



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
ZUR
Kenntnis der Wirkung
des
Methylconiin.

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

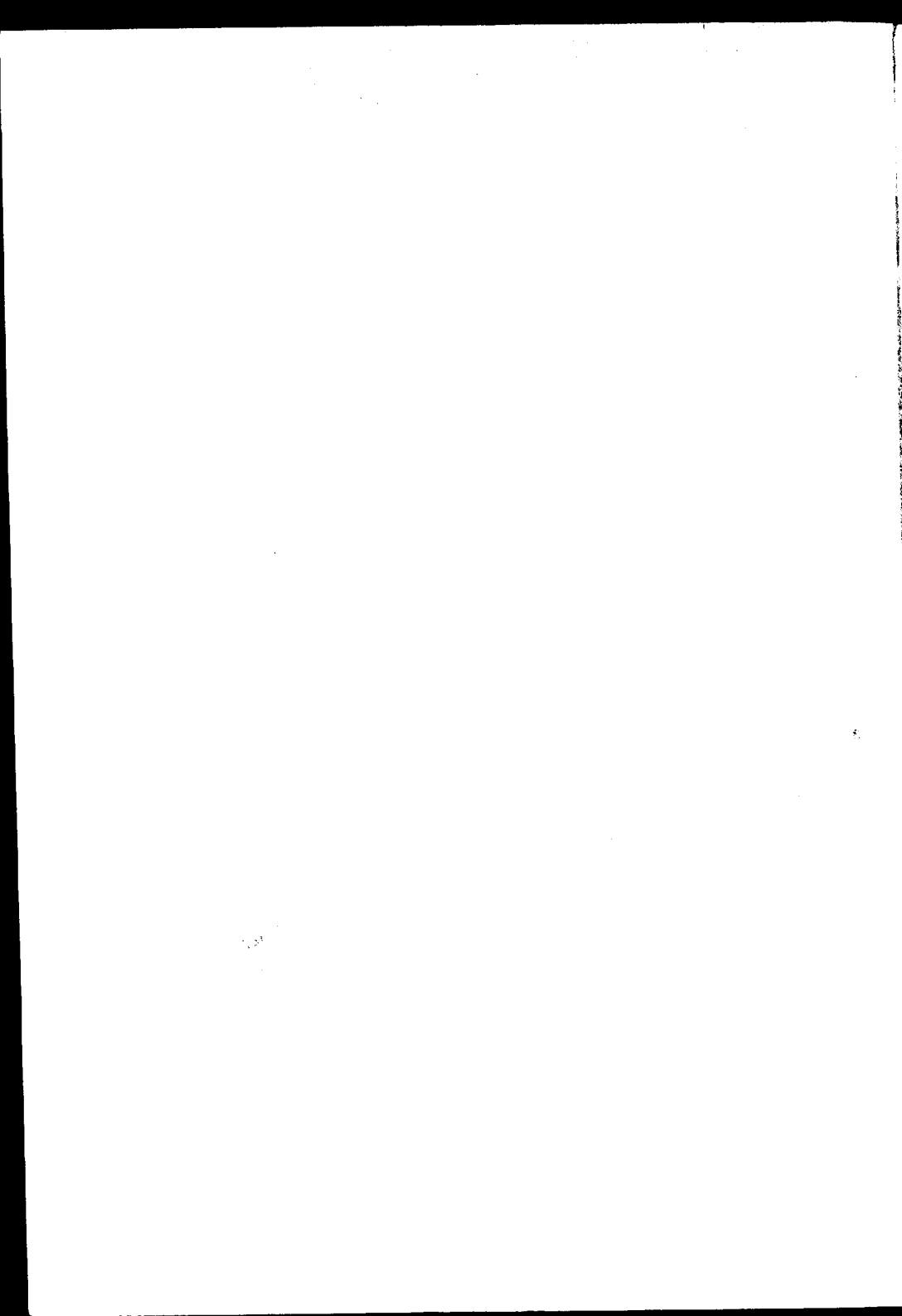
vorgelegt von

Josef Hope,
approb. Arzt aus Bielefeld.



Kiel, 1893.

Druck von A. F. Jensen.



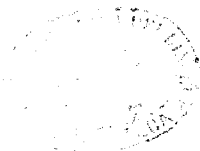
Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur
Kenntnis der Wirkung
des
Methyleonin.

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

vorgelegt von

Josef Hope,
approb. Arzt aus Bielefeld.



Kiel, 1893.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 6.

Rectoratsjahr 1893/94.

Referent: Dr. Hensen.

Zum Druck genehmigt: Dr. Völckers,
z. Z. Decan.

Meiner teuren Mutter

gewidmet.



In seiner die Wirkung des Coniin behandelnden Dissertation hat C. Hadenfeldt unter Benutzung zahlreicher Abhandlungen die Ansichten sämtlicher Experimentatoren, die sich bis dahin über die Wirkungsart des Coniin ausgesprochen hatten, übersichtlich zusammengestellt. Er konnte dabei nicht weniger als 11 verschiedene Deutungen der Wirkung aufnehmen, Deutungen, die sich, wenigstens teilweise, sehr wesentlich von einander unterscheiden.

Die Widersprüche bezüglich der Wirkungsart des Coniin hatte man auch schon früher gekannt und als deren Ursache im allgemeinen die Ungleichheit der zu den Tierversuchen benutzten Präparate angenommen. Und in der That ergibt sich bei Durchsicht der bezüglichen Litteraturstellen, dass die älteren Experimentatoren — abgesehen davon, dass sie zu ihren Versuchen verschiedene Tierarten benutzten und das Gift in verschiedener Weise applicierten — ganz besonders in dem erwähnten Punkte von einander abwichen. Die einen benutzten die freie Base, die stark ätzend wirkende Flüssigkeit, und tröpfelten sie den Tieren auf die Zunge, in das Auge etc., andere gebrauchten ein Gemisch aus der Base mit Alkohol oder Wasser oder den verschiedensten verdünnten Säuren, wieder andere benutzten verschiedene Coniinsalze, von denen in der Neuzeit besonders das Hydrobromat, das 38.46% Brom enthält, angewandt wurde.

Kein einziger der älteren Untersucher hat sich über die Reinheit des von ihm benutzten Coniin vergewissert. Und doch erscheint diese Forderung mindestens wünschenswert, seitdem im Jahre 1854 A. v. Planta & A. Kekulé¹⁾ auf Grund ihrer umfangreichen Untersuchungen des von Merck bezogenen, aus Schierlingssamen nach der Methode von Geiger & Hesse dargestellten Coniin sich dahin ausgesprochen hatten: »Das käufliche Coniin ist

¹⁾ Liebigs Annalen 1854. Bd. 89. S. 129.

(meist) ein Gemenge von 2 (oder mehr) homologen Basen.« d. h. von Coniin und Methylconiin (auch Aethylconiin).

