



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur
Kenntnis der Wirkung des Cocains.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Fakultät zu Kiel
vorgelegt von

Richard Snell,
approb. Arzt aus Hildesheim.

Opponenten:
Herr Drd. F. Krückel, approb. Arzt,
Herr H. Crote, cand. med.



Kiel.

Druck von Schmidt & Klaunig.
1891.



Nr. 61.

Rectoratsjahr 1890/91.

Referent **Hensen.**

Imprimatur **Hensen,**

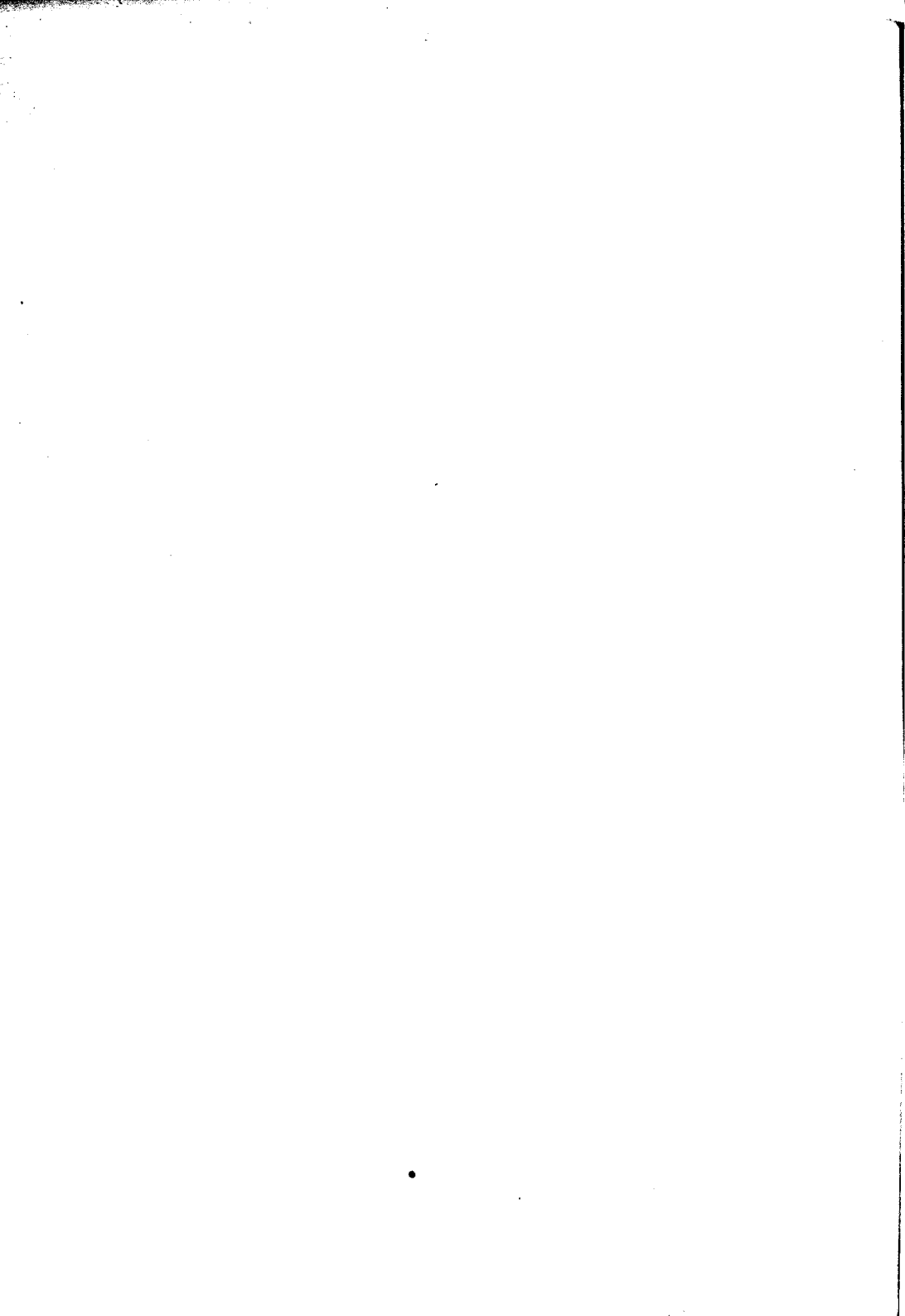
Dekan.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

vom

Verfasser.



Als ich mich um das Thema einer Doctorarbeit an meinen verehrten Lehrer, Herrn Professor Falck wandte, machte mich derselbe darauf aufmerksam, dass in den Angaben über die Wirkung des Cocains sich zahlreiche Widersprüche fänden, deren Aufklärung auf experimentellem Wege wünschenswerth sei. Da das Cocain zu den am meisten benutzten Arzneien zählt, so folgte ich um so lieber der Aufforderung, an den bereits begonnenen Untersuchungen Teil zu nehmen.

