6,0 | |
| — 45 | 38 | 6,0 | |
| 11 h 46 | — | — | Noch 1 cbcm derselben Apocodeinlösung. Concentration 0,003 : 50 = 1 : 16667. |
| — 50 | 34 | 4,5 | |
| — 55 | 34 | 5,5 | |
| 12 h 0 | 33 | 5,5 | |
| — 5 | 33 | 5,0 | |
| — 10 | 32 | 5,0 | Pv. 156 cbmm. |
| 12 h 11 | — | — | Noch 1 cbcm derselben Apocodeinlösung. Concentration 0,004 : 50 = 1 : 12500. |
| — 15 | 30 | 5,0 | |
| — 20 | 30 | 2,0 | Die Contractionen sind sehr schwach. |
| — 25 | 30 | 2,0 | |
| — 30 | 30 | 2,0 | |
| — 35 | 26 | 1,0 | |
| 12 h 55 | 36 | 5,0 | Nach Durchströmen mit normaler Blutmischung. |

VI. Versuch mit Apocodein.

| T | P | Q | B e m e r k u n g e n . |
|---------|----|-----|--|
| 10 h 25 | 44 | 4,0 | Im Apparat 50 cbcm normaler Blutmischung. |
| — 30 | 42 | 4,0 | |
| — 35 | 42 | 4,0 | |
| — 40 | 42 | 4,0 | Pv. 95 cbmm. |
| 10 h 41 | — | — | Es wird 1 cbcm einer 1‰igen Apocodeinlösung hinzugefügt. Concentration 0,001 : 50 = 1 : 50000. |
| — 45 | 42 | 4,0 | |
| — 50 | 42 | 4,0 | |
| — 55 | 41 | 4,0 | |
| 11 h 0 | 41 | 4,0 | |
| — 5 | 39 | 2,5 | |

| T | P | Q | B e m e r k u n g e n . |
|---------|----|-----|--|
| 11 h 10 | — | — | Noch 1 cbcm derselben Apocodeinlösung. Concentration 1 : 25000. |
| — 15 | 37 | 3,0 | |
| — 20 | 37 | 2,5 | Pv. 68 cbmm. |
| — 25 | 37 | 2,0 | |
| 11 h 26 | — | — | Noch 2 cbcm derselben Apocodeinlösung. Concentration 0,004 : 50 = 1 : 12500. |
| — 30 | 36 | 2,5 | |
| — 35 | 36 | 2,5 | |
| — 40 | 36 | 3,0 | |
| 11 h 41 | — | — | Noch 1 cbcm derselben Apocodeinlösung. Concentration 0,005 : 50 = 1 : 10000. |
| — 45 | 35 | 3,0 | |
| — 50 | 34 | 3,0 | |
| 11 h 51 | — | — | Noch 3 cbcm derselben Apocodeinlösung. Concentration 0,008 : 50 = 1 : 6250. |
| — 55 | 34 | 3,0 | |
| 12 h — | 32 | 3,0 | |
| — 5 | 33 | 3,0 | |
| — 10 | 32 | 3,0 | |
| 12 h 11 | — | — | Noch 2 cbcm derselben Apocodeinlösung. Concentration 0,01 : 50 = 1 : 5000. |
| — 15 | 31 | 3,0 | |
| — 20 | 31 | 3,0 | Pv. 97 cbmm. |
| — 25 | 32 | 3,0 | |
| — 30 | 32 | 3,0 | |
| 12 h 32 | — | — | Noch 6 cbcm derselben Apocodeinlösung. Concentration 0,016 : 50 = 1 : 3125. |
| — 35 | 16 | 3,0 | |
| — 40 | 15 | 3,0 | Pv. 200 cbmm. |
| — 50 | 26 | 3,0 | Nach Durchströmen mit normaler Blutmischung. |
| — 55 | 35 | 3,0 | |

I. Versuch mit Apomorphin.

| T | P | Q | B e m e r k u n g e n . |
|---------|----|-----|---|
| 10 h 0 | 28 | 7,5 | Im Apparat 50 cbcm normaler Blutmischung. Pv. 182 cbmm. |
| — 5 | 34 | 6,0 | |
| — 10 | 33 | 6,0 | |
| — 15 | 33 | 6,0 | |
| 10 h 16 | — | — | 2 cbcm einer 1‰igen Apomorphinlösung werden zugesetzt. Concentration 0,002 : 50 = 1 : 25000. Pv. 172 cbmm. |
| — 20 | 30 | 5,0 | |
| — 25 | 30 | 5,0 | |
| — 30 | 30 | 5,0 | |
| — 35 | 29 | 5,0 | |
| — 40 | 29 | 5,0 | |
| — 45 | 29 | 5,0 | |
| 10 h 46 | — | — | Noch 2 cbcm derselben Apomorphinlösung. Concentration 0,004 : 50 = 1 : 12500. |
| — 50 | 28 | 5,0 | |
| — 55 | 28 | 6,0 | |
| 11 h 0 | 29 | 5,5 | Noch 2 cbcm derselben Apomorphinlösung. Concentration 0,004 : 50 = 1 : 12500. Pv. 171 cbmm. |
| — 5 | 30 | 6,0 | |
| — 10 | 31 | 6,0 | |
| — 15 | 31 | 6,0 | |
| — 20 | 33 | 6,0 | |
| — 25 | 34 | 6,0 | |
| — 30 | 35 | 6,0 | |
| — 35 | 35 | 6,0 | |
| — 40 | 35 | 6,0 | |
| — 45 | 35 | 6,0 | |
| 11 h 46 | — | — | |
| — 50 | 35 | 5,5 | |
| — 55 | 35 | 6,0 | |
| 12 h 0 | 35 | 6,5 | Die Contractionen langsam, aber ausgiebig. Pv. 437 cbmm. |
| — 5 | 34 | 6,0 | |
| — 10 | 34 | 6,0 | |
| — 15 | 16 | 6,0 | |
| — 20 | 16 | 7,0 | |
| 12 h 21 | — | — | Normales Blut. |
| — 25 | 17 | 5,0 | |
| — 30 | 31 | 5,0 | |
| — 35 | 31 | 5,0 | |

II. Versuch mit Apomorphin.

| T | P | Q | B e m e r k u n g e n . |
|--------|----|-----|--|
| 2 h 30 | 44 | 3,5 | Im Apparat 50 cbcm normaler Blutmischung. Pv. 83 cbmm. |
| — 35 | 42 | 3,5 | |
| — 40 | 43 | 3,5 | |
| — 45 | 42 | 3,5 | |
| 2 h 46 | — | — | 2 cbcm einer 1‰igen Apomorphinlösung werden hinzugesetzt. Concentration 0,002 : 50 = 1 : 25000. Pv. 103 cbmm. |
| — 50 | 42 | 3,5 | |
| — 55 | 41 | 3,5 | |
| 3 h 0 | 41 | 3,5 | |
| — 5 | 40 | 3,5 | |
| — 10 | 38 | 3,5 | |
| — 15 | 37 | 3,5 | |
| — 20 | 35 | 3,5 | |
| — 25 | 35 | 3,5 | |
| — 30 | 34 | 3,5 | |
| 3 h 31 | — | — | Noch 2 cbcm derselben Apomorphinlösung. Concentration 0,004 : 50 = 1 : 12500. Pv. 111 cbmm. |
| — 35 | 33 | 3,0 | |
| — 40 | 32 | 3,5 | |
| — 45 | 31 | 3,5 | |
| — 50 | 40 | 4,0 | |
| — 55 | 41 | 4,0 | |
| 4 h 0 | 40 | 4,0 | |
| — 5 | 38 | 4,0 | |
| — 10 | 36 | 4,0 | |
| 4 h 11 | — | — | Noch 2 cbcm derselben Apomorphinlösung. Concentration 0,006 : 50 = 1 : 8333. |
| — 15 | 36 | 5,0 | |
| — 20 | 33 | 4,5 | |
| — 25 | 31 | 4,5 | |
| — 30 | 31 | 4,5 | |
| — 35 | 30 | 4,0 | |
| — 40 | 30 | 4,0 | |
| 4 h 41 | — | — | Noch 2 cbcm derselben Apomorphinlösung. Concentration 0,008 : 50 = 1 : 6250. |
| — 45 | 29 | 4,0 | |
| — 50 | 28 | 4,0 | |
| — 55 | 27 | 4,0 | |
| 5 h 0 | 27 | 3,5 | |

| T | P | Q | B e m e r k u n g e n. |
|--------|----|-----|---|
| 5 h 5 | 26 | 4,0 | |
| — 10 | 26 | 4,0 | |
| 5 h 11 | — | — | Noch 2 cbcm derselben Apomorphinlösung. |
| — 15 | 25 | 4,5 | Concentration 0,01 : 50 = 1 : 5000. |
| — 20 | 24 | 4,5 | |
| — 25 | 23 | 5,0 | Pv. 217 cbmm. |
| 5 h 26 | — | — | Noch 2 cbcm derselben Apomorphinlösung. |
| — 30 | 15 | 4,0 | Concentration 0,012 : 50 = 1 : 4167. Puls aussetzend. Pv. 266 cbmm. |
| 5 h 31 | — | — | 50 cbcm normaler Blutmischung + 2 mg Atropin |
| — 35 | 15 | 4,0 | werden durchgeleitet. |
| — 40 | 15 | 4,0 | Keinerlei Aenderung. |
| — 45 | 24 | 4,5 | Nach 5 minutenlangem Durchströmen mit normalem Blut. Der Puls ist schön gleichmässig. |

a) Ergebnisse der Williams'schen Versuche mit Apocodein.

Die Resultate des ersten Versuches bestehen in Folgendem: Zunächst ist eine Steigerung der Pulszahl nach der ersten Vergiftung bemerkbar. Bei stärkerer Vergiftung tritt eine bedeutende Verlangsamung des Pulses ein. Hat das Gift eine genügende Intensität, so wird der Puls aussetzend. Das Pulsvolumen nimmt bei der Vergiftung zu. Trotzdem, dass das Herz bedeutend über zwei Stunden vom Gifte angegriffen worden war, gelingt es doch durch Ausschalten des vergifteten Kreislaufes und Benutzung des mit normalem Blut gefüllten Kreislaufes das Herz, das vorher nur 14 Schläge in der Minute machte, soweit zu restaurieren, dass es eine Thätigkeit von 36 Schlägen entwickelt.

Im zweiten Versuch, wo die Vergiftung gleich zuerst mit einer grösseren Giftmenge vorgenommen wurde, fällt anfangs die Zunahme der Pulsschläge in der Minute weg, doch mag das wohl an der stärkeren Vergiftung liegen. Für diese Annahme spricht, dass bei Fortsetzung des Versuches, als das Herz zu seiner Erholung mit normalem Blut durchspült wurde, die Pulsschläge in der Minute auf 36 stiegen, während sie vor der Vergiftung nur 31 betragen. Ebenso, wie beim ersten Versuch, wurde auch hier durch eine genügend starke Vergiftung die Pulszahl beträchtlich vermindert, desgleichen wurde der Puls bei noch weiter fortgesetzter Vergiftung aussetzend. Wie im ersten Falle genügte auch hier das Ausschalten des vergifteten Kreislaufes und die Benutzung des normalen, um das Herz zu restaurieren. Auch insofern stimmt dieser Versuch mit dem vorigen überein, als das Pulsvolumen nach der Vergiftung ein grösseres ist, als vor derselben.

Der dritte Versuch zeigt, dass es nur auf die Stärke des Giftes im Blute, weniger aber auf die Dauer der Einwirkung des Giftes ankommt, denn trotzdem die Vergiftung mit einer Concentration von 1 : 10000 durch 3½ Stunden fortgesetzt wurde, änderte sich die Zahl der Pulsschläge in der letzten Stunde nicht mehr. In diesem Falle wurde keine anfängliche Steigerung der Pulsfrequenz bemerkt, was daran liegt, dass die Vergiftung von vorn herein mit einer Concentration des Giftes vorgenommen wurde, die, wie schon der Versuch vorher zeigte, nicht mehr eine Beschleunigung, sondern direct eine Verlangsamung des Pulses bewirkt. Eine Zunahme der Pulsfrequenz derart, dass sie die anfängliche Pulsfrequenz des normalen Herzens übersteigt, war hier nach

Durchströmen mit normalem Blut nicht zu erwarten, da das Herz in diesem Falle dazu doch zu lange und zu energisch vergiftet worden war. Im Versuche vorher geschah die Durchspülung mit normalem Blut ja, nachdem die Vergiftung ungefähr eine Stunde gedauert hatte, während hier das Herz ca. $4\frac{1}{2}$ Stunden vergiftet worden war. Auch in diesem Versuche, wie bei den früheren, wurde durch starke Vergiftung die Pulszahl bis auf 11 Schläge in der Minute heruntergebracht. Ebenso wie die früheren Versuche zeigt auch dieser eine Zunahme des Pulsvolumens. Um zu sehen, ob es sich bei der Apocodeinvergiftung um eine Pulswirkung ähnlich der des Muscarin handele, wurde, als keine eigentlichen Contractionen am Herzen mehr bemerkbar waren, eine Blutflüssigkeit in den Kreislauf eingeführt, die einen Zusatz von Atropin erhalten hatte. Dieses hatte jedoch keine Pulsbeschleunigung zur Folge, sondern bewirkte, dass das Herz sich nicht mehr erholte, und in der Diastole stehen blieb. Es wäre ja vielleicht möglich, dass das Atropin nicht wirken konnte, da das Herz vor Einführung des Atropinkreislaufes bereits zu viel gelitten hatte. Dagegen dient aber als Beweis, dass das Herz nach Durchströmen mit normalem Blut sich soweit erholte, dass es wieder eine Pulsfrequenz von 28 Schlägen in der Minute erreichte.

Der vierte Versuch mit Apocodein, bei dem zuerst eine geringe Concentration des Giftes angewandt wurde, zeigte eine deutliche anfängliche Steigerung der Pulsfrequenz. Im übrigen stimmte dieser Versuch völlig mit den früheren überein. Es konnten beobachtet werden eine Zunahme des Pulsvolumens und starke Abnahme der Pulsfrequenz. Auch hier wieder erholte sich das

Herz bis zur normalen Thätigkeit nach Durchspülung mit unvergiftetem Blute.

Bis auf das Pulsvolumen, das hier nicht zu-, sondern abnimmt, stimmt der fünfte Versuch völlig mit den gewordenen überein. Interessant ist dieser Versuch dadurch, dass er den Beweis erbringt, dass bei einer schwächeren Concentration des Giftes dasselbe eine nur beschleunigende Wirkung ohne nachherige Verlangsamung auf die Herzthätigkeit hat. Nach zwei Stunden langer Einwirkung des vergifteten Blutes auf's Herz ist immer noch eine Zunahme der Pulsfrequenz bemerkbar und zwar von 27 Schlägen in der Minute bis auf 38.

Der sechste Versuch mit Apocodein zeigt uns wiederum, wie nach heftigster Vergiftung, so dass die Pulsfrequenz nur noch 15 Schläge in der Minute beträgt, einfach die Ausschaltung des Giftblutes genügt, um das Herz sich wieder erholen zu lassen. Auch hier ist schliesslich eine Zunahme des Pulsvolumens zu constatieren. Die anfängliche Steigerung der Pulsfrequenz blieb in diesem Fall aus.

Fassen wir zusammen, was wir aus den Williams'schen Versuchen ersehen haben, so finden wir folgendes. Apocodein, in geringen Quantitäten gegeben, hat nur eine beschleunigende Wirkung auf die Herzthätigkeit und steigert die Leistung. In etwas stärkerer Concentration angewandt bewirkt es erst Steigerung, dann Verlangsamung des Pulses, aber auch in diesem Stadium noch Steigerung der Leistung. Ist die Gabe eine noch grössere, so fällt die anfängliche Beschleunigung weg und es tritt sofort Verlangsamung des Pulses ein. Bei sehr hochgradiger Vergiftung wird

die Zahl der Pulsschläge auf ein Minimum reducirt und der Puls wird aussetzend. Gleichzeitig mit der Abnahme der Pulsfrequenz werden die Contractionen energischer, wofür das zunehmende Pulsvolumen ein Beweis ist. Die Wirkung des Apocodeïns auf's Herz ist nicht identisch mit der des Muscarins; sie ist überhaupt nicht reizend, sondern lähmend, sie erstreckt sich ferner nicht auf den Hemmungsapparat, sondern auf den excitomotorischen. Ausserdem ist die Wirkung selbst bei starker Vergiftung keine absolut tötende, sondern nur eine die Thätigkeit schwächende, da das Herz nach Einführung von unvergiftetem Blut in den Kreislauf sich vollständig oder fast völlig erholt. Auf keinen Fall ist die Wirkung des Apocodeïns auf's Herz eine centrale, wie Guinard annimmt, da sie auch beim ausgeschnittenen Froschherz eintritt. Auf den Vergleich mit Amorphin kann ich erst weiter unten eingehen.

b) Ergebnisse der Williams'schen Versuche mit Apomorphin.

Der erste Versuch mit Apomorphin zeigt uns erst eine Abnahme, danach eine Zunahme der Pulsfrequenz. Bei stärkerer Vergiftung findet abermals eine Abnahme der Pulsfrequenz statt und zwar bis 16 Schläge in der Minute. Ausschalten des vergifteten Blutes und Einleiten von normalem Blut bewirkt eine Erholung des Herzens. Das Pulsvolumen steigt bei der Vergiftung.