Dass der Gehalt des Coniin an diesen homologen Basen wechselnd ist, geht aus folgenden der chemischen Literatur entnommenen Angaben hervor. Im Jahre 1881 hat A. W. Hofmann²⁾ eine revidierende Untersuchung des Coniin vorgenommen, zu der er ein von Merck erhaltenes Präparat benutzte; bezüglich dieses sagt er: »Niedriger oder höher siedende Homologe, wie sie v. Planta & Kekulé in dem von ihnen untersuchten, aus derselben Quelle stammenden Präparate annahmen, waren in dieser Flüssigkeit nicht vorhanden.« Fast gleichzeitig teilte J. Schorm³⁾ in Wien seine bei der Darstellung des Coniin gemachten Erfahrungen mit. Er konnte das Rohconiin in 4 Teile zerlegen, von denen der erste, zwischen 110 und 168° siedend, 10 % betrug, der zweite (reines Coniin) von 168 bis 169° 60 % ausmachte, der dritte von 169 bis 180°: 20 %, während in dem dunklen, dickflüssigen Rückstand das Conhydrin enthalten war. Das von Schorm für die zweite Fraction angegebene specifische Gewicht spricht nicht für die chemische Reinheit des so erhaltenen Coniin.

Auf einen bis dahin nicht erwähnten Bestandteil hat dann Ladenburg⁴⁾ aufmerksam gemacht, der aus dem von Merck bezogenen, durch Fractionieren von den höher siedenden Basen befreiten, zwischen 167 und 168° siedenden Coniin eine kleine Menge eines in Salzsäure nicht löslichen Körpers (Kohlenwasserstoffs) von sehr penetrantem Geruche abscheiden konnte.

Auf wesentliche Verunreinigungen durch Methylconiin u. a. m. weisen auch die Angaben von Oechsner de Coninck⁵⁾ hin, die uns leider nur aus einem sehr kurzen Referate bekannt sind; nach diesem soll das reine von dem unreinen Coniin durch bestimmte Reactionen zu unterscheiden sein. -- Merck⁶⁾ hat sich selbst über die wechselnden Verhältnisse der Beimengungen also ausgesprochen: »Ich habe Schierlingsamen verarbeitet, der relativ eine geringe Ausbeute an Coniin, dagegen eine das gewöhnliche Mass überschreitende an Conhydrin ergab; dagegen habe ich auch

²⁾ Berichte der chemischen Gesellschaft 1881. S. 707.

³⁾ Ebenda 1881. S. 1765.

⁴⁾ Ebenda 1881. S. 1679.

⁵⁾ Ebenda 1885. Referate S. 118.

⁶⁾ In einem Briefe an A. W. Hofmann, ebenda 1885. S. 115.

wieder beobachtet, dass bei schlechten Ausbeuten an Coniin das Conhydrin gleichfalls nur in verschwindend kleiner Menge auftrat.« Schliesslich sei noch erwähnt, dass E. Merck⁷⁾ in dem Rohconiin noch eine neue Base auffand, die Pseudoconhydrin genannt wurde.

Erst in der Neuzeit ist den Chemikern geglückt, das Coniin von den Verunreinigungen sicher zu trennen; mit Rücksicht darauf werden wir uns nicht wundern, zu finden, dass einzelne Mediziner, die zu ihren Versuchen wirklich reine Präparate verwenden wollten, sich in dieser Richtung vergeblich abmühten. So erwähnt z. B. Tiryakian⁸⁾, dass das ihm von Mourrut dargestellte Bromhydrat aus farblosen, schwach bitter schmeckenden, in Wasser löslichen Prismen bestanden habe, «fondent vers 100°, während Ladenburg⁹⁾ den Schmelzpunkt des reinen Salzes bei 207° fand. Also auch bei diesem Präparate, das seinem Aussehen nach für chemisch rein gehalten wurde, Zeichen für Verunreinigungen!

Unter diesen Umständen war es sehr wahrscheinlich, dass die bei den früheren Untersuchungen hervorgetretenen Unterschiede in der Wirkungsart mit der verschiedenen Reinheit der benutzten Präparate in Zusammenhang standen. Zur Aufklärung dieser Verhältnisse war es mithin notwendig, neue Versuche mit einem zuverlässig reinen Coniin auszuführen. Versuche der Art sind hier seit längerer Zeit von Herrn Prof. Falek ausgeführt worden, und zwar zunächst mit einem Präparate, das Prof. Ladenburg als absolut rein zur Verfügung gestellt hatte, dann mit Präparaten, die Herr Prof. Falek selbst in geeigneter Weise gereinigt hatte, und die alle Merkmale des reinen Coniin darboten.

Da mit der Untersuchung des Coniin selbst die ganze Frage nicht erschöpft war — konnten doch die benutzten Tierarten, die Art der Applikation, wie überhaupt die ganze Ausführung des Versuches von Einfluss sein — so erschien es notwendig, die dem Handelsconiin beigemengten Stoffe, selbstverständlich in Form des chemisch reinen Präparates, zu untersuchen. Von diesen homologen Basen wurde immer und in erster Linie das Methylconiin genannt, ein Körper, den v. Planta & Kekulé zuerst aus dem Handelsconiin dargestellt und untersucht hatten.

⁷⁾ Dessen Jahresbericht, 1891, S. 13.

⁸⁾ Thèse de Paris 1878, p. 21.

⁹⁾ S. I. c. Nr. 3.

Im Verlaufe ihrer schönen Untersuchungen - on the connection between chemical constitution and physiological action: haben A. Crum Brown & Thomas R. Fraser¹⁰⁾ auch das Coniin und die daraus dargestellten Methyl-derivate berücksichtigt. Dabei untersuchten sie auch die Einwirkung von Jodmethyl auf Handelsconiin und erhielten, ihrer Ansicht nach, aus dem Coniin Methylconinhydrojodat, sowie aus dem verunreinigenden Methylconiin das Jodid des Dimethylconiin. Das gesamte Produkt wurde mit Kali versetzt und so das Methylconiin als ölige Base erhalten, die, nach ihrer Trennung von der übrigen Masse, in das Hydrochlorat übergeführt wurde. Dieses bildete eine bräunliche, halb krystallinische, ungemein zerfliessliche Masse.

Mit diesem Präparat haben die genannten Forscher Versuche an Tieren ausgeführt, auf deren Ergebnisse ich hier etwas näher einzugehen habe. Zu den Versuchen dienten zunächst 4 Kaninchen, denen die Relativgaben von 3.68 resp. 10.79 resp. 20.11 resp. 35.17 mg subcutan beigebracht wurden; die erste Gabe hatte keine Wirkung, die drei anderen Tiere gingen nach 22 resp. 18 resp. 8½ Minuten zu Grunde. Genauer mitgeteilt wird der zweite Versuch: 4 Minuten nach der Application des Giftes waren die Beine krampfhaft steif und infolge dessen die Bewegungen erschwert. Kurze Zeit darauf verursacht ein äusserer Reiz einen Zitterkrampf, während dessen das Tier auf den krampfhaft steifen Beinen hoch gehoben wurde. Dieser Zustand dauerte ungefähr 10 Minuten, darauf verschwand zuerst die krampfartige Affektion des Hinterkörpers, dann in der achtzehnten Minute die des Vorderteils und die gesteigerte Reflexerregbarkeit. Das Kaninchen lag jetzt, zu Bewegungen unfähig, langgestreckt auf Bauch und Brust; der Kopf, der bis dahin hoch gehalten wurde, fiel schlaff herab, die Atembewegungen erfolgten erschwert, 24 mal in der Minute. Bei dem ganz erschlafften auf der Seite liegenden Tiere stellten sich zeitweilig leichte Krampfbewegungen ein, die Atmung erfolgte zusehends schwächer und seltener, und der Tod trat 22 Minuten nach der Vergiftung ein. 3 Minuten später schlug das Herz noch regelmässig, 34 mal in der Minute; Reizungen des Ischiadicus bewiesen dessen Erregbarkeit.