Es erscheint zweckmässig, bevor ich auf die Ergebnisse der Versuche eingehe, zunächst über den Stand unserer Kenntnisse der Cocainwirkung zu berichten.

Das Cocain wurde im Jahre 1860 von Niemann zuerst dargestellt. Kurz darauf machte es Schroff zum Gegenstand einer Experimentaluntersuchung, auf Grund deren er die Pflanzenbase für ein reines Narkoticum erklärte. Später wurde am eingehendsten die Wirkung des Cocains von v. Anrep analysirt. Die von diesem bereits nachgewiesene Localanästhesie, welche man durch das Cocain hervorrufen kann, fand anfangs nicht die verdiente Beachtung, ja sie musste gewissermassen von neuem entdeckt werden. Dies geschah im September 1884. Von diesem Zeitpunkt ab ist das Cocain mehrfach Gegenstand der Untersuchung gewesen, deren Hauptergebnisse ich auf den folgenden Seiten kurz angeben werde.

Wie die interessanten Schilderungen Tschudi's und anderer Reisender dartun, wurden schon von den Ureinwohnern Perus die Blätter des Cocastrauches genau so, als fast unentbehrliches Genussmittel gebraucht, wie es heutzutage noch der Besucher der betreffenden Länderstrecken beobachten kann. Man schätzt dort dies „göttliche Kraut, welches den Hungrigen sättigt, dem

Müden und Erschöpften neue Kräfte verleiht und den Unglücklichen seinen Kummer vergessen macht“ (v. Bibra) unter Umständen höher als die Nahrungsstoffe. Auch sind die Arbeiter, wie zuverlässige Berichterstatter mitteilen, nach dem Cocagenuss im Stande, ohne Ermüdung die schwersten Arbeiten zu vollbringen.

Diese Angaben veranlassten Aschenbrand und andere Beobachter, das Cocain als Sparmittel zu prüfen. Während dem genannten Militärarzt das Cocain bei maroden Soldaten ausgezeichnete Dienste leistete, Fleischer nachwies, dass während der Cocainwirkung die Ausscheidung des Harnstoffs bedeutend herabgedrückt wird, konnte Anrep beim hungernden Kaninchen eine den Tod verzögernde Wirkung nicht nachweisen.

Aufklärung dieser Widersprüche hat eine neuere Untersuchung von Ugolino Mosso gebracht, wonach das Cocain nicht im eigentlichen Sinn als Sparmittel angesehen werden kann, trotzdem aber die Einwirkung dieser Substanz auf die Körpermuskeln für die Arbeiter von allergrösster Wichtigkeit ist.

Er fand durch Versuche, die er an sich selbst, ferner an Hunden und Fröschen vornahm, dass Cocain zwar in grossen Dosen herabsetzend und lähmend auf die Muskelkraft einwirkt, dass dagegen kleine Gaben, etwa 0,1 g auf einmal eingenommen, die Muskeln befähigen, eine grössere Arbeit zu leisten als unter normalen Bedingungen. Besonders stark ist die Einwirkung auf den ermüdeten Muskel, den es zu höheren Anstrengungen befähigt, als er ausgeruht zu leisten vermochte, und auf die Muskulatur von Menschen, die gefastet haben. In letzterem Falle nimmt die mechanische Arbeit, die während des Fastens geleistet wird, nach der Einnahme von mässigen Gaben Cocain um das Doppelte zu. Das Cocain übt also einen erheblichen Einfluss auf „die Wiederherstellung der normalen Contractionsbedingungen des ermüdeten Muskels aus“ (Mosso).

Diese Wirkung des Cocains auf die Muskeln hat Baldi durch eine Anregung der motorischen Nervenzellen zu erklären gesucht. Wenn diese Annahme nun auch nach den Untersuchungen Mossos nicht ganz richtig zu sein scheint, so tritt doch bei der Cocainwirkung der Einfluss auf das Nervensystem sehr hervor. Direct auf gemischte Nerven applicirt, beeinträchtigt es sowohl die Leitungsfähigkeit der sensibeln als auch der mo-

torischen Fasern. Auch bei der Injection oder bei der Einnahme grösserer Dosen sollte Cocain lähmend auf die sensibeln Nerven wirken, man bezeichnete es daher als „sensitive Curare“. Doch geht aus den neusten Untersuchungen Mossos hervor, dass die sensibeln Nerven selbst noch in einem Stadium der Cocainvergiftung functioniren, in dem die Tiere, wenn man nicht die künstliche Respiration unterhielte, wegen des Aufhörens der Atmung erstickt wären. Die Leitungsfähigkeit der motorischen Nerven scheint durch die Einverleibung des Cocains nicht beeinflusst zu werden.

Mosso wies ferner nach, dass Cocain in hohen Dosen das Rückenmark paralyisirt, während die motorischen und sensibeln Nerven noch intact sind.