Die gleichen Resultate erhielt man beim zweiten Versuch. Hierzu kommt an Beobachtungen beim zweiten Versuch hinzu, dass der Puls bei starker Vergiftung aussetzend wird und dass Atropin ohne Einfluss auf die

verschlechterte Herzthätigkeit ist, die durch Einleitung von normalem Blut sich bessert.

Vergleicht man nun die Wirkungen von Apomorphin und Apocodeïn auf das Herz, so findet man:

Beide Gifte wirken erst beschleunigend, dann verlangsamernd auf die Herzthätigkeit, nur dass beim Apomorphin der beschleunigenden Wirkung erst eine kurz andauernde verlangsamernde vorangeht. Bei beiden Giften handelt es sich um einen erst reizenden, dann lähmenden, nicht aber völlig abtötenden Einfluss auf die Herzthätigkeit, da bei beiden die Herzthätigkeit nach Einleitung von normalem Blut sich bessert und zwar ist die Wirkung wahrscheinlich eine Muskelwirkung. Ebenso wie beim Apocodeïn werden auch beim Apomorphin die Contractionen energischer, wie die in den Tabellen enthaltenen Zahlen des Pulsvolumens beweisen. Ebenso wie beim Apocodeïn war auch beim Apomorphin das Atropin kein Gegengift und sind beide Stoffe mithin auch darin identisch, dass ihre pulsverlangsamernde Wirkung nicht der des Muscarins entspricht, d. h. nicht nervös, sondern muskulär ist.

Welches sind nun die Resultate der früheren Forscher hinsichtlich der Wirkung des Apomorphins auf das Herz? Quehl hob im Jahre 1872 als besonders auffallend hervor, dass das Apomorphin keinerlei Wirkung auf's Herz habe. Dagegen fand im Jahre 1874 Harnack eine Pulsbeschleunigung, die auch eintrat, wenn die Endigungen der herzhemmenden Fasern zuvor durch Atropin gelähmt worden waren. Desgleichen fand er, dass 1—5 mg Apomorphin, Fröschen subcutan beigebracht, Herzlähmung hervorrufe. Die Angaben Harnack's wurden von David und von Maksimowitsch, wel-

cher ausserdem bei kleinen Gaben nur eine Beschleunigung des Herzschlages eintreten sah, bestätigt. Durdafi beobachtete an dem unter Apomorphinwirkung stehenden Froschherzen bei sehr langsamer und durchaus regelmässiger Thätigkeit eine bedeutende Ausdehnung des Ventrikels während der Contraction der Vorhöfe, eine Vergrösserung des Pulsvolumens, welche er auf eine gesteigerte Dehnbarkeit des Herzmuskels zurückführt. Die Vergrösserung des Pulsvolumens, die Durdafi gefunden, stimmt völlig überein mit meinen Versuchen, wie aus den Tabellen ersichtlich, im Gegensatz zu Dresser, der bei seinen Beobachtungen am Williams'schen Apparat keine Zunahme des Pulsvolumens bemerkt haben will.

Wir dürfen wohl annehmen, dass das Stadium der gesteigerten Dehnbarkeit in der Diastole bereits ein Zeichen der beginnenden Schwächung der Muskulatur ist, nur dass dieses in der Systole sich noch nicht ausspricht und daher eine Steigerung der Arbeitsleistung uns zeigt. Auch bei der Digitaliswirkung ist die erhöhte Dehnbarkeit in der Diastole nur das erste Stadium, auf welches — wenigstens beim Warmblüter — ein zweites folgt, das durch Lähmung der Muskulatur in Systole und Diastole characterisiert wird.

2. Versuche am Frosch, bei dem durch Fenstern das Herz blossgelegt ist.

Um die Resultate, die mit dem Williams'schen Apparat erhalten wurden, zu kontrollieren, wurde ein Frosch mit den Extremitäten in Rückenlage an ein Brettchen gebunden, darauf das Herz durch einen Fenster-

schnitt blossgelegt. Danach wurden, nachdem das Tier sich beruhigt, die Herzschläge eine Zeit lang gezählt, worauf man es durch eine Injection in den Unterschenkel vergiftete und dann die Wirkung des Giftes auf's Herz beobachtete. Die Resultate, die man bei diesen Versuchen erhielt, waren folgende:

I. Versuch mit Apocodein.

| T | P | B e m e r k u n g e n . |
|---------|----|---|
| 11 h 10 | 50 | |
| — 15 | 53 | |
| — 20 | 53 | |
| — 30 | 56 | |
| 11 h 31 | — | Das Tier erhielt 1 cg Apocodein subcutan. |
| — 35 | 54 | |
| — 40 | 50 | |
| — 45 | 48 | |
| — 50 | 47 | |
| — 55 | 45 | |
| 12 h 0 | 44 | |
| — 5 | 43 | |
| — 10 | 43 | |
| — 15 | 42 | |
| — 20 | 21 | |
| — 25 | 19 | |
| — 30 | 21 | |
| — 35 | 20 | |
| — 40 | 20 | |
| — 45 | 20 | |
| — 50 | 20 | |
| — 55 | 20 | |
| 1 h 0 | 20 | Die Contractionen sind sehr schwach. |
| — 5 | 21 | |
| — 10 | 21 | |
| — 15 | 19 | |
| — 20 | 21 | |
| — 25 | 20 | |
| — 30 | 21 | |

| T | P | B e m e r k u n g e n . |
|--------|----|--|
| 1 h 35 | 2 | |
| — 40 | 20 | |
| — 45 | 20 | |
| — 50 | 19 | |
| — 55 | 20 | |
| 2 h 0 | 20 | |
| — 5 | 21 | |
| — 10 | 20 | |
| — 15 | 21 | |
| — 20 | 20 | |
| — 25 | 21 | |
| — 30 | 22 | |
| — 35 | 21 | |
| — 40 | 19 | |
| — 45 | 19 | |
| — 50 | 20 | |
| — 55 | 20 | |
| 3 h 0 | 20 | |
| — 5 | 18 | |
| — 10 | 19 | |
| — 15 | 19 | |
| — 20 | 19 | |
| — 25 | 19 | |
| — 30 | 19 | |
| — 35 | 19 | |
| — 40 | 21 | Die Contractionen werden kräftiger. |
| — 45 | 21 | |
| — 50 | 22 | |
| — 55 | 22 | |
| 4 h 0 | 22 | |
| — 5 | 22 | |
| — 10 | 22 | |
| — 15 | 22 | |
| — 20 | 22 | |
| — 25 | 22 | |
| — 30 | 22 | |
| — 35 | 22 | |
| — 40 | 22 | |
| — 45 | 22 | |
| — 50 | — | Das Tier wird abgebunden und unter eine Glasglocke gelegt, es hüpfet umher, macht aber einen noch etwas benommenen Eindruck. |
| 5 h 10 | 24 | |

| T | P | B e m e r k u n g e n . |
|--|----|---|
| 6 h 0 | 25 | Der Herzschlag hat sich wesentlich gebessert. |
| — 45 | 26 | |
| 11 h 45 | 26 | |
| Den nächsten Morgen um 8 Uhr macht das Tier einen ganz normalen Eindruck, die Pulsfrequenz beträgt 40 Schläge in der Minute. | | |
| II. Versuch mit Apocodein. | | |
| T | P | B e m e r k u n g e n . |
| 10 h 50 | 48 | |
| — 55 | 44 | |
| 11 h 5 | 44 | |
| 11 h 6 | — | Das Tier erhält 5 mg Apocodein subcutan. |
| — 12 | 49 | |
| — 16 | 48 | |
| — 22 | 46 | |
| — 27 | 51 | |
| — 32 | 50 | |
| — 37 | 49 | |
| — 42 | 47 | |
| — 47 | 46 | |
| — 52 | 46 | |
| — 57 | 45 | |
| 12 h 2 | 47 | |
| — 7 | 47 | |
| — 12 | 48 | |
| — 17 | 47 | |
| — 22 | 48 | |
| — 27 | 47 | |
| — 32 | 46 | |
| — 37 | 46 | |
| — 42 | 45 | |
| — 47 | 45 | |
| — 52 | 46 | |
| — 57 | 46 | |
| 1 h 2 | 46 | |
| — 7 | 44 | |
| — 12 | 45 | |

| T | P | Bemerkungen. |
|--------|----|---|
| 1 h 17 | 45 | |
| — 22 | 46 | |
| — 27 | 46 | |
| 1 h 28 | — | Das Tier erhält noch 5 mg Apocodein subcutan. |
| — 32 | 46 | |
| — 37 | 46 | |
| — 42 | 45 | |
| — 47 | 45 | |
| — 52 | 44 | |
| — 57 | 44 | |
| 2 h 2 | 44 | |
| — 7 | 42 | |
| — 12 | 42 | |
| — 17 | 42 | |
| — 22 | 42 | |
| — 27 | 42 | |
| — 32 | 42 | |
| — 37 | 42 | |
| — 42 | 42 | |
| — 47 | 42 | |
| — 52 | 42 | |
| 2 h 55 | — | Das Tier erhält noch 5 mg Apocodein subcutan. |
| — 57 | 42 | |
| 3 h 2 | 20 | |
| — 7 | 20 | |
| — 12 | 19 | |
| — 17 | 19 | |
| — 22 | 19 | |
| — 27 | 19 | |
| — 32 | 19 | |
| — 37 | 19 | |
| — 42 | 19 | |
| — 47 | 19 | |
| — 52 | 19 | Die Contractionen sind sehr matt. |
| — 57 | 19 | |
| 4 h 2 | 20 | |
| — 7 | 19 | |
| — 12 | 19 | |
| — 17 | 19 | |

| T | P | Bemerkungen. |
|--------------------------------|----|---|
| 4 h 22 | 18 | |
| — 27 | 19 | |
| — 32 | 19 | |
| — 37 | 19 | |
| — 42 | 19 | |
| — 47 | 19 | |
| — 50 | — | Das Tier wird losgebunden und unter eine Glasglocke gelegt. |
| 5 h 10 | 20 | |
| 6 h 0 | 21 | |
| 8 h 0 | — | tritt der Tod ein. |
| Versuch mit Apomorphin. | | |
| T | P | Bemerkungen. |
| 10 h 10 | 54 | |
| — 15 | 56 | |
| — 20 | 56 | |
| 10 h 24 | — | Das Tier erhält 3 mg Apomorphin subcutan. |
| — 30 | 55 | |
| — 40 | 56 | |
| — 50 | 56 | |
| 11 h 0 | 56 | |
| — 10 | 56 | |
| — 20 | 56 | |
| — 30 | 55 | |
| — 40 | 54 | |
| — 50 | 54 | |
| 11 h 53 | — | Noch 3 mg Apomorphin. |
| 12 h 0 | 54 | |
| — 5 | 54 | |
| — 10 | 52 | |
| — 15 | 50 | |
| — 20 | 44 | |
| — 25 | 45 | |
| — 30 | 40 | |
| — 35 | 50 | |
| — 40 | 51 | |

| T | P | B e m e r k u n g e n . |
|---------|----|--------------------------------------|
| 12 h 45 | 49 | |
| — 50 | 49 | |
| 12 h 53 | — | Noch 3 mg Apomorphin. |
| 1 h 0 | 49 | |
| — 5 | 45 | |
| — 10 | 44 | |
| — 15 | 44 | |
| 1 h 16 | — | Noch 6 mg Apomorphin. |
| — 20 | 40 | |
| — 25 | 36 | |
| — 30 | 32 | Die Contractionen sind sehr kräftig. |
| — 35 | 30 | |
| — 40 | 30 | |
| — 45 | 30 | |
| — 50 | 16 | |
| — 55 | 15 | |
| 7 h 0 | — | tritt der Tod ein. |

Die Versuche mit Apocodein am gefensternten Frosch zeigen uns klar die Richtigkeit unserer Beobachtungen bei den Williams'schen Versuchen. Im Versuch I, wo das Tier gleich eine grössere Menge Apocodein subcutan erhält, wird die Zahl der Herzschläge von vornherein geringer und sinkt schliesslich sogar bis auf 19 herunter. Bis zum nächsten Morgen hat sich das Tier völlig erholt und zeigt eine Pulsfrequenz von 40 Schlägen in der Minute. Beim zweiten Versuch mit Apocodein, wo die Gabe des Giftes eine geringere war, trat zuerst Beschleunigung, hernach Verlangsamung ein, die bei weiterer Vergiftung wieder die äusserste Grenze erreichte. Bei diesem Versuch stirbt das Tier. Wir haben also volle Bestätigung der beim Williams'schen Versuch aufgestellten Sätze gefunden. Bei schwacher Vergiftung

erreicht man erst Beschleunigung, hernach Verlangsamung des Herzschlages; bei stärkerer Vergiftung tritt sofort Verlangsamung ein. Ist die Vergiftung nicht eine sehr intensive, so erholt sich das Herz, trotzdem die Pulsfrequenz bis auf ein äusserstes Minimum heruntergedrückt war, völlig.

Auch der gleiche Versuch mit Apomorphin bestätigt uns die Richtigkeit unserer Beobachtungen der Einwirkung von Apomorphin auf's Herz am Williams'schen Apparat. Nachdem durch die Vergiftung eine Verringerung der Pulsfrequenz bis auf 40 Schläge in der Minute eingetreten, folgt eine Zunahme bis zu 50 Schlägen in der Minute, hierauf eine abermalige Verlangsamung. Eine völlige Erholung des Herzens konnte bei diesem Versuch nicht beobachtet werden, wahrscheinlich deshalb, da die Vergiftung eine sehr intensive gewesen. Wir haben also auch bei diesen Versuchen eine Aehnlichkeit von Apomorphin und Apocodein in ihren Wirkungen constatieren können.

3. Einwirkung von Apocodein und Apomorphin auf die quergestreifte Muskulatur und den Nerv.

Um die Einwirkung der Gifte auf die quergestreifte Muskulatur zu constatieren, wurden die enthäuteten Unterschenkel eines Frosches benutzt, von denen der eine in eine Apocodein- resp. Apomorphinkochsalzlösung, der andere zur Controlle in physiologische Kochsalzlösung gelegt wurde. Danach wurden von Zeit zu Zeit beide Unterschenkel mit Hilfe des electrischen Stromes gereizt. Hierbei fand sich folgendes bei Versuchen mit

Apocodein. War die benutzte Giftlösung ihrer Concentration nach eine 1^o/₁₀₀-ige, so wurden die Reactionen des vergifteten Muskels auf den electricischen Reiz hin sehr bald schwächer und nach ungefähr 6 Stunden war die Muskulatur völlig abgetötet. Wandte man das Gift in einer schwächeren Concentration an und zwar in einer 0,5^o/₁₀₀-igen Lösung, so trat erst nach ungefähr 4 Stunden eine Lähmung des vergifteten Muskels und nach ca. 9 Stunden der Tod desselben ein. War die benutzte Giftlösung eine 0,25^o/₁₀₀-ige, so zeigte sich zuerst eine bald vorübergehende Reizung und danach Lähmung des Muskels. Die gänzliche Abtötung des Muskels erfolgte erst nach mehr als 12 Stunden. Gleiche Resultate erhielt man bei denselben Versuchen mit Apomorphin, nur dass die Wirkung der Zeit nach vielleicht etwas schneller eintrat. Die erst reizende, danach lähmende Wirkung beider Alkaloide auf die Muskulatur trat auch ein an Präparaten, in denen durch Curare die Nerven vorher gelähmt waren. Mithin kann man mit Bestimmtheit sagen, dass beide Alkaloide auch direkt auf die Muskulatur ihre Wirkung äussern.

Um die Einwirkung beider Gifte auf den Nerv zu constatieren, wurden abermals Froschschenkel benutzt, die bei diesen Versuchen aber mit den aus dem Körper herauspräparierten Nn. ischiadici im Zusammenhang geblieben waren. Nun wurde der eine Froschschenkel in eine physiologische Kochsalzlösung gethan, wobei der hinzugehörige N. ischiadicus in eine Apocodein-, resp. Apomorphinlösung getaucht wurde. Zur Controlle wurde der andere Froschschenkel mit seinem zugehörigen N. ischiadicus in eine physiologische Kochsalzlösung gethan. Die Resultate, die man bei diesen Versuchen durch Rei-

zung des Nervs mit dem electricischen Strom erhielt, waren folgende. Auch bei diesen Versuchen konnte man constatieren, dass das Apomorphin in seiner Wirkung energischer ist, als das Apocodein. Bei diesen Versuchen konnte an den Nerven nicht, wie beim Muskel, zuerst eine Reizung beobachtet werden, sondern es trat bei beiden Giften gleich Lähmung und dann der Tod ein. Die Wirkung sowohl von Apomorphin, als auch von Apocodein auf den Nerv war nicht eine so energische wie auf den Muskel. Während also darnach Apomorphin und Apocodein für die Nerven nur lähmende Gifte sind, bewirken sie sowohl bei der der Willkür unterworfenen quergestreiften Muskulatur, als auch beim Herzen zuerst eine Steigerung der Leistung, also eine Reizung und darnach erst Lähmung.