Von einer grösseren Zahl an Fröschen ausgeführten Versuchen

¹⁰⁾ Transactions of the royal society of Edinburgh 1869, vol. 25, p. 712.

werden 3 genauer mitgeteilt. Die einfache Vergiftung des unverletzten Tieres liess für kurze Zeit und ganz schwach in den Armen und Fingern krampfartige Steifheit erkennen; einige Zeit später lag das Tier aber gelähmt da, der Erfolg eines Hautreizes wurde geringer und geringer, während der Ischiadicus noch einige Zeit reizbar blieb. Bei den anderen Tieren wurde zunächst durch Gefässunterbindung ein Hinterbein vor der Vergiftung geschützt und alsdann das Gift beigebracht. Auch bei diesen Tieren stellten sich nach einiger Zeit Zeichen des Krampfes ein, die aber sehr bald wieder schwanden. Die genauere Prüfung der Erregbarkeit ergab, dass bei Benutzung kleiner Gaben die Reizung des vergifteten Ischiadicus wohl zu Zuckungen des vergifteten Fusses Anlass gab, nicht aber Bewegungen des unvergifteten Beines auslöste, während bei Benutzung grosser Dosen die Reizung des gleichen Nerven zunächst noch Reflexzuckungen des unvergifteten Beines auslöste, während die zum Nerven gehörigen Muskeln regungslos blieben, und erst später die Reflexübertragung ebenfalls erlosch.

Indem Brown & Fraser betonen, dass sie, nach ihren chemischen Untersuchungen, ein reines Präparat des normalen Coniin nicht besessen hätten, sondern nur Proben mit einem grösseren oder geringeren Gehalt von Methylconiin, sprechen sie sich, auf Grund ihrer Versuche mit diesen Präparaten, dahin aus, dass das reine Coniin auf das Rückenmark nicht einwirke, sondern nur Lähmung der motorischen Nerven bedinge, während dem Methylconiin, in kleiner Gabe beigebracht, wesentlich die erstere Wirkung (vollständige Aufhebung der Reflexübertragung), in grösserer Gabe beigebracht, wesentlich die letztere Wirkung (complete Lähmung der motorischen Nerven) zukomme.

Die ausführlichen Auseinandersetzungen von Brown & Fraser lassen zweifellos erkennen, dass die Experimentatoren sich wohl der gegen ihre Versuchsergebnisse mit Recht geltend zu machenden Einwendungen bewusst waren. Chemisch reine Präparate besaßen sie nicht, sondern nur drei prozentig verschiedene Mischungen von Coniin und Methylconiin. Dass die damit ausgeführten Untersuchungen keinen Schluss auf die Wirkung der reinen Präparate zulassen, haben sie wohl erkannt, aber nicht gesagt, sie hätten sich sonst dahin aussprechen müssen, dass durch ihre Versuche die Wirkungsart des Methylconiin nicht aufgeklärt sei.

Wie es scheint, hat H. Schulz¹¹⁾ diesen Schluss gezogen, indem er in seiner Abhandlung über den »Parallelismus der Wirkungsart bei Coniin und Curare« sich also ausspricht: »Über Eigenschaften und Wirkungen des Methylconiin wissen wir aber nichts.«

In der That waren damals auch die Eigenschaften des Methylconiin unbekannt, resp. hatten v. Planta & Kekulé seiner Zeit nur angegeben, dass es ein farbloses, wie Coniin riechendes Öl sei, stark alkalisch, leichter als Wasser, in diesem wenig löslich. Auch Salze der Base waren bisher in chemisch reinem Zustand nicht dargestellt und untersucht worden.

Die von Brown & Fraser befolgte Methode der Darstellung des Methylconiin führt aber auch, wie A. W. Hofmann¹²⁾ 1881 nachgewiesen hat, gar nicht zu einer reinen Base; das durch Kali abgeschiedene Öl besteht vielmehr aus - - von der Art der Einwirkung, der Lebhaftigkeit der Reaction wesentlich beeinflusst — wechselnden Mengen von Coniin und Methylconiin. Von der Richtigkeit dieser Angabe hat sich auch Herr Prof. Falek überzeugt, als er sich durch Einwirkung von Jodmethyl auf Coniin Methylconiin darstellen wollte. Obwohl die durch Kali abgeschiedene Base mehrfach der Nitrirung unterworfen worden war, so wurde doch schliesslich ein Hydrochlorat erhalten, das nicht glatt schmolz, bei einer Temperatur, die dem Schmelzpunkt des Coniinsalzes sehr nahe lag.

Im Jahre 1891 besprach M. Passon¹³⁾ eine allgemeine Methode zur Darstellung von Methylderivaten, nach der es ihm gelungen war, »etwa 2 g analysenreines« Methylconiin zu erhalten, als vollständig farbloses, leicht bewegliches, wie Coniin, aber etwas faulig riechendes Öl, das bei $175\frac{1}{2}^{\circ}$ sott. Das Hydrochlorat, schöne weisse, in Wasser und Alkohol leicht lösliche Nadeln, schmolz bei $188-189^{\circ}$, »die physiologische Wirkung, welche Herr Dr. Heinz untersucht hat, gleicht durchaus der des Coniinhydrochlorates.«

Leider giebt Passon nur diese, äusserst kurze Angabe über die Wirkung des Methylconiin; mit Rücksicht auf die oben auseinandergesetzten Verhältnisse der Coniinfrage war mithin eine neue genaue Untersuchung notwendig. Unter Benutzung einer

¹¹⁾ Zeitschrift für klinische Medizin. 1881. Bd. 3. S. 13.

¹²⁾ l. c. Nr. 2.

¹³⁾ Berichte der chemischen Gesellschaft. 1891. S. 1678.

grösseren Menge vollkommen gereinigten Coniin wurde die Darstellung des Methylconiin vorgenommen, die durch Kali abgeschiedene Base wiederholt solange der Nitrierung unterworfen, bis Nitrosamin nicht mehr abcheidbar war. Herr Prof. Falck erhielt so eine grössere Menge eines farblosen Öles, das, der Fraktionierung unterworfen, grösstenteils (16.1 g von 19.9 g vollkommen entwässerter Base) bei $175,5^{\circ}$ überging. Der corrigierte Siedepunkt des Methylconiin berechnete sich zu 177° bei 757,2 mm Druck und $16,5^{\circ}$ C. Zur Bestimmung des spezifischen Gewichtes, das Passon nicht festgestellt hat, diente ein Piknometer, das 1,4499 g Wasser von 4° C. fasst. Mit Methylconiin gefüllt, stellte sich der Inhalt bei 0° C. zu 1.2337 g, woraus sich das spezifische Gewicht für Methylconiin für 0° , bezogen auf Wasser von 4° , zu 0,8509 berechnet, während unter gleichen Bedingungen Ladenburg für Coniin 0,8625 fand. Die Base wurde dann in geeigneter Weise in das Hydrochlorat übergeführt, dessen schöne, luftbeständige Krystallnadeln bei $189\frac{1}{2}^{\circ}$ schmolzen. An der Übereinstimmung dieses Präparates mit dem von Passon dargestellten, und damit der chemischen Reinheit kann mithin nicht gezweifelt werden.