Auf den gesammten Circulationsapparat und seine Centren hat das Cocain einen mächtigen Einfluss. Kleine Dosen wirken stark erregend auf das vasomotorische Centrum ein: in Folge dessen beobachtet man starkes Ansteigen des Blutdrucks, eine Wirkung, welche nach weiteren Cocaininjectionen in das Gegenteil umschlägt. Bei derartigen Versuchen wurde von Anrep gefunden, dass mittlere Cocaingaben den Herzhemmungsnerven lähmen, wodurch sich die eintretende Pulsbeschleunigung erklären lässt. Dagegen wies Mosso nach, dass Cocain wohl den Vagus weniger empfindlich macht, dass aber dieser Zustand nicht lange andauert und eine völlige Paralyse des Vagus nie eintritt.

Die Blutdrucksteigerung wird auch dann durch das Cocain hervorgerufen, wenn bei Beginn des Versuchs dem Tiere das Rückenmark hoch durchschnitten wurde. Durch besondere Untersuchungen wurde diese Wirkung dahin aufgeklärt, dass Cocain nicht allein central auf die Gefässcentren, sondern auch peripher auf die in der Gefässwand vorhandenen Ganglien erregend einwirkt und so eine Verengerung des gesammten Gefässsystems hervorbringt. Auch hier wird durch eine Summation von Cocaingaben das Gegenteil bedingt.

Diese Wirkung auf die Gefässweite tritt auch ein, wenn das Cocain local applicirt wird: Gefässcontraction mit eventuell nachfolgender Dilatation ist die Folge.

Versuche von Mosso an dem isolirten Froschherzen ergaben, dass schon sehr kleine Cocainmengen ($\frac{1}{10}$ mg) dem durch-

geleiteten Blut hinzugefügt, genügen, um die charakteristische Wirkung hervortreten zu lassen. Das Cocain zeigt sich dann als kräftiges, Herz erregendes Mittel. Die Wirkung dauert noch einige Zeit an, wenn das Durchfliessen von vergiftetem Blut aufgehört hat. Etwas grössere Dosen wirken verlangsamt und führen schliesslich zum Stillstand, eine Wirkung, die durch Durchspülen unvergifteten Bluts wieder beseitigt, durch neue Giftlösung wieder hervorgerufen werden kann, u. s. w. Dies deutet darauf hin, dass die durchströmende Cocainmenge nicht auf die Muskulatur, sondern auf den Nervenapparat des Herzens einwirkt.

Ähnlich wie auf die Circulation wirkt das Cocain auf die Atmung. Alle Experimentatoren stimmen darin überein, dass Cocain die Atmung beschleunigt und dass durch grosse, tödtliche Gaben später Verlangsamung und Atemstillstand herbeigeführt wird. Mosso hat dies alles genauer festgestellt und kommt zu dem Resultat, dass in dem Stadium der beschleunigten Atmung die aufgenommene Luftmenge etwa die gleiche wie vorher bleibt, während sie in dem folgenden Stadium der Verlangsamung zunimmt. Nach starken Gaben wird die Atmung unregelmässig, bald tritt ein Stillstand des Zwerchfells, bald des Brustkorbs ein; dies alles ist die Folge einer Wirkung auf das Atmungscentrum.

Verschiedentlich hat man im Verlauf der Cocainwirkung die Körpertemperatur beachtet; leider sind die Angaben der Autoren in diesem Punkt nicht ganz übereinstimmend. v. Anrep gibt an, dass Cocain bei Warmblütern die Temperatur um $\frac{1}{2}$ bis 1° C. herabsetzt, dass auf dieses Sinken nach Eintritt der Krämpfe ein Ansteigen folgt. Dem gegenüber hat Mosso durch zahlreiche, in der verschiedensten Weise modificirte Versuche wohl über allen Zweifel sicher gestellt, dass Cocain „unter allen jetzt bekannten Substanzen diejenige ist, welche am raschsten und im grössten Maasse die Körpertemperatur erhöht.“

Diese Wirkung konnte bei Kalt- und Warmblütern nachgewiesen werden, sie war selbst dann vorhanden, wenn man das Rückenmark hoch durchschnitten hatte. Sie blieb dagegen aus, wenn man vor der Cocaindarreichung das Thier durch Chloralhydrat in Schlaf versetzt hatte.

Auf Grund anderer ebenfalls von Mosso ausgeführter Arbeiten muss man die ebenerwähnten Ergebnisse dahin deuten, dass Cocain erregend auf die Wärmecentren einwirkt und dadurch die Steigerung der Körpertemperatur zu Stande kommt.

