



Ein Beitrag

zur

# Kenntnis der *Hydrastis canadensis*

und ihrer

## Alkaloide.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

### Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät

der Kaiserlichen Universität zu Jurjew (Dorpat)

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

### Kuno von Bunge

Estonus.



Ordentliche Opponenten:

Dr. H. Büttner. — Prof. Dr. O. Küstner. — Prof. Dr. R. Kobert.



Dorpat.

Druck von C. Mattiesen.

1895.

Печатано съ разрѣшеніемъ Медицинскаго факультета Императорскаго  
Юрьевскаго Университета.

Референтъ: Профессоръ Дръ. Р. Нобертъ.

Юрьевъ, 12 Апрѣля 1893 г.

№ 274.

Деканъ: Драгендорфъ.

# Meiner Mutter

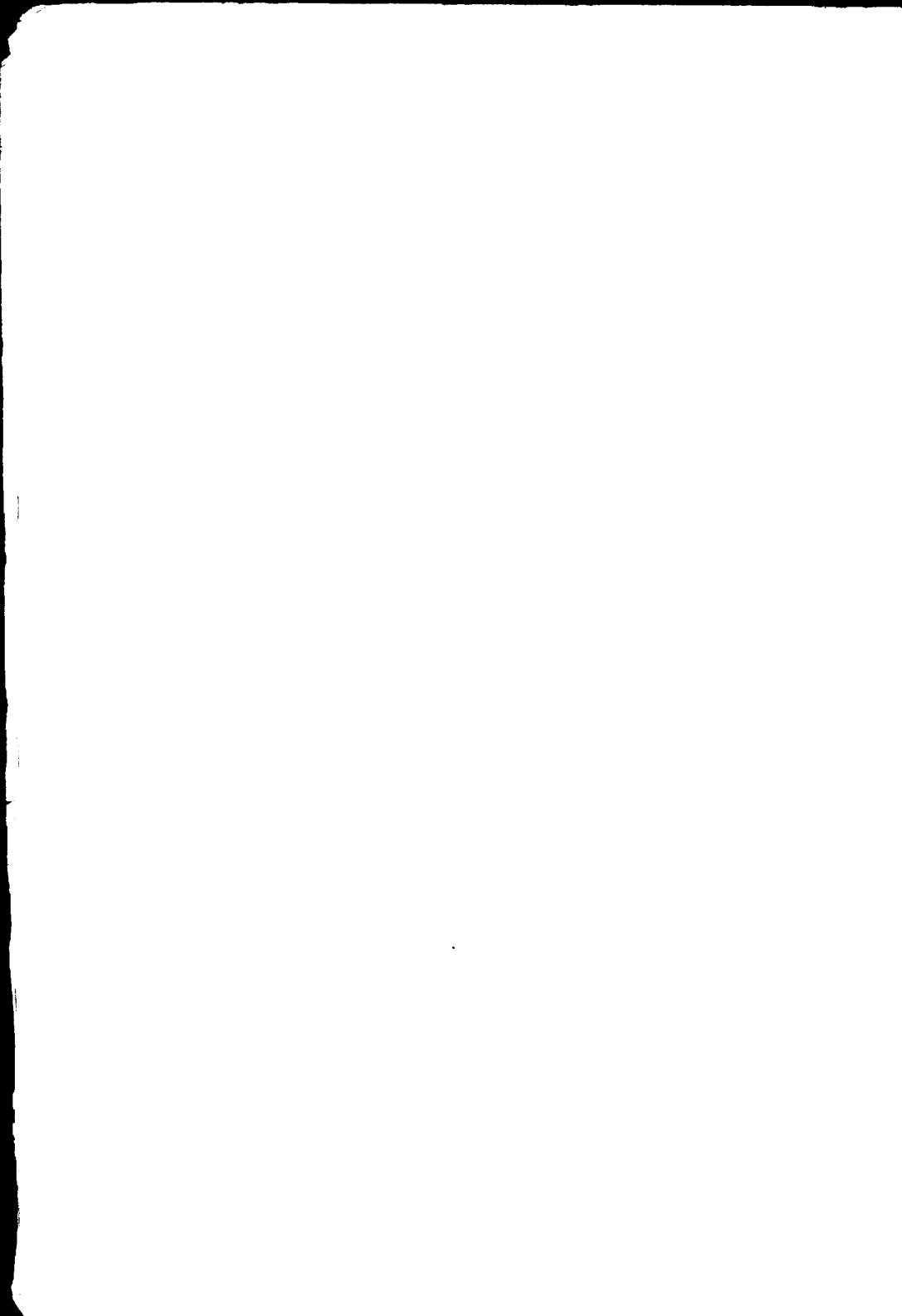
und

meinem Grossvater, dem wirkl. Staatsrath

# Dr. Friedrich Georg von Bunge

in Liebe und Dankbarkeit

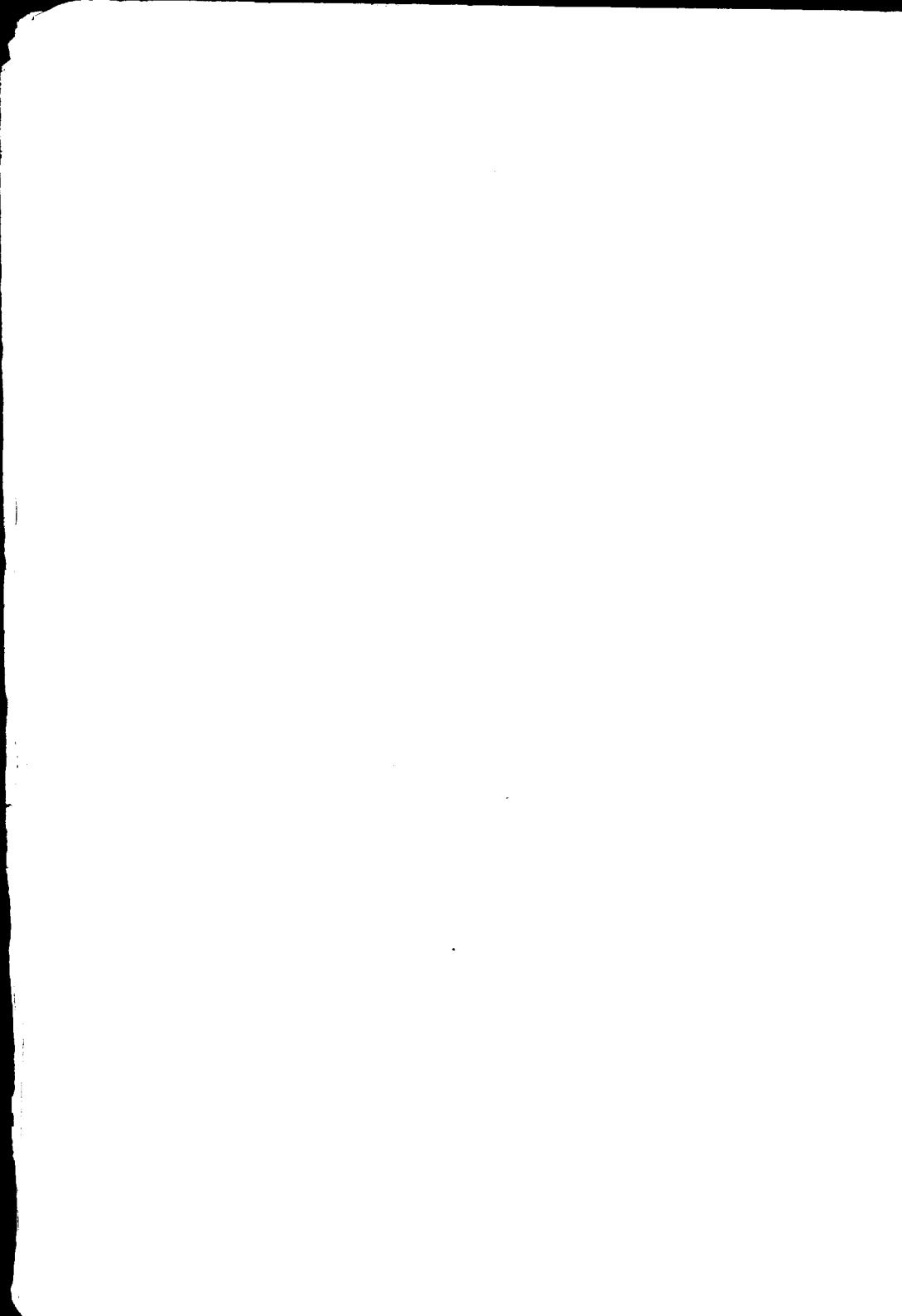
gewidmet.



Beim Scheiden von hiesiger Hochschule fühle ich mich gedrungen, allen meinen verehrten Lehrern für die mir zu Theil gewordene wissenschaftliche Ausbildung meinen besten Dank auszusprechen.

Insbesondere bitte ich meinen hochverehrten Lehrer, den Herrn Prof. Dr. R. K o b e r t, für die in liebenswürdigster Weise geschehene Förderung und Unterstützung meiner Arbeit meinen tiefempfundenen wärmsten Dank entgegennehmen zu wollen.

Meinem lieben Landsmann stud. med. Eugen Kaegeler, dessen Liebenswürdigkeit ich die dieser Arbeit beigefügten Zeichnungen verdanke, fühle ich mich zu lebhafter Erkenntlichkeit verpflichtet.



In der gynäkologischen Section der 56. deutschen Naturforscherversammlung am 19. September 1883 in Freiburg wies Schatz auf ein neues, von ihm erprobtes Arzneimittel, die *Hydrastis canadensis* hin, die in Amerika schon lange im Gebrauch, sich in Europa bisher noch keinen Eingang zu schaffen vermocht hatte. Ausgehend von der Erwägung, dass bei dem raschen Fortschreiten der Chirurgie auch auf gynäkologischem Gebiet die medicamentöse Behandlung der Krankheiten der weiblichen Sexualorgane zu sehr auf Kosten der operativen in den Hintergrund gedrängt und dass bei vielen Störungen neuerdings regelmässig zum Messer gegriffen werde, wo eine Heilung auf unblutigem Wege durch zweckentsprechende Arzneimittel noch sehr wohl erzielt werden könnte, stellte Schatz bei Menstruationsanomalien Versuche mit einem von der Firma Parke, Davis & Co. in Detroit bezogenen Fluidextract aus der *Hydrastis canadensis* an und gelangte mit demselben zu Resultaten, die weitere Untersuchungen durchaus wünschenswerth erscheinen liessen. In schneller Aufeinanderfolge brachte nun die Literatur der folgenden Jahre eine Reihe von Publicationen sowohl über therapeutische Erfolge mit dem Fluidextract und dem späterhin statt seiner in Anwendung gezogenen Hydrastinin, als auch über chemische und pharmacologische Untersuchungen der aus der Mutterdroge gewonnenen Alkaloide, insbesondere des Hydrastin und Hydrastinin.

Als ich mich nun vor einigen Monaten an Herrn Professor Kober mit der Bitte um ein Thema zur Dissertation wandte,

schlug er mir freundlichst vor, die bisher über diesen Gegenstand erschienene Literatur zusammenzustellen und zugleich das C a n a - d i n , als das jüngste in der Hydrastis entdeckte Alkaloid, über dessen physiologische Wirkungen bisher noch nichts bekannt geworden, einer pharmacologischen Untersuchung zu unterziehen, sowie mit dem H y d r a s t i n i n einige Controllversuche anzustellen, resp. das bisher darüber Ermittelte zu vervollständigen. Dieser Aufforderung des Herrn Prof. K o b e r t bin ich nun in vorliegender Arbeit nachgekommen und zwar in der Weise, dass ich im I. Theil derselben nur die bereits vorhandene Literatur, soweit mir dieselbe zugänglich war, zusammenstellte, im II. Theil aber meine eigenen Untersuchungen über die genannten Alkalioide, die ich mit von der Firma E. Merck in Darmstadt gelieferten Präparaten unternahm, darlegte.

# Erster Theil.

## Capitel I. Allgemeine Mittheilungen über die Stamm-pflanze, ihre Bestandtheile und Verwendung<sup>1)</sup>.

*Hydrastis canadensis* Linné, s. *Warneria canadensis* Miller (Syn. *americ*: Golden Seal, Yellow Puccoon, Indian Dye, Indian turmeric; franz.: Hydrate du Canada; deutsch: kanadisches Wasserkraut, gelbes Blutkraut) ist eine zur Familie der Ranunculaceen und zur Gruppe der Helleboreae gehörige Pflanze, welche in Nord-Amerika von Canada bis Carolina und Tennessee hin weit verbreitet ist, wo sie in schattigen, humusreichen Laubwäldern wächst.

Nach Wittstein heisst der Name eigentlich Hydrostis und ist auf eine Amerikanerin dieses Namens zurückzuführen. Wie Linné auf die Bezeichnung *Hydrastis* gekommen, ist nicht ganz verständlich, da eine Ableitung von *ὑδωρ* und *οράω*, oder *ὑδωρ* und *αστή* (== Wasserbürgerin), wie sie von einigen Autoren vermutet wird, wohl nicht ganz zutreffend erscheint, da die Pflanze keineswegs im Wasser oder an sehr feuchten Orten wachsend angetroffen wird (G. Pabst). Die alten Griechen kannten eine *ὑδρούστωα* (Diosc. noth. III, 166.) und verstanden darunter den Waldhanf, doch wird Linné an diesen wohl ebenfalls nicht gedacht haben. In England wurde die Pflanze 1759 von P. Miller eingeführt und von ihm im folgenden Jahre

---

1) Die ausführlichste Monographie der *Hydrastis canadensis* geben J. U. u. C. G. Lloyd in ihren „Drugs and Medicines of North-America“ 1884 Nr. 1- 4.

Die für dieses Capitel von mir benutzte Literatur umfasst die NNr. 1- 17 des am Schluss dieser Arbeit angefügten Literaturverzeichnisses.

als *Warneria canadensis* zu Ehren des Richard Warner in Woodford abgebildet und beschrieben.

Die *Hydrastis* ist ausgezeichnet durch einen nicht über 30 cm. hohen, behaarten nur zwei Blätter tragenden Stengel, welcher mit einer einzigen Blüthe abschliesst, die von einer aus drei grünlich weissen Blättchen gebildeten Blüthenhülle umgeben ist. (Siehe Tafel I). Im Juli zeitigt dieselbe eine rothe, aus einer Anzahl kleiner, saftiger, zweisaamiger Beeren bestehende Sammelfrucht von brombeerähnlicher Gestalt und werden zu dieser Zeit auch die Rhizome, aus denen der einjährige Stengel hervorgeht und welche die wirksamen Bestandtheile enthalten, eingesammelt. Dieselben weisen eine Länge von 3—6 cm. auf, sind durchschnittlich 6 mm. dick und an ihrer unteren Seite mit dichten, 7—10 cm. langen und 1 mm. dicken spröden Wurzelfasern bedeckt. Im frischen Zustande haben die jungen Rhizome einen scharf narcotischen Geruch, der im späteren Alter schwindet und zeichnen sich durch ihren grossen Saftreichtum aus. Auf dem Bruch sind sie gelbfarbig lactesirend, in ihrem Verlauf hin und her gebogen, mit knotigen Anschwellungen versehen und auf der oberen Seite mit zahlreichen Narben besetzt, welche von den abgefallenen einjährigen Stengeln herrühren und wie das Innere des Rhizoms gelb aussehen. Von diesen gelben siegelartig gestalteten Narben stammt auch der Vulgärname „Golden Seal“ (= Goldsiegel).

Was den inneren Bau des Rhizoms anlangt, so beschreibt ihn Flückiger folgendermassen: „Der Querschnitt zeigt gewöhnlich 10 von breiten Markstrahlen auseinander gehaltene Gefässplatten (Xylemstrahlen), welche von einem wenig umfangreichen Marke ausgehen und von einer Cambialzone umschlossen werden. Ausserhalb dieser enthält die Rinde die entsprechende Zahl von Phloëmstrahlen, welche sammt dem Parenchym von einer wenig ausgeprägten Endodermis begrenzt werden; zwischen dieser Zone und der dünnen Korkschicht liegt eine schmale Außenrinde. In den Holzbündeln lassen sich 2 oder 3 Zonen unterscheiden, welche vermutlich die Perioden des Zuwachses bezeichnen. Die Wurzeln zeigen in einem sehr breiten Rinden-

gewebe einen durch eine Endodermis geschlossenen Strang von 4 Gefässbündeln. Das Parenchym des Rhizoms und der Wurzeln enthält in reichlicher Menge kleine Stärkemehlkörner.“ Die gelbe Farbe röhrt vom Berberin her, wegen dessen das Rhizom als Färbemittel von Alters her bei den Indianern im Gebrauch ist.

Die getrocknete Droge, welche zuerst im Jahre 1847 als *Radix hydratis canadensis* (Syn: Yellow root, Orange root, Racine orange ou d'or, canadischer Gelbwurzel) im Handel auftauchte und hauptsächlich von Cincinnati aus verbreitet wurde, schmeckt bitter und hat einen durchaus charakteristischen narkotischen Geruch, durch den sie sich auch von der Wurzel der Papaveracee *Stylophorum diphyllum Nuttal* (*Meconopsis D. C.*) unterscheidet, welche in frischem Zustande ebenfalls einen goldgelben Saft besitzt und häufig zu Verfälschungen benutzt wird. Man trifft sie sogar als „*Extra large golden Seal*“ im Handel an<sup>1)</sup>. Ausser dieser Wurzel werden zu Verfälschungen benutzt: *Senega*<sup>2)</sup>, *Cypripedium*, *Collinsonia*, *Jeffersonia*, *Serpentaria* und andere, welche sogar die Hälfte des Gewichts der Droge ausmachen können (*Lewin*).

Die *Radix*, oder richtiger das *Rhizoma hydrastis canadensis* enthält 3 Alkaloide: *Berberin*, *Hydrastin* und *Canadianin*, ein viertes, das *Hydrastinin* ist nach A. B. Lyons im Wurzelstock nicht vorgebildet, sondern entsteht erst artificiell durch Oxydation des Hydrastin. Ausserdem findet sich im Rhizom nach den Analysen von Lerechen: Eiweiss, Zucker, Extractivstoffe, ein in Weingeist lösliches braunes und bitter schmeckendes Harz, eine sehr geringe Menge eines ätherischen Oeles von unangenehmem Geruch und eine Säure, welche mit Ferrichlorid einen grünen Niederschlag bildet, sich aber gegen Chinaalkaloide und Leimlösung indifferent zeigt und somit nicht als Gerbsäure betrachtet werden kann. Martin Freund erhielt aus dem Extract des Wurzelstocks durch

1) Vergl: *Selle*, Arch. d. Apothekervereins 1890. 228, 96.

2) Die absichtliche Verfälschung der Droge durch *Senega* erscheint sehr unwahrscheinlich, da diese viel theurer ist, als *Hydrastis* (D. Verf.).

Ausschütteln mit Aether noch eine geringe Menge einer stickstofffreien Substanz, die sich als Meconin (Anhydrid der Mecocinsäure) erwies, welches durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in Hemipinsäure übergeht und K e r s t e i n konnte das im Mutterkorn, der Theobroma cacao, dem Lycopodium und anderen fettes Oel enthaltenden Drogen vorkommende Phytosterin auch in der Hydrastis nachweisen.

Was den Procentgehalt der Alkaloide im Rhizom anbetrifft, so wird derselbe von den verschiedenen Autoren verschieden angegeben, was wohl auf den schwankenden Gehalt der Handelssorten zurückgeführt werden muss. So beträgt beispielsweise die Menge des aus der *Hydrastis canadensis* zu gewinnenden Berberins nach Perrins 7%, während E. Schmidt 4%, Lloyd im Mittel 1,6% und Leslie Soule nur 0,34 bis 2,23% fand. Nur die beste Waare enthält nach Lloyd über 1,8%. Der Hydrastingehalt wird von Perrins und E. Schmidt übereinstimmend auf 1,5% angegeben, W. Simonsohn dagegen fand im Mittel nur 0,125%; die schlechtesten Sorten enthielten 0,05—0,06%, die besten 0,213 bis 0,238% Hydrastin. Ueber den Canadingehalt des Hydrastisrhizoms finden sich in der Literatur bisher keine näheren Angaben, doch scheint derselbe noch geringer zu sein, als der der beiden andern Alkaloide.

In ihrem Heimathlande ist die Wurzel von Alters her bei Augenkrankheiten, sowie als tonisirendes, gallentreibendes und leicht eröffnendes Mittel bei Dyspepsie, Icterus, chronischem Darmkatarrh, Haemorrhoiden, Gonorrhöe und Leucorrhöe im Gebrauch und steht als Ersatzmittel des Chinins bei Intermittens in gutem Ruf. Wie C. Mohr angiebt, ist *Hydrastis* die in Amerika am meisten gebrauchte Arzneipflanze, von der allein in Cincinnati jährlich ca. 40,000 Pfund auf Fluidextract verarbeitet werden<sup>1)</sup>. In Alabama ist wegen dieses Massenverbrauchs die Pflanze, welche früher dort sehr häufig war, fast ausgestorben. Zur An-

1) Bei diesem colossalen Verbrauch der Droge in Amerika ist es auffallend, dass ihrer in „The Pharmacology of the newer Materia Medica 1883 et 1892“ nicht einmal Erwähnung gethan wird. (D. Verf.)

wendung gelangt in Amerika ein wässriges Infus, eine Tinctur und ein Extractum *Hydrastis canadensis aquosum*. Letzteres wird auch äusserlich bei Aphthen, Stomatitis, Urethritis, Vaginitis etc. zu adstringirenden Spülungen gebraucht. Auch das Alkaloid *Hydrastin*, welches nicht mit dem ebenfalls *Hydrastin* genannten Resinoid aus der *Hydrastis canadensis*, dem nach Power eine leicht abführende Wirkung zukommen soll, verwechselt werden darf, befindet sich in Amerika schon seit langer Zeit als *Tonicum* und *Antiperiodicum* im Arzneischatz <sup>1)</sup>. In Russland sind sowohl das Rhizom, als auch das *Extr. fluidum Hydrastis canadensis* seit kurzem officinell und in der neuen Pharmacopoe sub Nr. 566 und 216 verzeichnet.



## Capitel 2. Historisches über die Alkaloide der *Hydrastis* und deren allgemeines chemisches Verhalten <sup>2)</sup>.

### A. Berberin.

Das Berberin ist ein im Pflanzenreich weit verbreitetes Alkaloid, welches sich nicht nur in verschiedenen Gattungen der Berberidaceen, sondern auch in Pflanzen der verschiedensten Familien, als Menispermeen, Leguminosen, Papaveraceen, Rutaceen, Caesalpineen und anderen vorfindet. Am reichlichsten vertreten ist es im Holz des *Coscinium fenestratum* (ceylonisches Colomboholz), dem Rhizom der *Hydrastis canadensis* und der Wurzel von *Berberis vulgaris*, weshalb es auch aus diesen fabrikmaessig dargestellt wird.

In letztgenannter Pflanze wurde es zuerst von R u d o l f B r a n d e s im Jahre 1824 aufgefunden, und gleichzeitig von F. G. H ü t t e n s c h m i d t in Heidelberg in der Rinde von *Geoffroya jamaicensis* Murray, einer Leguminose, entdeckt und

1) Vrgl. auch: William Martindale, F. C. S. „The extra pharmacopoeia, Ed. VII. London, H. K. Lewis 1892, p. 225 seq.

2) Die für dieses Capitel benutzte Literatur umfasst die NNr. 18-78 des Literaturverzeichnisses.

mit dem Namen Jamaïcin belegt, bis Gastell (1865) seine Identität mit Berberin nachwies.

Bald darauf (1826) stellten Alphons Chevallier und Pierre Pelletan aus der Rinde von *Xanthoxylon clava Herculis* einen in gelben Nadeln krystallisirenden, bitter schmeckenden Körper dar, den sie *Xanthopicroit* nannten, der sich jedoch später (1862) nach den Untersuchungen von Perrins ebenfalls als Berberin erwies. Rein wurde es zuerst durch Buehner sen. und jun. im Jahre 1835 aus der Wurzelrinde von *Berberis vulgaris* dargestellt, von denen auch der Name „Berberin“ stammt, doch zeigte erst Kempp 1841, dass es sich mit Säuren verbindet und Fleitmann charakterisirte es 5 Jahre darauf näher als Alkaloid.

Nach E. Schmidt lässt sich das Berberin am einfachsten aus dem im Handel vorkommenden Fluidextract von *Hydrastis canadensis* gewinnen, indem man dieses mit dem halben Volumen verdünnter Schwefelsäure versetzt, worauf sich nach 48 Stunden Berberinsulfat ausscheidet. Dieses wird mit etwas Alkohol ausgewaschen, in heissem Wasser gelöst, filtrirt und von Neuem mit verdünnter Schwefelsäure vermischt; es scheidet sich dann reines Berberinsulfat ab, aus welchem sich die Base durch Behandeln mit Barytwasser gewinnen lässt.

Das Berberin hat nach Perrins die Formel  $C_{20} H_{17} NO_4$ , welche durch die Untersuchungen von Hasiwetz, v. Gilm., E. Schmidt und C. Schilbach bestätigt wurde und ist als ein Abkömmling des Isochinolin aufzufassen.

Die aus wässriger Lösung krystallisirte Base enthält 6 Mol. Krystallwasser, von denen es bei  $100^{\circ}C.$  4 Mol. verliert. Es bildet feine glänzende Nadeln und Prismen von gelber Farbe und bitterem Geschmack und schmilzt bei c.  $140^{\circ}C.$  zu einer rothbraunen Harzmasse, kann bei höherer Temperatur sublimirt werden und reagirt neutral. Nach Reil und E. Schmidt löst es sich in Wasser bei einer Temperatur von  $15^{\circ}C.$  im Verhältniss von 1:500 und in Alkohol von 1:250, während W. Procter dasselbe in letzterem 1% zu lösen vermochte. In kochendem Wasser ist das Berberin leicht löslich, schwer in

Benzin und Schwefelkohlenstoff, ganz unlöslich in Aether und Petroläther. Die Lösungen reagiren neutral und sind optisch inaktiv.

Von Interesse ist das Verhalten des Berberin gegen Kaliumpermanganat, das von Court, Schilbach und Friedrich Wilhelm auf Veranlassung von E. Schmidt studirt wurde. Hierbei ergaben sich höchst bemerkenswerthe Beziehungen des Berberin zu einem der wichtigsten Opiumalkaloide, nämlich dem Narcotin, was um so auffallender erscheinen muss, als diese beiden Pflanzenbasen weder durch ihr Vorkommen, noch ihr physiologisches Verhalten etwas derartiges voraussetzen liessen. Ausserdem konnte eine nahe Verwandtschaft des Berberin mit dem in seiner physiologischen Wirkung von diesem gleichfalls sehr abweichenden Hydrastin ermittelt werden, wie weiter unten bei Besprechung des letzteren dargethan werden soll.

Die Salze des Berberin, welche schon von Buchner, Fleitmann, Hlasivetz und Anderen, am eingehendsten aber von E. Schmidt und seinen Schülern untersucht und beschrieben wurden, bilden meist goldgelbe, bitter schmeckende Krystalle, reagiren zum Theil neutral und sind in reinem Wasser leichter löslich, als in säurehaltigem. Aus sauren Lösungen wird das Alkaloid durch Ammoniak nicht gefällt, wohl aber durch Kalihydrat und zwar in braunen Harzklumpen.

Aus wässrigen, alkalisch reagirenden Lösungen geht das Berberin allmählich vollständig in Chloroform über, nachdem zuvor Beimengungen, durch welche die Reaction etwa gestört werden könnte, durch Ausschütteln mit Benzin aus saurer Lösung entfernt worden. Auf diesem Wege lassen sich noch 0,001 grm. Berberin in 100 ccm. Harn nachweisen (Dragendorff). Auch durch Kohle kann das Alkaloid in wässrigen Lösungen niedergeschlagen und durch Weingeist der Kohle wieder entzogen werden.

Von den Reactionen des Berberin seien hier nur die von L. v. Hirschhausen als am geeignetsten zum Nachweis empfohlenen und einige wenige andere angeführt:

**A. Lösungen schwefelsauren Berberins geben mit folgenden Reagentien Niederschläge.**

- 1) Kaliumwismuthjodid giebt sofort einen massigen, orangefrothen, amorphen Niederschlag. Grenze:  $1/20$  mgr.
- 2) Kaliumquecksilberjodid giebt sofort einen starken, grünlichgelben, amorphen Niederschlag. Grenze:  $1/20$  mgr.
- 3) Kaliumkadmiumjodid giebt sofort einen intensiv gelben, amorphen Niederschlag. Grenze:  $1/20$  mgr.
- 4) Pikrinsäure giebt einen hellgelben, amorphen Niederschlag. Grenze:  $1/100$  mgr.
- 5) Jod-Jodkalium. Die alkoholische Berberinlösung wird mit wässriger Jod-Jodkaliumlösung versetzt. Bei geringen Mengen des Reagens entsteht ein aus haarförmigen grünen Krystallen bestehender Niederschlag; beim Ueberschuss des Reagens bilden sich gelbbraune Krystalle. Grenze:  $1/100$  mgr.
- 6) Chlorsaures Kali fällt aus Lösungen salzauren Berberins einen gelben voluminösen Niederschlag (Dragendorff).
- 7) Phosphormohydänsäure giebt einen gelben, amorphen Niederschlag; derselbe wird durch Ammoniak blau (Dragendorff).

**B. Farbenreactionen.**

- 1) Das Alkaloid wird in einigen Tropfen einer 33 % igen Salzsäure gelöst und die Lösung mit 1 Tropfen Chlorwasser versetzt; es entsteht eine kirschrote Färbung. Grenze:  $1/100$  mgr.
- 2) Schwefelsäure (40—50 %) giebt mit Berberin in Substanz zuerst eine purpurrothe Färbung, die allmählich in braun übergeht (A. B. Lyons).

**B. Hydrastin.**

Im Jahre 1851 entdeckte Durand in Philadelphia das Hydrastin in der Wurzel der *Hydrastis canadensis*, ohne es jedoch als chemisches Individuum zu charakterisiren. Erst J. D. Perrins, der sich im Jahre 1862 eingehender mit dem Studium

jener Droge befasste und dabei auch das Hydrastin in den Bereich seiner Forschungen zog, erkannte in ihm ein neues Alkaloid und stellte das Picrat desselben in krystallinischem Zustande dar. Kurze Zeit darauf nahm F. Mahla in Chicago die Untersuchung auf's Neue auf und erhielt die Base in Form weisser, rhombischer Säulen, für welche er auch den Schmelzpunkt und eine Structurformel ermittelte, die indess beide durch spätere Untersuchungen modifizirt worden sind. Von den Salzen stellte er das Chlorhydrat, die Gold- und die Platinverbindung her, welche, wie die meisten Salze des Hydrastin, colloid sind. Eine Reihe weiterer Beobachtungen stellte 20 Jahre später Frederick B. Power an, welcher constatirte, dass die Krystalle des Hydrastin wasserfrei, farblos und glänzend sind und bei  $132^{\circ}$  schmelzen. Nach den neuesten Untersuchungen von Deichmann liegt der Schmelzpunkt des absolut reinen Alkaloides bei  $143^{\circ}$ . Unter dem Einfluss höherer Temperaturen zersetzt es sich unter Entwicklung eines Carbolgeruches.

