



Pharmacologische Studien

über

Amylnitrit, Aethylnitrit, Nitropentan, Nitromethan,
Pikrinsäure, Ortho- und Paranitrophenol.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES

EINES

DOCTORS DER MEDICIN

VERFASST

UND MIT BEWILLIGUNG EINER HOCHVERORDNETEN MEDI-
CINISCHEN FACULTÄT DER KAISERLICHEN UNIVERSITÄT ZU
DORPAT ZUR ÖFFENTLICHEN VERTHEIDIGUNG BESTIMMT

VON

R. OTTO,
LIV.



ORDENTLICHE OPPONENTEN:

Prof. Dr. E. Körber. — Prof. Dr. Hoffmann. — Prof. Dr. A. Vogel.

DORPAT.

DRUCK VON H. LAAKMANN'S BUCH- UND STEINDRUCKEREI.

1881.



Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.
Dorpat, den 24. Februar 1881.

Nr. 54.

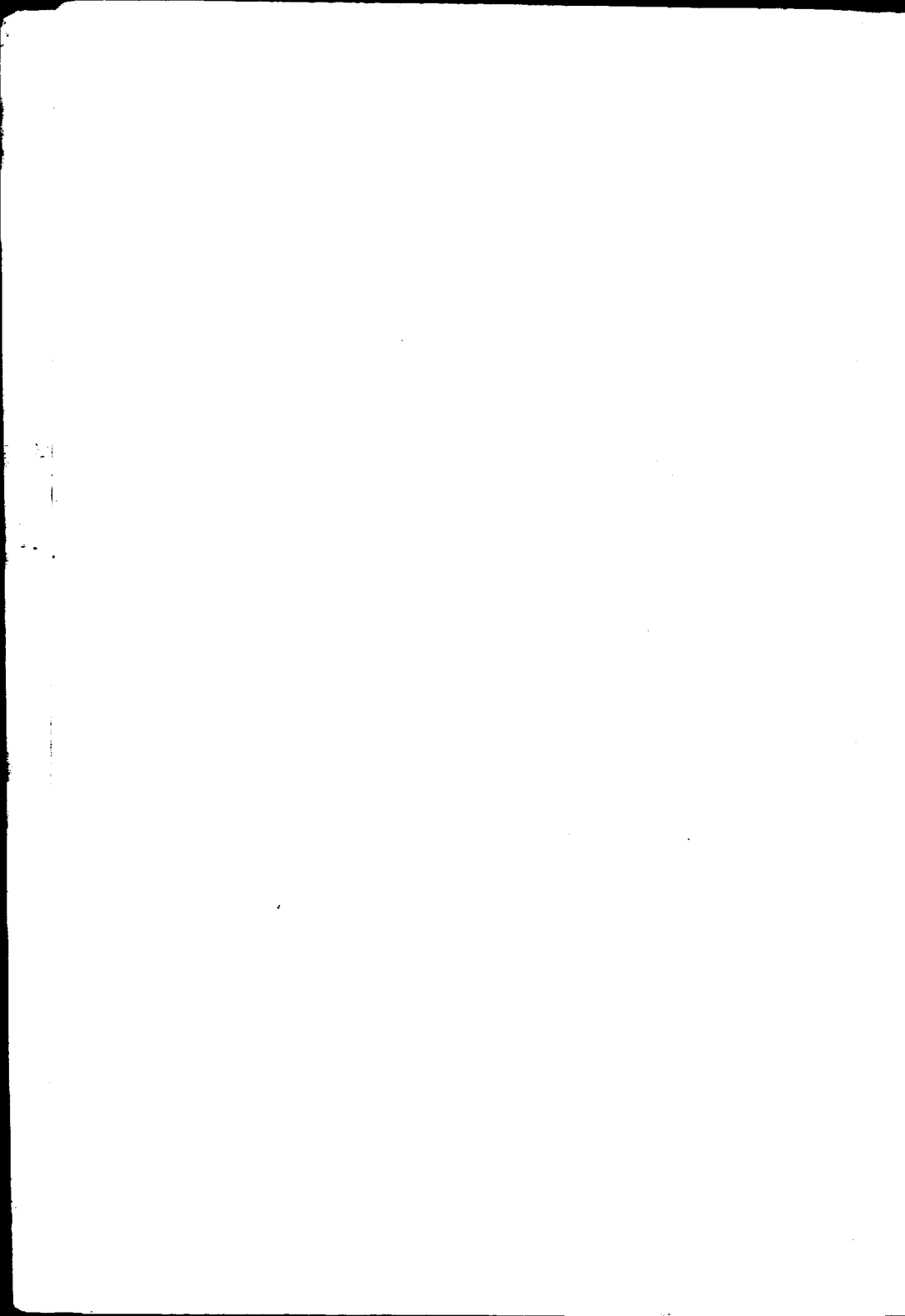
Decan: J. Il. Hoffmann.

HERRN GENERAL-LIEUTENANT
HERMANN CLAUDIUS
VON SAMSON-HIMMELSTJIRNA

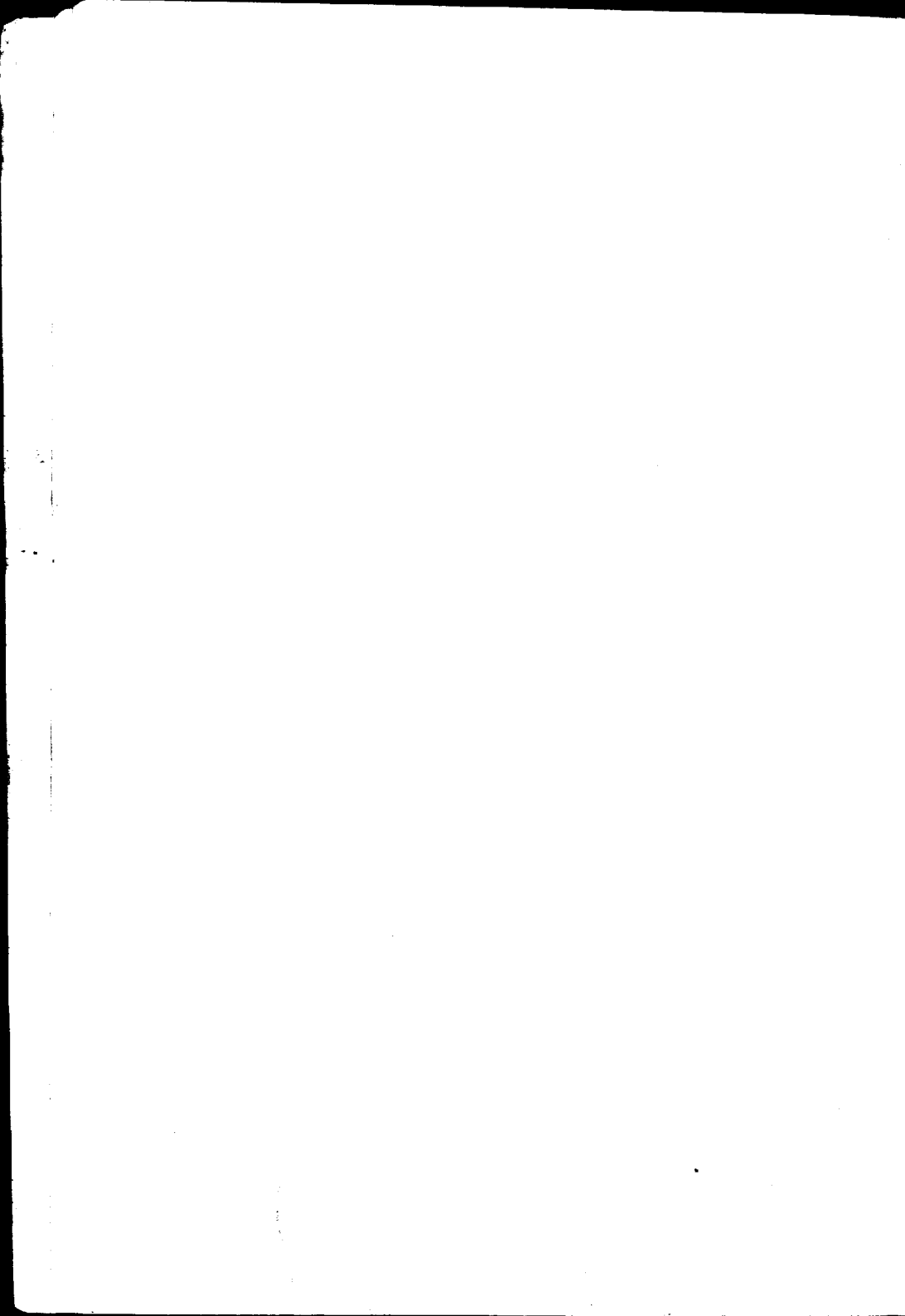
IN DANKBARKEIT

GEWIDMET VOM

VERFASSER.



Allen meinen Lehrern hiesiger Hochschule,
in's Besondere meinem hochverehrten, inzwischen von
ihr geschiedenen Lehrer Prof. Dr. R. Böhm, sowie
Herrn Prof. Dr. A. Schmidt, meinen tiefgefühl-
testen Dank.



EINLEITUNG.

Eine große Reihe von Thatfachen liegt in neuerer Zeit vor, die einen interessanten Zusammenhang zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung bekunden und uns Aufschlüsse geliefert haben, die ganz gegen gewisse aprioristische Auffassungen sprechen. Man lernte unter Andern die Thatfache würdigen, daß es oft nur geringer Veränderungen in der chemischen Constitution bedurfte, um einen völlig andern Wirkungscharakter zu erzielen.

Es entstand beispielsweise durch Substitution eines H-Atoms durch das Molekül CH_3 aus dem Strychnin ein Körper, der sich in Hinsicht auf seine ungiftige Wirkungsweise völlig von dem ursprünglichen unterschied.

So lag es denn selbstverständlich nahe nach Entdeckung vieler isomerer Verbindungen, in denen bei der absoluten Zahl, der in ihnen enthaltenen Elementaratome bekanntlich verschiedene Gruppierungen angenommen werden, diese auf ihre modificirte differirende, oder selbst heterogene physiologische Wirkungsweise zu prüfen.

In dieser Richtung liegen bereits Versuche früherer Autoren vor; ich beschränke mich jedoch auf einige in größter Kürze angeführte Notizen.

So veröffentlichte G. Schadow¹⁾ im Jahre 1876 Untersuchungen über das dem Amylnitrit isomere Nitropentan, in denen er zum Resultate großer Verschiedenheiten in der

1) Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. Band VI. S. 194. 1876.

Wirkungsweise beider gelangt und zwar ist es nach ihm hauptsächlich zweierlei, was das Nitropentan vom Amylnitrit unterscheidet, einmal die Art der Convulsionen, die sich zu förmlichen epileptischen Anfällen steigern, sodann die diesem Praeparat fehlende Eigenschaft die Gefäße («Piagefäße») zu erweitern.

Wenn ich diesen Hauptunterschied anführe, so geschieht das, weil ich in meiner vorliegenden Arbeit auf Grund eigener Untersuchungen später auf diese Isomerie zurückkomme.

Sodann war es Filehne¹⁾, der einerseits im Jahre 1874 über das Amylnitrit, andererseits 1876 über einige Nitrokörper der Fettäure-Reihe seine Forschungen anstellte, dessen Resultate ich gleichfalls, soweit sie meine eigenen Untersuchungen berühren, weiter unten zu berücksichtigen gedenke.

Die Praeparate, die ich zu meinen Versuchen verwandte und deren chemische Eigenschaften im einschlägigen Capitel abgehandelt werden sollen, sind dem Namen, der Formel und Abstammung nach folgende:

- | | | | | |
|--|--------------------------------|--------------------|-----------------------|--|
| 1. Das Amyl-Nitrit: $C_5 H_{11}-O-NO$ | } Ester sal- | } petriger Säure | } der Fettäure-Reihe. | |
| und
das Aethyl-Nitrit $C_2 H_5-O-NO$ | | | | |
| 2. Das Nitromethan $CH_3 NO_2$ | } Nitrokörper | } | | |
| und
das Nitropentan $C_5 H_{11} NO_2$ | | | | |
| 3. Das Trinitrophenol | | | | |
| s. Pikrinsäure $C_6 H_2$ | ^{2, 4, 6.} $(NO_2)_3$ | ^{1.} HO | | |
| Das Orthonitrophenol $C_6 H_4$ | ^{2.} (NO_2) | ^{1.} HO | | } Isomere Mononitrophenole
s. Nitroproducte
des Phenols. |
| und
das Paranitrophenol $C_6 H_4$ | ^{4.} (NO_2) | ^{1.} HO | | |

¹⁾ Pflügers Archiv, Band IX, S. 470. 1874. Centralblatt f. d. medicinische Wissenschaft 1876. Nr. 49.

Wenn es, wie erwähnt im Sinne meiner Aufgabe lag in erster Linie die isomeren Körper (Amylnitrit-Nitropentan; Ortho-Paranitrophenol) in ihrer Wirkungsweise zu vergleichen, so war es um so störender, daß mir solche für das Aethylnitrit und Nitromethan nicht zu Gebote standen, ich mich also betreffs letzterer nur mit einem Vergleich innerhalb ihrer eigenen Reihe begnügen mußte.

Hinsichtlich der Bedeutung der NO_2 Gruppe in den einzelnen Formeln, soll kurz daran erinnert werden, dass auf Grund theoretischer Speculation in (1) der O die Vermittlung übernimmt; in (2) der N direct mit dem C in Verbindung tritt; in (3) neben der constanten Substitution des ersten H-Atoms durch die Hydroxylgruppe, weiterer H durch (NO_2) ersetzt wird, und zwar beim Orthonitrophenol das 2. H-Atom; beim Paranitrophenol das 4.; beim Trinitrophenol das 2., 4. und 6.

Einen zweiten Anknüpfungspunkt für einen Vergleich dieser Verbindungen bietet die Spectral-Analyse.

Schon im Jahre 1867 machte Gamgee auf die Veränderung und die Eigenthümlichkeiten des Amylnitrit-Blutes aufmerksam, deren letzten Grund er einer Reduction des Oxyhämoglobins zuschrieb. Das Blut wird nämlich chokoladenbraun und zeigt einen schwarzen Absorptionsstreif im Roth, der in der Folge als Methaemoglobinstreif auch für alle andere Nitrite seine Bestätigung fand.

Als Beispiel für eine ähnliche, das Blut verändernde Einwirkung einer Nitro-Verbindung gilt in der Literatur bisher nur ein einziger Fall. Starkoff¹⁾ nämlich, der im Jahre 1871 auch nach Nitrobenzolvergiftung einen schwarzen Streifen im Blut fand, hielt denselben für einen Haematinstreifen in saurer Lösung. Daß dieser Deutung jedoch eine

1) Virchows Archiv 1871. Band LII. S. 464.

irrthümliche Auffassung zu Grunde lag, dafür lieferte Filehne¹⁾ später dadurch den Beweis, daß er nicht im Stande war, im Vogelschen Spectroskop beide Streifen in über einander angebrachten Spectren in einer Linie zu sehen und denselben daher für einen specifischen Nitrobenzolfstreif erklärte. Jedenfalls konnte die Annahme gemacht werden, daß bei der so nahen Verwandtschaft mit dem Nitrophenol ein gleicher Absorptionsstreifen im Spectrum gefunden werden dürfte. In wie weit diese Voraussetzung ihre Bestätigung fand, sollen die weiter unten mitgetheilten Versuche lehren.

Die Aufgabe dieser Schrift ist also kurz folgende: Sie vergleicht im Allgemeinen die physiologische Wirkungsweise von chemischen Verbindungen, in denen insgesammt die NO_2 Gruppe vertreten ist: und speciell die unter sich isomeren Nitrite und Nitrokörper der Fettsäure-Reihe, mit den theilweise unter sich isomeren Nitroproducten der aromatischen Körper und zwar auf Grund fremden und größtentheils eigenen Materials.

Nachdem ich in Kürze über Zwecke und Ziele, die der Bearbeitung meiner Aufgabe zu Grunde lagen, berichtet, erübrigt es noch des Versuchsmaterials, der Form, in der die Praeparate den Thieren einverleibt wurden und der Applicationsmethoden zu gedenken.

Wenn es anfangs in meinem Plane lag, nur an Fröschen und Katzen zu experimentiren, so erschien es mir doch aus zwingenden Gründen, deren Erklärung ich mir an geeigneter Stelle vorbehalte, geboten, bei meinen Untersuchungen mit dem Nitropentan das Kaninchen mit in den Kreis meiner Versuche zu ziehen.

Was die Form und die Applicationsmethoden der Praeparate betrifft, so wurden sämmtliche Körper der Fett-

1) Archiv f. experim. Pathol. und Pharmacol. Band 9. 1878. S. 366.

fäure-Reihe bei ihrer flüchtigen und flüssigen Eigenschaft entweder inhalirt, oder vermittelt der Injectionspritze direct in den Kreislauf eingeführt und zwar wurde das Aethylnitrit allein in verdünntem Zustande, in Form einer 10 % Lösung und auch nur zur Inhalation angewandt.

Um die Frösche, die ausschließlich der Species der *rana temporaria* angehörten, ferner Kaninchen und Katzen der Inhalation auszufetzen, brachte ich sie unter eine, mit einem unteren matt abgeschliffenen Rande versehene Glasglocke und stellte dieselbe auf eine Glasplatte. Das Praeparat wurde, soweit es für den gegebenen Fall nothwendig erschien, entweder auf Watte geträpelt, oder gleichmäfsig an den Wänden der Glocke zum Verdunsten gebracht. Von einer anderen Inhalationsmethode, derer ich mich leider nur mit zweifelhaftem Erfolge bei den Blutdruckversuchen an Katzen bedienen konnte weiter unten.

Die sämmtlich krySTALLINISCHEN Verbindungen der aromatischen Reihe liefsen sich in Lösungen verschiedener Concentration subcutan oder intravenös injiciren.

Um den Einflufs der Praeparate auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz zur Veranschaulichung zu bringen, wurde das Ludwigsche Kymographion verwandt. Das Quecksilbermanometer desselben war mit der bloss gelegten Carotis in Verbindung gesetzt und der bekannte Schreibapparat am ersten, zeichnete jede Schwankung der Quecksilbersäule auf eine sich fortbewegende Papierrolle, deren Bewegungsgeschwindigkeit ein Metronom für je 2 Secunden vermerkte. Ob nun das Thier inhalirte, oder unter dem Einflufs einer in die vena Jugularis externa injicirten Lösung stand, in jedem Falle schickte ich dem Blutdruckversuche die Tracheotomie voraus; in ersterem Falle wurde die in die Trachea eingebundene Glascanüle, durch ein Kautschuckrohr, mit einem kleinen Glasbehälter in Verbindung gesetzt, dessen

Stöpfel von 2 Glasröhren durchbohrt war. Die eine, oberhalb des Korks winkliche, gebogene Röhre war mit dem freien Ende des Kautschuckrohres verbunden und reichte innerhalb des Gefäßes bis zu einem kleinen, mit der verdunstenden Flüssigkeit getränkten Wattebausch, die andere, nur ganz kurze, gestattete mit dem Expirationsstrom, leider auch einem Theil der Dämpfe den Austritt.

I. AMYLNITRIT.

Das Amylnitrit $C_5 H_{11} O \cdot NO$ ist ein Ester der salpetrigen Säure, stellt eine gelbliche Flüssigkeit von neutraler Reaction dar und besitzt einen Siedepunkt von 96° .

Das Präparat, das mir zur Verfügung stand, stammte aus der chemischen Fabrik auf Actien, vormals E. Schering, Berlin.

Ich muß vorausschicken, daß es nicht im Sinne meiner Aufgabe liegen konnte mit dem Amylnitrit, über dessen Wirkung am Kalt- und Warmblüter die Literatur schon so reichliches Material häufte, umfangreiche, oder etwa auf ganz neue Gesichtspunkte gestützte Untersuchungen anzustellen; ich begnügte mich vielmehr mit einigen Versuchen an Fröschen, in welchen ich die gangbaren Anschauungen im Wesentlichen bestätigt fand, und so wenigstens über ein selbstständig eigenes Material verfügte, dem ich die vergleichsweise analog angestellten Aethylnitritexperimente zur Seite stellen konnte.

Untersuchungen am Kaltblüter.

1) Allgemeine Wirkung; Wirkung auf das Nervensystem.

Im Allgemeinen ist das Bild des Amylnitrit-Frosches Folgendes:



Werden 6–8–20 gtt. auf Watte unter einer Glasglocke inhalirt, so tritt zunächst Unruhe ein, während welcher der Frosch ängstlich hin und her hüpfet. Allmählich wird er ruhiger und bleibt, trotz angestrengter Fortbewegungsversuche, unter abwechselndem Strecken und Beugen der Extremitäten am selben Platz. Jetzt ermüdet er, liegt regungslos da, zeigt aber in diesem Zustande, auf mechanisch beigebrachte Reize, noch deutliche Reactionsbewegungen. Mit der Zeit lassen sich dann und wann Zuckungen, endlich vorübergehendes allgemeines Zittern beobachten, was auch als Reflexerscheinung ausgelöst werden kann, und der Frosch unterliegt nun, unter Erlöschen der Gesamttreflexe und Aufhören der Athmung einer tiefen Narkose, in welcher das Lymphherz zu pulsiren aufgehört hat; die Schwimmhäute nur sehr träge Blutbewegung verrathen und deren Eintritt bei Anwendung von 20 gtt. in einer Stunde und 19 Minuten erfolgt. — Wird das Versuchsthier in diesem Zustande der Amylnitritatmosphäre entzogen, so erholt es sich völlig, wo nicht, so tritt unter allmählichem Verlußt der peripheren Nerven- und Muskelerregbarkeit der Tod ein.

In wie weit dies Letztere auf Grund freilich nur einer Beobachtung modificirt zu werden verdient, werde ich weiter unten berühren.

Dieses allgemeine Wirkungsbild ist für alle Fälle typisch, nur werden die einzelnen Stadien bei Anwendung größerer Inhalationsmengen mehr zusammengedrückt und findet in den

Protocollen unter Berücksichtigung der Zeit für den Eintritt der Symptome, feine Bestätigung:

I. Versuch. Frosch mit vorher freigelegtem Herzen; Normale Herzaction 15:20; 8 gtt. Amylnitrit.

Zeit.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
11. 42.		Beginn der Inhalation.
11. 40.	16.	
11. 54.	17.	Große Unruhe, Streckbewegungen.
12. 13.	18.	Ein Blutextravasat, zeigt die charakteristisch chokoladenbraune Färbung.
12. 41.	17.	Regelmäßige, kräftige Herzaction.
12. 44.	16.	Starke Zuckungen der hinteren Extremitäten.
12. 56.	15.	Zuckungen häufiger.
1. 15.	14.	Zuckungen feltener, keine Spreizung der Schwimnhäute.
1. 39.	13.	Zuckungen haben aufgehört.
1. 45.	12.	
1. 55.	11.	
2. 21.	10.	Auf Reize Reflexe unter Zitterbewegung.
2. 40.	9.	Der Versuch wurde abgebrochen, der Frosch bleibt unter der Glocke und befindet sich am Morgen darauf im Zustande der Todtenstarre.

II. Versuch. An intactem Frosch innerhalb derselben Amylnitrit-Atmosphäre 1 Stunde und 11 Min. nach Beginn des vorhergehenden Versuchs unter derselben Glocke ange stellt.

12. 53. Inhalationsbeginn.
1. 43. Große Unruhe; Hin- und Herpringen; Zittern der hinteren Extremitäten; frequente Athmung, fällt auf den Rücken, verharrt in dieser Lage.
- Auf Reize treten starke Reflexe ein, mit Zuckungen der fleckirten Phalangen.
2. 45. Reflexbewegungen hören auf; nur Reflexzittern aller vier Extremitäten tritt ein.
- 11 des and. Tages: wird der Frosch aus der Glocke entfernt, ist reflexlos. Der Inductionsstrom bringt kräftige Zuckungen hervor, völlige Erholung gegen Abend.

III. Versuch. Frosch mit freigelegtem Herzen. Normale Herzaetion 17 : 20.

Zeit.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
11. 15.		Inhalation von 16 gtt. unter der Glasglocke.
12. 10.		Große Unruhe, Streckbewegungen.
12. 16.	16.	Dann und wann Zuckungen mit den hinteren Extremitäten
12. 32.	14.	werden, um die Wirkung zu beschleunigen, noch 5 gtt. unter die Glocke gebracht.
12. 42.		Zuckungen hören auf.
12. 58.	13.	Chokoladenbraunes Blutextravafat.
1. 11.	11.	
2. 47.	4.	worauf bald definitiver Herzensstillstand eintrat.

IV. Versuch. In derselben Glocke befand sich gleichzeitig ein anderer Frosch, der ungefesselt, in völlig intactem Zustand beobachtet wurde.

Auch hier anfänglich große Unruhe, beginnende Mattigkeit, Zitterbewegungen der Extremitäten.

Um 2 Uhr 47 Min. hört das Lymphherz auf zu pulsiren, die Schwimmhäute zeigen höchst träge Blutbewegungen. In der Folge baldige totale Narcofe.

Mikroskopisch wird keine Bewegung des Blutkreislaufs innerhalb der Schwimmhäute beobachtet. — Der Frosch aus der Glocke entfernt erholt sich völlig.

V. Versuch mit einem großen Frosch unter sehr kleiner

Zeit.	Glasglocke 20 gtt. auf Watte.
11. 46.	Beginn der Inhalation.
12. 6.	Duldet noch nicht die Rückenlage.
12. 15.	Streckbewegungen in Rückenlage, die der Frosch nicht mehr zu überwinden vermag.
12. 30.	Gute Gesamttreflexe.
12. 37.	Zuckungen aller vier Extremitäten, Zittern.
12. 39.	Auf Reize treten keine Reflexe auf; eine Ausnahme bilden die der Cornea.

Zeit

12. 43. Auch Zuckungen der Bauchmuskulatur treten auf.
 12. 55. Bauchmuskelzuckungen allein.
 1. Das Auge reactionslos.
 1. 5. Völlige Narcofe. Die Kinnladen lassen sich ohne Mühe öffnen. Athmung hat seit einiger Zeit sistirt.
 1. 45. Gefäße der Schwimmhäute erweitert. Der Ischiadicus frei gelegt, hat seine Erregbarkeit (Reizung verschiedener Stromstärken) verloren, während den Muskeln die Contractilität erhalten blieb. Der in Wasser aufbewahrte Frosch ist am andern Tage völlig munter.

Unter dauerndem Einfluß der Amylnitrit-Dämpfe, scheinen die beteiligten Centra in eine Art Lähmungszustand überzugehen, der dann nicht mehr aufgehoben werden kann. (Verf. I)

Dafs der Angriffspunkt nicht in der Peripherie zu suchen ist, beweist der Umstand, dafs es erst ganz zuletzt zur peripheren Nervenlähmung kommt.

Das interessante Resultat des V. Versuchs, wie es uns durch Wiederbelebung eines total unregbar gewordenen Nervs entgegentritt, bedurfte selbstverständlicher Weise des Controllversuchs.

Zu diesem Zweck versuchte ich mit der enormen Inhalationsmenge von 50 gtt. einen Frosch möglichst schnell in einen dermaßen paralytischen Zustand zu bringen, dafs auch der Nervus ischiadicus in kurzer Zeit von der absteigenden Lähmung ergriffen werden mußte.

Ich wollte mich dann davon überzeugen, ob der Nerv wiederbelebungsfähig geworden sei oder nicht.