Aber nicht allein diese Centren werden durch die Cocainwirkung erregt, sondern es treten auch Krämpfe auf, die durch Reizung des Centralnervensystems hervorgebracht werden. Mosso bezeichnet geradezu die Erzeugung von Krämpfen bei Warmblütern als die charakteristische Wirkung des Cocains. Anrep wies nun nach, dass nach Durchschneidung des Rückenmarks an der Grenze der Medulla oblongata durch Cocain keine Krämpfe mehr hervorzurufen sind und die bereits vorhandenen sofort aufhören. Dagegen trat dann eine Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor. Mosso vervollständigte durch seine Untersuchungen diese Angaben dahin, „dass bei der Cocainwirkung das Rückenmark für sich allein starke Muskelcontractionen hervorrufen kann, welche den durch das Cocain beim unverletzten Tier erzeugten Krampfanfällen gleichen.“ In Betreff der nicht vom Rückenmark ausgehenden Krämpfe gibt dann Feinberg nach Untersuchungen an Hunden und Kaninchen an, dass sie „durch vasomotorischen Krampf und Anämie der Gehirnrinde zu Stande kommen.“

Der gleiche Autor hat eingehender die bei kleinen Dosen eintretenden Coordinationsstörungen untersucht, auf die er zuerst aufmerksam machte. Er führte sie „auf die centrale oder periphere Leitungsunterbrechung zurück, welche das Cocain in den sensibelen Nerven hervorruft“. Als Wirkung grösserer Dosen bei Hunden gibt er anfängliche „Erregung aller Sinnesorgane mit nachfolgender Depression, die zu Verlust der visuellen, akustischen Erinnerungsbilder und Bewegungsvorstellungen Anlass gibt“ an.

Die im Vorstehenden besprochenen Wirkungen des Cocains sind grösstenteils durch Versuche festgestellt, zu welchen Kaltblüter und Säugetiere sowie der Mensch gedient haben. Vögel sind, soweit ich die Litteratur einsehen konnte, zu derartigen Versuchen nur in beschränktem Maasse herangezogen worden.

v. Anrep benutzte 4 Tauben. Er giebt an, dass diese Tiere gegen Cocain viel widerstandsfähiger seien als Hunde und Katzen, dass Dosen von 0,09 g pro kg zwar starke Vergiftung, nicht

aber den Tod hervorrufen. Bald nach der Einspritzung trete ein Aufregungsstadium ein, die Atmung werde verlangsamt und mit Beschwerde vollzogen, das Tier wackle und der Kopf mache Pendelbewegungen. Es folgen Rollkrämpfe, nach denen die Taube zu Boden stürzt, es stellen sich starke Zuckungen in den Füßen und Opisthotonus ein. Nach längerer Zeit erhole sich das Tier wieder und nach $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden seien alle Vergiftungserscheinungen verschwunden.

Auch Mosso hat zu seinen Versuchen einige Tauben herangezogen. Er giebt nur an, dass Cocaingaben, welche bei Hunden tödlich wirken würden, bei jenen Tieren wirkungslos bleiben, dass 0,02 bis 0,04 g pro kg, in die Brustmuskulatur eingespritzt, nur Störungen der Coordination der Bewegungen hervorrufen, dass nach 0,06 g sich die Tiere nach kurzer Zeit wieder erholen, dass 0,08 bis 0,1 g tödliche Gaben seien.

Es erschien wünschenswert eine grössere Zahl von Versuchen an Tauben auszuführen, um darüber Klarheit zu erhalten, ob — im Gegensatz zu der Wirkung auf Säugetiere und Menschen — die Wirkung auf die Atmung in der Tat als eine verlangsamende angesprochen werden müsse. Gleichzeitig kam es uns darauf an, die Wirkung verschiedener Cocaingaben selbst zu sehen, die tödliche Dosis genauer festzustellen.

Cocainhydrochlorat aus der chemischen Fabrik von Merck in Darmstadt diene zu diesen Versuchen. Die abgewogene Salzmenge wurde in Wasser gelöst unter die Haut der Brust dem Tier eingespritzt.

Ich gebe hier zunächst eine tabellarische Übersicht.

Nr. der Versuche	Körpergewicht in g		Dosis in mg	Relativedosis in mg berechnet auf		Bemerkungen
	a	b		a	b	
1	347	286	50	144	175	tot nach 14 $\frac{1}{2}$ m
2	341	325	40	117	123	" " 16 m
3	254	229	25,4	100	111	" " 21 m
4	325	312	30	92,3	96,1	" " 11 $\frac{3}{4}$ m
5	337	312	29,6	87,8	94,9	" " 16 $\frac{3}{4}$ m
6	357	—	30	84	—	sehr starke Wirkung, Erholung nach 31 $\frac{1}{2}$ h
7	245	—	10	40,8	—	starke Wirkung, Erbrechen nach 55 m
8	282	254	10	35,4	39,4	schwache Wirkung, erstes Erbrechen nach 56 m, mehr als 4 mal Erbr. in ca. 1
9	363	360	12,5	34,4	34,7	schwache Wirkung, erstes Erbrechen nach 12 m, 5 mal in ca. 90 m
10	368	—	11,5	31,2	—	sehr schwache Wirkung
11	409	368	12	29,4	32,6	schwache Wirkung, erstes Erbrechen nach 4 m, 11 mal in 92 m
12	340	—	10	29,4	—	schwache Wirkung, Erbrechen nach 160 m
13	339	310	10	29	32,2	stärkere Wirkung, erstes Erbrechen nach 12 m, 17 mal in 2 h
14	313	282	9	28,8	31,9	stärkere Wirkung, erstes Erbrechen nach 79 m, 18 mal in 68 m
15	311	305	9	28,9	29,5	schwache Wirkung, erstes Erbrechen nach 96 m, 4 mal in 33 m
16	246	—	6	24,3	—	schwache Wirkung, erstes Erbrechen nach 14 $\frac{1}{2}$ m, 4 mal in 56 m
17	310	—	6	19,4	—	käusset schwache Wirkung
18	353	—	5	14,2	—	keine Wirkung

