



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Physostigmin.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Adolf Dannemann,

approb. Arzt aus Bremen.

Opponenten:

Herr Dr. med. **Otto Steckhan**, approb. Arzt.

» **Franz Dittrich**, approb. Arzt.

» cand. med. **Johann Meier**.



Kiel, 1891.

Druck von A. F. Jensen.



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur
Kenntniß der Wirkung des Physostigmin.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Adolf Dannemann,
approb. Arzt aus Bremen.

Opponenten:

Herr Dr. med. **Otto Steckhan**, approb. Arzt.
" **Franz Dittrich**, approb. Arzt.
" cand. med. **Johann Meier**.

Kiel, 1891.

Druck von A. F. Jensen.



Nr. 11.

Rectoratsjahr 1891/92.

Referent: Dr. Hensen.

Zum Druck genehmigt: Dr. Hensen,
Decanus.

Meiner Mutter

und

dem Andenken meines Vaters

gewidmet.

Die Kenntniss einer grossen Anzahl von therapeutisch wichtigen Drogen verdanken wir ethnographischen Forschungen. Gleichwie bei uns seit den frühesten Zeiten, meist roh empirisch, die toxische und therapeutische Wirksamkeit einer grossen Menge von Wurzeln und Früchten bekannt geworden ist, so erlangten auch auf niedrer Culturstufe stehende Völkerstämme im Laufe der Zeit — sei es beim Suchen nach Stoffen, die ihre Waffe gefürchteter machen sollten, sei es beim Bestreben, Heilmittel gegen die in ihrer Mitte heimischen Krankheiten zu finden — Kenntnisse von dem Einfluss gewisser Pflanzentheile und Säfte auf den thierischen Organismus, die sorgsam gewahrt wurden. Meist waren es Reisende und Missionare, die zuerst die Kunde solcher That-sachen verbreiten halfen. So gelangte durch von Schomburgk und Humboldt die Wissenschaft in den Besitz des für die physiologische Technik von so eminenter Wichtigkeit gewordenen Curare, so ward uns die kostbare Gabe der Chinarinde, so ward unser Arzneischatz, um an Beispiele der jüngsten Vergangenheit zu erinnern, um Jaborandi- und Cocablätter bereichert, Geschenke von ungleich höherem Werthe, wie der Preis, den die Cultur dafür zahlte: der Alkohol!

Einer der interessantesten dieser von wilden Völkerstämmen zu uns gelangten Stoffe ist die Calabarbohne, der Same einer an der Guineaküste am Alt-Calabar wachsenden Papilionacee, des *Physostigma venenosum*. Die Lectüre der die Verwendung dieses Gewächses schildernden Berichte erweckt in uns Erinnerungen an eines der trübsten Capitel menschlichen Aberglaubens, an die Ordalien und Hexenproben eines schnmachvollen, der Aufklärung abholden Zeitalters.

Schon 1803 berichtete Winterbottom von dem Red-water oder Ordealpoison der Sierraleone-Neger. Die grossen zur Vergiftung nöthigen Mengen sowie die Verwendung einer Baumrinde dazu lassen es unwahrscheinlich erscheinen, dass es sich

um das Calabargift handelt. Vielmehr betreffen diese Angaben zwei andre Pflanzen, *Fillaea suaveolens* und *Erythrophleum guinense*. Daniell, Arzt in der englischen Colonialarmee, machte dann 1846 auf einen intensiveren Giftstoff, die ordeal-nut der Negerstämme an der Calabarküste, aufmerksam. Er wird gewöhnlich als erster Vermittler der Kenntniss dieser Droge bezeichnet. Es liegen jedoch schon aus 1834 Angaben eines Missionars Waddel vor, die von Daniell dahin vervollständigt wurden, dass die Bohne nicht allein zu Gottesurtheilen benutzt wird, sondern auch zur Tödtung von Weibern und Sklaven, die man bei den Leichenbegängnissen der Häuptlinge zu opfern pflegt. Das Vertrauen in die Beweiskraft solcher Gottesurtheile ist ein derart blindes, dass sogar aus eigenem Antriebe die der Zauberei oder des durch sie verübten Mordes Verdächtigen die Entscheidung zwischen Schuld und Nichtschuld auf diesem Wege verlangen und so meist ein Opfer ihres Aberglaubens werden.