Dieses gut charakterisierte Salz des Methylconiin diente in dem hiesigen Institut zu verschiedenen Versuchen, an denen ich mich auf meine Bitte an Herrn Prof. Falck beteiligen konnte, und über deren Ergebnisse ich jetzt berichten möchte.

Um einen Einblick in die Wirkungsart des Methylconiin zu erlangen, teile ich hier einige bei den Versuchen erhaltene Protokolle auszugsweise mit.

1. Versuche an Mäusen.

2. Versuch.

19,64 g schwere Maus.

- 10h $10\frac{1}{2}m$: Einspritzung von 2 mg Methylconiinsalz.
 13m: 30 Atmungen in 10 Sekunden.
 13 $\frac{1}{2}m$: Schwaches krampfes Zittern.
 14m: Zusammenfahren; fällt dann in Krampf auf die Seite, Haltung wie im Emprosthotonus, in klonische Krämpfe übergehend, dann Nachlass.
 15 $\frac{1}{2}m$: 20 Atmungen in 5 Sekunden.
 16m: Schwacher Krampf.
 17m: 14 Atmungen in 5 Sekunden.

Tabelle 1.

Nummer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- gabe in mg	Relativ- Gabe in mg	Bemerkungen.
1	15,47	1,625	105,06	Krampf nach $5\frac{1}{2}$ m, Tod nach 9 m.
2	19,64	2	101,83	„ „ $3\frac{1}{2}$ m, „ „ $14\frac{3}{4}$ m.
3	13,65	1,34	98,15	„ „ $8\frac{1}{2}$ m.
4	14,66	1,38	94,05	„ „ 14 m.
5	16,27	1,4	86,03	„ „ $4\frac{1}{2}$ m.
6	10,88	0,775	71,21	„ „ $13\frac{1}{2}$ m.
7	15,61	0,95	60,86	Krampf „ $11\frac{3}{4}$ m.
8	10,92	0,55	50,36	Krampf „ $13\frac{1}{2}$ m.
9	19,36	0,775	40,03	„ „ $9\frac{1}{2}$ m.
10	14,03	0,425	30,28	„ „ $7\frac{3}{4}$ m.
11	17,56	0,48	27,33	Stärker schreckhaft.
12	15,43	0,4	25,92	„ „
13	17,03	0,375	22,02	„ „
14	12,21	0,175	14,33	Schreckhaft.
15	18,86	0,125	6,63	„
16	20,39	0,075	3,68	Keine Wirkung.

10h $17\frac{1}{2}$ m: Der Kopf neigt sich mehr und mehr zur Seite, plötzlich fliegt das Tier krampfhaft in die Höhe; von jetzt an hin und wieder heftige krampfartige Erschütterungen des Körpers.

20m: 20 Atmungen in 10 Sekunden.

21m: 14 Atmungen in 10 Sekunden. Dann wieder Krampf.

22m: Fortdauernd krampfhaft.

22 $\frac{1}{2}$ m: 6 Atmungen in 20 Sekunden, unter Maulaufreissen. Jede Atmung mit krampfartiger Körperbewegung verknüpft.

25m: Stärkerer Krampf, übergehend in Tetanus.

25 $\frac{1}{4}$ m: Tod.

31m: Das Herz schlägt noch.

3. Versuch.

13.65 g schwere Maus.

10h $36\frac{1}{2}$ m: Einspritzung von 1,34 mg Methylconinsalz.

39 $\frac{1}{2}$ m: 15 Atmungen in 5 Sekunden.

41m: Schreckhaft.

44m: Sitzt ruhig. 22 Atmungen in 15 Sekunden.

- 45m: Emprosthotonusähnlicher Krampf, kurz darauf 19 Atmungen in 5 Sekunden, bleibt langgestreckt zur Seite liegen.
- 47 $\frac{1}{2}$ m: 12 Atmungen in 5 Sekunden.
- 49m: Führt auf Geräusch in die Höhe, liegt dann wieder ruhig zur Seite.
- 49 $\frac{1}{2}$ m: 27 Atmungen in 15 Sekunden.
- 50m: Schwacher Zitterkrampf, der von jetzt an häufiger eintritt.
- 54 $\frac{1}{2}$ m: 25 Atmungen in 15 Sekunden. Die krampfigen Erschütterungen haben nachgelassen.
- 59m: 14 Atmungen in 5 Sekunden. Liegt noch immer, aber ruhig zur Seite.
- 11h 20m: 19 Atmungen in 5 Sekunden.
- 48m: 16 Atmungen in 5 Sekunden. Liegt noch immer zur Seite.

5. Versuch.

16,27 g schwere Maus.

- 10h 24m: Einspritzung von 1,4 mg Methylconiinsalz.
- 26m: 21 Atmungen in 5 Sekunden.
- 27 $\frac{1}{2}$ m: Zusammenfahren.
- 10h 28m: Krampfes Zittern.
- 28 $\frac{1}{2}$ m: Fällt in allgemeinen Krampf auf die Seite.
- 29m: 21 Atmungen in 5 Sekunden.
- 31m: Wird auf äussere Reize krampfhaft vorwärts getrieben. zwischendurch Zitterkrampf.
- 39m: Wieder krampfhaft mit beschleunigter Atmung. Erholt sich wieder.

6. Versuch.

10,88 g schwere Maus.

- 11h 34 $\frac{1}{2}$ m: Einspritzung von 0,775 mg Methylconiinsalz.
- 9m: 9 Atmungen in 5 Sekunden.
- 12m: Krampfes Zusammenfahren.
- 13m: 12 Atmungen in 5 Sekunden.
- 16m: Stärkeres Zusammenfahren.
- 17m: Heftiger Zitterkrampf.
- 17 $\frac{1}{2}$ m: 15 Atmungen in 5 Sekunden.
- 21m: 17 Atmungen in 5 Sekunden.



- 11h 22 $\frac{1}{2}$ m: Emprosthotonusartiger Krampf.
 23m: 15 Atmungen in 5 Sekunden.
 24m: Neuer Anfall.
 25m: 15 Atmungen in 5 Sekunden.
 26m: Neuer Anfall, dem nach längeren Pausen noch verschiedene folgen.

9. Versuch.

19,36 g schwere Maus.

- 10h 48m: Einspritzung von 0,775 mg Methylconiinsalz.
 56m: 21 Atmungen in 5 Sekunden. Schreckhaft.
 57m: Zusammenfahren.
 57 $\frac{1}{2}$ m: Heftiger, emprosthotonusartiger Krampf.
 58m: 21 Atmungen in 5 Sekunden, pfeifend.
 11h 5 $\frac{1}{2}$ m: Neuer Krampfanfall.
 13 $\frac{1}{2}$ m: 14 Atmungen in 5 Sekunden. Hin und wieder Zusammenfahren.
 22m: 18 Atmungen in 5 Sekunden.
 40m: 17 Atmungen in 5 Sekunden. Noch sehr schreckhaft.
 12h 40m: 16 Atmungen in 5 Sekunden.

Es sei gestattet, hier kurz auseinanderzusetzen, welche Erscheinungen durch steigende Gaben Methylconiin bei den Tieren hervorgerufen werden.