Ferner habe ich die Wirkung von Apocodein und Apomorphin auf die Muskulatur des Oesophagus geprüft. Zu dem Zweck wurden für jedes Experiment zwei Frösche getötet, an der Brustseite die äussere Bedeckung abgetrennt, so dass die untere Partie des Oesophagus sichtbar war, und die so präparierten Tiere wurden in senkrechter Lage schwebend befestigt. Danach wurden dem einen Tier Magen und Oesophagus vom Munde aus soweit als möglich mit einer Apocodein-, resp. Apomorphinlösung gefüllt, während beim anderen Tier Magen und Oesophagus zur Controlle mit physiologischer Kochsalzlösung vollgegossen wurden. Nach einiger Zeit war der Eingang zum Oesophagus sowohl bei einem Versuch mit Apocodein, als auch bei einem solchen mit Apomorphin bei dem Tiere, das die Giftlösung bekommen hatte, bedeutend weiter als bei dem Tiere, welchem Magen und Oesophagus mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt

waren. Auch der Teil des Oesophagus, der vorher durch Wegpräparieren der vorliegenden Teile blossgelegt war, hatte seinem Aussehen nach sich verändert, insofern als er einen schlafferen und weiteren Eindruck, als vor der Vergiftung, machte. Somit sehen wir auch hier beide Gifte lähmend auf die Muskulatur wirken.

Wurde Fröschen zum Zweck der Vergiftung die Injection in den Oberschenkel der hinteren Extremität gemacht, so bemerkte man nach Verlauf einiger Zeit sowohl bei Einspritzungen von Apocodein, als auch bei solchen von Apomorphin bei Bewegungen der Tiere ein Nachschleppen der zur Injection benutzten Extremität. Dieses ist ein Beweis dafür, dass bei beiden Stoffen schon ante mortem eine Lähmung der Muskulatur der Extremitäten sich bemerkbar macht.

Die in allen diesen Versuchen so eclatant eintretende lähmende Wirkung beider Gifte auf die Muskulatur veranlassten mich den Einfluss des Apocodeins auf die Vogeliris, die ja aus quergestreifter Muskulatur besteht, durch Einträufeln des Giftes in's Auge von lebenden Hühnern zu prüfen. Doch war der Erfolg, wie Hans Meyer schon früher vom Apomorphin nachgewiesen hatte, auch beim Apocodein ein negativer.

Was die Einwirkung von Apomorphin auf die Muskulatur und die Nerven anbetrifft, so ist dieselbe schon früher nachgewiesen worden. Quehl hatte bereits beim Türk'schen Versuch den Frosch nach Apomorphinjection das Bein länger in der Probesäure lassen sehen und auch ein Nachschleppen derjenigen Extremität, in welche die Injection gemacht worden war, beobachtet. Versuche mit dem Myographion ergaben ihm betreffs Aenderung der Zuckungcurve des apomorphinisierten

Froschmuskels indessen ein negatives Resultat. Harnack dagegen fand nach Injection von 1—3 cg bei Fröschen Paralyse der quergestreiften Muskulatur und des Herzmuskels.

Nach Versuchen Reichert's bewirkte Apomorphin in Lösung oder Pulverform lokal Aufhebung der Functionen aller höher organisierten Gewebe, was sich sowohl bei Application auf das Froschhirn durch rapide Narkose und Verlust der willkürlichen Bewegung, als bei Contact mit dem Rückenmark, mit motorischen und sensiblen Nerven, selbst mit Muskeln in entsprechender Weise zu erkennen gab. Eine materielle Veränderung fand dabei nicht statt.

Was die Einwirkung des Apocodein auf Nerven und Muskulatur anbetrifft, so finden sich darüber keine directen Beobachtungen in der Literatur.

IV. Einwirkung von Apocodein und Apomorphin auf die Gefäße der Warmblüter.

Um den Einfluss von Apocodein und Apomorphin auf die Gefäße zu prüfen, benutzte ich die von Kobert empfohlene und in der Dissertation von Thomson „Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakologische Agentien“ näher beschriebene Durchströmungsmethode, die sich auch in der Arbeit von Paldrock über das gleiche Thema findet. Ich verwandte zu meinen Versuchen Rindernieren. Die Beeinflussung der Gefäße durch beide Gifte wird am deutlichsten durch folgende Tabellen veranschaulicht:

| Versuch I. | | Q | Bemerkungen. |
|------------|-----------------------------------|----|---------------------------------|
| | | 26 | |
| Q*) | Bemerkungen. | 30 | |
| | | 32 | |
| 24 | Normales Blut wird durchgeleitet. | 32 | 100 cbem Blut + 1 mg Apocodein. |
| 26 | | 38 | |

*) Q = Quantum des in einer Minute ausgeströmten Blutes in cbem.

| Q | Bemerkungen. | Q | Bemerkungen. |
|---------------------|---------------------------------|----|---------------------------------|
| 30 | Normales Blut. | 58 | 100 cbem Blut + 2 mg Apocodein. |
| 34 | | 76 | |
| 36 | | | |
| 40 | | 62 | Normales Blut. |
| 39 | | 62 | |
| 50 | 100 cbem Blut + 1 mg Apocodein. | 62 | |
| 64 | | 58 | |
| | | 56 | |
| 50 | Normales Blut. | 56 | |
| 48 | | 72 | 100 cbem Blut + 2 mg Apocodein. |
| 48 | | 76 | |
| 51 | | | |
| 50 | | 54 | Normales Blut. |
| 54 | | 43 | |
| | 46 | | |
| 52 | 100 cbem Blut + 2 mg Apocodein. | 74 | 100 cbem Blut + 2 mg Apocodein. |
| 62 | | 80 | |
| 70 | Normales Blut. | 68 | Normales Blut. |
| 52 | | 68 | |
| 54 | | 68 | |
| 47 | | 66 | |
| 52 | | | |
| 50 | | | |
| 46 | | | |
| 48 | | | |
| 43 | | | |
| Versuch III. | | | |
| 50 | 100 cbem Blut + 2 mg Apocodein. | Q | Bemerkungen. |
| 70 | | | |
| Versuch II. | | | |
| Q | Bemerkungen. | 39 | Normales Blut. |
| | | 26 | |
| | | 26 | |
| | | 48 | 100 cbem Blut + 2 mg Apocodein. |
| | | 70 | |
| 44 | Normales Blut. | 60 | Normales Blut. |
| 44 | | 52 | |
| 48 | | | |

| Q | Bemerkungen. | Q | Bemerkungen. |
|----------------------------|------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| 48 42 | | 66 130 | 100 cbem Blut + 2 mg Apomorphin. |
| 59 | 100 cbem Blut + 2 mg Apocodein. | 91 64 | Normales Blut. |
| 80 54 44 39 38 | Normales Blut. | 46 37 34 | |
| 64 | 100 cbem Blut + 2 mg Apocodein. | 60 108 | 100 cbem Blut + 2 mg Apomorphin |
| 59 40 42 | Normales Blut. | 69 48 30 30 | Normales Blut. |
| 44 74 | 100 cbem Blut + 2 mg Apocodein. | 39 90 | 100 cbem Blut + 2 mg Apomorphin |
| 49 38 32 | Normales Blut. | 50 30 30 | Normales Blut. |
| Versuch IV. | | 31 68 76 | 100 cbem Blut + 2 mg Apomorphin. |
| Q | Bemerkungen. | 47 34 28 | Normales Blut. |
| 32 28 | Normales Blut. | | |

Wie aus diesen Tabellen ersichtlich, ist auch hier wiederum die Wirkung des Apocodein identisch mit der des Apomorphin, nur dass das letztgenannte in seiner

Wirkung wiederum energischer ist. Der Einfluss beider Gifte zeigt sich in einer Dilatation der Gefäße, die noch kurze Zeit nach Ausschaltung des vergifteten Blutes anhält. Berücksichtigt man die früheren Experimente am Frosch, die ergaben, dass die Wirkung beider Stoffe eine recht energische auf die Muskulatur ist und weniger auf die Nerven, so kann man mit ziemlicher Bestimmtheit annehmen, dass es sich hier bei den Durchströmungsversuchen auch um eine Muskelwirkung handele. Thomson hat bei seinem Durchströmungsversuch mit Apomorphin keinen Einfluss dieses Mittels auf die Gefäße constatieren können. Es ist möglich, dass dieses an der geringeren Menge des Giftes, die von ihm angewandt wurde, gelegen habe, oder vielleicht war auch das von ihm angewandte Präparat Schuld an seinem negativen Resultat. Möge der Grund seines negativen Resultates sein, welcher es wolle, so lässt sich jedenfalls nach der von mir gegebenen Tabelle ein eclatanter Einfluss des Apomorphin auf die Gefäße nicht leugnen.

Durch obige Versuche ist auch die Annahme Guinards widerlegt, der glaubt, dass die Verminderung des vaskulären Druckes bei Apocodeinvergiftungen weit mehr von der beträchtlichen Verzögerung der Herzthätigkeit, als von einer activen Gefässerweiterung herrühre.

Das bei den Williams'schen Versuchen jedesmal sowohl bei Apocodein-, als auch bei Apomorphinvergiftungen constatirte Zunehmen des Pulsvolumens liess eigentlich auch eine Zunahme des Blutdruckes in den Gefäßen erwarten, die aber von allen Forschern, die mit Apomorphin gearbeitet, nicht gefunden worden. Mög-

licherweise haben wir in der durch die Durchströmungsversuche konstatierten Dilatation der Gefäße die Erklärung für das Nichteintreten einer Blutdrucksschwankung, indem die Erweiterung der Gefäße ein Steigen des Blutdrucks infolge der verstärkten Herzthätigkeit verhindert.

V. Versuche an Warmblütern.

1. Versuche mit Apocodein.

Versuch I. Eine Katze 2800 g. Den 30. I. 95 erhält sie um 11 Uhr 7 cg Apocodein intravenös (ca. 2,9 cg pro kg). Es treten Convulsionen ein, losgebunden zeigt sie ein aufgeregtes scheues Wesen, die Pupillen sind stark erweitert, die hinteren Extremitäten sind gelähmt; nach 10 Minuten liegt sie still in ihrem Käfig, ist leicht schreckhaft. Am nächsten Tage ist sie völlig normal.

Den 1. II. erhält sie um 11 Uhr wiederum 7 cg intravenös. Es treten starke Zuckungen ein, livide Verfärbung der Lippen, starker Speichelfluss; abgeschnallt bleibt sie bei Gehversuchen infolge von Lähmung der Extremitäten flach auf dem Bauche liegen von heftigen Krämpfen geschüttelt, die Zuckungen erstrecken sich über die ganze Körpermuskulatur. Nach 2 Minuten Nachlassen, nach 5 Minuten Vorübergehen der Krämpfe, jedoch besteht die Lähmung der Extremitäten fort, die Pupillenweite, die zuerst die äusserste Grenze erreicht, lässt nach. Nach einer Viertelstunde Aufhören der Lähmung, sie zeigt ein scheues Wesen, sucht sich zu verkriechen. Den 2. II schläft sie viel, erweckt zeigt sie kein scheues Wesen, schläft aber bald wieder ein, der Appetit ist gut.

Den 8. II. erhält sie um 8 Uhr 50 Min. 15 cg subcutan (ca. 5,4 cg pro kg). Um 9 Uhr 15 Min. zeigen sich folgende Symptome: starke Schreckhaftigkeit, intensiver Speichelfluss, der Speichel ist von zäher schaumiger Beschaffenheit und stellenweise leicht bräunlich gefärbt. 9 Uhr 50 Min. treten schwache, krampfartige Zuckungen in den vorderen Extremitäten ein, der Speichelfluss dauert noch fort. 5 Minuten vor 10 Uhr starke Unruhe, sie springt wild in ihrem Käfig umher, ist ungeheuer schreckhaft, losgelassen jagt sie wild umher und sucht sich nach Möglichkeit zu verstecken, die Athmung ist beschleunigt. 10 Uhr 20 Min. liegt sie ruhig da, zuckt aber bei jedem Geräusch ängstlich zusammen; dazwischen springt sie ohne Ursache erregt auf und klettert an den Käfigstangen herum, hin und wieder krampfartige Zuckungen in den Vorderpfoten, hauptsächlich ausge-

sprochen beim Bewegen derselben. 11 Uhr 30 Min.: der Speichelfluss hat aufgehört, die Unruhe und Aengstlichkeit sind die gleichen geblieben. 12 Uhr 15 Min. liegt sie matt in ihrem Käfig da, es besteht starke Dyspnöe, die bis 2 Uhr andauert, von da ab liegt sie schlafend in ihrem Käfig. Den 9. II besteht den ganzen Tag über Mattigkeit. Die Einstichstelle ist schmerzhaft und geschwellt.

Den 21. II erhält sie um 10 Uhr 15 Min. 10 cg Apocodein intravenös (ca. **3,6 cg pro kg**). Gleich nachdem starke, krampfartige Zuckungen, wobei der Kopf nach hinten gezogen wird, die Lippen und Ohren livide verfärbt, die Pupillen stark erweitert. Sie liegt bis 10 Uhr 45 Min. völlig bewusstlos da. Um diese Zeit erholt sie sich soweit, dass sie auf Berührung hin mit Bewegungen reagiert. Um 11 Uhr besteht keine Mydriasis mehr, um 12 Uhr nur noch Mattigkeit. Bis zum 24. II zeigt sie starke Schlafsucht, den 25. ist sie normal.

Den 25. II erhält sie um 11 Uhr 2 dg Apocodein subcutan (ca. **7,1 cg pro kg**). 5 Minuten später starker Speichelfluss, grosse Schreckhaftigkeit. 11 Uhr 20 Min. starke Aufregung, 11 Uhr 25 Min. starke clonische Krämpfe, dabei Zurückwerfen des Kopfes in den Nacken, Dyspnöe, livide Verfärbung der Ohren und Lippen. 12 Uhr 15 Min. Sistieren der Krämpfe, dagegen Fortbestehen der Dyspnöe, das Tier ist sehr schreckhaft. 12 Uhr 45 Min. Nachlassen der Dyspnöe. Den 26. II Schlafsucht, der Appetit ist gut.

Den 27. II ist sie normal und erhält um 11 Uhr 2 dg Apocodein subcutan. Nach 5 Minuten starker Speichelfluss. 11 Uhr 30 Min. Eintreten der mehrfach beschriebenen Krämpfe, die das Bild der epileptischen Krämpfe zeigen, dieses Mal aber nur von kurzer Dauer sind. Nach den Krämpfen zeigt sich eine starke Aufregung und Lähmung sämtlicher Extremitäten. Dasselbe Bild bleibt bis 3 Uhr. Die Schreckhaftigkeit und die Lähmung der hinteren Extremitäten bestehen fort bis zum Abend. Den 27. II Schlafsucht, den 28. ist sie normal.

Den 1. III erhält sie um 10 Uhr 2 dg subcutan. Nach 5 Minuten Speichelfluss. 10 Uhr 15 Min. leichte Zuckungen im linken Vorderfuss, Aengstlichkeit. 10 Uhr 20 Min. werden die Zuckungen heftiger, starke Aufregung tritt ein, die sich bis 1 Uhr 30 Min. völlig legt. Krämpfe sind dieses Mal ausgeblieben, es ist Durchfall eingetreten. Um 4 Uhr 20 Min. erhält sie eine nochmalige Injection von 1,5 dg Apocodein. Gleich nachdem starker Speichelfluss, Aufregung, Lähmung der Extremitäten. 4 Uhr 25 Min. Eintreten starker epileptiformer Krämpfe, in denen sie um 4 Uhr 30 Min. stirbt.

Section: Im Magen, hauptsächlich in der Pylorusgegend einige kleinere Ulcera, an den übrigen Organen keinerlei Veränderungen. In keinem der Organe konnte das Gift nachgewiesen werden.

Resumé: Wenn wir den Versuch durchgehen, so finden wir, dass das Mittel folgende spezifische Eigenschaften gezeigt hat: In Gaben von 2,9—3,6 cg pro kg intravenös gegeben, wie auch bei Gaben von 5,4—7,1 cg pro kg subcutan, bewirkt Apocodein bei Katzen starke Secretion der Speicheldrüsen, beeinflusst die Athmung bis zu hochgradiger Dyspnöe; ferner scheint es einen reizenden Einfluss auf die Grosshirnrinde auszuüben, da jedesmal bei Vergiftungen es zu krampfartigen Zuckungen kommt, die sich bis zu epileptiformen Krämpfen steigern können. Zu den Beobachtungen, die man an diesem Falle bei jeder Vergiftung machen konnte, gehört ausserdem eine beträchtliche Erweiterung der Pupillen, starke Schreckhaftigkeit und Aengstlichkeit. Nach dem Schwinden der krampfartigen Zuckungen resp. Krämpfe blieb je nach der Stärke der Vergiftung eine mehr oder weniger ausgesprochene nicht sehr lange andauernde Lähmung der Extremitäten. Nach dem Schwunde sämtlicher Vergiftungssymptome zeigte sich jedesmal eine länger andauernde Mattigkeit und Schlafsucht. Nachdem das Tier mehrfach schon vergiftet worden war, stellte sich nach einer der letzten Vergiftungen ausserdem heftiger Durchfall ein. Bei intravenösen Injectionen, wo die Wirkung des Mittels natürlich eine sehr heftige sein musste, gehörten mit zu den ersten Erscheinungen, die man beobachten konnte, die epileptiformen Krämpfe. Etwas später erst trat Speichelfluss und Mydriasis auf. Mit dem Nachlassen der Krämpfe wurden dann die Aengstlichkeit und das scheue Wesen bemerkbar. Dagegen trat bei subcutanen Injectionen, wo die Wirksamkeit des Mittels natürlich erst langsamer zur Geltung kommen konnte, zuerst Schreckhaftigkeit und Aengst-

lichkeit ein, danach Speichelfluss und Mydriasis und dann erst kam es nach Verlauf einiger Zeit zu den Krämpfen. Das Abklingen der Vergiftungserscheinungen war bei subcutanen, wie bei intravenösen Vergiftungen das gleiche. Bei der Section war der wesentlichste Befund die kleinen Ulcera, die sich hauptsächlich in der Pylorusgegend fanden.