Die geruchlose und bitter schmeckende Base ist in Wasser und Petroleumbenzin fast unlöslich, löslich dagegen in verdünnten Säuren, Chloroform, Aether, Alkohol und Benzol. Die Salze sind in Wasser leicht löslich.

Power analysirte ferner das Sulfat und das Goldchloriddoppelsalz und stellte mit Flückiger's Beihilfe die specifische Drehung des Hydrastin auf —  $170^{\circ}$  fest.

Eingehendere chemische Untersuchungen über das Hydrastin und seine Derivate wurden durch M. Freund und W. Will im Jahre 1885 in Berlin begonnen und später von ersterem theils allein, theils in Gemeinschaft mit seinen Schülern fortgesetzt. Gleichzeitig mit diesen Forschern, aber unabhängig von ihnen, untersuchten Friedrich Wilhelm und L. Deichmann unter E. Schmidt das Hydrastin und seine Derivate, das bisher Bekannte durch neue interessante Thatsachen vervollständigend.

Nach den genannten Autoren wird das Hydrastin aus der Mutterdroge gewonnen, indem man die fein pulvverisirte Wurzel mit Aether erschöpft und den Verdunstungsrückstand aus Al-

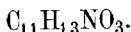
kohol umkristallisiert. Man erhält alsdann schwach gelblich gefärbte, gut ausgebildete Krystalle, die dem rhombischen System angehören und den Charakter einer tertiären Base tragen. Sehr charakteristisch für diese ist ihr hohes Krystallisierungsvermögen und gelingt es nach Schmidt ohne Schwierigkeit, aus Essigäther Krystalle von der Grösse einer Wallnuss zu erzielen, während die Salze schlecht krystallisiren<sup>1)</sup>.

Den Untersuchungen von Eykemann zu Folge, kommt dem Hydrastin die auch von Freund und Schmidt bestätigte Formel



zu und ist dieser Körper, ebenso wie das Berberin, als ein Abkömmling des Isochinolin aufzufassen.

Durch Reduktionsmittel, als Kalilauge oder Wasserstoff in statu nascendi, wird das Hydrastin nicht verändert, wohl aber zerfällt es bei Behandlung mit oxydirenden Substanzen in Opiansäure und Hydrastinin, eine neue Base von der Formel



Durch dieses Verhalten ergibt sich eine sehr auffallende Analogie zwischen dem Hydrastin und dem Narcotin ( $C_{22}H_{23}NO_7$ ), welches durch Reduktionsmittel ebenfalls unbeeinflusst bleibt, durch Oxydation mit Salpetersäure aber in zwei Substanzen gespalten wird, von denen die eine wiederum Opiansäure ist, während die andere sich in gleicher Weise als eine Base und zwar als Cotarnin ( $C_{12}H_{15}NO_4$ ) erweist<sup>2)</sup>. Es differieren demnach Narcotin und Hydrastin, sowie Cotarnin und Hydrastinin, um 1  $CH_2O$ . Ausserdem bestehen zweifellose Beziehungen zwischen dem Hydrastin und dem Berberin, wie durch Friedrich Wilhelm dargethan worden, welcher durch fortgesetzte Oxydation des ersten mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung, analog den von Court und Schilbach mit Berberin angestellten Untersuchungen, nachweisen konnte, dass das Hydrastin hierbei dieselben stickstofffreien Zersetzungssproducte liefert, wie jenes,

1) Ausser dem schon von Power krystallinisch dargestellten Pierat konnten bisher nur das Doppelsalz mit Zinnchlorür und das Hydrastinbitartrat-Merck in Krystallen gewonnen werden.

2) cf. Wöhler, Liebigs Annalen 50 p. 25.

nämlich Oxalsäure, Kohlensäureanhydrid und Hemipinsäure, und dass der wesentlichste auf diesem Wege beim Berberin gewonnenen stickstoffhaltige Abkömmling, die Nicotinsäure, gleichfalls als Spaltungsproduct des Hydrastin vorkommt. Diese Thatsache ist um so auffallender, als die beiden Alkaloide sowohl in ihrem äusseren Aussehen und ihrem sonstigen chemischen Verhalten, als auch in ihren physiologischen Wirkungen erhebliche Unterschiede aufweisen.

Aus sauren wässrigen Lösungen lässt sich das Hydrastin zum grössten Theil durch Benzin ausschütteln, der Rest wird durch Chloroform aufgenommen. In Petroläther geht das Alkaloid aus saurer Lösung nicht über, daher kann eine solche zum Zweck der Reinigung zuvor mit Petroläther ausgeschüttelt werden.

Die chemischen Reactionen des Hydrastin wurden am eingehendsten von L. v. Hirschhausen in Dorpat unter Dragendorff untersucht und später von A. B. Lyons, Dioscoride Vitali und Anderen vervollständigt. Ich gebe in Nachstehendem die charakteristischsten derselben wieder.

**A. In einem Tropfen verdünnter Salzsäure gelöstes Hydrastin giebt mit folgenden Reagentien Niederschläge :**

- 1) Phosphormolybdänsäure: sofort hell weissgelber Niederschlag. Grenze:  $1/50$  mgr.
- 2) Phosphorwolframsäure: sofort rein weisser, käsiger Niederschlag. Grenze:  $1/50$  mgr.
- 3) Kaliumkadmiumjodid: sofort rein weisser, käsiger Niederschlag. Grenze:  $1/50$  mgr.
- 4) Kaliumwismuthjodid: sofort tief orangerother, amorpher Niederschlag. Grenze:  $1/20$  mgr.
- 5) Kaliumquecksilberjodid: sofort rein weisser, käsiger Niederschlag. Grenze:  $1/20$  mgr.
- 6) Jod-Jodkaliumlösung (wässrige): sofort sehr starker, tiefbrauner, flockiger Niederschlag. Grenze:  $1/100$  mgr.
- 7) Pikrinsäure: sofort starker, intensiv gelber, flockiger Niederschlag. Grenze:  $1/100$  mgr.
- 8) Gallusgerbsäure: sofort sehr starker, rein weisser, käsiger Niederschlag. Grenze:  $1/100$  mgr.

Ausserdem geben Fällungen:

Goldchlorid, Brombromkalium, Platinchlorid, saures chromsaures Kali, Zinnchlorür, Ferrocyanikalium und Quecksilberchlorid.

**B. Farbenreactionen:**

- 1) Selensaure löst farblos, nach Zusatz von concentr. Schwefelsäure entsteht eosinrothe Färbung, die bald in gelb und grün übergeht.
- 2) Fröhde's Reagens löst grünbraun, bei kleinen Mengen blassgrün.
- 3) Vanadinschwefelsäure löst schön hellroth. Diese Farbe geht bald in orangeroth über und erblasst allmählich. Grenze:  $\frac{1}{50}$  mgr.
- 4) Reine Schwefelsäure löst das reine Hydrastin mit schwach gelber Farbe, die beim Erhitzen in dunkles Violettblau übergeht.
- 5) Reine Salpetersäure löst das Alkaloid mit orangegelber Farbe. Bei Wasserzusatz scheidet sich ein harziger Rückstand ab und die Lösung zeigt schön blaue Fluorescenz<sup>1)</sup>.
- 6) Löst man das Hydrastin in concentrirter Schwefelsäure und setzt darauf eine Spur Mangansperoxyd hinzu, so tritt eine orangegelbe Färbung auf, welche in kirsroth und schliesslich in carminroth übergeht. Nach einiger Zeit wird die Mischung wieder blass orangegelb. (Charakteristisch zum Unterschied von Berberin und Strychnin).
- 7) In Schwefelsäure gelöst giebt das Hydrastin bei Zusatz von Baryumhydrat oder Jodsäure carmoisinrothe Färbung, die in orange übergeht.
- 8) Sulphomolybdänsäure giebt mit Hydrastin eine grüne, langsam in braun übergehende und dann allmählich verschwindende Farbe. (Sehr charakteristisch).
- 9) Setzt man zu einer Hydrastinlösung etwas verdünnte Schwefelsäure und darauf einige Tropfen einer Lösung von Kaliumpermanganat, so verschwindet sofort die durch den Permanganat-

1) Durch Bildung von Hydrastinin! (d. Verf.).

zusatz bedingte Rothfärbung und es entsteht intensiv blaue Fluorescenz, die bei weiterem Zusatz der Chamäleonlösung wieder schwindet <sup>1)</sup>.

10) Hydrastin oder ein Salz desselben in Schwefelsäure gelöst und mit einem Körnchen Kalisalpeter versetzt giebt eine rothviolette Färbung, deren Eintritt von Salzsäureentwickelung begleitet ist.

Zum Schluss seien noch einige interessante Hydrastinreactions angeführt, auf die E. Schmidt hinweist, da sie eine Aehnlichkeit mit den Reactionen auf Morphin zeigen: „Geringe Mengen Hydrastin mit conc. Schwefelsäure verrieben und mit etwas basisch Wismuthnitrat bestreut, rufen eine rothbraune, sehr rasch in braunschwarz übergehende Färbung des aufgestreuten Wismuthnitrats hervor. (Aehnlichkeit mit der von Flückiger angegebenen Morphinreaction). Auch in dem Verhalten gegen Titansäure enthaltende Schwefelsäure, gegen Jodsäure und gegen Eisenchlorid enthaltende Ferrieyankaliumlösung lässt sich eine Aehnlichkeit zwischen Morphin und Hydrastin nicht erkennen <sup>2)</sup>. Eine Verwechslung beider Basen ist jedoch ausgeschlossen, da Hydrastin mit dem Fröhde'schen Reagens sowie bei der Husemann'schen Reaction keine besonders charakteristischen Färbungen liefert.“

### C. Hydrastinin.

Während das Hydrastin schon in der Mitte dieses Jahrhunderts ein Gegenstand chemischer Untersuchungen war, entdeckte

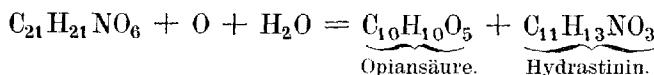
1) Durch Bildung von Oxyhydrastinin! (d. Verf.)

2) Hans Meyer (Ueber die Wirkung einiger Papaveraceenalkaloide. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 1892 Bd. XXIX.) stellt 3 Gruppen der Opiumbasen auf und ordnet auch das Hydrastin in dieselben folgendermassen ein:

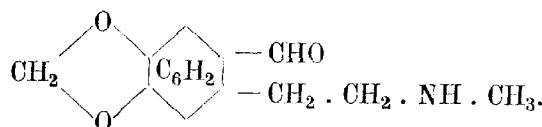
1. Morphingruppe:	2. Codeingruppe:	3. Protopingruppe:
Chelidonium	Papaverin	Protopin
$\alpha$ -Homochelidin	Codein	$\beta$ -Homochelidin
Morphin.	Laudanosin	Cryptopin.
	Narkotin	
	Hydrocotarnin	
	Sanguinarin	
	Thebaïn	
	Laudanin	
	Hydrastin.	

F'r. B. Power zuerst im Jahre 1886 in der Wurzel der Hydrastis canadensis einen Stoff, der sich durch starke Fluorescenz auszeichnete und sprach die Vermuthung aus, dass es sich hier um ein Oxyhydrastin handle. Bald darauf (22. Nov. 1886) machte W. Will in einem Vortrage in der deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin nähtere Mittheilungen über diesen Körper, der in der Folgezeit von M. Freund und seinen Schülern noch eingehenderen chemischen Untersuchungen unterworfen wurde. Durch diese Autoren wird die Vermuthung Power's, dass es sich um ein Oxydationsproduct des Hydrastin handle, bestätigt und diesem der Name „Hydrastinin“ beigelegt.

Es ergab sich nämlich, dass das Hydrastin beim Behandeln mit oxydirenden Substanzen in Opiansäure und Hydrastinin zerfällt, nach der Formel:



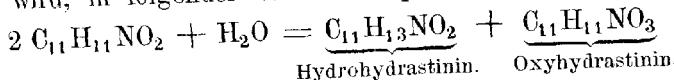
Das Hydrastinin ist eine Base, welche als Methylenaether des Brenzcatechins aufzufassen ist, in welchem zwei Kernwasserstoffatome ersetzt sind. Von den beiden Substituenten, welche sich in Orthostellung befinden, ist der eine die Gruppe  $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ , der andere eine Aldehydgruppe. Es ergiebt sich demnach folgende Structurformel:



In reinem Zustande erscheint die Base vollkommen weiss und krystallinisch; schmilzt bei  $116-117^\circ$  und erweicht, längere Zeit auf  $100^\circ$  erhitzt, zu einer zähen, braungefärbten Flüssigkeit. Sie enthält ein Mol.  $\text{H}_2\text{O}$  so fest gebunden, dass sie dasselbe beim Umkristallisiren aus wasserfreien Lösungsmitteln nicht abgiebt. Die Salze enthalten ein Mol.  $\text{H}_2\text{O}$  weniger, als die Base.

Das Hydrastinin ist in Alkohol, Aether und Chloroform leicht löslich, schwerer in warmem Wasser.

Beim Kochen mit Kalilauge zerfällt das Hydrastinin in 2 neue Körper, das Hydrohydrastinin und das Oxyhydrastinin. Diese Reaction kann, wenn für das Hydrastinin die seinen Salzen entsprechende Formel  $C_{11}H_{11}NO_2$  zu Grunde gelegt wird, in folgender Weise interpretirt werden:



Das Hydrohydrastinin ist eine starke Base, die bei  $66^0$  schmilzt und mit den Halogenwasserstoffen, sowie einigen andern Körpern (Platin, Chrom etc.) schön krystallisirende Salze bildet, das Oxyhydrastinin dagegen, welches aus Ligroin in fächerartig gruppirten, bei  $97-98^0$  schmelzenden Nadeln krystallisiert, ist eine schwache Base, deren Salze sehr unbeständig sind und schon durch Zusatz von Wasser oder Alcohol zerlegt werden.

Vergleicht man diese 3 Körper, das Hydrastinin, das Hydrohydrastinin und das Oxyhydrastinin mit einander, so rechtfertigt es sich, das erstere als ein Aldehyd aufzufassen, das Hydrohydrastinin aber als einen diesem entsprechenden Alkohol, während das Oxyhydrastinin als eine Säure betrachtet werden kann<sup>1)</sup>.

Mit den Halogenwasserstoffen, mit Schwefelsäure, Phosphorsäure und Oxalsäure bildet das Hydrastinin leicht lösliche Salze, schwerer lösliche mit Chromsäure, Ferro- und Ferricyanwasserstoffsäure. Platinchlorid und Goldchlorid bilden in verdünnten Lösungen von salzaurem Hydrastinin schön krystallisirende Doppelsalze.

Von diesen Salzen beansprucht das salzaure Hydrastinin besonderes Interesse, da dieses sowohl bei den bisher angestellten pharmacologischen Untersuchungen, als auch therapeutisch ausschliesslich in Anwendung gekommen ist. Dasselbe hat die Formel :



krystallisiert in schwach gelblich gefärbten Nadeln von intensiv bitterem Geschmack, verliert auf  $100^0$  erhitzt kein Krystallwasser mehr und schmilzt bei  $205-208^0$  unter Zersetzung.

1) Ob jetztgenannter Körper auch sauer reagirt, ist mir unbekannt.  
(Der Verf.)

Das Salz ist in Wasser und Alkohol leicht und vollkommen löslich (nach Archangelsky bis zu 50 %), die wässrige Lösung ist gelb gefärbt, zeigt intensiv blaue Fluorescenz, reagirt neutral und ist optisch aktiv.

#### Reactionen des Hydrastinin.

Diosc. Vitali stellte einige Farbenreactionen mit dem Hydrastinin an, die hier Platz finden mögen:

1) Das Hydrastinin oder seine Salze geben beim Uebergießen mit Schwefelsäure eine gelbe Farbe, welche beim Umrühren nicht verändert wird. Fügt man einen kleinen Salpeterkrystall hinzu, so entsteht eine mehr weniger intensive braungelbe Farbe, deren Intensität von der Menge des vorhandenen Alkaloides abhängt. — Diese Farbe wird beim Verdünnen mit Wasser nicht zerstört.

2) Behandelt man ein Hydrastininkrystall mit Salpetersäure, so entsteht eine gelbe Farbe; beim Erhitzen und Abdampfen bei gelinder Wärme bleibt dieselbe bestehen, wird aber beim Erkalten des Rückstandes durch alkoholische Kalilauge braungelb und hinterlässt nach dem Verdampfen des Alkohols eine grünbraune Masse. Wird dieser erkaltete Rückstand mit Schwefelsäure behandelt, so entsteht eine tief violette Farbe.

Weitere chemische Reactionen stellte ich mit dem mir zu Gebote stehenden salzsäuren Salze an und theile die Ergebnisse meiner Untersuchungen weiter unten mit.

#### D. Canadin.

Während das Berberin und das Hydrastin schon seit vielen Decennien als Bestandtheile des Rhizoms von *Hydrastis canadensis* bekannt waren, hatte sich ein drittes darin präformirt enthaltenes Alkaloid bis in den Anfang der siebziger Jahre der wissenschaftlichen Forschung entzogen. Da entdeckte A. K. Hale (Michigan) im Jahre 1873 in der Mutterlauge des Hydrastin eine neue Base, die er „Canadin“ nannte. Bald darauf, (1875) bestätigte John C. Burt diese Entdeckung und stellte

mit dem zunächst noch unrein gewonnenen Körper einige Reaktionen an, wobei er nachwies, dass derselbe Stickstoff enthalten müsse. Eine neue Bestätigung für die Anwesenheit dieses dritten Alkaloides in der *Hydrastis canadensis* erbrachte 3 Jahre später **Hermann Lerchen** und schlug für dasselbe den Namen „*Xanthopuccin*“ (mit Bezug auf *Yellow Puccoon*) vor, **Lloyd** dagegen und **Power** vermochten selbst bei Verarbeitung vieler Tausende von Pfunden der Pflanze keine Spur davon zu entdecken.

Nun ruhte die Erforschung des Canadin wiederum längere Zeit, bis **E. Schmidt** der Frage aufs Neue näher trat und durch seine Schüler **Friedr. Wilhelm und Ludwig Deichmann** chemische Untersuchungen mit genannter Base anstellen liess. Während ersterer das Canadin aus der Mutterdroge nur in geringen Quantitäten zu isoliren vermochte, experimentirte **Deichmann** mit einem von **E. Merck** in Darmstadt hergestellten Präparate und gelangte hierbei zu folgenden Resultaten :

Das reine Canadin krystallisiert aus verdünntem Alkohol in schneeweissen, feinen, seideglänzenden Nadeln, die sich, dem Licht ausgesetzt, gelblich verfärbten, vollkommen geruch- und geschmacklos sind, auf  $100^{\circ}$  erhitzt kein Krystallwasser mehr abgeben und bei  $134^{\circ}$  C. schmelzen. In Wasser sind dieselben vollkommen unlöslich, leicht löslich dagegen in Benzol, etwas weniger leicht in Alcohol, Aether, Essigaether, Aceton, Chloroform, Methylalkohol, schwer in Petroläther. Die Lösungen des Canadin sind optisch aktiv und drehen die Schwingungsebene des polarisierten Lichtstrahls nach links.

Das Canadin ist eine tertiäre Base, hat die Formel



und ist als ein Dihydromethylberberin anzusprechen, welches 2 Methoxylgruppen enthält und sich in folgende Constructionsformel auflösen lässt:



Durch Oxydationsmittel wird das Canadin vollständig zerstört, wobei es in Oxalsäure und harzartige Massen zerfällt.

Von den Salzen des Canadin stellte Deichmann dar: das chlorwasserstoffsaure, schwefelsaure und salpetersaure Canadin, ferner die Platinchlorid- und Goldchloridverbindung, sowie das Canadinjodid, -methyljodid und -ethylchlorid. Diese Salze zeichnen sich dadurch aus, dass sie in Wasser und Alkohol schwer löslich sind; nur das Sulfat ist in Wasser leicht löslich, wenig löslich in Alkohol, unlöslich in Aether, Essigäther und Chloroform. Bei Zusatz von Ammoniak in schwachem Ueberschuss zu den Lösungen der Canadinsalze scheidet sich die Base krystallinisch weiss aus, fügt man jedoch Ammoniak in starkem Ueberschuss auf einmal hinzu, so bilden sich momentan feste, hellgelbe, harzartige, amorphe Massen, die in Alkohol gelöst sich nach Wasserzusatz wieder krystallinisch ausscheiden.

#### Reactionen des Canadin.

Die von Deichmann mit dem Canadin angestellten Farbenreactionen, die ich nachgeprüft habe, und deren Richtigkeit ich bestätigen kann, sind folgende:

- 1) Vanadinschwefelsäure bewirkt anfangs eine Bräunung, alsdann ein Verblasen. Nach einigem Stehen bildet sich ein brauner Niederschlag in milchig getrübter Flüssigkeit.
- 2) Concentrirtre Salpetersäure lässt sofort unter lebhaftem Aufbrausen ein rothbraunes Oxydationsproduct entstehen.
- 3) Concentrirtre Schwefelsäure löst farblos nach schnell vorübergehender grünlicher Verfärbung. Nach einiger Zeit entsteht eine milchige Trübung.
- 4) Erdmann's Reagens löst farblos.
- 5) Fröhde's Reagens ruft sofort eine olivengrüne Verfärbung hervor, die allmählich in hellbraun übergeht.

Ausserdem verhält sich das Canadin zu einer Ferricyankaliump in Spuren enthaltenden verdünnten Eisenchloridlösung und zu concentrirter Schwefelsäure mit aufgeschüttetem basisch Wismuthnitrat ähnlich wie Morphin, wie dieses auch beim Berberin zur Beobachtung gelangte und nach Deichmann auch für Hydrastin und seine Salze zutreffen soll. Auch ist das Canadin,

ebenso wie Morphin, im Stande, aus Jodsäure Jod frei zu machen, freilich in weit geringerem Maasse.

Da die Alkaloidreactionen mit Canadin nicht gemacht worden sind und ebenso Ausschüttelungsversuche noch fehlen, so habe ich solche mit einem von Merck-Darmstadt bezogenen salzsäuren Salze angestellt, und theile meine Resultate weiter unten mit.

### **Capitel 3. Pharmacologische Untersuchungen über die Hydrastis Canadensis und ihre Alkaloide<sup>1)</sup>.**

#### **A. Hydrastis canadensis.**

Die ersten experimentellen Untersuchungen über die physiologische Wirkungsweise der *Hydrastis canadensis* stellte Leopold Fellner (1884—85) im Laboratorium des Prof. Basch in Wien an, wobei er das therapeutisch vielfach in Anwendung gezogene Extract. fluid. aquos. *Hydrast. canad.* seinen Beobachtungen zu Grunde legte. Seine durch Experimente an Hunden und Kaninchen gewonnenen Resultate sind kurz zusammengefasst folgende:

Das Mittel bewirkt in kleinen Dosen eine Blutdrucksteigerung, bedingt durch Contractionen im Gefäßsystem in Folge von Reizung der Gefäßnervencentra. Grosse Gaben oder wiederholte kleine veranlassen anfangs ein Steigen, dann ein Sinken des Blutdruckes, indem nun durch Lähmung der vasomotorischen Centra eine Erweiterung der Gefäße eintritt. Die Contractionen, resp. die Erschlaffung der Gefäße erfolgt in allen Gefäßterritorien, hauptsächlich aber innerhalb der vom Splanchnicus innervirten Gebiete. Die *Hydrastis* ist mithin ein Gefässgift.

Parallel der Blutdrucksteigerung geht eine Pulsverlangsamung, zu der sich bei grösseren Dosen Änderungen in der Rhythmik der Herzcontractionen gesellen. Es treten *pulsus bigeminus*, *trigeminus*, *Arhythmie*, langandauernde

1) Die für dieses Capitel benutzte Literatur umfasst die NN. 79—104 des Literaturverzeichnisses.

Herzstillstände ein und endlich erfolgt der Tod. Die Pulsverlangsamung ist theilweise abhängig von der Blutdrucksteigerung, theilweise jedoch Folge von Vagusreizung und einer directen Einwirkung der Hydrastis auf das Herz, resp. die in demselben gelegenen Nervencentra. Die Hydrastis ist also ein Herzgift.

Gleichzeitig mit der Blutdrucksteigerung erfolgt eine kräftige Contraction des ganzen Genitalschlauches und oft auch der ligg. rotunda, verbunden mit Contractionen der Blutgefässer des Uterus, während mit jeder Senkung des Blutdruckes der Genitalschlauch erschlafft und die Blutgefässer desselben sich erweitern. Aehnliche Erscheinungen lassen sich auch am Darm beobachten. Die Hydrastis regt also sowohl die Uterus-Muskulatur, als auch die Blutgefässer desselben zur Contraction, resp. Erschlaffung an.

Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet wurden ein paar Jahre später von *Shiwopiszeff* in Moskau angestellt, der sich im Allgemeinen *Felliner* anschliesst, in einigen wesentlichen Punkten jedoch von diesem abweicht.

Nach diesem Autor ruft die Hydrastis bei Kaltblütern tetanische Zuckungen hervor, welche nach einiger Zeit einem Zustande der Lähmung weichen. Die Herzaction ist bedeutend verlangsamt.

Bei Warmblütern treten ebenfalls Zuckungen der Extremitäten auf, begleitet von heftigem Zittern des ganzen Körpers, wobei hochgradige Pulsbeschleunigung besteht, bedingt durch centrale Vaguslähmung.

Der Blutdruck sinkt bei allen Dosen ohne vorheriges Ansteigen und kommt dieses zu Stande durch eine lähmende Wirkung des Mittels auf die vasomotorischen Centra, besonders im Gebiet des Splanchnicus.

Auch auf das Athmungscentrum wirkt die Hydrastis lähmend ein, wodurch die Respiration oberflächlich und verlangsamt wird.

Die Erscheinung einer erhöhten Darmperistaltik unter dem Einfluss der *Hydrastis canadensis* ergab sich nur dann, wenn der Darm *in situ* zur Beobachtung gelangte, nicht aber an einer isolirten und künstlich durchströmten Darmschlinge, woraus hervorgeht, dass die Verstärkung der Darmbewegungen nicht von einer directen Einwirkung des Mittels auf die in der Darmwand gelegenen nervösen Elemente herführt, sondern auf eine Erregung der den Darm beeinflussenden Centralorgane zurückzuführen ist.

Am graviden und puerperalen Uterus ruft die *Hydrastis* lebhafte Contractionen hervor, so dass es mit Hilfe grösserer Dosen gelingt, bei Thieren in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft Frühgebrut zu erzielen. Auch am virginalen Uterus treten Contractionen auf, doch sind diese bedeutend schwächer. Die Wirkung kommt zu Stande durch Reizung des im Rückenmark gelegenen Centrums für die Uterusbewegung, während die Muskulatur des Organs und die peripheren nervösen Apparate desselben durch das Mittel unbeeinflusst bleiben. Wahrscheinlich sind ausserdem noch vasomotorische Momente für das Zustandekommen der Uterus-contractionen durch *Hydrastis* verantwortlich zu machen.

Vergleicht man nun die durch *Fellner* und *Shiwo-piszeff* gewonnenen Resultate, so zeigt sich vor Allem, dass die Ansichten dieser beiden Forscher in der wichtigen Frage über die Wirkung der *Hydrastis* auf Herz und Blutdruck wesentlich von einander abweichen. Während nämlich *Fellner* bei kleinen Dosen eine Pulsverlangsamung zu constatiren vermochte, begleitet von einem nicht unbedeutenden Ansteigen des Blutdruckes und erst bei grösseren, schon als toxisch zu bezeichnenden Gaben Beschleunigung des Pulses und Sinken des Blutdruckes fand, will *Shiwo-piszeff* nur die letztgenannten Erscheinungen bei allen Dosen beobachtet haben. Wäre dem so, so müsste eine therapeutische Verwendung des Mittels *a priori* ausgeschlossen und dasselbe als rein toxisch wirkend aus dem Arzneischatz verbannt werden, zumal eine prompte Wirkung auf den Uterus

nach *Shiwopiszeff* nur bei grösseren Gaben zu Stande kommen soll. Die günstigen und ohne störende Nebeneinwirkung beobachteten therapeutischen Erfolge widersprechen dem aber durchaus. Erwägt man nun noch den Umstand, dass das Hydrastin, als das am stärksten wirkende Alkaloid aus der Droge, in kleinen Dosen zweifellos eine Steigerung des Brutdruckes bedingt, keine der in der *Hydrastis* enthaltenen wirksamen Substanzen dagegen unter sonst gleichen Verhältnissen ein Sinken desselben zur Folge hat, so dürfte wohl die Annahme berechtigt erscheinen, das *Shiwopiszeff* bei seinen Experimenten mit zu grossen Dosen gearbeitet hat und daher nur das Stadium der Lähmung des Vagus sowohl, als des vasomotorischen Centrums beobachten konnte, das Reizstadium dagegen übersah. Vergleicht man daraufhin die von den beiden genannten Autoren injicirten Mengen des Fluidextractes, so ergiebt sich denn auch die That-sache, dass *Shiwopiszeff* pro Kilo Thier 0,23—0,50 grm. verbrauchte, *Fellner* dagegen 5—6 Theilstriche einer Pravaz-Spritze pro Hund als „kleine Dose“ bezeichnet und sogar 1— $\frac{1}{2}$  Theilstrich genügend fand, um ein Ansteigen des Blutdruckes über die Ausgangshöhe zu erzielen. Schwerer zu entscheiden ist die Frage nach der Ursache der durch das Mittel bedingten Uteruscontraktionen, doch wird wohl auch hier eine specifische Hydrastinwirkung zur Geltung kommen und somit eine Beeinflussung nur des im Rückenmark gelegenen Centrums für die Bewegungen der Gebärmutter massgebend sein. Eine directe Reizung der Uterusmuskulatur, wie *Fellner* annimmt, erscheint zum Mindesten unwahrscheinlich, zumal wir bisher kein Mittel kennen, welches mit Sicherheit eine derartige Wirkung entfaltet, ohne gleichzeitig auf die Muskulatur der verschiedensten Organe energisch reizend einzuwirken.