Soll ein Red-water-ordeal stattfinden, so kommt das ganze Dorf im Fetischhause zusammen, und hier werden von dem Angeklagten 20 bis 30 von dem Priester zubereitete Bohnen der *Esére*, wie sie die Pflanze nennen, genossen. In den meisten Fällen zählt der Unglückliche im Verlauf einer halben bis drei Stunden sein Vertrauen mit dem Leben. Giebt er dagegen das Gift von sich, so erklärt man ihn für unschuldig, und die Folge ist eine ehrenvolle Rehabilitirung in der öffentlichen Meinung. Ein solches Ordalium ist keineswegs ein seltenes Vorkommniss. Christison in Edinburg, der das Verdienst hat, zuerst Versuche mit der Calabarbohne angestellt zu haben, und im Eifer des Forschens an sich selbst einen von stürmischen Symptomen gefolgten Versuch vornahm, führt sogar einen ihm von Waddell mitgetheilten Fall an, in dem 40 Personen beiderlei Geschlechtes gleichzeitig dem Gifte erlagen. Christison verschaffte sich die Bohne durch befreundete Kauffahrer, was mit Schwierigkeiten verbunden war, da die Neger der Goldküste die Pflanze mit mystischer Scheu betrachteten und nur mit Mühe zur Hergabe zu bewegen waren.

Trotzdem gelangte diese Droge wiederholt nach englischen Hafenplätzen, wo sie, achtlos verstreut, zu Vergiftungen Anlass gab. Aus Unkenntniss sind bei solchen Gelegenheiten von Kindern Bohnen genossen worden; so berichtet uns Evans von einer

Massenvergiftung, 45 Kinder betreffend, welche im Jahre 1864 zu Liverpool beobachtet wurde. Die Vergifteten wurden bis auf einen Knaben wiederhergestellt. Dass auch Erwachsene, die aus Neugier solche Bohnen genossen, schwer erkrankten, lehren andere Mittheilungen englischer Ärzte. Diesen zufällig entstandenen Vergiftungen stehen einige Versuche gegenüber, welche von Christison und Anderen am eigenen Körper vorgenommen wurden. Ersterer nahm von der ihm zugesandten Calabarbohne 0,354 g und, als darnach nur geringe Gliederschwäche hervorgetreten war, am anderen Tage die doppelte Menge. Die heroische Probe brachte ihn an den Rand des Grabes. Leven ertrug gut 3 mg Eserinsulfat, während nach 4 mg Erbrechen eintrat. Bei Frommüller blieb eine Dosis von 6 mg wirkungslos, eine solche von 12 mg bewirkte dagegen Uebelkeit und Myose, Erscheinungen, welche Harnack und Witkowsky schon nach $\frac{1}{4}$ bis 1 mg auftreten sahen. Auch anderweitig sind von Leteinturier und Anderen solche Selbstversuche ausgeführt worden, aus denen hervorgeht, dass dem Physostigmin Cumulativwirkung nicht zugeschrieben werden kann. Bei all diesen Vergiftungen trat die Wirkung bald nach der Einnahme des Giftes ein, zum Theil schon nach 10 Minuten, seltener erst nach $2\frac{1}{2}$ Stunden. Als erste Erscheinungen stellten sich Uebelkeit und Erbrechen ein, denen dann Durchfälle, Schwindel, Doppeltsehen zu folgen pflegten. Hochgradige Muskelschwäche, Krampf der Brustmuskeln, bedeutende Prostration mit schwachem, langsamem Pulse und stetig zunehmende Dyspnoe werden ebenfalls fast immer als Symptome aufgeführt, während von Myose nur in seltneren Fällen berichtet wird.

Angeregt durch die Untersuchungen Christison's sind später zahlreiche Arbeiten über das Physostigmin veröffentlicht worden. So bestimmte Balfour 1860 die botanischen Charaktere der Pflanze, so wies Fraser 1862 auf die myotische Wirkung der Calabarmacerate hin, die Argyll Robertson sofort für die Praxis nutzbar zu machen begann. Sharpey stellte 1858, Vintschgau in Padua 1865 Versuche an. Harley in London stellte das Calabargift in Parallele mit Curare und Coniin und wies zuerst auf den Antagonismus des Atropins hin. Ausserdem giebt es viele Arbeiten von aus unten zu erörterndem Grunde geringer Wichtigkeit.