Versuch II. Eine Katze 2400 g. Den 28. II erhält sie um 10 Uhr 20 Min. 2 dg Apocodein subcutan (ca. 8,3 cg pro kg). Nach 10 Minuten Leckbewegungen. 10 Uhr 32 Min. Wildheit, Speichelfluss, Mydriasis. Um 10 Uhr 40 Min. tritt der erste epileptiforme Anfall ein, danach Lähmung der Extremitäten. Von 11 Uhr bis 1 Uhr hat sie eine ganze Reihe von Krampfanfällen, die kaum durch eine Ruhepause unterbrochen werden. Es besteht hochgradige Dyspnöe und livide Verfärbung der Lippen und Ohren. Von 1 Uhr an liegt sie besinnungslos, aber ohne Krämpfe in ihrem Käfig. In der Nacht tritt der Tod ein.

Section: Im Magen finden sich dicht an der Cardia linsengroße, schwarze über die Schleimhautfläche erhabene Stellen, welche als Blutungen in dieselbe zu deuten sind und dieselbe ganz durchsetzen. Ueber den ganzen Magen weg zeigen sich eine Unzahl von Ulcera hauptsächlich in der Pylorusgegend; im Herzen bestehen in der linken Kammer einige Blutaustritte unter das Endocard. An den übrigen Organen ist nichts anormales. In keinem Organ konnte Apocodein nachgewiesen werden.

Resumé: In diesem Falle, wo es sich um eine stärkere subcutane Vergiftung handelte, trat auch, wie beim früheren Versuch, zuerst Wildheit und Schreckhaftigkeit ein, danach Speichelfluss und Mydriasis, worauf die Krämpfe folgten. Bei den Krämpfen fiel es dieses Mal auf, dass zuerst nur ein Krampfanfall eintrat, danach nach 20 Minuten erst eine ganze Reihe von Anfällen. Auch dieses Mal war der Einfluss des Apocodein auf die Athmung durch eingetretene hochgradige Dyspnöe bemerkbar. Hier, wie im vorigen Falle, zeigte sich wiederum eine Lähmung der Extremitäten. Bei der Section

finden sich wieder hauptsächlich in der Pylorusgegend gelegene Ulcera. In der linken Herzkammer sind einige subendocardiale Ecchymosen.

Versuch III. Eine Katze 3000 g. Sie erhält den 16. II 15 cg Apocodein intravenös (5 cg pro kg). Gleich nachdem tritt unter Krämpfen und Speichelfluss der Tod ein. Die Section konnte bei so kurzer Einwirkung des Giftes natürlich nur ein negatives Resultat haben.

Resumé: In diesem Falle wirkte die Gabe von 5 cg pro kg, intravenös gegeben, sofort tödlich. Hier, wie beim ersten Versuch in den Fällen, wo es sich um intravenöse Vergiftungen handelte, traten, wie schon beim ersten Versuch hervorgehoben wurde, als erstes Symptom die Krämpfe auf, danach erst der Speichelfluss. Zu weiteren Vergiftungserscheinungen konnte es dieses Mal nicht kommen, da der Tod zu zeitig eintrat.

Versuch IV. Ein Hund 10600 g. Er erhält den 16. II um 9 Uhr 50 Min. 2,5 dg Apocodein subcutan (ca. 2,3 cg pro kg). Es ist keinerlei Wirkung bemerkbar.

Den 18. II um 10 Uhr 15 Min. erhält er 2 dg Apocodein intravenös (1,9 cg pro kg). Gleich nachdem treten epileptiforme Anfälle ein, die im Lauf einer Viertelstunde nachlassen. Danach ist eine, jedoch nur vorübergehende, Lähmung der hinteren Extremitäten bemerkbar. Um 11 Uhr ist er bis auf eine gewisse Mattigkeit gesund.

Um 5 Uhr erhält er noch einmal 2 dg intravenös. Dieses Mal ist nur eine vorübergehende Schwäche der hinteren Extremitäten bemerkbar, Krämpfe treten nicht ein.

Den 21. II erhält er um 5 Uhr 25 cg intravenös (ca. 2,3 cg pro kg). Nach 10 Minuten zeigten sich eine Lähmung der hinteren Extremitäten und Lecksucht. Ausserdem treten schwache Zuckungen in der ganzen Körpermuskulatur ein. Zu eigentlichen epileptiformen Anfällen kommt es nicht.

Den 27. II erhält er um 11 Uhr 15 Min. 3 dg Apocodein subcutan (ca. 2,8 cg pro kg). Nach 5 Minuten stellte sich Lecksucht ein. Um 11 Uhr 30 Min. traten krampfartige Zuckungen in der ganzen Körpermuskulatur auf. Von 2 Uhr an ist Müdigkeit bemerkbar.

Den 3. III erhält er um 11 Uhr 15 Min. 6 dg Apocodein sub-

cutan (ca. 5,6 cg pro kg). Gleich nachdem Lecksucht, Speichelfluss, Mydriasis. Nach 5 Minuten epileptiforme Krämpfe, die in ununterbrochener Dauer anhalten, bis er um 12 Uhr während derselben stirbt.

Section: Im Magen, in der Pylorusgegend, ein kleines Ulcus. In der linken Herzkammer an einer Stelle geringe Blutaustritte unter das Endocard. Die Hirnhäute stark hyperämisch. Der chemische Nachweis des Giftes in den Organen missglückt wieder.

Resumé: Bei diesem Versuch, wo es sich um einen Hund handelte, bewirkte eine subcutane Gabe von 2,3 cg pro kg keinerlei Veränderungen. Eine Dosis von 2,8 cg pro kg rief vorübergehend Lecksucht hervor, aber keinen Speichelfluss, keine Mydriasis. Statt der Krämpfe traten bei der letztgenannten Gabe nur vorübergehende krampfartige Zuckungen in der ganzen Körpermuskulatur auf. Eine Gabe von 5,6 cg pro kg Apocodein subcutan rief die schon bekannten Erscheinungen hervor, nämlich Speichelfluss, Mydriasis und 5 Minuten nach Injection des Mittels eine Reihe der heftigsten Krämpfe, die nach dreiviertel Stunden den Tod herbeiführten. Eine Gabe von 1,9 cg pro kg Apocodein, intravenös gegeben, rief gleich nachdem epileptiforme Krämpfe hervor von viertelstündiger Dauer. Nach denselben zeigte sich auch dieses Mal eine vorübergehende Lähmung der hinteren Extremitäten. Sämtliche Vergiftungserscheinungen schwanden bereits nach dreiviertel Stunden. Als das Tier ungefähr 6 Stunden nach eben erwähnter Vergiftung nochmals die gleiche Dosis intravenös erhielt, stellte sich nur eine vorübergehende Schwäche der hinteren Extremitäten ein, was eventuell dafür sprechen könnte, dass bei diesem Mittel eine Gewöhnung des Körpers an dasselbe eintreten könnte. Beim Sectionsbefunde zeigte sich, übereinstimmend mit allen früheren Fällen, ein kleines Ulcus in der Pylorusgegend. Desgleichen, wie im Versuch II, subendocardiale Echymosen in der linken Herzkammer.

Versuch V. Eine Katze 1700 g. Sie erhält den 16. II um 4 Uhr 20 Min. 10 cg Apocodein intravenös (ca. 5,9 cg pro kg). Gleich nachdem hat sie stark erweiterte Pupillen, es treten heftige clonische Krämpfe ein, darauf liegt sie eine Zeit lang ganz reactionslos da, sie wird in die Wärme gelegt und erholt sich dort bis 5 Uhr so weit, dass sie anfängt kläglich zu schreien und sich zu bewegen, doch sind die hinteren Extremitäten völlig gelähmt.

Den 17. II macht sie noch immer einen recht benommenen Eindruck. Die Pupillen sind noch erweitert, die hinteren Extremitäten gelähmt, doch hat sie am Morgen etwas gegessen. Um 4 Uhr tritt eine grosse motorische Unruhe ein, Durchfall, ununterbrochenes Schreien, sie hat keinen Appetit.

Den 18. II hat sie Durchfall, keinen Appetit, lässt den ganzen Tag hindurch, fast ununterbrochen, ein klägliches Schreien und Wimmern hören. Die Lähmung der hinteren Extremitäten besteht noch fort.

Den 19. II ist das gleiche Bild. In der Nacht vom 19. auf den 20. tritt der Tod ein.

Section: Auf der Höhe einzelner Falten des Magens Blutaustritte, die sich als schwarzbraune, nicht wegweisbare Punkte markieren. Einzelne Stellen sind in Geschwüre übergegangen. Der Inhalt des Magens enthält daher trotz Fehlens von Fleischnahrung braunschwarzes Hämatin. Die Veränderungen sitzen alle in der an den Pylorus angrenzenden Fundushälfte. An der Stelle, wo die Fundusschleimhaut in die des Pylorus übergeht, hat sich ein ausgedehntes Geschwür gebildet, welches sich im Gegensatz zu den punktförmigen ungefähr in der Grösse eines Quadratcentimeters flächenartig ausbreitet. Die Darmschleimhaut ist normal, nirgends entzündet, nirgends Geschwüre. Die Hirnhäute sind hyperämisch, die übrigen Organe normal. Der chemische Nachweis des Mittels war nicht möglich.

Resumé: In diesem Falle, wo das Versuchstier, eine Katze, 5,9 cg pro kg intravenös erhielt, zeigten sich zuerst die heftigsten Krämpfe und war das Tier durch die Vergiftung soweit mitgenommen, dass es einen völlig leblosen Eindruck machte und sich erst, nachdem es eine Stunde in der Wärme gelegen hatte, erholte. In den 3 $\frac{1}{2}$ Tagen, die es noch lebte, machte es einen stark kranken Eindruck. Von den bleibenden Erscheinungen sind speciell hervorzuheben die Lähmung der hinteren

Extremitäten, wie auch die gänzliche Appetitlosigkeit, verbunden mit Durchfall und kläglichem Wimmern, was auf eine energischere Erkrankung des Verdauungstractus schliessen liess. Dieser Schluss wurde auch durch die Section bestätigt, die beim Magen das uns jetzt schon bekannte Bild bot. Hier, wie schon in den früheren Fällen, fanden sich wiederum eine Unmenge von Ulcera, an Zahl vielleicht nur noch reichlicher, als bei den anderen Versuchen. Ausserdem an der Grenze des Pylorus ein grösseres Geschwür, dessen Umfang ungefähr einen Quadratcentimeter betrug.

Versuch VI. Ein Hund 5200 g. Er erhält den 23. II um 10 Uhr 15 Min. 10 cg Apocodein intravenös (ca. 2 cg pro kg). Eine Minute später heftige Zuckungen des ganzen Körpers. Nach 10 Minuten Aufhören der Zuckungen. Er wimmert kläglich. Den 24. II besteht Mattigkeit, den 25. ist er normal.

Den 27. II erhält er um 11 Uhr 2 dg Apocodein subcutan (ca. 3,9 cg pro kg). Nach 10 Minuten Lecksucht, gleich nachdem Dyspnöe, starkes Wimmern. 11 Uhr 50 Min. krampfartige Zuckungen, die bis 12 Uhr 15 Min. an Intensität zunehmen. Dabei starke Schreckhaftigkeit und Lähmung der hinteren Extremitäten. Von 2 Uhr an nur noch Mattigkeit.

Den 4. III erhält er nach 24 stündigem Hungern um 10 Uhr 2 dg subcutan. Nach einer Minute starke Leckbewegungen, Winseln, unfreiwilliges Urinlassen. Nach 10 Minuten starke Aengstlichkeit danach epileptiforme Krämpfe, Dyspnöe, Mydriasis. In den Pausen der Krämpfe ist eine Parese der Extremitäten zu constatieren. 10 Uhr 35 Min. tritt der Tod ein. In diesem Falle, wie auch in den früheren, gelang es nicht im Urin das Mittel nachzuweisen.

Section: In der Pylorusgegend des Magens ein in der Entwicklung begriffenes Ulcus, die übrigen Organe normal.

Resumé: Bei diesem Versuchstier, einem Hunde, rief Apocodein in einer Gabe von 2 cg pro kg intravenös gegeben keine Krämpfe, sondern nur heftige Zuckungen der ganzen Körpermuskulatur hervor. 3,9 cg pro kg subcutan gegeben verursachten Lecksucht, Dyspnöe und

krampfartige Zuckungen des Körpers, die 25 Minuten anhielten; ausserdem Schreckhaftigkeit und Lähmung der hinteren Extremitäten. Um zu sehen, ob nicht bei leerem Magen die Entwicklung der Ulcera eine stärkere sei, liess man das Tier 24 Stunden fasten, worauf es wieder eine Gabe von 3,9 cg pro kg erhielt. Die Vergiftungserscheinungen waren danach heftiger, als beim selben Tier und der gleichen Dosis das Mal vorher. Bei der Section aber fand man nur ein in der Entwicklung begriffenes Ulcus von kleinem Umfang.

Versuch VII. Ein Hund 11600 g. Er erhält nach 24 stündigem Hungern am 5. III um 10 Uhr 4 dg Apocodein subcutan (ca. 3,5 cg pro kg). Nach 4 Minuten Lecksucht, nach 10 Minuten Dyspnöe, Speichelfluss. 10 Uhr 15 Min. Mydriasis, 10 Uhr 20 Min. Zittern des ganzen Körpers, Aengstlichkeit, scheues Wesen. Bis 12 Uhr erholt sich das Tier völlig.

Den 6. III erhält es ohne vorhergegangenes Fasten um 4 Uhr wieder 4 dg Apocodein subcutan. Nach 2 Minuten beginnt die Dyspnöe und Speichelfluss. Nach 5 Minuten starke epileptiforme Krämpfe, danach Lähmung der Extremitäten, starke Aufregung. Das aufgefangene Sputum zeigt einzelne bräunlich tingierte Stellen. 5 Uhr 15 Min. besteht noch eine leichte Dyspnöe und Schwäche der hinteren Extremitäten. 5 Uhr 45 Min. schläft das Tier ruhig.

Den 7. III erhält es um 10 Uhr 10 Min. 4 dg subcutan. Nach 3 Minuten die ersten Zuckungen, nach 5 Minuten der erste epileptiforme Anfall, Dyspnöe, Speichelfluss. 10 Uhr 20 Min. bis 10 Uhr 30 Min. eine Reihe von Anfällen, die von starken Aufregungszuständen unterbrochen sind. 11 Uhr 30 Min. tritt ein schlafähnlicher Zustand ein. Beim Erwecken macht das Tier einen stark benommenen Eindruck.

Den 8. III ist am Tier noch einige Müdigkeit bemerkbar. An den alten Injectionsstellen sieht man in diesem Falle, wie auch sonst stets, recht beträchtliche Reactionserscheinungen, die sich in Schwellung und Schmerzhaftigkeit äussern. Das Tier erhält um 10 Uhr 30 Min. 5 dg Apocodein subcutan (ca. 4,3 cg pro kg). Nach 10 Min. Dyspnöe, Speichelfluss; nach einer halben Stunde ein epileptiformer Anfall, danach Mattigkeit. Das Tier wird um 5 Uhr entblutet. Man gewinnt dabei den Eindruck, als wenn es fast ganz empfindungslos wäre.

Section: Der Darm ist auffallend bräunlich gefärbt, auf der Magenschleimhaut finden sich einige leichtere Ulcera, die übrigen Organe sind normal. Auch in diesem Falle gelingt der chemische Nachweis des Apocodeins nicht.

Resumé: Da 3,9 cg pro kg im letzten Versuch nach etwas mehr als einer Stunde das Tier bereits töteten, wo es vorher gehungert hatte, erhielt dieses Versuchstier, gleichfalls ein Hund, nach 24 stündigem Hungern 3,5 cg pro kg subcutan. Die Vergiftungserscheinungen waren danach jedoch nur sehr geringe und bereits nach ungefähr 2 Stunden erholte sich das Tier völlig. Es bekommt an den beiden folgenden Tagen nochmals die gleiche Dosis und hat jedesmal, trotzdem es vorher nicht gehungert, heftige Vergiftungssymptome. Es kommt bei den beiden letzten Vergiftungen sogar zu heftigen Krämpfen, so dass man wohl glauben kann, dass das Hungern keinen wesentlichen Einfluss auf die Vergiftung hat. Am vierten Tage erhält das Tier 4,3 cg pro kg Apocodein subcutan. Als es nach 6 $\frac{1}{2}$ Stunden getötet wurde, fanden sich bei der Section wiederum im Magen einige leichtere Ulcera.