### B. Berberin.

Als das älteste der uns beschäftigenden Alkaloiide hatte das Berberin schon früh das Interesse der Therapeuten wachgerufen und bereits im ersten Drittheil dieses Jahrhunderts finden wir

es in der Reihe der zu Heilzwecken angewandten Stoffe, namentlich in Italien, mehrfach erwähnt. Die physiologische Wirkung des Berberin auf den gesunden menschlichen Organismus erprobte wohl zuerst B u c h n e r an sich selbst und fand, dass es in Dosen von 0,20—0,60 grm. den Appetit reize, in grösseren Gaben aber (1,0—1,25 grm.) breiige Stühle ohne Leibschermerz hervorrufe.

L. K o e c h , W i b m e r , H e r b e r g e r und W ü h r konnten diese Angaben im Allgemeinen bestätigen, während R e i l in kleinen Dosen eine tonisirende und den Stuhl anhaltende Wirkung fand. B u c h h e i m und J a b l o n o w s k i (in D o r p a t) konnten nach Einnahme von Berberin, sulfuric. in Pulverform bis zu 1,50 grm. ausser einem Wärmegefühl im Magen, dass sich zu brennenden, ausstrahlenden Schmerzen steigerte, um dann allmählich wieder an Intensität abzunehmen und zu verschwinden, nichts Wesentliches constatiren und B e r g sowie M a c c h i a - v e l l i fanden es ganz wirkungslos.

Die ersten weiter gehenden pharmacologischen Arbeiten über das Berberin stammen aus dem Anfang der fünfziger Jahre, wo es durch C. Ph. F a l c k und G u e n s t e auf seine physiologischen Wirkungen hin näher geprüft wurde.

Diese Autoren fanden, dass nach Application grösserer Dosen per os vorübergehendes Zittern und Durchfall eintrat, begleitet von Appetitlosigkeit; auch wurde in einigen Fällen Erbrechen beobachtet.

Parallel den genannten Erscheinungen zeigten sich Beschleunigung und Unregelmässigkeit des Pulses, Erschwerung der Respiration, allgemeine Entkräftung und nach einiger Zeit ein bedeutender Gewichtsverlust, worauf allmählich wieder völlige Restitution eintrat. Ein lethaler Ausgang kam bei innerer Darreichung von Berberin nie zur Beobachtung. Wurde das Mittel subcutan in kleinen Dosen (0,10 grm. pro Kaninchen) angewandt, so traten die ersten Vergiftungssymptome nach Verlauf von 3 Stunden auf. Diese äusserten sich in Niedergeschlagenheit, Respirationsstörungen (anfangs frequente und tiefe, späterhin kurze und

oberflächliche Athmung), Beschleunigung der Herzthätigkeit, sowie Zittern der Extremitäten, insbesondere der hinteren. Der Stuhl war von normaler Consistenz. Bei fortschreitender Schwäche stellte sich dann bald eine völlige Paralyse der hinteren Extremitäten ein, die Sensibilität erwies sich als herabgesetzt und unter convulsivischen Zuckungen und hochgradiger Dyspnöe erfolgte nach 30--40 Stunden der Tod. — Frühzeitig wurde Mydriasis in geringem Grade beobachtet und kurz vor dem Exitus stellte sich oft starke Salivation und Epiphora ein.

Nach grösseren subcutanen Dosen (0,50—1,0 grm. pro Kaninchen) kamen im Ganzen dieselben Vergiftungserscheinungen zur Beobachtung, nur traten dieselben unmittelbar nach der Injection auf, verliefen stürmischer und führten in kürzerer Zeit (1 Stunde) zum Tode.

Intravenöse Injectionen von 188 c. cm. einer schwachen Lösung salzauren Berberins riefen bei einem Hunde allgemeinen Tremor, mehrmaliges Erbrechen und einige dünne Stühle hervor. Die Pulsfrequenz war erhöht, die Respiration beschleunigt, das Allgemeinbefinden hochgradig gestört, die hinteren Extremitäten paretisch und die Pupillen erweitert. Die im Rectum gemessene Temperatur zeigte eine Steigerung um 0,6° C. Nach Verlauf von 24 Stunden trat völlige Restitution ein.

Die Section der mit Berberin vergifteten Thiere ergab bei allen: venöse Hyperämie der Unterleibsorgane und der Lungen, welche auch Randemphysem und Extravasate zeigten. Das Herz war namentlich rechts mit dunklem Blut gefüllt, der Darm stark contrahirt und in 2 Fällen (1 Hund und 1 Kaninchen) auch die Milz verkleinert (?). Magen und Gehirn wiesen nichts Abnormes auf.

Bei den durch subcutane Application von Berberin getöteten Kaninchen fand sich an der Injectionsstelle Hyperämie und plastische Exsudation, sowie eine Gelbfärbung in weitem Umkreise.

Neuere Untersuchungen über das Berberin verdanken wir den Italienern Antonio Curci und Pio Marfori, sowie Julius Köhler, L. Fellner und M. A. Schurinoff. Es sei mir gestattet in Folgendem die von genannten Autoren gewonnenen Resultate in Kürze wiederzugeben.

Curci experimentirte mit schwefelsaurem und salzsaurer Berberin und fand, dass ersteres in 1%-iger Lösung einen Einfluss auf die Bewegungsfähigkeit von Bakterien ausübt und rothe sowohl als weisse Blutkörperchen zu zerstören vermag. Die rothen Blutkörperchen liessen unter dem Einfluss des Berberin eine körnige Veränderung ihrer Structur erkennen, wobei der Kern deutlich hervortrat und die ganze Zelle eine Verkleinerung erfuhr. Die Leucocythen verkleinerten sich ebenfalls, wurden körnig und verloren ihre amoeboiden Bewegung.

Diese Erscheinungen wurden beobachtet sowohl bei Injection des Mittels direct in eine Vene, als auch bei Application auf zartere Körpertheile, wie Zunge und Mesenterium vom Frosch. In letzterem Falle „bedingt Berberin. sulfuric. Lösung Stillstand des Kreislaufes in den der Application zunächst befindlichen Capillaren, später auch in den Arterien und Venen, ohne dass eine Contraction der Gefässwandungen nachweisbar ist,“ vielmehr liess sich oft eine kolossale Erweiterung derselben constatiren.

Die quergestreifte Muskulatur wird durch Berberin-sulfat gleichfalls verändert. Es zeigt sich ein deutlicheres Hervortreten der Querstreifung, die Muskelfaser scheint anzuschwellen und weist deutliche, in Zwischenräumen auftretende, knotige Anschwellungen auf.

Subcutan angewandt ruft das Berberin. sulfuric. Oedem, Blutextravasation und Trombose in den Gefässen hervor, bei mehrfacher Wiederholung Hyperplasie und lederartige Induration des Bindegewebes.

Directe Injectionen in den Darm bewirken sogleich eine Zusammenziehung des Lumens auf  $1/10$ , Vermehrung

der Schleimsecretion und Entleerung des Inhaltes. (Ref. nach H u s e m a n n).

Mit Berberin. hydrochlor. angestellte Versuche ergaben eine Erniedrigung des arteriellen Blutdruckes, Beschleunigung der Herzthätigkeit und anfangs eine Zunahme der Respirationsfrequenz, später eine Verminderung derselben. Das Sinken des Blutdruckes ist abhängig von einer Lähmung des vasomotorischen Apparates, sowohl des centralen, als auch des peripheren. Gleichzeitig machte sich eine allgemeine Mattigkeit der Versuchsthiere bemerkbar, es trat Durchfall ein und die Temperatur sank. Der Tod erfolgte schliesslich durch Respirationslähmung.

Bei längere Zeit fortgesetzter subcutaner Application des Mittels wurde parenchymatöse Nephritis beobachtet. — Eine Einwirkung auf die Milz, wie sie von F a l c k und G ü n s t e gesehen und auch von einigen Therapeuten (vgl. das folgende Capitel) betont worden, konnte C u r e i nicht bestätigen.

Die tödtliche Dosis bei subcutaner Anwendung beträgt für den Frosch 0,02, für Kaninchen 0,10 grm. Durch Einführung des Giftes per os konnte auch bei grossen Dosen keine letale Wirkung erzielt werden.

Die Ausscheidung des Berberins aus dem Organismus geht sehr langsam vor sich und erfolgt hauptsächlich durch die Nieren, zum Theil durch den Darm und vielleicht auch durch die Galle. (Ref. nach S c h u r i n o f f).

Auf Veranlassung von L. L e w i n in Berlin untersuchte J u l i u s K ö h l e r (1883) ein von der Firma Parke, Davis und Co. in Detroit (Michigan) geliefertes Berberinhydrochlorat <sup>1)</sup> und stellte fest, dass dieses im Stande sei, Gährungsvorgänge extra corpus zu verhindern, woraus er den Schluss zieht, dass

1) In seinen chemischen Angaben über das Berberin (Béberine ?) weicht K ö h l e r so auffallend von den übrigen Autoren ab, dass es zweifelhaft erscheint, ob das bei seinen Experimenten verwandte Präparat reines Berberin gewesen. (D. Verf.)

die von den Therapeuten angegebene Wirkung des Berberin auf Magen- und Darmaffectionen, die mit Zersetzung einhergehen, in seinem antifermentativen Verhalten zu suchen sei. Auch dem Verdauungsvorgang setzt das Berberin. hydrochlor. in grossen Dosen einen entschiedenen Widerstand entgegen, während geringe Mengen dieses Präparates, namentlich in wässriger Lösung, sich als nicht hemmend erwiesen, wie aus ebenfalls extra corpus angestellten Versuchen hervorging.

Entsprechend den C u r c i 'schen Untersuchungen über die Einwirkung des Berberin auf Zunge und Mesenterium vom Frosch wurden auch von K ö h l e r Versuche ange stellt und fand er, dass die Gefäße unter dem Einfluss einer „gesättigten“ Berberinlösung anfangs zusammen schrumpften, darauf aber „trat plötzlich eine enorme Erweiterung derselben ein mit sichtbaren weissen Blutkörperchen am Randstrom und im daneben liegenden Gewebe. Bei wiederholtem Zusatz von Berberinlösung war eine noch stärkere Erweiterung zu bemerken,“ worauf nach einiger Zeit vollkommene Stase mit Erweiterung der Gefäße ad maximum zur Beobachtung gelangte. K ö h l e r glaubt zur Erklärung dieser Vorgänge von einer Beeinflussung der Vaso motoren durch das Berberin absehen zu dürfen und meint, dass dieses sich in seiner Wirkung analog dem Tannin verhalte, bei welchem L e w i n auf ähnliche Verhältnisse aufmerksam gemacht hat, wir also berechtigt seien, das Berberin als ein wirkliches Adstringens aufzufassen.

Aus dem Organismus ausgeschieden wird das Berberin sowohl durch den Harn, als auch durch die Fäces, wie schon aus der intensiv gelben Verfärbung letzterer hervorgeht.

Anschliessend hieran sei einiger Versuche Erwähnung gethan, die C a r l B e r g und H i r s c h h a u s e n in Dorpat anstellten, um zu ermitteln, auf welchem Wege das Berberin den thierischen Organismus verlasse. Ersterer nahm an verschiedenen Tagen verschiedene Mengen salzsauren Berberins zu sich, indem er allmäglich von 3 Gran auf 60 Gran stieg. Der im

Lauf von 24 Stunden secernirte Harn wurde darauf einer sehr genauen Untersuchung unterworfen, die indess jedesmal zu einem völlig negativen Resultat führte. Es liess sich weder Berberin, noch ein Salz desselben im Harn nachweisen. Eine genaue Analyse der Fäces indess ergab stets ein geringes Quantum des Alkaloides, niemals jedoch auch nur annähernd die Gesamtmenge des eingenommenen. Hieraus schloss er, dass das Berberin zum grösseren Theil resorbiert worden, im Organismus aber eine Zersetzung erlitten haben müsse und spricht die Vermuthung aus, dass eine Spaltung in Kohlensäure, Wasser und Harnstoff stattgefunden habe. Diese Annahme wird gestützt durch den Umstand, dass es ihm gelang, nach Aufnahme von Berberin regelmässig eine Erhöhung der im Urin ausgeschiedenen Harnstoffmenge zu constatiren. Auch Hirschhausen konnte das Alkaloid weder nach subcutaner Anwendung, noch nach Einverleibung per os im Harn seiner Versuchsthiere nachweisen, dagegen jedesmal im Darminhalt und nach Subcutanwendung auch in der Leber und Galle.

Obgleich nun alle anderen Autoren das Berberin auch im Harn gefunden haben wollen und Schurinoff (siehe weiter unten) die Nieren sogar als den einzigen Weg bezeichnet, auf dem dieses Alkaloid den Thierkörper verlässt, so scheint mir doch, lediglich auf Grund theoretischer Erwägung, die Ansicht von Berg und Hirschhausen die grösste Wahrscheinlichkeit zu beanspruchen. Auf Grund zahlreicher Untersuchungen nämlich, wie ich noch betonen werde, über die Art und Weise, wie das Canadin zur Ausscheidung gelangt, ist es mir trotz der grössten angewandten Sorgfalt niemals gelungen, auch nur eine Spur desselben im Harn wiederzufinden, mochte die Einverleibung intravenös, subcutan oder per os erfolgt sein. Dagegen liess es sich stets im Darminhalt und der Schleimhaut des Darms (selbstverständlich bei zuvor entbluteten Thieren) nachweisen, wobei gleichzeitig zweifellos eine Vermehrung der Oxalate im Harn bestand. Da nun das Berberin und das Canadin nicht nur in chemischer Hinsicht eine nahe Verwandtschaft zeigen, sondern auch in ihrem physiologischen Verhalten eine gewisse Aehnlich-

keit erkennen lassen, so dürfte es doch sehr wohl denkbar sein, dass auch bei beiden Alkaloiden die Tendenz vorliegt, zum Theil in den Darm abgesondert zu werden, während ein vielleicht grösserer Theil im Organismus zerfällt und seine Spaltungsproducte durch den Harn zur Ausscheidung gelangen. Jedenfalls wären desbezügliche, mit Sorgfalt angestellte Controllversuche dringend geboten.

F e l l n e r prüfte das reine Berberin und das phosphorsaure Salz desselben in mehreren Versuchen und spricht sich über die gewonnenen Resultate folgendermassen aus:

„Das einfache Berberin in saturirter wässriger Lösung und das Berberinum phosphoricum in einpercentiger Lösung erzeugen ähnliche Aenderungen des Blutdruckes, wie das Extr. fluidum der *Hydrastis canadensis* und rufen sehr mächtige Uteruscontraktionen hervor“. Selbst 2 mgr. des phosphorsauren Salzes vermochten noch merkliche Contraktionen der Gebärmutter auszulösen.

Durch diese Versuche F e l l n e r's wird zum ersten Mal auf eine wehenerregende Eigenschaft des Berberin hingewiesen, die, soweit mir bekannt, durch andere Autoren bisher noch nicht bestätigt worden. Der einzige, der diese Wirkung nachgeprüft hat, ist S c h u r i n o f f, welcher jedoch zu negativen Resultaten gelangte. Dieser Autor experimentirte an Hunden und beobachtete die Wirkungen des Berberin bei directer Injection in das Blut, wobei ausser der Wirkung auf den Uterus auch die auf das Herz, den Blutdruck und das Nervensystem zur Beobachtung gelangte. Die Ergebnisse seiner Experimente resümiert S c h u - r i n o f f in folgenden Sätzen:

1) Berberin verändert die Herzthätigkeit durch centrale Beeinflussung des Vagus, bei tödtlicher Dosis auch durch Einwirkung auf die peripheren Endigungen desselben und vielleicht auch auf den Herzmuskel.

2) Der arterielle Blutdruck sinkt durch Lähmung des vasomotorischen Centrums, der peripheren Vasomotoren und in Folge der veränderten Herzthätigkeit.

strict in Abrede gestellt werden. Der durch Laparotomie der directen Adspektion zugängig gemachte Uterus ist ohne Zweifel so vielen, sein physiologisches Verhalten störenden Einflüssen ausgesetzt, dass eine grosse Reihe von Versuchen, die mit der peinlichsten Sorgfalt angestellt wurden, erforderlich erscheinen, um die nöthige Beweiskraft dafür zu beanspruchen, dass das zur Untersuchung gelangte Mittel wirklich wehenerregend wirkt und Beobachtungsfehler ausgeschlossen werden können. Wie viele derartige Versuche von F e l l n e r gemacht worden und wie dieselben zur Ausführung gelangten, geht aus seiner Arbeit nicht hervor und scheinen mir daher weitere denselben Gegenstand behandelnde Controllversuche durchaus geboten.

Interessant sind die von C u r e i angestellten Experimente zur Erforschung der Berberinwirkung auf Bacterien, die morphologischen Elemente des Blutes und auf quergestreifte Muskelfasern, aus welchen hervorgeht, dass wir im Berberin nicht nur ein N e r v e n -, sondern auch ein P r o t o p l a s m a g i f t besitzen, was durch die von K ö h l e r gefundene gährungswidrige Eigenschaft des Alkaloides noch bestätigt wird.

Gröbere anatomische Veränderungen der Organe wurden, abgesehen von einer Induration des Bindegewebes an der Injectionsstelle bei subcutaner Anwendung und einer parenchymatösen Nephritis bei längere Zeit fortgesetztem Gebrauch des Mittels, nicht beobachtet, soweit ich aus der mir vorliegenden Literatur entnehmen kann.

Auf die am Krankenbett mit dem Berberin gemachten Erfahrungen soll im folgenden Capitel noch hingedeutet werden.

### C. Hydrastin.

Unter den in der *Hydrastis canadensis* enthaltenen wirk samen Substanzen nimmt in Bezug auf Giftigkeit das Hydrastin die erste Stelle ein. Seit seiner Entdeckung in der Mitte dieses Jahrhunderts zu therapeutischen Zwecken mehrfach angewandt und namentlich von amerikanischen Aerzten am Krankenbette studirt, fand dieses Alkaloid doch erst spät seine ersten pharma-

cologischen Untersuchungen. Die ältesten mir bekannt gewordenen Thierexperimente stammen von William Rutherrford in Edinburg (1879), der die Wirkung des „Hydrastin“ auf die Gallensecretion an Gallenfistelhunden untersuchte. Das zu seinen Versuchen benutzte Präparat stellte eine harzähnliche Substanz dar, welche von Keith u. Co. in New-York aus der Wurzel von *Hydrastis canadensis* dargestellt worden war und mit Alkohol, Galle und Wasser vermischt, den Versuchsthieren ins Duodenum injicirt wurde. Bald nach der Injection gelangte jedesmal eine vermehrte Gallenausscheidung aus der Fistel zur Beobachtung, so dass Rutherrford das Mittel als „mässiges Stimulans für die Leber“ bezeichnet. Gleichzeitig erblickt er auf Grund seiner Sectionsbefunde im Hydrastin ein „schwaches Stimulans für den Darm“ und sei dasselbe daher wohl werth, die Aufmerksamkeit der Aerzte für sich in Anspruch zu nehmen.

Bartholow beobachtete nach Hydrastinjectionen bei Fröschen zunächst Motilitätsstörungen, darauf Hyperästhesie und Convulsionen. Der Tod erfolgte durch diastolischen Herzstillstand. Bei Warmblütern (Kaninchen) zeigte sich ausser den genannten Erscheinungen eine geringe Erhöhung des Blutdruckes. Aus seinen Experimenten schliesst Bartholow, dass das Hydrastin die Reizbarkeit der motorischen Nerven und der Muskulatur erhöhe, durch directe Reizung des Rückenmarkes aber zu Krämpfen Veranlassung gebe, die durch Chloral zu beseitigen sind.

Fellner, welcher neben dem Fluidextract aus der *Hydrastis canadensis* und dem Berberin auch einige Versuche mit Hydrastinum hydrochloricum austellte, fasst seine mit letzterem gewonnenen Resultate in folgenden Satz zusammen:

„Das Hydrastinum muriaticum in 10%-iger Lösung erzeugt schon nach kleinen Dosen (1—2 Theilstriche einer Pravaz-Spritze) energische Uteruscontractionen. Nach einer halben Pravaz-Spritze treten mehrere langdauernde hohe Uteruscontractionen auf.“

Die nächsten experimentellen Untersuchungen auf diesem Gebiet veranstalteten Th. J. M a y s und P e l l a c a n i , deren Resultate, in Nachstehendem Platz finden mögen.

M a y s untersuchte (Juli 1885) zunächst die Wirkung des Hydrastin auf das Nervensystem an Fröschen und fand, dass nach subcutaner Injection des Mittels anfangs ein Stadium erhöhter Reizbarkeit zur Beobachtung gelangt, worauf spinale Convulsionen auftreten, die später in Paralyse übergehen, wobei die hinteren Extremitäten früher erlahmen, als die vorderen. — Local ruft Hydrastin eine Anästhesie hervor, deren Eintritt dem Erlöschen der Motilität vorausgeht. Auch eine allgemeine Anästhesie kommt durch das Mittel zu Stande, wobei das Erlöschen der Sensibilität vom Centrum zur Peripherie fortschreitet.

Bei Hunden bewirkt das Mittel in kleinen Dosen Erhöhung des Blutdruckes und in grossen ein Sinken desselben durch Einwirkung auf die Gefässwände, indem diese durch kleine Dosen contrahirt, durch grosse dilatirt werden. — Während der Periode der Drucksteigerung ist die Herzaction verlangsamt.

Kleine Gaben rufen Anämie, grosse dagegen Hyperämie des Tractus intestinalis hervor; auch werden durch Hydrastin Uteruscontraktionen eingeleitet.

Die Erregbarkeit der motorischen Nerven erhöht es und vermindert diejenige der sensiblen.

Diese Wirkungen kommen nicht zu Stande durch Beeinflussung der peripheren Organe, sondern sind centraler Natur und zwar bedingt durch Einwirkung des Hydrastin auf das Rückenmark. (S c h m i d t 's Jahrb.).

Bei allen am gesunden Menschen angestellten Versuchen konnte M a y s nach subcutanen Injectionen von 7,5 mgr. oder bei innerlicher Darreichung von 10—15 ctgr. eine deutliche Verlangsamung der Herzthätigkeit, verbunden mit Verstärkung der Pulswelle constatiren.

Die von *Pellacani* studirte Wirkung des Hydrastin auf das Froschherz referirt *Edm. Falk* folgendermassen:

„Bei Fröschen bewirkt Hydrastin in kleinen Dosen Verlangsamung der Herzaction und Verlängerung der diastolischen Pause, in hohen Dosen Atonie, beides durch directe Einwirkung auf den Muskel (wie Physostigmin und Campher), da Atropin die Action nicht stört. In einer späteren Arbeit sagt er hingegen, dass es in kleinen Dosen die excitomotorischen Ganglien des Froschherzens erregt, in grossen setzt es sie herab und afficirt gleichzeitig den Muskel.“

Bei Warmblütern konnte *Pellacani* nach Einführung von 0,05—0,30 Grm. Hydrastin in den Magen Erhöhung des Blutdruckes constatiren, bei grossen Gaben aber ein Sinken desselben. Diese Wirkung kommt zu Stande durch eine periodische Erregung des im verlängerten Mark belegenen vasomotorischen Centrums und durch locale Affection der Gefässwandungen, deren Tonus wahrscheinlich herabgesetzt wird in Folge einer gleichzeitigen Einwirkung des Mittels auf Muskulatur und Nerven derselben. Zu letztgenannter Annahme kommt *Pellacani* auf Grund einer Reihe von Durchströmungsversuchen isolirter Nieren, Darmschlingen und Uteri, bei denen nach Zusatz von Hydrastin zum durchgeleiteten Blut eine Steigerung der Ausflussmenge des letzteren eintrat.

*Trovati* (1888) hingegen beobachtete bei künstlicher Druckströmung der Lungengefässen mit Hydrastin eine Zusammenziehung derselben.

Auf den Menschen wirkt nach *Pellacani* das weinsteinsaure Hydrastin in grossen Dosen (4,50 grm.) antipyretisch, in der gewöhnlichen Gabe von 1,0—2,0 grm. ist es im Stande, jede Blutung zum Stillstand zu bringen.

Sehr ausgedehnte Untersuchungen über die physiologische Wirkungsweise des Hydrastin auf den Thierkörper stellten *A. J. Slavatinsky* in St. Petersburg und namentlich *K. Serezhoff* in Moskau an, deren Resultate ich hier kurz zusammenfasse.

Slavatinsky fand, dass subcutane Dosen von 1 mgr. bei Fröschen Trägheit und Motilitätsstörungen hervorrufen, 2 mgr. aber schon genügen, um heftige tetanische Krämpfe der Extremitäten auszulösen, wobei die Reflexerregbarkeit gegen Berührung, Erschütterung, Stoss oder Schall hochgradig gesteigert ist. Diese Erscheinungen werden bedingt sowohl durch Reizung des Rückenmarkes, als auch durch Einwirkung des Mittels auf die peripheren Nerven.

Das Stadium der Reizung geht über in eine complete Lähmung, worauf allmäthlich wieder völlige Restitution eintreten kann oder der Exitus erfolgt.

Die Sensibilität, insbesondere die Schmerzempfindung, wird durch Hydrastin bedeutend herabgesetzt. — Bei Betupfen der Extremitäten mit verdünnten Säuren oder bei anderen Schmerz verursachenden Eingriffen fehlen die Reflexe vollständig, während bei einfacher Berührung, wie oben angegeben, die Reflexe gesteigert sind.

Bei Dosen von 1—7 mgr. tritt eine Pulsverlangsamung ein, wobei jedoch die Herzcontractioen kräftiger werden. Nach grösseren Gaben kommt es zu diastolischem Herzstillstand und Tod durch Herzlähmung. Die Pulsverlangsamung ist hauptsächlich Folge einer Reizung der peripheren herzhemmenden Ganglien und Lähmung der Herzmuskulatur, vielleicht aber auch zum Theil bedingt durch centrale Vagusreizung.

Die willkürliche Muskulatur wird durch Hydrastin nicht beeinflusst.

Bei Warmblütern (Hunden und Kaninchen) treten die ersten äusserlich wahrnehmbaren Vergiftungssymptome nach subcutaner Injection von wenigstens 50 mgr. pro Kilo Thier auf. Hierbei zeigt sich eine allgemeine Mattigkeit, Schwäche und Zittern des ganzen Körpers, begleitet von Dyspnöe, die bei grösseren Dosen in Asphyxie übergeht. — Der Puls ist bisweilen für kurze Zeit verlangsamt, darauf aber folgt

regelmässig Beschleunigung desselben. Die Temperatur steigt stets um 0,5—1,0° C.

Reizerscheinungen von Seiten des Rückenmarkes gelangten bei subcutanen Injectionen oder bei Einspritzungen in die Bauchhöhle nicht zur Beobachtung, bei intravenöser Application des Mittels aber traten schon nach Dosen von 10 mgr. pro Kilo in Folge einer Reizung des in der Medulla oblongata belegenen Krampfcentrums tetanische Zuckungen auf. Dieselben waren von um so längerer Dauer, je höher die Dosis gegriffen wurde und befielen besonders die Inspirationsmuskeln.

Nach jeder Applicationsmethode erfolgte ein Sinken des Blutdruckes nach vorhergegangenem hohem Ansteigen desselben, verbunden mit tetanischen Muskelcontraktionen im Moment der Einverleibung des Mittels. Nach grossen Dosen (0,10 grm. pro Kilo) fällt der Blutdruck auf Null. Das Sinken des Blutdruckes ist abhängig häuptsächlich von der eintretenden Herzlähmung, daneben aber auch von einer Lähmung des vasomotorischen Centrums und einer solchen der peripheren Gefässnerven.

Eine Verlangsamung des Pulses konnte bei Warmblütern nicht constatirt werden, wohl aber bei jeder Dosis und jeder Applicationsmethode eine Beschleunigung desselben. Selten auftretende und vorübergehende Pulsverlangsamung bei jungen Thieren unmittelbar nach der Injection des Mittels führt der Autor auf die gleichzeitig einsetzenden Krämpfe als ursächliches Moment zurück.

Auf das Respirationszentrum übt Hydrastin gleichfalls eine lähmende Wirkung aus und führt daher Dyspnöe, Asphyxie und Töd herbei.

Der Uterus wird durch Hydrastin zu Contractionen angeregt und lässt sich daher bei graviden Thieren durch Darreichung mittelgrosser Dosen Frühgeburt hervorrufen. Die tödtliche Dosis bei intravenöser Application beträgt 40 mgr. pro Kilo.

S e r d z e f f untersuchte ein von der Firma E. Merck-Darmstadt bezogenes Hydrastinum muriaticum von, welchem bei den überaus zahlreichen und sorgfältig angestellten Versuchen an grösseren Thieren eine 1%-ige Lösung zu Injectionen direct in eine Vene verwandt wurde. Für Kaninchen kam eine Lösung von 1:1000 in Anwendung.

Dieser Autor fand, dass sich bei Fröschen nach subcutaner Application von Dosen unter 2 mgr. keine auffallenden Allgemeinerscheinungen bemerkbar machen. Von hier ab aber treten klonische Zuckungen auf, die allmählich in Tetanus übergehen, doch gelangen bisweilen von Anfang an Krämpfe mit tetanischem Charakter zur Beobachtung. Auf dieses Stadium des Reizes folgt ein solches der Lähmung, welches je nach der Grösse der Dosis früher oder später eintritt und zum Tode führt.

Die Reizbarkeit für äussere Eindrücke, als Berührung, Erschütterung, Schall ist erhöht und werden durch diese auf reflectorischem Wege Zuckungen ausgelöst, die Säure-reflexe dagegen sind herabgesetzt, resp. erloschen.

Bei allen Dosen (1—20 mgr.) macht sich eine Verlangsamung des Pulses bemerkbar, wobei ein Ansteigen der Pulswelle durch Vermehrung der Arbeitsleistung des Herzens erfolgt. Die Wirkung tritt 5—20 Minuten nach der Injection ein. — Die Diastole ist langdauernd, das in seinen Dimensionen vergrösserte Herz während derselben prall gefüllt und von dunkelrother Farbe. Bei maximalen Dosen (20 mgr. oder mehr) erfolgt Stillstand des Herzens in Diastole, doch ist Restitution selbst jetzt noch möglich.

Die Verlangsamung der Herzaction erfolgt bei kleinen Dosen sowohl durch centrale, als auch durch periphere Vagusreizung, bei grossen Dosen aber durch Lähmung der intracardial gelegenen motorischen Herzganglien. — Von der Blutdrucksteigerung ist die Pulsverlangsamung unabhängig.

Nach kleinen Dosen (1 mgr.) steigt der Blutdruck, nach grossen sinkt derselbe nach vorhergegangenem An-

steigen. Die Blutdrucksteigerung unter Einwirkung des Hydrastin ist abhängig von einer Reizung des vasomotorischen Centrums, jedoch auch von der Verstärkung der Herzaction in Folge der Pulsverlangsamung. Auf die Peripherie der Gefässse wirkt Hydrastin nicht, wie aus Durchströmungsversuchen hervorgeht.