aber den Tod hervorrufen. Bald nach der Einspritzung trete ein Aufregungsstadium ein, die Atmung werde verlangsamt und mit Beschwerde vollzogen, das Tier wackle und der Kopf mache Pendelbewegungen. Es folgen Rollkrämpfe, nach denen die Taube zu Boden stürzt, es stellen sich starke Zuckungen in den Füßen und Opisthotonus ein. Nach längerer Zeit erhole sich das Tier wieder und nach $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden seien alle Vergiftungserscheinungen verschwunden.

Auch Mosso hat zu seinen Versuchen einige Tauben herangezogen. Er giebt nur an, dass Cocaingaben, welche bei Hunden tödlich wirken würden, bei jenen Tieren wirkungslos bleiben, dass 0,02 bis 0,04 g pro kg, in die Brustmuskulatur eingespritzt, nur Störungen der Coordination der Bewegungen hervorrufen, dass nach 0,06 g sich die Tiere nach kurzer Zeit wieder erholen, dass 0,08 bis 0,1 g tödtliche Gaben seien.

Es erschien wünschenswert eine grössere Zahl von Versuchen an Tauben auszuführen, um darüber Klarheit zu erhalten, ob — im Gegensatz zu der Wirkung auf Säugetiere und Menschen — die Wirkung auf die Atmung in der Tat als eine verlangsamende angesprochen werden müsse. Gleichzeitig kam es uns darauf an, die Wirkung verschiedener Cocaingaben selbst zu sehen, die tödtliche Dosis genauer festzustellen.

Cocainhydrochlorat aus der chemischen Fabrik von Merck in Darmstadt diene zu diesen Versuchen. Die abgewogene Salzmenge wurde in Wasser gelöst unter die Haut der Brust dem Tier eingespritzt.

Ich gebe hier zunächst eine tabellarische Übersicht.

Nr. der Versuche	Körpergewicht in g		Dosis in mg	Relativedosis in mg berechnet auf		Bemerkungen
	a	b		a	b	
1	347	286	50	144	175	tot nach 14 $\frac{1}{2}$ m
2	341	325	40	117	123	" " 16 m
3	254	229	25,4	100	111	" " 21 m
4	325	312	30	92,3	96,1	" " 11 $\frac{3}{4}$ m
5	337	312	29,6	87,8	94,9	" " 16 $\frac{3}{4}$ m
6	357	—	30	84	—	sehr starke Wirkung, Erholung nach 3 $\frac{1}{2}$ h
7	245	—	10	40,8	—	starke Wirkung, Erbrechen nach 55 m
8	282	254	10	35,4	39,4	schwache Wirkung, erstes Erbrechen nach 56 m, mehr als 4 mal Erbr. in ca. 1
9	363	360	12,5	34,4	34,7	schwache Wirkung, erstes Erbrechen nach 12 m, 5 mal in ca. 90 m
10	368	—	11,5	31,2	—	sehr schwache Wirkung
11	409	368	12	29,4	32,6	schwache Wirkung, erstes Erbrechen nach 4 m, 11 mal in 92 m
12	340	—	10	29,4	—	schwache Wirkung, Erbrechen nach 160 m
13	339	310	10	29	32,2	stärkere Wirkung, erstes Erbrechen nach 12 m, 17 mal in 2 h
14	313	282	9	28,8	31,9	stärkere Wirkung, erstes Erbrechen nach 79 m, 18 mal in 68 m
15	311	305	9	28,9	29,5	schwache Wirkung, erstes Erbrechen nach 96 m, 4 mal in 33 m
16	246	—	6	24,3	—	schwache Wirkung, erstes Erbrechen nach 14 $\frac{1}{2}$ m, 4 mal in 56 m
17	310	—	6	19,4	—	äußerst schwache Wirkung
18	353	—	5	14,2	—	keine Wirkung

Die zu den Versuchen benutzten Tauben entleerten, wie aus der Tabelle ersichtlich, zum Teil in umfangreicher Weise während der Cocainwirkung den Kropfinhalt. Es schien von Interesse, die Grösse dieser Entleerungen gewichtsmässig festzustellen und das so reducirte Körpergewicht mit der Giftmenge zu vergleichen. Dem entsprechend wurde nach dem Tode der betreffenden Tiere der Kropfinhalt genau bestimmt und das „Reingewicht“ berechnet. Die so erhaltenen Körpergewichte sind unter b in der zweiten Spalte der Tabelle verzeichnet, die auf diese Gewichte bezogenen Relativedosen unter b der vierten Spalte.