Versuch VIII. Eine Katze 3100 g. Sie erhält den 6. III um 11 Uhr 15 Min. 2 dg Apocodein subcutan (ca. 6,5 cg pro kg). Nach 5 Minuten starker Speichelfluss, nach 8 Minuten erster epileptiformer Anfall, Dyspnöe, Mydriasis, der Speichel ist stellenweise eigentümlich bräunlich verfärbt. 11 Uhr 25 Min. bis 12 Uhr 30 Min. eine Reihe Krampfanfälle; in den Pausen derselben documentiert sich eine grosse Aufregtheit. 12 Uhr 35 Min. besteht nur noch eine Parese der hinteren Extremitäten. Das Tier hat an diesem Tage Durchfall.

Den 7. III erhält es um 11 Uhr 45 Min. 3 dg Apocodein subcutan (ca. 9,7 cg pro kg). Nach 10 Minuten Leckbewegungen, gleich nachdem starker Speichelfluss. 12 Uhr 10 Min. erster epileptiformer Anfall, danach von 12 Uhr 12 Min. bis nach 2 Uhr eine ununterbrochene Reihe von Anfällen, in den Pausen starke Unruhe, dabei

Kotabgang (Durchfall). Um 4 $\frac{1}{2}$ Uhr liegt das Tier noch immer in einem clonischen Kramp fzustande, um 5 Uhr tritt der Tod ein.

Section: Der Magen zeigt an der Pylorusgegend ein ca. 1 qcm grosses Ulcus; über den ganzen Magen weg sind eine Unzahl kleiner hämorrhagischer Ulcera. Der Darm ist zum Teil etwas stärker gerötet, der Inhalt etwas blutig. In der linken Herzkammer finden sich mehrere subendocardiale Echymosen. Die übrigen Organe sind normal.

Resumé: Bei diesem Versuch, der mit einer Katze angestellt wurde, traten nach der ersten Vergiftung, zu der 6,5 cg pro kg Apocodein subcutan verwandt worden, die schon bekannten Erscheinungen ein, die jedes Mal beobachtet werden konnten, ausser denselben aber noch, wie schon bei den Versuchen I und V, Durchfall. Den Tag derauf stirbt das Tier, nach dem es nach einer Vergiftung mit 9,7 cg pro kg Apocodein subcutan 5 $\frac{1}{4}$ Stunden gelebt hat. Es finden sich in diesem Falle bei der Section im Magen eine Unzahl hämorrhagischer Ulcera, von denen eines am Pylorus, wie im Versuch V, einen grösseren Umfang und zwar von ca. einem Quadratcentimeter erreicht hat.

Versuch IX. Eine Katze 2400 g. Sie erhält den 8. III um 10 Uhr 30 Min. 2 dg Apocodein subcutan (ca. 8,3 cg pro kg). Nach 5 Minuten Speichelfluss, Mydriasis. 10 Uhr 50 Min. stellt sich starke Wildheit ein, sie springt in ihrem Käfig umher, klettert an den Stäben herauf. 11 Uhr 13 Min. heftige Krämpfe, die aber nur kurze Zeit anhalten, danach erst Wildheit, dann Mattigkeit, Parese der hinteren Extremitäten, die bis 6 Uhr noch anhält. In der Nacht exitus letalis.

Section: In beiden Hörnern des Uterus reichliche Mengen von Flüssigkeit, im Magen eine Unmenge von Ulcera, namentlich in der Pylorusgegend; die Pylorusgegend grünlich verfärbt, in der Tiefe der Schleimhaut grünliche Punkte. Die Geschwüre sind zum Teil stecknadelkopfgross, zum Teil grösser. Alle bestehen in einer Depression der Schleimhaut, die dadurch zu Stande gekommen, dass die Schleimhaut durch den Verdauungsact angegriffen ist. In der Tiefe einzelner Geschwüre sieht man ein arrodiertes Gefäss, aus

welchem ein Blutaustritt stattgefunden hat, der jedoch noch nicht über die Geschwüre sich ergossen. Die Farbe des verdauten Blutes ist eine schwärzlichbraune. Das grösste Geschwür, welches sich in der Pylorusgegend findet, und über 1 cm lang ist, ist so frisch, dass eine Umwandlung des ergossenen Blutes in Hämatin noch nicht stattgefunden hat. Es ist mithin in der Tiefe hellrot verfärbt und hat der Blutaustritt eben erst stattgefunden; die Schleimhaut fehlt aber auch in diesem Geschwür fast ganz. Die grünliche Verfärbung, welche die normal gebliebene Schleimhaut der Pylorusgegend zeigt, ist eine ganz diffuse und hat einen Stich in's Braungraue, man wird dabei an die Farbenveränderungen erinnert, die das Alkaloid dazwischen in seinen Lösungen eingeht. Von intra vitam zersetztem Blut und Leichenäulnis ist gar nicht die Rede, da die Section ganz frisch gemacht und die Leiche in der Kälte aufbewahrt wurde. Auf Einschnitten sieht man, dass die Schleimhaut der Pylorusgegend in der Tiefe an manchen Stellen von schwarzgrünen Strichen und Strängen durchzogen ist, wo offenbar die auf die Schleimhaut wirkende Noxe stärker eingewirkt hat. Die übrigen Organe waren normal. Auch in diesem Falle konnte das Alkaloid nicht nachgewiesen werden.

Resumé: Bei diesem Versuchstier, einer Katze, bringen 8,3 cg pro kg Apocodein subcutan gegeben den Tod nach Ablauf des schon bekannten Krankheitsbildes. Das Tier hatte ca. 10 Stunden nach der Vergiftung gelebt. In diesem Falle findet sich, wie in den Versuchen V und VIII, wo es sich, wie auch hier, um eine etwas längere Lebensdauer nach stärkerer Vergiftung handelte, ausser einer Unzahl kleinerer Geschwüre, wiederum ein grösseres Geschwür am Pylorus. Interessant ist dieser Versuch auch in sofern, als, wenn auch das Alkaloid nicht nachgewiesen werden konnte, die hier so deutlich stellenweise aufgetretene Verfärbung, die an die bei Lösungen entstehenden Farben des Alkaloids erinnert, bedeutend für die im chemischen Teile ausgesprochene Behauptung als Beweis gelten kann, dass nämlich das Alkaloid zum Teil durch den Magen ausgeschieden werde.

Versuch X. Eine Katze 2500 g. Sie erhält den 9. III um 10 Uhr 10 Min. 2 dg Apocodein subcutan (8 cg pro kg). Nach

15 Minuten Speichelfluss — der Speichel ist dabei stellenweise bräunlich verfärbt — Mydriasis, Aufregung, Dyspnöe. 10 Uhr 38 Min. erfolgt der erste epileptiforme Anfall. 10 Uhr 40 Min. bis 1 Uhr eine ununterbrochene Reihe von Anfällen, die nach immer kürzer werdenden Ruhepausen sich folgen. In den kurzen Pausen zwischen den Anfällen ist eine starke Aufregung und Unruhe bemerkbar, dergleichen lässt sich eine Parese der Extremitäten constatieren. Von 1 Uhr an liegt die Katze in einem bewusstlosen Zustande, hin und wieder treten dabei Zuckungen der Extremitäten auf. Dieser Zustand hält bis 9 Uhr Abends unverändert an.

Den 10. III hat sie sich etwas erholt, doch sind die hinteren Extremitäten völlig gelähmt. Sie geniesst den ganzen Tag über nichts. Den 11. III das gleiche Bild. Den 12. III isst sie bereits etwas. Der Stuhl ist die ganze Zeit über normal gewesen. Den 13. III läuft sie, losgelassen, herum, doch macht die rechte hintere Extremität noch immer einen etwas gelähmten Eindruck.

Den 17. III um 5 $\frac{1}{2}$ Uhr 5 dg Apocodein subcutan (2 dg pro kg). Nach einer Minute Leckbewegungen, nach 5 Minuten starke Unruhe, krampfartige Bewegungen der Extremitäten, gleich nachdem epileptiforme Krämpfe. Während derselben unfreiwilliger Kotabgang (Durchfall), starke Mydriasis, Dyspnöe, Speichelfluss. Nach 20 Minuten Tod.

Section: Der Magen ist übersät von einer Unmenge ausgeheilter Defecte. In der linken Herzkammer an den Papillarmuskeln eine Unmenge kleiner subendocardialer Echymosen. Die übrigen Organe normal. In den Organen gelingt es nicht auf chemischem Wege das Alkaloid nachzuweisen.

Resumé: Dieses Versuchstier, eine Katze, ist zwei Mal vergiftet worden, das erste Mal mit einer Gabe von 8 cg pro kg, das zweite Mal von 2 dg pro kg. Von der ersten Vergiftung erholte es sich erst nach 5 Tagen. Die zweite Vergiftung, die 8 Tage nach der ersten vorgenommen wurde, führte nach 20 Minuten zum Tode. Ausser den stets auftretenden Vergiftungserscheinungen war hier, wie in den Versuchen I, V und VIII, Durchfall eingetreten. Bei der Section fanden sich wiederum eine Unmenge dieses Mal aber ausgeheilte Defecte, die wohl bei der ersten Vergiftung entstanden waren. Ausserdem sieht man bei diesem Versuch, in wie kurzer Zeit

die durch die Vergiftung entstandenen Ulcera ausheilen können.

Versuch XI. Ein Hund 8800 g. Er erhält den 9. III um 10 Uhr 15 Min. 4 dg Apocodein subcutan (ca. 4,5 cg pro kg). Nach 3 Minuten Speichelfluss, Mydriasis, Dyspnöe. Nach 4 Minuten erster epileptiformer Anfall. 11 Uhr 20 Min. bis 11 Uhr 45 Min. epileptiforme Krämpfe, in denen er um 11 Uhr 45 Min. stirbt. Die Section ergibt nichts anormales.

Resumé: Bei diesem Versuchstier führt eine Vergiftung mit 4,5 cg pro kg Apocodein subcutan zum Tode in einem Zeitraum von 1 $\frac{1}{2}$ Stunden. Beim ersten Versuch mit einem Hunde (Versuch IV) bewirkte eine Dosis von 5,6 cg pro kg subcutan gegeben nach $\frac{3}{4}$ Stunden den Tod. Im zweiten Fall, wo es sich um einen Hund handelte (Versuch VI), starb das Tier nach einer Gabe von 3,9 cg pro kg subcutan; hiergegen vertrug im Versuch I eine Katze 5,4 cg pro kg subcutan und erholte sich danach vollständig. Dieses selbe Tier überstand gleichfalls in einem späteren Falle eine subcutane Vergiftung mit 7,1 cg pro kg. Bei einem anderen Versuch mit einer Katze (Versuch II) stirbt das Tier nach ungefähr 12 Stunden, nachdem es mit 3,3 cg pro kg subcutan vergiftet war. Im Versuch VIII, der auch mit einer Katze angestellt wurde, erholte sich das Versuchstier von einer Vergiftung mit 6,5 cg pro kg Apocodein subcutan und stirbt bei einer späteren Vergiftung, nachdem 5 $\frac{1}{4}$ Stunden verstrichen, seit es 9,7 cg pro kg subcutan bekommen. Im Versuch IX, wo das Versuchstier auch eine Katze war, starb das Tier ungefähr 12 Stunden nach einer subcutanen Vergiftung mit 8,3 cg pro kg Apocodein. Im Versuch X bleibt die Katze nach einer subcutanen Vergiftung mit 8 cg pro kg am Leben. Aus allen diesen bis jetzt gefundenen Zahlen kann man schliessen,

dass Katzen grössere Dosen des Giftes vertragen als Hunde.

Versuch XII. Ein Hund 8000 g. Er erhält den 3. IV um 10 Uhr 50 Min. 4 dg Apocodein subcutan (5 cg pro kg). Um 11 Uhr zeigen sich Zuckungen der Extremitäten, Mydriasis, Speichelfluss, starke Aengstlichkeit. 11 Uhr 3 Min. tritt der erste epileptiforme Anfall ein. Von 11 Uhr 5 Min. bis 12 Uhr epileptiforme Krämpfe, während derselben unfreiwilliger Urinabgang. Von 12 Uhr bis 5 Uhr bestehen leichte Zuckungen der Extremitäten, danach starke Schlagsucht. Am nächsten Tage hat das Tier sich völlig erholt.

Den 4 IV erhält es um 9 Uhr 35 Min. 5 dg Apocodein subcutan (ca. 6,2 cg pro kg). Nach 3 Minuten heftige Unruhe, Speichelfluss, Mydriasis. Das Tier kann sich offenbar auf seinen Extremitäten nicht mehr halten, es liegt auf dem Bauch, die Extremitäten von sich streckend und dabei kratzende, scharrende Bewegungen machend, als wolle es sich aufrichten. 9 Uhr 39 Min. tritt der erste epileptiforme Anfall ein. Von 9 Uhr 40 Min. bis 3 Uhr eine ununterbrochene Reihe von Anfällen, in den Pausen heftige Aufregung. Von 3 Uhr bis zum Abend leichte Zuckungen.

Den 5. III, 8 Uhr 30 Min.: das Tier hat bis jetzt nichts gegessen, es hat blutigen Durchfall gehabt. Im übrigen bietet es das gleiche Bild, wie am Abend. Um 9 Uhr tritt der Tod ein.

Section: Der Magen ist, hauptsächlich in der Pylorusgegend, mit einer Unmenge unter der Schleimhaut sitzender Eechymosen bedeckt. Ausserdem finden sich eine grosse Zahl stecknadelkopfgrosser, wie auch etwas grösserer Ulcera, die an Menge zur Pylorusgegend hin zunehmen. Der Dünndarm ist mit einer blutfarbigen Flüssigkeit angefüllt. In der linken Herzkammer, an den Papillarmuskeln, einzelne subendocardiale Eechymosen. Die übrigen Organe sind normal.

Resumé: In diesem Falle, wo das Versuchstier ein Hund ist, übersteht dasselbe unter den bekannten Vergiftungserscheinungen eine subcutane Vergiftung mit 5 cg pro kg Apocodein. Am Tage darauf erhält es 6,2 cg pro kg, an welcher Dosis es nach ungefähr 24 Stunden stirbt. Da es sich bei dieser zweiten Vergiftung um eine Gabe handelte, an der bis jetzt die zu den Versuchen benutzten Hunde alle in viel kürzerer Zeit gestorben waren, scheint dieser Fall wieder für Gewöhnung an das

Mittel zu sprechen. Ausserdem war dieser Fall insofern interessant, als hier, wie in den Versuchen I, V, VIII, X Durchfall eintrat. Die Section zeigte hier wieder das bekannte Bild. Der Magen nämlich war übersät mit einer Unmenge von Ulcera, die zur Pylorusgegend hin an Zahl zunahmen.

Versuch XIII. Eine Katze 3200 g. Sie erhält den 3. IV um 10 Uhr 55 Min. 15 cg Apocodein subcutan (ca. 4,7 cg pro kg). 11 Uhr 5 Min. zeigt sich eine starke Aengstlichkeit, Mydriasis. 11 Uhr 30 Min. Leckbewegungen, weiter keinerlei Erscheinungen. Den nächsten Tag Wohlbedinden.

Den 4. IV erhält sie um 9 Uhr 35 Min. 2 dg subcutan (ca. 6,6 cg pro kg). Es tritt nur eine starke Aengstlichkeit und scheues Wesen auf. Der Appetit ist vorhanden, aber schwach.

Den 5. IV: Offenbar ist noch Unwohlsein vorhanden. Sie erhält um 11 Uhr 5 Min. 2 dg subcutan. Nach 10 Minuten starker Speichelfluss. 11 Uhr 45 Min. bekommt sie leichte, krampfartige Zuckungen. 12 Uhr 10 Min. bis 12 Uhr 30 Min. bedeutende Zunahme der Aengstlichkeit und Aufregung. Weiter stellen sich keinerlei Vergiftungserscheinungen ein.

Den 6. IV erhält sie um 10 Uhr 45 Min. 2,5 dg subcutan (ca. 7,8 cg pro kg). Nach 5 Minuten starker Speichelfluss, Wildheit, Mydriasis. Um 11 Uhr ein starker epileptiformer Anfall, danach wieder grosse Unruhe mit Lähmung der Extremitäten. Bis 11 Uhr 20 Min. liegt sie matt auf dem Bauch, die Extremitäten von sich streckend. 11 Uhr 20 Min. treten wieder zwei Anfälle auf, danach vermehrte Unruhe. Nach 5 Minuten wieder ein Anfall, worauf sie in starker Dyspnöe auf der Seite liegt, heftig wimmernd und dazwischen, wie in grossen Schmerzen, eine ihrer Extremitäten an sich ziehend, welche Bewegungen aber keinen krampfartigen Eindruck machen. Bis 11 Uhr 40 Min. steigt die Dyspnöe bedeutend. Um 11 Uhr 45 Min. tritt nach einigen schweren Athemzügen der Tod ein.

Bei der Section finden sich keinerlei Veränderungen der Organe.