Bei Warmblütern bewirken intravenöse Injectionen kleiner Dosen (1,6 mgr. pro Kilo) nur Pulsverlangsamung, mittlere Dosen (10 mgr. pro Kilo) rufen eine Pulsverlangsamung mit nachfolgender Beschleunigung hervor und veranlassen außerdem nervöse Erscheinungen, als Schläfrigkeit, fibrilläre Muskelzuckungen und Tremor. Temperatur und Reflexe bleiben normal. Nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden erfolgt gewöhnlich Restitution. Grössere Gaben (20—50 mgr. pro Kilo) bewirken heftige klonische Krämpfe, die in tonische übergehen. Dabei steigt die Pulsfrequenz erheblich, es tritt heftige Dyspnöe ein und nach einiger Zeit erfolgt der Tod durch Erstickung.

Die Herzthätigkeit überdauert die Respiration.

Die bei kleinen Dosen beobachtete Pulsverlangsamung ist bedingt durch centrale sowohl, als auch peripherie Vagusreizung, die Pulsbeschleunigung nach grösseren, schon als toxisch zu bezeichnenden Gaben erfolgt durch centrale Vaguslähmung und Herzparalyse.

Kleine Mengen des salzsäuren Hydrastin (1,6 mgr. pro Kilo) und mittlere (bis 20 mgr. pro Kilo) in refractadosi rufen eine Steigerung des Blutdruckes hervor. Mittel-grosse Gaben auf einmal injicirt bewirken ein Steigen des Blutdruckes mit nachfolgendem Sinken desselben, während grosse Dosen (bis 40 mgr. pro Kilo) nur ein Sinken des Blutdruckes ohne vorhergehendes Ansteigen zur Folge haben. Die Blutdrucksteigerung kommt zu Stande durch Reizung des vasomotorischen Centrums, wobei die peripheren Gefässnerven unbeeinflusst bleiben. Das Sinken des Blutdruckes nach grossen Dosen ist Folge einer Lähmung des vasomotorischen Centrums, zum Theil aber auch abhängig von der

nach grossen Gaben gleichfalls auftretenden Herzlähmung. Die peripheren Gefässse (Splanchnicus) bleiben auch hier unbeeinflusst.

Am puerperalen Uterus bei Hunden und Kaninchen ruft Hydrastinum muriat. rhythmische Contractionen hervor. Bereits bestehende Wehen werden verstärkt und nehmen sowohl an Häufigkeit, als an Dauer zu. Am virginalen Uterus lassen sich keine bemerkbaren Contractionen nachweisen. — Die Contractionen entstehen entweder durch Reizung des im Rückenmark gelegenen Centrums für die Uterusbewegung oder wahrscheinlicher durch vasomotorische Einflüsse. — Auf die Muskulatur der Gebärmutter hat das Hydrastin keine Einwirkung.

Was die Dosirung des Mittels betrifft, so sind Gaben von 1,6—2,4 mgr. pro Kilo als ganz ungefährlich zu bezeichnen, während solche von 20—40 mgr. zu den toxischen zu rechnen sind.

Fast gleichzeitig mit der eben referirten Abhandlung erschienen zwei weitere Arbeiten über Hydrastin, von denen die eine aus dem Laboratorium A l b e r t o n i 's in Bologna hervor ging und den bereits bei Besprechung des Berberin citirten Dr. P i o M a r f o r i zum Verfasser hat. Die zweite Arbeit, in welcher ebenso wie in der M a r f o r i 'schen neben dem Hydrastin auch das aus diesem durch Oxydation gewonnene Hydrastinin zur Besprechung gelangt, stammt aus der Feder von E d m. F a l k in Berlin, welcher seine Untersuchungen im dortigen pharmakologischen Institut anstellte. Die von diesen Autoren gewonnenen Resultate versuche ich in Nachstehendem wiederzugeben :

M a r f o r i experimentirte mit einem Präparat, welches er selbst unter Leitung des Prof. G u a r e s c h i in Turin darstellte und hinsichtlich seiner physiologischen Wirkung, insbesondere auf den Circulationsapparat, einer Prüfung unterwarf. Hierbei fand er, dass das Hydrastin in Dosen von 1—2 mgr. bei Fröschen zunächst Hyperästhesie hervorruft, worauf bald Convulsionen auftreten, die ihren Ursprung von einer Reizung des Rückenmarkes herleiten. Die Respi-

ration ist hierbei anfangs beschleunigt, späterhin aufgehoben.

In Bezug auf das Froschherz (Versuche mit am William'schen Apparat befindlichen, isolirten Herzen und directe Beobachtungen nach Fensterschnitt) liess sich feststellen, dass das Hydrastin das gesamme Herznervensystem erregt, wobei jedoch unter physiologischen Bedingungen die hemmende Wirkung vorherrscht, so dass es zu einer Verminderung der Pulsschläge kommt. Grossen Gaben des Alkaloides führen eine Lähmung vornehmlich der automatischen Herzganglien herbei, was einen Stillstand des Herzens in Diastole nach sich zieht.

Bei Warmblütern erzeugen intravenöse Injectionen von 0,10—0,20 grm. pro Kilo anfangs eine Erhöhung, dann eine Verminderung der Pulsfrequenz. Gleichzeitig tritt Dyspnöe ein, es zeigen sich Coordinationsstörungen namentlich der hinteren Extremitäten, worauf sich tonisch-klonische Krämpfe einstellen. Darauf folgt eine kurz andauernde Periode, welche durch das Auftreten paralytischer Erscheinungen ausgezeichnet ist, bald aber wieder in ein Stadium der Convulsionen übergeht, wobei der geringste Reiz genügt, um heftige Krämpfe auszulösen.

Die Wirkung des Alkaloides auf die Gefässer wurde durch Beobachtung von Hundenieren im Roy'schen Onkometer studirt, wobei sich zeigte, dass das Hydrastin eine constante Volumsverminderung des Organs verursacht, die um so schneller eintritt und um so ausgiebiger erscheint, je höher die Dosis gegriffen wird. Bei kleinen Dosen kommt dieselbe zu Stande durch Contraction der Nierengefässer, bei grossen ist sie als Folge der verminderten Herzthätigkeit aufzufassen.

Der Druck in der Carotis steigt bei kleinen Dosen ( $\frac{1}{2}$ —1 mgr. pro Kilo) durch Erregung des vasomotorischen Centrums. Der Steigerung geht bisweilen eine schnell vorübergehende Blutdrucksenkung voraus. Grossen Dosen setzen den mittleren Arteriendruck herab.

Die Pulsfrequenz wird nach kleinen Dosen vermehrt durch Reizung der herzbeschleunigenden Nerven, während grosse Dosen eine Verlangsamung des Pulses durch Reizung der extracardialen Vaguscentra im Gefolge haben, wobei der Pulsverlangsamung eine Beschleunigung vorausgeht, die jedoch nur von kurzer Dauer ist. Die systolischen Pulsexcursionen werden durch kleine Gaben Hydrastin verstärkt. — Der Tod erfolgt unter Lähmungserscheinungen.

Das Hydrastin besitzt eine cumulative Wirkung und wird aus dem Organismus in unveränderter Form durch den Harn ausgeschieden, während es in der Galle nicht nachgewiesen werden konnte <sup>1)</sup>.

Edm. Falk beobachtete bei Fröschen nach subcutanen Injectionen von  $\frac{1}{2}$  mgr. salzauren Hydrastins eine Steigerung der Reflexerregbarkeit, die sich bei tactilen Reizen durch eintretende Zuckungen äussert. Bei grösseren Dosen (2 mgr.) nimmt dieselbe an Intensität zu und führt zu heftigen tetanischen Anfällen, welche nach noch reichlicheren Gaben (10—50 mgr.) nach kurzer Dauer in complete Lähmung übergehen.

Ausser dieser durch Lähmung der motorischen Sphäre des Rückenmarkes bedingten Wirkung wird aber auch der Muskel local afficirt und gerath in einen Zustand der Starre. „Daher gelingt es im tetanischen Stadium nicht, von der Gegend der Injectionsstelle aus Reflexe auszulösen; bei grösseren Dosen ermüdet die Extremität, in welche die Injection gemacht ist, sehr bald und während des heftigsten Tetanus bleibt dieselbe in schlaffer Lähmung.“

„Die Pulsfrequenz sinkt bei kleinen Dosen (bis 2 mgr.) nach schnell vorübergehender Beschleunigung, während bei grösseren Dosen direct eine schnelle Abnahme der Frequenz

1) **Hirschhausen**, welcher auch über die Ausscheidungsweise des Hydrastin aus dem Thierkörper Versuche anstellte, fand es nach Application per os ausser im Harn auch noch in den Fäces. Im Blut dagegen und in anderen Organen vermochte er es nicht nachzuweisen.

eintritt. Die Herzaction ist dabei sehr energisch, besonders fällt die starke lang andauernde Diastole auf, bei der sich der Ventrikel prall anfüllt; aber auch die Systole ist ergiebig, es kommt bei ihr zu vollständiger Entleerung von Vorhof und Ventrikel. Bei mittleren Dosen (2—5 mgr.) nimmt dann die Diastole an zeitlicher Dauer zu, die Systole ist jedoch gleichfalls energisch; häufig verharrt der Ventrikel besonders lange in Diastole, so dass während einer Contraction desselben zwei oder mehrere Contractionen der Vorhöfe stattfinden. Bei grossen Dosen endlich sind am Ventrikel bisweilen peristaltische Bewegungen wahrnehmbar, die Diastole nimmt immer mehr an Dauer zu, die Zahl der Herzcontractionen an Frequenz ab, bis schliesslich Stillstand des Herzens eintritt; Vorhof und Ventrikel befinden sich in schlaffer Diastole ad maximum ausgedehnt.“

Das Hydrastin bewirkt also einen diastolischen Herzstillstand und zwar kommt dieser zu Stande durch Lähmung der Herzganglien mit nachfolgender Paralyse des automatischen Centrums, während die Muskulatur nur wenig betheiligt scheint.

Bei Warmblütern beginnt das Stadium der Lähmung früher, als bei kaltblütigen Thieren und geht gewöhnlich dem tetanischen voran. Nach subcutanen Injectionen von Hydrastin. muriat. bis zu 0,125 grm. pro Kilo treten nur geringfügige und vorübergehende Lähmungserscheinungen auf, „wobei die Reflexe unverändert fortbestehen und bei leisester Berühring ausgelöst werden.“ „Mehr in den Vordergrund tritt aber die Reflexsteigerung bei grösseren Dosen, sie nimmt an Intensität zu und führt zu heftigen tetanischen Anfällen mit ausgesprochenem Opisthotonus, und unter dem Bilde der höchsten Dyspnöe erliegt das Thier den sich bei Reiz von aussen und spontan wiederholenden tetanischen Krämpfen.“

„Durch Einträufeln von Hydrastin in den Conjunctivalsack wird die Sensibilität nicht herabgesetzt. Hydrastin erzeugt also keine locale Anästhesie.“

Das Hydrastin ruft vorübergehend Contractionen im Gefässsystem hervor und bewirkt dadurch ein Steigen des Blutdruckes (subcut. 0,16 grm. pro Kilo, — Exitus nach 25 Min. und intravenös 0,045—0,10 grm. pro Kilo in refracta dosi, — Exitus nach 40 Min. resp. 2 St. 6 Min.), worauf besonders während der tetanischen Anfälle ein tiefes Absinken des Blutdruckes und Gefässerschlaffung zur Beobachtung gelangt. — Diese Erscheinungen kommen nicht zu Stande durch directe Einwirkung des Mittels auf die Gefässse, sondern durch Reizung, resp. Lähmung des in der Medulla obl. gelegenen vasomotorischen Centrums.

Gleichzeitig mit dem Sinken des Blutdruckes im tetanischen Stadium macht sich eine Verlangsamung des Pulses durch centrale Vagusreizung bemerkbar, wobei die Pulswelle entsprechend der Gefässerschlaffung hoch ist. Nach dem tetanischen Anfall aber tritt eine häufig über die ursprüngliche Frequenz hinausgehende Beschleunigung des Pulses ein, synchron mit einem erneuten Wiederansteigen des Blutdruckes. Im vorgerückten Stadium der Vergiftung kommt es stets zu Pulsverlangsamung.

Der Exitus lethalis tritt bei Hydrastinvergiftung durch Herzlähmung ein.

Die neuesten pharmacologischen Experimente mit Hydrastin (Präparate v. d. Firma Parke, Davis u. Co.) stellte 1891 David Cernea in Philadelphia an und kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu folgenden Resultaten:

1) Hydrastin ist ein Gift sowohl für Kalt-, als auch für Warmblüter, und zwar beträgt die kleinste giftig wirkende Dose für den Frosch (*rana esculenta*) 1 mgr. pro 30 grm. Körpergewicht; die kleinste für den Hund bei subcutaner Application tödtliche Dose ist 0,50 grm. pro Kilo.

2) Hydrastin hebt sowohl die Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven, als auch die der Muskulatur auf.

3) Sehr grosse Dosen lähmen die motorischen und sensiblen Nerven und rufen, local angewandt, Anästhesie hervor.

4) Kleine Dosen Hydrastin steigern die Reflexe durch Reizung des Rückenmarkes, grössere dagegen setzen durch Reizung der in der Medulla obl. gelegenen reflexhemmender Centra die Reflexerregbarkeit herab und führen schliesslich durch Lähmung des Rückenmarkes zu völligem Verschwinden der Reflexe.

5) Hydrastin bewirkt anfangs Krämpfe, dann Lähmung. Erstere gehen vom Rückenmark aus, während letztere durch Einwirkung des Mittels auf die Muskulatur, die motorischen Nerven und das Rückenmark zu Stande kommt.

6) Hydrastin hebt die elektrische Erregbarkeit des Herzmuskelns auf.

7) In kleinen Dosen ruft das Alkaloid anfangs eine Steigerung der Pulsfrequenz hervor, die wahrscheinlich auf Reizung der intracardialen excitomotorischen Ganglien beruht.

8) In kleinen und grossen Dosen vermehrt es die Zahl und verstärkt es die Kraft der Herzschläge durch Einwirkung auf die intracardialen Ganglien und die Herzmuskulatur selbst.

9) Hydrastin erniedrigt den arteriellen Blutdruck durch direkte Einwirkung auf das Herz, sowie auch durch Lähmung des vasomotorischen Centrums.

10) Hydrastin bewirkt zuerst Beschleunigung, darauf Verlangsamung der Respiration und tödtet durch Respirationslähmung.

11) Hydrastin setzt die Körpertemperatur herab.

12) Hydrastin vermehrt die Darmperistaltik.

13) Hydrastin steigert die Speichel- und Gallensecretion, letztere sogar bedeutend.

14) Local angewandt bewirkt Hydrastin eine Verengung der Pupillen mit nachfolgender Erweiterung derselben.

Mit dieser Arbeit Cerna's schliesst die Reihe der bisher mit dem Hydrastin angestellten experimentellen Untersuchungen, und will ich, um die Uebersicht über das vorliegende Mate-

rial zu erleichtern, in Nachstehendem die von den verschiedenen Autoren gewonnenen Resultate zusammenfassen.

Als erstes Symptom der Hydrastinvergiftung bei Fröschen wird von den meisten Autoren (Batholow und Slavatinsky beobachteten zuerst ein Stadium der Depression mit leichten Störungen der Motilität) eine erhöhte centrale Reizbarkeit beschrieben, die nach Marfori zunächst in einer Hyperästhesie ihren Ausdruck findet. Zu dieser gesellt sich alsbald eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit, in Folge deren durch tactile und acustische Reize klonische Zuckungen ausgelöst werden, die nun in den Vordergrund der Erscheinungen treten und in heftigen tetanischen Krämpfen gipfeln. Letztere leiten ihren Ursprung von einer Reizung des Rückenmarkes her, werden aber nach Slavatinsky zum Theil auch durch Einwirkung des Giftes auf die peripheren Nervenbahnen bedingt. Die Respiration ist hierbei anfangs beschleunigt, späterhin aufgehoben (Marfori). — Auf das Stadium der Reizung folgt eine Periode der Lähmung, in welcher das Thier meist zu Grunde geht, doch ist Restitution möglich.

Ausser dieser durch Lähmung der motorischen Sphäre des Rückenmarkes bedingten Wirkung, besteht auch eine locale Affection der quergestreiften Musculatur. Dieselbe wird durch Hydrastin in einen Zustand der Starre versetzt und verharrt in Folge dessen die Extremität, in welche die Injection gemacht wurde, auch während des heftigsten Tetanus in schlaffer Lähmung (Fallk.). Die Sensibilität, insbesondere die Schmerzempfindung, ist herabgesetzt, resp. erloschen, und zwar geht der Verlust der Sensibilität dem Erlöschen der Motilität voraus.

Auf das Froschherz wirkt das Hydrastin in der Weise ein, dass es in kleinen Dosen durch centrale und periphere Vagusreizung, sowie wahrscheinlich auch durch gleichzeitige Affection des Muskels (Pellacani, Slavatinsky) eine Verlangsamung des Pulses bedingt, wobei die Diastole verlängert ist, aber auch die Systole ergiebig erscheint. Bei grösseren Dosen nimmt die diastolische Pause an Dauer immer mehr zu, die Zahl der Herzcontractionen aber an Frequenz ab, und schliesslich

kommt es durch Lähmung der intracardial gelegenen motorischen Ganglien und des automatischen Centrums zu Stillstand des Herzens in Diastole.

Die kleinste tödtlich wirkende Dosis beträgt 1 mgr. pro 30 Kilo Körpergewicht (Cerna).

Bei warmblütigen Thieren rufen nach Serdzeff  $1\frac{1}{2}$  mgr. Hydrastin pro Kilo Thier bei intravenöser Injection nur eine Verlangsamung des Pulses hervor, ohne sonst irgend welche objektiv nachweisbare Wirkungen zu entfalten. Die ersten nervösen Symptome kommen nach Dosen von mindestens 10 mgr. pro Kilo bei intravenöser, resp. 50 mgr. pro Kilo bei subcutaner Application zur Beobachtung und äussern sich in allgemeiner Mattigkeit, fibrillären Muskelzuckungen, Tremor und Coordinationsstörungen, namentlich in den hinteren Extremitäten (Marfori, Falk), wobei gleichzeitig Dyspnöe besteht, Temperatur und Reflexe aber nach Serdzeff normal bleiben, während Slavatinsky stets ein Ansteigen, Cerna aber ein Sinken der Eigenwärme zu constatiren vermochte. Wird die Dosis höher gegriffen, so tritt nach Falk auch beim Warmblüter die Beeinflussung der im Rückenmark belegenen Reflexganglien durch das Hydrastin mehr in den Vordergrund, es kommt zu klonisch-tonischen Krämpfen, die in heftigen Tetanus übergehen, die Respiration ist hochgradig erschwert und unter dem Bilde der heftigsten Dyspnöe erliegt das Thier schliesslich den sich bei Reiz von aussen und spontan immer wiederholenden tetanischen Anfällen.

Die Erregbarkeit der sensiblen Nerven wird nach Injectionen grösserer Hydrastindosen herabgesetzt, wie Mays und Cerna ermittelten konnten, dagegen gelang es Falk nicht durch Instillationen in den Conjunctivalsack eine locale Anaesthesia zu erzeugen.

Die Wirkung des Hydrastin auf das Herz anlangend, sahen Marfori und Cerna nach kleinen Dosen anfangs eine schnell vorübergehende Beschleunigung des Pulses, abhängig von einer Reizung der excitomotorischen Herzganglien, worauf eine Verlangsamung der Herzaction eintritt, die von den übrigen For-

schern als erstes Symptom der Hydrastinwirkung beschrieben und durch centrale (nach S e r d z e f f auch peripherie) Vagusreizung zu Stande kommend gedeutet wird. Die systolischen Pulseexcursionen sind hierbei verstärkt und die Pulswelle erhöht. Nach grossen Dosen oder nach wiederholten kleinen wird der Vagus central gelähmt und es kommt in Folge dessen zu einer Erhöhung der Pulsfrequenz. Im vorgerückten Stadium der Vergiftung constatirte F a l k stets eine Verlangsamung der Herzaction, worauf der Exitus lethalis durch Herzparalyse eintritt. S l a v a t i n s k y, S e r d z e f f und C e r n a dagegen sind der Ansicht, dass die Herzthätigkeit die Respiration überdauere und der Tod durch Erstickung erfolge.

Der interessanten Frage über die Beeinflussung des Blutdruckes und der peripheren Gefässse durch unser Alkaloid sind fast alle bisher genannten Autoren näher getreten und auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen auch zu Resultaten gelangt, die im Wesentlichen mit einander völlig übereinstimmen. Demnach muss als feststehend angenommen werden, dass das Hydrastin in kleinen Dosen sowohl bei Einverleibung per os (Pellaeani), als auch nach subcutaner und intravenöser ( $\frac{1}{2}$ —2 mgr. pro Kilo) Application ein Ansteigen des Blutdruckes zur Folge hat, während nach mittelgrossen Dosen (20 mgr. pro Kilo intravenös) ein Sinken des Blutdruckes erfolgt, nach vorübergehendem Ansteigen desselben. Nach grossen als toxicisch zu bezeichnenden Gaben gelangt stets ein bedeutendes Abfallen des Blutdruckes unter die Norm zur Beobachtung. — Das Steigen des Arteriendruckes ist zurückzuführen auf eine Verengerung des peripheren Gefässsystems, das Sinken indess ist abhängig von einer Dilatation desselben und zum Theil auch Folge der nach grossen Dosen Hydrastin eintretenden Herzschwäche. Wodurch aber die Gefässveränderungen bedingt werden, darüber sind die Ansichten der Forscher getheilt. Während B a r t h o l o w sich garnicht darüber ausspricht, nehmen P e l l a e a n i, S l a v a t i n s k y und M a r f o r i eine Reizung, resp. Lähmung des vasomotorischen Centrums als Ursache an, die sich combinirt mit einer localen Affection der Gefässwandungen. M a y s erkennt

nur letztere an, Falk hingegen und Serdzeff negiren die directe Einwirkung des Alkaloides auf die Gefässe und wollen die Druckveränderungen nur durch eine Beeinflussung des vasomotorischen Centrums erklären. — Dass das Hydrastin jedoch eine locale Wirkung auf die peripheren Gefässe ausübt, geht aus den Durchströmungsversuchen isolirter Organe, wie sie von den italienischen Autoren angestellt wurden, deutlich hervor und möchte daher auch ich mich der Ansicht derjenigen Forsscher zuneigen, die beide Factoren, sowohl die centrale, als auch die peripherie Wirkung betonen.

Die Darmperistaltik wird nach Cerna durch Hydrastin angeregt und die Speichel- und Gallensecretion vermehrt. Letztere Wirkung wurde schon durch Rutherford experimentell erhärtet, doch erscheint es zweifelhaft, ob dieser mit dem, wenn auch unreinen Alkaloid Hydrastin, oder dem gleichnamigen Resinoid aus der *Hydrastis canadensis* gearbeitet hat.

Ueber eine Einwirkung des Hydrastin auf die Pupille findet sich nur bei Cerna eine Angabe, der anfangs eine Verengerung, in späteren Stadien der Vergiftung aber eine Erweiterung derselben beobachteten konnte.

Eine der wichtigsten Eigenschaften des Hydrastin besteht (vorausgesetzt, dass Beobachtungsfehler ausgeschlossen sind) darin, dass es den Untersuchungen von Mayss, Fellner, Slavatinsky und Serdzeff zu Folge im Stande ist, schon nach Dosen von 20—30 mgr. pro Thier (Fellner) Uteruscontraktionen hervorzurufen, die sich dadurch auszeichnen, dass sie einen rhythmischen Charakter darbieten, wodurch sie sich von dem nach *Secale cornutum* auftretenden tonischen Krampf der Gebärmutter vortheilhaft unterscheiden. Diese Uteruscontraktionen sind nach Serdzeff entweder Folge einer Reizung des im Rückenmark belegenen Centrums für die Uterusbewegung, oder wahrscheinlicher abhängig von vasomotorischen Einflüssen. Die Musculatur der Gebärmutter wird durch Hydrastin jedenfalls nicht beeinflusst.

Längere Zeit verabfolgt, entfaltet das Hydrastin nach Marfori eine cumulative Wirkung. — Aus dem Organismus

ausgeschieden wird es unverändert durch den Harn, doch vermochte Hirschhausen nach Darreichung des Alkaloides mittelst der Schlundsonde dasselbe auch in den Fäces nachzuweisen.

Bei intravenöser Application beträgt die tödtliche Dosis 0,03 grm. pro Kilo Thier, während bei subcutaner Anwendung die Dosis zehn Mal höher gegriffen werden muss, um eine lethale Wirkung zu erzielen.

Aus Vorstehendem erhellit, dass wir im Hydrastin einen Körper besitzen, der, in kleinen Dosen angewandt, auf bestimmte im verlängerten Mark gelegene Centra eine Reizwirkung ausübt, der zu Folge es zu Verlangsamung des Pulses, Steigerung des arteriellen Blutdruckes und Beschleumigung der Respiration kommt. Wird die Dosis höher gegriffen, so werden diese Centra gelähmt, an Stelle der Pulsesverlangsamung tritt Beschleunigung desselben, der Blutdruck sinkt und es stellt sich hochgradige Dyspnöe ein. Gleichzeitig wird nun die motorische Sphäre des Rückenmarkes gereizt, wodurch heftige klonisch-tonische Krämpfe erzeugt werden, während die Sensibilität gelähmt erscheint. Das Hydrastin ist also ein Nervengift. Außerdem besteht eine directe Einwirkung unseres Alkaloides auf das Herz, indem es die excitomotorischen Ganglien desselben lähmt und so zu Herzparalyse führt. Mithin ist das Hydrastin auch ein Herzgift.

Wenn die therapeutisch in Frage kommenden Wirkungen des Hydrastin, als die Verlangsamung des Pulses, die Verengung der Gefäße und vor Allem die Beeinflussung der Uterusbewegungen auch bereits nach kleinen, keineswegs toxisch wirkenden Gaben zu Stande kommen sollen, so lässt doch der Umstand, dass wir es mit einem gefährlichen Nerven- und Herzgift zu thun haben, eine ausgedehntere Anwendung des Mittels am Krankenbett nicht wünschenswerth erscheinen, zumal seine zu Heilzwecken in Frage kommenden Eigenschaften auch dem Fluidextract aus des *Hydrastis canadensis* zukommen, welches

den Mittheilungen des Therapenten zu Folge in medicinalen Dosen keine störenden Nebenwirkungen entfaltet.

### D. Hydrastinin.

Die ersten pharmacologischen Mittheilungen über das von Martin Freund durch Oxydation des Hydrastin gewonnene Hydrastinin machte der schon mehrfach citirte Italiener Pius Marfori, welcher die durch das salzsaure Salz hervorgerufenen Vergiftungerscheinungen an Fröschen und Warmblütern studirte und ausserdem einige Manometerversuche an Hunden anstellte.

Dieser Autor fand, dass Injectionen von 5 mgr. Hydrastinin. hydrochloric. bei Fröschen nach 5—10 Minuten Bewegungsstörungen hervorrufen, die nach 20 Min. in complete Lähmung übergehen. Die Respiration wird schwach und hört schliesslich ganz auf, das Herz steht in Systole still und ist blutleer. Eine directe Einwirkung auf das Herz existirt aber nicht, vielmehr stehen die Modificationen, die die Herzthätigkeit erfährt, in Beziehung zu den allgemeinen Vergiftungerscheinungen.

Bei kleinen Säugern (weisse Mäuse) erzeugt Hydrastinin in Dosen von 10—40 mgr. leichte Hyperästhesie, allgemeines Zittern und Athembeschwerden; dann tritt Parese, hauptsächlich der vorderen Extremitäten ein, die allmählich in völlige Bewegungslosigkeit übergeht, so dass selbst starke elektrische Reize nur eine schwache Reaction hervorzurufen vermögen. Zwei bis vier Stunden nach der Injection stirbt das Thier unter den Erscheinungen einer allgemeinen Paralyse. Bei grösseren Thieren (Hunde, Kaninchen) sind sehr grosse Dosen (über 0,50 grm.) erforderlich, um dieselben Erscheinungen hervorzurufen.

Der Blutdruck wird durch Hydrastinin erhöht, aber weniger erheblich, als durch Hydrastin. Das Mittel steigert die Energie der systolischen Excursionen und verlangsamt den Puls. Die Blutdrucksteigerung ist abhängig ausschliesslich von einer Reizung des vasomotorischen Centrums.

Gleichzeitig mit dieser Arbeit (1890) erschien die ebenfalls bereits gelegentlich der Besprechung des Hydrastin namhaft gemachte Abhandlung von Edm. Falk, welcher in gleicher Weise wie M a r f o r i constatirte, dass

Hydrastinin bei Fröschen in Dosen von wenigstens 1 mgr. nach 10 Min. Lähmungserscheinungen hervorruft. „Die Sensibilität bleibt vollständig erhalten, der Frosch reagirt auf jeden Reiz, selbst bei weit fortgeschrittener Lähmung, eine Steigerung der Reflexe besteht jedoch nicht. — Die Lähmung ist eine rein centrale.

„Eine locale Wirkung besitzt Hydrastinin nicht, von der Injectionsstelle lassen sich wie von allen übrigen Theilen der Körperoberfläche Reflexe auslösen; es findet sich an der Stelle der Injection keine Muskelstarre.

„Auf das Froschherz wirkt Hydrastinin erregend ein und zwar wirkt es wahrscheinlich reizend auf die Muskulatur; das Herz zeigt daher das Bestreben, in Systole zu verharren, es kommt, bevor die Diastole vollständig, zu erneuter Systole, und so anfangs zu einer Pulsbeschleunigung, später aber zu einer Pulsverlangsamung durch langes Verweilen des Herzens in Systole.“ (Versuche am isolirten in den Williams'schen Apparat eingeschalteten Herzen).

„Bei sehr grossen Dosen Hydrastinins scheint eine lähmende Einwirkung auf die Muskulatur des Herzens zu bestehen, doch ist dieselbe äusserst gering. Hydrastinin ist also im Gegensatz zum Hydrastin kein Herzgift.

„Bei Warmblütern zeigt sich als wesentlichstes Symptom der Hydrastininvergiftung ebenfalls eine Lähmung, dieselbe tritt nach subcutanen Injectionen von 0,15 grm. Hydrastinin. mur. pro Kilo Kaninchen ein, während als tödtliche Dosis 0,25—0,30 grm. gefunden wurde.“ Die Pupillen sind weit, die sichtbaren Gefässe stark contrahirt. Die Temperatur ist entsprechend der Lähmung um  $\frac{1}{2}$ —1° gesunken. Local anästhesirende Wirkung hat Hydrastinin nicht.