Wie schon aus der Tabelle zu entnehmen ist, bewirken relativ sehr kleine Gaben geringe Abweichungen im Verhalten der Maus (erhöhte Schreckhaftigkeit etc.), die freilich nicht zweifellos als Giftwirkung anerkannt werden müssen. Erst gegen 25 % der festgestellten Tötungsgabe bringt deutliche Wirkung in Form von krampfartigem Zusammenfahren. 30 % der genannten Gabe führt nach kürzerer Zeit, nachdem Schreckhaftigkeit und spontanes Zusammenfahren vorher gegangen sind, zum allgemeinen Krampf, während dessen die Haltung des Tieres meist als emprosthotonisch bezeichnet werden kann. Schon nach kurzer Zeit erhebt sich das Tier wieder aus der Seitenlage, und die Zählung der Atmungsfrequenz ergibt, dass sie im allgemeinen eher beschleunigt als verlangsamt war. Wird die Gabe noch etwas erhöht auf 40 und 50 %, dann folgt dem ersten Anfall, nach längerer oder kürzerer

Zwischenzeit, ein zweiter, auch wohl ein dritter etc. nach, immer aber kann man beobachten, dass nach den Krämpfen noch einige Zeit krampfhaftes Zusammenfahren, dem Zitterkrampf ähnliche Erscheinungen sich einstellen, sowie dass dann nur noch erhöhte Schreckhaftigkeit fortbesteht. Zu betonen ist, dass bei all den Versuchen, bei denen Gaben bis zu 71 % benutzt wurden, irgend welche Erscheinungen von Lähmung nicht hervortraten. Erst bei 86 mg %, war das der Fall, indem nach dem Krampfe das Tier zeitweilig sehr ruhig mit aufgestütztem Kopfe dasass. Stärker noch mischten sich solche Zeichen der Lähmung zu dem Krampfe hinzu bei Benutzung von 98 mg (s. Protokollauszug des 3. Versuches), doch sind die bei diesem Tiere beobachteten Krämpfe entschieden nicht als dyspnoische anzusprechen. Erst bei Benutzung der Tötungsgabe ist das der Fall, aber auch dann sind die zuerst hervortretenden Krämpfe entschieden als direkte Giftwirkung aufzufassen, auf die dann später erst, mit zunehmender Störung der Atmung, die indirekten, die Erstickungskrämpfe folgen, die dann, zum Tetanus gesteigert, dem Leben ein Ende setzen (s. Protokollauszug des 2. Versuches).

An dieser Stelle dürfte eine Vergleichung der Wirkung des Coniin mit der des Methyleconiin anzustellen sein, die dadurch erleichtert ist, dass kürzlich H. Martens eingehend schilderte, was bei der mit Coniin vergifteten Maus beobachtet werden kann. Vergleichen wir dessen Darstellung mit dem vorstehend Mitgeteilten, dann kommen wir zu der Überzeugung, dass die Wirkung der beiden Gifte sich doch ganz wesentlich von einander unterscheidet. Das Coniin bewirkt wohl in entsprechender Gabe zeitweilig deutliches krampfhaftes Zittern, aber von einem allgemeinen Krampf mit emprosthotonischer Haltung, wie wir ihn bei unseren Tieren sahen, ist keine Rede; dagegen ist die Lähmung viel stärker ausgesprochen, und es treten dementsprechend auch leichter auf die Atmungsstörung zurückzuführende, krampfartige Bewegungen des Tieres hervor. Wir müssen uns mit Rücksicht darauf hier zunächst dahin aussprechen, dass das Methyleconiin viel stärker erregend als das Coniin wirkt.

2. Versuche an Tauben.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- gabe in mg	Relativ- gabe in mg	Bemerkungen.
17	361	25	69,3	Erbrechen nach 4 m, Krampf nach 9 m, Tod nach 19 m.
18	316	18	57	5½ m, 5 mal in 7 m, Krampf nach 14½ m, Tod nach 64 m.
19	338	18,2	53,9	5½ m, 6 mal in 1½ m, Krampf nach 13 m, Tod nach 28 m.
20	312	18,3	53,8	Krampf nach 3 m, Tod nach 5½ m.
21	301	15,7	52	Erbrechen nach 5½ m, 5 mal in 11 m, Krampf nach 19 m, Lähmung.
22	350	17,5	50	2 m, 9 mal in 6 m, Krampf nach 11½ m; später noch 6 mal Erbrechen in 48 m.
23	312	16,1	48	6 m, 12 mal in 16 m, Krampf nach 23½ m; später noch 4 mal Erbrechen in 62 m.
24	402	18	41,8	1 m, 7 mal in 46 m, 5 m, 2 mal in 1½ m, Krampf nach 7¼ m; später noch mehr- mals Erbrechen.
25	282	11,3	40,1	2½ m, 5 mal in 4½ m, Krampf nach 9½ m; später noch 6 mal in 26½ m.
26	347	12,2	35,2	5 m, 2 mal in 3 m, Krampf nach 9 m.
27	297	9	30,3	4 m, 22 mal in 69 m.
28	286	8,3	28,8	2½ m, 19
29	332	9,1	27,4	161 m.
30	327	8,1	24,9	3 m, 29
31	335	6,7	20	101 m.
32	385	4,5	11,7	3½ m, 11
33	301	3	10	79 m.
34	339	3,2	9,4	13 m, 2
35	320	2,8	8,8	11 m.
36	318	2,4	7,6	6 m, 5

18. Versuch.

313 g schwere Taube.

10h 31½ m: Einspritzung von 18 mg Methylconinsalz.

34 m: 8 Atmungen in 15 Sec.

- 10h 37, 38, 39, 42, 44m: Jedesmal Erbrechen. -- Das Tier steht schon einige Zeit unsicher auf den Beinen.
- 45m: Fällt jetzt nach vorn, erhebt sich aber gleich wieder, um dann
- 46m: in heftigen Krampf zu verfallen, bei dem die Beine krampfzig nach hinten gestreckt werden.
- 47m: Schwache krampfzige Affektion mit Flügelschlagen. 12 Atmungen in 15 Sec. -- In der nächsten Zeit treten, während die Atmung sehr ruhig und gleichmässig erfolgt und die Beine des auf der Brust liegenden Tieres dauernd krampfzig nach hinten gestreckt sind, hin und wieder schwache krampfzige Bewegungen, Flügelschlagen, Zuckungen etc. ein.
- 11h 15m: 10 Atmungen in 15 Sec., mit Schnabelöffnen.
- 22m: 9 Atmungen in 15 Sec.
- 24m: 7 Atmungen in 15 Sec.
- 27m: Krampfzige Zuckungen.
- 29m: Desgl.
- 31m: Stärkerer Krampf.
- 33m: 7 Atmungen in 15 Sec.
- 35m: Stärkerer Krampf.
- 35½m: Tod. Pupillen werden weit.

21. Versuch.

301 g schwere Taube.

- 11h 31½m: Einspritzung von 15,65 mg Methylconiinsalz.
- 33m: 8 Atmungen in 15 Sec.
- 37, 39, 40, 44, 48m: Jedesmal Erbrechen. -- Zwischendurch schwaches krampfziges Zittern.
- 50½m: Fällt auf die Brust. Beine krampfzig nach hinten gestreckt. Kopf in den Nacken geschlagen. Krampf. 9 Atmungen in 15 Sec. -- Das Tier liegt jetzt dauernd auf der Brust.
- 55m: 13 Atmungen in 15 Sec. Krampfziges Flügelschlagen.
- 56m: Hin und wieder krampfziges Flügelschlagen. Schwirren in den Flügelmuskeln.
- 57m: 11 Atmungen in 15 Sec.
- 12h 7m: Fortdauernd krampfzige Bewegungen.
- 20m: 10 Atmungen in 15 Sec. Erschütterung der Unterlage ruft schwaches Flügelschlagen hervor.