Resumé: Dieses Versuchstier verträgt eine Gabe von 4,7 cg pro kg Apocodein subcutan ohne wesentliche Vergiftungserscheinungen. Desgleichen werden am nächsten, wie auch am übernächsten Tage durch Gaben von 6,6 cg pro kg subcutan keine Krämpfe ausgelöst. Durch eine

Gabe von 7,8 cg pro kg subcutan wird dann schliesslich der Tod im Verlauf von einer Stunde herbeigeführt.

Versuch XIV. Eine Katze 1800 g. Den 4. IV erhält sie um 2 Uhr 45 Min. 1 dg Apocodein subcutan (ca. 5,5 cg pro kg). 2 Uhr 50 Min. stellt sich grosse Unruhe ein und Wildheit, sie springt im Käfig umher. 2 Uhr 55 Min. treten auf Speichelfluss, Dyspnöe, Mydriasis. Sie liegt flach auf dem Bauch und macht mit den von sich gestreckten Extremitäten krampfhaft kratzende, scharrende Bewegungen. 2 Uhr 58 Min. tritt der erste Krampfanfall auf. Danach starke Unruhe. Von 3 bis 5 Uhr eine Reihe von Krämpfen, die nur durch kurze Pausen unterbrochen sind. Von 5 Uhr bis zum Abend liegt sie matt in ihrem Käfig unter starker Dyspnöe. Das Eintreten der Dyspnöe erfolgte hier in gleicher Weise, wie bei allen früheren Fällen. Zuerst wird die Athmung eine stark beschleunigte, aber regelmässige. Diese Art der Athmung blieb constant bis zum Schwinden der Vergiftungserscheinungen, falls die Vergiftung nicht eine übermässig heftige war. Traten die einzelnen Symptome stärker auf, wie auch in diesem Falle, so verlor die Athmung ihren regelmässigen Typus. Sie setzte dazwischen ganz aus, dann wieder waren die Athemzüge für gewöhnlich oberflächlicher Natur; nur dazwischen erfolgte ein energischer und ergiebiger Athemzug.

In der Nacht vom 4. auf den 5. erfolgte der Tod dieses Tieres.

Section: Im Magen, hauptsächlich in der Pylorusgegend, viele flächenartige Ausbreitungen von Ecchymosen; desgleichen eine Unmenge von Ulcera, die ebenso zur Pylorusgegend an Masse zunehmen. In der linken Herzkammer sind fast alle Papillarmuskeln mit starken subendocardialen Blutungen bedeckt.

Resumé: Bei diesem Versuch rief eine Gabe von 5,5 cg pro kg Apocodein subcutan gegeben starke Vergiftungserscheinungen hervor und führte in ca. 12 Stunden zum Tode. Bei der Section zeigten sich die schon bekannten Erscheinungen, nämlich Ulcera im Magen, wie auch subendocardiale Ecchymosen in der linken Herzkammer.

Versuch XV. Ein Hund 4800 g. Er erhält den 4. IV um 3 Uhr 22 Min. 3 dg Apocodein subcutan (ca. 6,2 cg pro kg). Eine Minute nachdem tritt starke Aufregung und Mydriasis ein.

3 Uhr 30 Min. beginnen heftige epileptiforme Krämpfe, bestehend, wie schon früher beschrieben, in starken clonischen Zuckungen der Extremitäten, wobei der Kopf stark nach hinten gezogen wird. In diesem Falle tritt der Speichelfluss erst während der Krämpfe auf. Die Krämpfe halten ohne Unterbrechung bis 4 Uhr an, um welche Zeit der Tod erfolgt.

Die Section ergiebt nichts anormales.

Resumé: Bei diesem Versuchstier wurde durch eine subcutane Dosis von 6,2 cg pro kg unter den heftigsten Vergiftungserscheinungen bereits nach 38 Minuten der Tod herbeigeführt. Dass bei so kurzer Dauer der Vergiftung postmortal keine oder wenigstens keine bedeutenden Veränderungen zu finden sein würden, liess sich erwarten. In der That war auch der Sectionsbefund ein negativer.

Versuch XVI. Ein Hund 7900 g. Er erhält den 4. IV um 3 Uhr 30 Min. 5 dg Apocodein subcutan (ca. 6,3 cg pro kg). Nach 5 Minuten tritt starke Unruhe ein. 3 Uhr 40 Min. kann er sich auf seinen Extremitäten nicht mehr halten und sinkt infolgedessen auf den Bauch, dabei mit seinen Extremitäten scharrende Bewegungen ausführend. Gleich nachdem fällt er auf die Seite und es beginnen die heftigsten epileptiformen Krämpfe. Auch in diesem Fall tritt der Speichelfluss erst während der Krämpfe auf. Die Krämpfe halten an, bis das Tier um 4 Uhr stirbt.

Die Section hat ein negatives Resultat.

Resumé: Hier, wie im vorigen Falle, wurden bei einem Hunde, als Versuchstier, durch eine subcutane Gabe von 6,3 cg pro kg Apocodein die heftigsten Vergiftungserscheinungen hervorgerufen und binnen kurzem, dieses Mal in einer halben Stunde, trat der Tod ein. Die Section war resultatlos.

Versuch XVII. Eine Katze 2400 g. Sie erhält den 5. IV um 11 Uhr 10 Min. 2 dg Apocodein subcutan (ca. 8,3 cg pro kg). Nach 10 Minuten rast sie in ihrem Käfig herum. 11 Uhr 25 Min. heftiger Speichelfluss, Mydriasis, Dyspnöe. 11 Uhr 40 Min. hat sie

leichte krampfartige Zuckungen in der ganzen Körpermuskulatur, wobei sie sich nicht mehr auf ihren Extremitäten hält, sondern platt auf dem Bauch liegt. 11 Uhr 43 Min. fällt sie auf die Seite und es beginnen sehr heftige epileptiforme Anfälle. Dieselben halten an bis etwas nach 2 Uhr. Danach liegt sie matt in ihrem Käfig und die Athmung ist kaum bemerkbar. Um 2 Uhr 30 Min. erfolgt der Tod.

Section: Im Magen, hauptsächlich in der Pylorusgegend, eine ganze Anzahl kleiner Defecte der Magenschleimhaut, die aber nicht in die Tiefe gehen, sondern nur oberflächlich sitzen und wohl als in der Bildung begriffene Ulcera anzusehen sind. In der linken Herzkammer an der Ansatzstelle der Atrioventricularklappen einige kleinere subendocardiale Ecchymosen. An den übrigen Organen nichts anormales.

Resumé: Eine subcutane Injection von 8,3 cg pro kg bewirkte bei der Katze, die zu diesem Versuch benutzt wurde, nach 10 Minuten Eintritt der ersten Vergiftungserscheinungen und nach ungefähr $3\frac{1}{4}$ Stunden den Tod. Trotz der geringen Lebensdauer fanden sich bei der Section doch schon in der Entwicklung begriffene Ulcera.

Versuch XVIII. Ein Hund 5200 g. Er erhält den 5. IV um 11 Uhr 15 Min. 2,6 dg Apocodein subcutan (5 cg pro kg). Nach 5 Minuten beginnen heftige epileptiforme Krämpfe, die bis 11 Uhr 50 Min. anhalten, um welche Zeit das Tier stirbt.

Section: Im Herzen, im linken Ventrikel, in der Nähe der linken Aortenklappe unter dem Endocard eine Blutung, die die Grösse eines Stecknadelkopfes ungefähr erreicht.

Resumé: Bereits durch 5 cg pro kg Apocodein subcutan gegeben ward bei diesem Hunde nach ungefähr einer halben Stunde der Tod herbeigeführt. Der Sectionsbefund des Magens war in diesem Falle, wie in allen früheren, wo der Tod so schnell eingetreten, natürlich ein negativer.

Versuch XIX. Ein Hund 7900 g. Er erhält den 5. IV um 11 Uhr 20 Min. 4 dg Apocodein subcutan (ca. 5,1 cg pro kg). 11 Uhr 25 Min. zeigt sich starke Unruhe, Aengstlichkeit, Speichelfluss, Mydriasis. 11 Uhr 30 Min. treten krampfartige Zuckungen in

der ganzen Körpermuskulatur auf. 11 Uhr 33 Min. Beginn der epileptiformen Krämpfe, die bis 1 Uhr anhalten. Von 1 Uhr ab liegt das Tier bewusstlos da und zeigen sich hin und wieder leichte Zuckungen der Extremitäten. 3 Uhr 30 Min. tritt blutiger Durchfall ein. Um 4 Uhr stirbt das Tier.

Section: Im Magen finden sich an mehreren Stellen unter der Schleimhaut liegende stärkere Blutaustritte. In der linken Herzkammer sind sämtliche Papillarmuskeln mit reichlichen subendocardialen Blutaustritten bedeckt. Die übrigen Organe unverändert.

Resumé: Mit der gleichen Dosis des Giftes, wie beim vorigen Tier, wurde auch bei diesem Hunde der Tod herbeigeführt, doch lebt dieses Tier um einiges länger, nämlich etwas über 4 Stunden. Wie schon einige der vorigen Versuche ergeben haben, genügte diese Zeit, um im Magen den Beginn der hier zu erwartenden pathologischen Erscheinungen eintreten zu lassen. So finden wir denn auch in diesem Falle den Magen nicht mehr normal, sondern an mehreren Stellen mit unter der Schleimhaut liegenden Ecchymosen bedeckt.

Versuch XX. Ein Hund 8900 g. Er erhält den 6. IV um 10 Uhr 45 Min. 3,5 dg Apocodein subcutan (ca. 3,9 cg pro kg). Nach 5 Minuten beginnt er heftig und kläglich zu wimmern. Gleich nachdem treten Muskelzuckungen im ganzen Körper auf. Gleichzeitig zuerst Leckbewegungen, danach Speichelfluss. Der Speichel zeigt auch in diesem Falle, wie fast immer, vereinzelte bräunlich tingierte Stellen. 10 Uhr 54 Min. ein heftiger epileptiformer Anfall von nicht langer Dauer. Nach dem Ueberstehen desselben zeigt sich starke Unruhe, Speichelfluss, Mydriasis, Dyspnöe. Von Zeit zu Zeit treten immer wieder epileptiforme Krämpfe auf von nicht langer Dauer. Von 11 Uhr 3 Min. an beginnt die Dyspnöe nachzulassen, desgleichen die Unruhe. 11 Uhr 10 Min. tritt noch ein Anfall auf, doch hält derselbe nur kurze Zeit an und das Tier erholt sich von da ab schnell. Die Athmung wird besser, es scheint eine starke Mattigkeit zu bestehen, jedoch wimmert das Tier noch ziemlich heftig. Von 12 Uhr ab schläft es. Den 7. IV besteht noch Müdigkeit und Schlagsucht, sonst macht der Hund einen normalen Eindruck.

Den 8. IV erhält er um 10 Uhr 15 Min. 4 dg Apocodein subcutan (ca. 4,5 cg pro kg). Nach 5 Minuten treten leichte Zuckungen ein. 10 Uhr 22 Min. ein kurz andauernder Krampfanfall. Gleich

nachdem Aufgeregtheit, Mydriasis, Speichelfluss. Diese Erscheinungen lassen bald nach. 10 Uhr 40 Min. liegt das Tier ruhig athmend, aber matt da. Beim Aufrichten ist eine Steifheit der hinteren Extremitäten bemerkbar. Den ganzen übrigen Tag schläft das Tier viel.

Den 11. IV sind noch an beiden früheren Einstichstellen heftige Reactionserscheinungen, bestehend in Schwellung und hochgradiger Schmerzhaftigkeit. Das Tier erhält um 10 Uhr 50 Min. 4 dg Apocodein subcutan. Nach 5 Minuten Krämpfe und Speichelfluss. Die Krämpfe treten dieses Mal sehr heftig auf. 20 Minuten nach 11 Uhr erfolgt der Tod.

Section: Im Magen finden sich an zwei Stellen Vertiefungen der Magenoberfläche, die als ausgeheilte Ulcera anzusehen sind. Im übrigen keinerlei Veränderungen.

Resumé: Durch 3,9 cg pro kg Apocodein subcutan verabfolgt werden bei diesem Tier eingermassen heftige Vergiftungserscheinungen hervorgerufen, von denen aber bereits nach Verlauf von 1 $\frac{1}{4}$ Stunden keine mehr bestehen bleiben. Mit einer Gabe von 4,5 cg pro kg subcutan sind bei der nächsten Vergiftung trotz der grösseren Dosis die hervorgerufenen Erscheinungen milder, als das erste Mal. Diese zweite Vergiftung wurde vorgenommen, nachdem nur ein Tag nach der ersten Vergiftung verstrichen war. So wäre es möglich die mildere Wirkung des Giftes als Gewöhnung an dasselbe zu deuten, denn die gleiche Gabe, wie bei der zweiten Vergiftung bewirkt bei der nächsten Injection, die nach längerer Ruhepause, als das erste Mal, vorgenommen wurde, binnen einer halben Stunde den Tod. Bei der Section finden sich einige ausgeheilte Ulcera, die uns zeigen, wie schnell die durch das Gift gesetzten Verletzungen ausheilen. Als Beweismaterial der schnellen Heilbarkeit dieser Ulcera dient uns ja auch der Versuch X.

Versuch XXI. Ein Hund 14200 g. Er erhält den 8. IV um 10 Uhr 15 Min. 5,7 dg Apocodein subcutan (ca. 4,0 cg pro kg).

10 Uhr 22 Min. tritt ein Krampfanfall ein. Gleich nachdem Aufge-
regtheit, Mydriasis, Speichelfluss und starke Dyspnöe. Dabei stösst
er von Zeit zu Zeit ein lautes klagendes Geheul aus. Dazwischen
treten leichte Zuckungen in der Körpermuskulatur ein, die bis 10 Uhr
30 Min. anhalten. Epileptiforme Anfälle bekommt er nicht mehr.
Von 11 Uhr 15 Min. an liegt das Tier schlafend da.

Den 11. IV erhält es um 10 Uhr 53 Min. 6 dg Apocodein sub-
cutan (ca. 4,2 cg pro kg). Um 11 Uhr bekommt es Zuckungen in den
Extremitäten, Dyspnöe, Speichelfluss. Nach 2 Minuten tritt ein star-
ker epileptiformer Anfall ein. Danach Unruhe, Aengstlichkeit. Von
11 Uhr 5 Min. bis 11 Uhr 15 Min. mehrere Anfälle. Von 11 Uhr
15 Min. an treten keine Anfälle mehr ein. Bei Versuchen sich auf-
zurichten kann das Tier die hinteren Extremitäten nicht gebrauchen.
Von 11 Uhr 20 Min. an liegt das Tier matt, grösstenteils schlafend, da.

Den 12. IV macht das Tier bis auf eine gewisse Mattigkeit
einen normalen Eindruck. Es erhält um 10 Uhr 6 dg Apocodein
subcutan. Um 10 Uhr 25 Min. bekommt es leichte Zuckungen in
den Extremitäten, die 5 Minuten ungefähr anhalten. Weiter zeigen
sich keinerlei Vergiftungssymptome.

Den 14. IV erhält das Tier um 12 Uhr 30 Min. 6,5 dg Apoco-
dein subcutan (ca. 4,5 cg pro kg). Nach 8 Minuten stellt sich Speichel-
fluss, Mydriasis und Dyspnöe ein. 12 Uhr 40 Min. beginnen die hinte-
ren Extremitäten gelähmt zu werden. Das Tier kann sich infolge-
dessen nur noch in sitzender Stellung halten. Gleichzeitig beginnen
Zuckungen der ganzen Körpermuskulatur. 12 Uhr 43 Min. tritt der
erste Anfall ein. Von 12 Uhr 45 Min. bis 1 Uhr 5 Min. hat das Tier
eine ganze Reihe von Anfällen, wobei die Pausen zwischen den ein-
zelnen Anfällen, wie auch schon bei den früheren Versuchen, wo
durch eine starke Vergiftung eine ganze Reihe von Krämpfen aus-
gelöst wurde, bei den späteren Anfällen der Dauer nach immer kür-
zer werden. Um 1 Uhr 5 Min. tritt der Tod ein.

Section: Im Magen finden sich an mehreren Stellen Ein-
drücke der Magenschleimhaut, die als verheilte Ulcera anzusehen sind.

Resumé: Bei diesem Versuchstier rufen 4,0 cg pro
kg Apocodein subcutan verabfolgt nur einen epileptiformen
Anfall hervor und liegt das Tier nach ungefähr drei-
viertel Stunden ohne weitere Vergiftungserscheinungen
schlafend da. Die nach 3 Tagen gegebene Dosis von
4,2 cg pro kg löst nicht mehr wie die vorige, um eini-
ges schwächere Dosis ein, sondern mehrere Anfälle
aus. Jedoch schon nach einer halben Stunde hat sich

das Tier relativ erholt und liegt schlafend da. Die
am nächsten Tage abermals vorgenommene Vergiftung
mit der gleichen Dosis, wie am Tage vorher, ruft ausser
5 Minuten lang andauernden leichten Zuckungen in den
Extremitäten keinerlei Vergiftungserscheinungen hervor.
Dieser Versuch scheint also abermals für Gewöhnung an
das Mittel zu sprechen. Die darauf nach längerem Inter-
vall vorgenommene Vergiftung mit 4,5 cg pro kg subcu-
tan führt nach ungefähr einer halben Stunde zum Tode.
Dieser Fall zeigt, wie die Versuche X und XX, die Nei-
gung der durch das Gift verursachten Ulcera schnell zu
heilen, da die Section beim Magen uns nur einige ver-
heilte Defecte zeigt.