Eine gute Zusammenstellung giebt Westermann in einer Inauguraldissertation, Dorpat 1867 für die ältere Litteratur über

das Calabargift. Doch nimmt es Wunder, dass er nirgends des schon 1864 durch Jobst und Hesse dargestellten Alkaloids der Calabarbohne, des Physostigmin, gedenkt, um so mehr noch, da er Vintschgau's Untersuchungen von 1865 anführt, in denen schon der neuentdeckte Körper Erwähnung findet. Diese Nichtbeachtung beeinflusst in hohem Maasse den Wert seiner Untersuchungen, die, wie alle mit Extracten und Maceraten der Droge angestellten Versuche, kein sicheres Urtheil gestatten.

Alle früheren Forscher hatten Präparate zur Verfügung, die in ihrer Zusammensetzung sehr variirten, theils weil die Droge auf dem Transport gelitten, theils weil ihr Zersetzungsproducte beigemengt waren. Auch war für den Gehalt an wirksamer Substanz die Art der Extraction bestimmend, die jeder Untersuchende nach eigenem Gutdünken vornahm. Es gab sogar Präparate im Handel, die überhaupt kein Physostigmin enthielten, wie dieses für das englische Glycerinextract nachgewiesen ist! Diese Verhältnisse erklären es zur Genüge, dass die Angaben aus jener Zeit von einander abweichend, oft sogar ganz widersprechend sind, wofür Westermann gute Belege giebt. Dementsprechend waren auch die Anschauungen vielfach divergent; so nahm, um nur ein Beispiel von vielen anzuführen, Graefe zur Erklärung der Myose Oculomotoriusreizung, Fraser dagegen Sympathicusparalyse an, und schliesslich haben Beide Unrecht.

Erst die Arbeit von Harnack und Witkowsky 1876 bezeichnet einen Abschnitt in der Geschichte des Physostigmin. Mit grossem Fleisse haben diese beiden Forscher sich bemüht, Licht in die Verworrenheit bisheriger Beurtheilung des Körpers zu bringen, Klarheit in die grosse Menge der vorliegenden Beobachtungen zu tragen. Sie haben ein umfassendes Verzeichnis der sorgfältig gesichteten Litteratur dieser Frage und eine Reihe experimenteller, toxischer und therapeutischer Resultate der Öffentlichkeit übergeben. Sie prüften am Frosch, Hund, Katze und Kaninchen ein von Merck bezogenes »Calabarin«, aus dem sie durch ein umständliches chemisches Verfahren ein jodwasserstoffsaureres Physostigminquecksilberjodid von der Formel $C_{15}H_{21}N_2O_5HJ2HgJ$ gewannen. Ausser diesem Doppelsalz stellten sie zuerst ein zweites Alkaloid der *Faba calabarica*, das nunmehr allein diesen Namen tragende Calabarin dar. Es ist dies ein Körper, der sich schon chemisch durch seine Unlöslichkeit in Äther von jenem unterscheidet, ganz

besonders aber durch seine strychninartige Wirkung hervortritt, die dem Physostigmin ganz fremd ist. Nicht unerwähnt möchte ich lassen, dass in der Calabarbohne neben diesen beiden eben genannten Alkaloiden noch eine dritte Substanz, sei es ein Alkaloid oder Glycosid, enthalten sein dürfte, die freilich bis jetzt sich der Darstellung entzogen hat, deren Wirkung aber ganz besonders bei den Gottesurtheilen von ausschlaggebender Wichtigkeit zu sein scheint. Verschiedene Autoren glauben nämlich, das nach dem Genusse der Calabarbohne häufig hervortretende Erbrechen auf einen in den Samenschalen in grösserer Menge enthaltenen, emetokathartisch wirkenden Bestandtheil zurückführen zu müssen. Vielleicht wird dieser Stoff durch eine besondere Behandlung erst von Steiten des interessirten Fetischpriesters wirksam gemacht und bedingt dann Entfernung des Giftes aus dem Magen vor seiner Resorption.