„Hydrastinin ruft eine starke Gefässcontraction hervor,

als Massstab welcher die Blutdrucksteigerung dient, die bei Hydrastinin anhaltender und vor Allem wesentlich stärker ist, als bei Hydrastin.“ (Von 50 auf 80 bis 100 mm.).

„Auch bei intravenöser Injection von Hydrastinin tritt eine durch Gefässcontraction bedingte, sehr wesentliche Blutdrucksteigerung ein, bei der gleichzeitig (in Folge centraler Vagusreizung) Pulsverlangsamung und eine energetische Herzaction besteht. Die Blutdrucksteigerung ist anhaltend und nicht, wie bei Hydrastin, durch tiefes Sinken mit gleichzeitiger Gefässerschlaffung unterbrochen.“

„Die Gefässcontraction ist besonders in den Abdominalorganen eine sehr bedeutende, so dass die Urinsecretion, da eine zu geringe Menge Blut durch die Nieren fliesst, sistirt. Die Gefässcontraction dauert sehr lange an, was durch einen sehr langen Bestand der Anurie hervorgeht, die bis zum Exitus bestehen bleibt, wo in Folge der lähmenden Einwirkung des Hydrastinin auf das Athmungscentrum, der Blutdruck so gesunken ist, dass derselbe zu gering erscheint, um die Urinsecretion noch einmal anzuregen.“

Im Gegensatz zum Hydrastin ist die Wirkung auf die Gefässse eine vorherrschend periphere, indem durch Einwirkung auf die muskulären Elemente derselben oder die in ihnen befindlichen Nervenendigungen ein Contractionszustand hervorgerufen wird. Ausserdem findet wahrscheinlich auch eine Erregung des vasomotorischen Centrums statt.

Auch bei Warmblütern bewirkt Hydrastinin die Neigung des Herzens in den Contractionszustand überzugehen, daher anfangs Pulsbeschleunigung, später Verlangsamung durch längeres Verweilen des Herzens in Systole.

„Der Exitus erfolgt durch Lähmung des in der Medulla oblong. gelegenen Respirationscentrums. Die Blutdrucksenkung, die bei dem Exitus eintritt, ist nicht durch Lähmung des vasomotorischen Centrums bedingt, wie dieses beim Hydrastin der Fall ist, sondern ist rein secundär, durch die sistirende Athmung erzeugt und durch künstliche Respiration zu heben.“

Ausser den beiden genannten Arbeiten und zeitlich auf dieselben folgend liegen mir zwei St. Petersburger Dissertationen vor, welche sich mit den physiologischen Wirkungen des Hydrastinin beschäftigen. In der ersten derselben, „Materialien zur Pharmacologie des Hydrastinin, eine experimentelle Studie und klinische Beobachtungen“ von P. J. Archangelsky (aus dem physiolog. Institut des Prof. Tarhanoff), wird das Hydrastinum hydrochloricum — Merck einer eingehenden Untersuchung über seine Wirkung auf Kalt- und Warmblüter unterworfen, während in der zweiten, aus der Klinik von Merschewsky hervorgegangenen Abhandlung von W. G. Kiseleff speciell die Beeinflussung der Grosshirnrinde durch Hydrastinin zur Besprechung gelangt.

Nach Archangelsky bewirken kleine Dosen von 1—3 mgr. bei Fröschen eine Beschleunigung der Respiration und der Herzthätigkeit sowie eine Steigerung der Tast- und Schmerzempfindung, auch tritt bei 3 mgr. bereits eine kurz andauernde Parese der hinteren Extremitäten auf. Nach Verlauf von 1—3 Stunden ist das Thier wieder völlig normal.

Toxische Dosen (5—20 mgr.) rufen schon nach 5 Min. Dyspnöe und Störungen der Motilität hervor; der Drucksinn ist erhöht, die Schmerzempfindung vermindert. Die Respiration wird immer erschwerter und sistiert schliesslich ganz, wobei die Parese der Extremitäten in völlige Paralyse übergeht. Gleichzeitig bestehen Oedeme und die Haut nimmt durch Schwund des Pigmentes eine hellere Färbung an. In 2—3×24 Stunden schwinden alle diese Erscheinungen wieder und zwar tritt zuerst Restitution der Sensibilität, darauf der Respiration und endlich der Motilität ein.

Die lethale Dosis beträgt 15—30 mgr. und führt in 36—72 Stunden zum Tode. Die Herzthätigkeit wird durch kleine Gaben beschleunigt, indem die peripheren Endigungen des Vagus gelähmt, die intracardialen motorischen Centra aber gereizt werden. Nach grösseren Dosen tritt eine beträchtliche Verlangsamung der Herzaction zu Tage, bis-

weilen nach vorausgegangener, kurzandauernder Beschleunigung.

Der Blutdruck wird erhöht durch Verengerung der peripheren Gefäße.

Bei Warmblütern ruft Hydrastininum hydrochloricum zunächst einen Depressionszustand, allgemeinen Tremor und Beschleunigung der Respiration hervor, sowie ein periodisch auftretendes Erblassen der sichtbaren Schleimhäute und Verlangsamung des Pulses (0,02—0,03 auf 100 grm. Ratte; 0,03—0,04 pro Kilo Hund; 0,04—0,05 pro Kilo Kaninchen). Grössere Dosen bewirken Dyspnöe, Beschleunigung der Herzaction, Erweiterung der Pupillen und Motilitätsstörungen (Parese namentlich der hinteren Extremitäten; schwankender Gang) mit Uebergang in Paralyse. An der Injectionsstelle tritt Schwund der Sensibilität ein und können von jener durch elektrische Reize keine Reflexe mehr ausgelöst werden. Schliesslich stockt die Respiration und das Thier stirbt, wobei das Herz noch mehrere Minuten weiter arbeitet.

Die tödtliche Dosis liegt für weisse Ratten bei 0,10 grm. pro 100 grm. Körpergewicht, für Hunde aber bei 0,25—0,30 und für Kaninchen bei 0,30—0,35 grm. pro Kilo bei subcutaner Application.

Die Schmerzempfindung wird durch Hydrastinin herabgesetzt in Folge einer Lähmung der peripheren Enden der sensiblen Nerven, welche späterhin auch auf die centralen Centra des Rückenmarkes übergreift.

Durch grosse Dosen wird die Reizbarkeit auch der peripheren motorischen Apparate (quergestreifte Muskulatur) herabgesetzt.

Die Pupillen werden auch durch locale Anwendung von Hydrastinin erweitert, wie Archangelsky an sich selbst erprobte. Nach Instillation von 1—2 Tropfen einer 10%igen Lösung in das Auge stellte sich nach  $\frac{1}{2}$  Stunde Mydriasis ein, die ihr Maximum nach 2—3 Stunden erreichte und 12—15 Stunden anhielt.

Auf das Herz wirkt Hydrastinin in der Weise ein, dass es in Dosen von 0,05—0,10 grm. pro Kilo eine Pulsbeschleunigung hervorruft, die nach ein paar Secunden in Verlangsamung übergeht, welche mindestens 10 Min. andauert und mit einer Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Herzens verbunden ist. Hierbei vergrössern sich die systolischen Excursionen, das Herz zeigt die Tendenz in den systolischen Zustand überzugehen und verharrt länger in diesem. Bei grossen Dosen tritt eine Beschleunigung des Pulses ein. — Diese Symptome kommen zu Stande durch centrale und periphera Vagusreizung, verbunden mit Reizung der excitorischen Herzganglien und der Muskulatur. — Das Hydrastinin reizt somit sowohl die herzhemmenden, als auch die herzbeschleunigenden Centra, doch überwiegt die hemmende Wirkung.

Der arterielle Blutdruck wird durch Hydrastinin erhöht, sowohl nach intravenöser und subcutaner Injection, als auch nach Application per os und per rectum. Um eine lang andauernde Drucksteigerung zu erzielen, genügen schon 2—3 mgr. pro Kilo bei direkter Einspritzung in eine Vene. Grosses Dosen lassen den Blutdruck wieder sinken, doch fällt derselbe nicht unter die Norm, solange die Respiration normal ist. — Diese Blutdrucksteigerung wird bedingt hauptsächlich durch Reizung des in der Gefässwandung gelegenen peripheren vasomotorischen Apparates, aber auch durch Reizung des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata. (Versuche mit Durchschneidung des Depressor, der Splanchnici und des Rückenmarkes, sowie an chloralisierten Thieren).

Das Respirationszentrum wird durch mittelgrosse Dosen Hydrastinin (8 mgr. pro Kilo) gereizt, grosse dagegen, als toxisch zu bezeichnende Gaben (50 mgr. pro Kilo) lähmen dasselbe und sind alsdann selbst die stärksten elektrischen Ströme nicht mehr im Stande, eine Reizwirkung zu entfalten.

Die Wirkung des Hydrastinin auf den Uterus wurde an schwangeren und puerperalen Thieren (Hunde, Kaninchen,

Ratten 3 Wochen post partum) studirt und constatirt, dass das Mittel im Stande ist, durch Reizung der Uterusmuskulatur und unabhängig von vasomotorischen Einflüssen, rhythmische Uteruscontraktionen hervorzurufen. Die hierzu erforderliche Dosis ist 0,02 grm. pro Kilo Thier. Wiederholte grosse Gaben von Hydrastinin bei schwangeren Thieren führen zum Abort.

Aus dem Organismus ausgeschieden wird das Hydrastinin durch die Nieren.

Bei längerem Gebrauch entfaltet das Hydrastinin eine cumulative Wirkung. Diese erklärt sich dadurch, dass in Folge der durch das Mittel verursachten Verengerung der Nierengefässen und dadurch bedingten Harnverhaltung, die sich bis zu volliger Anurie steigern kann, die Ausscheidung des Alkaloides durch die Nieren nur langsam von Statten geht.

Ein besonderes Interesse beansprucht der Umstand, dass das Hydrastinin sich als ein *Antidot bei Strychninvergiftung* erwies. Es konnte nämlich festgestellt werden, dass weisse Ratten Strychnininjectionen, welche die tödliche Dosis um das dreifache überstiegen, vertrugen, ohne die charakteristischen Vergiftungssymptome zu zeigen, wenn ihnen gleichzeitig Hydrastinin in genügender Menge beigebracht wurde. Andererseits hörten die durch Hydrastinin bedingten toxischen Erscheinungen nach Injection von Strychnin sofort auf.

Beim Frosch konnten Intoxicationserscheinungen, welche durch Application von 0,03—0,05 mgr. Strychnin hervorgerufen wurden, durch 5 mgr. Hydrastinin beseitigt werden und auch bei Warmblütern wurde ermittelt, dass sich die beiden Gifte in ihrer Wirkung aufheben, sobald sie im Verhältnis von 1:500 bis 1000 angewandt werden.

Auf die von Archangelsky mit dem Hydrastinin an Wöchnerinnen und bei Herzkranken gemachten Erfahrungen soll im folgenden Capitel hingewiesen werden.

Nachdem im Februar 1892 Tarchanoff in der psychiatrischen Gesellschaft zu Petersburg ein Meerschweinchen mit

nach Brown-Sequard künstlich hervorgerufener Epilepsie demonstriert hatte, bei welchem nach Injection einer nicht toxischen Dose von Hydrastinin die epileptischen Krampfanfälle sistirten und durch die vorher angewandte Methode nicht wieder hervorgerufen werden konnten, stellte Kiseleff eingehendere Untersuchungen an über die Wirkung des genannten Alkaloides auf die psychomotorische Sphäre der Grosshirnrinde. Die Experimente wurden an Meerschweinchen vorgenommen und zwar ebenfalls mit dem Hydrastinimum hydrochloricum — Merck, welches in 5—15 %iger Lösung subcutan oder intravenös applicirt wurde.

Seine auf genannten Gegenstand bezüglichen Resultate fasst Kiseleff in folgenden Sätzen zusammen:

„Die Reizbarkeit der Hirnrinde sinkt nach Hydrastininjectionen, erlischt aber selbst nach tödtlichen Dosen nicht vollständig.

„Selbst bei künstlich hervorgerufener hochgradiger Hyperämie der Hirnrinde, wird deren Reizbarkeit durch Hydrastinin herabgesetzt.

„Das Hydrastinin entfaltet bei längerem Gebrauch eine cumulative Wirkung, wobei gleichzeitig die Reizbarkeit der Hirnrinde abnimmt.

„Das Hydrastinin erniedrigt die Reizbarkeit der weissen Substanz, doch in viel geringerem Grade, als die der grauen.

„Epileptische Krämpfe bei Meerschweinchen werden durch Hydrastinin abgeschwächt und bei entsprechender Dosis aufgehoben.

„Bei toxischer Epilepsie tritt dieselbe Wirkung ein.

„Hydrastinin setzt die Schmerzempfindung herab.“

Ausser diesen Untersuchungen über die Beeinflussung der grauen und weissen Hirnsubstanz durch Hydrastinin stellte Kiseleff noch einige Controllversuche über die allgemeine Wirkungsweise dieses Alkaloides an, wobei er im Wesentlichen die Resultate der übrigen Autoren bestätigt. So unterstützt er die Ansicht, dass das Hydrastinin eine anregende Wirkung auf das Herz ausübe, konnte aber bei Dosen von 0,05—0,10 grm. pro Kilo keine Verlangsamung der Herzthätigkeit mehr

constatiren, sondern fand vielmehr eine Erhöhung derselben, die bei allen folgenden Injectionen noch anstieg. Gleichzeitig nahm die Pulswelle an Kraft ab und trat schliesslich eine derartige Beschleunigung des Pulses ein, dass derselbe sich nicht mehr zählen liess.

Vor dem Herzstillstand trat Respirationslähmung ein, welche den Tod zur Folge hatte.

Eine merkliche Aenderung im Verhalten der Hirngefässse gelangte nach kleinen Dosen nicht zur Beobachtung, aber schon nach mittleren zeigte sich eine auffallende Erweiterung und stärkere Füllung der Venen. — Die Pupillen wurden nach grösseren Dosen stets erweitert gefunden.

Aus den hier mitgetheilten Arbeiten geht hervor, dass das Hydrastinin sich vom Hydrastin zunächst dadurch unterscheidet, dass es keine motorischen Reizerscheinungen hervorruft, sondern, in grossen Dosen veräufolgt, anfangs zu paretischen Zuständen Veranlassung giebt, die allmählich in allgemeine Paralyse übergehen. — Die Sensibilität wird nach Falk durch das Mittel nicht beeinflusst, während die übrigen Autoren nach grossen Dosen eine Herabsetzung der Schmerzempfindung zu constatiren vermochten, nach kleinen Gaben aber meist eine leichte Hyperästhesie beobachteten. Der Blutdruck steigt nach Application von Hydrastinin in Folge einer durch centrale und periphere Wirkung bedingten Gefässcontraction, wie Falk und Archangelsky ermittelten, während Marfori diese Erscheinung ausschliesslich auf eine Reizung des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata zurückführt. Ein Sinken des Blutdruckes unter die Norm wurde beim Hydrastinin nicht beobachtet, so lange keine Respirationsstörungen eintraten und unterscheidet sich auch hierin das Hydrastinin in vortheilhafter Weise vom Hydrastin. — In Bezug auf die Beeinflussung des Herzens durch Hydrastinin sind alle Autoren darin einig, dass das Mittel in Folge einer Reizwirkung auf den Vagus und die excitomotorischen Ganglien die Arbeitsleistung des Herzens steigert und die Pulsfrequenz vermindert, falls die Dosis nicht zu hoch ge-

griffen wird. In letzterem Falle tritt nach K is e l e f f Beschleunigung des Pulses ein.

Um am Schluss dieses Capitels eine vergleichende Zusammenfassung des vorliegenden Materials zu ermöglichen, habe ich in nebenstehender Tabelle die hauptsächlichsten Wirkungen des Fluidextractes aus der *Hydrastis canadensis* und der aus der Droege gewonnenen Alkaloide, mit Ausschluss des zur Zeit noch nicht untersuchten *Canadin*, neben einander gestellt und hoffe dadurch die Uebersicht über die bisherigen pharmacologischen Leistungen auf diesem Gebiet zu erleichtern.

#### **Capitel 4. Therapeutische Mittheilungen über die *Hydrastis canadensis* und ihre Alkaloide<sup>1)</sup>.**

Wie bereits an früherer Stelle hervorgehoben, sind die *Hydrastis canadensis* und deren Präparate in ihrem Heimathlande schon seit vielen Decennien zu therapeutischen Zwecken in ausgiebigster Weise im Gebrauch und werden bei Leiden der verschiedensten Art äusserlich und innerlich mit bestem Erfolge angewandt. Um so auffallender erscheint die Thatsache, dass das Mittel in Europa lange Zeit fast ganz unbekannt geblieben ist, bis *Sch a t z* gelegentlich der 56. deutschen Naturforscherversammlung zu Freiburg i./Br. im Jahre 1883 zuerst die Blicke der medicinischen Welt auf dasselbe richtete und es zur Heilung gewisser gynäkologischer Erkrankungen warm empfahl. Hierdurch angeregt wurde in erster Linie das Extr. *Hydrast. canad. fluid.* und späterhin auch das *Hydrastinin* in Form des salzsauren Salzes von vielen Klinikern am Krankenbette erprobt. Von den zahlreichen Mittheilungen über die mit dem neuen Heilmittel erzielten Resultate führe ich in Nachstehendem die mir zugänglich gewordenen an, wobei es mir gestattet sei, der Vollständigkeit wegen auch die Berichte der fremdländischen, insbesondere der

---

1) Die für dieses Capitel benutzte Literatur umfasst die Nr. Nr. 105-181 des Literaturverzeichnisses.



## Extr. fluid. Hydrastis canad.

## Hydrastin. hydrochlor.

## Hydrastinin. hydrochlor.

## Berberin. hydrochlor. et sulfur.

### Wirkung auf Kaltblüter.

Nervensystem:  
Motilität, Sensibilität.

Tetanische Zuckungen mit Uebergang in Paralyse.

Steigerung der Reflexerregbarkeit, klonisch-tonische Krämpfe mit Uebergang in Tetanus.  
Wirkung central, nach Slavatinsky zum Theil auch peripher.  
Schmerzempfindung herabgesetzt.

Lähmung ohne vorhergehendes Reizstadium (Falk).

Sensibilität nach Archangelsky anfangs gesteigert, später herabgesetzt; nach Falk unbeeinflusst.

Muskulatur.

Muskulatur local gelähmt (Falk).

Muskulatur unbeeinflusst.

Anschwellen der Muskelfasern mit in Zwischenräumen auftretenden knotigen Anschwellungen (Curci).

Herz.

Bedeutende Verlangsamung der Herzaction (Shiropiszeff).

Nach kleinen Dosen Pulsverlangsamung, nach grossen Dosen systolischer Herzstillstand durch Lähmung der motorischen Herzganglien und des automatischen Centrums.

Anfangs Beschleunigung, später Verlangsamung der Herzaction und Bestreben des Herzens in Systole zu verharren.

Nach kleinen Dosen Vermehrung, nach grossen Verminderung der Pulsfrequenz bis zum diastolischen Herzstillstand durch Lähmung der automatischen und intracardialen Herzganglien (Marfori).

Gefäße.

Periphere Gefäße verengt.

Erweiterung der Gefäße und Stase (Curci).

Blutdruck.

Blutdruck erhöht (Archangelsky).

Respiration.

Respiration anfangs beschleunigt, später gelähmt.

Tödliche Dose und  
Todesursache.

1 mgr. pro 30 grm. Körpergewicht (Cerna).  
Tod durch Herzlähmung.

15—20 mgr. pro Frosch.

20 mgr. pro Frosch (Curci).  
Tod durch Herzlähmung.

### Wirkung auf Warmblüter.

Nervensystem:  
Motilität, Sensibilität.

Zuckungen der Extremitäten und Zittern des ganzen Körpers (Shiropiszeff).

Depressionsstadium; Muskelzuckungen, allgemeiner Tremor, Coordinationsstörungen, klonisch-tonische Krämpfe, Tetanus.  
Sensibilität nach Mays u. Cerna herabgesetzt, nach Falk unverändert.

Depressionsstadium; paret. Erscheinungen mit Uebergang in Paralyse.  
Reizbarkeit der Grosshirnrinde herabgesetzt.  
Locale und allgemeine Anaesthesia nach Archangelsky und Kiseleff; Falk negirt dieses.

Parese der Extremitäten und Zittern des ganzen Körpers, darauf Lähmung.  
Sensibilität erlischt (durch Lähmung der peripheren sensiblen Nerven).  
Reflexe schwinden (Schurinoff).

Pupillen.

Anfangs Myosis, dann Mydriasis (Cerna).

Mydriasis.

Mydriasis.

Muskulatur.

Reizbarkeit der Muskulatur herabgesetzt (Archangelsky).

Herz.

Nach kleinen Dosen Pulsverlangsamung, nach grossen Aenderungen in der Rhythmisierung des Herzens mit Ausgang in Herzlähmung (Fellner).

Nach kleinen Dosen Pulsverlangsamung, nach grossen Pulsbeschleunigung mit Ausgang in Herzlähmung.

Schnell vorübergehende Pulsbeschleunigung mit anhaltender Pulsverlangsamung, wobei die Arbeitsleistung des Herzens verstärkt ist. Nach Kiseleff enorme Pulsbeschleunigung nach grossen Dosen.

Pulsbeschleunigung (durch Vaguslähmung).

Gefäße.

Nach kleinen Dosen Gefässverengerung, nach grossen Gefässerweiterung; centrale und periphere Wirkung (Fellner).

Nach kleinen Dosen Gefässverengerung, nach grossen Gefässerweiterung; centrale und periphere Wirkung.

Gefässverengerung.

Gefässerweiterung nach grossen Dosen, bedingt durch centrale und periphere Wirkung (Schurinoff).

Blutdruck.

Nach kleinen Dosen Steigen des Blutdruckes.  
Nach grossen Dosen Steigen des Blutdruckes mit nachfolgendem Sinken (Fellner).

Nach kleinen Dosen Steigen des Blutdruckes.  
Nach mittelgrossen Dosen Steigen des Blutdr. mit nachfolg. Sinken.  
Nach toxischen Dosen tiefes Sinken des Blutdruckes.

Steigen des Blutdruckes.

Kleine Dosen sind wirkungslos (Marfori).  
Nach grossen Dosen starkes Sinken des Blutdruckes.

Respiration.

Respiration oberflächlich und verlangsamt durch Lähmung des Respirationscentrums (Shiropiszeff).

Dyspnöe; Respirationslähmung.

Respiration anfangs frequent, dann verlangsamt durch Reizung resp. Lähmung des Respirationscentrums.

Respiration anfangs frequent, darauf gelähmt. Reizung resp. Lähmung des Respirationscentrums (Schurinoff).

Magen-Darmtractus.

Erhöhung der Darmperistaltik durch centrale Wirkung (Shiropiszeff).

Erhöhung der Darmperistaltik (Cerna).

Erbrechen; Durchfall; Contractionen des Darms.

Speichel-, Gallen-, Thränen-Secretion.

Speichelsecretion vermehrt (Cerna).  
Gallensecretion vermehrt (Rutherford und Cerna).

Speichel- und Thränenfluss kurz vor dem Tode (Falek und Guenste).

Uterus.

Uteruscontraktionen, wahrscheinlich durch vasomot. Einflüsse, vielleicht auch durch Reizung des Centrums im Rückenmark (Shiropiszeff).

Uteruscontraktionen mit rhythmischem Charakter, wahrscheinlich in Folge vasomotorischer Einflüsse (Serdzeff).

Uteruscontraktionen unabhängig von vasomotorischen Einflüssen (Archangelsky).

Uteruscontraktionen nach Fellner; von Schurinoff negirt.

Ausscheidung aus dem Organismus.

Cumulative Wirkung; Ausscheidung unverändert durch die Nieren (Marfori).

Cumulative Wirkung; Ausscheidung durch die Nieren.

Ausscheidung nach Schurinoff und Köhler durch Darm und Nieren, nach Berg und Hirschhausen nur durch den Darm.

Antidot.

Thomson (1833) meint, die Hydrastis gewähre einen grossen Nutzen bei Magen- und Darmbeschwerden im Kindesalter, auch sei sie ein Regulator für den Stuhl und ein-wurmtreibendes Mittel.

Lewis (1834) berichtet, die Droge sei ein ausgezeichnetes Mittel bei Ophthalmie und

Sanborn (1835) giebt an, sie werde von den Indianern als Diureticum angewandt.

Kost empfiehlt die Hydrastis canadensis in Form eines Infuses bei Entzündungen der Schleimhäute und bei Erysipel.

Dunglison (1852) berichtet, dass in Kentucky Wunden mittelst localer Application der Pflanze behandelt werden.

Eingehendere Mittheilungen über die Aeusserungen der drei amerikanischen Schulen über Hydrastis canadensis finden sich in Lloyd's Buch „Drugs and Medicines of North-America“ 1884—1885. Die Homöopathen, hauptsächlich vertreten durch E. M. Hale, wandten das Mittel mit viel Erfolg bei den meisten Krankheiten der Schleimhäute an, als: Conjunctivitis, Otorrhöe, Katarrh der Tuba Eustachii, Rhinitis, Pharyngitis, bei Erkrankungen des Magens und Darmes, der Gallenwege, der Urethra, Vagina, des Uterus und anderen. In Anwendung gelangte meist eine Tinctur oder das salzsaure Hydrastin. Ausserdem erwies die Hydrastis sich als heilsam bei Hautkrankheiten, wie: Lupus, Psoriasis, Excoriationen, Geschwüren aller Art und entfaltete selbst bei Variola eine günstige Wirkung. Auch bei Leiden des Gastro-Intestinaltractus wird sie empfohlen und als ein Tonicum bezeichnet, welches selbst die Wirkungen der Chinirinde und ihrer Alkaloide übertrifft.

Die Eklektiker, vertraten durch J. M. Scudder, J. King sowie Z. Freeman und Newton, rühmen gleichfalls die tonisirende Wirkung der Hydrastis bei Krankheiten des Magendarmkanals und erzielten glänzende Erfolge bei Stomatitiden, verbunden mit gesteigerter Salivation, bei acuter und chronischer Pharyngitis und selbst bei geschwürigen Processen im Rectum. Weiter kam das Mittel in Anwendung, und zwar mit anscheinendem Erfolg; bei Rhinitis, in allen Stadien der Gonorrhöe, bei

acuter und chronischer Conjuctivitis und bei Erkrankungen des Cervicalkanals mit profuser Secretion. Die Application war in allen diesen Fällen eine locale.

Unter den Allopathen ist es namentlich Bartholow, welcher die Hydrastis in ausgiebigster Weise anwandte und zu sehr günstigen Resultaten gelangte. Auf Grund seiner Beobachtungen am Krankenbett empfiehlt er das Mittel als vorzügliches Stomachicum und Tonicum bei Schwächezuständen nach acuten Krankheiten und bei Magenkatarrhen, welche mit fermentativen Processen einhergehen, die durch Sarcina ventriculi und andere Schädlichkeiten bedingt sind. Von entschiedenem Nutzen erwies es sich ferner bei Gastroduodenalkatarrhen in Folge von chronischem Alkoholismus, selbst bei Complicationen mit Katarrh der Gallenwege und Icterus. Auch die Katarrhe des Ductus cysticus mit ihren Folgezuständen, wie: Eintrocknen der Galle und Crystallisation des Cholesterins, werden durch den Gebrauch der Droge entschieden gebessert. In Anwendung gelangten bei derartigen Fällen die Tinctur oder das Extr. Hydrast. canad. fluid. in Dosen von 5—15 Tropfen 3 × täglich vor den Mahlzeiten.

Local wandte Bartholow das Fluidextract mit günstigem Erfolge bei mercurieller und aphthöser Stomatitis an, sowie bei Gonorrhöe nach Ablauf des acuten Stadiums und namentlich bei Nachtripper (Gleet). Bei letzteren Affectionen kamen Injektionen mit Hydrastinlösung in Gebrauch. Als durchaus nützlich empfiehlt B. das Mittel zu localer Anwendung bei folgenden Krankheiten: Spermatorrhöe, Prostatorrhöe, Katarrhen der Vaginal-, Urethral- und Uterinschleimhaut, ferner bei Ulcerationen und Erosionen der Cervix, bei Ulcus molle und alten Fuss- und Unterschenkelgeschwüren.

Miller (1858) erzielte mit Hydrastis canadensis vollständige Heilung in einem Falle von hartnäckiger Diarrhöe, begleitet von Nachtschweissen, bei einem 4 Wochen alten Kinde.

In neuerer Zeit (1872) hat Payne über einen Fall von Carcinoma mammae und einen von Carcinoma recti berichtet, die durch Behandlung mit Extr. Hydrast. canad. fluid. in einer

Verdünnung von 1:60 günstig beeinflusst wurden. Die exulcerirten Tumoren reinigten sich sofort und gelangten allmählich zur Heilung.

Macauliffe berichtet über drei Fälle von Drüsenschwellungen (Boils) bei scrophulös beanlagten Kindern, die nach achttägiger Behandlung mit dem Fluidextract, 4 × täglich 1 Dessertlöffel, zu vollständiger Heilung gelangten. In einem vierten Falle wurde die Entwicklung der Schwellung durch das Mittel coupirt.

Van der Espt erzielte bedeutende Besserung in einem Falle von schwerer Dyspepsie und

Bredin empfiehlt die Hydrastis in allen Stadien der Gonorrhöe.

Gordon verabreichte in zahlreichen Fällen von Uterusblutungen 20—30 Tropfen der Tinctura Hydrastis in kurzen Intervallen, bis die Blutung zum Stillstand gelangte, worauf mit 2—5 Tropfen in 2—4 stündlichen Gaben, je nach der Schwere des Falles, mit der Medication fortgefahrene wurde. Bei Menorrhagien führten 2—5 Tropfen der Tinctur, 2—3 stündlich gegeben, zu rascher Besserung. Nach Sistiren der Menses ist mit 2 Tropfen 2 × tgl. bis zum Eintritt der nächsten Periode fortzufahren, worauf, wenn nöthig, wieder mit der Dosis gesteigert wird. Bei Dysmenorrhöe, abhängig von chron. Endometritis wurden durch 7—10 Tropfen der Tinctur, mit einer gleichen Menge einer Bromsalzlösung 2 × tgl. verabfolgt, sehr günstige Resultate erzielt.

Blesch stellte ein an Drüsenschwellungen leidendes, scrophulös beanlagtes Kind von 4 Jahren in 5 Tagen durch Hydrastis her. Zur Verordnung gelangte 4 stündlich 1 Theelöffel des Fluidextractes. Derselbe Autor will ferner eine ganze Reihe ähnlicher Fälle in 3—5 Tagen in gleicher Weise zur Heilung gebracht haben und zieht daher die Hydrastis bei scrophulösen Hautaffectionen allen anderen, ähnlich wirkenden Mitteln vor.