Wir waren in erster Linie bemüht für unsere Tiere die tödtliche Dose festzustellen. Die ersten 6 Versuche dienten diesem Zweck. Wie ersichtlich, führte die Relativmenge von 87,8 mg in kurzer Zeit zum Tode, während 84 mg wohl sehr starke Vergiftung, nicht aber den Tod des Tieres bedingten. Aus diesen beiden Werten würde ideal als minimal letale Dosis die Grösse von 86 mg sich ableiten.

Ich glaube darauf hinweisen zu müssen, dass dies Ergebnis mit dem, welches Anrep über seine 4 Versuche angibt, nicht im Einklang steht, da dieser Autor erklärt, dass 90 mg pro kg nicht letal wirken. Dieser Unterschied der Dosis ist vielleicht darauf zurückzuführen, dass Anrep die Giftlösung seinen Tieren nicht unter die Haut spritzte, sondern in anderer Weise beibrachte. Leider gibt er in seiner Abhandlung darüber nichts an.

Ugolino Mosso hat nur ganz kurze Angaben über die Wirkungsintensität des Cocains Tauben gegenüber gemacht, nach denen 80 bis 100 mg tödtlich waren. Durch unsere Untersuchung ist diese allgemeinere Angabe, wie wir aus obigem sehen, genauer festgestellt.

Bei der Untersuchung zahlreicher Gifte hat es sich ergeben, dass es durchaus nicht zweckmässig ist, bei den Tierversuchen sehr grosse Dosen zu benutzen, welche den Tod schnell herbeiführen, dass man vielmehr die Wirkung der betreffenden Stoffe genauer und besser hervortreten sieht, wenn kleinste Mengen angewendet werden. Mit Rücksicht auf diese oft gemachte Erfahrung haben wir uns bemüht, für unsere Versuchstiere die-

jenigen Giftmengen festzustellen, durch welche typische resp. eben sichtbare Wirkungen hervorgerufen werden können.

Aus dem Inhalt der Tabelle geht hervor, dass die ersten Störungen im Befinden der Taube durch eine Relativmenge von 20 mg hervorgerufen wurden, dass dem gegenüber die Wirkung, wenn man so sagen darf, am schönsten hervortritt, sich steigert und schwindet, wenn 30 bis 40 mg pro kg unter die Haut des Tieres gebracht werden.

Bevor wir auf die Wirkungen selbst eingehen, erscheint es zweckmässig, hier einige der aufgenommenen Versuchsprotokolle mitzuteilen.

1. Versuch.

Eine 347 g schwere Taube, welche 8 bis 9 mal in 15' atmete, erhält

10^h 36^m 50 mg Cocain.

38^m 15 Atm. in 15". Das Tier wälzt sich im Käfig herum, vorzugsweise nach rückwärts sich überschlagend (Rollbewegung) und bleibt schliesslich mit ausgebreiteten Flügeln auf dem Rücken liegen.

39^m 23 Atm. in 15".

40^m 24 Atm. in 15".

41^m 29 Atm. in 15".

42^m 44 Atm. in 15".

42½^m 60 Atm. in 15".

43^m Das Atmen wird jetzt sehr verlangsamt und unregelmässig.

45^m 15 Atm. in 15", sehr unregelmässig.

50^m 9 Atm. in 15". Plötzlich allgemeiner Krampf. Atemstillstand und 10^h 50½^m Tod.

5. Versuch.

337 g schwere Taube.

11^h 56^m Einspritzung von 29,6 mg Cocain.

58½^m 18 Atm. in 15". Mit nach hinten gebeugtem Kopf überschlägt sich das Tier mehrfach, in die Hand genommen tritt Ruhe ein.

12^h 0^m 27 Atm. in 15". Flügel ausgebreitet, schwaches Muskelschwirren.