Ich muss mich, so interessant wie auch die Berichte älterer Beobachter sind, eines Referats derselben an dieser Stelle enthalten und mich auf einen Hinweis auf die wichtigsten Resultate von Harnack und Witkowsky beschränken. Aus ihren Versuchen ergibt sich, dass die Wirkung des Physostigmin in zwei Hauptrichtungen betrachtet werden muss, einmal rücksichtlich einer grossen Anzahl von Muskeln, sodann der nervösen Centralorgane. Seine Beeinflussung der Muskulatur im Sinne gesteigerter Erregbarkeit würde das Physostigmin zu einem unschätzbaren Heilmittel machen. Allein seine lähmende Einwirkung auf die nervösen Centralorgane schränkt jene Verwendung bedeutend ein. Zur Zeit beruht sein Werth in der ärztlichen Praxis in der Wirkung als Myotikum und als Palliativmittel gegen acutes Glaucom, wogegen es von Laqueur zuerst angewendet ist. Auch bei Meteorismus soll es einige Erfolge aufweisen.

Was die gesteigerte Muskeleerregung angeht, so kommt sie einmal an fast sämmtlichen quergestreiften Muskeln zum Ausdruck, und zwar aller Wahrscheinlichkeit nach als directe Erregung, nicht etwa erst secundär als Folge einer Erregung der motorischen Endapparate. Bei den Thieren macht sich dies durch andauernde, starke fibrilläre Muskelzuckungen geltend, die auch nach dem Tode noch geraume Zeit fortbestehen können. In eben dieser Weise wird die glatte Muskulatur beeinflusst, doch ist hier der Krampf mehr tonischer Art. Neben der Wirkung auf den Sphincter iridis,

ist besonders die auf den Darm von Interesse. Harnack und Witkowsky wiesen durch Combination von Atropin, Muscarin und Physostigmin nach, dass letzteres direct auf die Muskelfaser einwirkt. Wenn nach Erzeugung von Darmkrampf durch Injection einer Muscarinlösung in einen Stamm der Vena mesaraica, derselbe wiederum durch Atropin zum Verschwinden gebracht, somit die Ganglien in ihrer Erregbarkeit gelähmt wurden, so war aus letzterem Grunde erneute Muscarininjection ohne Erfolg, wohl aber kam neuer Krampf bei Physostigmin-Application zur Erscheinung, der also unabhängig von den Ganglien ist und aus directer Reizung der Muskelfaser resultiren muss.

Ähnliche Verhältnisse walten auch bei der Pupillenerweiterung, wo der Sphincter direct angegriffen wird. Auch die glatte Muskulatur der Gefässe nimmt am Krampf Theil, ein wichtiger Umstand für die Erklärung der Wirkung beim acuten Glaucom, die nicht allein der Entreffung der nunmehr eine grössere Resorptionsfläche darbietenden Iris zugeschrieben werden darf. Nach alle diesem erscheint es auch nicht ersichtlich, wesshalb die kleinen Bronchialmuskeln an dem allgemeinen Krampf der glatten Muskulatur nicht Theil nehmen sollten. Es kann das neben der als sicher constatirten Athmungslähmung als zweite Todesursache ohne Bedenken angenommen werden. Ebenso ist die Einwirkung auf den Herzmuskel eine directe, unvermittelte. Sie ist analog der des Camphers und Cumarin. Langsame, kräftige Contractionen des Organes sind die Folge der Application, wie sie ähnlich die Digitalis bewirkt, allerdings mit dem grossen Unterschiede, dass beide nicht denselben Angriffspunkt besitzen. Auch der Antagonismus zum Atropin, der hier besteht, kommt nicht durch Beeinflussung derselben Elemente zu stande. Atropin lähmt den Vagus, schaltet damit den hemmenden Einfluss auf das Herz aus und ruft so, indem es dem Accelerans ausgiebigen Spielraum gewährt, bedeutende Beschleunigung hervor. Bei nun folgender Physostigmin-injection würde, wenn dieses erregend auf den Vagus einwirkt, keine Änderung in der Schlagzahl des unter dem lähmenden Atropineinfluss stehenden Herzens stattfinden können. Da nun das Physostigmin im Sinne einer Verminderung derselben wirkt, so muss schon der Muskel direct angegriffen werden. Der Antagonismus zwischen Atropin und Physostigmin ist also ein ganz eigenartiger, ihre Wirkungen vielfach entgegengesetzter Natur, aber das anatomische Substrat für jene beide Male ein anderes.