Meiner Annahme gemäfs trat der erwünschte Gesamttzustand des Frosches schon nach Ablauf von 20 Min. ein; auch der freigelegte Ischiadicus erwies sich als faradisch nicht mehr erregbar, indes der Frosch erholte sich in der

Folge nicht mehr. Dasselbe negative Resultat ergab ein völlig analog angestellter Versuch.

Bezüglich dieses in meinen Versuchen also nur ein Mal beobachteten Phänomens, finde ich eine Angabe in der Literatur bei Ermengem¹⁾, der bei directer Contactwirkung des Amylnitrits mit dem Nerv ein gleiches Resultat zu erzielen im Stande war. Auch hier trat keine zerstörende Wirkung auf die Nerven-elemente ein, sondern mit Wiederbelebung des Frosches functionirte der Nerv auch wieder.

2) Wirkung auf das Herz.

In sämmtlichen Versuchen, die ich an Fröschen mit vorher freigelegtem Herzen anstellte, zeigte sich im Wesentlichen ganz allmähliche Abnahme in der Frequenz der Herzschläge und allendlicher Stillstand in der Diastole. (Vers. III)

Die Frage, ob das Amylnitrit auch beim Kaltblüter anfänglich vorübergehende Beschleunigung des Herzschlages verursache, wurde sowohl von Pick²⁾, als Filehne³⁾ in Abrede gestellt, indem Ersterer nur eine anfängliche Kräftigung der Herzaction, Letzterer auch diese nicht zu constatiren im Stande war beide bestätigen als Haupteffect eine allmähliche Kraft- und Frequenzverminderung.

Wenn ich mich auch im Wesentlichen den Angaben Filehne's anschliesse, so muß ich dennoch darauf hinweisen, daß es mir in Ausnahmefällen gelang, eine nicht allein anfängliche, vorübergehende Steigerung der Herz-Schlagzahl, sondern in einem Falle sogar eine solche nach mehreren Schwankungen der Frequenz unter die Norm zu beobachten, worüber in den Protocollen I und VI berichtet wird.

1) Etude sur le nitrite d'amyle. Louvain 1876.

2) Ueber das Amylnitrit und seine therapeutische Anwendung 1874.

3) l. c. pag. 482.

VI. Versuch an einem Frosch mit freigelegtem Herzen.

zeit. Normale Herzaction: 18 : 20.

12. 30. Inhalationsbeginn.

Es folgen die Zahlenangaben für die Frequenz der Herzschlagzahl, ohne jede weitere Angabe.

Der Zählmodus wurde in folgender Weise durchgeführt: dafs nach Berücksichtigung von je 20 Sec. stets 10 Sec. ganz aufser Acht glassen und somit nur 40 Sec. jeder Minute verwerthet wurden.

Herzaction: 18 : 20	Herzaction: 16 : 20
17 : 20	19 : 20
16 : 20	19 : 20
18 : 20	18 : 20
18 : 20	19 : 20
17 : 20	19 : 20
18 : 20	19 : 20
18 : 20	20 : 20
19 : 20	20 : 20
19 : 20	20 : 20
18 : 20	20 : 20
18 : 20	8 × 19 : 20
	18 : 20 et seq.

Die Beobachtung wird geschlossen.

II. AETHYLNITRIT.

Das Aethylnitrit in 10 % Lösung ist eine wasserhelle neutral reagirende Flüssigkeit von angenehmem Obstgeruch. Das Präparat stammte von C. A. F. Kahlbaum, Berlin.

I. Untersuchungen am Kaltblüter.

1) Allgemeine Wirkung: Wirkung auf das Nervensystem.

Die Experimente, die ich an Fröschen unternahm, weisen keine völlige Uebereinstimmung mit denen des Amyl-

nitrits auf, in dem dasselbe bei gleichen Inhalationsmengen geringere Zeiträume bis zur Wirkung in Anspruch nimmt. Ferner gehörten die Zuckungen der Extremitäten, wie sie vor der Amylnitrit-Narcofe einzutreten pflegen, hier zur unterschiedenen Ausnahme.

Die Wirkung auf das Blut und die Centralapparate dagegen, scheint eine völlig analoge zu sein, indem das erstere eine chokoladenbraune Färbung annimmt und letztere einer Narcofe unterliegen, die erst mit Eintritt peripherer Nervenlähmung nicht mehr zur Wiederbelebung führt (Verf. VI). In solchen Fällen liegt auch hier die Vermuthung nahe, daß das Aethylnitrit bei dauernder Einwirkung, eine in der Folge der Peripherie sich mittheilende centrale Lähmung herbeiführt, die eine Restitution des Frosches unmöglich macht.

Was die Zeit betrifft innerhalb welcher der Frosch zur völligen Narcofe gebracht werden konnte, so trat dieser Zustand, bei Anwendung von 90—100 gtt. der 10% Lösung schon nach ca. 25 Min. ein; jetzt konnten keinerlei Reflexe mehr an ihm hervorgebracht werden, und die Geschwindigkeit des Blutlaufs innerhalb der Gefäße der Schwimmhäute war fast gleich 0, während die periphere Nerven-erregbarkeit, durchaus intact geblieben war.

Außerhalb der Glocke erholte sich der Frosch dann etwa in derselben Zeit wieder völlig.

Endlich kommt an den Aethylnitrit-Fröschen regelmäßig eine Blaufärbung der Cornea zu Stande, die auf eine rein locale Epithelialwirkung zurückgeführt werden konnte und beim Amylnitrit nie beobachtet wurde.

I. Versuch.

Zeit.

11. 11. Mittelfrosch inhalirt unter einer Glas-Glocke 100 gtt. einer 10% Lösung Aethylnitrit:
 11. 32. Stark gebläht; Streckbewegungen der hinteren Extremitäten.

Zeit.

11. 35. Reagirt ungern auf Reize; Ruhelage.
11. 37. Blutbewegung in der Schwimmhaut sehr träge.
11. 40. Reagirt nicht mehr auf Reize; wird aus der Glocke entfernt.
12. Beginn von Reflexen; Lymphherz pulst; Herzbewegung durch die Hautdecken sichtbar. Hin und wieder Athembewegungen.
12. 10. Der Frosch reagirt unter Reflexbewegung.
12. 30. Auf den Rücken gelegt wendet er sich um und erholt sich von diesem Zeitpunkt an zusehends.

II. Versuch. Vorbedingungen zum Versuch dieselben.

12. 23. Inhalationsbeginn.
12. 35. Große Unruhe; der Frosch richtet sich an der Wand der Glasglocke auf.
12. 40. Reflexe schwach.
12. 49. Reflexe haben aufgehört. Herzcontractionen nur sehr schwach durch die Hautdecken sichtbar.
12. 51. Gefammte Reflexe erloschen. Der Frosch wird aus der Glocke gehoben.
1. 25 Motilität wiedergekehrt, von da ab bald völlige Erholung.

2) Wirkung auf's Herz.

Wurde das freigelegte Herz eines in der Aethylnitratatmosphäre inhalirenden Frosches beobachtet, so zeigte sich auch hier entweder sofortige Abnahme der Frequenz des Herzschlages, oder eine solche nach anfänglich vorübergehender Steigerung derselben, — nur daß die Abnahme der Herzenergie, abweichend von der Amylnitritwirkung, einen unregelmäßigeren und wenig stetigen Charakter trägt, indem die Herzaction bald größere Sprünge zu sehr niedrigen Zahlen macht, bald durch Herzstillstände sehr wechselnder Dauer ganz unterbrochen wird.

III. Inhalationsversuch an einem Frosch, nach Freilegung des Herzens. 90 gtt. der 10% Lösung = 9 gtt. Aethylnitrit.

Normale Herzaction 17 : 20.

Zeit	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
12. 55.		Inhalationsbeginn.
1.	18.	
1. 6.	17. et seq.	Extravasirtes Blut chokoladenbraun.
1. 30.	16.	
1. 32.	15.	
1. 35.		Nach 4 Herzschlägen diastolischer Herzstillstand.
1. 37.	7.	Herzschläge sehr langsam aber kräftig.
1. 53.	6.	
1. 58.	5.	Peristaltische Contraction.
2. 5.	4.	
2. 11.		Herzperistaltik.
2. 14.	3.	
2. 15.	4.	
2. 20.		Herzstillstand.

Nach Schnitt in den Ventrikel des sehr dunkeln Herzens, wird das chokoladenfarbene Blut entleert und zeigt mit aq. verdünnt, den schwarzen Nitritstreifen im Blut, wenn dasselbe spectrokopisch untersucht wird.

IV. Versuch (analog). Inhalationsversuch an einem Frosch. Normale Herzaction 21 : 20.

Zeit	Zahl d. Herz-contract.	Bemerkungen.
12. 20.		Inhalationsbeginn.
12. 24.		Das Blut erscheint schon dunkler.
12. 28.		Chokoladenfarbe.
12. 38.	19.	
12. 41.	17.	
12. 45.	14.	
12. 47.	13.	

zeit.	Zahl d. Herz- contract.	Bemerkungen.
12. 48.		Vorübergehende kurze Zuckungen an den Extremitäten.
12. 50.		Herzstillstand.

V. Inhalationsversuch am Frosch mit freigelegtem Herzen. Normale Herzaction: 18 : 20.

zeit.	Zahl d. Herz- contract.	Bemerkungen.
2. 47.		Beginn.
2. 50.	18.	
2. 58.		Diaftolischer Herzstillstand der 1 Min. anhält.
2. 59.	18.	
3. 2.		Herzperistaltik. Das Blut erscheint dunkel.
3. 9.	17.	
3. 12.		Diaftolischer Herzstillstand.
3. 13.		Nach einigen Herzcontractionen, abermals diaftolischer Herzstillstand.
3. 14.		Eine Contraction.
3. 15.	17.	Die Contractionen setzen wieder regelm. ein.
3. 16.		Diaftolischer Herzstillstand; willkürliche Bewegungen des Frosches.
3. 17.		Eine Contraction.
3. 18.		Die Contractionen beginnen wieder, um bald aufzuhören.
3. 19.		Bewegungen des Frosches; eine Contraction.
3. 20.		Eine Contraction.
3. 20.5		„ „
3. 21.		„ „
3. 21.5		„ „
		Von hier ab erfolgt nach je 15—20 Sec. immer wieder eine Herzcontraction, der sich dann wieder unmittelbar der diaftolische Herzstillstand anschließt.
3. 32.		Nach je 25—30 Sec. eine Herzcontraction. Hin und wieder Zuckungen.
3. 55.		Die Herzstillstände werden länger; nach 35 Sec. erfolgt eine Contraction.
3. 58.		Nach 45 Secunden eine Contraction.
4. 2.		Plötzlicher, bleibender Herzstillstand.

VI. Versuch. Einem Amylnitrit-Verfuch analog, in welchem behufs schneller Paralyfirung des Frosches 50 gtt. Amylnitrit angewandt worden waren, mußte dem entsprechend das zehnfache Quantum der Aethylnitritlösung gewählt werden.

Zu diefem Zwecke wurde eine flache Glaschaale, von etwas kleinerem Umfang, wie der der Glocke, von einem Drahtnetz gedeckt unter diefe gefteht. In der Schaale befand fich die Lösung; unmittelbar über derfelben auf dem Netz der Frosch.

Zeit.

12. 50. Inhalationsbeginn.

12. 55. Unruhe.

12. 58. Die Bewegungen werden unbeholfener.

1. 2. Nur mit äußerfter Mühe wendet fich der Frosch aus der Rückenlage um.

1. 4. Streckbewegungen, die durch das Drahtnetz vielfach gehindert werden.

1. 8. Zuckungen.

1. 14. Wird die Glocke ein wenig gehoben, fo antwortet der Frosch auf fo ermöglichte Reize, mit nur fchwachen Reflexbewegungen.

1. 19. Augenreflexe verfehwinden.

1. 36. Das Lymphherz pulfirt nicht mehr. Gesamtreflexe fiftirt. Totale Paralyfe.

2. 20. Der nervus ifchiadicus nicht mehr erregbar; der Frosch erholt fich nicht mehr.

II. Unterfuchungen am Warmblüter.

1) Allgemeine Wirkung.

Um die Wirkung des Aethylnitrits am Warmblüter zu prüfen, ftellte ich zwei Inhalationsverfuche an Katzen an. Im erften befand fich die inhalirende Katze unter einer, von Anfang an ein wenig ventilirten Glasglocke, von deren inneren Wänden 10 c. c. einer 10 % Lösung in fein vertheiltem

Zustände verdunsteten, was vermittelt einer zu diesem Zwecke hergestellten Spritzflasche bewerkstelligt wurde. Leider war ich bei diesem Verfahren allein auf mein beobachtendes Auge angewiesen, ohne von Temperatur-Messung und Puls-controlle Gebrauch machen zu können. Die Erscheinungen, welche das in der Glocke befindliche Versuchsthier zeigte, sind nun folgende:

Sobald die Katze der Aethylnitritatmosphäre ausgesetzt ist, so versucht sie sich während einiger Augenblicke derselben zu entziehen; dann erfolgt (im Gegensatz zum Amylnitrit) regelmäßige ruhige Athmung und weder Maulschleimhaut noch Ohren weisen Gefäßerweiterungen auf. Die Spicsecretion ist, trotz anfänglichem Lecken unbedeutend vermehrt. Nähert man sich der Glocke, so schrickt das Thier plötzlich zusammen. Allmählich wird das Athmen unter kurzer In- und langer Expiration sehr schwer und die Katze sinkt, trotz stärkerer Ventilation der Glocke, ermattet zusammen. Wird sie in diesem soporösen Zustande, in welchem die Reactionsbewegungen auf Reize mehr weniger abgeschwächt erscheinen, in Freiheit gesetzt, bleibt sie zunächst auf der Seite liegen, erholt sich aber soweit zusehends, daß sie sich bald erhebt, nach vielfach verunglückten Gehversuchen taumelnd und planlos umhersehweift, wobei die paretischen Beine ihr oft noch den Dienst versagen, und ist von der Inhalation, die 43 Min. gedauert hatte, erst nach Ablauf etwa 1 Stunde völlig ad integrum restituit.

VII. Versuch am Warmblüter.

Zeit.

9. 27. Eine Katze wird direct der Inhalation unter einer Glocke ausgesetzt, in welcher vorher 10 c. c. der 10% Aethylnitritlösung in fein vertheiltem Zustande, an die inneren Wände der Glocke applicirt waren.
9. 28. Schütteln des Kopfes, deutliches Mißbehagen.
9. 29. Lecken.

Zeit.

9. 37. Hin und wieder Zusammenschrecken.
 10. Langsames schweres Athmen, trotz anhaltender Ventilation der Glocke.
 10. 10. Grosse Mattigkeit.

Die Katze in Freiheit gesetzt, ist äußerst matt, geht taumelnd einher, bricht jedoch auf den paretischen Hinterbeinen immer wieder zusammen. Sie erholt sich von da ab allmählich und befindet sich etwa nach 1 Stunde schon im normalen Zustand.

2) Wirkung auf das Herz.

Der zweite Inhalationsversuch wurde zum Zwecke einer Blutdruckbestimmung angestellt, wobei sich im Inhalationsapparat, der bereits in der Einleitung nähere Schilderung fand, etwa 60 grm. der 10% Aethylnitritlösung befanden.

Hierbei zeigte sich Folgendes:

Gleich mit Beginn der Inhalation sinkt der Blutdruck und unter geringen Schwankungen, die theils durch unruhige Bewegungen, in weiterer Zeitfolge einmal durch Krämpfe, ihre Erklärung finden, behält er diesen Charakter bis zum Ende bei, d. h. er sinkt langsam und ziemlich stetig innerhalb einer Zeit von ca. 18 Min. bis zum 0 Punkt. Dabei liefs sich ein Dunklerwerden des Blutes, nach Ablauf der 3. Min., innerhalb der mit der Carotis in Verbindung stehenden Glascanule beobachten und bestätigte somit, auch für das Aethylnitrit die, sammtlichen Nitriten zugeschriebene theilweise Zersetzung des Haemoglobins. Nachdem ein leichter Krampfanfall aufgehört hat, beginnt mit dem Anfang der 10. Min. die Narcofe, unter gleichzeitig stark verlangsamter Athmung und ausgeprägterem Sinken des Blutdrucks. (Differenz zwischen 9. und 10. Min. = 84 mm. Hg. Nach weiteren 4 Min. wird die Inspiration eine ziemlich stofsweise und wiederholt sich nach ca. 8 Sec. langen Paufen, worauf

fie bald unhörbar leife wird und mit dem Anfang der 17. Min. ganz aufhört, während noch das Herz weiter arbeitet.

Was die Herzthätigkeit betrifft, so findet von vorn herein, dem Blutdruck entgegen, eine allmähliche Steigerung derselben statt, die sich innerhalb der ersten 4 Min. vollzieht, um dann ziemlich gleichmäfsig wieder bis zum o Punkt zu sinken.

VIII. Versuch. Blutdruckversuch an einer Katze unter Inhalation von 60 grm. einer 10% Aethylnitritlösung aus dem Inhalationsapparat.

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
	20	74	134	
1.	40	70	128	Unruhe.
	60	71	137	
	20	81	136	
2.	40	77	130	
	60	78	131	
	20	82	133	
3.	40	80	136	Das Blut beginnt dunkler zu werden.
	60	81	131	
	20	84	127	
4.	40	92	126	
	60	75	137	
	20	85	135	
5.	40	80	132	
	60	68	119	
	20	70	127	
6.	40	67	136	Unruhe.
	60	71	137	
	20	63	124	„
7.	40	78	121	
	60	67	127	
	20	77	118	
8.	40	79	102	Krämpfe.
	60	76	112	
	20	76	113	

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
9.	40	74	120	
	60	76	119	Narcofe.
	29	62	95	
10.	40	63	85	
	60	60	88	Stark verlangsamte Athmung
	20	61	101	beginnt.
11.	40	64	92	
	60	64	99	
	20	63	86	
12.	40	58	83	
	60	52	88	
	20	60	84	
13.	40	60	81	
	60	39	77	Stofsweise Inspiration mit ca
	20	57	76	8 Sec. langen Pausen.
14.	40	54	85	
	60	53	78	
	20	54	75	
15.	40	50	68	
	60	49	68	
	20	36	63	
16.	40	37	60	
	60	37	51	Langsame Curven durch all-
	20	34	39*	mähliche O-Entziehung.
17.	40	35	23	
	60	Die Athmung hört auf, die Curve erreicht in $\frac{1}{2}$ Min. den 0 Punkt.		

Wenn sich einerseits am Frosch eine gewisse Uebereinstimmung mit dem Wirkungsbilde des Amylnitrit offenbart so treten uns andererseits bei diesem letzten Versuche mehr wie je Berührungspunkte entgegen, die nur auf gradueller Differenz in Blutdruckverminderung und anfänglicher Zunahme der Pulschlagzahl zu beruhen scheinen. — Von Friedrich und Mayer ¹⁾ sind Amylnitrit-Blutdruckversuche an Katzen

1) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. V. 1876. Pag. 63.

angestellt worden, denen ich in Folgendem das Resultat meines Aethylnitritexperimentes zur Seite stellen möchte:

- | | |
|--|---|
| <p>1. beim Amylnitrit.</p> <p>a. Sofortiges starkes Fallen des Blutdrucks.</p> <p>β. Die Pulsbeschleunigung setzt nicht gleichzeitig mit dem Inhalationsbeginn ein, steigt dann sehr hoch und ist nach 1—2 Min. wieder zur Norm gelangt.</p> | <p>2. beim Aethylnitrit.</p> <p>a. Der Blutdruck fällt schwach aber stetig unter Schwankungen.</p> <p>β. Die Pulsbeschleunigung setzt nicht gleichzeitig mit dem Inhalationsbeginn ein, steigt dann allmählich und ist nach 4 Min. wieder zur Norm gelangt.</p> |
|--|---|

Was die weiteren Symptome des Amylnitrits betrifft, wie die Beschleunigung der Athmung, vorzugsweise aber das vasodilatatorische Phänomen, so glaube ich, obgleich mir keine directen Versuche zu Gebote stehen, dieselben mit annähernder Gewissheit für die Aethylnitritwirkung ausschließen zu müssen. Wenigstens konnte ich weder im ersten, noch im zweiten Falle, wo die Katze durch die Trachealfistel inhalirte, irgend eine accelerirte Respirationsfrequenz wahrnehmen. Auch habe ich, soweit ich damals darauf achtete, keinerlei Gefäßerweiterungen an den Ohren beobachten können.

Was die clonischen Krämpfe betrifft, so wurde wie bereits erwähnt, nur ein einziger vorübergehender Anfall kurz vor dem Eintritt der Narcose beobachtet.

Nach dem uns vorliegenden Material dürfte es also vor der Hand gewagt sein, die Aethylnitritwirkung am Säugethier mit der des Amylnitrits in Analogie bringen zu wollen, obgleich eine Herabsetzung des normalen Vagustonus auch hier die Pulsbeschleunigung am besten zu erklären im Stande wäre.

III. NITROPENTAN.

Das Nitropentan $C_5 H_{11} (NO_2)$ ist eine klare, leicht bewegliche Flüssigkeit von einem dem Amylnitrit verwandten Geruche, die bei 160° siedet und neutral reagirt.

Das Präparat, dessen ich mich bediente, stammte aus der Fabrik von Schuchardt in Görlitz.

I. Versuche am Kaltblüter.

1) Allgemeine Wirkung; Wirkung auf das Nervenystem und die Muskeln.

Sind 10 gtt. in die Glasglocke gebracht, so zeigt der Frosch eine sich bis zum höchsten Grade steigende Unruhe, sodann wird er so matt, daß er trotz willkürlicher Fortbewegungsversuche, die sich in alternirenden Streck- und Beugebewegungen der hinteren Extremitäten kund thun, liegen bleibt und umgewendet die Rückenlage duldet. Bald zeigt er auf Reize keinerlei Reflexe mehr, wozu es etwa schon nach 5—6 Minuten, nach Beginn des Versuches kommt, wogegen seine Motilität noch einige Zeit erhalten bleibt. Das Lymphherz pulst nicht mehr, die Augen sind fest geschlossen, die Schwimmhaut gespreizt. Nach 20 Minuten sind die Herzcontractionen nicht mehr durch die Hautdecken sichtbar; es herrscht totale Paralyse; die Augen sind offen und stark mydriatisch.

Unter 6 Versuchen wurde einmal nur geringes, vorübergehendes Muskelzittern beobachtet. Die Schwimmhaut unter dem Mikroskop zeigte keinerlei Blutbewegung, wobei das schön hellrothe Blut sonst völlig normal erschien.

Fand die Section des Frosches, der seine Nervenregbarkeit verloren hatte, dessen Muskelerregbarkeit aber erhalten

war, zum Zwecke feiner Conservirung nicht statt, so war er in der Folge keiner Wiederbelcbung mehr fähig.

I. Versuch.

Uhr. Min.

12. 10. Frosch unter die Glocke gebracht; zehn Tropfen Nitropentan.
12. 11. Große Unruhe.
12. 13. Mattes Hin- und Herrudern mit den Extremitäten. Die gequetschten Hinterphalangen bringen keine Reactionsbewegung hervor, trotzdem Motilität erhalten; die Augen sind fest geschlossen, das Lymphherz pulst nicht mehr, die Herzbewegungen sind durch die Hautdecken sichtbar.
12. 16. Der Frosch auf den Rücken gelegt, bleibt regungslos liegen. Schwimmhäute gespreizt.
12. 30. Herzbewegungen nicht mehr sichtbar, Augen offen, starke Mydriasis. Die Schwimmhäute zeigen microscopisch Blutstase.

Section. Das freigelegte Herz im Zustande der Diastole; allmählich wieder Contractionen; anfangs nach zwei aufeinanderfolgenden Contractionen wieder Stillstand; später hebt sich die Herzthätigkeit auf 8:20. Von 1 Uhr 50 Min. ab ein immerwährendes peristaltisches Wellenschlagen der ganzen Herzoberfläche, um 2 Uhr diastolischer Stillstand. Das Blut dem Herzen entnommen, zeigt eine mehr hellrothe, keine chokoladenbraune Färbung.

II. Versuch.

Ganz analog angestellt, ergiebt ein völlig gleiches Resultat. Frosch 12 Uhr 55 M. unter die Glasglocke gethan. 1 Uhr 25 M. Herzbewegungen nicht mehr sichtbar. Der freigelegte nervus ischiadicus reagirt nicht mehr; Muskeln noch erregbar, der Frosch aufbewahrt, ist am anderen Morgen todt.

Anmerkung. In analogen Versuchen konnte sich der Frosch bei so vorgeschrittener Vergiftung bis zum anderen Tage nicht mehr erholen.

III. Versuch.

Uhr. Min.

10. — 10 Tropfen Nitropentan. Größte Unruhe.
 — 6. Auf Hautreiz keine Reaction; Motilität erhalten;
 keine Krämpfe.
 — 12. Totale Paralyse; der freigelegte Ischiadicus mit
 starken, die Muskeln mit schwachen Strömen
 erregbar.

Die Frage, wie sich der Nerv und der Muskel bei directer Einwirkung des Nitropentans verhalten, wurde durch folgenden Versuch beantwortet:

Wurde nämlich einem sonst intacten Frosch der eine Ischiadicus in der Continuität freigelegt und mit Nitropentan direct in Berührung gebracht, so erfolgte seine Fähigkeit nicht bei Prüfung mit dem Inductionsstrom den Muskel zu erregen, während von der Haut aus bald keine Reflexbewegung mehr erzielt werden konnte; ebenso blieb der Muskel erregbar. Die Extremität wurde, wie die gesunde willkürlich vom Frosch bewegt.

Ganz analog spielte sich das Vergiftungsbild ab, wenn einem Frosch ein kleiner mit Nitropentan getränkter Wattebausch in's Maul geschoben wurde, so daß derselbe, nur in veränderter Form der Inhalation ausgesetzt war.

2) Wirkung auf das Herz.

Das freigelegte Herz zeigt den Typus der Amylnitritvergiftung in seiner Action. Die Frequenz der Schläge wurde allmählich geringer, bis etwa nach 20—35 Minuten diastolischer Stillstand eintrat, wobei sich gleichfalls hin und wieder Herzperistaltik beobachten liefs.

Zeit.	Zahl d. Herzcontr.
Uhr. Min.	in 20 Sec.
11. 57.	

Bemerkungen.

Frosch mit freigelegtem Herzen inhalirt unter einer Glocke; unmittelbar in der Gegend des Kopfes befindet sich ein mit Nitropentan getränkter kleiner Wattebausch. Norm. Herzcontraction. : 17:20.

Zeit.		Zahl d. Herzcontr. in 10 Sec.	Bemerkungen.
Uhr.	Min.		
11.	57.5	16	Die systolischen Contractionen sind kräftiger. Im Anfang Streckbewegungen.
		15	
		16	
12.		15	
		14	
		13	
		11	
12.	4.	11	Herzaction sehr regelmässig.
12.	10.	11 et seq.	
12.	18.	10 „	
			Herzperistaltik. Die Systolen nicht völlig ausgiebig.
12.	24.5	9	Die Frequenz in der Herzenergie nimmt allmählich ab.
12.	29.	4	
12.	34.		Herzstillstand.

II. Versuche am Warmblüter.

1) Allgemeine Wirkung.

Zunächst wurde ein Inhalationsversuch mit einer Katze angestellt, die unter einer Glocke die Dämpfe von 15 gtt. Nitropentan einathmete.