- 12^h 1^m 21 Atm. in 15". Kopf noch immer nach hinten gebeugt, in den Halsmuskeln schwaches Schwirren.
- 2 $\frac{1}{2}$ ^m 36 Atm. in 15".
- 3^m 42 Atm. in 15".
- 3 $\frac{3}{4}$ ^m 60 Atm in 15". Atm. sehr unregelmässig. Atmungspausen von $\frac{1}{2}$ bis 2" treten häufiger ein. Tier liegt ganz ruhig, Kopf hängt erschlafft herunter. Tier krampffrei.
- 6^m Atmungspausen betragen 2", worauf 4 bis 5 Atmungszüge in 3" folgen.
- 7 $\frac{1}{2}$ ^m 5 Atm. in 2", dann Pausen von 1 bis 2", wechselnd, Atmung erschwert.
- 9 $\frac{3}{4}$ ^m Schwirren der Nackenmuskulatur, Zuckungen des Schwanzes.
- 10 $\frac{1}{2}$ ^m Zuckungen der Beine.
- 12^m Atemstillstand, Krampf der gesamten Muskulatur und
- 12^h 12 $\frac{3}{4}$ ^m Tod.

13. Versuch.

- 11^h 10 $\frac{1}{2}$ ^m Einer 334 g schweren Taube werden 10 mg Cocain eingespritzt.
- 13^m Tier steht mit gespreizten Beinen.
- 14^m 17 Atm. in 15".
- 14 $\frac{1}{2}$ ^m Kopf stark in den Nacken geschlagen, das Tier stützt sich auf den Schwanz, doch fällt es schliesslich flügel-schlagend hintenüber.
- 15 $\frac{1}{2}$ ^m 27 Atm. in 15", laut hörbar, stöhnend.
- 17^m 20 Atm. in 15". Tier treibt mit ausgebreiteten Flügeln balancierend durch den Käfig und fällt schliesslich um.
- 21^m 16 Atm. in 15".
- 22^m Würgebewegungen, Erbrechen.
- 23^m 13 Atm. in 15".
- 24 $\frac{1}{2}$ ^m Tier steht schon sicher auf den Beinen, hält durch geringes Balanciren sich im Gleichgewicht.
- 28^m 17 Atm. in 15". Gleich darauf Erbrechen.
- 29 $\frac{1}{2}$ ^m Drittes Erbrechen.
- 30 $\frac{1}{2}$ ^m Viertes Erbrechen.
- 32^m 33^m 33 $\frac{1}{2}$ ^m erfolgen Würgebewegungen mit Erbrechen.

- 11^h 47^m 49^m 51^m Desgleichen.
 12^h 20^m, 26^m Ebenso.
 1^h 17^m, 18^m, 18½^m, 19^m, 20^m Abermalige Entleerungen des Kropfinhalts.
 3^h 40^m Das Tier hat sich vollkommen erholt.

14. Versuch.

- 10^h 40^m werden einer 312,5 g schweren Taube 9 mg Cocain beigebracht.
 42^m 15 Atm. in 15".
 44^m Balanciren, stützt sich auf den Schwanz, fällt trotzdem rückwärts über.
 45^m Tier treibt sich flatternd durch den Käfig.
 45½^m 33 Atm. in 15". Noch immer starkes Balanciren.
 47^m 27 Atm. in 15". Sitzt jetzt ruhig auf Schwanz und schwach ausgebreitete Flügel gestützt.
 48½^m Umhertreiben, fällt um u. s. w.
 50½^m Das gleiche Verhalten.
 57^m Wieder stärkeres Balanciren, Kopf war bisher meist nach hinten geneigt.
 11^h 4^m Das Tier kann sich leichter im Gleichgewicht halten.
 25^m 14 Atm. in 15".
 40^m 13 Atm. in 15".
 45^m Steht im Allgemeinen gut, Kopfhaltung normal.
 59^m Erbrechen.
 59¼^m Zweites Erbrechen.
 59½^m Drittes Erbrechen.
 59¾^m Viertes Erbrechen.
 12^h 1^m 11 Atm. in 15".
 29½^m, 30^m, 30½^m, 31^m, 31¼^m jedesmal Erbrechen.
 32^m 7½ Atm. in 15".
 37^m, 37½^m, 38^m, 38½^m jedesmal Erbrechen.
 1^h 2½^m, 3^m, 4^m, 5^m, 7½^m jedesmal Erbrechen.
 10^m 6 Atm. in 15". Beobachtungen eingestellt. Das Tier erholt sich wieder.

Das auffallendste Symptom der Cocainwirkung, welches bei grösseren Dosen schon sehr bald hervortritt, ist, wie aus der Lectüre der Versuchsprotokolle hervorgehen dürfte, die Störung