Was den Einfluss auf die nervösen Organe anbelangt, so handelt es sich hier um directe Lähmung der Centralorgane. Harnack und Witkowsky geben an, bei ihren Thieren kein vorhergehendes Erregungsstadium gesehen zu haben, mit Ausnahme der Katzen, bei denen dasselbe auf Rechnung der Respirations- und Circulationsstörungen zu setzen sein soll. Die Lähmung der Centren schreitet vom Gehirn auf das Rückenmark fort, wie deutlich aus den Versuchen am Frosch hervorgeht. Bei bald nach der Vergiftung vorgenommener Decapitation bestehen nämlich am Rumpfe noch die coordinirten Reflexbewegungen fort; erfolgt die Enthauptung später, so fehlen sie. Die Reflexe sind, wie auch das Bewusstsein, fast bis zum Tode erhalten. Der Lidreflex unsrer Tauben erlosch erst während der letzten Athemzüge. Auf die integrity of the mental faculties wies schon Christison in der Schilderung seines heroischen Selbstversuches hin. Dagegen ist die Empfindungsphäre frühzeitig gelähmt und bleibt es lange, auch wenn das Thier sich wieder erholt. In seinen Wirkungen auf die Sekretionsorgane ähnelt das Physostigmin dem Pilocarpin und Muscarin. Von allen Schleimhäuten, ebenso von den grossen Drüsen, wird reichlich secernirt; die Stühle sind diarrhoisch, der Speichel ist zähflüssig. Die Eliminirung erfolgt in der Galle und dem Speichel; brachten wir in ein Auge einer Versuchstaube etwas von dem letzteren, so war die Myose auf dieser Seite eine hochgradigere, wie auf der anderen, wo nur die Wirkung des im Blute circulirenden Giftes zur Geltung gelangte.

Der Umstand, dass, mit Ausnahme derjenigen von Martin und Damourette an Sperling und Rothkehlchen, bisher keine Versuche mit Physostigmin an Vögeln vorgenommen sind, rechtfertigte es, die Einwirkung des Giftes auf solche zum Thema eines genaueren Studiums zu machen.

Ich danke meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Falek die Erlaubniss zur Theilnahme an einer Reihe von Versuchen, die unter Benutzung des Merck'schen Salicylates an einer Reihe von Tauben vorgenommen wurden. Es leitete uns dabei nicht so sehr das Bestreben, die Einwirkung auf Muskel- und Nervensystem zu beobachten, denn darüber ist zur genüge gearbeitet worden, sondern vielmehr der Wunsch, die minimal-letalen und toxischen Dosen möglichst genau festzustellen und damit eine bisher nicht gelöste Frage fördern zu helfen. Wir injicirten den

in Wasser gelösten Stoff unter die Haut der Brust, nachdem wir durch Lockerung mit der Sonde eine möglichst ausgiebige Resorptionsfläche geschaffen hatten.

Die wichtigsten Ergebnisse führe ich zunächst hier, tabellarisch angeordnet, vor.

No. der Versuche.	Körpergewicht in g	Dosis in mg	Relativedosis in mg	Bemerkungen.
1	364	1,000	2,747	Krampf. Tod nach 6 m.
2	363	0,7	1,928	» Speichelfluss. Tod nach 7½ m.
3	269	0,275	1,022	» » 18¾ m.
4	315	0,25	0,793	» » Erbrechen n. 8 m. Tod n. 26 m.
5	318	0,225	0,708	» » 63 m.
6	355	0,24	0,676	» » 60½ m.
7	363	0,2375	0,654	
8	322	0,2	0,621	
9	271	0,1625	0,6	Erbrechen n. 55 m.
10	367	0,2	0,545	Tod n. 48½ m.
11	313	0,1625	0,519	Speichelfluss. Erbrechen n. 88 m.
12	347	0,1625	0,468	erschwerte Athmung, Myose.
13	354	0,1375	0,388	erschwerte Athmung, Thränenfluss.
14	286	0,1	0,353	erschwerte Athmung, Myose.
15	335	0,1	0,3	Erbrechen n. 20 m. Myosc.
16	333	0,0875	0,263	
17	311	0,0625	0,20	Keine Symptome.
18	340	0,0375	0,1103	

Zur Illustration der bei unsren Thieren beobachteten Erscheinungen glaube ich hier zunächst einige der Protokolle in kurzem Auszuge vorführen zu müssen.

1. Versuch.

364 g schwere Taube.

9 h 40 m Einspritzung von 1 mg Physostigminsaliicylat.