Versuch XXII. Ein Hund 2700 g. Er erhält den 8. IV
um 10 Uhr 10 Min. 1 dg Apocodein subcutan (ca. 3,7 cg pro kg).

Nach 5 Minuten beginnt er heftig zu wimmern, nach 10 Minu-
ten treten krampfartige Zuckungen der Körpermuskulatur ein, gleich-
zeitig Speichelfluss, Mydriasis. Es zeigen sich keine ausgesprochenen
epileptischen Krämpfe. Die Zuckungen, die am stärksten in den
hinteren Extremitäten sind, halten bis 11 Uhr 25 Min. an, danach
besteht nur noch schwaches Wimmern. Von 12 Uhr an fühlt sich
das Tier, wie es scheint, normal.

Den 11. IV erhält es um 10 Uhr 45 Min. wieder 1 dg Apoco-
dein subcutan. Nach 5 Minuten treten schwache Zuckungen ein, die
bis 11 Uhr 15 Min. anhalten. Danach besteht noch kurze Zeit Wim-
mern. Weiter stellen sich keinerlei Erscheinungen ein. Von 11 Uhr
20 Min. an fühlt sich das Tier normal.

Den 12. IV erhält es um 10 Uhr 1,5 dg Apocodein subcutan
(ca. 5,5 cg pro kg). Nach 5 Minuten stellt sich kurz andauerndes,
schwaches Zittern des Körpers ein, im übrigen bleibt das Tier gesund.

Den 14. IV erhält es um 12 Uhr 25 Min. 2 dg Apocodein sub-
cutan (ca. 7,4 cg pro kg). Um 12 Uhr 30 Min. tritt Speichelfluss,
Mydriasis und Dyspnöe ein. 12 Uhr 35 Min. der erste Anfall. Von
12 Uhr 40 Min. bis 1 Uhr eine Reihe von Anfällen, von denen jeder
spätere nach einer kürzeren Pause erfolgt. Um 1 Uhr exitus letalis.

Section: Im Magen finden sich einige Stellen, die als aus-
geheilte Ulcera zu deuten sind.

Resumé: Bei diesem Versuch werden beim Hunde, der dazu benutzt wurde, mit 3,7 eg pro kg Apocodein subcutan nur ganz leichte Vergiftungserscheinungen hervorgerufen. Noch leichter sind die Erscheinungen, die nach einer gleich starken Gabe das nächste Mal auftreten. Sogar, als bei der nächsten Vergiftung die Dosis auf 5,5 eg pro kg gesteigert wurde, sind die Erscheinungen nicht so heftig, wie nach der ersten Injection. Es scheint hier doch auch wieder, dass in gewissen Grenzen eine Gewöhnung an das Mittel eintreten kann. Die nächste Vergiftung, die mit 7,4 eg pro kg bewirkt wurde, führte nach Ablauf einer halben Stunde zum Tode. Dass bei so schnell eingetretenem Tode keine frischen Ulcera zu finden wären, liess sich erwarten. Bei der Section zeigten sich in diesem Falle, wie bei den Versuchen X, XX, XXI im Magen nur verheilte Defecte.

2. Ergebnisse der Versuche mit Apocodein an Warmblütern.

Ueerblicken wir jetzt im Zusammenhange alle Versuche an Warmblütern, so lässt sich demnach vor allen Dingen folgendes Krankheitsbild zusammenstellen, wie es durch die Wirkung des Apocodeins hervorgerufen wird. War die Vergiftung intensiv genug, so stellte sich bald nach subcutaner Injection Aufregung, scheues Wesen, Speichelfluss, Beschleunigung der Athmung und Mydriasis ein. Allmählich steigerte sich die Beschleunigung der Athmung bis zu völliger Dyspnöe. Die motorische Aufregung, die sich zuerst in grosser Unruhe, zwecklosem Umherjagen im Käfig äusserte, nimmt desgleichen zu, bis es schliesslich zu ausgesprochenen epileptiformen Krämpfen

kommt. Danach mildert sich das Aufregungsstadium wieder, insofern, als keine Krämpfe mehr eintreten, gleichzeitig lässt die Dyspnöe nach. Dabei bemerkt man gewöhnlich schon den Eintritt von Schwäche oder sogar Parese der Extremitäten und zwar gewöhnlich der hinteren Extremitäten. Diese Schwäche resp. Parese ist übrigens häufig auch schon früher, ja sogar vor Eintritt der Krämpfe constatierbar. Allmählich schwinden dann alle diese Vergiftungssymptome und es bleibt eine Zeit lang Schlafsucht und Mattigkeit nach. Dieses wäre das Bild einer mittelstarken Vergiftung. Ist die Vergiftung sehr intensiv oder ist das Alkaloid intravenös beigebracht, so ändert sich das Krankheitsbild insofern, als in diesem Falle gleich mit als eine der ersten Erscheinungen die Krämpfe auftreten. Die Krämpfe anlangend ist noch erwähnenswert, dass, falls die Vergiftung eine so starke war, dass eine ganze Reihe von Krämpfen ausgelöst wurde, die späteren Anfälle in immer kürzeren Pausen sich folgten. Gleichzeitig mit den Krämpfen kam es häufig zu spontanem Urin- und Kotabgang. Dauerte der Versuch mehrere Tage hindurch, so stellte sich einige Mal blutiger Durchfall ein. War die Vergiftung eine schwächere, so kam es nicht mehr zu Krämpfen, sondern nur noch zu krampfartigen Zuckungen. Bei noch schwächerer Dosis blieben sämtliche oben geschilderte Symptome aus und es stellten sich nur leichte Muskelzuckungen ein. Mattigkeit oder Schlafbringende Wirkungen bei kleineren Gaben, wo noch keine von den unangenehmen Vergiftungssymptomen hervorgerufen wurden, habe ich nicht beobachten können. Erbrechen trat bei keiner Vergiftung mit Apocodein ein.

Was die Dosierung des Apocodeins anbetrifft, so

muss bei Katzen eine grössere Gabe angewandt werden, um die gleiche Wirkung, wie bei Hunden, zu erzielen. In Gaben bis zu 3,0 cg pro kg war das Apocodein Hunden subcutan verabfolgt ohne jegliche Wirkung, wogegen es in Gaben von 2,0 cg pro kg oder dazwischen auch noch etwas weniger intravenös verabfolgt leichte Zuckungen, dazwischen sogar vorübergehend Krämpfe hervorrief. 3,0 bis 4,0 cg pro kg riefen bei subcutanen Injectionen dazwischen nur krampfartige Zuckungen, dazwischen Krämpfe hervor. Gaben von 4,0—5,5 cg pro kg hatten stets heftige epileptiforme Krämpfe zur Folge, ja brachten sogar häufig den Tod. In Gaben bis 6,2 cg pro kg wirkte Apocodein bei Hunden stets tödend.

Ganz anders waren die Dosen bei Katzen. Bis 5,0 cg pro kg war die Wirkung hier bei subcutaner Verabfolgung des Apocodeins eine schwache, es kam höchstens zu krampfartigen Zuckungen, nicht aber zu Krämpfen. Durch Gaben von 5,0—7,0 cg pro kg wurden stets Krämpfe hervorgerufen. Gaben von 7,0—8,0 cg pro kg hatten häufig schon den Tod zur Folge, aber nicht immer, wogegen man mit einer Dosis von 8,3 cg pro kg stets das Tier töten konnte.

Bei allen diesen hier von mir gegebenen Zahlen handelt es sich um subcutane Beibringung des Mittels.

Aus einigen meiner Versuche lässt sich der Schluss ziehen, dass an Apocodein unter Umständen vielleicht dazwischen die Tiere sich gewöhnen können, wodurch dann die Wirkung des Alkaloids gemildert werden kann. So ist es wohl auch zu erklären, dass Fröhner bei einem Hunde durch eine Gabe von 6,6 cg pro kg nur Mattigkeit und Schläfrigkeit hervorrief. Es handelte sich in dem von Fröhner beschriebenen

Fall um einen 7 $\frac{1}{2}$ kg schweren Hund, der das erste Mal 0,025 Apocodeinum hydrochloricum subcutan erhielt, also 0,33 cg pro kg und dann bei allmählich wachsender Dosis bei einer der späteren Vergiftungen erst 6,6 cg pro kg, welche Gabe bei meinen Versuchen einen jeden Hund tötete.

Was nun die speciellere Wirkung des Apocodeins auf die einzelnen Organe, Organgruppen und deren Functionen anbetrifft, so lässt sich an der Hand meiner Versuche folgendes feststellen.

An der Einstichstelle wirkt Apocodein, wie schon Wickham Legg hervorhebt, auf die Haut und das Unterhautzellgewebe reizend. Nach jeder subcutanen Vergiftung entstand Schwellung und starke Empfindlichkeit an der Stelle, wo die Injection gemacht worden. Diese Reactionerscheinungen hielten sich durch mehrere Tage. Wenn man bei der Section diese geschwellten Teile anschnitt, so fand sich Eiterung in geringem Grade und eine grünlichbräunliche Verfärbung der ganzen Gegend.

Die Respiration wurde jedes Mal, sobald überhaupt von einer Wirkung des Mittels die Rede sein konnte, beeinflusst. Handelte es sich um eine schwächere Vergiftung, so trat Beschleunigung der Athmung ein. War die Vergiftung intensiver, so wurde die Athmung erst beschleunigt, danach oberflächlich, dazwischen aussetzend. Diese Erscheinungen lassen sich wohl dahin deuten, dass das Athmungscentrum zuerst eine Reizung und danach, falls die Vergiftung genügend intensiv war, eine Lähmung erfahren habe.

Mit zu einer der ersten Wirkungen des Apocodeins gehört die auf die Speicheldrüsen, deren Secretion

ganz wesentlich angeregt wird. Nicht aber kann es sich dabei, wie Guinard annimmt, um eine centrale Reizung handeln, da man das Alkaloid im Speichel nachweisen kann. Somit scheint die Annahme berechtigt, dass das Apocodein direct auf die Drüsen einwirke.

Recht wesentlich wird ferner der Verdauungstractus durch das Alkaloid beeinflusst. Erstens trat wie wir gesehen haben, in mehreren Fällen blutiger Durchfall ein. Ferner wurde mehrmals Appetitlosigkeit bei den Versuchstieren constatirt. Die Erklärung dieser beiden Erscheinungen, wie auch den Hauptbeweis für die Mitleidenschaft des Verdauungstractus bei Vergiftungen mit Apocodein liefern uns die Sectionen. In jedem Falle, wo die Vergiftung eine genügend intensive gewesen und das Gift die Möglichkeit gehabt hatte genügend lange zu wirken, fanden sich entweder eine Unzahl frischer Ulcera oder Defecte oder auch Vertiefungen auf der Schleimhaut des Magens, die als geheilte Ulcera zu deuten waren. In wie kurzer Zeit es zur Bildung solcher Ulcera kommen kann, sehen wir bei unserem Material. So haben sie sich beim zweiten Versuch im Lauf von 12 Stunden gebildet, ebenso beim Versuch IX, desgleichen im Versuch XIV; im Versuch XVII genügt zum Beginn ihrer Entwicklung schon ein Zeitraum von ca. 3 Stunden. Es liessen sich noch mehrere Fälle für die schnelle Entwicklung dieser Ulcera aufzählen, doch nenne ich sie hier nicht, da bei den übrigen Fällen, wo es in so kurzer Zeit zu ihrer Bildung gekommen, die Tiere vorher auch schon vergiftet worden waren und die Ulcera sich vielleicht infolge einer der früheren Vergiftungen gebildet haben könnten.

Ferner wäre zu besprechen der Einfluss des Apo-

codeins auf das Herz und die Blutgefässe. Ein fast ständiger, jedenfalls sehr häufiger Sectionsbefund waren subendocardiale Ecchymosen in der linken Herzkammer, die wohl durch die infolge des Apocodeinreizes hervorgerufene vermehrte Herzthätigkeit entstanden sein mögen. Wie wir ja schon bei den Williams'schen Versuchen gesehen haben, tritt infolge des Apocodeins eine Beschleunigung der Herzthätigkeit ein, wovon man sich bei den Tierversuchen auch durch den tastenden Finger überzeugen konnte. In mehreren der Tierversuche, wo es sich um eine stärkere Vergiftung handelte, wurde eine livide Verfärbung der Ohren und Lippen der Versuchstiere beobachtet. Möglicherweise trat diese Verfärbung durch Erweiterung der Gefässe ein, die ja, wie wir bei den Durchströmungsversuchen gesehen, eine Folge der Apocodeinwirkung ist.

Auch auf das Centralnervensystem und die Muskulatur wirkt das Apocodein ein. Die Krämpfe, die den Eindruck von epileptischen machen, werden, wie wohl auch bei leichteren Vergiftungen die krampfartigen Zuckungen, durch Reizung der Grosshirnrinde hervorgerufen. Auch die Centren der willkürlichen Bewegungen befinden sich in einem Reizzustand, wofür die ununterbrochene motorische Unruhe spricht. Desgleichen müssen auch die sensiblen Nerven und ihre Centren durch das Apocodein gereizt werden, worin wir dann eine Erklärung für die Schreckhaftigkeit der Tiere hätten. Ebenso kann die Pupillenerweiterung wohl auch nur als Folge einer Reizung der betreffenden Nerven erklärt werden. Der unfreiwillige Urin- und Kotabgang liesse sich ja auch als Folge von Nervenreizung der betreffenden Sphincteren auffassen. So sehen wir denn, wie das

Apocodein auf viele Teile, sowohl sensible, wie motorische des Centralnervensystems reizend einwirkt. Dieses findet im ersten Teil der Vergiftung statt; späterhin, wo sich Schlafsucht und Mattigkeit, wie auch bei einigen Fällen länger andauernde Lähmung constatieren liess, handelt es sich um eine deprimierende Wirkung des Alkaloids auf das Centralnervensystem. Dabei möchte ich die Frage offen lassen, ob die Lähmung der Extremitäten eine reine Nervenwirkung ist, oder ob es sich dabei gleichzeitig oder ausschliesslich um eine Muskellähmung handele, da, wie wir ja gesehen haben, die Wirkung des Apocodeins auf die quergestreifte Muskulatur eine sehr energische ist. Jedenfalls ist also die Wirkung des Apocodeins auf's Nervensystem anfänglich eine reizende, darauf eine lähmende.

3. Die Wirkung von Apomorphin auf Warmblüter im Vergleich zu der von Apocodein.

Da ich bei meinen Versuchen an Warmblütern mit Apomorphin genau entsprechende Resultate bekommen habe mit den in der Literatur verzeichneten, so will ich in der Hauptsache beim Vergleich mit Apocodein nur die Resultate dieser Versuche bringen, ohne dieselben genau zu referieren. Bevor ich auf den Vergleich eingehe, möchte ich nur vorher einen Fall von Vergiftung mit Apomorphin in grösseren Dosen geben, um so deutlicher die Aehnlichkeit beider Krankheitsbilder zu zeigen.

Versuch: Ein Hund 10200 g. Das Tier erhält den 25. IV um 11 Uhr 45 Min. 3 dg Apomorphin subcutan (ca. 3,0 cg pro kg). Gleich nachdem tritt Erbrechen ein. Nach 5 Minuten zeigt sich starke Schreckhaftigkeit, Aengstlichkeit, Schwäche der hinteren Extremitäten, Mydriasis und Speichelfluss. Im Zimmer losgelassen

läuft es in demselben in den bekannten Manegebewegungen herum. Um 12 Uhr tritt nochmaliges Erbrechen ein, danach starke Zunahme der Aengstlichkeit. Bis 12 Uhr 15 Min. erbricht das Tier noch 2 Mal. Bis 1 Uhr hat sich das Tier einigermassen erholt, zeigt aber noch eine grosse Mattigkeit.

Den 26. IV erhält es um 11 Uhr 15 Min. 2,1 dg Apomorphin intravenös (ca. 2 cg pro kg). Es treten sofort starke epileptiforme Krämpfe ein, Speichelfluss und Mydriasis. Darauf zeigt sich eine sehr ausgesprochene motorische Unruhe und Parese der hinteren Extremitäten. 11 Uhr 30 Min. tritt Erbrechen ein. 11 Uhr 35 Min. ist die Parese der hinteren Extremitäten geschwunden. Sobald das Tier dann im Zimmer freigelassen wurde, konnte man Manegebewegungen an demselben beobachten. Um 12 Uhr 10 Min. ist das Tier bis auf eine gewisse Mattigkeit normal.