Fast momentan stellte sich profuser Speichelfluss ein; die Katze war sehr unruhig; die Pupille erschien vorübergehend ad maximum erweitert. Am auffallendsten war die Röthung der Schnauze und der Ohren, sodann traten 2 Minuten lang dauernde Krämpfe ein, wobei sich das Thier kugelartig zusammenballte, das Maul krampfhaft geöffnet hielt und äußerst frequent respirirte. Zu bemerken ist, dass die Vorderbeine, mit dem Beginn der zweiten Minute, mehr gestreckt gehalten wurden, während die hinteren Extremitäten, in ihrer hyperfleetirten, tonischen Stellung verharrten. Von diesem Krampfanfall völlig erholt, wurde ein zweiter gleicher Anfall, mit demselben Ausgange in völlige Erholung beobachtet.

I. Versuch. Weisse Katze.

- | Uhr. | Min. | |
|------|------|--|
| 10. | 35. | Unter die Glasglocke gebracht; 15 Tropfen Nitropentan. |
| | 39. | Starker Speichelfluss; grofse Unruhe. |
| | 46. | Allmähliches Rothwerden der Ohren und der unbehaarten Schnauze. |
| | 48. | Muskelzuckungen, hin und wieder ruckweises Strecken der Extremitäten. |
| | 48.5 | Krampfanfall; Mydriasis; Katze aus der Glocke entfernt hält die Hinterbeine im Krampf flektirt, mit den Vorderbeinen alternirende clonische Krämpfe. |
| | 50.5 | Krampfanfall zu Ende. Katze unter die Glocke zurück, sofort tropfenweises Abfließen des klaren Speichels. |
| | 51. | Krampfanfall. Katze völlig zusammengeballt. Tonischer Flexorenkrampf mit gleichzeitig admaximum erhöhter Respiration. |
| | 55. | Die Katze aus der Glocke entfernt, erholt sich, dann und wann allgemeines Zittern; dabei Dyspnoe. |
| 11. | | Nur mühsame Fortbewegung auf zitternden Beinen; sehr bald völlige Restitution. |

2) Wirkung auf das Herz.

Ein Blutdruckversuch ergab ein absolut negatives Resultat, das wol dem unzulänglichen Inhalationsapparat zugeschrieben werden mußte, indem weder Blutdruck, noch Zahl der Herzcontractionen, innerhalb 7 Minuten, beeinflusst wurden.

Dagegen zeigte sich auch hier ein positives Resultat bei der directen Einführung des Präparates in den Blutkreislauf, indem fast momentan, unter Sinken des Blutdrucks, Verminderung der Pulsfrequenz, den heftigsten Krämpfen und bedeutendem Lungenödem, innerhalb zweier Minuten der Tod eintrat.

Bei Eröffnung der Brust- und Bauchhöhle wurde ein penetranter Nitropentan-Geruch wahrgenommen. Das Herz

schlägt eine Weile frequent, auch nach Incision und Entleerung flüssigen Blutes fort. Keine Gerinselformung. Bei Druck auf die Lungen entleert sich massenhafte schaumige Oedemflüssigkeit aus der Trachealcanüle.

II. Versuch. Katze. Inhalation von circa 30 gtt. aus dem Glasapparat.

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
	20	63	176	
	40	55	177	
	60	60	176	
1.	20	64	177	
	40	65	173	
	60	64	169	
2.	20	66	172	
	40	67	179	
	60	70	173	
3.	20	66	172	
	40	67	179	
	60	70	173	
4.	20	67	171	
	40	69	174	
	60	64	173	
5.	20	69	171	ca. 15 gtt. zugetröpfelt.
	40	69	171	
	60	68	167	1 Minute Pause.
7.	20	60	171	
	40	67	167	
	60	65	161	10 Sec. Pause. Nitropentan-
1 (8)	20	64	132	injection von 1 Cc. in die
	40	56	78	Jugularis; die heftigsten
	60	53	53	Krämpfe.
2 (9)	20	53	37	Lungenoedem.
	40	?	28	
	60	?	Tod.	

Section. Nach Eröffnung starker Nitropentangeruch; sehr frequente Contractions des Herzens, keine Gerinselformung

innerhalb feiner Höhlen; Blut flüßig. Bei Compression der Lungen entleert sich die schaumige Oedemflüssigkeit im Strom aus der Canüle.

Ueber das Nitropentan liegen die Untersuchungen zweier Autoren vor, von denen Schadow¹⁾ an Kaninchen, Hunden und Katzen; Filehne²⁾ an Fröschen und Kaninchen experimentirte. Beide bedienten sich der Inhalationsmethode.

Was zunächst die Versuche mit Fröschen anbetrifft, so differiren meine Beobachtungen insofern von denen Filehnes, als es mir in keinem Fall gelingen wollte, dem von ihm beobachteten «Tobfuchtsanfall» und die bald darauf folgenden pikrotoxinartigen Krampfanfälle zu bestätigen.

Wenn ich auch jenen ursprünglichen centralen Reizungszustand nicht läugnen will (Spreizung der Schwimmhäute), so möchte ich doch ausdrücklich betonen, daß es wenigstens in meinen Versuchen, die an der *rana temporaria* ausgeführt wurden — vielleicht benutzte Filehne die *esculenta* — zu keinerlei fulminanten Krampferscheinungen kam, im Gegentheil durchgängig nur das Bild einer schnell und stetig zunehmenden Lähmung des centralen Nervensystems in den Vordergrund trat.

Endlich berichten die genannten Autoren über Blutdruckversuche am inhalirenden Thier, die ich dem bereits angeführten Uebelstande zu Folge nicht aus eigenen Erfahrungen sicher zu beurtheilen im Stande bin.

Es sei hier nur in Kürze darauf hingewiesen, daß Schadow, wenn nicht gerade Convulsionen eine vorübergehende Steigerung des Blutdrucks veranlaßten, meistens geringe Erniedrigung fand; während Filehne nach anfänglich kurzer Zeit dauernder Steigerung periodische (10—15 Secunden

1) Archiv f. experim. Pathologie und Pharmacol. Band VI. S. 194. 1876.

2) Centralblatt f. d. med. Wissenschaft 1876. Nr. 49. pag. 867.

anhaltende) Blutdruckschwankungen beobachtete, die er durch Depressor-Erregungen vermittelt zu Stande kommen läßt, da die Schwankungen im Arterientonus aufhörten, sobald er die Depressores durchschnitt. Dafs es dabei zu keiner Gleichgewichtsstellung in der Druckhöhe kommt, misst er dem Umfande bei, dafs diese Vorgänge in Nervenzellen und Gefäsmusculatur mefsbare Zeit in Anspruch nehmen.

Diese Auffassung läßt sich aber bei Beurtheilung eines Blutdruckversuches, den ich nach intravenöser Injection von 1 cc. Nitropentan anstellte, schon deshalb nicht verwerthen, weil der Verlauf desselben ein zu schneller war. Auch hier macht sich unter 2 deutlich markirten Druckschwankungen ganz vorübergehende, anfängliche Steigerung geltend, sodann schon nach 9 Secunden sinkt der Blutdruck so rapide, dafs der Puls fadenförmig wird und nach $1\frac{1}{2}$ Minuten unter Lungenodem der Tod eintritt.

Danach ist es verständlich, dafs ich bei einer so hochgradigen Schnelligkeit des Verlaufes nichts Bestimmtes über diesen Versuch auszusagen im Stande bin, wenn ich auch vermüthe, dafs es sich um acute Herz- und Gefäslähmung gehandelt haben mag; ebenso stöfst die Erklärung des dabei so heftig und acut auftretenden Lungenodems vor der Hand auf zu grofse Schwierigkeiten; jedenfalls sei daran erinnert (cf. Protoc.) dafs nachträglich keinerlei Gerinnfelfbildung im Herz aufgefunden werden konnte.

Wenn ich bei Veröffentlichung meiner Versuche, die in Hinsicht auf die Wirkungsweise des Nitropentan auf Blutdruck und Nervensystem angestellt wurden, einmal nichts Neues, sondern nur Uebereinstimmendes mit früheren Autoren zu berichten weifs, so bin ich doch im Stande auf Grund mehrerer Beobachtungen an Katzen und Kaninchen eine bisher nicht gekannte oder geläugnete gefäfsweiternde Wirkung dieses Präparates zur Thatfache zu erheben und

zwar möchte ich mich in dieser Frage speciell gegen Schadow wenden, indem ich zugleich darauf aufmerksam mache, daß Filehne in dieser Richtung nicht experimentirte. Schadow gelangte nämlich an Kaninchen zu negativem Resultate, d. h. er fand keine bleibende Erweiterung der Piagefäße, wenn er das Thier trepanirte, die Dura wegräumte und nun abwechselnd Amylnitrit und Nitropentan inhaliren ließ.

Bei den Inhalationen, die ich an Katzen unternahm, traf ich in Rücksicht auf das eventuell zu beobachtende Phänomen stets die Vorsicht, nur an solchen Thieren zu experimentiren, deren Ohren weißes Fell trugen und deren Schnauze pigmentfrei war. Wurde die Katze unter die Glocke gebracht, in welche kurz zuvor 15—20 gtt. Nitropentan geträufelt waren, so entwickelte sich die Röthe an Ohren und Schnauze, jedoch so langsam, daß sie erst nach 5—6 Minuten den Höhepunkt erreichte, dann aber so lebhaft wurde, daß die Schnauze wie blutig ausfah.

Unmittelbar darauf begannen die Krämpfe, denen außerhalb der Glocke voller Spielraum gewährt wurde. Wurde das Thier endgültig aus der Glocke entfernt, so verschwand die Röthe im Verlauf etwa einer halben Stunde völlig, so daß die Ohren wieder ganz weiß geworden waren und der unbehaarte Theil der Schnauze seine ursprüngliche Hautfarbe wiedergewonnen hatte.

Wählt man das Kaninchen zum Versuchsthier, so tritt die soeben getchilderte Erscheinung noch deutlicher hervor. Zur Erhärtung dieser Thatfache wurde ein junges weißes Exemplar gewählt.

Bei durchscheinendem Lichte zeigten die Ohren desselben 3 Stammgefäße, die in der Längsrichtung parallel mit einander verliefen und deren feine Verästelungen sich dem Auge so gut wie völlig entzogen.

Unter der Einwirkung von 5 gtt. Nitropentan, deren Dämpfe unter einer Glocke vom Thiere inhalirt wurden, begann auch hier etwa nach 10 Minuten das Phänomen; die Stammgefäße schwellen zu auffallend dicken Strängen an; ihre Ramificationen bildeten ein immer dichter werdendes Netzwerk und bald zeigten beide Ohren, auch bei auffallendem Lichte, das Bild der brennenden Röthe.

Dafs der soeben beschriebene Farbenwechsel sich wirklich vollzogen hatte und nicht etwa eine Selbsttäuschung zu Grunde lag, wurde bald darauf vom Versuchsthier selbst in höchst anschaulicher Weise bestätigt.

Kaum machten sich nämlich in weiterer Zeitfolge allgemeine Convulsionen geltend, so verschwand die Röthe gleichzeitig mit den eintretenden Krämpfen, und stellte sich fast momentan mit dem Aufhören derselben wieder ein, so dafs in den anfänglichen Intervallen und Krampfzeiten von je einer Minute, in kurzer Zeit, in kaum sichtbaren Uebergängen blendendes Weifs und brennendes Roth wechselten.

Meinen Untersuchungen zu Folge übt das Nitropentan also zweifellos eine erweiternde Wirkung auf die Gefäße aus, nur mit dem wesentlichen Unterschiede von der des Amylnitrits, dafs erstens die Wirkung viel langsamer zu Stande kommt und zweitens sehr viel anhaltender zu sein pflegt.

Die Thatfache, dafs während der Convulsionen die Röthe einer Blässe Platz macht, liefse sich am ungezwungensten darauf zurückführen, dafs die erweiterten Gefäße durch centrale Einflüsse — eine gleichzeitige Erregung des Krampf- und vasomotorischen Centrums — in Contraction gebracht werden. Andererseits konnte die Frage, ob die primäre Dilatation der Gefäße ihre Entstehung einer peripheren oder centralen Einwirkung des Nitropentan auf die Gefäßnerven verdankt selbstverständlich nur auf Grund sehr eingehender Specialprüfungen erledigt werden.

Ohne indeß in Discussion über diese Frage zu treten, scheint mir kein Grund vorzuliegen daß der gefäßdilatatorischen Wirkung des Nitropentan ein anderer Mechanismus zu Grunde liegt, als der der gefäßerweiternden Wirkung des Amylnitrit.

III. Versuch. Weißes junges Kaninchen.

- | Uhr. | Min. | |
|------|------|---|
| 9. | 35. | Unter die Glasglocke gebracht; 5 Tropfen Nitropentan. |
| — | 40. | Speichelfecretion mäfsig vermehrt. Beginnende Füllung der Ohrgefäße. |
| — | 45. | Die Gefäßramificationen sind sehr erweitert; die capillaren Anastomosen bilden ein immer deutlicheres Netzwerk; die Stammgefäße bilden dicke Stränge. Von Zeit zu Zeit wird der Glocke atmosphärische Luft zugeführt. |
| — | 56. | Das Kaninchen aus der Glocke gehoben, ist völlig munter. Es werden wieder 5 Tropfen unter die Glocke gebracht und das Thier inhalirt auf's Neue. |
| — | 57. | Der Kopf sinkt zurück; die Augen werden geschlossen; bei derber Berührung der Glocke schrickt das Thier unter Oeffnung der Augen zusammen. |
| 10. | — | Allgemeines Zittern; vorübergehend starker Speichelfluss; Beißkrämpfe, während welcher völliges Erblaffen der Ohren. |
| — | 5. | Zustand der Ruhe während welchem fast momentan die volle Röthe der Ohren zurückkehrt. |
| — | 10. | Krampfanfall. Erblaffen. |
| — | 11. | Krampfanfall zu Ende. Röthe. Dieser Wechsel wiederholt sich. |
| — | 22. | Krampfanfall mit demselben Farbenwechsel; auch die Schnauze ist sehr roth. Das Thier wird aus der Glocke gehoben. |

Anmerkung. Die Krämpfe werden häufiger unter dem Bilde allgemeiner Convulsionen; dazwischen allgemeines Zittern; das Thier liegt auf der Seite.

- Uhr. Min.
10. 40. Die Röthe hat sich bleibend verloren.
- 50. Krampfanfälle, die von immer größeren Zeitintervallen gefolgt sind; bei ihrem Beginn erhebt sich das Thier und, sich auf die Hinterbeine setzend, verharrt es in diesem Zustande bis zum eintretenden Intervalle.
4. — Krampfanfälle noch immer vorhanden.

Anmerkung. Am Morgen des anderen Tages hatte sich das Kaninchen völlig erholt.

IV. Versuch. Dasselbe Kaninchen.

- Uhr. Min.
10. 53. Unter die Glocke gebracht; 15 Tropfen Nitropentan.
11. 1. Beginnt die Röthe.
7. Die Röthe völlig ausgebildet.
9. Allgemeines Zittern.
11. Krampfanfälle beginnen.
13. Darunter Beifskrämpfe.
15. Krämpfe fast unaufhörlich.

Anmerkung. Während der Convulsionen durchweg charakteristisches Erblaffen der Ohren. Das Kaninchen bleibt unter der Glocke.

11 U. 30 M. Tod.

Die Section weist nichts wesentlich Abnormes auf. Das Blut zeigt nicht die für das Amylnitrit charakteristische Farbe, ebenso nicht den Absorptionsstreifen im Roth.

V. Versuch. Altes weißes Kaninchen.

- Uhr. Min.
12. 25. Unter die Glocke; 20 Tropfen Nitropentan. Allmähliche Füllung der Ohrgefäße bis zum äußersten Roth.
50. Allgemeines Zittern; gleich darauf heftige Krampfanfälle, mit charakteristischem Farbenwechsel. Das Thier wird aus der Glocke gehoben.
58. Anhaltende Beifskrämpfe, wobei sich ein mittlerer Füllungszustand der Gefäße einstellt.

Uhr. Min.

1. 10. Das Kaninchen hat sich soweit erholt, daß es willkürliche Fortbewegungen, in der Richtung ihm vorgehaltener Gegenstände macht, um sie mit den Zähnen zu erfassen.

Anmerkung. Hin und wieder wurde Erweiterung der Pupille beobachtet, die indess mit den übrigen Erscheinungen in keinen directen Zusammenhang gebracht werden konnte.

- 1 U. 20 M. Dann und wann leichtes allgemeines Zittern. Es folgt vollständige Erholung.

IV. NITROMETHAN.

Das Nitromethan: $\text{CH}_3 \text{NO}_2$ ist eine nicht unangenehm riechende, farblose, klare, leichtbewegliche Flüssigkeit, die bei 101° siedet.

Das Präparat, das mir zu meinen Versuchen diente, stammte aus der Fabrik von Schuchart und Goerlitz und besaß neutrale Reaction.

I. Versuche am Kaltblüter.

- 1) Allgemeine Wirkung, Wirkung auf das Nervensystem und die Muskeln.

Inhalirt ein Frosch unter einer kleinen Glocke, in welcher sich etwa 10 gtt. auf Watte befinden, so geräth er in circa 10 Minuten in einen krampfhaft gereizten Zustand, der sich durch eigenthümliche Streckbewegungen der hinteren Extremitäten und durch Spreizung der Schwimnhäute kennzeichnet. Nach weiteren 10 Min. geht wie beim Nitropentan die Sensibilität verloren, während die Motilität erhalten bleibt. Auf Reize sistiren die Gesamtreflexe. Wird das Versuchsobject noch vor diesem Zustande, d. h.

bei schon recht trägen Reflexen der Nitromethanluft entzogen, so tritt völlige Erholung ein. Nach weiteren 40—50 Min. stellen sich Contractionen des gesammten Muskelapparats ein, von denen die der Bauchmuskeln besonders heftig zu sein pflegen und einen alternirenden Typus aufweisen.

Im Uebrigen kommt es zu ganz ungeordneten Streck- und Beugebewegungen der vier Extremitäten. Hierbei ist der Augenreflex erloschen und die Pupille mydriatisch. Mit dem Aufhören jeder Muskelbewegung d. h. mit eingetretener völliger Paralyse des centralen Nervensystems, die sich in einem Falle schon nach Ablauf einer Stunde und 20 Minuten nach dem Inhalationsbeginn entwickelt hatte, zeigt die Schwimmhaut unter dem Mikroskop nur sehr träge Blutbewegung, wobei die Blutkörperchen schön hellroth erscheinen. Eine Stunde später konnte von einer Fortbewegung der Blutfäule innerhalb der Gefäße nichts mehr wahrgenommen werden. Die Muskeln und der Nervus ischiadicus waren erregbar. Wurde die Section des Frosches gemacht — wenn derselbe völlig reactionslos war und jedwede Muskelruhe aufgehört hatte, so fanden sich Herzkammer und Vorhöfe gleichmäÙig ausgedehnt, die Gesamtmuskulatur serös durchfeuchtet, das Blut hellroth. Letzteres spectrokopisch untersucht, wies auÙer den beiden Oxyhaemoglobinstreifen keinen weiteren Streifen auf.

I. Versuch.

Uhr. Min.

12. 25. Mittelfroser Frosch unter eine kleine Glasglocke gebracht. Inhalation von etwa 10 gtt.
35. Sperrt das Maul auf; Schwimmhäute gespreizt. Immerwährend Streck- und Beugebewegungen der hinteren Extremitäten; vordere ganz nach hinten gerichtet.
42. Reflexe haben aufgehört; die willkürliche Bewegung ist erhalten; Athmung eigenthümlich stofs-

- Chr. Min. weisse. Pupille erweitert. Aus der Glocke gehoben, erholt sich der Frosch bald so weit, dass er nicht mehr in Rückenlage verharrt. 5 gtt. zugeträufelt.
1. 15. Frosch unter die Glocke zurück.
 20. Nach grosser Unruhe sitzt das Thier mit erhobenem Kopf ruhig da.
 26. Abwechselnde Streck- und Beugebewegungen der hinteren Extremitäten; darauf Ruhe.
 30. Bauchmuskelcontractionen, die eine Min. dauern.
 34. Bauchmuskelcontractionen.
 45. Völlig reactionslos; Motilität verloren; Augenreflexe erloschen. Die Schwimmhaut des aus der Glocke entfernten Frosches mikroskopisch untersucht, zeigt schön rothe Gefässe und träge Blutbewegung. Die Erregbarkeit des Ichiadicus und der Muskeln völlig intact.
2. Frosch unter die Glocke zurückgebracht.
 40. Der Inductionsstrom wirkt nach wie vor an Nerv und Muskeln; unter dem Mikroskop keine Blutbewegung.

Section: Herzkammer und Vorhöfe gleichmässig dilatirlich ausgedehnt. Im Herzbeutel hellgelbliche Flüssigkeit. Die Gesamtmuskulatur ferös durchfeuchtet. Das Blut mit Wasser verdünnt von schön rother Farbe; spectroskopisch nur die beiden Oxyhämoglobinstreifen sichtbar.

Wurde die Inhalation in der Weise veranstaltet, dass dem Frosch ein mit Nitromethan getränkter kleiner Wattausch ins Maul gehoben wurde, so trat die Narcose schon nach 5 Min., also früher als bei den Versuchen unter der Glocke ein, und gleichzeitig mit dem Aufhören sämmtlicher Reflexe begannen die vorher beschriebenen Muskelcontractionen. Bei diesen Versuchen zeigte sich die Schleimhaut des Maules lebhaft geröthet in Folge capillärer Blutungen, die durch den Reiz der directen Application entstanden waren; die Schleimsecretion war bedeutend vermehrt.

II. Versuch.

- | Uhr. | Min. | |
|------|------|---|
| 4. | 30. | Es wird einem Frosch ein mit Nitromethan getränkter, kleiner Wattebausch ins Maul eingeführt. Maul aufsperrn und Versuch das Hinderniss mit den Vorderextremitäten zu entfernen. Die Schleimhaut durch capilläre Blutung hoch geröthet; hochgradige Schleimsecretion. |
| 33.5 | | Auf Reize keine reflectorische Reactionsbewegungen. |
| 38. | | Beginn von Bauchmuskelcontractionen und Muskelzuckung der Extremitäten. Mydriasis. |
| 40. | | Reactionslose Pupille. |
| 50. | | Zuckungen des ganzen Muskelapparats; flimmern des Phalangenspiel. |
| 5. | | Nervus ischiadicus und Muskeln erregbar. |

Die Prüfung des Nerven-Muskelapparats bei directer Application des Nitromethans wurde an einem Frosch ausgeführt, der bereits die Sensibilität verloren hatte und in diesem Zustande aus der Nitromethanglocke gehoben wurde. Ohne jede Schmerzäußerung konnte nun die Oberschenkelhaut durchschnitten und der Nervus ischiadicus freigelegt werden. Wurde der Nerv durch schwache Inductionsströme gereizt, so zuckte das Bein, unter Spreizung der Schwimnhäute zusammen, wogegen der Frosch, obgleich noch im Besitz der Motilität in keiner Weise willkürlich, etwa durch Fortbewegungsversuche reagierte. Jetzt wurde Nerv wie unmittelbare Muskelumgebung zu wiederholten Malen mit dem Nitromethanfluidum getränkt, ohne dass die Leitung dieser Theile innerhalb $\frac{3}{4}$ Stunden herabgesetzt worden wäre, vielmehr wirkten gleiche Stromstärken, die alle 5 Min. immer wieder angewandt wurden, stets mit demselben Effect.

2) Wirkung auf das Herz.

Um die durch das Präparat beeinflusste Herzthätigkeit des Frosches zu untersuchen, wurde derselbe nach bekanntem Modus mit freigelegtem Herzen an ein Brettchen gefesselt, an welchem in unmittelbarer Nähe des Kopfes ein mit Nitromethan getränkter kleiner Wattebausch befestigt wurde, dann unter eine kleine Glasglocke gebracht und so beobachtet. Dabei zeigte sich zunächst bei gleichzeitiger Abnahme in der Frequenz eine deutliche Zunahme in der Herzenergie. Bald darauf, schon nach 8 Min. erscheint das Herz jedoch so ermüdet, daß es sich nach vorausgegangener peristaltischer Arbeit plötzlich im diastolischen Stillstande befindet. Während der Dauer einer Minute gewinnt es indes soweit seine Arbeitskraft wieder, daß die aufs Neue kräftig einsetzenden Contractionen sofort die ursprüngliche normale Frequenz aufweisen.

Nach weiteren 16 Min., in denen der Zahlenwerth für die Frequenz immer mehr sinkt, treten innerhalb einer Zeit von c. 10 Min. Herzstillstände auf, die bis über 4 Min. dauern und von je 1—3 Contractionen gefolgt sind.

Diese beiden charakteristischen Typen, wie sie zuerst und später in den Vordergrund treten, wechseln nun in der Folge mit einander.

III. Versuch. Frosch mit freigelegtem Herzen. Normale Herzaction: 15:20.

Zeit.		Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
12.	57.		Frosch unter die Glasglocke gebracht.
1.	0.5	14	Systole sehr energisch.
	1.5	13	} Peristaltik.
	4.5	12	
	5.	11	
			Gleich darauf diastolischer Stillstand, der 1 Min. dauert, gefolgt von großer Unruhe des Thieres.

Zeit.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
1. 6.	15	Contractionen sehr kräftig.
6.5	14	Darauf Wechsel zwischen 12, 11, 13 und 12:20.
10.		Stillstand $\frac{1}{2}$ Minute.
10.5	10	Sehr kräftige Schläge.
	13	
15.	11	
24.		Diastolischer Stillstand. 1 Min. 20 Sec. darauf: eine Contraction, Stillstand: (1 Min. 20 Sec.) Eine Contraction, Stillstand: 4 Min. 20 Sec. Eine Contraction, Stillstand: 25 Sec. Drei Contractionen, Stillstand circa 2 Min. Muskelcontractionen; die Vorhöfe erscheinen durchsichtig durch Luftgehalt.
34.	7	Stillstand (3.5 Min.)
34.5	8	darauf:
39.		Stillstand von 2 Min. 40 Sec. Drei Contract.
41.		Stillstand von 3 Min.
44.5		Stillstand von 7 Min.
	13	
	10	
53.		Stillstand von 5 Min.
	9	
59.		Stillstand von 5 Min.
	10	Darauf noch 4 Schläge, und Stillstand von $5\frac{1}{2}$ Min.
2. 5.		Stillstand von 4 Min.
11.		
	9	
15.5		Herzstillstand.
17.		Nach 6 Contractionen Stillstand.
18.		Nach 4 Contractionen Stillstand.
20.		Nach 8 Contractionen Stillstand.
21.		Eine Contraction.
22.		" "
22.5		" "
22.7.5		" "

Zeit.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
2. 23.		Eine Contraction.
24.		„ „
24.5		„ „
25.		„ „
25.5		„ „
26. in 60 Sec.		„ „
	5	
	3	
26.	5	
	6 et seq.	
	7	Sehr kräftige Systolen.
	8 et seq.	
43.	9 et seq.	Das Herz sehr kräftig contrahirt. Bei der höchst flüchtigen Eigenschaft der Nitromethan-Dämpfe, war es von Interesse nachzuweisen, ob das Versuchsthier noch unter dem Einfluß desselben stand. Zu diesem Zweck wurde ein Frosch unter die Glocke gebracht und der fraglichen Wirkung ausgesetzt. Es zeigte sich in der Folge, daß derselbe in keiner Weise alterirt wurde.
55.		Herzstillstand.
58.		Eine Contraction, der sich nach je 1 Min. wieder eine Contraction anschließt u. s. f.

Die Beobachtung schließt.

II. Versuche am Warmblüter.

1) Allgemeine Wirkung.