- 12h 34m: 10 Atmungen in 15 Sec. Beine nicht mehr so stark krampflich wie vorher.
 41m: 9 Atmungen in 15 Sec. Kopf liegt jetzt schlaff zur Seite, hin und wieder Flügelschlagen.
 43m: Schwirren in den Flügelmuskeln. Kopf hängt schlaff herab. Auf den Rücken gelegt bleibt das Tier ruhig liegen.
 50m: Wiederholt stärkeres Flügelschlagen. 15 Atmungen in 15 Sec.
 57m: Das Tier erhebt sich wieder. Kopf anfangs hoch gehalten, sinkt dann herab. Haltung verdreht, sodass der Hinterkopf der Brust anliegt.
 1h 1m: Hält den Kopf wieder hoch.
 23m: 8 Atmungen in 15 Sec. Normale Haltung.

22. Versuch.

350 g schwere Taube.

- 10h 42m: Einspritzung von 17.5 mg Methyleconinsalz.
 44. 44½. 45. 45½. 46. 47. 47½. 48½. 50m: Jedesmal Erbrechen, zwischendurch schwaches Zittern.
 51m: 6 Atmungen in 15 Sec.
 53m: Fällt nach vorn.
 53½m: Heftiger Krampf. Beine krampflich nach hinten gestreckt.
 55m: Dauernd krampfliches Flügelschlagen. 13 Atmungen in 15 Sec.
 56m: Flügelschlagen.
 11h 1m: Krampfliches Flügelschlagen. 8 Atmungen in 15 Sec.
 17m: Krampf.
 18m: Ebenso.
 22m: Krampfanfall, dem in der nächsten Zeit noch eine grössere Zahl folgt.
 36m: 9 Atmungen in 15 Sec. Das Tier steht wieder.
 42. 50. 12h 12. 13. 29. 30m: Jedesmal Erbrechen.
 12h 35m: 8 Atmungen in 15 Sec.

25. Versuch.

282 g schwere Taube.

- 11h 8½m: Einspritzung von 11.3 mg Methyleconinsalz.
 11m: 9 Atmungen in 15 Sec.
 12m: Die Taube streckt hin und wieder die Beine nach hinten unter Krallenflexion.
 13½m: Erbrechen:

- 11h 14m: Stärkerer Krampf in den Beinen.
 15m: Erbrechen.
 15 $\frac{1}{2}$ m: Das linke Bein krampflich nach hinten gestreckt.
 15 $\frac{3}{4}$ m: Krampf, Flügelschlagen, das Tier fällt auf die Brust.
 17m: 10 Atmungen in 15 Sec. Beine krampflich steif nach hinten gestreckt. Kopf etwas in den Nacken geschlagen.
 — In diesem Zustand verhardt das Tier längere Zeit, während die Atmungszahl bis 33m auf 10 bleibt. 41m 9 beträgt und 58m 6 in 15 Sec. ist. In den Käfig gesetzt, kann das Tier noch nicht stehen, weil die Krallen noch flektiert sind.
- 12h 22m: Auf der Brust liegend, dreimal kurz hintereinander Brechbewegungen.
 25m: Desgl. Steht wieder. Zittert etwas.
 37m: Erbrechen. Steht noch immer unsicher.
- 1h 6m: 8 Atmungen in 15 Sec.

30. Versuch.

327 g schwere Taube.

- 10h 5m: Einspritzung von 8.1 mg Methylconiinsalz.
 7m: 15 Atmungen in 15 Sec.
 8, 8 $\frac{1}{2}$, 9, 9 $\frac{1}{2}$, 10 $\frac{1}{2}$, 11, 12, 12 $\frac{1}{2}$, 13, 13 $\frac{1}{2}$, 14, 15, 15 $\frac{1}{2}$ m: Jedesmal Erbrechen.
 16m: 7 Atmungen in 15 Sec.
 17, 19, 23, 24, 28, 32, 36, 39, 44, 50, 54, 56m: Jedesmal Erbrechen.
 57m: 8 Atmungen in 15 Sec.
 11h 2, 2 $\frac{1}{2}$, 47, 49m: Jedesmal Erbrechen.
 12h 12m: 8 Atmungen in 15 Sec.

Auch hier erscheint es notwendig, das von der Höhe der Giftgabe wesentlich beeinflusste Bild der Vergiftung durch Methylconium kurz zu schildern. Kleinste, eben noch wirksame Gaben, d. h. etwa 17 $\frac{1}{2}$ % der Tötungsdosis, bedingen nur schnell vorübergehende und nicht sehr stark ausgesprochene Beschleunigung der Atmung. Erst 18.5 % muss als zweifellos wirksam angesprochen werden, da 6 Min. nach der Einspritzung der typische Brechakt ausgelöst wurde, der in der nächsten Zeit noch mehrmals eintrat. Am stärksten resp. häufigsten zeigte sich diese Einwirkung auf

das Brechzentrum in dem 30. Versuch, bei dem 46 % der Tötungsdosis benutzt worden war. Zu dieser erregenden Wirkung auf das Brechzentrum trat als weiteres Symptom der Krampf hinzu, und zwar bei Erhöhung der Gabe auf 56,3 %. Schon während der bei diesen Tieren ebenfalls hervortretenden Brechanfälle wurde hin und wieder eine gewisse Unsicherheit in der Körperstellung bemerkt, deren Ursache auf schwach krampfartige Affektion der Beine zurückgeführt wurde. Häufig wurde von dem Tiere bald das rechte, bald das linke Bein hochgehoben und vorübergehend nach hinten und seitlich ausgestreckt, währenddessen sich das Tier unter schwacher Ausbreitung der Flügel hielt und zu einem neuen Brechanfall wieder normal dastand. Plötzlich fällt die Taube nach vorn und wird unter heftigem Flügelschlagen herumgeschleudert. Ein allgemeiner Krampf ist ausgebrochen, beginnend in den Beinen, die von jetzt an dauernd krampfartig steif, in den Gelenken nur schwer biegsam, nach hinten gestreckt werden, an dem aber auch die übrigen Muskeln teilnehmen, heftiges Flügelschlagen, das krampfartige Rückwärtsbiegen des Kopfes in den Nacken veranlassen. Während der Beinkrampf, wie schon bemerkt, längere Zeit andauert, auch die Haltung des Kopfes im allgemeinen dieselbe bleibt, tritt das krampfartige Schwirren in den Flügeln, das Flügelschlagen etc. nur nach kürzeren oder längeren Pausen ein. Während des Krampfes besteht die Atmung fort, und oft wurde sogar eine zum Teil erhebliche Beschleunigung festgestellt. Nach $\frac{1}{2}$ – $\frac{3}{4}$ Stunden und mehr hat dann der Beinkrampf soweit nachgelassen, dass das Tier sich wieder stellen kann. Bald nachher tritt dann bei dem zitternd dastehenden Tiere das Erbrechen wieder ein.