der Körperhaltung, welche Feinberg, Mosso und andere Autoren als Coordinationsstörung deuteten, während v. Anrep, wie oben bereits genauer angegeben, auch das Balanciren der Tiere erwähnt, die Rollkrämpfe aber ganz besonders betont. Bei unsern Versuchen haben wir vorzüglich diesen Punkt beachtet. Beim ruhigen Zusehen kann man in der That leicht verführt werden, die bei der Taube hervortretenden Erscheinungen als Krämpfe zu deuten, fühlt man aber nach oder hält man, wie wir es taten, das Tier dauernd in der Hand, dann sieht man von all den stürmischen Bewegungen so gut wie nichts: die wohl unterstützten Tiere können nicht umfallen, brauchen also auch keine Anstrengungen zu machen, sich im Gleichgewicht zu erhalten. Hin und wieder schlägt ein solches Tier unbedeutend mit den Flügeln, auch ist der Kopf, vielleicht schwach krampfzig (?), nach hinten zurück gebeugt, aber sonst sind die Muskeln in Ruhe. An den leicht der Beobachtung zugänglichen Brustmuskeln war auch nicht die Spur eines Krampfes nachweisbar. Erst bei der Anwendung tödlicher Dosen kommt es zum Schluss als Folge der Atemstörung zu stärkeren Muskelzuckungen, schliesslich zu einem allgemeinen opisthotonusartigen Krampf, der mit dem Tod des Tieres endet.

Auch den Angaben v. Anreps über das Verhalten der Atmung bei der Cocainvergiftung der Tauben können wir nicht völlig beistimmen. Wir haben ganz besonders unser Augenmerk auf die Atmungsverhältnisse gerichtet und, wie aus den mitgetheilten Protokollen ersichtlich, die gleiche Beschleunigung hervortreten sehen, wie sie bei Säugetieren von Anrep, Mosso und andern Autoren angegeben wird. Freilich hängt diese Wirkung ganz besonders von der Höhe der Cocaingabe ab. Tödliche Dosen führen sehr bald nach der Beschleunigung Verlangsamung, unregelmässige, dyspnoische Atmung und Stillstand herbei; nach mittleren Dosen dagegen geht die Atmungszahl bald wieder herunter und man kann, wenn die Beobachtung stundenlang fortgesetzt wird, schliesslich Atmungszahlen nachweisen, die vielleicht unter der für Tauben normalen liegen.

Wir haben somit durch unsere Versuche die Angabe, dass Tauben sich der Cocainwirkung gegenüber anders verhalten als

Säugetiere, widerlegt. Auch bei diesem Tier wirkt das Cocain von vornherein erregend auf das Atmungscentrum

Noch eine andre Wirkung des Cocains fiel uns bei diesen Versuchen auf, welche, soweit mir die Litteratur zugänglich, bisher nicht beachtet, ja kaum beobachtet worden ist: das Erbrechen.

Wir finden in den von anderen Experimentatoren mitgetheilten Versuchen nur ein einziges Mal eine diesbezügliche Bemerkung: Mosso, welcher bei einem seiner Hunde Erbrechen angibt, hat diesem Symptom weiter keine Beachtung geschenkt.

Ich habe mit Rücksicht auf diesen neuen Befund das in Betracht kommende Material in die Tabelle aufgenommen. Wie dort ersichtlich, trat Erbrechen nicht bei allen Tauben ein. Sehr grosse Dosen, die schnell Coordinationsstörungen hervorrufen und zum Tode führen, lassen nichts von Brechbewegungen hervortreten. Aber auch nach der Application mittlerer und kleiner Cocaingaben vergeht kürzere oder längere Zeit, bis die erste Entleerung des Kropfinhalts erfolgt. Offenbar hängt das, wie auch die Beobachtung des Tiers dartut, damit zusammen, dass während der die Coordinationsstörungen bedingenden Wirkung des Cocains Würg- und Brechbewegungen nicht ausgeführt werden können. Erst wenn jene Wirkung im Schwinden begriffen oder völlig geschwunden, dann macht sich die das Atemcentrum erregende Wirkung des Cocains durch Uebergreifen auf das Brechcentrum bemerklich: es tritt Erbrechen ein, welches sich zum Teil mit längern Pausen in der nächsten Zeit noch oft wiederholen kann. Da Atmungs- und Brechcentrum jedenfalls als in inniger Beziehung zu einander stehend angenommen werden müssen, so ist das Hervortreten dieser von uns zuerst beobachteten Cocainwirkung nicht wunderbar. Diese Wirkungen des Cocains werden nach Mittheilungen des Herrn Professor Falck genauer von ihm verfolgt werden.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Falck, für seine Anregung und gütige Unterstützung bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Ich, Richard August Emil Snell, bin am 16. März 1867 als Sohn des Geh. Sanitätsrats Dr. med. Snell in Hildesheim geboren. Michaelis 1876 bezog ich das Königliche Gymnasium Andreanum meiner Vaterstadt, Ostern 1886 verliess ich dasselbe mit dem Zeugnis der Reife. Ich studirte dann in Freiburg, Kiel, Strassburg, Rostock und wieder in Kiel. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1888 zu Kiel, ebendasselbst vollendete ich die ärztliche Staatsprüfung am 31. December 1890.

Thesen.

I.

Bei der therapeutischen Anwendung des Cocains als Localanästheticum sollte der Arzt Amylnitrit zur Hand haben.

II.

Bei ulcus serpens ist die Behandlung mit Ferrum candens jeder andern vorzuziehen.



1116

1116