Ueber einen in dieser Richtung angestellten Versuch vermag ich nur so viel zu berichten, daß eine Katze nach vorheriger Einbringung von 20 gtt. Nitromethan in eine Glasglocke, innerhalb derselben der Atmosphäre ausgesetzt, weder Unruhe noch Mißbehagen an den Tag legte, überhaupt während einer Zeit von 15 Min. nicht die mindeste sichtbare Veränderung zu erkennen gab.

2) Wirkung auf das Herz.

Der erste Blutdruckversuch, während welchem eine Katze durch eine Trachealcanüle Nitromethanluft aus dem oben beschriebenen Inhalationsapparat einathmete, konnte nur 4 Min. lang fortgesetzt werden, da das Carotisblut innerhalb der Glascanülen-Verbindung mit dem Manometer geronnen war und damit, trotz mehrfacher Bemühungen das Hinderniß zu beseitigen, dem Experiment die Grenze gesetzt war. Innerhalb dieser kurzen Zeit trug die Curve folgenden Character:

Mit dem Beginn der Inhalation stieg der Blutdruck momentan und sank dann langsam, unter gleichzeitiger allmählicher Abnahme in der Zahl der Herzcontractionen; wurde nun nach Ablauf von $2\frac{1}{2}$ Min. ein wenig mehr Nitromethan dem Apparat zugeführt, so wiederholte sich das Bild von Neuem.

Bei einem zweiten an einer andern Katze angestellten Versuch, blieb es während dreier Minuten unentschieden, ob die Curve zu ausgesprochener Senkung tendirte oder nicht. Ohne indefs weiter zu warten, wurde mit Schluß dieses Zeitraumes zur directen Einverleibung des Praeparats in den Blutkreislauf geschritten:

Nach Injection 1. cc. fällt der Blutdruck während einer ganzen Minute und steigt innerhalb der zweiten Minute fast bis zur ursprünglichen Höhe wieder an; ebenso findet gleichzeitig Pulsverminderung und Vermehrung statt. Wird jetzt dieselbe Dosis wiederholt, so fällt die Curve in $\frac{2}{3}$ Min. rapid um 75 mm. Hg., dann steigt sie auf's Neue stetig an, erreicht in 3 Minuten die ursprüngliche Höhe und verweilt endlich unter geringen Schwankungen 5 Min. lang auf einem Niveau das um ca. 15—20 mm. Hg. von dem mittleren Druck vor der Injection differirt. Jetzt beginnt sie sehr langsam zu fallen und hat gegen Ende der 16. Minute, wo

das Experiment abgebrochen wird, die ursprüngliche mittlere Druckhöhe wieder erreicht; der Puls begleitet auch im zweiten Theile des Verfuchs die Hauptblutdruckwelle, indem anfängliche Verminderung, dann anhaltende Vermehrung, endlich wieder Verminderung eintritt.

IV. Versuch. Katze.

zeit.		Inhalation von ca. 30 gtt. Nitromethan.		Bemerkungen.
Min.	Sec.	Zahl d. Herzeentr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	
	20	88	198	
	40	93	192	
	60	89	192	
1.	20	87	196	
	40	92	194	
	60	84	198	
2.	20	88	189	
	40	89	190	
	60	85	189	Nitromethan - Injection von
1.	20	86	176	1 cc.
	40	82	158	
	60	83	151	
2.	20	86	163	
	40	85	172	
	60	89	179	Nitromethan - Injection von
				1 cc.
3.	20	76	163	
	40	47	104	
	60	38	101	
4.	20	39	110	Reflex der Cornea abgeschw.
	40	44	136	Anästhesie derselben.
	60	47	136	Athmung frequent.
5.	20	57	165	
	40	60	169	
	60	65	173	2 Min. Pause.
8.	20	66	176	Nyftagnus anästheticus; ad.
	40	62	182	maximum erweiterte
	60	64	178	Pupille.
				1 Min. Pause.

Min.	sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
10.	20	59	180	Rechter Vagus umschnürt.
	40	61	185	
	60	75	194	
11.	20	56	154	Vagusreiz mit mittelftarkem
	40	73	198	Strome.
	60	66	177	Vagusreiz mit schwachem
12.	20	71	193	Inductionsstrome.
	40	74	190	2 Min. Pause.
	60	73	190	
15.	20	72	186	Höchst frequente Athmung,
	40	68	186	Zuckungen und Zittern,
	60	66	183	dann Krämpfe, Pupille ein wenig enger, Thränenfluß.
16.	20	64	181	Auf dem rechten Auge sind
	40	65	183	die Reflexe erloschen.
	60	?	180.	

Der Versuch wird beschlossen.

Eine Minute später Krämpfe, sehr frequentes Athmen, die rechte Pupille enger, mittelstarke Inductionsströme führen Reflexe an den Hinterbeinen herbei, die entfeßelt in Flexionsstellung verharren.

V. PIKRIN-SÄURE.

Die Pikrinsäure oder das Trinitrophenol von der hypothetischen Formel $C_6H_2(NO_2)_3HO$ krystallisirt in gelben Blättern oder Prismen, die sich in 10 Theilen Alkohol, aber erst in 160 Theilen kalten Wassers lösen, während das Natriumsalz, das feine, gelbe, glänzende Nadeln bildet und durch Neutralisation mit Natronlauge gewonnen wird, das bei Weitem günstigere Lösungsverhältniß von 1 : 10 (bei 15°) bietet.

Diesem Umstande zu Folge wurde das erstere nur in alkoholischer, hauptsächlich aber das letztere in wässriger Lösung verwandt.

Die Frage wie beide Substanzen auf Albumin resp. auf das Eiweiß der Gewebe einwirken, wurde zunächst durch directes Einführen, sowohl der Pikrinsäure, als ihres Salzes in vorher filtrirtes klares Hühneralbumin erprobt. Dabei zeigte sich in beiden Fällen übereinstimmend Gelbfärbung des letzteren, doch blieb es dauernd klar, ohne eine Spur von Coagulation.

Ueber die physiologischen Wirkungen der Pikrinsäure am Warmblüter ist bereits im Jahre 1865 geschrieben worden. W. Erb¹⁾ stellte nämlich Experimente an Kaninchen und Hunden an, denen er die pikrinsauren Kali- und Natronsalze ausschliesslich in Pillenform verabreichte.

Dabei stellte sich heraus, dass wenn dem Kaninchen anhaltend mässige Dosen dargereicht wurden, das Körpergewicht anfangs herabgesetzt wurde, sich jedoch später diese Störung des Stoffwechsels wieder ausglich, während bei grösseren Dosen, unter den Erscheinungen der Inanition, der Tod eintrat. Im letzteren Falle fand er das Blut schmutzig braunroth, während das Mikroskop ein oder mehrere glänzende, gelbliche, scharf contourirte Körnchen in vielen rothen Blutkörperchen aufwies.

Dem entgegen beobachtete er am Hunde, trotz schnell nach einander gereichter bedeutender Gaben, eine grosse Resistenzkraft gegen pikrinsaure Salze, so dass ein solcher bei einer annähernd durchschnittlichen Tagesdosis von 0,78 gm. und einer Gesamtdose von 5,34 gm. erst in 7 Tagen unter Convulsionen und heftigem Erbrechen erlag. — Schon am zweiten Tage gelang es ihm, auch im Blute des Hundes die erwähnten Veränderungen nachzuweisen. Um so auffallender war es jedoch, dass die Körnchenbildung innerhalb der rothen Blutkörperchen vom 4. Tage ab fast

1) Die Pikrinsäure, ihre physiol. u. therapeut. Wirkungen. Würzburg 1865.

garnicht mehr aufgefunden wurde, statt dessen sich glänzende Gebilde zeigten, die als geschrumpfte Derivate der Körnchen enthaltenden Zellen gedeutet werden konnten.

An den letzten drei Tagen beobachtete Erb endlich neben Körnchen innerhalb der Blutzellen und solchen ausserhalb derselben eine auffallende Vermehrung der weissen Blutkörperchen, was sich in der Folge bei genauerer Beobachtung auch für das Kaninchenblut bestätigte.

Erb sucht nun die beschriebene anfängliche Blutveränderung, die innerhalb weiter Grenzen völliger Rückbildung fähig ist, auf einen chemischen Vorgang zurückzuführen, wie er ihm auch bei einfacher Vermischung von Blut und Natr. picronitric. entstehen sah. Der weiter fortschreitende Process macht dann nach Destruction der Blutkörperchen die Körnchen frei, während die Vermehrung der weissen Blutzellen zum Schluss am wahrscheinlichsten mit einer Reizung der blutbereitenden Drüsen und aller mit Lymphgefässen versehenen Theile in Zusammenhang gebracht werden dürfe.

Von Versuchen an Fröschen endlich erwartete er mit Recht wegen der Grösse des Kerns und der so verschiedenen Formen ihrer Blutelemente am sichersten neue Resultate; seine darauf gerichteten Bemühungen — er brachte den Versuchsthiere, theils subcutane Injectionen, theils innerliche Gaben bei — führten jedoch nicht zum erwünschten Erfolge.

Soweit über die physiologische Wirkungsweise, wie sie sich nach genanntem Autor unter innerlicher Darreichung der pikrinsauren Salze feststellen lässt und den Befund des dabei unter dem Einfluss des Präparats stehenden Blutes. In wie weit nun diese Resultate mit den meinigen, die ich einerseits nach sehr grosser subcutaner Dose, andererseits nach Anwendung direct intravenöser Injection erzielte,

übereinstimmen, davon weiter unten: jedenfalls mußte ein Vergleich des Blutbefundes nach Anwendung verschiedener Applicationsmethoden a priori von Interesse sein.

Zum Schluffe möchte ich noch hervorheben, daß Erb feinen Sectionsprotocollen zu Folge „einen im Blut erscheinenden Stoff“ annimmt, „der fast alle Gewebe des Körpers — Hirn und Nerven fand er normal — intensiv röthlich gelb färbt und durch den Harn wieder ausgeschieden wird, über dessen Natur er vorläufig kein entscheidendes Urtheil zu fällen vermag.

I. Versuche an Kaltblütern.

1) Allgemeine Wirkung. Wirkung auf das Nervensystem und die Muskeln.

Bei der schweren Löslichkeit der Pikrinfäure in Wasser wurden zunächst Lösungen von 10 und 5 % in Alkohol Froschen injicirt, wobei sich Folgendes zeigte:

Wurde einem Frosch eine Dosis von 0, 01—0, 02 unter die Rückenhaut injicirt, so trat nach etwa einer Stunde ein Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit und Zuckungen aller 4 Extremitäten ein. Allmählich nahm die Reflexerregbarkeit ab, die hinteren Extremitäten wurden in steifer Streckstellung gehalten, und es kam nach Verlauf von 2—2 $\frac{1}{2}$ Stunden zu totaler Paralyse.

Wurde der eine Ischiadicus vorher durchschnitten, so fehlten die Zuckungen der entsprechenden Seite, ebenso hörten letztere momentan auf, wenn das Rückenmark durchschnitten wurde.

Was den Grad der erhöhten Reflexerregbarkeit betrifft, so waren die schwächsten einmaligen Reize (schon Erschütterungen) im Stande mehrere Streckungen der hinteren Extremitäten nach einander hervorzurufen: noch blitzartiger

reagirten die Frösche auf die zartesten Berührungen der Kinnladen oder der Cornea.

Dafs sämtliche Erscheinungen der Ausdruck für die Wirkung der Pikrinfäure waren, wurde dadurch bewiesen, dafs gleich grofse Alkohol-Dosen (1 Theilstrich einer Pravazschen Spritze) injicirt, durchaus keinerlei Vergiftungsercheinungen hervorbrachten. Vielleicht war eine etwas gröfsere Lebendigkeit und Munterkeit die Folge.

Nach kurzer Zeit liefs sich Gelbfärbung der Maulschleimhaut beobachten, die sich in der Folge noch steigerte; dieselbe Farbenveränderung fand sich bei der Section an Muskeln und Nerven. Der Nervus ischiadicus war fast durchgängig in diesem Zustande durch den Inductionsstrom nicht mehr erregbar; wohl aber konnten directe Muskelcontractionen ausgelöst werden.

Das Blut zeigt keine Veränderung in der Farbe, und weicht spectroskopisch nicht von der Norm ab.

Die intensivste Gelbfärbung zeigte sich an der Rückenmuskulatur an der Injectionsstelle.

I. Versuch.

Zeit.

10. 30. Wird einem Frosch 0,2 c. c. einer 10% alkoholischen Pikrinfäure-Lösung = 0,02 unter die Rückenhaut injicirt.
11. Duldet die Rückenlage; schwache Reflexe der Extremitäten und der Cornea.
20. Reflexerregbarkeit gesteigert, Beine gestreckt; auf schnelle Berührung der Kinnladen tritt momentane Streckung, nach vorheriger Flexionsstellung der hinteren Extremitäten ein.
52. Reflexerregbarkeit hat sehr abgenommen.
57. Gar keine Reactionen mehr. Tod.

Unmittelbarer Sections-Befund. Der Pseudoisärus der Muskeln ist besonders am Pectoralis ausgesprochen.

Die Rückenmuskulatur an der Injectionsstelle hochgradig gelb gefärbt. Das Blut zeigt unter dem Mikroskop normale Blutkörperchen; von einer Zerstörung der letzteren ist nichts zu entdecken.

II. Versuch.

- Zeit.
12. 6. Einem Frosch werden 0,1 c. c. einer 10⁰/₁₀₀ alkoholischen Lösung unter die Rückenhaut injicirt = 0,01 grm.
30. Krampfhaftc Streckbewegungen; allgemeines Zittern; Reflexbewegungen.
1. Große Schwäche.
30. Reflexerregbarkeit auf das Höchste gesteigert; waren die hinteren Extremitäten in Flexionsstellung, tritt bei schon leichter Berührung der Kinnladen eine momentane Streckung derselben ein; dabei sind die Augen reactionslos
45. Zuckungen der Extremitäten, die auf Reize gesteigert werden können.
2. Die Reflexe sind allmählich träger geworden.
15. Totale Paralyse. Maulschleimhaut und Muskulatur gelbröthlich, ebenso der Nervus itchiadicus, der seine Erregbarkeit verloren hat. Injectionsstelle scheint stark gereizt.

Anmerkung: Ein anderer Versuch führte in 2 Stunden unter ganz analogen Erscheinungen zur Gesamtlähmung.

III. Versuch.

Völlig analoger Versuch zu II, mit der Einschränkung, daß der eine Nervus itchiadicus vorher durchschnitten wurde, in welchem die Reihe der Symptome sich ganz gleich abspielt. Die hier auftretenden, sehr ausgeprägten Zuckungen, lassen das Bein mit dem durchschnittenen Nerv unbeeinflusst. Während dieses Zustandes wird das Rückenmark an seiner Gehirnverbindung durchtrennt, worauf die Zuckungen momentan aufhören.

IV. Versuch.

- zeit.
10. 50. Werden einem Frosch 0,2 c. c. einer 5 % Pikrinfäure-Lösung = 0,01 unter die Rückenhaul injicirt.
 12. Noch immer Versuche zu willkürlicher Fortbewegung.
 30. Der Frosch hält das Maul offen; Maulschleimhaut schön gelb; Augenreflexe erloschen; im Uebrigen die Reflexerregbarkeit erhöht schon bei leifester Berührung treten heftige Reflexe ein.
 45. Hin und wieder Zuckungen aller vier Extremitäten, die dauernd zu werden beginnen.
 1. — Das Rückenmark wird durchschnitten; sofort hören die Zuckungen auf.

Zum Zwecke geringerer localer Reizererscheinungen, wie sie durch Contactwirkung der reinen Pikrinfäure zu Stande zu kommen scheinen, wurde das pikrinfäure Natronsalz zu weiteren Versuchen benutzt. Es wurde durch Lösen der Säure in heißer Natronlauge dargestellt und reagirte neutral, höchstens sehr schwach sauer, was bei der gleichzeitigen Gelbfärbung des Reagens-Papiers ungemein schwierig unterschieden werden konnte. Jedenfalls lassen sich durch wässrige Lösungen des pikrinfäuren Salzes im Wesentlichen dieselben Vergiftungsercheinungen erzielen.

Nach Injection einer Dosis von 0,01 grm. unter die Rückenhaul, wird der Frosch bald matt; diesem Zustande schließt sich eine nervöse Reizbarkeit an, von der er sich bis zum andern Tage völlig erholt. Erst mit der doppelten Dosis kommt es in etwa 1 $\frac{1}{2}$ Stunden zur totalen Paralyse, nachdem vorher, ganz übereinstimmend mit dem Vergiftungsbilde der reinen Pikrinfäure, erhöhte Reflexerregbarkeit, spontane oder reflectorisch herbeigeführte Zuckungen der Extremitäten und ein flimmerndes Zittern der Phalangen sich abgepielt haben.

V. Versuch. Gleichzeitig werden 2 Frösche von einer 2 % Lösung von pikrinfäurem Natron 0,5 c. c. unter die Haut je eines Oberschenkels injicirt = 0,02 grm.

Zeit. a. Frosch.

11. 54. Injeetion.

12. 5. Pseudoieterus; duldet die Rückenlage oder sitzt bewegungslos da. Spreizung der Schwimmhäute auf Reize.

15. Allgemeine Parese. An einem Bein aufgehoben, keine Reaktionsbewegungen. Myofis; Cornealreflexe sistiren. Reflexerregbarkeit erhöht; blitzartige Streckbewegungen auf schnelle Berührung der Kinnladen unter gleichzeitiger Spreizung der Schwimmhäute.

40. Zuckungen mit gleichzeitigen Flimmerbewegungen.

45. Völlige Paralyse.

Zeit. b. Frosch.

11. 55. Injeetion.

12. 5. Schwimmhäute gespreizt, hüpfst dann und wann noch, ist aber matter.

Augen normal. Auf Reize erfolgt bloß Spreizung der Schwimmhäute.

30. Auge reactionslos.

1. 15. Völlige Paralyse.

Sections-Befund. Herz gleichmäsig dilatirt; Bauchvene stark hyperämisch. Aorten bilden weisse, blutleere Stränge, aus denen sich beim Anschneiden kein Blut entleert. Pectoralis und Bauchmuskeln gelb. Schenkelmuskeln weniger. Der Nervus ischiadicus zuckt schon nach Reiz schwächster Inductionsströme; ebenso bei Durchschneidung desselben. Das Blut zeigt spectroskopisch keine Abweichung.

VI. Versuch. An zwei Fröschchen gleichzeitig mit einer 2% Lösung. Injeetion von 1,0 c. c. = 0,02 grm. unter die Rückenhaut.

zeit.	a. Frosch.	zeit.	b. Frosch.
11.	45. Injection.	11.	46. Injection.
12.	15. ist matt, duldet die Rückenl. noch nicht.	12.	15. ist matt, duldet die Rückenlage.
	25. Erhöhte Reflexerregbarkeit. Streckkrämpfe. Phalangenflimmern.		25. Reflexe schwach; Paralyse beginnt. Augenreflexe vorhanden.
	45. Auge reactionslos. Auf Berührungen derselben Streckung der Extremitäten. Nach Phalangen-Insult Zitterbew. und Krämpfe.		45. Paralyse der Extremitäten.
1.	2. Reflexe sind sehr schwach geworden.	1.	2. Cornea reactionslos, völlige Paralyse in Streckstellung.
	5. Völlige Paralyse in Streckstellung.		

Sections-Befund. Pseudo icterus, das Herz stark diastolisch gebläht. Das Blut zeigt, mikroskopisch untersucht, folgenden auffallenden Befund:

Neben intacten, ovalen Blutkörperchen finden sich solche, die an der schmalen Seite gespornt erscheinen, andere, die eigenthümlich zerriffene Contouren aufweisen. Ferner intacte weisse Blutzellen. Sehr auffallende schmale, spitz lanzettförmige, weisse Gebilde, die als persistirende Kerne zerstörter rother Blutzellen aufzufassen sind. Endlich cubische, an den Ecken abgestumpfte, durchscheinende Krytalle von verschiedener Grösse und Detritus-Haufen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Pikrintsäure auf die Kaltblüter durch Vermittelung des Nervensystems einwirkt, indem sie centrale Reiz- und Depressionserscheinungen hervorruft, die sich allmählich der Peripherie mittheilen. Ferner ist, wie es scheint, der centrale Angriffspunkt das Gehirn, von dem aus die Reizercheinungen auf das Rücken-

mark überfließen, was einerseits durch das momentane Aufhören der Zuckungen nach Durchschneidung des Rückenmarks, andererseits durch den umgekehrten Versuch wahrscheinlich gemacht wird, daß an 24 Stunden vorher decapitirten Fröschen sich gar keine Zuckungen durch das Gift hervorbringen lassen.

VII. Versuch. An zwei, vor 24 Stunden decapitirten Fröschen wird eine Injection von 0,018 pikrinfaurem Natron gemacht. An Beiden wurde innerhalb zweier Stunden weder erhöhte Reflexerregbarkeit, noch die für Pikrinsäure so charakteristischen Zuckungen beobachtet.

Die Erwartung Erb's, im Froschblute unter weit günstigeren Vorbedingungen ausgeprägte Veränderungen zu finden, für die er jedoch kein positives Resultat zu erzielen im Stande war, findet in meinem mikroskopischen Befunde (Versuch VI) die erfolgreichste Bestätigung. Ich muß freilich ausdrücklich hervorheben, daß es mir anfangs in gleicher Weise, weder bei Anwendung der reinen Pikrinsäure, noch kleiner oder mittelgroßer Dosen des pikrinfauren Natrons gelingen wollte, Abweichungen irgend welcher Art zu constatiren. Welche Mengen und Concentrationsverhältnisse Erb zu seinen Versuchen am Frosche wählte, ist mir leider aus seiner Schrift nicht ersichtlich.

Erst nach einer Dosis von 0,02 grm. traten Veränderungen hervor, die mit Sicherheit auf ein Zugrundegehen der rothen Blutkörperchen schließen lassen: indem sich neben intacten rothen und weißen Blutzellen, alle Stadien der ersteren vorfinden.

Sie erscheinen entweder mit spitzem Sporn, der stets an der schmalen Seite des Ovals beobachtet wird, oder sie weisen ein mehr weniger gleichmäßiges, stark gezacktes, zerriffenes Protoplasma auf, innerhalb welchem der Kern noch deutlich seine Contouren verräth, oder endlich der

grauweiße, schmale Kern hat die destruierte Hülle abgestreift und persistirt als solcher allein.

Die Detritus-Haufen im Froschblut scheinen mir andererseits mit der beschriebenen Destruction in unmittelbarem Zusammenhang zu stehen, und dürfen schon aus dem Grunde, weil sie in normalem Blute nie angetroffen werden, wohl als die formlosen Derivate der zerstörten Blutkörperchen aufgefaßt werden.

Hinsichtlich der Frage, welchen Kräften die Zerstörung der Zelle zugeschrieben werden müsse, unterliegt es selbstredend keinem Zweifel, daß derselben nur ein chemischer Vorgang zu Grunde liegt, was übrigens in einem meiner weiteren Befunde seine anschauliche Demonstration findet.

Ich fand nämlich im Froschblute, je nachdem die destructive Thätigkeit um sich gegriffen hatte, nur sehr wenige, oder massenhafte, hell grünlich durchscheinende Kryalle von abgestumpft cubischer Form und wechselnder Größe, über deren Wesen ich aber keine weiteren Untersuchungen angestellt habe.

Die sämtlichen Befunde, die sich uns im mikroskopischen Gesichtsfelde darbieten, scheinen somit durchaus nicht unvermittelt in den Rahmen eines Bildes zu treten, das die consecutiven Stadien dieser zerstörenden Wirkung auf die rothen Blutkörperchen in sich schließt.

2) Wirkung auf das Herz.

Bei der schlagenden Analogie der Wirkungsweise zwischen der Säure und dem Salz beschränken wir uns auf das Experiment mit dem letzteren allein.

Bei Anwendung von 0,02 gm. wurden die Herzcontractionen zunächst verlangsam und unvollständig, sodann unregelmäßig und peristaltisch, so daß es schon nach 5—10 Minuten nach der Injection zu diastolischen Stillständen kam.

die unter gleichzeitig auffallender Leere der Aorten, anfangs noch von einigen Contractionen unterbrochen wurden, bald aber (nach 20 Min. bis zu einer $\frac{1}{2}$ Stunde) einem allendlichen diafistolischen Stillstande Platz machten.

VIII. Versuch an einem Frosch mit freigelegtem Herzen.

Von einer 2% Lösung von pikrinsaurem Natron, werden 0,5 c.c. unter die Haut je eines Oberschenkels injicirt = 0,02 gm.

Zeit.	Zahl d. Herzeontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
		Normale Herzaction 12:20.
12.	7.	Injection.
19.		Diafistolische Stillstände (Leere der Aorten) beginnen, zwischen welchen 2--15 Contractionen.
30.	6	Schwache Herzarbeit. Herzperistaltik.
35.		Diafistolischer Herzstillstand, der sich bleibend herausstellt.
45.		Zuckungen der hinteren Extremitäten unter Flimmerbewegung der Phalangen. Cornea zeigt deutliche Reaction. Nach wie vor Herzstillstand.

IX. Versuch. Unter denselben Bedingungen.

Zeit.	Zahl d. Herzeontr. in 10 Sec.	Bemerkungen.
		Normale Herzaction 17:20.
12.	40.	Injection.
	41.	Aeusserst frequente Athmung.
	45.	Die diafistolischen Herzstillstände beginnen (Leere der Aorten).
	50.	Peristaltik.
	56.	Unvollständige Kammerfystole mit ausgeprägter Hästtation. Herzstillstände von 2 Min., worauf 3—4 träge Contractionen erfolgen.
1.		Plötzlich definitiver Herzstillstand, Zitterbewegung der Phalangen unter Flexion im Fußgelenk.

Zeit. Zahl d. Herzcontr.
in 20 Sec.

Bemerkungen.

1. 22. Cornealreflexe gut erhalten. Wird der Frosch entfestelt, so erweisen sich die hinteren Extremitäten paralytisch, während die vorderen auf Stiche mit der Nadel gute Reflexe geben. Zuckungen der letzteren.
45. Cornea reactionslos; totale Paralyse.

Wurde die Hälfte 0,01 zur subcutanen Injection verwandt, so konnte der hier etwa in einer Stunde auftretende allendliche Stillstand durch einen in die Umgebung des Herzens instillirten Tropfen einer 1 % Atropinlösung gehoben werden und zwar stellten sich dann die Contractionen immer wieder unter vorhergegangener dyspnoischer Athmung ein. Unter dieser Bedingung kam es dann erst nach 3—4 Stunden wieder zum Stillstande und zwar hatten bei localer, längerer Einwirkung, (Injection am Oberschenkel) sowohl die Muskeln, als der Nervus ischiadicus ihre Erregbarkeit durch den Inductionsstrom eingebüßt.

X. Versuch. Einem Frosch wird nach vorher freigelegtem Herzen $\frac{1}{2}$ c. c. einer 2 % Lösung von pikrinfaurem Natron = 0,01 gm. am Oberschenkel subcutan injicirt. Normale Herzaction 12 : 20.

Zeit.

9. 45. Injection.
55. Herzstillstand. Die Contractionen kehren ganz unregelmäßig wieder.
10. 50. Herzstillstand von bleibender Dauer.
11. 20. 1 gtt. Atropin (1 %) aufs Herz, worauf die Contractionen wieder ganz allmählich, doch völlig unrythmisch, beginnen.
1. 50. Die Aorten und das Herz sehr leer, schwache Contractionen, die mit der Dyspnoe immer von Neuem wieder einzufetzen scheinen. Die hinteren Extremitäten reflexlos (Injectionstellen).