Schatz erprobte ein von der Firma Parke, Davis u. Co. Detroit (Michigan) bezogenes Fluidextract aus der Hydrastis canadensis in 50 Fällen von Uterusblutungen und äussert sich

sehr zufrieden über die mit demselben erzielten Erfolge. Nach seiner Ansicht entfaltet das Mittel hauptsächlich eine vasomotorische Wirkung, durch welche die Gefäße des Unterleibes und der Genitalien zur Contraction gebracht werden, so dass dadurch in diesen Gebieten Anämie erzeugt wird. Günstige Resultate ergaben sich daher namentlich bei Metrorrhagien in Folge von Myomen, wo Secale im Stich gelassen hatte, bei puerperalen Blutungen, bei Menorrhagien im jugendlichen und klimakterischen Alter ohne anatomische Ursachen, bei Molimina menstrualia rein congestiver Art und bei Endometritiden, bei welchen selbst nach Auskratzung des Uteruscavums die Blutungen fortbestanden. Mit dem Gebrauch des Mittels wurde meist eine Woche vor Eintritt der Menses begonnen, bei zu häufig eintretender Menstruation schon länger vor dem normalen Eintrittstermin. Die Dosis betrug ungefähr  $3 \times$  tgl. 20 Torpfen. Von Nebenwirkungen verdient Erwähnung eine bemerkenswerthe Zunahme des Appetits, während unangenehme Erscheinungen sich nicht zeigten. Nur in einem Fall wurde eine gewisse Trägheit und in einem anderen Exaltationszustände beobachtet.

Eine wehenerregende Wirkung, wie sie an Thieren constatirt wurde (Fellner, Schiwopiszeff), vermochte Schatz, trotz wiederholter Versuche, beim Menschen nicht nachzuweisen.

Edgar Kurz in Florenz wandte das Fluidextract in gleicher Weise wie Schatz in einer grossen Reihe von Menstruationsanomalien, so namentlich bei zu langer Dauer der Periode und sehr profuser Blutung, an und erzielte Heilung. Auch gegen Blutungen bei Metritis, Oophoritis, intramuralen Uterusfibromen, bei mangelhafter Involution der Gebärmutter nach Abort u. dgl. erwies sich das Mittel als zweckmässig.

Heitzmann (Wien) theilt 14 Krankengeschichten mit, in welchen die Hydrastis zur Bekämpfung der Uterusblutungen in Anwendung gelangte. Der Erfolg war verschieden, je nach der Ursache der Blutung. Handelte es sich um schwerere anatomische Veränderungen, als: Endometritis villosa oder Neubildungen der Gebärmutter (Myome), so war der Erfolg zweifelhaft oder blieb ganz aus. Speciell bei Blutungen, die

durch Myom veranlasst werden, zieht Heitzmann das Secale der Hydrastis entschieden vor, da ersteres nicht allein auf die Gefässe des Uterus, sondern auch auf diesen selbst einen Einfluss hat, was bei der Hydrastis nicht als feststehend zu erachten ist.

In einem Fall von Uterusblutung, die auf Hämophilie beruhte und bei zwei Fällen von vorgeschrittener Lues, in welchen ebenfalls heftige atypische Blutungen auftraten, ohne dass merkliche anatomische Veränderungen der Schleimhaut nachzuweisen waren, liess die Hydrastis gleichfalls im Stich.

Ueberaus günstige Resultate dagegen wurden mit dem Hydrastisextract in den Fällen erzielt, bei welchen es sich um profuse Menstrualblutungen handelte, die in nur ganz oberflächlichen Erkrankungen des Endometriums ihren Grund hatten, und sieht daher Heitzmann in der *Hydrastis canadensis* ein souveränes Mittel zur Bekämpfung speciell der reinen Endometritis hæmorrhagica.

Chrobak (Wien) empfiehlt das Extr. fluid. Hydrast. canad. insbesondere bei profusen Menses oder atypischen Blutungen, die durch Myom bedingt sind und sah regelmässig Heilung eintreten, wenn das Mittel lange genug gebraucht wurde. Auf das Wachstum der Geschwulst übt die Hydrastis keinen Einfluss aus. Schädliche Nebenwirkungen gelangten selbst bei monatelanger Anwendung nicht zur Beobachtung. Die Dosis betrug 80 Tropfen pro die.

Poehl empfiehlt das Extr. Hydrast. canad. fluid. in Dosen von 20 Tropfen mehrmals täglich gegen Metrorrhagie.

Shoemaker wandte die Hydrastis bei Hautkrankheiten innerlich und local an und bezeichnet sie gleichzeitig als ein Tonicum für den Magen und für die Leber. Nach seinen Berichten werden Hautkrankheiten, als: Seborrhœa sicca und oleosa, besonders wenn sie von Verdauungsstörungen abhängig sind, durch 10—20 Tropfen des Fluidextractes 3× tgl. oft in kurzer Zeit geheilt. Ausserordentliche Erfolge wurden bei scrophulösen Hautaffectionen erzielt. Auch bei Lupus, Sycosis, Furunkeln, Carbunkeln und Geschwüren, deren Ursache auf Ernährungsstö-

rungen zurückzuführen waren, leistete das Mittel vorzügliche Dienste. Selbst Eczeme wurden durch den reichlichen Gebrauch des Mittels sehr gebessert und sogar geheilt. In Fällen von Eczema impetiginosum oder von Milchschorf bei Kindern gab S. kleine Dosen (1—5 Tropfen) des Fluidextractes  $3\times$  tgl. mit sehr gutem Erfolg. Bei allen diesen Krankheiten ist die tonisirende Wirkung der Droge das Massgebende und sind bei Syphilis und kachektischen Zuständen erzielte Erfolge gleichfalls auf diese zu beziehen.

Immer wurde die innerliche Anwendung des Mittels mit einer localen combinirt und scheint letztere die erstere noch zu übertreffen durch eine stimulirende und adstringirende Einwirkung auf die excorierte oder entzündete Haut. — Einige Bemerkungen desselben Autors über seine therapeutischen Erfahrungen mit dem Hydrastin folgen weiter unten.

Mendes de Leon (Amsterdam) wandte, durch Schatz angeregt, das Extr. fluid. Hydrast. canad. in seiner gynäkologischen Privatpraxis an und berichtet über 40 Fälle, die mit dem Mittel behandelt wurden. Die Dosis betrug 15—20 Tropfen  $4-5\times$  tgl. Er erzielte vorzügliche Resultate bei Menorrhagien, bei katarrhalischen Zuständen der Schleimhaut des Uteruskörpers und der Cervix, bei chronischen Entzündungen des Beckenbindegewebes, bei Lageveränderungen des Uterus, bei klimakterischen Blutungen, sowie in 2 Fällen von Myom. Die Wirkung kommt nach Ansicht Mendes' dadurch zu Stande, dass in Folge von Gefässcontraktionen in den Unterleibsorganen die Congestion zu den Genitalien abnimmt und daher während der Periode sowohl die Blutung eine geringere wird, als auch die durch genannte pathologische Zustände bedingten Schmerzen vermindert werden oder ganz schwinden.

Von Nebenwirkungen beobachtete M. eine Steigerung des Appetits, wenn derselbe vorher verringert war. In zwei Fällen zeigten sich nervöse Erscheinungen: einmal eine starke Depression mit schwachem und frequentem Puls und Hallucinationen, das andere Mal sogar Delirien und kurz andauernde Bewusstlosigkeit. Im Allgemeinen ist M. der Ueberzeugung, dass die Hy-

drastis häufig von weit grösserem Nutzen sei, als Ergotin und andere ähnlich wirkende Mittel.

Massini (Basel) heilte einen Fall von Magenschmerz, verbunden mit hartnäckiger Constipation, in welchem eine ganze Reihe üblicher Abführmittel versagt hatte, mit dem Extractum Hydrastis canadensis, von dem er 20—30 Tropfen nach den Mahlzeiten nehmen liess.

Winkel spricht sich in seinem „Lehrbuch der Frauenkrankheiten“ im Allgemeinen günstig über die Wirkung des Fluidextractes bei Uterusmyomen aus, da er bei vielen Kranken eine ganz frappante Wirkung in Bezug auf Abnahme der Blutungen beobachtete und bisweilen sogar ein Kleinerwerden der Geschwulst zu bemerken glaubte.

Fellner (Franzensbad) wandte die Hydrastis canadensis in 50 Fällen an: zunächst bei Metrorrhagien und Menorrhagien ohne Lage- und Texturveränderung des Uterus und bei virginalen Blutungen; ferner bei Blutungen im Gefolge von Metritis, Endometritis, Para- und Perimetritis, bei solchen in Folge von Subinvolutio uteri und bei Lageveränderungen der Gebärmutter. In den meisten Fällen war ein günstiger Erfolg des Mittels bemerkbar. Die Anwendung geschah unter gleichzeitiger Benutzung der Bade- und Trinkkur in Franzensbad und unterstützte meist die Wirkung letzterer. Beim Gebrauch des Mittels besserte sich der Appetit und Verdauungsbeschwerden verschwanden. Sehr günstigen Einfluss sah F. von der Hydrastisanwendung bei Fibromyomen, die nach mehrwöchentlicher Kur auffallend kleiner wurden. Bei Blutungen in Folge von Endometritis villosa, bei 2 Fällen von Schleimpolypen und einem Fall von fibrinösem Polyp mit Blutungen wurde kein Erfolg erzielt.

Günstig erwies sich die Anwendung der Hydrastis canadensis noch bei Blutungen aus der Nase, einige Mal bei Hämorrhoidalblutungen und in einem Fall von Hämoptoe.

Verordnet wurde das Fluidextract, meist nach folgender Formel:

Rp. Extr. Hydrast. canad. fluid.

Vini Malacensis aa 30,0.

Syrup. Cinnamomi 15,0.

M. D. S. 2—4 stündlich ein Theelöffel bis  $\frac{1}{2}$  Esslöffel voll zu nehmen.

Nach grösseren Dosen gelangten unangenehme Nebenerscheinungen zur Beobachtung. (Welche?)

T o r g g l e r (Innsbruck) injicirte in einem Fall behufs Einleitung der künstlichen Frühgeburt das Fluidextract subcutan, worauf sich schon nach einer halben Pravaz'schen Spritze leichtes Zischen im Kreuz einstellte. Bei Anwendung einer ganzen Spritze erfolgte nach 20 Minuten eine deutliche Uteruscontraction, nach erneuter Injection einer vollen Spritze traten 3 kräftige Wehen ein, durch die die Cervix etwas verkürzt wurde. Mithin vermag das Mittel nach Ansicht T o r g g l e r 's also auch beim Menschen Uteruscontractionen auszulösen.

Die Injectionen waren nicht schmerhaft und hatten für die Frauen absolut keine nachtheiligen Folgen.

A n a n o f f sah entschiedenen Nutzen von der Anwendung der Hydrastis canadensis bei Blutungen, welche abhängig waren von chronisch entzündlichen Processen des Uterus. Geradezu glänzende Resultate wurden erzielt bei Blutungen in der Schwangerschaft und in Fällen von drohendem Abort, da das Mittel keine Wehen auslöst und somit keine Gefährdung der Schwangerschaft eintritt.

W o l t e r i n g bezeichnet die Hydrastis canadensis als ein überaus nützliches Mittel bei Metrorrhagien nach Tumoren und Wochenbettleiden, sowie bei Uterus- und Eierstockentzündungen oder ähnlichen Krankheiten.

P a l l i n bringt eine Statistik von ungefähr 53 Fällen (eigene?) die im Laufe dreier Jahre mit Hydrastis behandelt wurden und erblickt in dieser ein überaus wirksames Mittel gegen chronische Mutterentzündung und Blutungen aus den Genitalien.

V e i t (jun.) empfiehlt die Anwendung des Fluidextractes ( $4 \times$  tgl. 20 Tropfen) besonders bei jungfräulichen Individuen, deren Menstruation in den ersten Jahren nach dem Eintritt sehr

profus ist, da es den schlaffen oder noch nicht recht ausgebildeten Uterus zu tonisiren vermag. Ferner empfiehlt sich das Mittel, um bei beweglichen und durch Pessar retinierten Formen von Retroflexionen durch Tonisirung des Uterus den Wiedereintritt der Lageveränderung zu verhüten, wenn man nach einiger Zeit das Instrument entfernt. In nicht allzu hochgradigen Fällen von Endometritis und Metritis chronica ist das Extr. fluid. Hydrast. canad. geeignet, bei längerer Anwendung wesentliche Besserung zu bewirken. Weniger günstig sind die Erfahrungen, welche V. bei 8 Patientinnen mit Myom machen konnte, indem bei diesen die Anwendung des Mittels sich meist völlig illusorisch erwies.

Fuchs berichtet über einen Fall von profuser Menstruation (2—3 wöchentlicher Typus und 10—12 tägige Dauer), die unzweifelhaft durch ein nahezu kindskopfgrosses Myom hervorgerufen wurde, welches der vorderen Uteruswand angehörte. Hierbei wurde das Extr. fluid. Hydrastis canadensis unausgesetzt 3 Monate lang täglich 4 Mal zu je 20 Tropfen verabreicht. Schon die erste nach Beginn der Behandlung eintretende Regel wurde um 6 Tage hinausgeschoben und nach  $\frac{1}{4}$  Jahr war der 28-tägige Typus wieder hergestellt. Das Mittel wurde durchaus gut vertragen und nebenbei noch die Verdauung in günstiger Weise beeinflusst.

Shiwopiszeff hatte im Laufe von  $1\frac{1}{2}$  Jahren Gelegenheit circa 150 gynäkologische Fälle im Krankenhouse Kaiser Paul's I. in Petersburg mit dem Fluidextract aus dem Rhizom von Hydrastis canadensis zu behandeln und bespricht die hierbei gewonnenen Resultate in seiner Inaugural-Dissertation. Die in Anwendung gelangten Dosen schwankten zwischen 20 Tropfen und 1 Theelöffel 3—4 × täglich und zwar wurden in mehr acuten Fällen, bei denen es sich um sehr reichliche Blutungen aus den Genitalien handelte, grössere Gaben in kürzerer Zeit verabfolgt, während bei chronischen Erkrankungen kleinere Dosen 3 Wochen und längere Zeit in Gebrauch kamen.

Bei Blutungen rein congestiver Art (72 Fälle) wurden durchweg die glänzendsten Resultate erzielt. Bei chronischer Metritis und Endometritis, bei Erosionen und Hypertrophie der

Portio vaginalis sistirten die Blutungen, die oft Wochen und Monate lang bestanden und jeder anderen Behandlungsweise getrotzt hatten, nach 2- bis höchstens 4-tägigem Gebrauch regelmässig vollständig. Bei fortgesetztem Gebrauch des Mittels bei chronischer Metritis verkleinerte sich der Uterus sichtlich, die Schmerzen verloren sich und etwa bestehender Fluor albus verschwand. Bei Neubildungen des Uterus: Carcinomen, Sarkomen, Myomen, Polypen, versagte die Hydrastis; in einigen Fällen von Fibromyom liess sich eine günstige Beeinflussung durch das Mittel nicht erkennen. Bei Dysmenorrhöen und Metrorrhagien in Folge von Lageveränderungen der Gebärmutter, sowie bei Blutungen im Klimakterium und bei Menorrhagien ohne nachweisbare anatomische Ursache leistete das Fluidextract Vorzügliches, namentlich wenn die Darreichung desselben schon einige Zeit vor der zu erwartenden Menstruation begonnen wurde. Die Schmerzen verloren sich sehr schnell und bei fortgesetztem Gebrauch des Mittels gelang es fast stets, die Periode in den normalen Grenzen zu halten. Atonische Blutungen post partum eigneten sich weniger für die Behandlung mit Hydrastis, doch liess sich auch hier nach grösseren Gaben (3—4  $\times$  tgl. 1 Theelöffel) in einigen Fällen eine gewisse Beeinflussung des Zustandes nicht erkennen. Bei Blutungen in der Schwangerschaft oder bei drohendem Abort (2 Fälle) entsprach die Hydrastis nicht den an sie gestellten Erwartungen, vielmehr wurden durch dieselbe deutliche Wehen ausgelöst, so dass das Mittel schleunigst ausgesetzt und eine Opiumbehandlung eingeleitet werden musste. In Folge dessen hält Shiwopiszoff die Hydrastis in solchen Fällen für kontraindizirt. Anders verhält es sich bei schon eingetretenem Abort oder bei Blasenmole, wobei die Hydrastis durchaus am Platze ist und in 9 desbezüglichen Fällen ausgezeichnete Dienste leistete. Bei para- und perimetritischen Prozessen, die mit Blutungen aus den Genitalien und starken Schmerzen im Unterleibe combiniert zur Behandlung gelangten, vermochte Shiwopiszoff nach Verabreichung von Extr. fluid. Hydrast. canad. keine Besserung zu erzielen und musste daher zu anderen therapeutischen Massnahmen gegriffen werden. In Fällen von Blutungen,

die als Folgezustände constitutioneller Leiden oder als Theiler-scheinungen anderer Organerkrankungen auftreten, konnte durch die Hydrastis ebenfalls keine Besserung erzielt werden.

Unangenehme Nebenerscheinungen wurden durch die Medication in keinem der behandelten Fälle beobachtet, selbst nicht wenn das Mittel wochenlang ohne Pause gebraucht wurde. Die Mehrzahl der Kranken empfand nach Einnahme der gewöhnlichen Dosis ein angenehmes Wärmegefühl im Epigastrium und Magen, das sich bei grösseren Gaben zu einem leichten Brennen steigerte. Bei Dosen von 30 Tropfen oder mehr wurde bisweilen nach circa 15—20 Minuten ein leichtes Gurren in den Därmen vernommen, das bedeutend stärker erschien, wenn das Mittel nüchtern genommen wurde (Auslösung peristaltischer Bewegungen durch Hydrastin und vielleicht auch Canadin?); Aufstossen, Erbrechen oder Schmerzen im Epigastrium wurden selbst nach den grösssten Dosen nie bemerkt. Selbst nach 3—4 wöchentlichem ununterbrochenem Gebrauch des Mittels waren nicht nur keine dyspeptischen Störungen zu beobachten, sondern vielmehr eine deutliche Verbesserung des Appetits und der Verdauung zu verzeichnen, ja, in 6 Fällen von Gastralgie trat nach 2—3 Gaben von 20 Tropfen bedeutende Besserung und Genesung ein. Nach grossen Dosen (1 Theelöffel) trat eine Beschleunigung des Pulses bei allen Patientinnen ein, doch selten um mehr als 10 Schläge in der Minute. Bei blutarmen und nervösen Individuen wurde öfters eine narkotische Wirkung beobachtet. Sofort nach Eingabe des Mittels stellte sich bei den Patientinnen eine angenehme Müdigkeit und Schläfrigkeit ein, so dass vier sonst an Schlaflosigkeit leidende Kranke schon nach den gewöhnlichen Dosen in tiefen Schlaf verfielen, obgleich kein anderes Narkoticum gereicht wurde.

Kopfschmerz, Schwindel, Ohrensausen, Motilitäts- oder Sensibilitätsstörungen kamen nie vor, ebenso wenig nervöse Aufregung, Hallucinationen oder gar Dilirien. Auf die Harnorgane übte das Mittel keine Wirkung aus und gelang es nie, die Alkaloidreactionen auf Hydrastin und Berberin mit dem Harn anzustellen, weshalb Sh. der Ansicht ist, dass diese Alkaloide im Organismus zersetzt werden (!).

Ruthenford theilt 5 Fälle mit, die er wegen starker Blutungen bei Fibromyomen mit Hydrast. canad. zu behandeln Gelegenheit hatte und bei denen das Mittel stets den gewünschten Erfolg bedingte.

Koeniger wandte das Fluidextract der Hydrastis canadensis in Gaben von 20—30 Tropfen 3× tgl. bis 2 stündlich bei Lungenblutungen an und war die Wirkung selbst bei stärkerer Haemoptoe in vielen Fällen unzweifelhaft günstig. In einer Anzahl von Fällen mit periodisch auftretenden Blutungen (Haemoptysie während der Menses?) hatte das Mittel, prophylaktisch genommen, ausnahmslos den Erfolg, den Eintritt der Blutung zu verhüten. Auch auf den Magen wirkte das Fluidextract günstig ein und erwies es sich als ein gutes Tonicum und Appetit beförderndes Mittel. Schädliche Nebenwirkungen zeigten sich selbst bei längrem Gebrauch niemals, nur trat hin und wieder nach Gaben von mehr als 40 Tropfen vorübergehend Kopfschmerz auf.

Schmidt (i. Prag) beschreibt einen Fall von Uterusmyom, bei dem nach 3½ Monate langem Gebrauch von Extr. fluid. Hydrast. canad. nicht nur die bis dahin unregelmässigen und profusen Menses zur Norm zurückkehrten, sondern auch eine deutliche Abnahme der Grösse des anfangs mannskopfgrossen Tumors constatirt werden konnte. Weder der Appetit noch die Excretionen litten unter der Anwendung des Mittels.

Felsenburg hat das Ertr. fluid. Hydrast. canad. in einer Reihe von Fällen bei chron. Pharyngitis mit und ohne Vergrösserung der Tonsillen angewandt. Die Behandlung bestand in täglichen Gurgelungen. Die überaus zufriedenstellenden Erfolge geben diesem Autor Veranlassung, das Mittel bei chronischen Erkrankungen der Schleimhäute warm zu empfehlen.

Cabannes empfiehlt die Hydrastis als ein vortreffliches Mittel bei Uterusblutungen und Dysmenorrhöe und hebt hervor, dass die Verdauung durch dieselbe gebessert und der Appetit angeregt werde. Auch bei Dyspepsie, als Folge-

erscheinung von chron. Alcoholismus, wurden ausgezeichnete Erfolge erzielt.

B ö t t r i c h (in Hagen i. W.) zieht die Hydrastis zur Behandlung der Haemoptöe heran, sobald die ersten Symptome durch Einhaltung absoluter Ruhe und die Anwendung von Morphium, sowie Plumb. acet. mit Opium geschwunden sind. Auch bei Haemoptysis verordnet er neben Inhalationen mit Liq. ferri sesquichlor. die Hydrastis zu innerem Gebrauch und erzielte mit dem Mittel vorzügliche Erfolge. In einem Fall von hysterischer Haemoptöe (Patientin war weder hereditär belastet, noch zeigten sich irgend welche krankhafte Erscheinungen an den Lungen) stand die Blutung nach achttägiger Anwendung von Hydrastis.

Eine günstige Wirkung entfaltete das Mittel auch bei häufigem Auftreten von Blutungen aus der Nase und ist B. gerade hier mit den Erfolgen ausgezeichnet zufrieden.

G l a t t e r (Wien) macht die Mittheilung, dass die Hydrastis canadensis im Stande sei, Blutungen aus den Genitalien, insbesondere auf endometrischer Basis beruhende Menorrhagien und atypische, durch beginnende Myomentwicklung hervorgerufene Blutungen günstig zu beeinflussen. In welcher Weise das Mittel seine Wirkung entfaltet, will er nicht entscheiden, gewiss sei, dass es dem Secale cornutum vorzuziehen ist, da es auf das Herz nicht so schlecht einwirke (?). Die Menstruation wird um Tage, ja um Wochen hinausgeschoben. In einem Falle, wo er wegen zu häufigen Auftretens der Regel 3 Monate hindurch täglich  $3 \times 20$  Tropfen nehmen liess und in der Zeit mit der Wirkung sehr zufrieden war, blieb die vierte Menstruation aus, worauf die Menses 2 Monate lang sistirten, trotzdem das Mittel wegen Verdacht auf Schwangerschaft ausgesetzt wurde, um nach Ablauf dieses Zeitraums in regelmässiger Folge wieder aufzutreten. G. weist ferner darauf hin, dass die Hydrastis auf die physiologische menstruale Blutausscheidung in gleicher Weise einwirkt, wie auf pathologisch veränderte Menses, wodurch die Ansicht gestützt werde, dass es sich um eine Einwirkung des

Mittels auf diejenigen nervösen Centra handele, von welchen der Impuls zum Eintritt der Menstruation ausgeht.

Cruse hatte Gelegenheit die *Hydrastis canadensis* bei Haemoptöe der Phthisiker anzuwenden und fand, dass dieses Mittel nicht nur auf die Lungenblutungen von günstigem Einfluss war, sondern dass auch die Nachtschweisse gänzlich unterdrückt wurden. Dieser Erfolg trat besonders deutlich in einem Falle hervor, wo es sich um einen Phthisiker im letzten Stadium handelte. In anderen Fällen, wo Atropin, Agaricin, Sulfonal und Mutterkorn bei Nachtschweissen im Stich gelassen hatten, war Extr. fluid. *Hydrast. canad.*, 30 Tropfen Abends vor dem Schlafengehen genommen, von guter Wirkung.

Palmer (1891) theilt mit, er habe die *Hydrastis canadensis* bereits seit 30 Jahren bei entzündlich affirirten Schleimhäuten, insbesondere der des Pharynx, mit guten Resultaten local angewandt. Nicht minder günstige Erfolge sah er bei Anwendung des Mittels, wenn möglich in directer Application, auf die krankhaft affirirte Bronchialschleimhaut. Seit 4 Jahren verwendet er das Mittel zu Inhalationen mittelst Dämpfen. In einem Falle wurde diese Inhalation bei Bronchitis und chronischer Hepatisation der Lunge angewandt, worauf nicht nur die Bronchitis, sondern auch die Hepatisation schwand. Seit 3 Jahren gebraucht P. das Mittel auch bei Phthise verschiedenen Grades mit sehr zufriedenstellendem Erfolg. Im ersten Monat verschwinden die Nachtschweisse, Husten und Expectoration werden geringer, der Appetit steigt und das Körpergewicht nimmt zu. In Verbindung mit Kochsalz 1:3 sind die Erfolge noch günstiger.

Fedorow (1892) erzielte bei hartnäckigem Erbrechen der Schwangeren sehr schnellen Erfolg nach Verabreichung von *Hydrastis canadensis*. Er giebt 4 × tgl. 20 Tropfen vom Fluidextract.

Bossi (1891) theilt mit, das Extr. fluid. *Hydrastis canadensis* sei in Gaben von 100—200 Tropfen pro die in 3—4 Einzeldosen in allen Stadien der Schwangerschaft, der Geburt und des Wochenbettes ohne Gefahr für Mutter und Kind curativ

und prophylaktisch<sup>\*</sup> gegen Blutungen anwendbar und sehr zu empfehlen.

Mit letztgenannter Mittheilung schliessen die mir bekannt gewordenen Veröffentlichungen über die therapeutische Verwendung des Fluidextractes aus der *Hydrastis canadensis* und lasse ich in Nachstehendem die Berichte über die practische Verwendung des **Hydrastin** und des **Hydrastinin** folgen. — Während das erstgenannte Alkaloid in Europa bisher nicht vermocht hat sich einen Platz im Arzneischatz zu erobern und auch in Amerika seiner Giftigkeit wegen in den letzten Jahren wohl kaum mehr in ausgiebiger Weise zu innerlichem Gebrauch in Anwendung kommt, findet das **Hydrastinin**, wie es den Anschein hat, immer mehr und mehr Anhänger, wenn auch die Zahl der bis jetzt in der Fachliteratur veröffentlichten Krankengeschichten und Besprechungen eine relativ geringe ist.

Das **Hydrastin** in Form seiner Salze betreffend, beschränkt sich seine Anwendung auch in Amerika hauptsächlich auf äussere Applicationen bei Augen- und Ohrenleiden, Hautkrankheiten und drgl. Die auf diesen Gebieten von den amerikanischen Autoren mitgetheilten Resultate lauten im Allgemeinen nicht ungünstig und scheint das Mittel hierbei auch eine local anästhesirende Wirkung zu entfalten. So berichtet

Charles Burnett in Philadelphia über mehrere Fälle von Otorrhöe, die er mit *Hydrastinum boricum* behandelte und bei denen er constatiren konnte, dass selbst in Fällen, wo reine Borsäure Reizzustände und Schmerzen hervorrief, die Patienten bei genanntem Präparat über keinerlei Unbehagen klagten und die Heilung in einiger Zeit prompt erfolgte.

Sattler gebrauchte das **Hydrastin** ebenfalls in der Ohren- und Augenpraxis mit ermutigendem Erfolge. Er empfiehlt es bei verschiedenen Erkrankungen der *Conjunctiva*, besonders bei *Conjunctivitis chronica sicca*. Auch bei *Conjunctivitis follicularis granulosa* und *Blepharitis marginalis* wandte er es mit guten

Resultaten an. Das Mittel übt nach diesem Autor „einen besonderen localen Effect ans, indem es eine mehr weniger ausgesprochene Hyperämie der Conjunctiva hervorruft und dadurch einen acuten Reiz auf die Vascularisation und Secretion ausübt.“ Zur Anwendung gelangte eine 5%ige Lösung des Hydrastinum hydrochloricum. Schwächere Lösungen hatten einen tonisirenden Einfluss auf die Schleimhaut, stärkere dagegen einen mehr weniger reizenden. Contraindicirt ist das Mittel bei allen Erkrankungen der Cornea, Iris und des inneren Auges, da sich seine Wirkung nur auf die Conjunctiva beschränkt.

Als von entschiedenem Werth erwies sich das Alkaloid bei Ohrenkrankheiten, besonders bei reizenden, eitrigen Ausflüssen und bei Affectionen des äusseren Gehörganges, bei welchen Erkrankungen die gewöhnlichen mineralischen Adstringentien vom Hydrastin weit übertroffen werden. Auch in 2 Fällen von acuter und 5 Fällen von chronischer purulenter Otitis media war das Hydrastin von zweifellosem Werth. Sämmtliche Patienten wurden bedeutend gebessert.

Selbst im Fällen von Granulationen und polypösen Wucherungen erwies sich das Mittel, in Pulverform applicirt, als nützlich, indem es das Verschwinden dieser Hypertrophien bewirkte.

Shoemaker (vgl. pag. 74) wandte, da die locale Application des Extr. fluid. Hydrastis canadensis unangenehme Flecke auf Kleidern und Wäsche zurücklässt, statt dieses späterhin vielfach das salzsäure Hydrastin an und sind die von ihm bei Hyperidrosis, Seborrhöe, Acne, Eczem und verschiedenen Geschwüren erzielten Erfolge höchst zufriedenstellende. Das Mittel wurde von ihm in 1—5% iger alkoholischer Lösung oder als 2—12% ige Salbe verordnet.