Mit Steigerung der Dosis wird jetzt im allgemeinen im Verhalten der Tiere nur derart eine Änderung bedingt, dass die Krampffaffektion länger dauert, die Erholung später erfolgt. Erst als 96,6 % der Tötungsgabe einverleibt wurde, trat zu dem fortbestehenden Krampfe eine neue Erscheinung hinzu, nämlich Zeichen der Lähmung. Der bis dahin während des Krampfes krampfartig in den Nacken zurückgeschlagene Kopf sinkt, bei entsprechender Haltung des Tieres, schlaff zur Seite und bleibt so, während krampfartiges Flügelschlagen hin und wieder hervortritt, liegen. Dabei aber besteht offenbar doch noch eine geringe Krampffaffektion der entsprechenden Muskulatur, auf die ich deshalb glaube schliessen

zu müssen, weil der Kopf jetzt um 180° gedreht ist. Der Hinterkopf liegt der Brust an. In diesem Zustand, in dem die Atmung ganz regelmässig und auch lebhaft, zeitweilig sogar etwas beschleunigt erfolgt, verharrt das Tier, auf den Rücken gelegt, auch so in Ruhe. Nach einiger Zeit kann sich das Tier wieder erheben, auch den Kopf momentan hoch halten, doch sinkt dieser schnell wieder zur Seite und die Taube nimmt sitzende Stellung ein.

Die Tötungsgabe verstärkt diese lähmenden Wirkungen, die Atmung wird, nachdem der Krampf längere Zeit bestanden hat, schwächer und schwächer, erfolgt mit Schnabelöffnen, ist mehr und mehr von schwachen krampfartigen Zuckungen begleitet, die plötzlich in einen allgemeinen Krampf übergehen können; doch auch ohne diesen erlischt dann das Leben des Tieres.

Auch hier ist zunächst ein Vergleich durchzuführen zwischen den durch Coniin und Methyleonin hervorgerufenen Erscheinungen. Aus der von Martens gegebenen Schilderung der Coniinvergiftung geht hervor, dass die Wirkung beider Substanzen eine sehr grosse Ähnlichkeit besitzt und, bei Benutzung kleinster Gaben, sogar übereinstimmend genannt werden kann. So bringen beide Gifte in entsprechenden Dosen nur beschleunigte Atmung und die typischen Brechanfälle. Vergleicht man aber genauer die beiden Versuchsreihen, dann stösst man doch auf einen gewaltigen Unterschied. Martens sagt: »Erst nach Einspritzung von 68 % traten Zeichen hinzu (zu dem Erbrechen), die als Schwäche gedeutet werden müssen« etc. Erst bei wesentlich höheren Gaben tritt zu dem Taumeln und Wanken, d. h. der beginnenden Lähmung, der Krampf; wir dagegen sahen die intensive Krampfaffektion bei den Tieren lange Zeit bestehen ohne irgend ein deutliches Zeichen der Lähmung.

Wie für die Maus bereits auseinandergesetzt, ist auch bei der Taube der Unterschied in der Wirkung der beiden Gifte kurz dahin auszusprechen, dass das Methyleonin ganz besonders starke krampferzeugende Wirkung besitzt gegenüber dem Coniin, durch das ausgesprochene Lähmung bedingt wird.

Auch quantitativ dürfte der Vergleich zwischen Coniin und Methyleonin, und zwar für beide von uns benutzten Tierarten, vorzunehmen sein. Die wichtigsten Ergebnisse habe ich in Tabelle 3 eingetragen.

Tabelle 3.

		Coniin.	Methyleconin.	
Maus.	Tötungsgabe . . .	75,05 mg $\frac{1}{100}$	101,83 mg $\frac{1}{100}$	wie 100 : 135,68.
		= 100	= 100	
	Lähmung.	66,9	96,4	
	Krampf	50	29,7	
	Zusammenfahren . .	—	25,5	
Taub.	Tötungsgabe . . .	40,28 mg $\frac{1}{100}$	53,8 mg $\frac{1}{100}$	wie 100 : 133,56.
		= 100	= 100	
	Krampf	83,8	56,3	
	Lähmung.	71,4	96,6	
	Schwäche	68	—	
	Erbrechen	49,5	18,5	
	am häufigsten	80,3	46,3	

Am einfachsten treten die Verhältnisse bei der Maus hervor, indem hier, von der Minimalgabe ausgehend, die Reihenfolge der Erscheinungen übereinstimmt: zuerst Krampf, dann Lähmung und Tod. Dass die Wirkungen sich aber trotzdem wesentlich unterscheiden, lehrt ein Symptom, das für Methyleconin in die Übersicht aufgenommen wurde, das krampfartige Zusammenfahren, aus dem wir den Schluss ziehen möchten, dass der Methyleconin-krampf wohl, wenn auch vielleicht nur zum Teil, einer Erhöhung der Reflexerregbarkeit seinen Ursprung verdankt.

Quantitativ sind gewaltige Unterschiede! Für Coniin ist Krampf das erste Symptom, das durch die halbe Tötungsgabe bedingt wird; eine geringe Steigerung auf etwa $\frac{2}{3}$ fügt die Lähmungserscheinungen hinzu. Vom Methyleconin dagegen wird schon durch weniger als $\frac{1}{3}$ der Tötungsdosis intensiver Krampf hervorgerufen, zu dem erst die Lähmung sich hinzugesellt, wenn die Giftgabe fast mit der letalen übereinstimmt. Die in die Tabelle eingetragenen Zahlenwerte ergeben ausserdem noch, dass bei der Maus die Wirkung des Methyleconin viel leichter durch absolut sowie relativ kleinere Gaben hervorgerufen wird, als die des Coniin.

Nicht so einfach liegen die Verhältnisse bei der Taube. Stossen wir doch, wenn wir die beiden Zahlenreihen mit einander vergleichen, auf einen Wechsel in der Reihenfolge der Prozentwerte, da bei dem Coniin sich Erbrechen, Schwäche, Lähmung

und Krampf an einander reihen, bei dem Methyleconiin Erbrechen auch vorangeht, die Lähmung aber dem Krampfe erst spät folgt. Überhaupt tritt die Lähmung bei dem Methyleconiin nur durch solche Gaben hervor, die fast tödliche sind, während zur Krampferzeugung nur gut die halbe Tötungsdosis notwendig ist. Für das Coniin ist die Schwäche und Lähmung die erste Wirkung, zu der $\frac{3}{4}$ der Tötungsgabe aufgewandt werden müssen, während zur Auslösung des Krampfes etwa $\frac{5}{6}$ notwendig sind.