- Zeit.
 2. 15. Längeren diastolischen Stillständen folgen ziemlich regelmäsig Contractionen.
 45. Diastolischer Stillstand. Muskeln und Nerven reagiren nicht mehr auf den Inductionsstrom.

XI. Versuch.

Zeit.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
10. 37.		Einem Frosch mit freigelegtem Herzen wird 0,5 c. c. einer 2% Lösung von pikrinfurem Natron = 0,01 gm. subcutan am Oberschenkel injicirt. Normale Herzaetion 11:20.
45.		Herzstillstände, die bis zu 1 Min. dauern.
50.		Peristaltik; Zuckungen, Phalangenflimmern.
11. 58.		Plötzlich regelmäsig Herzcontractionen, die bald von diastolischen Stillständen unterbrochen werden, während welcher unruhige Bewegungen des Frosches eine Contraction auszulösen zermögen.
12. 12.	7	Regelmäsig Contractionen.
12. 15.	6	
45.	8	
1. 2.	7	Gar keine Reflexe mehr.
35.		Herzstillstand.
37.		2 gtt. Atropin (1%); gleich darauf regelmäsig Contractionen der Vorhöfe; nach 3 Min. theilweise auch solche der Kammer; darauf wieder Stillstände.
38.	6	Unregelmäsig Herzarbeit.
48.		Die unregelmäsig Contractionen werden schwach.
2. 30.		Die Vorhöfe arbeiten allein, nur selten kommt es noch zu einer Kammer-systole. Vorhofcontractionen.
3. 05.	6	Der entfesselte Frosch zeigt keinerlei Reflexe mehr.
20.		Herzstillstand.

Um einerseits über ein prägnanteres, auf eine größere Zeitdauer ausgedehntes Bild zu verfügen, andererseits einer localen Einwirkung am Oberschenkel zu entgehen, wie sie also auch dem Salz zugeschrieben werden muß, wurden jetzt kleinere Dosen 0,005—0,002 gm. unter die Rückenhaut des Frosches injicirt.

Hierbei wurde zunächst nach 4—5 Min. eine besonders kräftige Systole, bei gleichbleibender Frequenz der Herzarbeit und nach weiteren 15 Min. der Beginn vorübergehender Herzstillstände beobachtet. Letztere waren von Blässe und Collaps der Arterien begleitet, und konnten durch mechanische Reize, die oft durch die Streckbewegungen des Frosches selbst gegeben waren, überwunden werden. Doch trat in solchen Fällen, wo es also nicht zur absoluten Dauer des Herzstillstandes gekommen war, regelmäßig nur eine Contraction ein. Sehr empfindlich zeigte sich diese Reaction auf Berührung des Bulbus Aortae, wobei die Kammer zuerst und dann die Vorhöfe sich contrahirten. Wurden letztere gereizt, so pflanzte sich der Reiz von diesen her fort.

Was die Dauer der Herzstillstände betrifft, so erreichten dieselben mitunter eine solche von 2 Min., zwischen denselben waren die Contractionen meist peristaltisch, seltener normal und rhythmisch.

Atropin (1%) hält die Ahythmie der Contractionen nicht auf; sie bleiben nach wie vor wenig kräftig und die Vorhöfe füllen sich langsam. In der weiteren Zeitfolge befindet sich das Herz nach dem periodischen Auftreten kräftiger Contractionen im labilen Gleichgewicht und ist dermaßen ermüdet, daß der sonst so empfindliche Bulbusreiz wirkungslos wird.

XII. Versuch.

	Zeit.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
11.	40.	—	Einem Frosch werden 0,25 c. c. einer 2% Lösung unter die Rückenhaut injicirt = 0,005 grm. Normale Herzaction 12 : 20.
44.	—	—	Herzarbeit bei gleichbleibender Frequenz energischer.
46.	11	—	Arterienverengerung noch nicht sichtbar: grofse Unruhe.
49.	9	—	Kurz vor der Systole tritt eine Anschwellung des Aortenbulbus ein, die offenbar durch Regurgitiren von Seiten der Kammer und von der beginnenden Contraction der Arterien herflammt.
54.	5	—	—
55.	—	—	Erfter diastolischer Stillstand, wobei gleichzeitig die Arterien blafs und collabirt sind. Der Stillstand dauert 2 Min., worauf eine sehr rudimentäre, peristaltische Contraction folgt, die offenbar durch den mechanischen Reiz einer heftigen Streckbewegung ausgelöst worden ist. Drei Contraktionen, dann wieder Stillstand.
59.	—	—	Eine Streckbewegung wirkt nicht als mechanischer Reiz für Wiedereintritt der Herzarbeit.
12.	2.	—	Eine peristaltische Contraction.
	3.	—	Drei peristaltische Contraktionen, gleich darauf wieder eine, dann Stillstand.
	4.	3	Eine Contraction.
	5.	—	" "
	6.	—	" " ; gleich darauf ungefähr alle 18 Sec. eine Contraction; im Ganzen 8 Contraktionen, dann folgt Stillstand.
	12.	—	Eine Contraction, worauf 7 Contraktionen, in je 5 Sec. eine, sich anschliessen dann Stillstand; Zuckungen.

Zeit.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
12. 16.	—	3—4 Contr. Zuckungen der hinteren Extremitäten.
19.		12 Contract. ; dann Stillstand. Zuckungen.
22.	4	Flimmerbewegungen unter Beugung des Fußgelenks. Mechanische Reizungen haben sowohl an dem Vorhofs, als auch an der Kammer regelmässig nur eine Contraction zur Folge. Sehr empfindlich zeigt sich die Reaction auf Berührung des Bulbus Aortic, wobei die Kammer zuerst und dann die Vorhöfe in Contraction gerathen; werden letztere gereizt, so pflanzt sich der Reiz von diesen her fort
29.		Einige spontane, peristaltische Contract.
30.		1 gtt. Atropin (1 %) in die Umgebung des Herzens.
32.	6	Contract. treten ein. worauf Herzstillstand.
35.		10 Contract. ; während welcher der Vorhof sich äusserst langsam füllt, und die in keiner Weise rythmisch aufzutreten pflegen.
38.		Während der Herzaction sind die Aorten strotzend gefüllt; Flimmerbewegungen.
42.	6	Eine Contract., worauf bald 3—4 weitere folgen.
45.		Nach dem periodischen Auftreten der Contractionen ist das Herz so ermüdet, dass der sonst so empfindliche Bulbusreiz wirkungslos ist.
53.		Zuckungen.
1. 50.		Beginnt ein Zustand hoher Reflexerregbarkeit, in welchem schon durch Erschütterungen Reflexzuckungen ausgelöst werden.

XIII. Versuch.

1. 32.		Einem Frosche werden 0,1 c. c. einer 2 % Lösung unter die Rückenhaut injicirt = 0,002 grm. Normale Herzaction 12 : 20.
--------	--	---

Zeit.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
1.	37.	Verstärkte Systole bei gleichbleibender Frequenz.
	40.	Große Unruhe.
	46.	11
	50.	10 Herzarbeit mit vorübergehenden Stillständen.
	52.	Erster 15 Sec. wählender, ausgeprägter Herzstillstand, danach:
		9
		10
	53.	11 Stillstand.
	55.	11
	57.	Ganz unvermittelt aus der normalen Frequenz heraus Stillstand von 40 Sec., worauf stark peristaltische Contr. folgen.
	59.	10.
2.	1.	Plötzlicher Herzstillstand von 45 Sec. Darauf peristaltische Bewegungen, die einer regelmässigen Action weichen.
	2.5	Herzstillstand, der bei der Unruhe des Thieres keine absolute Dauer gehabt hat.
	5.	9 Stillstand von 50 Sec.; Peristaltik; regelmässige Contr.
		8
	6.5	Stillstand von 57 Sec Eine Contraction.
		Stillstand von 30 Sec. Eine Contraction.
		" " 30 Sec. " "
		" " 20 Sec. Peristaltik.
	10.	7 Regelmässige Contractionen.
		5 Stillstand von 38 Sec. Eine Contraction.
		Stillstand; in der darauf folg. Min. 15 Schläge.
	15.5	Herzstillstand; in d. dar. folg. Min. 6 Schl.
		" " " " 18 "
		" " " " 4 "
		" die Aorten sind während der

Zeit.	Zahl d. Herzecontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
		Stillstände contr.; in d. d. folg. Min 9 Schl.
		„ „ „ 12 „
		„ „ „ 20 „
		Stillstand v. 2 M. „ „ „ 20 „
		„ v. 1 „ Eine Contraction.
		Stillstand „ „
		„ „
		„ in d. d. folg. Min. 26 Schl.
2. 28.5		Stillstand von 75 Sec. Eine Contraction.
		„ eine Contraction.
		„ von 75 Sec.; in 1¼ Min. 26 Schl.
		„ eine Contraction.
		„ „ „
2. 37.	10	
	9	
	7	
		Stillstand von 50 Sec. Drei Contractionen.
		„ „ 40 „ Eine Contraction.
		„ „ „
		„ darauf: „ „
	8	
	10	
	7	
		Stillstand von 45 Sec. Eine Contraction.
		„ 30 „ „ „
		„
	10	
	11	
	10	
	9	
	10	
	9	
		Stillstand von 50 Sec. Eine Contraction.
		„ „ 6—7 S. „ „
		„ „ 20 Sec. Zwei Contractionen.
	9	u. f. f.
3. 15.	8	Der Versuch wird abgebrochen.

Wurde das Herz eines Frosches vorher muscarinifirt, so stellten sich nach darauf folgender Injection von 0,004 grm.

in 5—6 Min. schwache peristaltische Contractionen ein, die im Verlauf einer $\frac{1}{2}$ Stunde nicht nur zur Norm übergangen, sondern noch spärlicher wurden, so daß nach Stillständen von wechselnder Dauer zuletzt nur ein einmaliges Contractionsbefreben des Herzens sichtbar wurde.

In diesem Zustande brachte das Atropin (1 %) die Herzthätigkeit auf kurze Zeit zu rythmischer, kräftiger Action, worauf jedoch die Frequenz der Herzschläge bald fiel, und das wechselnde Spiel zwischen Herzstillstand und Contractionen wieder aufs Neue begann, wie es sich für die Wirkung des pikrinfauren Salzes als typisch herausgestellt hat.

XIV. Versuch. Frosch mit freigelegtem Herzen.

Zeit.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
12.	8.	— 1 gtt. Muscarin (1 %) aufs Herz: Stillstand.
	10.	— 0,2 c. c. einer 2 % Lösung von pikrinf. Natr. in den Schenkel injic. = 0,004 grm.
	15.	— Eine Contraction.
	16.	3
		2
	19.	4 Die Contractionen sind peristaltisch, nicht ausreichend.
	20.	— Zwei Contr. Herzstillstand.
	24.	— Eine Contr. Auf Reize der Vorkammer tritt keine Contraction ein, wohl aber auf solche des Bulbus aortae und des Ventrikels.
	28.	— Eine ungenügende Contr. Stillstand.
	28.5	— Eine Contraction.
	32.	— Ganz ungenügendes Contractionsbefreben.
	40.	— Auf Reiz eine Contr.
	43.	— Eine spontane Contr.
	45.	— 1 gtt. Atropin (1 %) auf s Herz.
	46.5	— Zwei Contractionen.

Zeit.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
12. 47.	5	Es treten kräftige Contractionen ein.
	8	
	7	
51.	6	
52.	5	
54.	4	
		Stillstand von 30 Sec.
55.	10	
56.	6	„ „ 25 „ gleich darauf:
	9	Von hier ab wiederholt sich das Bild der Stillstände und Contractionen.

Die Vermuthung, daß die Pikrinfäure wie das Muscarin auf die Vagusendigungen erregend einwirke und dadurch zu Stillständen führe, wird jedenfalls durch den Umstand zurückgewiesen, daß ein im Muscarinstillstande befindliches Herz durch Pikrinfäure wieder zur Thätigkeit angeregt wird; ebenso wenig können die unrythmischen Contractionen wie sie bei Pikrinfäure-Stillständen durch Atropin (1 %) herbeigeführt werden im Sinne einer antagonistischen Wirkung gedeutet werden.

Unsere Frage findet also unter Berücksichtigung genannter physiologischer Reagentien dahin ihre Beantwortung, daß schlechweg die Pikrinfäure höchst wahrscheinlich, unabhängig von einer Beeinflussung des intracardialen Hemmungsapparats auf die Herzautomaten lähmend einwirkt.

Verfuche am Säugethier.

1) Allgemeine Wirkung.

Werden 1,08 grm. einem Kater subcutan injicirt, so tritt schon nach 5 Min., während welcher Zeit er anscheinend noch munter ist, eine etwas vermehrte gelbliche Speichelsecretion ein, die sich durch unaufhörliches Lecken bekundet. Nach weiterem gleichen Zeitraume ändert sich die Scene:

das Thier wird unruhig, äußert eine gewisse Haft im Wechsel von Stellung und Lage und ist bald nicht mehr im Stande seine Bewegungen willkürlich zu zügeln. Es etablirt sich ein krampfartiger Zustand; der Kopf zittert und nach Verlauf weiterer 15 Min. beginnen die heftigsten clonischen Krämpfe, während welcher das Thier anfangs hin und hergeschleudert wird und welche später mehr den tonischen Charakter annehmen. Der erste Anfall ist nach 1 Min. überstanden; noch zittert das Thier an ganzen Leibe; jetzt wird es ruhiger; reizt man es, antwortet es freilich noch unter heftigen Reflexbewegungen, doch bald brechen aufs Neue Krämpfe aus, dies Mal unter schrillum Geschrei und mehr tonischer Art. Die Hinterbeine befinden sich in kräftigster Flexion, die Vorderbeine sind mehr gestreckt, der Kopf gebeugt, während die Masseteren und die Gesichtsmuskeln in immerwährenden clonischen Zuckungen begriffen sind und das gleichzeitige Geschrei einen krähenartigen Charakter annimmt. Das Auge ist reactionslos; es läßt sich anästhetischer Nystagmus auf demselben beobachten, doch ist die Pupille nicht stetig erweitert: Nach weiteren drei Krampfanfällen, die nur unwesentlich vom geschilderten Bilde abweichen, erfolgt unter Abnahme der Respiration und allendlichem Aufhören des um das Doppelte beschleunigten Herzschlages, unter Strecken des Rumpfes und der Extremitäten und ad maximum erweiterten Pupillen, ganz plötzlich der Tod, nachdem vom Beginn der Injection 1 Stunde verfloßen war.

XV. Versuch an einem Kater.

Es werden 45 c. c. einer 2 % Lösung zu je 20, 15 und 10 c. c. subcutan injicirt == 1,08 gm.

Zeit.

10. 50. Die Injection vollendet.

Normal: R. == 10 : 20. P. == 45 : 20. T. : 39.3.

50. Lecken: um das Maul herum färbt sich das Fell gelblich.

Zeit.

11. 5. Der Kater legt sich hin, springt wieder heftig auf.
12. Krampfhaftes Strecken der Krallen und Heben der Pfoten; Zittern des Kopfes.
15. Die heftigsten Krämpfe unter stürmischem Hin- und Herwerfen von 1 Min. Dauer; darauf allgemeines Zittern.
20. Erhöhte Reflexerregbarkeit; gleich darauf Krämpfe, wobei die Hinterbeine stark flectirt, die Vorderbeine gestreckt gehalten werden; theilweise Schreikrämpfe.
27. Verticaler Nystagmus anaestheticus, darauf Strecken.
28. Zuckungen, dann Ruhe.
R. 16:20.
30. Das Thier zieht sich zusammen; es kommt zum
31. Krampfanfall, Athmung sehr frequent. Kothabgang.
32. Horizontaler Nystagmus; das Thier geifert; krampfhaftes Schütteln und Nicken des Kopfes; das Maul offen.
35. Anhaltendes Geschrei, ähnlich dem eines Huhnes.
40. Clonische Krampfbewegungen der Extremitäten; Pupille ad maximum erweitert; Flexion des Rumpfes.
42. Strecken der Extremitäten. Respiration hat aufgehört. P. = 90:20. Pupille reactionslos.
44. Herzchoc nicht mehr fühlbar; Tod.

Section. Haut und Schleimhäute, besonders die Conjunctiva, überhaupt sämmtliche Gewebe des Körpers sind gelblich bis gelb gefärbt. In der Glaskörperflüssigkeit und im Harn läßt sich Pikrinfäure nachweisen.

Eine dem Herzen entnommene Blutprobe ist braunroth, gerinnt bald.

Unter dem Mikroskop sieht man, aufser den farbigen Blutkörperchen, kleinere, weisse, oft in Gruppen conglomerirte Zellen, die mit der völligen Gerinnung nicht mehr sichtbar sind. Von den Erb'schen Körnchen konnte weder innerhalb, noch aufserhalb der Blutzellen etwas entdeckt werden.

2) Wirkung auf das Herz.

Von zwei Blutdruckversuchen ergab zunächst der erste, in welchem innerhalb 46 Min. 0,49 grm. einer Katze beigebracht wurden, folgendes Ergebnis:

Wurden anfänglich nur 1—2 cc. einer 3,5 % Lösung dem Versuchsthiere in die Vene gespritzt, trat sofort vorübergehend kurzes Sinken des Blutdrucks ein, während nach größeren Dosen von 5 cc. die Druckcurve, unter gleichzeitigen Krämpfen stark anstieg und später im selben Verhältniss sank. Die Herzcontractionen verriethen unregelmässige Schwankungen.

Während der ganzen Dauer des Versuches kamen 9 Krampfanfälle zur Beobachtung, die anfangs nur sporadisch auftraten und später unter immer kleineren Intervallen einen mehr dauernden Charakter mit wechselnder Intensität annahmen.

Im zweiten Versuche waren die motorischen Nervenendigungen zuvörderst durch Curare (1 %) gelähmt worden, so dass auf ein Ausbleiben der Krämpfe gerechnet werden konnte; sodann wurden einer Katze 27½ cc. einer 3,2 % Lösung allmählich beigebracht. Nichts desto weniger wurde schon nach dreimaliger Anwendung grosser Dosen von 4½ c. c. welche etwa alle 3 Min. zur Injection kamen, die Curarewirkung in dem Grade überwunden, so dass es erst zweier erneuter Gaben bedurfte, um die Krämpfe dauernd zu beseitigen.

Unmittelbar nun nach der jeweiligen Injection fällt die Blutdruckcurve und steigt dann mehr oder weniger schnell wieder an und zwar bis zur ursprünglichen Höhe, oder über dieselbe hinaus. Andererseits besitzt der schwankende Blutdruck an und für sich die Tendenz zu allmählicher Hebung, erreicht nach 20 Min. innerhalb der Gesamtdauer einer Stunde den Culminationspunct (50 mm. Hg) und fällt dann

allmählich, bis zum Schlusse des Versuches auf ein Niveau, das um ca. 100 mm. Hg von der ursprünglichen Druckhöhe differirt.

Was den Puls betrifft, so sinkt derselbe im Allgemeinen von Anfang an, abgesehen von einer Beschleunigung, wie sie auch sonst unmittelbar nach Curareinjectionen beobachtet wird und nimmt allmählich zum Ende des Versuches von 75 auf 19 Schläge in 20 Sec. ab

Soweit die Deutung der aus den Protocollen ersichtlichen Zahlenangaben:

XVI. Versuch. Blutdruckversuch.

Einem Kater werden allmählich 14 c. c. einer 3,5 % pikrinsauren Natronlösung intravenös injicirt = 0,49 gm.

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
	20	76	171	Normal.
	40	79	169	
	60	72	168	
				Injection von 1 c. c. pikr. Natron.
1.	20	73	161	
	40	72	172	
	60	75	180	
2.	20	58	185	1 c. c. injicirt.
	40	73	164	
	60	75	159	
3.	20	71	170	2 c. c. injicirt.
	40	69	171	
	60	85	143	
4.	20	83	146	
	40	71	169	
	60	80	198	
5.	20	77	187	
	40	78	172	
	60	80	172	
				2 Min. Pause.

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
8.	20	84	150	Injection von 5 c. c. leichte Krämpfe.
	40	86	159	
	60	72	184	
9.	20	73	205	
	40	85	166	
	60	80	165	
10.	20	47	181	
	40	28	147	
	60	25	99	
11.	20	38	101	
	40	46	128	
	60	46	117	
12.	20	50	114	
	40	54	147	
	60	45	151	
13.	20	61	155	
	40	73	149	
	60	84	153	
14.	20	94	153	
	40	99	150	
	60	89	152	
15.	20	93	137	
	40	73	152	
	60	66	157	
16.	20	85	159	
	40	49	157	
	60	56	165	
2 Min. Pause.				
19.	20	55	154	
	40	68	131	
	60	68	166	
20.	20	67	151	Heftige Krämpfe.
	40	65	136	
	60	46	172	
21.	20	30	169	
	40	21	133	
	60	19	100	

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
22.	20	24	82	
	40	26	83	
	60	?	?	
23.	20	?	?	
	40	31	93	
	60	34	102	
24.	20	34	126	
	40	?	?	
	60	43	118	
25.	20	55	146	Krämpfe.
	40	36	136	
	60	18	82	
26.	20	32	95	
	40	43	103	
	60	41	77	
7 Min. Pause.				
34.	20	65	109	
	40	82	112	Es hören die Krämpfe auf.
	60	85	114	
35.	20	79	155	
	40	82	154	
	60	78	144	
36.	20	77	127	
	40	74	118	
	60	73	104	
37.	20	60	88	
	40	61	97	
	60	66	108	
38.	20	59	98	
	40	60	111	
	60	57	110	
1 Min. Pause.				
40.	20	51	125	Neue Krämpfe.
	40	41	134	
	60	52	126	
41.	20	58	110	
	40	53	84	

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
	60	71	75	
42.	20	65	61	
	40	65	44	
	60	60	51	
43.	20	56	76	Keine Krämpfe.
	40	56	83	
	60	60	90	
44.	20	59	109	Krämpfe.
	40	47	93	
	60	65	105	
45.	20	64	97	
	40	62	57	
	60	59	30	
46.	20	59	54	
	40	55	83	Krämpfe beginnen.
	60	64	88	

XVII. Versuch. Es werden $27\frac{1}{2}$ c. c. einer $3,2\%$ Lösung pikrinf. Natr. einer vorher curarifurten Katze allmählich injicirt = $0,88$ gm.

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
	20	74	178	Normal.
	40	71	178	Dem Ohr Blut entnommen:
	60	80	177	Neben rothen, weisse Blut-
	20	69	176	körperchen, auch in
	40	70	170	Gruppen.
	60	74	174	Injection von Curare (1%).
1.	20	81	171	
	40	86	165	
	60	85	163	
2.	20	67	150	
	40	85	137	
	60	82	140	
3.	20	76	137	
	40	82	142	$4\frac{1}{2}$ c. c. pikr. Natr. injicirt.
	60	80	135	

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
4.	20	87	133	
	40	83	138	
	60	84	119	Injection beendet.
5.	20	88	126	
	40	82	154	
	60	60	146	
6.	20	77	152	
	40	78	156	4 $\frac{1}{2}$ c. c. injicirt.
	60	67	141	
7.	20	78	125	
	40	86	134	
	60	80	173	Injection beendet.
8.	20	71	166	
	40	79	153	
	60	70	155	Speichellufs.
9.	20	79	155	
	40	69	157	4 $\frac{1}{2}$ c. c. injicirt. Krämpfe.
	60	79	146	
10.	20	73	172	Injection beendet.
	40	70	188	Curarc.
	60	72	155	Krämpfe hören auf.
11.	20	84	135	
	40	78	131	4 $\frac{1}{2}$ c. c. injicirt.
	60	72	109	Inj. beend. Keine Krämpfe.
12.	20	72	85	
	40	70	117	
	60	66	127	
13.	20	67	113	
	40	53	109	
	60	55	111	
14.	20	56	121	
	40	50	123	
	60	45	125	
15.	20	62	125	4 $\frac{1}{2}$ c. c. injicirt.
	40	72	138	
	60	60	121	Ende der Injection.
16.	20	64	148	

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.	
	40	54	160	Es treten alsbald leichte Zuckungen auf.	
	60	58	161		
17.	20	56	205		
	40	57	235		
	60	54	214		
18.	20	54	194		
	40	56	178		
	60	56	194		
19.	20	58	211		
	40	71	227		
	60	70	235		
20.	20	67	234	Schwache Krämpfe.	
	40	68	228		
	60	66	220		
21.	20	62	214	Curare 1 1/2 c. c. Krämpfe hören völlig auf.	
	40	61	211		
	60	65	194		
22.	20	63	173		
	40	61	158		
	60	61	135		
23.	20	55	130		
	40	44	133		
	60	48	135		
24.	20	63	143		
	40	69	165		
	60	62	159	5 c. c. injicirt.	
25.	20	35	124	Bei dieser Injection keine Spur von Krämpfen.	
	40	26	84		
	60	35	117		
26.	20	54	145		
	40	53	144		
	60	47	159		
27.	20	35	146		
	40	39	156	Paufe von 2 Min.	
	60	43	171		
				Paufe von 2 Min.	
32.	20	46	162	Eine Blutprobe dem Ohre ent- nommen, zeigt Verminderung der weissen Blutzellen.	
	40	48	151		„ „ 2 „
	60	53	153		„ „ 2 „

Min.	Sec.	Zahl d. Herzeintr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
39.	20	53	147	
	40	52	146	
	60	45	138	
				Paufe von 2 Min.
42.	20	51	145	
	40	39	117	
	60	27	99	
				Paufe von 2 Min.
45.	20	29	118	
	40	48	152	Das Thier athmet schwach und hat fortwährend leichte Zuckungen.
	60	49	137	
				Paufe von 2 Min.
48.	20	45	123	
	40	44	134	
	60	38	100	
				Paufe von 5 Min.
54.	20	21	72	
	40	20	74	
	60	19	76	
55.	20	22	51	
	40	19	68	Paufe von 5 Min.
	60	18	60	

Durch Gerinnung der Versuch unterbrochen. Das Thier erstickt.

Section. Gelbfärbung fämmtlicher Gewebe, der Secrete und Excrete. Bei Eröffnung der Brust- und Bauchhöhle wird eine Blutprobe durch Anstechen des Herzens mit einem Capillarröhrchen entnommen und sofort unter das Mikroskop gebracht. Die weissen Zellen sind vermindert; von einer Destruction der Blutkörperchen überhaupt ist nichts zu entdecken. Nach Incision ins Herz entleert sich dunkel, lackfarben dickes Blut; mit Wasser verdünnt zeigt es spectroscopisch nichts Abnormes, nur die beiden Oxyhämoglobinstreifen sind sichtbar. Lungenfarbe rosenroth gelblich nicht schmutzig

braun. (Erb) Bei Durchschnit durch die Nieren keine Hämorrhagieen. Der Harn ist goldgelb; es läßt sich in demselben Pikrinfäure nachweisen.

Das letzte dieser Experimente benutzte ich gleichzeitig zur methodischen Blutuntersuchung, von der ich mir hinsichtlich der Befunde Erb's, dann aber auch meiner eigenen am Frochblute von vorn herein Resultate versprach. Zu diesem Zweck entnahm ich zunächst, bevor der Versuch begonnen wurde, den Ohren der Katze Blut und brachte dasselbe vom Deckgläschen gedeckt, unter das Mikroskop: außer den rothen Blutkörperchen fanden sich die weissen auch in Gruppen vertreten.