43½ m Krallenkrampf; das Thier fällt auf die Brust.

44½ m die Athmung wird langsam und erfolgt mit Schnabelöffnen; starke fibrilläre Zuckungen des ganzen Körpers, besonders der Fittiche.

45 $\frac{1}{2}$ m Opisthotonus. Pupillen sind weit.
46 m Tod.

5. Versuch.

318 g schwere Taube.

- 10 h 28 m Einspritzung von 0,225 mg Physostigminsalicylat.
31 m 12 Athemzüge in 15 Sec.
33 m Thränenfluss.
34 m Krampf der Krallenflexoren.
35 m beginnende dyspnoische Athmung. Zittern.
36 $\frac{1}{4}$ m 6 Athemzüge in 15 Sec.
40 m stärkere fibrilläre Zuckungen.
45 m Pupillen eng. Aus dem Schnabel fliesst Speichel hervor.
52 m 6 Athemzüge in 15 Sec. mit Schnabelöffnen.
11 h — m 7 „ „ 30 „ Pupillen sehr eng.
10 m 8 „ „ 60 „ sehr erschwert.
10 $\frac{1}{4}$ m dyspnoische Krämpfe.
12 m desgleichen.
25 m stärkerer Speichelfluss.
29 m krampfhaft Zuckungen.
30 m starke Krämpfe, hörbare dyspnoische Athmung mit
weitem Aufreissen des Schnabels.
30 $\frac{1}{2}$ m Pupillen sind weit.
31 m Tod.

13. Versuch.

354 g schwere Taube.

- 9 h 56 m Einspritzung von 0,1375 mg Physostigminsalicylat.
10 h 8 m 12 Athemzüge in 15 Sec.; sehr unregelmässig.
12 m Beine gespreizt, Flügel herabhängend.
13 m beginnender Speichelfluss.
16 m krampfhaftes Zittern und hörbare Athmung.
22 m flüssige Entleerungen.
26 m Urese, Thränenfluss.
30 m 6 Athemzüge in 15 Sec. erschwert und mit Oeffnen
des Schnabels. Das Thier ruht mit der Brust auf.
11 h 10 m der Speichelfluss hat abgenommen.
40 m das Thier ist gegen äussere Reize ganz unempfindlich,
in abnorme Posituren gebracht, zeigt es kein Wider-
streben.



11 h 55 m der Speichelfluss hat aufgehört.

12 h 50 m 9 Athemzüge in 15 Sec.

Das Thier ist als fast vollständig wiederhergestellt zu betrachten.

Wie schon aus der Tabelle einleuchtet, waren unsre Bemühungen vorzugsweise darauf gerichtet, die Wirkungsweise unseres Präparates quantitativ festzustellen und dabei verschiedenen stärker hervortretenden Symptomen Beachtung zu schenken. Schon durch relativ kleine Giftnengen wird bei den Tauben die Speichelsekretion vermehrt und mit Steigerung der Dosis zu einer bedeutenden Höhe gebracht. Auffallend war, dass im Verlaufe verschiedener Versuche diese Erscheinung nach und nach herabging, ja fast erlosch, um dann plötzlich in verstärktem Maasse wieder hervorzutreten.

Wurden, wie es in dem ersten Versuche geschah, übergrosse Dosen gegeben, und trat infolge dessen Krampf und tödtlicher Ausgang in sehr kurzer Zeit ein, so blieb die Wirkung auf die Speicheldrüsen vollkommen aus. Die geringste, noch gesteigerte Salivation erregende Dosis betrug ca. 40 % der minimal-letalen Gabe. Wurde die Menge um ein geringes erhöht, so konnte von uns als zweites Symptom eine ausgesprochene Verengerung der Pupille — zuerst nach circa 45 % der minimal-letalen Gabe — nachgewiesen werden, eine Wirkung, die bei einzelnen unsrer Thiere lange Zeit andauerte und bei Anwendung grösserer Gaben erst kurz vor dem Tode der Mydriasis wich. Die letztere ist natürlich als eine Folge der Reizung des Centrum ciliospinale durch das mehr und mehr in der Dyspnoe mit Kohlensäure überladene Blut aufzufassen.