Dass Krampf und Erbrechen in einen gewissen Zusammenhang gebracht werden dürfen, geht, meiner Ansicht nach, ebenfalls aus der Zusammenstellung hervor. Wie aus Tabelle 2 und der entsprechenden Tabelle in der Dissertation von Martens ersichtlich ist, nimmt die Zahl der typischen Brechanfälle, wenn auch nicht mathematisch genau, so doch einigermaßen mit Vergrößerung der Gabe zu, und zwar für Coniin von 49.5 % für Methyleconiin von 18.5 % an. Die grösste Zahl der Brechanfälle sah ich bei Benutzung von 46.3 % der Tötungsdosis, Martens für Coniin bei 80.3 %; beide Werte liegen ungemein nahe der Giftgabe, die krampferzeugend wirkt. Auch die Krampfgaben rufen im ersten Stadium der Vergiftung Erbrechen hervor; sobald aber die Muskulatur infolge der Giftwirkung in den Krampfzustand versetzt wird, ist die Ausführung der typischen Brechbewegungen unmöglich, und es bleibt die Zahl dieser ganz bedeutend beschränkt. Die für das Coniin festgestellten Angaben lassen weiter erkennen, dass lähmungsartige Schwäche, in dem durch entsprechende Gaben bedingten Grade, kein Hindernis für den Brechakt ist. Auch bezüglich des Minimalsymptomes, des Erbrechens, müssen wir, entsprechend den betreffenden Verhältnissen für die Maus, hier hervorheben, dass die Taube absolut sowohl wie relativ viel empfindlicher gegen das Methyleconiin ist, als gegen das Coniin.

Nehmen wir, diesen minimal wirkenden Gaben gegenüber, die Tötungsgabe zum Vergleich, dann erhalten wir das entgegengesetzte Resultat. Wie in der Tabelle ebenfalls eingetragen, verhalten sich die Tötungsgaben von Coniin und Methyleconiin für die Maus wie 100:135.7, für die Taube wie 100:133.6, d. h. es muss von dem Methyleconiin gut $\frac{1}{3}$ mehr — für beide Tierarten gleichviel — aufgebraucht werden, als von dem Coniin, wenn man dem Leben des Tieres ein Ende setzen will.

Coniin und Methylconiin unterscheiden sich bezüglich ihrer chemischen Konstitution dadurch, dass das - bei dem Coniin - an dem Stickstoff des Piperidinkerns haftende Wasserstoffatom durch die Methylgruppe ersetzt ist. Hierdurch wird die Wirkung der ursprünglichen Substanz (Coniin) wesentlich beeinflusst, und zwar nach unsern Untersuchungen abgeändert:

1) *quantitativ*

bezüglich der **Tötungsgabe** etwa um $\frac{1}{3}$ abgeschwächt,

minimal-wirkenden Gabe ganz erheblich

für die einzelnen Tierarten und die verschiedenen Symptome in wechselndem Maasse erhöht,

2) *qualitativ*

bezüglich der **Lähmung** erheblich abgeschwächt

des **Krampfes** in ganz bedeutendem Maasse verstärkt.

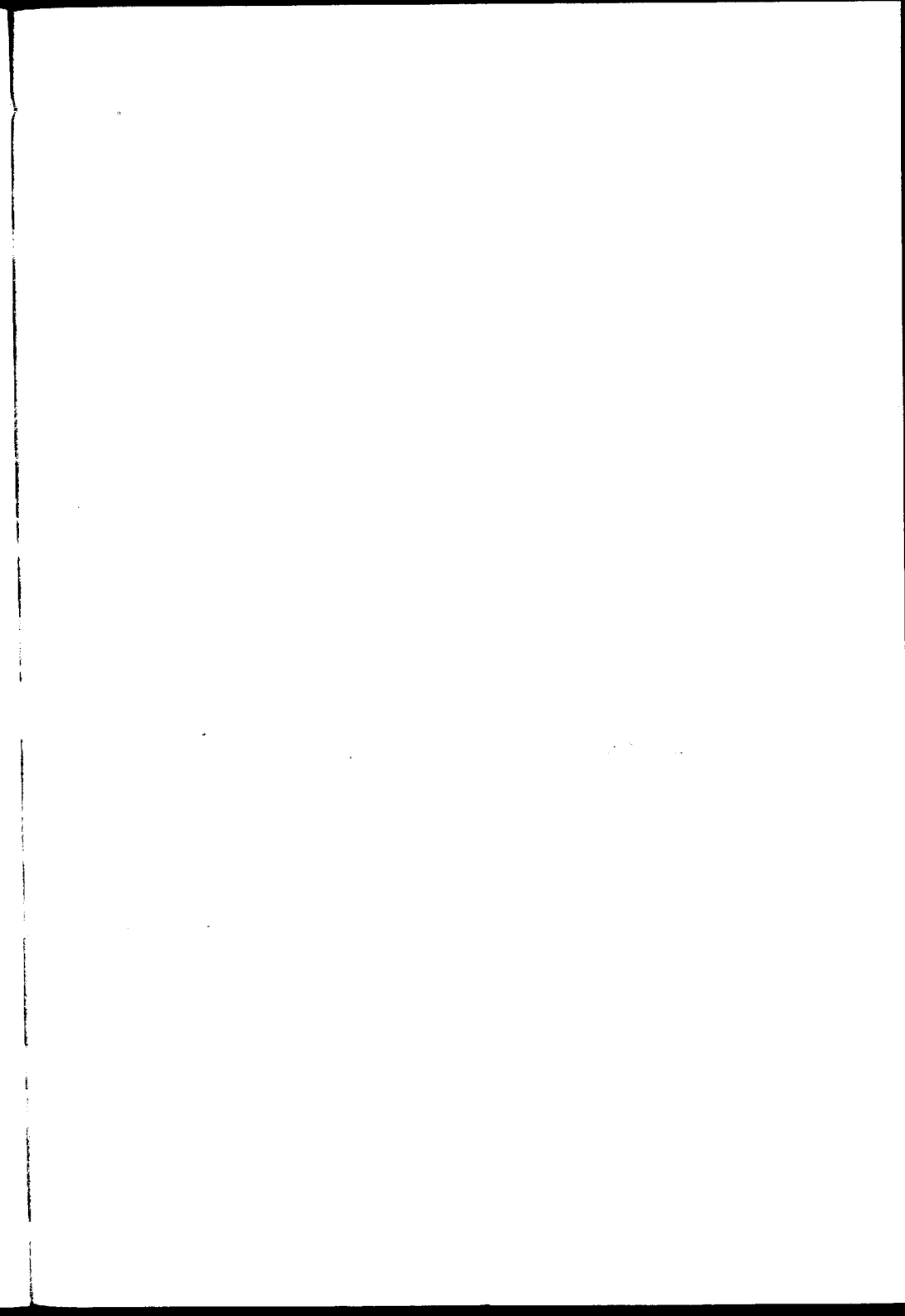
Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Falek für die freundliche Überlassung dieser Arbeit und die gütige Unterstützung bei deren Anfertigung auch an dieser Stelle meinen besten Dank auszusprechen.

12074

Lebenslauf.

Verfasser, Josef Hope, wurde am 27. Oktober 1869 zu Bielefeld als Sohn des verstorbenen Kaufmanns Max Hope geboren. Ostern 1879 wurde er auf die Sexta des humanistischen Gymnasiums zu Detmold, wohin seine Eltern inzwischen übergesiedelt waren, aufgenommen, nachdem er vorher die Gymnasialvorschule ebenda besucht hatte. Dem Gymnasium gehörte er 9 Jahre an, 18 Jahre alt verliess er Ostern 1888, mit dem Zeugnis der Reife versehen, die Schule. Er bezog dann, um Medicin zu studieren, die Universitäten Halle, Bonn, Berlin und Kiel. Das Tentamen physicum bestand er am 8. Februar 1890 in Berlin, das Staatsexamen am 20. Februar 1893 in Kiel und das Examen rigorosum ebenda am 8. März 1893.





η. Α. Γ. 11