An der Hand dieses Normalbefundes konnte ich nun zur Beurtheilung der pathologischen Blutproben schreiten.

Ich untersuchte, sowohl während des Versuches, als nach demselben Blutproben, die ich wieder aus dem Ohre, im letzteren Falle mit einem Capillarröhrchen direct aus dem Herzen entnommen hatte, konnte aber außer einer Verminderung der weissen Blutzellen keine anderweitigen Blutveränderungen nachweisen.

Diesem Befunde entgegen fand ich im Blute des zum vorletzten Versuche verwandten Thieres eigenthümlich weisliche undefinirbare Zellenmassen, die mit der Zeit immer mehr schwanden und nach dem erfolgten Tode desselben im geronnenen Blute nicht mehr aufgefunden werden konnten.

Wie dem auch sei, jedenfalls gelang es mir in keinem Falle, die von Erb für das Kaninchen und Hundeblut beschriebenen »Körnchen« im Katzenblut wieder zu finden und statt Vermehrung der weissen Blutkörperchen, zeigte mir das mikroskopische Bild nur Verminderung. Indefs bin ich bei dem ungleichen, nicht übereinstimmenden eigenen Resultat zweier Versuche weit entfernt den Befund Erb's in irgend einer Weise in Frage stellen zu wollen.

Dafs das pikrinsaure Natron, oder ein Derivat desselben durch Vermittlung des Blutes in allen Geweben des Körpers abgefetzt wird, ist durch die diffuse Gelbtürbung derselben an und für sich klar. Ebenso erscheint ein Stoff im Harn, der denselben gelbroth färbt und qualitativ analytisch darin nachgewiesen werden kann. Zum Nachweise desselben stützte ich mich auf die den Nitrophenolen zukommende Eigenschaft sich auf Alkalizufatz ihrer schwächsten, fast wasserklaren Lösungen gelb zu färben und auf Säurezufatz ihre Farbe zu verlieren. Ich entfärbte zunächst den gelbrothen Harn, wie er sich nach subcutaner und intravenöser Injection bei den Versuchsthiereu zeigte, durch Salzsäure und neutralisirte nachträglich wieder mit Natronlauge. Tröpfelte ich letztere so vorsichtig zu, dafs nur die obersten Schichten der Flüssigkeit mit dem Zusatz vermischt wurden, so trat alsbald die frühere Harnfarbe scharf abgegrenzt zur unteren farblosen Flüssigkeitsschicht hervor und konnte in diesem Zustande leicht tagelang aufbewahrt werden.

Diese qualitativ analytische Methode läfst sich vom allgemeinen Gesichtspunkte aus, wir für die Pikrinsäure, so auch für die anderen Nitrophenole verwerthen, in welcher Form sie im Harn auch wieder erscheinen.

E. Baumann ¹⁾, der für einige aromatische Verbindungen, bezw. das Orthonitrophenol die Synthese von Aetherschwefelsäuren nachgewiesen hat, glaubt jedenfalls für die Pikrinsäure eine viel complicirtere Veränderung innerhalb des Organismus annehmen zu müssen.

Die Form ihrer Ausscheidung ist also nach wie vor dunkel.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Hoppe-Seyler I. Band 1877-78. P. 252.

VI. ORTHONITROPHENOL.

Das Orthonitrophenol $C_6 H_4 (NO_2) OH$ krySTALLIERT in gelben, langen Prismen, ist flüchtig und geht mit den Dämpfen des Wassers, in welchem es sich nur wenig löst, leicht über. Es besitzt einen eigenthümlichen penetranten Geruch, schmilzt bei 45° und siedet bei $214^{\circ} C$.

Zu den Versuchen wurden sowohl wässrige als auch, bei feiner besseren Löslichkeit in Alcohol, damit veretzte oder rein alcoholische Lösungen benutzt.

Auf filtrirtes Hühnereiweiß übt es wie die Pikrinsäure keinen coagulirenden Einfluss aus; der Eiweißstoff bleibt unter Gelbfärbung nach wie vor klar. Dasselbe gilt von dem Orthonitrophenolnatrium, das durch Sättigen des Orthonitrophenol mit Natronlauge dargestellt, in schönen rothen Nadeln krySTALLIERT und eine eminente Löslichkeit in Wasser besitzt (1:5). In Aether löst es sich wenig, in Alcohol wenig mehr.

Das Natriumsalz wurde von mir selbst aus dem, der Fabrik von Schuchardt entstammenden Orthonitrophenolpräparat dargestellt.

I. Versuche am Kaltblüter.

- 1) Allgemeine Wirkung, Wirkung auf das Nervensystem und die Muskeln.

Wird einem Frosch eine gefättigte, wässrige Lösung unter die Rückenhaut injicirt, so bedarf es dreier Pravazscher Spritzen, um denselben innerhalb 6 Stunden in einen Zustand dermassen gesteigerter Reflexerregbarkeit zu bringen, das das Thier nach einem Reiz unter gleichzeitiger Spreizung der Schwimnhäute gewöhnlich mit 3-4 heftigen

Reflexen antwortet. Noch am anderen Tage befindet es sich in einem eigenthümlich nervös-reizbaren Zustande, verliert dann allmählich die Unruhe und ist am 4. Tage völlig ad integrum restituiert.

Wird eine Pravaz'sche Spritze einer mit Alcohol versetzten Lösung einem Frosch injicirt, so bewirkt sie nach $\frac{3}{4}$ Stunden absolute Paralyse, worauf nach etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden Zuckungen und Zitterreflexe, auch spontanes Zittern der Phalangen eintreten. Am anderen Tage grofse Mattigkeit; der Frosch ist gebläht.

Werden 4—5 gtt. einer gefättigten, alcoholischen Lösung injicirt, so treten die beschriebenen Erscheinungen noch praegnanter hervor und zwar kommt es in dem Stadium der auf's Höchste gesteigerten Reflexerregbarkeit zu vorübergehenden Krämpfen, denen sich bald Lähmung anschliesst. Die totale Paralyse, der die Frösche erlagen, trat in diesem Fall in 1 Stunde 15 Minuten nach der Injection ein. Nach Eintritt derselben war der gelbgefärbte Nerv noch nach einer Stunde durch den Inductionsstrom erregbar, vorausgesetzt dafs die Injection unter die Rückenhaut geschehen war.

Hatte dieselbe am Schenkel selbst stattgefunden, so wirkten schwache Inductionsströme am entsprechenden Ischiadicus nicht mehr, woraus zur Genüge hervorgeht, dafs das Orthonitrophenol bei directer Berührung mit dem Nervengewebe die Leitung der Nervenfafer herabzusetzen vermag.

Hinsichtlich der Färbung war kein Unterschied mit der des symmetrischen Nerven bemerkbar.

Bei der bereits erwähnten Flüchtigkeit des Präparates konnten die Lösungen weder auf dem Dampfbade, noch im Exsiccator zur Trockne gebracht werden, um den procentischen Gehalt an fester Substanz bestimmen zu können.

Im Exsiccator hatten sich die bei Verdunstung des Lösungsmittels verflüchtigenden Kryftalle auf dem Chlorcalcium niedergefchlagen.

Es wurde demnach zu einem größeren Theil der weiteren Verfuche die leicht lösliche, gut kryftallifirende Natrium-Verbindung gewählt, die sich übrigens von gleicher, nicht abweichender Wirkung erwies.

Wird einem kleinen, andererseits einem sehr großen Frosch die Dosis von 0,012 grm. unter die Rückenhaul injicirt, fo tritt bei ersterem schon nach 44 Minuten totale Paralyse ein, der derfelbe erliegt, während sich der letztere mit Ablauf eines gleich großen Zeitraumes im Zustand der gesteigerten Reflexerregbarkeit befindet, dann und wann von heftigem Zittern ergriffen wird, endlich in 1½ Stunden (nach Beginn der Injection) foweit ermattet, dafs er die Rückenlage duldet. In diesem Zustande verharret er einige Zeit, bis er in's Waffer gebracht, sich allmählich völlig erholt.

Was die Reflexerregbarkeit betrifft, fo ist dieselbe eine in hohem Grade gesteigerte.

Wenn durch schnell wiederholte Berührungen der Kinnladen der Pikrinfäurefrosch mit mehreren heftigen Streckbewegungen der hinteren Extremitäten antwortet, fo reagirt der unter dem Einflusse der Orthonitrophenolwirkung stehende Frosch in der Weise, dafs er die extendirten Hinterextremitäten mit jeder neuen Berührung immer mehr obducirt, bis die Phalangen weit über den Kopf hinaus vorgeückt find. Tritt der Zeitpunkt ein, wo weitere reflectorische Bewegungen in dieser Richtung nicht mehr möglich find, fo antwortet derfelbe mit allgemeinem Zittern.

Der Sectionsbefund war in allen Fällen der gleiche und zeigte im Wesentlichen eine intensive pseudo-icterische Färbung sämmtlicher Gewebe.

I. Versuch.

- | Uhr. | Min. | |
|------|------|---|
| 10. | 27. | Wird einem Frosch 1 c. c. einer concentrirten, wässrigen Lösung unter die Rückenhaut injicirt. Keine wesentliche Veränderung. |
| 11. | 51. | Wieder 1 c. c. |
| 12. | 15. | Unruhe, lebhaftere Bewegungen, frequente Athmung, Schwimmhäute gespreizt. |
| 1. | 30. | Frosch wieder ruhiger. Wieder 1 c. c. |
| 4. | 30. | Frosch ist matt, reagirt auf Reize sehr stark, gewöhnlich mit 3—4 heftigen Reflexen. Quaken. |

Tags darauf in nervös reizbarem Zustande, zeigt große Unruhe, erholt sich sehr langsam, ist am 4 Tage völlig restituir.

II. Versuch.

- | Uhr. | Min. | |
|------|------|--|
| 11. | 30. | Eine mit Alcohol veretzte Lösung (1 c. c.) unter die Rückenhaut eines Frosches injicirt. |
| 11. | 50. | Die Reflexe haben aufgehört; Augenreflexe vorhanden. |
| 12. | 15. | Absolute Paralyse. Mydriasis. |
| 1. | 40. | Nach Reizen Zuckungen. |
| 2. | 38. | Auf Nadelfische deutliche Zitterreflexe. |

Bis zum folgenden Morgen hat sich der Frosch erholt, nur erscheint er eigenthümlich gebläht und sehr ermattet.

III. Versuch.

- | Uhr. | Min. | |
|------|------|--|
| 1. | 20. | Gefättigte Orthonitrophenollösung in absolutem Alcohol; 4 Tropfen unter die Rückenhaut eines Frosches. |
| 2. | | Rückenlage; Zuckungen sowohl auf Reiz, als auch spontan. |
| 15. | | Schwimmhäute stark gespreizt; Krämpfe. |
| 35. | | Totale Paralyse. |

Beide nervi ischiadici reagiren auf schwache Ströme.
Das Blut normal.

IV. Versuch. Analoger Versuch.

Uhr. Min.

1. 22. Injektion unter die Schenkelhaut.
2. 10. Verharrt in der Rückenlage; starkes Zittern aller vier Extremitäten; Quaken; reagirt auf Nadelstiche mit sehr heftigen Zitterreflexen.
20. Krämpfe.
40. Totale Paralyse.

Der eine nervus ischiadicus reagirt nicht mehr auf schwache Ströme. Ist gelb, wie sämtliche Gewebe. Das Blut normal.

V. Versuch. Großer Frosch. 2% Lösung von Ortho-nitrophenolnatrium.

Uhr. Min.

11. 10. Unter die Rückenhaut 0,2 c. c. injicirt.
28. Der Frosch wird matter; ist schwer zum Hüpfen zu bringen; Maulschleimhaut gelb.
50. Frosch mehr weniger erholt; 0,4 c. c. injicirt.
12. Wird der Frosch in die Rückenlage gebracht, so dreht er sich zitternd um, ebenso geräth er in vorübergehendes Zittern, wenn er beim Hüpfen zu Boden fällt.
25. Zustand hoher Reflexerregbarkeit. Allgemeines Zittern; duldet nicht die Rückenlage. Die Cornea höchst empfindlich.
1. Duldet die Rückenlage. Zustand höchster Reflexerregbarkeit.
45. Ist die Erholung soweit vorgeschritten, daß derselbe in's Wasser gebracht sich in der Folge ganz erholt. Nichtsdestoweniger ist derselbe noch längere Zeit in einem gewissen nervös reizbaren Zustande.

VI. Versuch. Kleiner Frosch. Gleiche Lösung wie beim vorhergehenden Versuch.

Uhr. Min.

2. 11. 0,6 c. c. dem Frosch unter die Rückenhaut injicirt.
15. Weniger lebhaft.

Uhr. Min.

2. 20. Erhöhte Reflexerregbarkeit. Bei Kinnladenberührung starke Abduction beider Extremitäten.
23. Aus der Rückenlage wendet sich derselbe nur mühsam um.
25. Trotz möglichster Anstrengung vermag er sich nicht aus der Rückenlage zu befreien.
27. Duldet die Rückenlage.
31. Auf Quetschung der Phalangen und auf Nadelstiche träge Reflexe.
35. Cornea reactionslos.
44. Totale Paralyse.

Das Blut hellroth zeigt auf Verdünnung sehr allmählich, erst nach Stunden einen weissen sehr geringen Bodensatz.

2) Wirkung auf das Herz.

In mehreren Versuchen, von denen zwei weiter unten in den Protocollen für die gleiche Wirkung des Orthotrophenols und seiner Natriumverbindung eintreten, nahm die Energie und Frequenz des Herzens ganz allmählich bis zum Herzstillstande ab. Kam es zur nicht ausreichenden Leistung des Ventrikels, während welcher Zeit die Vorhöfe noch kräftig arbeiteten, so zeigte sich leichtes peristaltisches Wellenschlagen seiner Oberfläche.

VII. Versuch. 0,3 c. c. einer alcoholischen Lösung einem Frosch unter die Rückenhaut injicirt; normale Herzaction 17 : 20.

Uhr. Min.

11. 26. Injection.
27. 16 : 20 et seq.
35. 15 : 20. Auf Nadelstiche starke Reflexe.
45. 14 : 20. Matt; auf Reize Zitterbewegungen; verharrt in der Rückenlage.
57. 13 : 20. Schwimmhäute gespreizt.
12. 7. 12 : 20. An den vorderen Extremitäten keine Reflexe, an den hinteren auf Nadelstiche leichtes Phalangenspiel.

Min.	Sec.	
12.	20.	Totale Paralyse.
	36.	9 : 20.
	38.	8 : 20.
	45.	7 : 20. Muskulatur pseudoicterisch.
	56.	3 : 20. Es folgt bald Herzstillstand.

Dafs dem Herzen entnommene, mit Wasser verdünnte Blut zeigt weder microskopisch noch spectrokopisch eine Abweichung von der Norm. Muskeln und nervus ischiadicus gelblich; der Muskel zuckt kräftig bei Reiz durch den Inductionsstrom, ebenso ist der Nerv erregbar.

VIII. Versuch.

Uhr.	Min.	
3.	10.	Werden einem Frosch mit vorher freigelegtem Herzen unter die Haut eines Oberschenkels 0,2 c. c. einer 2 ⁰ / ₁₀ Orthonitrophenolnatriumlösung injicirt. Normale Herzaction 17 : 20.

Zeit.	Herzcontract.	Bemerkungen.
Uhr. Min.	in 20 Sec.	
3.	7.	15
		16
	8.	15 et seq.
	9.	14
	10.	14
	11.	15
		14
	12.	14
		13 et seq. Systole kräftig.
	16.	12
	20.	11
		12
	21.	12
		11
	22.	12 et seq.
	25.	11
	27.	12 Peristaltischer Wellenschlag.
	27.	11
	29.	12

Zeit. Uhr. Min.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
	12	
3. 30.	11	
	12 et seq.	
33.	11	
	11	
37.		0,2 c. c. injicirt.
40.	10	
	11	
3. 41.	10	
42.	11	
	10 et seq.	Systole schwach.
44.		Systole unvollständig.
47.5	9	Peristaltik.
48.	10	
	9 et seq.	Peristaltik.
51.5		Contractionen der Vorhöfe stark.
52.5		„ der Kammern schwach
4.		Peristaltischer Wellenschlag.
		0,2 c. c. injicirt.
2	8	
	9 et seq.	
5.	8 „ „	
6.	9	
7.	8 et seq.	
9.5	7	Zuckungen.
	8	
10.	7 et seq.	
14.	6 „ „	Reflexzuckungen bei Erschütterungen.
15.	5	Zuckungen.
18.	6	
	5	
	6 et seq.	
21.	5	
	6	
22.	5	
	5	
	6	
	4	
	4	

Wenn in fast sämtlichen Versuchen das Blut keinerlei Abweichungen von der Norm gezeigt hatte, so befremdete mich im sechsten eine Beobachtung, die mir zum ersten Mal begegnet war, daß nämlich das mit Wasser verdünnte hellrothe Blut, nach vielen Stunden einen weissen, wenn auch sehr geringen Bodensatz abgesetzt hatte, während im normalen verdünnten Froschblute bekanntlich die Blutkörperchen nach längerer Wassereinwirkung völlig aufgelöst werden.

Da das Mikroskop mir bei Untersuchung dieses Bodensatzes nur undefinirbare Detritusmassen aufwies, beschloß ich Frösche mit einer recht concentrirten Lösung des Natriumfalzes zu vergiften und der Blutuntersuchung von Anfang an grössere Aufmerksamkeit zuzuwenden. Zu diesem Zwecke injicirte ich zweien solchen der Reihe nach 1 cc. einer 10,9 % Lösung und gewann folgende übereinstimmende Resultate:

Mikroskopisch zeigten die rothen Blutkörperchen zunächst eine sehr fein gekörnte Beschaffenheit, die am Rande derselben ein wenig dunkler und deutlicher hervortrat; andererseits liessen sich bei einem grossen Theile derselben, zwischen Randzone und Kern, kleine runde hellchimmernde Körperchen wahrnehmen, die entweder einzeln, oder in Gruppen von nie mehr als 4 vertreten waren. Ob diese Gebilde den rothen Blutzellen nur locker anhafteten oder innerhalb ihres Protoplasmas localisirt waren, liess sich nicht entscheiden. Was aber am meisten auffallen mußte, war die entschiedene Vermehrung der weissen, sonst intacten Blutkörperchen, endlich beobachtete ich Detritushaufen.

Die dem Herzen entnommenen mit etwa dem zehnfachen Wasserquantum verletzten Blutproben, liessen meiner Vermuthung gemäss allmählich einen sehr reichlichen Bodensatz fallen, der mikroskopisch untersucht, bis zum folgenden Tage neben rothen Blutkörperchen, deren Kern farbig, deren

Randzone homogen und farblos erscheint (Semmer¹⁾) Detritusmassen aufwies, die ganz das Ansehen eines Paraglobulinniederfehlagcs boten. Die weissen Blutkörperchen waren im Niederfehlagc nicht mehr aufzufinden; auch die rothen wurden mit der Zeit immer mehr gelöst.

Um nun den Niederfehlag auf den wahrscheinlichen Gehalt an Paraglobulin zu prüfen, wurde folgendes Verfahren, dessen Angabe ich Herrn Prof. A. Schmidt persönlich verdanke, eingefchlagen:

Nach zweimaligem Decantiren wurde der Niederfehlag mit wenig Wasser übergoffen und darin vertheilt. Zu einem Theil wurde nun zunächst Chlornatriumlösung zugefetzt, in welcher sich der Niederfehlag leicht löste; ebenso fand fofortige Lösung statt, wenn zu einem anderen Theil ein Tropfen verdünnter Natronlauge hinzugefügt wurde. Eine Trübung, die durch directes Einleiten von Kohlenfäure in letzterer Lösung entstand, konnte dann wieder durch Kochfalzlösung oder durch Zusatz höchst verdünnter Essigfäure zum Schwinden gebracht werden.

Diesen Reactionen zu Folge konnte mit Sicherheit auf Paraglobulingehalt des ursprünglichen Niederfehlagcs der Blutprobe gefchlossen werden. Es erübrigte nur noch denselben auf Fermentgehalt zu prüfen. Dies geschah in der Weise, dafs ein dritter Theil in »Schmidt's Reactionsflüssigkeit« gebracht wurde, in welcher sich etwa in 6 Stunden Gerinnung zeigte, während diese Flüssigkeit ohne Zusatz völlig unverändert blieb.

Recapituliren wir in Kürze, so bewirkt das Ortho-nitrophenolnatrium, von den Gefäfsen reforbirt, im Blute Veränderungen, die sich einmal durch Vermehrung der Blutkörperchen bekundet, fodaun durch die oben beschriebene

1) Ueber die Faserstandbild. im Amphibien- und Vogelblute und die Entsteh. der rothen Blutkörperchen der Säugethiere. Dissertationsschrift. Dorpat. 1874.

theilweise Alteration der rothen Zellen, deren Lösungs-fähigkeit in wasserhaltigem Blute bedeutend vermindert wird. Endlich weist der in zehnfach mit Wasser veretztem Blute niederfallende Bodensatz, sowol Paraglobulin- als Fermentgehalt auf.

II. Versuche am Warmblüter.

1) Allgemeine Wirkung.

Nach subcutanen Injektionen von 1,08 bis 1,635 gm. spielte sich das Vergiftungsbild, wie es an Katzen gewonnen wurde, ziemlich übereinstimmend ab, nur dafs im ersten Versuch der Tod in 7, im zweiten schon in 3 Stunden eintrat.

Die sich aneinanderröhenden Symptome waren folgende: Unmittelbar nach der Injektion ist das Thier in Folge der localen Schmerzempfindung unruhig, während es sich wenige Minuten darauf wieder in anscheinend normalem Zustande befindet. Nach Ablauf etwa einer Stunde beginnt Speichelfluß, unaufhörliches Lecken und Schnauben und die Katze wird immer unruhiger. Nach leichtem Zittern folgt Mattigkeit und Seitenlage und nun treten bereits die ersten Symptome einer beginnenden Anästhesie der Cornea ein, wobei die Pupille bald ad maximum dilatirt erscheint. Gleichzeitig wird die Athmung frequenter und die Reactionsbewegungen, die anfangs von mühsamem Stöhnen begleitet waren, schwinden immer mehr auf mechanische, sonst sehr empfindliche Reize; die Sphincterenlähmung ist eingetreten und bald bringen nur sehr starke Inductionsfröme Reflexe an den Extremitäten hervor. Aber schon hat die Dyspnoe aufgehört, es macht sich statt dessen eine mit der Temperaturabnahme einhergehende stetig sich mindernde Respiration geltend, während die Herzschläge sich zu heben scheinen, jedenfalls gegen Ende zu vermehrter Frequenz führen und ganz ohne irgend welche Krämpfe, unter allmählichem Erlöschen der unwillkürlichen Functionen tritt der Tod im soporösen Zustande ein, indem zuerst die

Respiration cessirt und zuletzt die noch kurz vorher gesteigerte Herzthätigkeit plötzlich aufhört.

IX. Versuch. Einer Katze werden 5 c. c. einer 21,6 % wässrigen Orthonitrophenolnatriumlösung (= 1,08 gm.) subcutan injicirt.

Zeit. Uhr. Min.	Athmungsfreq. in 20 Sec.	Bemerkungen.
1. 45.	16	
2. 50.		Lecken und Schnauben.
3. 10.	20.	Das Schnauben heftig und anhaltend.
4.		Unauthörlisches Miauen.
55.		Große Unruhe.
6.		Größte Unruhe: sie verändert die Stellung immerwährend, erhebt die schwach zitternden Hinterbeine; starker Speichelfluss.
7. 20.	16	Anästhesie der Cornea; Pupille ad maximum erweitert; das Thier liegt auf der Seite; bei starken Reizen Stöhnen.
30.	12	Das Thier antwortet nicht mehr auf mechanische Reize der Extremitäten. Athmung frequent.
45.		Krampfhaftige Streckung des Nackens unter Schreien Harnabgang. Die Athmung wird tief und regelmässig. Hin und wieder angestrengte tiefe seufzende Athemzüge; Herzchoc fühlbar.
57.	8	Angestrengt tiefe Inspiration mit stoßender Expiration.
8.		Nur auf starke Inductionsströme, kommen reflectorische Contractionen der Extremitäten zu Stande.
		Wird, während die Katze auf der linken Seite liegt, der rechte innere Augenwinkel berührt, tritt mutatis mutandis eine leichte Reflexbewegung des rechten Vorderbeins ein. Auch an den Ohren lassen sich leichte Reflexzuckungen auf mechanische Reize herbeiführen.

Zeit.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
8. 28.		Herzschläge 20 : 20.
29.		Nach einer 1 Cent. langen Incision in's Ohr, entleert sich ein dicker dunkler Blutstropfen der unmittelbar unter das Deckgläschen gebracht, neben den rothen Blutkörperchen eine entschiedene Vermehrung der weissen Blutzellen aufweist endlich finden sich Detritusmassen.
32.	4	Hin und wieder krampfhaft plötzliche, kurze Respiration, der sonst nach wie vor tiefen und regelmässigen, doch feltneren Athemzügen. — Die Maulschleimhaut erscheint citronengelb.
34.	4	Schnappende, doppelte Inspirationszüge, Herzschläge 20 : 20. Gefammtreflexe auf mechanische Reizung aufgehoben. Der Inductionsstrom bringt keine Reflexbewegung, wol aber locale Muskelzuckung hervor.
55.	3	Herzschläge 33 : 20.
56.	1	
57.	1:60	
58.	1:60	Von hier ab sistirt die Athmung.
9.		Herzschläge nicht fühlbar, leichtes Strecken der Vorderpfoten. Muskelzittern an den Weichen und um's Maul herum. Tod.

Mikroskopischer Blutbefund: rothe Blutkörperchen; die weissen nicht aufzufinden: Detritushaufen.

X. Versuch. Katze.

Zeit. Uhr. Min.	Athmungsfreq. in 60 Sec.	Temp	Pulsfreq. in 60 Sec.	Bemerkungen.
10.	18	38,7		15 Cc. einer 10,9% wässrigen Ortho-nitrophenolnatriumlösung zu je einer Spritze von 5 Cc. subcutan injicirt, = 1,635 gr. Es werden der gefesselten Katze aus

Zeit. Athmungsfrq. Temp. Pulsfreq.
Uhr. Min. in 60 Sec. in 60 Sec.

Bemerkungen.

Zeit. Uhr. Min.	Athmungsfrq. in 60 Sec.	Temp.	Pulsfreq. in 60 Sec.	Bemerkungen.
11. 10.	42	34,3		der Vene eines Hinterbeines 2 Blutproben entnommen, deren eine mit etwa dem zehnfachen Volumen Wasser verdünnt, deren andere unverdünnt aufgehoben wird. Die mikroskopische Untersuchung erweist normale Verhältnisse, doch sind die spärlichen weissen Blutkörperchen hin und wieder in kleinen Gruppen angeordnet. Die Katze liegt auf der Seite. Klagendes Miauen, unaufhörliches Lecken, ängstliches Hin- und Herbewegen der Beine. Tiefe Respiration. Die Beine in Ruhelage. Cornea trocken und anästhetisch. Auf Quetschung des Schwanzes, keine Reactionsbewegung, nur verhalt. Stöhnen. Sehr tiefe Inspiration. Bei Berührung des inneren Augenliedwinkels vergebliches Schliessungsbestreben des zitternden Orbicularis. Dem Ohre entnommene Blutproben weisen mikroskopisch eine entschiedene Vermehrung der weissen Blutkörperchen auf.
40.				
42.	30	34,1		
45.	33	34	90	
46.			87	
47.			87	
48.	30			
49.		33,7		

Zeit. Uhr. Min.	Athmungsfreq. in 60 Sec.	Temp.	Pulsfreq. in 60 Sec.	Bemerkungen.
11. 50.			87	
51.	30			
52.		33,6		
12. 14.		32,8		
15.			78	
12. 16.	15			Das stärkste Kneifen des Schwanzes bringt weder eine Reactionsbewegung, noch Schrei hervor.
12. 20.		32,7		
21.			87	
22.	15			
23.		32,6	99	
25.	12			Nur sehr starke Inductionsfröme bringen träge Bewegungen der Extremitäten hervor.
12. 30.		32,2		
31.			111	
32.	6			Schnappende Inspiration. Bei anfänglichem Ein- und schließlichem Abschneiden eines ganzen Ohres entleert sich kein Tropfen Blut. Wird das Fell nachträglich vom Knorpel gelöst, finden sich auf dem letzteren einige spärliche, mehr oder weniger geronnene Blutextravasate, die unter dem Mikroskop bereits geschrumpfte zackige rothe Blutzellen aufweisen.
12. 50.		31,6		
51.			71	
52.	4			
55.				Die Athmung sistirt.
56.				Herzchoc nicht mehr fühlbar. Tod.