Langdon behandelte 6 Fälle von Gonorrhöe nach Ablauf der ersten acuten Symptome mit Hydrastinum hydrochloricum, welches in wässriger Lösung (0,06—0,12 : 30,0) zu Injectionen in die Harnröhre ordinirt wurde. Die Resultate waren sehr gute, und selbst bei Nachtripper (Gleet) erwies sich das Mittel von grösstem Werth, besonders wenn mit schwachen Lösungen

(1 : 1000) begonnen und diese allmählich, je nach Bedarf, verstärkt wurden.

Innerliche Anwendung erfuhr das Hydrastin durch

Bartholow (vrgl. pag. 71), der es als Antipyreticum und Antiperiodicum, doch anscheinend mit wenig Erfolg, verordnete. In zwei Fällen von Intermittens acuta gab er Hydrastin von Wayne in Cincinnati in Dosen von 1 grm. 3 Mal vor der zu erwartenden Attacke. Im ersten Fall wurde der Anfall zwar abgeschwächt, aber keineswegs coupirt, im zweiten dagegen war der Erfolg ein guter. In drei weiteren Fällen von chronischer Intermittens kam die 3—4fache Dosis in Verwendung, wobei in zwei allerdings sehr bösartigen Fällen der Erfolg ausblieb, da die Patienten das Mittel nicht vertrugen und zu Chinin gegriffen werden musste.

Hieraus folgert B., dass bei fieberhaften Processen den Chinaalkaloiden entschieden der Vorzug vor dem Hydrastin zu geben sei. — Auch bei Tripper verordnete B. das Hydrastin in wässriger Lösung zu Injectionen in die Urethra und ist er mit den gewonnenen Resultaten zufrieden.

May s, welcher, wie oben (pag. 42) dargethan, die Wirkung des Hydrastin hauptsächlich an Thieren studirte, wandte dasselbe späterhin auch am Krankenbette an und will gute Erfolge bei katarrhalischen Zuständen des Magens und Darms, sowie in einem Fall von Kachexie bei chronischem Alkoholismus gesehen haben.

Das **Hydrastinin** wurde, wie in pharmacologischer Hinsicht, so auch therapeutisch zuerst von

Edm. Falk (1890) erprobt, der in der Privatklinik des Dr. Landau in Berlin an einer Reihe von gynaekologischen Fällen seine Beobachtungen anstellte. In Anwendung gelangte das salzaure Salz, welches in Dosen von 0,05 bis 0,10 grm. in wässriger Lösung subcutan injicirt wurde. Als besonders zuverlässig erwies sich das Mittel bei Uterusblutungen in Folge von ein-

facher hyperplastischer Endometritis und congestiver Dysmenorrhœ (5 Fälle), sowie bei Menorrhagien jungfräulicher Individuen, indem durch Contraction der Gefäße der Blutzufuss zu den Genitalien vermindert wird. Die Blutungen wurden schnell und dauernd zum Schwinden gebracht, namentlich wenn das Mittel prophylaktisch vor Eintritt der zu starken Menstruation verabreicht wurde. Selbst in Fällen, bei denen Ergotin und sogar Abrasio uteri im Stich gelassen hatten, wurde durch Hydrastin Heilung erzielt. Auch bei Menorrhagien wegen Uterusmyom (13 Fälle) gelang es durch prophylaktische Darreichung des Mittels fast stets, die zu starke Menstruation abzuschwächen und das Wiedereintreten derselben hinauszuschieben. Weniger sicher war der Erfolg bei chronischer Metritis und bei Blutungen in Folge schwerer Neurosen, dagegen empfiehlt F. auch bei Blutungen aus anderen Organen (Darm) das Hydrastinin hydrochlor. als nützliches Heilmittel.

Nach den Injectionen klagten die Frauen wiederholt über wehenartige Schmerzen, die mehrere Stunden anhielten. Irgend welche Reizerscheinungen oder Schmerzen an der Injectionsstelle fehlten, dagegen traten Verhärtungen und Knötchen auf und vereinzelt zeigte sich auch eine Sugillation, die jedoch nach 2—3 Tagen schwand.

Czempin und Emmanuel (Berlin 1891) verabfolgten das Mittel mit ganz vereinzelten Ausnahmen nicht subcutan, sondern per os und zwar in Form von Trochisken:

Rp. Hydrastinin. hydrochlor. 0,025

Sacchar. alb. 1,0

M. f. trochiscus. D. dos. tal. № XII.

S. 4 × tgl. 1 Pastille.

oder als Perles gelatineuses (Freund — Merck) à 0,025 grm. Hydrastinin. hydrochlor. Diese wurden 4—5 Mal täglich 2—3 Tage lang genommen und zwar meist in den ersten Tagen der auftretenden Blutung, selten schon einige Tage vor der zu er-

wartenden Menstruation. Wo diese Dosis nicht half, waren grössere Gaben ebenfalls erfolglos.

In Behandlung gelangten Patientinnen mit Endometritis consecutiva (12 Fälle), Endometritis chronica (20 Fälle), Myoma uteri (4 Fälle) und Congestionszuständen verschiedener Art (11 Fälle) — im Ganzen 47 Fälle. Hiervon wurden 26 sehr gute Erfolge, 9 geringe und 11 negative Resultate erzielt; zu letzteren gehörten die 4 Myome. Schädigende Nebenwirkungen ergaben sich keine.

Da das Hydrastinin durch seine gefässcontrahirenden Eigenchaften vorzugsweise auf die kleinen Gefässe der Schleimhaut zu wirken scheint, nie aber Contractionen der Uterusmuskulatur auslöst, so hält Czempin dasselbe in allen den Fällen für indizirt, „wo eine gesunde Uteruschleimhaut durch Functionsstörungen der Ovarien (Klimakterium) oder durch pathologische Zustände der Adnexa in einen Zustand der Congestion versetzt ist und zu Meno- oder Metrorrhagien Veranlassung giebt. Es ist ferner in denjenigen Fällen anzuwenden, in denen durch chronisch katarrhalische Erkrankungen der Uteruschleimhaut eine Neigung zu stärkeren menstruellen oder atypischen Blutungen besteht.“

Archangelsky stellte vergleichende Beobachtungen über die Wirkung des Secale cornutum und des Hydrastinin auf den Uterus bei Wochnerinnen an, wobei sowohl Primi- als Multiparen berücksichtigt wurden. Es ergab sich, dass das Hydrastinin in Dosen von 0,10 grm. ein Mal täglich subcutan injiziert den Uterus schneller involvire, als zwei Mal tägliche Gaben von 0,60 grm. Secale cornutum per os. Besonders ist dieses bei Multiparen der Fall.

Als Cardiacum in 4 Fällen versucht (in Pillen zu 0,05 grm., täglich 3—4 Stück) ergab sich einmal ein positiv günstiges Resultat, in zwei Fällen war der Erfolg ein zweifelhafter und im vierten Falle blieb jede Wirkung aus. Das Mittel wurde gut vertragen. Bei subcutaner Injection einer 10%-igen Lösung stellte sich an der Injectionsstelle ein Kältegefühl mit nach-

folgender Anaesthesia ein, späterhin traten daselbst kleine Knötchen auf, die indess bald wieder schwanden.

Eine anaesthesiairende Wirkung des Mittels wurde auch an excoriirten und schmerzhaften Körperstellen nach Application einer 10%-igen Lösung auf dieselben constatirt.

Durch Instillation einer derartigen Lösung (1—2 Tropfen) in den Conjunctivalsack trat eine Erweiterung der Pupille ein, die nach 2—3 Stunden ihr Maximum erreichte und circa 12 bis 15 Stunden andauerte.

Baumm, Direktor der Provinzial-Hebammen-Lehranstalt zu Oppeln und sein Assistenzarzt Dr. F a b e r stellten (1891 bis 1892) an einem grösseren Krankenmaterial Versuche mit dem Hydrastinin an, die zu folgenden Ergebnissen führten. In der dritten Geburtsperiode lässt das Hydrastinin bei stärkeren atonischen Blutungen (31 Fälle) im Stich, da sich eine wehenerregende Wirkung hier nicht nachweisen lässt und leistet es mithin nicht mehr, als die Secalepräparate. Auch die practische Bedeutung der durch Hydrastinin bewirkten Gefässcontraction stellt Baumm für die dritte Geburtsperiode in Abrede, da angestellten Blutbestimmungen zu Folge eine nennenswerthe Blutersparnis in der dritten Geburtsperiode, beziehungsweise in den ersten Stunden nach der Geburt, sich nicht feststellen liess.

Aus Versuchen, die an Schwangeren und Kreissenden vor Ausstossung des Kindes angestellt wurden, ging indess hervor, dass das Hydrastinin den schwangeren Uterus zweifellos zu Contractionen reize, dieselben weichen aber insofern von der normalen Wehe ab, als sie den gesammtten Uterus — also auch das untere Segment — betreffen und den Charakter eines oft lang andauernden Tetanus (bis 15 Minuten) zeigen, ähnlich den nach Secaleverabfolgung, so dass der Fortgang der Geburt eher verzögert, als beschleunigt wird.

An einem gynäkologischen Material von 15 Fällen der verschiedensten Art angewandt, hatte das Hydrastinin in 9 Fällen eine gute, in 6 Fällen eine befriedigende Wirkung.

Strassmann in Giessen stellte (1891) Beobachtungen über die Wirkung des Hydrastinin in 3 Fällen von Blutungen intra und post partum an, bei welchen 0,20 grm. erfolgreich subcutan injiziert wurden. — Wehen wurden durch das Mittel selbst am graviden Uterus nicht hervorgerufen.

Auch in 24 gynäkologischen Fällen kam das Hydrastinin in Anwendung. Hier handelte es sich um Menorrhagien nach schweren, operativ beendeten Geburten, um solche bei Endometritis, chronischer Parametritis und Blutungen, die auf nervöser Basis beruhten. Ferner kamen in Betracht Metrorrhagien im Anschluss an puerperale Vorgänge, Erkrankungen der Parametrien und Tuben, sowie 4 Fälle von Myoma uteri. In Anwendung kam das Hydrastininum muriat. subcutan in Dosen von 0,05—0,20 grm. und hauptsächlich per os als Perles gelatineuses à 0,025 grm. (Freund-Merck) in Dosen bis zu 0,15 grm. pro die. Der Erfolg war ein günstiger und trat durchschnittlich nach 2—3 wöchentlicher Behandlung und Verbrauch von 1,0 bis 1,50 grm. des Mittels ein und wurden nie irgend welche üble Nebenwirkungen beobachtet. (Die grösste von einer Patientin verbrauchte Menge betrug 4,15 grm. im Laufe von 34 Tagen). Abscedirungen oder Schmerzen an der Injectionsstelle fehlten stets. Bei einigen Patientinnen zeigte sich nach dem Gebrauch der Perles vermehrter Appetit und konnte in 3 Fällen ein Sinken der Pulsfrequenz beobachtet werden.

Abel in Berlin wandte (1892) das Hydrastinin in einer grossen Zahl von Fällen gegen Gebärmutterblutungen an, denen entweder ein objectiver anatomischer Befund zu Grunde lag (Endometritis, Metritis, Parametritis, Myom, Tubar- und Tuboovarialtumoren), oder bei denen ein solcher fehlte (Meno- und Metrorrhagien).

Zur Anwendung gelangte das salzaure Hydrastinin in 10%iger wässriger Lösung und zwar in Dosen von 0,50—1,0 grm. subcutan. Die Injectionen waren schmerhaft und wurden je nach der Schwere des Falles 1 Mal wöchentlich bis 1 Mal täglich ausgeführt. „Die Frauen klagen nach den Injectionen, die

auf der rechten und linken Unterbauchseite gemacht wurden, über brennende Schmerzen, die nicht lange anhalten und durch kalte Umschläge gemildert werden können. Am Tage nach der Injection verfärbt sich die Injectionsstelle häufig in der Grösse eines 2 Mark Stückes blauschwarz; einmal dehnte sich diese Verfärbung über den ganzen Unterleib aus. Dieselbe schwindet allmählich wieder und es bleibt an der Injectionsstelle eine Induration übrig, die nur langsam schwindet und noch lange Zeit auf Druck schmerhaft ist. Abscesse traten niemals auf.“

Bei den ovariellen Blutungen wurde die Periode bei 2—3 wöchentlicher Anwendung des Hydrastinin fast ausnahmslos und in den meisten Fällen auch dauernd normal; bei Endometritis schwanden die Blutungen bei länger fortgesetztem Gebrauch des Mittels. Ebenso günstig waren die Resultate bei Metritis, Parametritis chronica und einem Fall von Pyosalpinx sinistra, während in einem Fall von Pyosalpinx duplex der Erfolg ausblieb. Auch bei Blutungen intra gravitatem (3 Fälle) leistete das Hydrastinin gute Dienste. Die Wirkung des Mittels zeigte sich erst nach längerem Gebrauch und ist dasselbe daher bei acut auftretenden Blutungen nicht anzuwenden. Abel ist der Ansicht, dass durch die Behandlung mit Hydrastininjectionen die Uterusausschabungen sowohl, als auch die operative Entfernung der erkrankten Organe per laparotomiam bedeutend eingeschränkt werden könnten.

Gottschalk (Berlin) zieht das Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen dem Fluidextract aus der *Hydrastis canadensis* vor, da es schneller und sicherer, als dieses, wirke. Günstige Erfolge wurden erzielt namentlich bei Gebärmutterblutungen, welche auf gesteigerte Congestion zum Uterus zurückzurufen sind und bei Menorrhagien verschiedener Art. Palliativen Nutzen gewährt das Mittel bei Blutungen, welche in einer Endometritis ihr pathologisch - anatomisches Substrat haben. Die Anwendung geschah entweder per os (Max. Dos. 3 × tgl. 0,05 grm!) oder meist subcutan, wobei die Glutäalgegend bevorzugt wurde, ohne dass jemals Infiltrationen oder gar Verfärbungen an der Injections-

stelle aufgetreten wären. War die Dosis per os zu hoch ge-  
griffen, so gelangten oft Uebelkeit und Magenschmerz zur  
Beobachtung.

Kiseleff (vrgl. pag. 66) behandelte (1892) einige  
Epileptiker mit Hydrastinin in täglichen Gaben von 0,06—0,12  
grm. in refracta dosi und will günstige Erfolge erzielt  
haben.

Hausmann empfiehlt das Hydrastinin in Dosen von  
25 mgr. 3—4 × täglich in Pulverform in Fällen von Lungen-  
blutungen, wo Atropin kontraindiziert ist und lässt das Mittel  
nach dem Sistiren der Blutung noch 8—14 Tage 1 Mal täglich  
weiter brauchen.

Wild (Cassel) endlich beobachtete bei einer Patientin,  
welche wegen profuser Menstruation ohne nachweisbare Ursache  
im Laufe von 43 Tagen 17 Injectionen von Hydrastinu à 0,10  
grm. erhalten hatte, das Auftreten einer ausserordentlich hart-  
näckigen und schmerzhaften Pharyngitis. Bei der objectiven  
Untersuchung zeigten sich an der hinteren Rachenwand um-  
schriebene Plaques, welche etwa 2 mm. hoch sich von der an-  
fangs normal erscheinenden, späterhin aber auch stark gerötheten  
Schleimhaut abhoben. Dabei bestanden heftige bis zum Ohr  
ausstrahlende Schmerzen, die das Schlucken von festen Speisen  
dauernd, das von flüssigen zeitweise unmöglich machten. Alle  
angewandten Mittel blieben erfolglos. Die Genesung erfolgte  
erst 13 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome. Bei  
einer erneuten Injection von 0,07 grm. Hydrastinin zeigte sich  
dasselbe Krankheitsbild. Die menstruelle Blutung blieb unbeein-  
flusst. Wild fasst diese durch Hydrastiningebrauch verursachten  
Beschwerden als Folge einer Lähmung secretotrischer Nerven  
auf.

Was die therapeutische Verwendung des **Berberin** an-  
langt, so sind die Mittheilungen über dasselbe in neuerer Zeit  
sehr spärliche und auch in den ersten Jahren nach seiner Dar-

stellung scheint er sich — wenigstens in Deutschland — wenig Anhänger erworben zu haben.

Der erste, welcher dieses Alkaloid als Heilmittel anwandte und es als Stomachicum, besonders in der Convalescenz nach fieberhaften Erkrankungen, empfahl war

B u c h n e r , der sich auch lobend über seine „dem Rhabarber ähnliche Wirkung“ auf die Gallenabsonderung ausspricht. Auch L. K o c h wandte es bei Verdauungsstörungen verschiedener Art in Dosen von 1—3 Gramm 3 Mal täglich bis 3 stündlich an und äussert sich über dasselbe, wie folgt: „Die Wirkung des Berberin ist in seiner Analogie mit dem Gallenbitter begründet, wodurch es auf die Mischung der Galle nicht minder, als auf die des Magensaftes Einfluss üben muss“. Selbst gegen die Cholera führt er das Berberin ins Feld und lobt speciell dessen günstigen Einfluss im Stadium der Convalescenz, da es den Magen und Darmkanal durch sein Volumen nicht belästige, sondern leicht und schnell assimiliert werde.

Auch von anderen älteren Autoren, als: R e i l , A l t i n , W i b m e r , H e r b e r g e r wurde es als Stomachicum und Tonicum in kleinen Dosen gepriesen, sowohl zur Beförderung der Verdauung, als auch bei Diarrhöe aus verschiedener Veranlassung. Grosse Dosen dienten als leichtes Abführmittel. Verordnet wurde es in Pulverform oder als concentrirte alkoholische Lösung, die in Tropfen gegeben wurde.

Weitere Ausbreitung fand das Mittel in Italien, wo es von C u r e i , M a g g i o r a n i , P e t r a g l i a , B a d o l i n i , B u f a l i n i und Anderen namentlich gegen Milztumoren in Folge von Malaria verordnet wurde, ja! M a c c h i a v e l l i will unter 52 derartigen Fällen 36 Mal vollständige Heilung und 16 Mal wesentliche Besserung mit dem Berberin erzielt haben. In neuerer Zeit (1885) ist es aufs Neue von A r z e l a<sup>1)</sup> als ein

1) Virchow-Hirsch. Jahresber. 1885. II. p. 20. Referirt nach Merck-Darmstadt. „Bericht über 1892“. pag. 47.

sehr wirksames Mittel bei frischer, wie veralteter Malaria empfohlen worden, da es im Stande sei, schon in Dosen von 1 grm. pro die die Milz zu contrahiren, wobei es gleichzeitig als tonisirendes und antifermentatives Agens wirken und den Pfortaderkreislauf entlasten soll. Ausgiebige Beobachtungen und Untersuchungen über diesen Gegenstand wären jedenfalls noch sehr erwünscht.

Beim einem Rückblick auf vorliegendes Material imponirt zunächst die Thatsache, dass die verschiedenen Beobachter im Allgemeinen zu auffallend übereinstimmenden Resultaten gelangt sind, wenngleich in einigen nicht unwesentlichen Punkten die Acten bisher auch noch nicht als geschlossen betrachtet werden dürfen und namentlich noch die Frage, ob die *Hydrastis* beim Menschen ein Wehen erregendes Mittel sei, oder nicht, ihrer Entscheidung harrt. — Das Urtheil der Autoren über die Wirkungsweise der *Hydrastis canadensis* und ihrer Alkaloide lautet fast ausnahmslos günstig, insbesondere gilt dieses vom Fluidextract und dem *Hydrastinin*, so dass es wohl den Anschein hat, als könnten diese Präparate sich einen dauernden Platz im Arzneischatz sichern. Weniger geeignet, eine umfassendere therapeutische Verwerthung zu finden, sind das *Berberin* und *Hydrastin*, letzteres insbesondere der deletären Wirkung wegen, welche es auf das Herz ausübt, ohne nebenbei andere unersetzbliche Eigenschaften zu besitzen. Das *Berberin* könnte den Ausführungen der Fachleute zu Folge allenfalls als *Stomachicum* in Frage kommen, es sei denn, dass durch weitere Untersuchungen dargethan wird, dass diesem Alkaloid thatsächlich eine specifische Wirkung auf die Milz zuzuschreiben sei<sup>1)</sup>.

1) Das mir während des Druckes dieser Arbeit zugegangene April-Heft der Therap. Monatshft. enthält eine Mittheilung von *Vehs e m e y e r* (Freiburg i/Br.) „Beitrag zur Therapie der Leukämie“, der zu Folge sich die Tinct. *Berberis vulgaris* und das *Berberin. sulf.* in einem Fall von Leukämie, kombiniert mit *Rhachitis* bei einem 9 Monate alten Mädchen gut bewährt haben soll. Die Milz verkleinerte sich zusehends und das Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen wurde normal.

In umstehender Tabelle habe ich versucht, das casuistische Material, namentlich der neueren Zeit, über das Extr. fluid. *Hydrastis canadensis* und das *Hydrastinin* möglichst nach dem zur Behandlung gelangten Krankenmaterial geordnet zusammenzustellen, in der Ueberzeugung, dass dadurch am leichtesten eine bequeme Orientirung zu ermöglichen sei.

**Tabelle der therapeutischen Mittheilungen über das Extr. fluid. Hydrast. canad. und das Hydrastinin.**

**A. Extr. fluid. Hydrastis canadensis.**

Nº	Autor.	Art der Krankheit.	Art der Anwendung.	Anzahl der behandelten Fälle und Erfolg.	Beobachtete Nebenerscheinungen.	Bemerkungen.
1	Mays (99)*.	Magenkatarrh, Alkoholkachexie.	3ständl. 3—4 Tropfen.	2 Fälle. Heilung in 5 resp. 24 Tagen.		
2	Massini (143).	Magenschmerz und hartnäckige Constipation.	20—30 Tropfen nach den Mahlzeiten.	1 Fall. Heilung.		
3	Fedorow (128).	Vomitus gravidarum.	4 × tgl. 20 Tropfen.	Mehrere Fälle. Schnelle Heilung.		
4	Shoemaker (160).	Von Verdauungsstörungen abhängige Hautkrankheiten.	1—10 Tropfen 3 X täglich neben localer Behandlung mit Hydrastin.	Zahlreiche Fälle. Sehr befriedigende Erfolge.		
5	Macauliffe (142).	Drüsenschwellungen bei serophlösen Kindern.	4 × tgl. 1 Dessertlöffel.	4 Fälle. Heilung in 8 Tagen.		
6	Blesch (111).	Drüsenschwellungen bei serophlösen Kindern.	4 stündlich 1 Theelöffel.	1 Fall. Heilung in 5 Tagen.		

7	Gordon (129).	Uterusblutungen verschiedener Art.	20—30 Tropfen mehrmals täglich.	Zahlreiche Fälle. Sehr günstige Resultate.		
8	Schatt (154).	Menorrhagien im jugendl. Alter, im Klimakterium, bei Endometritis etc. Metrorrhagien bei Myom.	3 × tgl. 20 Tropfen.	ca. 50 Fälle. Resultate sehr befriedigend, auch bei Myom.	Steigerung des Appetits. In 2 Fällen nervöse Erscheinungen.	Das Mittel ruft keine Wehen hervor.
9	Kurz (138).	Menstruationsanomalien und Blutungen bei Menitis, Oophoritis etc. Intramurales Fibrom.	3 × tgl. 20 Tropfen.	Mehrere Fälle. Sehr befriedigende Resultate.		
10	Heitzmann (131).	Uterusblutungen von verschiedenen Ursachen abhängig.	10 Tropfen 3—4 Mal täglich.	14 Fälle. Günstige Erfolge.	Autorensche Erfolge. Ausgezeichnete Erfolge.	Zweifelhafte Resultate bei Blutungen, verhend auf schweren anatomischen Veränderungen (so auch bei Myom). Ausgezeichnete Erfolge bei Endometritis haemorrhagie.
11	Chrobak (117).	Profuse Menstruation. Atypische Blutungen bei Myom.	80 Tropfen pro die. Atypische Blutungen 30 Tropfen.	Mehrere Fälle. Ausgezeichnete Erfolge.	Keine schädliche Nebenwirkung auch bei monatelangem Gebrauch.	Das Wachsthum der Myome wird durch das Mittel nicht beeinflusst.

\*) Die Zahl bedeutet die N. unter welcher der betreffende Autor im Literaturverzeichnis aufgeführt ist.

Nr.	Autor.	Art der Krankheit.	Art der Anwendung.	Anzahl der behandelten Fälle und Erfolg.	Beobachtete Nebenerscheinungen.	Bemerkungen.
12	Poehl (149).	Metrorrhagien.	20 Tropfen mehrmals täglich.	Mehrere Fälle. Befriedigende Erfolge.	Wärmegefühl im Abdomen. Leidensanfang nach 10 Minuten. Keine Nebenerscheinungen.	
13	Mendes de Leon (144).	Menorrhagien. Atypische Blutungen bei Myom etc.	4-5 tgl. 15-20 Tropfen.	40 Fälle. Vorzügliche Erfolge.	Steigerung des Appetits. In 2 Fällen nervöse Erscheinungen.	
14	Winckel (165).	Blutungen bei Myom.		Mehrere Fälle. Vorzügliche Erfolge.		
15	Woltering (166).	Metrorrhagien aus verschiedenen Gründen.	4 tgl. 20 Tropfen.	Mehrere Fälle. Sehr günstige Resultate.		
16	Veit (163).	Menorrhagien, besonders im jugendlichen Alter. Lageveränderungen des Uterus. Metritis, Endometritis etc.	45-50 Tropfen 3-4 tgl.	Mehrere Fälle. Resultate sehr günstig.	Leidensanfang nach 10 Minuten. Keine Nebenerscheinungen.	
		Blutungen bei Myom.	30-70 Tropfen 3-4 tgl.	8 Fälle. Resultate günstig.		

17	Shiropiszeff (159).	Uterusblutungen der verschiedensten Art. Endometriose mit Bleeding und Blutungen.	3-4 tgl. 20 Tropfen bis 1 Theelöffel.	ca. 150 Fälle. Sehr befriedigende Erfolge.	Wärmegefühl im Epigastrium, Gurren in den Därmen. Leicht nachträchtliche Wirkung bei schwächeren Individuen. Keine störenden Nebenerscheinungen.	
18	Cabanes (116).	Uterusblutungen und Dysmenorrhöe.	3 tgl. 20 Tropfen längere Zeit (bis 3 Monate).	Glückliche Erfolge.	Steigerung des Appetits, Beförderung der Verdauung.	
19	Glatter (128).	Menorrhagien und atypische Blutungen bei Myom.	20 Tropfen längere Zeit (bis 3 Monate).	Mehrere Fälle. Erfolge sehr günstig.		
20	Fuchs (127).	Profuse Menses bei kindskopfgrossem Myom.	4 tgl. 20 Tropfen 3 Monate lang.	1 Fall Heilung der Menorrhagie.	Verdauung günstig beeinflusst, keine störenden Nebenerscheinungen.	
21	Ruthenford (151).	Blutungen bei Myom.		5 Fälle. Stets Heilung.		
22	Schmidt (156).	Profuse Menses bei mamskopfgrossem Myom.	3 1/2 Monate lang 4-3 tgl. 25 Tropfen.	1 Fall Heilung der Menorrhagie.	Deutliches Kleinerwerden des Tumors.	

Nº	Autor.	Art der Krankheit.	Art der Anwendung.	Anzahl der behandelten Fälle und Erfolg.	Beobachtete Nebenerscheinungen.	Bemerkungen.
23	Ananoff (105).	Blutungen bei chronisch entzündlichen Prozessen des Uterus. Blutungen bei Schwangerschaft u. drohendem Abort.	Mehrere Fälle. Sehr günstige Resultate.			Das Mittel ruft keine Wehen hervor!
24	Torggler (162).	Künstliche Frühgeburt.	$2\frac{1}{2}$ Spritzen subcutan.	1 Fall. Günstiger Erfolg.	Injectionen schmerzlos und ohne nachtheilige Folgen.	Es werden Wehen durch das Mittel ausgelöst.
25	Bossi (114).	Blutungen während der Schwangerschaft, Geburt und des Wochenbettes.	100–200 Tropfen pro die.	Curativ und prophylaktisch sehr wirksam.		Es werden keine Wehen durch das Mittel ausgelöst!
26	Fellner (124).	Menorrhagien und Metrorrhagien aus verschiedenen Gründen. Nasenbluten. Haemorhoidalblutungen. Haemoptoe.		50 Fälle. Sehr günstige Erfolge.	Steigerung des Appetits; Verschwinden bestehender Verdauungsstörungen. Nach sehr grossen Dosen störende Nebenwirkungen.	Gleichzeitig wurde die Trink- und Badekur in Franzensbad gebracht.
27	Koeniger (136).	Haemoptysis und Haemoptoe.	20–30 Tropfen.	Mehrere Fälle. Sehr günstige Erfolge.	Steigerung des Appetits, keine unangenehmen Nebenwirkungen.	Abzug: <i>Haemoptysis et haemorrhagia nostrorum</i> 1930, 664

Nº	Autor.	Art der Krankheit.	Art der Anwendung.	Anzahl der behandelten Fälle und Erfolg.	Beobachtete Nebenerscheinungen.	Bemerkungen.
28	Cruse (118).	Haemoptoe und Nachschweiß der Phthisiker.	Bei Nachschweiß 30 Tropfen vor dem Schlafengehen.	Mehrere Fälle. Erfolg sehr günstig.		
29	Boettrich (112).	Haemoptie, Haemoptysis und Nasenbluten.	1/2 Tropfen in Nasen und in die Nase.	Mehrere Fälle. Erfolge sehr günstig.		
30	Felsenburg (125).	Chronische Pharyngitis.	Gurgelungen.	Mehrere Fälle. Erfolg überaus günstig.		
31	Palmer (147).	Katarrhalische Zustände des Pharynx und der Bronchien.	1 Theil Extr. fluid. Hydrast. canad. auf 3 Theile Kochsalzlösung zu Inhalationen.	Anwendung seit 30 Jahren mit sehr günstigem Erfolg.		
		suppositoria. Hydrast. canad. auf 3 Theile Kochsalzlösung zu Inhalationen.	0,02 grm. sicc. suppositoria. 1/2 Tropfen für Inhalationen.			
		Hydrast. canad. auf 3 Theile Kochsalzlösung zu Inhalationen.	0,02 grm. sicc. suppositoria. 1/2 Tropfen für Inhalationen.			