Die Dosen von circa 58 % an bewirkten bei unsren Thieren zunächst lebhaftes Unruhe, Thränenfluss, dann Lähmungserscheinungen der Muskulatur, welche besonders an dem Herabhängen der Flügel bemerklich waren. Bei diesen Thieren wurde ganz besonders auch eine Herabsetzung der Empfindlichkeit wahrgenommen. Selbst starke Reize waren nicht imstande, die Thiere zu bewegen, sich denselben zu entziehen. In den für sie unbequemsten Positionen konnte man sie mit grosser Leichtigkeit, ohne ein Widerstreben zu finden, lange Zeit festhalten. Sie erwehrten sich selbst dann nicht einer solchen Beeinflussung, wenn die ohnehin schon erschwerte Athmung durch

Herabdrücken des Thorax gegen den Boden noch mühevoller gemacht wurde. Wurde $\frac{3}{4}$ der minimal-letalen Dosis eingeführt, so wurde das Thier schon bald nach der Vergiftung von schwach krampfartigen Affectionen und Muskelschwirren befallen, was vielleicht mit der erschwerten dyspnoischen Athmung in Zusammenhang zu bringen ist. Stärkeres Zittern und Beben des Körpers konnte sich öfters wiederholen, jedoch wurden die Thiere völlig wieder hergestellt. Erreichte die applicirte Menge etwa 90 % der minimal-letalen Dosis, so kam es zu ausgesprochenen Krämpfen, bei denen das Thier auf Bauch und Brust auflag und die Beine starr nach hinten gestreckt hielt.

Als minimal-letale Dosis haben wir auf Grund unsrer Versuche die Menge von 0,676 mg Physostigminsalicylat, entsprechend 0,45 mg Physostigmin, für 1000 g Körpergewicht anzusehen. Dieser Annahme scheint das Ergebniss des zehnten Versuchs zu widersprechen; wurde doch diesem Thiere nur 0,545 mg des Salzes eingeführt, deren Wirkung es bereits erlag. Zur Erklärung dieser Thatsache haben wir anzuführen, dass dieser Versuch einer der zuerst von uns angestellten war, bei welchem dem eintretenden Speichelfluss noch nicht die nothwendige Beachtung, rücksichtlich des durch ihn bewirkten mechanischen Glottisverschlusses, geschenkt wurde. Der infolge der Physostigminwirkung abgesonderte Speichel zeichnet sich durch hohen Mucingehalt und demgemäss durch grosse Zähigkeit aus. Er erfüllt sehr bald alle Mund- und Rachenheile und bildet so für diese Thiere ein sehr starkes Athmungshinderniss. Es muss dies um so eher zur Suffocation führen, da auch die Glottis mucosa infolge der gesteigerten secretorischen Thätigkeit ihrer Schleimdrüsen schon an sich eine Schwellung erfährt.

Wir haben infolge dessen bei den meisten unsrer Thiere die sorgfältige Entfernung der abgesonderten Speichelmassen vorgenommen, nachdem wir aus dem Tode der zehnten Taube gesehen hatten, dass dieses Thier infolge der Speichelanhäufung erstickt war. Die Beobachtung ergab nun, dass Dosen von 0,6 bis 0,65 mg nicht zum Tode führten.

Ich möchte nicht schliessen, ohne meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Falck für seine gütige Unterstützung bei Abfassung dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