Section. Die Injectionsstellen goldgelb; die Maulschleimhaut von hellgelber Farbe; die Muskulatur zeigt einen weißlich gelben Farbenton; ebenso der nervus ischiadicus. Die Lungen eigenthümlich rosaweiß; Milzfarbe sehr dunkel; auf dem Durchschnitte nichts abnormes; ein Stück Milzpulpe in Chlornatriumlösung getränkt zeigt mikroskopisch neben wenig rothen äußerst viel weiße Zellenelemente.

Behufs mikroskopischer Untersuchung wird die Herz- wand mit feinen Capillarröhrchen durchstoichen und das Blut direct unter das Deckgläschen gebracht. Es finden sich in demselben durchweg gezackte rothe Blutkörperchen, während die weißen weder vereinzelt noch in Gruppen wahrgenommen werden. Zwei dem Herzen entnommene auffallend dunkle Blutproben erscheinen in verdünntem Zustande bei durchfallendem Lichte braun. Vor das Objectiv des Spectralapparats gehalten, zeigen diese Blutlösungen außer den beiden Oxyhämoglobinstreifen einen unzweideutigen, wenn auch nicht scharf begrenzten Streif im Roth, der nach längerem Abstehen der Lösungen scharf markirt und dunkel erscheint und erst nach Verlauf von 5—6 Tagen erblaßt und endlich verschwindet. Beim Abstehen der Flüssigkeiten bildet sich ein reichlicher weißlicher Bodensatz, der unter dem Mikroskop untersucht formlose Detritusmassen erkennen läßt.

Dieser interessante spectralanalytische Befund stimmte jedoch mit den früheren in dieser Richtung angestellten Untersuchungen am Froschblute nicht überein. Es schien daher ein Controlversuch geboten; doch zeigte das Blut eines Frosches, der durch 1 Cc. derselben Lösung in den Zustand völliger Paralyse gerathen war, spectroscopisch untersucht nach wie vor ein negatives Resultat.

Fassen wir die in den Versuchen IX. und X. beobachteten Veränderungen des Blutes zusammen, so führt das Orthonitrophenolnatrium, in welcher Form es auch innerhalb des

Körpers zur Wirkung kommt neben einer diffusen Gelbfärbung sämmtlicher Gewebe, eine entschiedene Vermehrung der weissen Blutkörperchen herbei, die aber nach dem Tode des Versuchstieres nicht mehr im Blut nachgewiesen werden können. Statt dessen sind die, bei beginnender Wirkung des Präparates nur spärlichen Detritusmassen, in reichlicher Menge vertreten und lassen sich jetzt im Bodensatz mit Wasser verdünnter Blutproben wiederfinden.

Die unter dem letzteren sich klärende Flüssigkeit ist von brauner, dem Amylnitritblut ähnlicher Farbe und weist im Spectrum einen gleichen Streifen im Roth auf, wie ihn Fehle bei Nitrobenzol beobachtet hat.

Eine ganz spezifische Alteration der rothen Blutkörperchen fehlte hier (vergl. Froehblut).

Eine Untersuchung des Bodensatzes in der Blutlösung fand leider nicht statt; ich möchte aber hier gleich auf eine Prüfung verweisen, wie sie am Blute durch Paranitrophenolnatrium vergifteter Katzen angestellt wurde, wo unter gleichen Verbindungen (Vermehrung der weissen Blutkörperchen) sowohl Paraglobulin-, als Fermentgehalt in denselben nachgewiesen werden konnte.

2) Wirkung auf das Herz.

Benutzte ich zur directen Injection in die Vene eine 4 % Orthonitrophenolnatriumlösung, die ich einer Katze zu 1,2 und 5 Cc. bei einer Gesamtdosis von 0,32 gm. beibrachte, so stieg der Blutdruck in allen drei Malen unmittelbar mehr oder weniger gleichmäÙig an, während welcher Zeit die Zahl der Herzcontractionen sich mehrte und wieder minderte.

XI. Versuch. Blutdruckbestimmung an einer Katze während allmählicher Injection von 8 c. c. einer 4 % Orthonitrophenolnatriumlösung = 0,32 gm.

Mi	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen
	20	80	180	
	40	74	192	
	60	85	177	
		1 c. c. injicirt.		
1.	20	74	185	Unruhe.
	40	88	176	
		2 c. c. injicirt.		
	60	82	197	Unruhe.
2.	20	88	179	
	40	81	191	
	60	88	181	
3.	20	90	183	
	40	89	188	
	60	84	188	
4.	20	89	184	
		5 c. c. injicirt.		
	40	94	185	
	60	96	189	
5.	20	91	189	
		Ende der Injection.		
	40	89	197	
	60	95	198	
6.	20	94	198	
	40	94	194	
	60	90	198	

VII. PARANITROPHENOL.

Das Paranitrophenol $C_6H_4(NO_2)HO$, krytallifirt in langen farblosen Nadeln, die an der Luft sich röthen, ist geruchlos und schmilzt bei 114° ; außerdem besitzt es noch die Eigenschaft, schon bei Spuren von Alkaligehalt feiner wässrigen Lösungen sich gelb zu färben.

Auf filtrirtes Hühnerweiß übt es wie die anderen Nitrophenole, außer einer Gelbfärbung keinen sichtbaren, etwa coagulirenden Einfluss aus.

Das Präparat, das ich zu meinen Versuchen benutzte, war von Schuchart bezogen und diente mir weiter zur Darstellung des Paranitrophenolnatrium. Letzteres analog wie das Orthonitrophenolnatrium dargestellt, kryftallifirt in gelben Nadeln und löst sich etwa im Verhältniß von 1 : 25 in Wasser. Auf Hühneralbumin übt das Natriumfalz gleichfalls keine fällende Wirkung aus.

I. Versuche am Kaltblüter.

1) Allgemeine Wirkung;

Wirkung auf das Nervensystem und die Muskeln.

Innerhalb weiter Grenzen der unter die Rückenhaut injicirten Mengen des Paranitrophenols (0,001 — 0,04) tritt nach 24—38 Minuten Gesamtparalyse ein, was unbedingt auf eine beschränkte Resorption annähernd gleicher Mengen schliessen läßt.

Erst mit der Anwendung einer Dosis, von 0,0005 tritt in der Zeitdauer, die zum selben Effect führt, eine sehr bedeutende Differenz zu Tage, indem der Frosch erst in 2 Stunden und 14 Min. total paralytisch wird. Wie in den andern Versuchen erholt er sich dann nicht mehr.

Was den Verlauf der unter der Vergiftung beobachteten Symptome betrifft, so bestehen dieselben fast durchgängig in einem allmählichen Erlöschen der willkürlichen Nerven- und Muskelthätigkeit; nur bei zwei Versuchen, die mit 0,001 gm. angestellt waren, manifestirte sich ein vorübergehend krampfhafter Reizungszustand, der im Spreitzen der Schwimnhäute und in Zuckungen der hinteren Extremitäten bestand. Ungeachtet dessen waren die Frösche in einigen Fällen in einem kataleptischen Zustande, in welchem die Extremitäten, in den unmöglichsten Stellungen, bis zur eintretenden spontanen oder reflectorischen Zuckung verharrten. In sämmtlichen Versuchen war nach Eintritt der totalen

Paralyse die Nerven- und Muskelerregbarkeit am Oberschenkel sofern letzterer nicht der Ort der Injection war, erhalten.

Bei der Section findet sich eine auffallende Anämie, die schon während der Vergiftung an den gespreizten Schwimmhäuten mikroskopisch wahrgenommen werden konnte und eine diffuse Gelbfärbung an Muskeln und Schleimhaut; insbesondere an der Injectionsstelle. Das Herz ist bald gleichmäÙig, bald ungleichmäÙig dilatirt (im letzteren Fall sind die Vorhöfe auf Kosten der Kammer erweitert;) und macht der atmosphärischen Luft ausgesetzt, allmählich wieder Contractionen. Das Blut (auf dessen mikroskopischen Befund wir noch später zurückkommen) ist von normaler Farbe und zeigt bei der Spectralanalyse nur die Absorptionsstreifen des Oxyhaemoglobin.

Das Resultat dieser Untersuchungen ist also ein im Wesentlichen Aehnliches, wie beim Orthonitrophenol; nur das von vorn herein die Paralyse der motorischen Ganglien vorzuherrschen scheint, worauf es dann zur absteigenden Lähmung kommt.

I. Versuch.

Zeit.

11. 12. Wird einem Frosch 1 c. c. einer 4% Paranitrophenollösung unter die Rückenhaut injicirt = 0,04 gr.
30. Der Frosch wird steif, liegt auf der Seite; eigenthümlich nach oben gestreckte starre Kopfhaltung.
32. Schwacher Reflex auf Reize.
34. Reflexe an der Cornea erloschen; totale Paralyse. Schwimmhäute unter dem Mikroskop anämisch.

Section: Maulschleimhaut citronengelb; Zunge orange; Muskulatur gelblich und ödematös. Der Inductionsstrom bringt kräftige Zuckungen bei Reizung des Ischiadicus hervor; Herz diastolisch erweitert; bei Freilegung nur Contractionbestrebungen der Kammer sichtbar, wobei die Vorkammern nur passive Mitbewegung zeigen. Große Anämie.

II. Versuch.

Zeit:

9. 50. Wird einem Frosch 0,5 c. c. einer 4 % Lösung unter die Rückenhaul injicirt = 00,2 grm.
 52. Der Frosch ist matt, hält den Kopf hoch.
 10. Rückenlage; starre Kopfhaltung; völlige Paralyse der hinteren Extremitäten.
 15. Reflexe an der Cornea erloschen; Gesamtparalyse.

Section. Rückenmuskulatur intensiv gelb, ebenso die Maulschleimhaut. Nervenerregbarkeit erhalten. Herz gleichmäßig diastolisch; nach Freilegung deselben kommt es zu keinen ausgesprochenen Contractionen mehr.

III. Versuch.

Zeit:

9. 40. Injection unter die Rückenhaul eines Frosches von 0,25 c. c. einer 4 % Lösung = 0,01 grm.
 10. — Rückenlage; am Bein aufgehoben keine Reactionsbewegung; Reflexe an der Cornea erloschen.
 15. Mechanische Reize führen keine Reflexe mehr herbei; totale Paralyse.

Section. Ganz derselbe Befund.

IV. Versuch.

Zeit:

12. 31. Injection unter die Rückenhaul eines Frosches von 0,25 c. c. einer 2 % Lösung = 0,005 grm.
 40. Unbeholfenheit, Rückenlage, Kopf erhoben.
 43. Rege Reaction auf Reize.
 48. Reflexe werden schwächer.
 51. Hintere Extremitäten paralytisch; vordere paretisch. Corneal-Reflexe vorhanden.
 1. — Corneal-Reflexe erloschen, totale Paralyse. Der Inductionsstrom bringt durchweg Zuckungen hervor; es tritt in der Folge keine Wiederbelebung ein.

V. Versuch.

12. 17. Injection unter die Rückenhaul eines Frosches von 0,05 c. c. (zweifach verdünnt = 0,1 einer 2 % Lösung = 0,001 grm.).

- Zeit.
12. 40. Unbeholfenheit, krampfhaftige Spreitzung der Schwimmhäute.
42. Mit Mühe dreht sich der Frosch auf den Rücken gelegt um, wobei die gekreuzte Beinsetzung der Hinterextremitäten erst mit Eintreten der Zuckung repariert wird.
43. Duldet die Rückenlage. Gibt man demselben die unmöglichsten Stellungen, so verharrt er in denselben (Katalepsie), Augenreflexe nicht mehr vorhanden.
48. Sehr schwache Reflexe.
55. Totale Paralyse, von der er sich nicht mehr erholt.

VI. Versuch.

VII. Versuch.

Zwei Frösche werden je 0,1 c. c. einer 2% Lösung unter die Rückenhaut injiziert = 0,002 grm.

- | Zeit. | a. Frosch. | Zeit. | b. Frosch. |
|---------|--|---------|--|
| 11. 20. | Injektion. | 11. 23. | Injektion der vier- |
| | 30. Unbeholfenheit. | | fach mit Wasser |
| | 33. Zuckungen der hinteren Extremitäten unter krampfhafter Spreitzung der Schwimmhäute. Kataleptischer Zustand: es werden die unmöglichsten Haltungen bis zur eintretenden Zuckung beibehalten. Reflexe vorhanden. | | verdünnten Lösung. |
| | 42. Augenreflexe schwinden; Gesamtreflexe sehr schwach. | 30. | Sehr unbeholfen; bleibt auf dem Rücken liegen. |
| | 46. Totale Paralyse. | 35. | Spreitzung und Zuckung. |
| | | 40. | Augenreflexe verloren. |
| | | 42. | Zuckungen. |
| | | 45. | Beginnende Paralyse. |
| | | 51. | Totale Paralyse. |

a. Frosch.

Section Das Herz stark diaastolisch erweitert. Herzmuskulatur dunkel. Nach etwa 3 Min. sehr schwache Contractionen.

Locale Reizung an der Injectionsstelle durch Verfärbung nicht sichtbar. Blut mikroskopisch und spectroskopisch normal.

b. Frosch.

Section. Herz im selben Zustande, erscheint weniger dunkel. Nach etwa 1 Min. träge Herzaetion, die sich in der Folge steigert.

VIII. Versuch.

Zeit.

12. 55. Injection unter die Rückenhaut eines Frosches von 0,025 c. c. (vierfach verdünnt = 0,1) einer 2% Lösung = 0,0005 grm.
1. 15. Ruhige hochbeinige Sitzstellung.
53. Auf den Rücken gelegt, wendet er sich leicht und nichts weniger als unbeholfen um.
2. 30. Der Frosch ist matt und vermag aus der Rückenlage sich umwendend die dadurch entstehende Kreuzungsstellung der Hinterbeine nicht zu corrigiren. Hebt man ihn an einem Beine auf, so ist er noch im Stande sein Körpergewicht durch Flexion desselben zu überwinden.
52. Wird ein Hüpfversuch gemacht, so fällt der Frosch leicht auf den Rücken, aus welcher Lage er sich nicht mehr befreien kann. Corneal- und Gesamtreflexe gut.
3. Größte Mattigkeit, Mydriasis. Der Frosch läßt sich regungslos am Bein aufheben.
12. Augenreflex träger; Gesamtreflexe schwach.
23. Reflexe fast erloschen.
26. Totale Paralyse, aus der er sich bis zum andern Tage nicht mehr erholt.

In welcher Weise bei Localwirkung das Paranitrophenol bezw. der Natriumverbindung die functionelle Schädigung der Nervenfafer zu Stande kommt, entzieht sich für's Erste auch hier der Beurtheilung.

2) Wirkung auf das Herz.

Bei Feststellung der Wirkung auf das Herz brachten Mengen von 0,003—0,005 des reinen, wie des Natriumpräparats, gleiche Erscheinungen hervor. Unmittelbar nach der Injection unter die Haut des einen Oberchenkels, sinkt die Herzthätigkeit unter die Norm und gleichzeitig wird die Triebkraft soweit herabgesetzt, daß das geblähte Herz gewissermaßen in der Diastole weiter arbeitet, ohne daß es dabei zur Regel gehört, daß vorübergehende, wirkliche Stillstände eintreten.

Jetzt kommt es mit einem Mal zu ganz uncoordinirten und bald bleibenden Contractionen der einzelnen Herztheile, wobei sich in wechselnder Aufeinanderfolge folgende Combinationen beobachten lassen:

- 1) Der eine von den beiden Vorhöfen wird von der Action ausgeschlossen,
- 2) beide Vorhöfe, oder
- 3) die Kammer allein arbeiten.
- 4) Die Vorhöfe contrahiren sich nicht synchron.
- 5) Der Kammerystole gehen zwei Contractionen der Vorkammern voraus.

Endlich muß hervorgehoben werden, daß mechanische in späterer Zeitfolge (1½ Stunden nach der Injection) selbst electriche Reize, nicht im Stande waren, für die gerade im Stillstande befindlichen Theile den Bewegungsimpuls abzugeben. Das Atropin brachte in einem Fall auf kurze Zeit, anscheinend regelmässige, in einem andern Fall kräftige Contractionen hervor, meistens beeinflusste es das Bild in keiner Weise.

Die am Frosherzen beobachteten Erscheinungen deuten auf eine allmählich fortschreitende paralyisirende Einwirkung des Paranitrophenols auf die Ganglien und Muskelemente des Herzens hin. Eigenthümlich und einer befrie-

digenden Erklärung zunächst noch nicht zugänglich ist das zeitweilige Sistiren in der Thätigkeit einzelner Abschnitte desselben. Dieses Phänomen bildet ein Seitenstück zu der bei der Wirkung vieler andern Gifte auftretenden peristaltischen Contractionsweise des Herzens.

IX. Versuch am freigelegtem Herzen.

Zeit.	Zahl d. Herzecontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
11.	2.	Injection unter die Haut des linken Oberschenkels des Frosches von 0,2 c. c. einer 2 % alkoholischen Paranitrophenollösung = 0,004 gm. Normale Herzaction 12:20.
	5.	Herzkammer contrahirt sich schwach. Vorkammer arbeitet allein, doch unvollkommen. Das ganze Herz wie gebläht. Herzkammer sistirt, Vorkammern in Thätigkeit. Die Aorten leer, die Bauchvene strotzend gefüllt. 9 Vorkammercontract. zu 20.
	10.	Schwache Kammercontraction, die auf 2 Vorkammercontractionen folgt.
	14.	Auf einen in die Umgebung des Herzens infillirten gt. Atropin (1 %) tritt schwache aber normale Herzaction ein.
	21.	Die regelmässigen Herzcontractionen sind kräftiger geworden.
	27.	Die unregelmässige Herzarbeit beginnt wieder, indem die Kammer allein arbeitet.
	28.	6 Wieder regelmässige Herzaction.
	33.	5 Die rechte Vorkammer arbeitet allein, worauf die Contraction der Kammer folgt.
	40.	5 Wieder regelmässige Herzact. Reactionslose Cornea, völlige Paralyse.
	50.	Rechter Vorhof und Kammer arbeiten.

In der Folge stellen die einzelnen Herzabschnitte, in unregelmässiger Aufeinanderfolge und unabhängig von be-

stimmten Zeitabschnitten ihre Thätigkeiten ein, wobei jedoch gröfsere Energie der jeweiligen Contractionen beobachtet wurde.

Die Muskulatur des linken Oberschenkels, an dem die Injection gemacht worden war, ist goldgelb. Der Nervus ischiadicus gelblich getarbt; hat seine Erregbarkeit eingebüfst.

X. Versuch am freigelegten Herzen.

Zeit.	Zahl d. Herzcontr. in 30 Sec.	Bemerkungen.
12.	47.	Normale Herzaction 15:20. Injection unter die Haut des Oberschen- kels eines Frosches von 0,25 c. c. einer 2 % alkoholischen Paranitrophenollösung = 0,005 gm.
	49.	13
	51.	10
	54.	Das ganze Herz gebläht. Auf 3—4 Vorhofcontractionen erfolgt eine der Kammer.
	55.	Wieder regelmässige Action, der dann wieder die frühere unregelmässige folgt.
1.	3.	9
	18.	Diastolischer Stillstand von 15 Sec, darauf regelmässige Herzaction. Rechter Vorhof und Kammer arbeiten. Hin und wieder fällt eine Contraction des Ersteren aus.
	22.	5
	39.	4
	40.	Regelmässige Action. Die Kammer arbeitet allein. Muskeln und Nerv an der Injectionsstelle reagiren auf den Inductionsstrom. Der rechte Vorhof arbeitet wieder; 8 Sec. nach seiner Contraction contrahirt sich die Kammer, der unmittelbar die rechte Vor- hofsystole folgt.
	45.	Kammer arbeitet allein. Bald darauf das vorherige Bild.
	46.	Der Reihe nach arbeitet zuerst der rechte, dann der linke Vorhof; endlich die Kammer.

Zeit.	Zahl d. Herzecontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
1. 52.		Der rechte Vorhof arbeitet allein.
59.	4	Beide Vorkammern arbeiten wieder nacheinander, worauf die Kammercontraction folgt.
2. 15.		Linke Vorkammer und Kammer arbeiten allein.
17.		Beide Vorkammern arbeiten allein.
20.		Der rechte Vorhof arbeitet allein.
23.		Die Kammer arbeitet allein.
		Der Inductionsstrom erregt den Nervus ischiadicus nicht mehr; die Muskeln contrahiren sich nur schwach.
40.	4	Die Kammer arbeitet nach wie vor allein. Die Vorkammern sind völlig durchsichtig und lassen sich weder durch die kräftigsten mechanischen noch faradischen Reize zur Contraction bringen. Myosis.

Der Versuch wird abgebrochen.

XI. Versuch. Mit freigelegtem Herzen.

Zeit.	Zahl d. Herzecontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
10. 12.		Injection unter die Haut eines Frosch-Oberschenkels von 0,1 c. c. einer 3% wässrigen Paranitrophenolnatrium-Lösung = 0,003 gm. Normale Herzaction 11 : 20.
10. 13.	9	Systolen sehr kräftig, doch bald unvollständig. 8 et seq.
16.	9	Die Vorkammersystole auffallend kräftig. Die Kammerystole schwach.
19.	8	Die Kammer im Zustande der Diastole; die Vorhöfe arbeiten allein. Mechanische Reize führen schwache Contractionsbestrebungen der Kammer herbei.

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Bemerkungen.
10.	25.	7	Vorhöfe und Kammer arbeiten gewissermaassen in der Diastole, wobei 2—3 Contractionen der Vorkammern auf eine der Kammer kommen.
10.	27.	—	Diastolischer Stillstand von 50 Secunden.
		8	Darauf: Vorhöfe und Kammer arbeiten schwach.
10.	30.	5	Gleich darauf Herzstillstand.
	32.	—	Atropin auf's Herz. Die Contractionen werden momentan ein wenig kräftiger, auch die Schlagzahl nimmt ein wenig zu.
		6 et seq.	
	33.		Die Vorkammerfystole fällt aus, die Herzkammer arbeitet allein.
	36.		Der linke Vorhof arbeitet allein und sehr schwach. Das Herz sehr stark dilatirt. Aorten anämisch.
	45.		Kammer arbeitet allein, Vorhöfe durchsichtig.
	47.	5	Die Vorhöfe arbeiten zuerst alternirend, dann folgt die Kammercontraction.
	58.		Augen reactionslos.

Wird der Frosch entfeßelt, so ist ihm für die wohl-erhaltenen Reflexe des e i n e n Beines, an welchem die In-jection nicht ausgeführt wurde, freier Spielraum gewährt, während das andere Bein, gleichviel wo die Reize angebracht wurden, keine Reactionsbewegung macht, obgleich der ent-sprechende Nervus ischiadicus seine Erregbarkeit durch den Inductionsstrom nicht eingebüßt hat.

Was den mikroskopischen Befund des Froschblutes betrifft, so war derselbe, so oft ich auch auf pathologische Veränderungen irgend welcher Art fahndete, stets von nega-tivem Resultate begleitet gewesen. Die Erfolge jedoch, die ich bei Anwendung einer großen Injectionsdosis von Ortho-

nitrophenolnatrium gewonnen hatte, bestimmten mich auch hier zu gleichem Vorgehn.

Ich injicirte einem Frosch 2,0 c. c. einer gefättigten, wäffrigen, 3 % Lösung des Natriumfalzes unter die Rückenhaut, wartete zunächst den Zustand totaler Paralyse ab, der ca. in 15 Min. eintrat und brachte das Blut erst nach Ablauf weiterer 15—20 Min. unter das Mikroskop.

Auch hier unterlag es keinem Zweifel, dafs die weissen Blutkörperchen in bedeutendem Maafse vermehrt waren, ebenso fanden sich hin und wieder Detritusmassen, doch eine spezifische Alteration der rothen Blutzellen fehlte, sie erschienen im Gegentheil völlig normal und intact.

Im Uebrigen war der Befund ein ganz übereinstimmender: Das aus dem Herzen entleerte Blut, zeigte, mit Wasser verdünnt, ein hellrothes opalescirendes Aussehn, das erst mit dem Niederfallen eines Niederfchlages schwand, in welchem sich die weissen Blutkörperchen nicht mehr auffinden liefsen. Dieser Niederfchlag in oben geschilderter Weise auf Paraglobulin- und Fermentgehalt geprüft, ergab auch hier positive Resultate.

Versuche am Warmblüter.

1) Allgemeine Wirkung.

Um die physiologischen Wirkungen am Warmblüter zu prüfen, stellte ich 5 Versuche an Katzen an, deren letzter zur Bestimmung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz diente. In den ersten drei wurde das allgemeine Wirkungsbild nach subcutaner Injection von Lösungen gleicher Concentration, unter möglichster Controlle von Athmung, Pulsfrequenz und Temperatur festgestellt, während der 4. mir leider nur geringe Resultate eigener Beobachtung ergab. Zwei Versuche sprechen im Allgemeinen für die höchste Alteration des

Nervensystems, jedoch mit nachfolgender Restitution, während in den beiden anderen die Thiere dem functionellen Eingriff erlagen. Im Nachfolgenden beabsichtige ich ein Gesamtbild aus den einzelnen Versuchen zu entwerfen, unter möglichster Berücksichtigung der in der Natur der Sache liegenden Abweichungen:

Nach subcutaner Injection von ca. 0,5 grm. zeigen sich zunächst einige Zeit hindurch keine hervortretenden Erscheinungen außer einem unruhigen Wesen, das wohl auf die localen Schmerzempfindungen zurückzuführen ist und bald wieder schwindet. Allmählich wird die Katze matt, vermag sich nicht mehr aufrecht zu erhalten und streckt sich, nach vorausgegangenem Erbrechen, erschöpft nieder. Die Respirationsfrequenz nimmt sichtlich zu. Die Zunge hängt aus dem offenen Maule herab, dem sich reichlicher, gelber, dünnflüssiger Speichel in Tropfen entleert, der Athem wird keuchend. Dabei geräth das dyspnoische Thier in den Zustand höchster Unruhe; es springt auf und legt sich wieder nieder; es erfolgt der Abgang reichlichen breiigen Kothes:

Jetzt ist die beschleunigte Athmung plötzlich geschwunden und hat einer ungleich ruhigeren Frequenz Platz gemacht, wobei die Expiration jedoch sehr erschwert ist. Ganz plötzlich recidivirt die beschleunigte Athmung auf's Neue und erreicht jetzt den höchsten Grad. (90 : 20). Sie schwindet zum zweiten Mal und jetzt tritt mit Abnahme der Respirationsfrequenz, unter weiterem Ansteigen oder Abfallen, der Temperatur der Tod oder die Erholung ein. Im ersteren Falle wird die Athmung unregelmäßig, bald überwiegt die In- bald die Expiration, bis sie unter gleichzeitig schneller Abnahme der Sensibilität und Motilität völlig sistirt.