Den 23. V erhält es um 11 Uhr 6 dg subcutan (ca. 6 cg pro kg). Nach 5 Minuten stellt sich Erbrechen ein. Gleich nachdem treten heftige epileptiforme Krämpfe auf, die in immer kürzeren Pausen sich folgen. Während der Pausen ist eine heftige Unruhe und Aengstlichkeit bemerkbar, gleichzeitig hat sich Dyspnöe eingestellt. Die Pupillen sind stark erweitert, ausserdem zeigt sich ein bedeutender Speichelfluss. Bis 12 Uhr lassen die Krämpfe nach, es tritt nochmals Erbrechen ein. Bis 12 Uhr 15 Min. hat sich das Tier bis auf eine nachgebliebene Mattigkeit erholt. Den 24. V wird es entblutet. Der Sectionsbefund war hier, wie bei meinen anderen Versuchen mit Apomorphin, ein negativer.

Wir sehen also, wie sehr dieses Bild dem Vergiftungsbilde nach Apocodein gleicht. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden besteht im durch Apomorphin hervorgerufenen Erbrechen. Dasselbe anlangend möchte ich hier nur noch hervorheben, dass ich, entsprechend Harnack, auch nach grösseren Gaben Erbrechen erreicht habe und blieb dasselbe in keinem Falle, wie Quehl bei stärkeren Vergiftungen beobachtet zu haben glaubt, aus.

Die letale Gabe anlangend, über die in der Literatur nur von Harnack eine Notiz sich findet, die aber leider nicht sagt, wieviel man einem Tiere pro kg zu geben hat, da er das Gewicht des Versuchstieres weggelassen, habe ich folgendes constatieren können. Auch hier, wie

bei Apocodein, habe ich bei Katzen subcutan ca 8 cg pro kg geben können, um das Tier zu töten, und Hunden zu demselben Zweck bis gegen 6 cg pro kg. Auch hier blieben bei Hunden nach Gaben von 3 cg pro kg, subcutan verabfolgt, die Krämpfe aus, während sie durch die gleiche intravenöse Gabe eintraten, oder es kam doch wenigstens bei Gaben, die schwächer waren, zu krampfartigen Zuckungen, die schon durch Dosen von gegen 2 cg pro kg hervorgerufen wurden. Die Gabe anlangend besteht zwischen beiden Alkaloiden folgender wesentliche Unterschied. Während bei Hunden, die sich beiden Stoffen gegenüber empfindlicher verhalten, als Katzen, Gaben unter 2,0 cg pro kg Apocodein wirkungslos blieben, riefen Gaben von 0,6 mg pro kg Apomorphin, Hunden subcutan beigebracht, unbedingt Erbrechen hervor und motorische Unruhe, die sich in den Manegebewegungen äusserte. Schen wir bei den letalen Dosen keine stärkere Wirkung des Apomorphin im Vergleich zum Apocodein, so tritt dieselbe bei den kleineren Gaben ganz evident zu Tage.

In der specielleren Wirkung beider Alkaloide auf die einzelnen Organe, Organgruppen und deren Functionen lässt sich, den Vergleich anbetreffend, folgendes constatieren.

Auf die Haut und das Unterhautzellgewebe hat das Apomorphin nach den Angaben der meisten Forscher keinen reizenden Einfluss an der Einstichstelle. Nur Loeb will fast immer an der Injectionsstelle schmerzhafte, langanhaltende Knotenbildungen beobachtet haben. Bei meinen Versuchen konnte ich dieses nicht constatieren, wogegen bei Apocodein die entzündlichen Erscheinungen nie ausblieben. Gleich Siebert fand ich an

frischeren Einstichstellen die Innenfläche der Haut und das Unterhautzellgewebe grünlich verfärbt, welche Färbung wohl auf noch nicht resorbierte Partikelchen von Apomorphin zurückzuführen ist.

Harnack, der genauere Untersuchungen über die Einwirkung von Apomorphin auf das Respirationcentrum angestellt hat, kommt bei seinen Untersuchungen zu gleichen Resultaten, wie ich sie bei Apocodein erhalten. Nach seinen Forschungen bewirkt Apomorphin eine Reizung mit nachfolgender Lähmung des Respirationcentrums, wie er an Kaninchen und Fröschen nachweist. Bei Hunden will er nur eine Reizung, aber keine Lähmung dieses Centrums constatirt haben. Das Ausbleiben der Lähmung liegt wohl daran, dass die Gaben des Apomorphin noch zu kleine waren, denn in einer weiteren Arbeit von ihm, wo er letale Dosen anwandte, hat er auch bei Hunden eine Lähmung der Respiration eintreten sehen.

Ebenso, wie das Apocodein, äussert auch das Apomorphin seinen Einfluss auf die Speicheldrüsen, deren Secretion durch dieses Alkaloid beträchtlich vermehrt wird.

Der Hauptunterschied beider Alkaloide zeigt sich, wie schon erst flüchtig erwähnt, in ihrer Beeinflussung des Brechcentrums. Dasselbe wird durch Apocodein nicht erregt, während schon kleine Gaben von Apomorphin bei Hunden und etwas grössere bei Katzen Erbrechen bewirken.

Auf den Verdauungstractus ist Apomorphin nach Angabe der meisten Forscher ohne Wirkung. Anders stellen sich zu dieser Frage Coyne und Budin,

die sich bemühen den Nachweis zu liefern, dass Apomorphin auf die Magenmukosa irritierende Wirkungen äussert. Diese Forscher unterhielten selbst stundenlang nach der Apomorphininjection eine so complete Chloroformnarkose, dass die schmerzhaftesten Operationen ertragen wurden und sich auf Applicationen der stärksten constanten Ströme keinerlei Reaction kund gab. Gleichwohl trat bei vielen, allerdings nicht bei allen Hunden Erbrechen auch während der tiefsten Chloroformnarkose auf. Die Dosis des Apomorphins musste höher, etwa 4—5 mal so hoch, als dieselbe sonst erforderlich ist, gegriffen werden; in der Regel trat indessen das Erbrechen alsdann frühestens 15 Minuten nach der Apomorphinbeibringung ein. An den Hunden, die nach einer grösseren Dosis des Giftes nicht erbrochen hatten, bemerkten die beiden Beobachter eine Darmaffection, die sich in wässrigem Durchfall, welcher zuweilen selbst blutig und mit Hämorrhagie höheren Grades compliciert war, aussprach. In einem Falle bekamen sie sogar eine unter Blutung zum Tode führende Enteritis.

Bei denjenigen Hunden, welche von ihnen getötet wurden, war der Dünndarm von der zweiten Hälfte des Duodenum an stark gerötet, geschwollen und mit blutstrotzenden Gefässnetzen bedeckt. Diese Beschaffenheit der Darmschleimhaut nahm in dem Maasse ab, als man sich der Ilcoecalklappe näherte, und verschwand dasselbst ganz. In der unteren Dünndarmhälfte war der Congestivzustand nicht in continuirlicher Röthe, sondern in circumscripten Plaques ausgesprochen. An der Magenmukosa waren krankhafte Veränderungen nicht nachweisbar. Der Dünndarminhalt bestand in blutig gefärbtem mit Fäcalstoffen vermischem Schleim. Die mikro-

skopische Untersuchung liess die Quelle der Darmblutung nicht erkennen. Das Epithel war überall vorhanden, stellenweise jedoch mit Blutfarbstoff imprägniert. Den Grund dieser bis zur Darmblutung gesteigerten hochgradigen Congestion glauben die beiden Forscher in der verminderten bzw. protrahierten Elimination des in grossen Mengen resorbierten Apomorphin suchen zu müssen.

Nach diesen Untersuchungen lässt sich annehmen, dass durch das Erbrechen ein Teil des Apomorphin bereits aus dem Körper entfernt werde und dass es daher bei einer gewöhnlichen Apomorphinvergiftung nicht zu solchen Veränderungen im Darmtractus kommen könne, und dass auf diese Weise diese Analogie mit der Wirkung des Apocodeins wegfalle.

Was den Einfluss des Apomorphins auf das Herz anbetrifft, so sah ich entsprechend den schon von Siebert gegebenen Beobachtungen eine Beschleunigung des Herzschlages eintreten, die, im Stadium der Mattigkeit des Tieres, von einer Verlangsamung gefolgt war, also ganz entsprechend der Apocodeinwirkung.

Auch auf das Centralnervensystem sehen wir das Apomorphin in gleicher Weise wirken wie das Apocodein. Auch hier kann man auf Reizung der Grosshirnrinde schliessen infolge der eintretenden epileptiformen Krämpfe resp. krampfartigen Zuckungen. Auch hier sehen wir eine motorische Unruhe eintreten, ein Beweis der Reizung der Centren der willkürlichen Bewegung. Desgleichen findet hier, wie bei Apocodeinvergiftungen, eine Reizung der sensiblen Nerven und deren Centren statt. Hier, wie beim Apocodein, sehen wir eine Pupillenerweiterung eintreten. Auch bei Apomorphinvergiftungen kommen Lähmungserscheinungen und zwar, ebenso wie

bei Apocodein, hauptsächlich der hinteren Extremitäten zur Beobachtung. Beide Alkaloide bewirken nachträglich Mattigkeit und Schläfrigkeit. So sehen wir denn das Apomorphin in gleicher Weise, wie das Apocodein, auf die nervösen Elemente erst einen reizenden, nachher einen lähmenden Einfluss ausüben.

Aus allen Resultaten, die ich bei meinen Versuchen mit Apocodein erhalten, lässt sich die Behauptung aufstellen, dass das Apocodein in therapeutischer Beziehung weder als Anaestheticum, noch als Narcoticum einen Wert habe, wie von einzelnen angenommen ist, sondern dass es nur als Expectorans verwendbar ist. Diese Annahme habe ich auch bei einigen Versuchen bestätigt gefunden. Ich führe aber die Krankengeschichte dieser Patienten in dieser Arbeit nicht an, da das Material nach meiner Meinung ein zu geringes ist, um als beweisend zu gelten.

VI. Literatur.

1. J. Wickham Legg. Ueber die physiologische Wirkung des Apocodein und das Hydrochlorat der Catarnaminsäure (St. Bartholom. Hosp. Rep. VI 1870).
2. Matthiessen und Burnside (Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. CLVIII).
3. Isaak Ott. Ueber die Wirkung der Opium-Alkaloide (Journ. of nerv and ment disease N. S. IV 1878).
4. L. Guinard. Etude physiologique de quelques modifications fonctionelles produites par l'apocodeine (Lyon med. XXV, 1893).
5. L. Guinard. Des avantages qu'il y aurait à pouvoir substituer l'apocodeine à codeine (Bull. de Thérap. LXII 32, 1893).
6. Fröhner. (Monatshefte für practische Thierheilkunde. Fröhner und Kitt 1893).
7. Brestowsky. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie 1895.
8. A. L. Arppe. Annalen der Chemie und Pharmacie LV, 1845.
9. Samuel Gee. Note up on Apomorphia and Chlorocodide (St. Bartholom. Hosp. Rep. 5, 1869).
10. F. M. Pierce. Notes on Apomorphia (Brit. med. Journal 1870).
11. Vincent Siebert. Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Apomorphin (Inaug.-Dissert. Dorpat 1871).
12. Franz Riegel und Rudolf Böhm. Archiv f. klin. Med. IX, 2. 1871.

13. Max Quehl. Ueber die physiol. Wirkungen des Apomorphin (Inaug.-Diss. Halle 1872).
14. Hermann Blaser. Archiv d. Heilk. XIII, 2 u. 3, 1872.
15. Alexander Moerz. Prag. Vghrb. CXV 1872.
16. v. Gellhorn. Vorläuf. Mittheil. über Apomorphin-inject. bei Geisteskranken (Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie. Bd. 30. 1873).
17. Fronmüller. Memorabilien XVIII. 9, 1873.
18. Moeller. De l'apomorphine (Bull. de l'Acad. de méd. de Belgique. 1874).
19. Dujardin-Beaumetz. Note sur l'action thérapeutique de l'apomorphine (Bull. gén. de Thérap. 1874).
20. A. J. Munnich. Apomorphin als Emeticum (Weekbl. van het Nederl. Tijdschr. for Genuskonde 1874).
21. Victor Bourgeois. De l'apomorphine. Recherches cliniques sur un nouvel émétique. Thèse IV, 1874.
22. Carl Greve. Ueber den Brechact (Berl. klin. Wochenschr. XI, 1874).
23. Erich Harnack. Untersuchungen über Apomorphin (Arch. f. exper. Patholog. u. Pharm. II, 4. 1874).
24. Coyne und Budin. Gaz. de Par. 52, 1874.
25. Erich Harnack. Ueber die Wirkung der „Emetica“ auf die quergestreiften Muskeln. (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. III 1875).
26. Goffredo Gabriele Tassinari. Sull' apomorphina, osservazioni ed esp. Aron. univers. di Med. Dic. 1875.
27. J. L. Prevost. Note sur un cas de collapsus inquietant produit par l'apomorphine (Gaz. hebdom. de méd. II, 1875).
28. Paskowski. Przegląd lekarski, 1875.
29. Duncan. The hypodermic use of Apomorphin as an emetic in Children (The New-York med. Record, 1875).

30. Vallender. Coupierung epileptischer Anfälle durch subcutane Apomorphinjectionen (Berl. klin. Wochenschrift Nr. 14, 1875).
31. Challand et Rabor. Du chlorhydrate d'apomorphine et de ses applications spéciales à la psychiatrie (Mémoire lu à la société vandoise de méd. 1876).
32. C. David. Contribution à l'étude, physiolog. du chlorhydrate d'apomorphine (Diss. Zürich 1876).
33. Fernand Leblanc. Journ. de Thérap. 1876.
34. Moritz Wertner. Wiener med. Presse XVII, 8, 1876.
35. Smidowitsch. Petersb. med. Wochenschr. III, 35, 1878.
36. Jurasz. Med. Centr. Bl. XII, 32, 1878.
37. Reichert. The physiological action of Apomorphiae hydrochlorias (Phil. med. Times 1879).
38. E. Kormann. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. XV. 1880.
39. James Allan. Brit. med. Journ. 1880.
40. Robert Ritter von Eisenstein. Bericht des Krankenhauses Wieden 1880.
41. Petri. Beitrag z. Lehre von den Hemmungsapparaten d. Herzens. (Diss. Bern 1880).
42. Maksimowitsch. Zur Lehre von der physiolog. Wirkung des Apomorphin. (Med. Anzeiger Nr. 33).
43. Carl Beck. Deutsche med. Wochenschr. VII, 12, 1881.
44. Kuschel. Med. Centr. Ztg. L. 21, 1881.
45. F. Jaekmann. Med. News. XI. 14, 1882.
46. M. J. Rossbach. Festschrift z. Feier des 300-jährigen Bestehens der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg 1882.
47. Dreser. Arch. f. exper. Pathol. XXIV, 1882.
48. A. Routh. Lancet II, 1883.
49. E. Schütz. Ueber die Einwirkung von Arznei-

- stoffen auf die Magenbewegungen (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXI, 5 u. 6, 1886).
50. Hermann Thomson. Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakologische Agentien (Inaug.-Diss. Dorpat 1886).
51. Bradley. Poisoning by aconite and balladonna: Treatment by apomorphine (British medical journal 1887).
52. G. N. Durdufi. Beiträge zur pharmakologischen Physiologie des Froschherzens. (Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. Bd. XXV, 1889).
53. Hans Meyer. Ueber einige pharmakologische Reactionen der Vogel- und Reptilieniris. (Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. Bd. XXXII 1893).
54. Paldrock. Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakologische Agentien (Arbeiten des pharm. Instituts zu Dorpat Bd. 13. 1895).

Inhaltsverzeichnis.

| | Seite. |
|---|--------|
| I. Historisches über Apocodein | 7 |
| II. Chemisches über Apocodein | 13 |
| III. Versuche an Kaltblütern | 19 |
| 1. Versuche mit dem Williams'schen Apparat | 19 |
| a) Ergebnisse der Williams'schen Versuche mit Apocodein | 30 |
| b) Ergebnisse der Williams'schen Versuche mit Apomorphin | 34 |
| 2. Versuche am Frosch, bei dem durch Fenstern das Herz blossgelegt ist | 36 |
| 3. Einwirkung von Apocodein und Apomorphin auf die quergestreifte Muskulatur und den Nerv | 43 |
| IV. Einwirkung von Apocodein und Apomorphin auf die Gefäße der Warmblüter | 48 |
| V. Versuche an Warmblütern | 53 |
| 1. Versuche mit Apocodein | 53 |
| 2. Ergebnisse der Versuche mit Apocodein an Warmblütern | 76 |
| 3. Die Wirkung von Apomorphin auf Warmblüter im Vergleich zu der von Apocodein | 82 |
| VI. Literatur | 89 |

Thesen.

1. Die Aerzte sollten früher luetisch Erkrankten weniger leicht ihre Zustimmung zur Heirat geben, als es gewöhnlich geschieht.
 2. Kinder luetischer Eltern sollten nur von luetischen Ammen gesäugt werden.
 3. Das Tragen eines Leibgurts sollte ärztlicherseits verboten werden.
 4. Chrysarobin bei Hämorrhoidalbehandlung verdient mehr Berücksichtigung.
 5. Apocodeïn ist nur als Expectorans verwertbar.
 6. Das Wartepersonal in psychiatrischen Anstalten muss möglichst häufig gewechselt werden.
 7. Bei plötzlich ausgebrochener Tobsucht ist stets auch an Epilepsie, selbst wenn Anfälle geleugnet werden, zu denken.
 8. Als Schlafräume sind kalte Zimmer zu empfehlen.
-