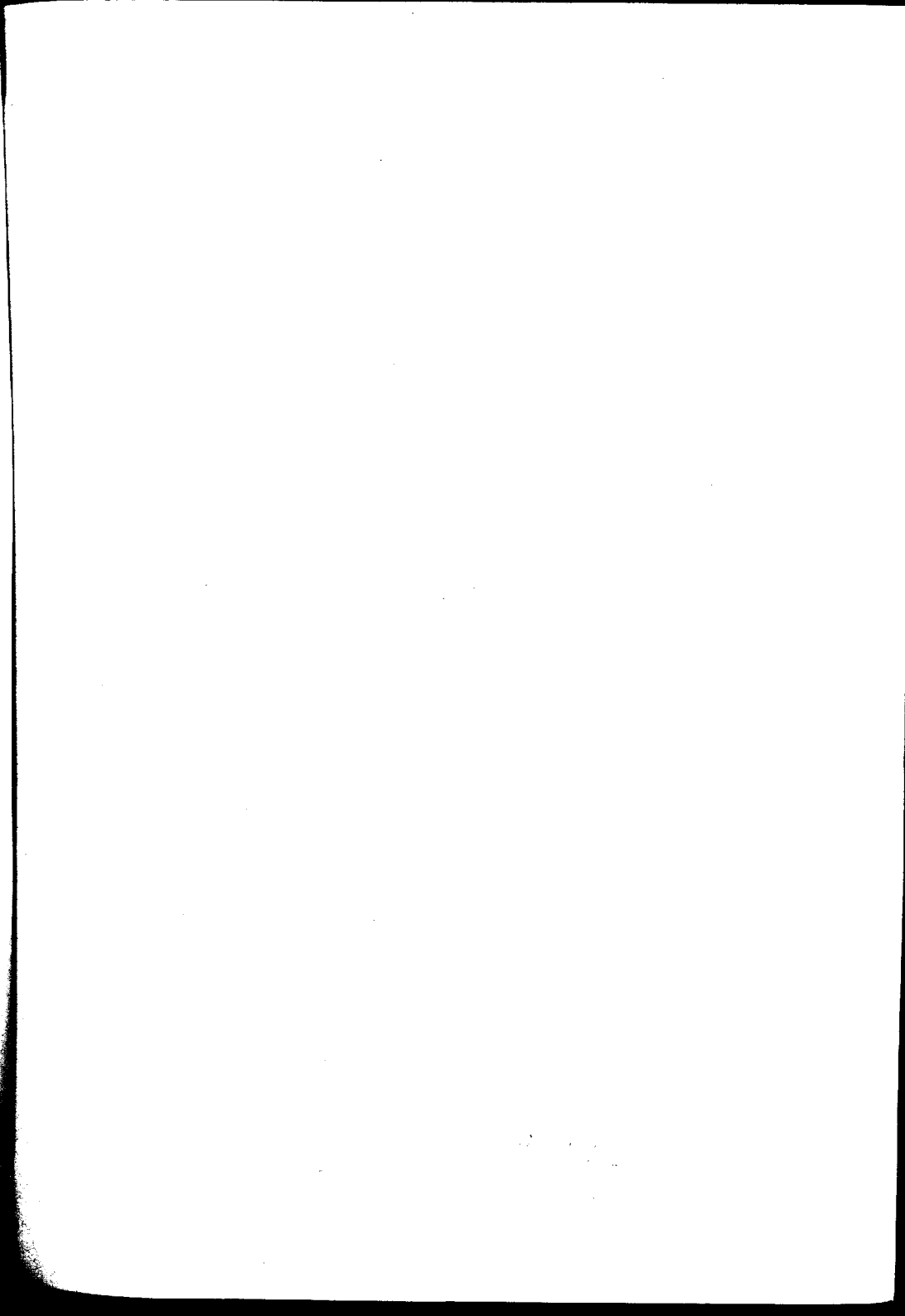
Thesen.

1. Eine anderweitige therapeutische Verwendung des Physostigmin, als diejenige in der Ophthalmiatrie, ist nicht statthaft.
2. Das Verhalten der modernen Gesellschaft gegen luisch Erkrankte ist als Haupthinderniss einer erfolgreichen Bekämpfung der Syphilis anzusehen.
3. Das Kurfuscherthum unserer Zeit findet seine Hauptstütze in dem Mangel genügender naturwissenschaftlicher Allgemeinbildung.

Vita.

Geboren wurde ich, Adolf Dannemann, evangelischer Confession, am 17. März 1867 zu Bremen als jüngster Sohn des verstorbenen Capitains Adolf Dannemann. Nach Vorbereitung auf einer privaten Elementarschule besuchte ich bis Ostern 1875 die Hauptschule zu Bremen, dann, infolge Wohnungswechsels meiner Eltern, die Realschule zu Bremerhafen und das Progymnasium zu Geestemünde. Von Ostern 1881 bis ebendahin 1885 war ich Schüler des Gymnasiums zu Bremen, woselbst ich das Abiturientenexamen ablegte. Ich widmete mich dann zu Heidelberg, Berlin und wieder Heidelberg dem Studium der Geschichte und Litteratur, trat dann 1886 im Herbst zur medicinischen Facultät über und besuchte wechselnd die Universitäten Kiel und Erlangen. Das Physikum bestand ich am 27. Juli 1888 zu Erlangen, vollendete das ärztliche Staatsexamen am 3. März 1891 hierselbst und unterzog mich dem Examen rigorosum am 9. März dieses Jahres.





2086