XII. Versuch.

Zeit.	Respirationsfreq. in 20 Sec.	Bemerkungen.
11.		Injection einer weissen Katze unter die Haut von 3×5 c. c. = 15 c. c. einer 3,1 % Lösung = 0,465 grm.
	5.	Injection beendet.
12.	20	15 Die Katze vermag sich nicht mehr aufrecht zu erhalten.
	25.	Erbrechen.
	30.	Nochmaliges Erbrechen; gleich darauf Kothabgang.
	35.	Der Athem wird keuchend, frequent; Die Zunge hängt herab; gelber, dünnflüssiger Speichelfluss.
	47	Die Katze springt auf, macht einige Schritte mit mattem Gange, worauf sie sich wieder hinstreckt.
	50.	Die Katze ist sehr unruhig; sehr frequentes Athmen. Der dünnflüssige Speichel fließt immerwährend in Tropfen ab.
1.	80	Enorme Athmungsfrequenz.
	10.	82 T. 39,5. Respiration in geringen Grenzen wechselnd und trägt abdominellen Charakter. Es wird durch Einschnitt dem Ohr der Katze ein Tropfen Bluts entnommen und sofort unter das Deckgläschen gebracht: Neben rothen und weissen Blutkörperchen finden sich Gebilde, die jedenfalls den weissen Blutzellen ähnlich, doch kleiner sind.
	19.	Die Athmung ist viel ruhiger geworden.
	29.	Athmungsfrequenz gesteigert.
	32.	90 Plötzlich sehr beschleunigte Athmung.
	33.	75 Harnabgang.
	37.	80
	40.	22
	46.	T. 39,4.

Zeit.	Respirationsfreq. in 20 Sec.	Bemerkungen.
47.	48	Speichelfluss weit geringer.
48.	48	
56.	36	Abdominelles Athmen. Wird die Katze molefirt, erhebt sie sich mühsam und ändert ihren Platz.
1. 57.	48	
58.	38	
59.	40	
2.	35	Sehr wechselnde Respirationsfrequenz.
		Es wird ein zweites mikroskopisches Blutpräparat angefertigt; die genannten Gebilde erscheinen spärlicher, die weissen Blutkörperchen vermehrt.
11.	35	Expiration länger P. 60 : 20.
15.	25	
16.		P. 60 : 20.
17.	30	P. 64 : 20.
22.	12	P. 60 : 20.
		Die Katze erhebt sich und springt fort, erholt sich mit der Zeit und ist am anderen Tage völlig munter.

Anmerkung. Der aufgefangene Harn ist recht dunkel, entfärbt sich auf Säurezusatz völlig und nimmt durch Neutralisation des letzteren durch Natronlauge, wieder die ursprüngliche Farbe an.

XIII. Versuch mit Paranitrophenolnatrium.

Zeit.	Respirationsfreq. in 20 Sec.	Pulsfreq. in 20 Sec.	Temp.	Bemerkungen.
10. 20.				norm. 38,7 Einer Katze werden 4×5 c. c. = 20 c. c. einer 3,1 % Lösung injicirt = 0,620 gm Injection beendet.
25.				
11. 15.		57		
16.		60		
20.	18	65	40,0	
21.		65		

Zeit.	Respirationsfreq. in 20 Sec.	Pulsfreq. in 20 Sec.	Temp.	Bemerkungen.
23.	27	80	40,1	
25.		80		
26.		80		Respiration beschleunigt.
27.	43			
30.	50	75		
31.	55	70	40,2	
33.	76			Kothabgang.
38.	72	75		
40.	69			
44.	66			
45.		72		
46.				Sämmtliche Reflexe wohl erhalten.
49.	68	90		
50.	72	70	40,2	
51.	70	70		
53.	72	70		
56.	76	50		
57.		70		
58.	70	70		
12.	70	67		
10.	63	65		
17.	60	65		

Gefammtreflexe nach wie vor erhalten.

Das Thier wird durch Stich in die Medulla oblongata getödtet. Bei Eröffnung der Carotis gerinnt das scheinbar dunkle Blut so auffallend schnell, daß nur geringe Mengen im Reagens-Glase gefammelt werden können. Auf das etwa zehnfache verdünnt, erscheint es nichts desto weniger im Vergleich zu einer, vor Anstellung des Versuches, durch Aderlaß aus einer Beinvene gewonnenen u. ebenso verdünnten Blutprobe heller roth und gewinnt bald das früher erwähnte opalescirende Aussehn. Mehrere dem Herzen entnommene und in verschiedenem Grade verdünnte Blutproben setzen, in die Kälte gestellt, bis zum andern Morgen am Boden der Gefäße einen Niederschlag ab, ähnlich wie er beim Ortho-

und Paranitrophenolnatriumblute des Frosches beschrieben wurde.

Mikroskopisch weist das unverdünnte Blut Vermehrung der weissen Blutkörperchen auf.

Section. Im Herzbeutel gelber, klarer Lig. pericardii. Die Lungen von normaler Farbe, lufthaltig. Milz gelblich roth, weist mikroskopisch ausserst viele, den weissen Blutzellen ähnliche, körperliche Elemente auf. Nierenbecken gelblich. Das Gehirn ist von einer Färbung durchaus unbeeinflusst. Knochenmark gelblich-röthlich. Muskeln und Nerven gelblich nuancirt.

XIV. Versuch.

Zeit.	Respirationsfreq. in 20 sec.	Bemerkungen.
11. 5.	—	Einer Katze werden 5×5 c. c. = 25 c. c. einer 3,1 % Lösung von Paranitrophenolnatrium subcutan injicirt = 0,775 gm.
11. 10.	—	Injection beendet. Unmittelbar nach Schluss der Injection wird das Thermometer eingeführt: Temperatur 39,5.
20.	16	
21.	—	Puls: 72.
30.	—	Athmung frequenter, Speichelfluss mit dünnflüssigem gelben Secret.
32.	64	Die Athmung wird keuchend.
33.	62	
	64	
	64	
34.	61	Expiration und Inspiration gleich lang.
	61	
	72	
36.	66	
37.	69	
	72	
38.	69	

Zeit.	Respirationsfreq. in 20 Sec.	Bemerkungen.
11. 38.	72	
	72	Höchste Dyspnoe.
41.	72	
42.	72	Kothabgang.
45.	72	
50.	32	Angeftrenzte Expiration.
51.	31	Pupille anästhetisch.
52.	29	Nach 6—10 Respirationen eine lange Expiration.
53.	25	
	22	Hin und wieder tiefe Inspiration.
54.	21	
55.	20	
56.	15	
57.	32	
	29	Inspiration nicht wahrnehmbar; wohl aber dann und wann eine Expiration.
12. —	25	T. 40,9. Katze völlig reactionslos.
5.	—	Angeftrenzte Expiration.

Athmung sistirt; Tod.

Bei Eröffnung des Herzens zeigt das Blut eine etwas dunklere, mit Wasser verdünnt eine hellrothe Farbe. In der opalescirenden Flüssigkeit senkt sich allmählich eine weisliche Schicht zu Boden.

Im unverdünnten Blut lassen sich mikroskopisch auffallend viel weisse Blutkörperchen entdecken; sowohl völlig intacte, als sternförmig geschrumpfte. Ausserdem Detritushaufen.

XV. Versuch. Es werden einer Katze 7×5 c. c. einer 3,1 % Lösung von Paranitrophenolnatrium subcutan injicirt = 1,085 grm.

6 Uhr Morgens: sehr schmerzhafte Injection; der Tod soll schon nach 1 Stunde eingetreten sein.

Section: An den Injectionsstellen ist das lockere Zellgewebe intensiv gelb; Reste der Injectionsflüssigkeit nicht vorhanden; Muskeln gelb-röthlich; Maulschleimhaut auffallend

blafs, mit hellgelbem Anflug. Das Herz enthält flüssiges Blut, kein Gerinnsel. Das Blut zeigt unter dem Mikroskop eine große Zahl weißer Blutkörperchen einzeln und in Gruppen vereinigt; neben andern weißlichen Gebilden, die aus Detritus-Massen zu bestehen scheinen.

2) Wirkung auf das Herz.

Im Blutdruckversuch, der weiter unten folgt, und in welchem ich kleinere und größere Dosen einer 2 % Paranitrophenollösung benutzte, fällt der Blutdruck nach jeder Injektion, um dann wieder zu steigen, während die Pulsfrequenz nach Einverleibung von zunächst $\frac{1}{2}$ c. c. entschieden zu fallen scheint, während dieselbe nach den übrigen Injektionen steigt und mehrfach steil wieder abfällt.

XVI. Versuch. Blutdruckversuch.

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
	20	58	170	Einer Katze werden 10,5 c. c. einer unter Natron- zuzatz neutralen 2 % Para- nitrophenollösung = 0,21 gram. in die Vena Jugularis allmählich injicirt.
Nor-	40	52	164	
mal.	60	57	171	
		$\frac{1}{2}$ c. c. injicirt.		
1.	20	44	179	
	40	32	177	
	60	30	175	
2.	20	31	176	
	40	31	171	
	60	36	177	
		5 Min. Pause.		
9.	20	29	160	1 c. c. injicirt.
	40	29	160	
	60	30	159	
10.	20	36	154	
	40	33	162	
	60	36	159	
		3 Min. Pause.		
14.	20	30	164	2 c. c. injicirt.
	40	39	154	

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
14.	60	67	150	
15.	20	73	155	
	40	80	147	
	60	36	167	
				3 Min. Pause.
19.	20	32	167	
	40	30	156	
	60	30	155	
20.	20	30	155	2 c. c. injicirt.
	40	39	140	
	60	65	132	
21.	20	68	145	
	40	69	143	
	60	67	147	
22.	20	66	143	
	40	65	148	
	60	64	149	
				1 Min. Pause.
24.	20	30	151	
	40	32	154	
	60	30	146	
25.	20	30	152	
	40	31	152	Injectionsbeginn von 5 c. c.
	60	43	139	
26.	20	73	138	
	40	79	140	
	60	80	148	
27.	20	75	144	
	40	78	130	
	60	78	143	
28.	20	82	129	
	40	83	134	
	60	80	134	Injection beendet.
29.	20	79	127	
	40	77	134	
	60	84	127	
30.	20	85	141	

Min.	Sec.	Zahl d. Herzcontr. in 20 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
30.	40	83	140	
	60	83	140	

Ende des Blutdruckversuchs.

Aus diesen Protocollen ist ersichtlich, daß das Paranitrophenolnatrium, in welcher Form es auch im Organismus zur Wirkung gelange, zu bedeutender Zunahme der Athmungsfrequenz führt. Diese an sich gesteigerte Respiration macht nun auf ihrer Höhe noch Schwankungen, deren Maxima die Zahl 90:20 sec. erreichen können. Gewöhnlich wurden zwei Respirationssparoxysmen beobachtet, nach welchen das wahrscheinlich erregte Athmungscentrum entweder in den Zustand dauernder Erholung oder Lähmung überging.

Die Temperatur nimmt allmählich zu und steigt bis zum Tode fort, oder sie fällt erst bei günstigem Ausgange mit entschiedener Abnahme der Respirationsfrequenz.

Der Puls endlich erreicht (f. Verf. II.) wie die Respiration zwei Maxima, aber beide viel früher, also nicht gleichzeitig mit denselben.

Was die Veränderungen des Blutes betrifft, so geht zunächst aus sämmtlichen Versuchen übereinstimmend hervor, daß unter der Einwirkung des vom Zellgewebe aus refoerbirten Natriumpräparats die weissen Blutkörperchen einer zunehmenden Vermehrung entgegengehen. Der Erwähnung verdient übrigens, daß ich während des Versuchs I. in Gruppen vereinigte Zellen beobachtete, die den weissen Blutkörperchen nicht unähnlich, jedoch kleiner waren und später mit der Vermehrung der letzteren weit seltener angetroffen wurden.

Bemerkenswerth ist ferner die hohe Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

Wird nämlich das Versuchsthier, bei völlig erhaltenen Reflexen, im dyspnoischem Stadium getödtet, so gerinnt das Blut nach Eröffnung der Carotis fast momentan.

Endlich wies die Untersuchung verdünnter Blutproben (Verf. III) nach dem beim Froschblute geschilderten Verfahren auch hier sowohl Paraglobulin- als Fermentgehalt ihres Bodensatzes auf.

Zum Schlusse sei daran erinnert, daß der Sectionsbefund eine diffuse Gelbfärbung fast sämmtlicher Gewebe des Körpers aufweist, wovon das Gehirn allein eine Ausnahme macht. Von gleicher Farbe sind Speichel und Harn; im Letzteren ist der Nitrophenolgehalt nachweisbar. (Siehe darüber den Abschnitt über Pikrinsäure.

Zum Schlusse meiner Untersuchungen beabsichtige ich in aller Kürze, die Resultate, die ich einerseits mit den Nitriten und Nitrokörper der Fettsäurereihe, andererseits mit den Nitroverbindungen der aromatischen Reihe, sowohl am Kaltblüter als am Warmblüter gewann, vergleichend zu betrachten.

I. Die Nitrite und Nitrokörper der Fettsäurereihe.

1) Am Kaltblüter: Sie zeigen in sofern ähnliche Erscheinungen, als sie Narcose, bezw. centrale und periphere Lähmung herbeiführen.

Während der sich vollziehenden Wirkung der Nitrite hält das Erlöschen der Sensibilität und Motilität gleichen Schritt, während die Sensibilität unter dem Einfluß der Nitrokörper bedeutend früher schwindet. Zuckungen und Muskelzittern werden beim Amylnitrit und Nitromethan, besonders aber bei dem Letzteren regelmäsig, bei dem Aethylnitrit und Nitropentan nur selten beobachtet.

Was die Herzthätigkeit betrifft, so findet beim Amylnitrit und Nitropentan im Wesentlichen allmähliche Abnahme der Herzfrequenz und allendlicher diastolischer Stillstand statt.

Beim Aethylnitrit ist diese Abnahme unregelmäßiger und wenig stetig, weist aber dem Amylnitrit analog in seltenen Fällen anfänglich vorübergehende Beschleunigung auf. Das Nitromethan endlich weicht vom Allgemeinbilde ab. Die Abnahme der Frequenz ist zunächst von einer Zunahme der Herzenergie begleitet und sehr bald kommt es zu langen diastolischen Stillständen, die nur von wenig Contractionen unterbrochen werden.

Das Blut erleidet unter dem Einflusse der Nitrite die bekannte Bildung des Methaemoglobin, die sich durch einen Spectralstreifen im Roth und Bräunung des Blutes kennzeichnet, während eine solche theilweise Zerfetzung des Oxyhaemoglobins bei den Nitrokörpern nicht stattfindet, das Blut im Gegentheile eine mehr hellrothe Färbung anzunehmen scheint.

2) Am Warmblüter. Betreffs der Respiration gleicht die Nitropentan Wirkung am Meisten der des Amylnitrits, indem die Athembewegungen beschleunigt und vertieft erscheinen, während beim Einathmen des Aethylnitrit die Respiration ganz allmählich abgeschwächt wird, beim Nitromethan endlich ganz unbeeinflusst bleibt.

Die Herzthätigkeit ist unter der Inhalation der Nitritdämpfe anfangs beschleunigt, geht dann zur Norm und sinkt dann allmählich wieder. Die Wirkung des inhalirten Nitropenthans und Methans entzieht sich leider, aus bereits genannten Gründen, unserer Beurtheilung; bei intravenöser Injection trat jedoch bei beiden Verminderung der Pulsfrequenz ein, mit nachfolgender Hebung derselben beim Nitromethan.

Was den Blutdruck betrifft, so sinkt derselbe nach Inhalation der Nitrite sofort und zwar beim Amylnitrit stetig, beim Aethylnitrit unter Schwankungen. Nach directer Application der Nitrokörper sinkt er gleichfalls, steigt aber beim

Nitromethan wieder an, bis über das ursprüngliche Niveau hinaus, worauf er dann wieder fällt.

Bezüglich der nervösen Wirkung dieser Stoffe gilt Folgendes:

Nach Friedrich und Mayer¹⁾ sind die, durch das Amylnitrit hervorgerufenen Erstickungs-Krämpfe durch Erregung gewisser Hirnpartien bedingt, während das Rückenmark nur in sehr untergeordneter Weise an der Hervorrufung derselben theiligt sein soll. Wenn Schadow die durch Nitropentan herbeigeführten epileptiformen Krampfanfälle einer nicht analogen Entstehungsursache zuschreiben möchte, so stimme ich darin mit ihm völlig überein. Auch treten dieselben schon frühzeitig auf, von Intervallen gefolgt, in welchen das Thier weder Sensibilitäts- noch Motilitäts-Störungen aufweist. Meinen Beobachtungen zu Folge (pag.) neige ich vielmehr zur Ansicht hin, eine zeitweilige Erregung des Krampfcentrums für dieselben verantwortlich zu machen.

Die durch Aethylnitrit und Nitromethan erzeugten Krämpfe scheinen mir dagegen, bezüglich ihres Charakters und der Zeit ihres Eintritts mehr in Uebereinstimmung mit den Amylnitritkrämpfen zu stehen.

II. Nitroverbindungen der aromatischen Reihe.

1) Am Kaltblüter. Was die allgemeine Wirkung der Nitrophenole betrifft, so lehnt sich das Ortho-nitrophenol, bezw. das Natr.salz desselben mehr der der Pikrinsäure an, indem sich bei beiden eine erhöhte Reflexerregbarkeit als Haupteffect geltend macht, die je nach der angewandten Dosis, entweder unter sehr allmählicher, oft tagelanger Ab-

1) l. c. pag. 80.

schwächung derselben zur Restitution, oder baldiger Abnahme der Gesamttreflexe zur totalen Paralyse führt, von der sich der Frosch dann nicht mehr erholt. —

Die hinteren Extremitäten reagiren, jedoch im Zustande der gesteigerten Reflexe in verschiedener Weise, indem schnell auf einander folgende Reize an den Kinnladen des Pikrinfäure Frosches mehrfache, heftige Streckbewegungen auslösen, während am Orthonitrophenolfrosch eine immer mehr zunehmende Abduktion der gestreckten Beine beobachtet wird.

Sehr abweichend vom geschilderten Wirkungsbilde verhält sich das Paranitrophenol, indem es auch bei Anwendung sehr kleiner Dosen (0,0005 grm.) weder zur erhöhten Reflexerregbarkeit, noch zur Erholung, sondern in jedem Falle zu definitiver, totaler Paralyse kommt. Sehr selten läßt sich vor dem Endausgange ein eigenthümlich kataleptischer Zustand der Versuchsthiere beobachten, der hin und wieder von Zuckungen der Extremitäten unterbrochen wird.

Hinsichtlich der Frage, wie die Wirkung auf das Nervensystem zu erklären sei, so beschränke ich mich allein auf eine Deutung betreffs der Pikrinfäure, indem ich nachgewiesen zu haben glaube, daß dieses Präparat vorzugsweise das Gehirn zum Angriffspunkt macht. Hat die centrale Reizung einer Lähmung Platz gemacht, so theilt sich letztere dann allmählich der Peripherie mit.

Was die Thätigkeit des Herzens betrifft, so macht sich bei allen drei Nitrophenolen von vorn herein eine Abnahme der Frequenz und Energie desselben geltend. Dieser Charakter bleibt für das Orthonitrophenol durchgängig erhalten, während er sich bei den anderen Präparaten in so weit ändert, als das Paranitrophenolherz die coordinirte Arbeit seiner einzelnen Theile einbüßt und unter der Pikrinfäurewirkung die Frequenz der Herzschläge immer während wechselt, die Contractionen bald regelmäsig, bald unregelmäsig

werden, endlich unter Stillständen sehr wechselnder Dauer sistiren.

Die fortschreitende paralyisirende Wirkung auf das Herz scheint dabei an die Ganglien- und Muskelelemente desselben gebunden zu sein; bei der Pikrinsäure blieb jedenfalls der intracardiale Hemmungsapparat ganz unbeeinflusst.

Die im Kapitel der Nitrophenole beschriebenen, bei Anwendung großer Dosen gewonnenen Blutveränderungen sind nicht übereinstimmender Natur, indem sich von der Pikrinsäure eine Destruktion der rothen Blutkörperchen, von dem Orthonitrophenol nur eine spezifische Alteration derselben nachweisen läßt. Eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen kommt beiden Isomeren allein zu. Detritusmassen werden durchgängig entdeckt.

Am Warmblüter. Die durch die Nitrophenole beeinflusste Athmung weist zunächst bei den mit Pikrinsäure vergifteten Thieren keine wesentliche Abweichung von der Norm auf; das Orthonitrophenol führt allmählich zu frequenterer Athmung, dann zu tiefen Inspirationen, während das Paranitrophenol die Respiration ganz enorm steigert.

In Bezug auf den Blutdruck bringt die Pikrinsäure und das Paranitrophenol unter gleichzeitig unregelmäßigem Schwanken in der Zahl der Herzcontractionen, ein Fallen und Steigen desselben hervor, während beim Orthonitrophenol gerade umgekehrt der Blutdruck zuerst steigt und dann fällt und von sich mehrender und mindernder Herzthätigkeit begleitet wird.

Hinsichtlich der nervösen Wirkung dieser Gruppe unterscheidet sich die Pikrinsäure dadurch wesentlich von den beiden Isomeren, als sie die heftigsten clonischen und tonischen Krampfanfälle erzeugt, die von Intervallen gefolgt sind, in welchen die Reflexe gesteigert erscheinen. Die beiden anderen Verbindungen führen den Tod unter allmählicher

Herabsetzung der Sensibilität und Motilität herbei, während das Paranitrophenol gleichzeitig das Respirationscentrum reizt und lähmt.

Wenn es im letzteren Falle auch nahe liegen mag, die auf's Höchste gesteigerte Athmungsfrequenz direct mit dem Zerfall der vermehrten weissen Blutkörperchen in Zusammenhang zu bringen und als Grund für die Todesursache Embolien der kleinsten Lungengefäße anzunehmen (A. Schmidt ¹⁾ und W. Zahn ²⁾), so erscheint mir für den speciellen Fall eine solche Annahme aus folgenden Gründen unzulässig:

Wir beobachten nämlich einmal, daß das Versuchsthier sich trotz enormer Dyspnoe wieder völlig erholt, sodann aber, daß die dabei statthabende Athmungsfrequenz bis auf 270 Respirationen in der Minute steigt, während bei Anwendung einer nicht viel größeren, doch schon letalen Dosis nur die Maxima von 216 erreicht werden.

Was speciell die Veränderung des Blutes betrifft, so bringen alle drei Präparate hohe Gerinnungsfähigkeit hervor. Außerdem beobachtet Erb im Pikrinäureblute, ich im Blute des Ortho- und Paranitrophenols eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen, die unter gleichzeitiger Zunahme von Detritusmassen einherging. Dieser mikroskopische Befund entsprach dem ungemein reichlichen Paraglobulingehalt im Niederfchlage der mit Wasser verdünnten Blutlöfungen.

Eine Zerfetzung des Blutfarbstoffs bewirkte das Ortho-nitrophenol allein; wenigstens gelang es mir in keinem Falle Braunfärbung und Spectralstreif im Roth für das Paranitrophenolblut nachzuweisen; ebenso beeinflusste die Pikrinäure das Blut in dieser Richtung nicht.

1) A. Schmidt, *Pl. Arch.*, Band IX, pag. 553, Band XI, 528-530.

2) *Virch. Arch.*, Band 62.

Ob der von mir im Katzenblut entdeckte Orthonitrophenolstreif, den ich wie bemerkt im Froschblute nie zu erzielen im Stande war, einen Methämoglobin- oder Hämatinstreif, d. h. einer lockeren oder festeren Spaltung des Blutfarbstoffs entspricht, vermag ich vor der Hand nicht zu entscheiden.

Hinsichtlich der Frage über die Vermehrung der weissen Blutkörperchen und die sich ihr anschliessenden Erscheinungen (Zunahme der Detritusmassen und gesteigerte Gerinnungsfähigkeit des Blutes) möchte ich auf die Untersuchungen von A. Schmidt¹⁾ verweisen, der die Faserstoffgerinnung mit dem Zerfall eines grossen Theiles der weissen Blutelemente einhergehen läßt, denen zu Folge einer Erklärung für das „Nitrophenolblut“ keine weitere Schwierigkeit entgegenstände. Die spezifische Entstehungsursache freilich für die Vermehrung der farblosen Elemente ist vor der Hand einer Deutung nicht zugänglich.

Es erübrigt noch an gewisse Symptome zu erinnern, die allen drei Verbindungen angehören und einerseits sowohl am Kaltblüter und Warmblüter, als andererseits am letzteren allein zur Beobachtung gelangen: das ist einmal die diffuse Gelbfärbung fast sämtlicher Gewebe und die vermehrte Speichelsecretion, die ein dünnflüssiges Secret der gleichen Farbe aufweist.

Anmerkung. Zu allerletzt noch wenige Worte über den antiseptischen Werth der zur aromatischen Reihe gehörenden drei Nitrophenole (deren Natr. verb.) im Vergleich zum Phenol selbst.

¹⁾ Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen. Dorpat 1876. pag. 56.

Bei Feststellung dieser Frage richtete ich mich ganz nach H. Fleck ¹⁾ der ähnliche Versuche mit anderen Stoffen dieser Gruppe, darunter auch mit dem Phenol anstellte. Zu diesem Zwecke brachte ich je 25 c. c. klaren, sauren Harnes in 4 Gefäße und fügte zu jedem 10 c. c. einer 2% Lösung des betreffenden Stoffes hinzu; ein fünftes Gefäß erhielt nur destillirtes Wasser in gleicher Menge.

Die Resultate sind aus Folgendem leicht ersichtlich:

Das Gefäß mit Harn

+ Wasser	wies am 3. Tage	Bakterien auf.
+ Trinitrophenolnatriumlös.	wies am 5. Tage	Bakterien auf.
+ Orthophenolnatriumlös.	„ „ 8. „	„ „ „
+ Phenol	„ „ 8. „	„ „ „
+ Paranitrophenolnatriumlös.	„ „ 11. „	„ „ „

1) Vergleichende Versuche zur Feststellung des Werthes des Salicyls als Desinfectionsmittel. München 1875.

THESEN.

1. Bei *Tusis convulsiva* ist die Salicylfäureinhalation der der Carbolensäure vorzuziehen.
2. Der nicht mehr erregbare Nerv ist noch erregbar.
3. Septische und gewisse antiseptische Stoffe bringen, in den Blutkreislauf gebracht, dieselben Erscheinungen hervor.
4. Die Schutzpockenimpfung soll zur Zeit epidemischer Diphtheritis unterbleiben.
5. Bei Eclampsie sollte das Amylnitrit häufigere Verwendung finden.
6. In gewissen Lebensverhältnissen ist der Typhus eine nicht gefährliche Krankheit.

Zur feierlichen
DOCTOR-PROMOTION

des Herrn
Richard Otto.

welche

Mittwoch, d. 11. März 1881, Mittags um 12 Uhr,
im grossen Hörsaale der Kaiserlichen Universität
stattfinden wird.

haben erbeugt ein

DORPAT,
7. März 1881.

Decan und Mitglieder
der medicinischen Facultät.