## B. *Hydrastinum hydrochloricum.*

Nº	Autor.	Art der Krankheit.	Art der Anwendung.	Anzahl der behandelten Fälle und Erfolg.	Beobachtete Nebenerscheinungen.	Bemerkungen.
1	Falk (173).	Menorrhagien im jugendlichen Alter, Endometritis hyperplastica, congestive Dysmenorrhöe, Menorrhagien bei Myom etc.	0,06–0,10 grm. subcutan.	Grosse Anzahl von Fällen, darunter 13 Myome. Sehr gute Erfolge.	Wehenartige Schmerzen nach den Injektionen. Vorhergehende Indurationen und Sustillationen an der Injektionsstelle.	1930, 664
	Yann.					1930, 664

Nº	Autor.	Art der Krankheit.	Art der Anwendung.	Anzahl der behandelten Fälle und Erfolg.	Beobachtete Nebenerscheinungen.	Bemerkungen.
2	Czempin und Emann (170 u. 171).	Blutungen bei Endometritis consequitiva und chronica, congettiven Zuständen aller Art und Myom.	4 täglich 1 Pastille resp. Perles gelatineus a 25 mgr.	47 Fälle, davon: 26 geheilt, 9 gebessert, 11 ungeheilt, darunter alle Myome (4).	Keine unangenehmen Nebenerscheinungen.	Das Mittel löst nie Contractionen der Uterusmuskulatur aus!
3	Gottschalk (174).	Uterusblutungen verschiedenem Ursprungs.	Per os 3 tgl. oder subcutan.	Grosse Anzahl von Fällen. Erfolg sehr befriedigend.	Uebelkeit und Magenschmerzen nach Ueberschreitung der Maximaldosis von 0,05! per os. Keine Infiltrationen oder Verfärbungen an der Injectionsstelle.	
4	Wild (180).	Profuse Menstruation ohne nachweisbare Ursache.	Subcutan 0,10 grm. pro die (17 Injectionen in 43 Tagen).	1 Fall. Erfolg ungünstig.	Hartnäckige schmerzhafte Pharyngitis.	
5	Strässmann (179).	Menorrhagien verschiedener Art.	0,05—0,20 grm. subcutan oder per os 0,15 pro die als Perles gelatinosas.	20 Fälle. Heilung in 2—3 Wochen.	Steigerung des Appe- ten der Pulsfrequenz; sonst keine störenden Nebenwirkungen.	

6	Abel (167).	Blutungen bei Myom.	0,20 grm. subcutan.	4 Fälle. Günstiger Erfolg.	Wehen werden durch das Mittel selbst bei gravidem Uterus nicht hervorgerufen!
7	Baumm und Faber (168 u. 172).	Blutungen verschiedenem Ursprungs.	0,50—1,0 (1) in 10 <sup>0</sup> Lösung subcutan 1 X wöchentlich bis 1 X täglich.	3 Fälle. Erfolg gut.	Injectionen schmerhaft. An der Injektionsstelle blaurothe Verfärbung (1) mit nachfolgender Induration.
8		Uterusblutungen verschiedener Art, auch Blutungen intra graviditatem (1).	Uterusblutungen verschiedener Art, auch Blutungen intra graviditatem (1).	15 Fälle, davon 9 gute und 6 befriedigende Erfolge.	15 Fälle, davon 9 gute und 6 befriedigende Erfolge.
9		Atonische Blutungen in der III. Geburtsperiode.	0,10 grm. subcutan 0,10 grm. i.v.	31 Fälle. Negativer Erfolg.	Eine wehenartige Wirkung lässt sich in der III. Geburtsperiode nicht nachweisen (1), wohl aber bei Schwangeren u. Kreissenden; die Wehen haben dann einen tetanischen Charakter.

Nr.	Autor.	Art der Krankheit.	Art der Anwendung.	Anzahl der behandelten Fälle und Erfolg.	Beschriebene Nebenerscheinungen.	Bemerkungen.
8.	Archangelsky (93)	Mangelhafte Involution des Uterus post partum.	0,10 grm. täglich subcutan.	Mehrere Fälle. Erfolg besser, als nach 0,60 grm. Secale comatum.	Lorale Anästhesie an der Injektionsstelle, daselbst spät ein Induration.	
	Bei Herzkranken.		0,05 grm. 3-4 X tgl.	4 Fälle. Erfolg zweifelhaft.		
			in Pillenform.			
9	Hausmann (175).	Lungenblutungen.	3-4 X tgl. 0,025 grm.	Resultate günstig.		
10	Kiseleff (97).	Epilepsie.	0,06-0,12 grm. pro die.	Mehrere Fälle. Befriedigende Resultate.		

## Zweiter Theil.

### Eigene Untersuchungen.

#### Capitel I. Einige Versuche mit *Hydrastininum hydrochloricum-Merck*<sup>1)</sup>.

##### A. Chemisches.

Um nachzuweisen, ob und bei welchem Verdünnungsgrade das Hydrastinin durch die bekannten Reagentien für Alkaloide nachgewiesen werden kann, wurde eine Anzahl wässriger Lösungen des chlorwasserstoffsauren Salzes von verschiedenem Prozentgehalt angefertigt, zu je 3 ccm. derselben ein Tropfen des Reagens hinzugesetzt und nun ermittelt, bei welcher Concentration eine gerade noch wahrnehmbare Trübung der Lösung auftrat. Hierbei kamen selbstverständlich nur Reagensgläschchen von gleichem Caliber (0,75 mm. im Durchmesser) zur Anwendung und wurde, um Fehlerquellen nach Möglichkeit auszuschalten, jede Reaction wenigstens 4—5 mal an verschiedenen Tagen angestellt, worauf aus den gefundenen Werthen das Mittel gezogen wurde. Um die kleinste mittelst der verschiedenen Reagentien noch nachweisbare Menge des Hydrastininsalzes zu bestimmen, wurde das in einem Tropfen der ihrer Concentration nach be-

1) Wenn im Text der Kürze wegen nur die Bezeichnung „*Hydrastinin*“ gebraucht wird, so ist darunter stets das *chlorwasserstoffsaure Salz* zu verstehen.

kannten wässrigen Lösungen enthaltene Quantum desselben berechnet und darauf die Grenze festgestellt, bei welcher mittelst eines Tropfens Reagens noch eine Trübung zu Stande kam. Die Reactionen wurden in zuvor sorgfältig gereinigten Uhrschälchen vorgenommen und jeder Versuch ebenfalls an 5 verschiedenen Tagen wiederholt. Die Reagentien waren sämmtlich nach den von Dragendorff („Die gerichtlich-chemische Ermittelung von Giften etc.“, Göttingen 1888) angegebenen Vorschriften angefertigt. Die sich hieraus ergebenen Resultate sind folgende:

1) **Kaliumquecksilberjodid** (Mayer'sches Reagens) giebt sowohl in saurer, als auch in neutraler Lösung einen käsigen, schwach gelblichweissen Niederschlag, der beim Stehen krystallinisch wird und aus weissen, mit einander verfilzten Nadeln besteht.

Bei einer Verdünnung von 1:100,000 zeigt sich noch deutlich wahrnehmbare Trübung.

Die kleinste mit einem Tropfen Reagens nachweisbare Menge ist  $\frac{1}{250}$  mgr.

2) **Phosphormolybdänsäure** (de Vry-Sonnenchein'sches Reagens<sup>1)</sup>) giebt in saurer Lösung des Salzes einen flockigen, voluminösen Niederschlag, der nach dem Sedimenten fleischfarben erscheint. Bei einer Verdünnung von 1:10,000 entsteht noch Trübung. Die kleinste noch nachweisbare Menge ist  $\frac{1}{40}$  mgr.

3) **Kaliumkadmiumjodid** (Marmé'sches Reagens) giebt in saurer Lösung eine milchige Trübung mit einem Stich ins Grüne. Beim Stehen scheiden sich grünliche Krystalle aus.

Ausserste Grenze der Verdünnung: 1:6000.

Kleinste noch nachweisbare Menge:  $\frac{1}{25}$  mgr.

4) **Goldchlorid** giebt in saurer und neutraler Lösung

1) Nach Dragendorff (Nr. 29 des Literaturverzeichnisses) werden Harnstoff, Harnsäure, Hippursäure und Asparagin durch dieses Reagens nicht präcipitirt und kann man das Alkaloid aus dem Niederschlage durch Aetzbaryt freimachen und durch Aikohol in Lösung bringen.

einen gelben, krystallinischen Niederschlag. Derselbe kommt zu Stande in saurer Lösung bei einer Verdünnung von 1:7000, in neutraler noch bei 1:10,000.

Kleinste noch nachweisbare Menge:  $1/100$  mgr.

5) **P l a t i n c h l o r i d** giebt in saurer und neutraler Lösung einen Niederschlag, der beim Schütteln krystallinisch wird und aus gelben, mit einander verfilzten Nadeln besteht.

Grenze der Verdünnung: 1:500.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/5$  mgr.

6) **P i k r i n s ä u r e** giebt in schwach sauren und neutralen Lösungen beim Schütteln einen gelben, krystallinischen Niederschlag. In neutraler Lösung kommt dieselbe schöner zu Stande, als in saurer.

Grenze der Verdünnung: 1 : 1500.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/2$  mgr.

7) **K a l i u m w i s m u t h j o d i d** lässt in schwefelsaurer Lösung schwach gelb gefärbte lange Krystallnadeln ausschiessen. Die Reaction kommt aber nur bis zu einer Verdünnung von ungefähr 1 : 40 zu Stande, und sind auch dann wenigstens 4 Tropfen des Reagens zu ihrem Gelingen erforderlich.

Grenze der nachweisbaren Menge: 2 mgr.

8) **K a l i u m b i c h r o m a t u m** giebt einen orangegelben voluminösen krystallinischen Niederschlag.

Grenze der Verdünnung: 1 : 150.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/5$  mgr.

9) **B r o m b r o m k a l i u m** giebt in saurer und neutraler Lösung einen voluminösen, orangerothen, amorphen Niederschlag. Derselbe entsteht noch bei einer Verdünnung von 1 : 10,000, ist aber erst bei Zusatz von 3—5 Tropfen des Reagens beständig.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/50$  mgr.

10) **Quecksilberchlorid** giebt in saurer und neutraler Lösung einen Niederschlag, der aus feinen weissen Nadeln besteht und noch bei einer Verdünnung von 1 : 300 auftritt, hier aber erst nach Zusatz mehrerer Tropfen des Reagens zu Stande kommt.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/5$  mgr.

11) **C**onc. **G**erbsäurelösung giebt in neutraler Lösung einen misfarbenen Niederschlag.

Grenze der Verdünnung: 1 : 5000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/_{25}$  mgr.

12) **P**hosphorwolframsäure giebt in saurer Lösung einen röthlich-gelben, käsigen Niederschlag. Derselbe ist amorph.

Grenze der Verdünnung: 1 : 3000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/_{20}$  mgr.

13) **B**romwasser (5%-ig in Kochsalzlösung) giebt einen röthlich-gelben, amorphen Niederschlag. Bei einer Verdünnung von 1 : 1000 entsteht noch Trübung, die aber beim Schütteln verschwindet.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/_{20}$  mgr.

14) **J**od-Jodkalium giebt einen rothbraunen, krystallinischen Niederschlag.

Grenze der Verdünnung: 1 : 100,000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/_{50}$  mgr.

15) **J**odkaliumlösung (conc.) zu einer 10%-igen Lösung von Hydrastinin. hydrochlor. hinzugefügt, lässt in derselben sofort prachtvolle gelbe Krystallnadeln ausschiessen, die die ganze Flüssigkeit durchsetzen und erstarren lassen. Bei einer Verdünnung von 1 : 100 findet gar keine Reaction mehr statt.

Ausser den genannten Reagentien habe ich noch: Ammoniak, kohlensaures Natron, Rhodankalium, Fröhde's Reagens, Vanadinschwefelsäuremonohydrat und -bihydrat, Selenschwefelsäure, Bleizucker und gelbes Blutlaugensalz auf ihr Verhalten dem salzauren Hydrastinin gegenüber geprüft, ohne indess mit einem dieser Fällungsmittel Niederschläge zu erhalten.

Zur bequemeren Orientirung stelle ich die bisher mitgetheilten Reactionen nach ihrer Empfindlichkeit geordnet in folgender Tabelle zusammen:

Nº	Reagentien :	Grad der Verdünnung :	Kleinste nachweisbare Menge :	Art des Niederschlages :
1	Kaliumquecksilberjodid	1 : 100,000	1/250 mgr.	gelblich-weiss; krystallinisch.
2	Jod-Jodkalium	1 : 100,000	1/50 mgr.	rothbraun; krystallinisch.
3	Goldchlorid	1 : 10,000	1/100 mgr.	gelb; krystallinisch.
4	Brom-Bromkalium	1 : 10,000	1/50 mgr.	roth; amorph.
5	Phosphormolybdänsäure	1 : 10,000	1/10 mgr.	fleischfarben.
6	Kaliumkadmiumjodid	1 : 6000	1/25 mgr.	grünlich; krystallinisch.
7	Cone. Gerbsäurelösung	1 : 5000	1/25 mgr.	misfarben; amorph.
8	Phosphorwolframsäure	1 : 3000	1/20 mgr.	röthlich-gelb; amorph.
9	Pikrinsäure	1 : 1500	1/20 mgr.	gelb; krystallinisch
10	Bromwasser	1 : 1000	1/20 mgr.	röthlich-gelb; amorph.
11	Platinchlorid	1 : 500	1/5 mgr.	gelb; krystallinisch.
12	Quecksilberchlorid	1 : 300	1/5 mgr.	weiss; krystallinisch.
13	Kaliumbichromat	1 : 150	1/5 mgr.	orange-gelb; krystallinisch.
14	Jodkalium	ca. 1 : 50	—	krystallinisch.
15	Kaliumwismuthjodid	ca. 1 : 40	2 mgr.	hellgelb; krystallinisch.

Ausser den genannten, habe ich noch eine Anzahl von

#### Farbenreactionen

mit dem salzauren Hydrastinin angestellt, von denen die mir am charakteristischsten erscheinenden hier ebenfalls Platz finden mögen :

1) Eisenchlorid in verdünnter Lösung bei Gegenwart von nur so viel Ferricyankalium, dass die Flüssigkeit braun erscheint, wird durch Zusatz eines Tropfens einer Lösung von Hydrastinin. hydrochlor. prachtvoll grün gefärbt. Diese Färbung kommt noch bei einer Concentration der salzauren Hydrastininlösung von 1 : 500 nach einigen Minuten zu Stande (2 ccm. Reagens + 1 Tropfen der Hydrastininsalzlösung) und lässt sich somit durch diese Reaction noch eine Minimalmenge von 1/12 mgr. nachweisen. — Die Reaction kann auch umgekehrt angestellt werden: 1 Tropfen des Reagens auf 2 ccm. der Hydrastininlösung.

2) **Selen schwefelsäure** löst das Salz gelb; diese Färbung geht gleich darauf in eine stark fluorescirende grüne über, die beim Erhitzen verschwindet und einer kirschrothen Farbe Platz macht, welche bei Zusatz von conc. Salpetersäure in mahagonibraun übergeht. Wasserzusatz entfärbt.

3) **Salpetersäure** löst mit gelber Farbe, die auch beim Erhitzen unverändert bleibt.

4) **Fröhde's Reagens** löst mit grüner Fluorescenz; beim Erhitzen entsteht dunkelolivgrüne Färbung.

5) **Vanadinschwefelsäure** löst hellgrün; beim Erhitzen geht die schöne grüne Farbe in rothbraun über.

Die wässrige Lösung des salzauren Hydrastinin reagirt neutral und hat einen intensiv bitteren Geschmack, selbst noch bei einer Verdünnung von 1 : 200,000. Bei auffallendem Licht fluorescirt sie schön blau und lässt sich in einem schmalen Reagensgläschchen von 1 cm. Durchmesser und 10 c. em. Inhalt noch bei einer 400,000 fachen Verdünnung schwache Fluorescenz wahrnehmen. Ist die Lösung sehr concentrirt oder hat sie längere Zeit gestanden, so ist dieses Phänomen weniger deutlich in die Augen fallend.

Versuche, das Hydrastinin aus Lösungen des salzauren Salzes mit Aether, Chloroform, und Petroläther auszuschütteln, gelangen nur dann in befriedigender Weise, wenn die Lösungen zuvor mit Natronlauge stark alkalisch gemacht waren. — Zum Nachweise des Hydrastinin in den Körperflüssigkeiten ist indess eine Ausschüttelung sehr wohl zu entbehren, da die Anwesenheit derselben z. B. im Harn, Blutserum etc. sich durch seine intensive Fluorescenz sofort verräth.

## B. Einige pharmacologische Versuche.

### Wirkung auf rothe Blutkörperchen und auf Blutlösung.

Da bisher keine Mittheilungen über die Wirkung des Hydrastinin auf das Blut veröffentlicht worden sind, stellte ich ein

paar desbezügliche Versuche an, zumal Erscheinungen, wie sie von Abel an der Injectionsstelle nach subcutaner Application von salzsaurem Hydrastinin gesehen wurden (vgl. pag. 91), den Gedanken einer Veränderung des Blutes bei directem Contact mit dem Alkaloid nicht als unmöglich erscheinen liessen.

**Versuch I.** Frisches Rinderblut wird mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältniss von 1:100 verdünnt und in 6 Glas-cylinder von  $2\frac{1}{2}$  cm. Durchmesser aufgestellt. Jeder der 15 c. cm. enthaltenden Cylinder wird mit einem bestimmten Quantum einer 1%igen wässrigen Lösung von Hydrastinin. hydrochlor. versetzt und zwar:

Cylinder I vers. mit 0,5 c. cm. der Salzl.	=	5 mgr. Hydrastinin. hydrochlor.
II " " 1,0 " " "	=	10 " " "
III " " 1,5 " " "	=	15 " " "
IV " " 2,0 " " "	=	20 " " "
V " " 3,0 " " "	=	30 " " "
VI bleibt als Controllportion ohne Zusatz.		

Die Cylinder werden mit Glastäfelchen verdeckt und 24 Stunden stehen gelassen. Nach Verlauf dieser Zeit sind die Blutkörperchen in allen Cylindern zu Boden gesunken. Die darüber stehende Schicht ist im Cylinder VI vollkommen wasserklar, während sie in den mit dem Alkaloid versetzten Gefässen leicht gelb-roth gefärbt erscheint und zwar um so dunkler, je grösser der Zusatz des Giftes war. Es hatte also eine wenn auch nur sehr geringe Auflösung rother Blutkörperchen stattgefunden.

Da nun aber das Hydrastininsalz in Aq. dest. und nicht in physiologischer Kochsalzlösung gelöst war, so könnte vielleicht durch diesen Umstand eine theilweise Auflösung der rothen Blutkörperchen stattgefunden haben. Um dieses zu entscheiden, wurde der Versuch wiederholt, nur mit dem Unterschied, dass eine Lösung von chlorwasserstoffsaurem Hydrastinin in physiologischer Kochsalzlösung in Anwendung kam und ein siebenter Cylinder mit 5,0 ccm. der Salzlösung (= 50 mgr. Hydrastinin. hydrochlor.) hinzugenommen wurde. Nach 24 Stunden liess sich jetzt makroskopisch kein Unterschied zwischen der Controllflüssigkeit und den mit der Salzlösung versetzten Blutmischungen constatiren. In allen Cylindern waren die Blutkörperchen zu Boden

gesunken und befand sich über ihnen eine wasserklare Flüssigkeit. Auch die mikroskopische Untersuchung der Blutkörperchen in den vergifteten Cylindern ergab vollständig normale Verhältnisse.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das salzaure Hydrastinin keine zerstörende Wirkung auf rothe Blutkörperchen ausübt.

Um das Verhalten des Hydrastinin einer Blutlösung gegenüber zu studiren, wurde folgendermassen verfahren.

**Versuch II.** Nach Anfertigung einer 1%-igen Blutlösung wird diese in 7 Cylindern vertheilt. Jeder Cylinder enthält 15 c. cm. Blutlösung mit Zusatz von  $\frac{1}{2}$  c. cm. Hydrastininlösung:

Cylinder I versetzt mit 0,5 Salzlösung	=	5 mgr. Hydrastinin.hydrochlor.
" II "	= 1,0	"
" III "	= 1,5	"
" IV "	= 2,0	"
" V "	= 3,0	"
" VI "	= 5,0	"
" VII bleibt als Controllportion ohne Zusatz.		"

Nach Verlauf von 24 Stunden ist das makroskopische Aussehen aller 7 Cylinder ein vollständig gleiches, und ergiebt auch die spectroskopische Untersuchung in allen Blutproben die Anwesenheit der für Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen. Um eventuelle Beobachtungsfehler zu eliminiren, wird der Versuch noch zwei Mal (mit Hundeblut und Kuhblut) mit demselben Resultat wiederholt. Hieraus ergiebt sich, dass auch das Oxyhämoglobin durch Hydrastinin nicht verändert wird.

#### Wirkungen des Hydrastinin auf quergestreifte Muskulatur und auf periphere Nerven.

**Versuch III.** Die beiden Mm. gastrocnemii eines durch Decapitiren getöteten Frosches<sup>1)</sup> werden an ihrer Ursprungs- und Insertionsstelle herausgeschnitten und jeder derselben in einem Schälchen (A u. B) mit 30 c. cm. physiologischer Kochsalzlösung untergebracht. Mittelst des faradischen Stromes eines Du-Boi-Reymond'schen

1) Die von mir zu meinen Experimenten gebrauchten Frösche gehörten der hier am häufigsten vorkommenden Art *rana fusca (temporaria)* an.

Schlittenapparates lassen sich an beiden Muskeln bei einem Rollenabstand von 200 mm. gerade noch wahrnehmbare Zuckungen hervorrufen. Während nun Schälchen A zur Controlle unvergiftet bleibt, wird Schälchen B mit 0,30 grm. Hydrastinin. hydrochlor. ( $=1:100$ ) versetzt und nun von Zeit zu Zeit die elektrische Erregbarkeit der beiden Muskeln geprüft:

Datum.	Zeit.	A. (Controllschälchen).	B.
19. XI.	5 Uhr — Min.	Zuckung bei 200 mm. R. A.	Zuckung bei 200 mm. R. A.
"	5 „ 30 "	" 200 " "	" 200 " "
"	7 „ — "	" 200 " "	" 180 " "
"	9 „ — "	" 200 " "	" 150 " "
		Bei 0 mm. R. A. ist die Zuckung bei B sehr viel geringer, als bei A.	
20./XI.	2 „ 30 "	Zuckung bei 120 mm. R. A.	Bei 0 mm. R. A. keine Zuckung mehr.

**Versuch IV.** Zwei ganze Froschschenkel werden gehäutet und je in einer Schale (A u. B) mit 30 c. cm. physiologischer Kochsalzlösung untergebracht. Bei Vermeidung der grossen Nervenstämme lassen sich an correspondirenden Stellen der beiden Schenkel mittelst des faradischen Stromes bei einem Rollenabstand von 150 mm. gerade noch wahrnehmbare Zuckungen hervorrufen. Schale B wird nun mit Hydrastinin. hydrochlor. versetzt und zwar im Verhältniss von 1:350.

Datum.	Zeit.	A. (Controllschenkel).	B.
20./XI.	4 Uhr 30 Min.	Zuckung bei 150 mm. R. A.	Zuckung, bis 150 mm. R. A.
5 „	— "	" 150 " "	" 140 " "
5 „	30 "	" 150 " "	" 120 " "
6 „	— "	" 150 " "	" 120 " "
6 „	30 "	" 140 " "	" 110 " "
7 „	30 "	" 130 " "	90
21./XI.	2 „ 30 "	" 100 " "	Bei 0 mm. R. A. keine Zuckungen mehr wahr- nehmbar, auch nicht bei Reizung des Ischiadien- stamms.

Aus diesen und noch 4 ähnlichen in gleicher Weise angestellten Versuchen glaube ich den Schluss ziehen zu können, dass sowohl die quergestreifte Muskulatur, als auch die peripheren Nerven durch längere Einwirkung einer nicht zu verdünnten Hy-

drastininlösung gelähmt werden. Würden nur die peripheren Nervenendigungen beeinflusst werden, so müssten sich bei Anwendung stärkster Ströme, welche direct auf den Muskel applicirt werden, immerhin noch wahrnehmbare Zuckungen hervorrufen lassen, zumal es als feststehend zu betrachten ist, dass die Erregbarkeit der Muskelfaser erst sehr viel später erlischt, als die der nervösen Apparate. Als äusserste Grenze, bei welcher sich eine derartige Wirkung noch nachweisen lässt, glaube ich eine Verdünnung von 1:1000 annehmen zu können, da in einem Versuch, wo ich eine Verdünnung von 1:1500 in Anwendung brachte, sich keine wesentlichen Unterschiede in der elektrischen Erregbarkeit des vergifteten und des Controllschenkels mehr nachweisen liessen. Da mithin relativ hohe Concentrationen der Hydrastininlösung sowie eine längere Einwirkung derselben erforderlich sind, um eine local lähmende Wirkung hervorzurufen, bei der schnellen Resorbarkeit des Mittels aber ein längeres Verweilen desselben am Orte der Injection nicht stattfindet, so dürfte diese Eigenschaft des Hydrastinin wohl jeder practischen Bedeutung entbehren.

#### Die von mir beobachteten

##### **Allgemeinwirkungen des Hydrastinin auf Frösche**

stimmen mit den von Marfori und Falk beschriebenen völlig überein, so dass ich, um Wiederholungen zu vermeiden, auf Wiedergabe meiner Versuchsprotokolle verzichte. Als tödliche Dosis für einen kräftigen Sommerfrosch (Gew. 50 grm.) erwies sich die Gabe von 20 mgr. auf einmal injizirt, d. h. 0,40 grm. pro Kilo Frosch. Wurden am Abend 10 mgr. in den Lymphsack des Rückens gespritzt und gelangten am nächsten Morgen (nach circa 14 Stunden) abermalige 10 mgr. zur Injection, so traten zwar hochgradige Lähmungserscheinungen auf, die indess nach Verlauf einiger Stunden schwanden und allmählich einer völligen Restitution Platz machten.

Von Interesse erscheinen einige

**Versuche am isolirten, in den Williams'schen Apparat eingeschalteten Froschherzen.**

**Versuch V.** Der Apparat ist mit einer Durchströmungsflüssigkeit gespeist, die aus 60 Theilen frischen Rinderblutes und 40 Theilen einer physiologischen Kochsalzlösung besteht. Einmaliger Zusatz von 5 mgr. Hydrastinin, hydrochlor. — Dauer des Versuchs: 4 Stunden 18 Min. (In nachstehenden Protokollen bedeutet T die Zeit, P die Anzahl der pro Minute erfolgten Herzcontraktionen und Q die Menge der in der Minute durch den Apparat gepumpten Blutflüssigkeit in Cubikcentimetern ausgedrückt).

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 Uhr 32 Min.	49	4,0	Im Apparat befinden sich 50 c. cm. der normalen Blutmischung.
33 "	49	4,0	
34 "	49	4,0	
35 "	49	4,0	
36 "	49	4,0	
37 "	49	4,0	
38 "	49	4,0	
39 "	49	4,0	
40 "	49	4,0	Zusatz von 5 mgr. Hydrastinin (= $\frac{1}{2}$ c.c.m. einer 1% igen Lösung).
41 "	52	7,0	
42 "	55	7,0	
43 "	55	7,0	Systole sehr energisch; Diast. ausgiebig.
44 "	56	7,0	
45 "	57	7,0	
46 "	55	7,0	
47 "	55	6,5	
48 "	55	7,0	
50 "	53	7,0	
54 "	52	7,5	
55 "	52	7,5	
57 "	52	7,5	
5h.58-6h.25m.	51	7,5	(Jede Min. einzeln gezählt).
6 Uhr 40 Min.	49	7,5	(Von hier ab nur alle 15 M. gezählt).
55 "	49	7,5	
7 Uhr 10 "	49	7,5	
25 "	46	7,5	
40 "	46	7,5	
55 "	46	7,5	
8 Uhr 55 "	46	7,0	
9 Uhr 50 "	46	7,0	

Der Versuch wird abgebrochen.

Wie aus dem Protokoll ersichtlich, arbeitet das Herz vor dem Hydrastininzusatz zum Durchströmungsblut sehr regelmässig und treibt ebenso ein bestimmtes Quantum Blut durch den Apparat. Sofort nach Application von Hydrastinin im Verhältnis von 1: 10,000 Blutmischung steigt die Anzahl der Herzcontractionen um ein geringes (bis 8 Schläge in der Minute), gleichzeitig aber macht sich eine sehr bedeutende Steigerung der Arbeitsleistung geltend, indem die Pumpkraft fast um das Doppelte steigt. Hierbei ist die Systole sehr energisch, aber auch die Diastole erscheint ausgiebiger als normal.

Eine besondere Tendenz des Herzens in den systolischen Zustand überzugehen oder längeres Verharren desselben in Systole konnte bei diesem Versuch nicht beobachtet werden. Nach etwa einer Stunde kehrt die Pulsfrequenz zur Norm zurück, um allmäthlich unter diese zu sinken, wobei jedoch die Arbeitsleistung noch hochgradig gesteigert bleibt.

In folgendem Versuch, bei dem grössere Hydrastininmengen dem Durchströmungsblute zugesetzt wurden, treten im Allgemeinen dieselben Erscheinungen zu Tage, bis sich bei Erreichung einer übermässig hohen Giftmenge (Verhältnis von 3:1000) Lähmung des Herzens einstellt und dieses in Diastole zum Stillstand gelangt.

**Versuch VI.** Herz eines mitteigrossen Frosches. Frisches Hundeblit 60:40 c. cm. physiologischer Kochsalzlösung. Gesamerverbrauch von 0,165 grm. Hydrastinin. hydrochlor. Dauer des Versuches:  $2\frac{1}{2}$  Stunden.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 Uhr 45 Min.	48	5,0	Im Apparat 50 c. cm. der normalen Blutmischung.
46 "	48	5,0	
47 "	48	5,0	
48 "	48	5,0	
49 "	48	5,0	

T.	P.	Q.	B e m e r k u n g e n .
4 Uhr 50 Min.	48	5,0	5 mgr. Hydrastinin.
52 "	50	5,0	
54 "	50	5,0	
56 "	50	5,0	Puls kräftig.
58 "	50	5,0	
5 Uhr — "	50	5,0	
5 "	50	5,0	5 mgr. Hydrastinin.
10 "	50	5,0	
12 "	49	5,0	Puls kräftig.
15 "	48	5,5	5 mgr. Hydrastinin.
16 "	52	5,5	
20 "	50	5,5	
22 "	50	5,5	Puls kräftig.
25 "	50	5,5	
27 "	47	6,0	
30 "	48	6,0	
35 "	47	5,5	10 mgr. Hydrastinin.
37 "	47	6,0	
40 "	47	5,5	Puls kräftig.
42 "	48	6,0	
45 "	45	5,0	10 mgr. Hydrastinin.
47 "	44	6,0	
50 "	45	6,0	
53 "	45	6,0	
55 "	46	6,0	
56 "	44	5,0	10 mgr. Hydrastinin.
57 "	44	5,5	
60 "	44	5,5	
6 Uhr 2 "	44	5,5	Puls kräftig.
3 "	43	5,0	
5 "	43	5,0	
8 "	40	6,0	
10 "	40	5,5	
15 "	47	4,5	10 mgr. Hydrastinin.
17 "	46	4,5	Puls unregelmässig aber kräftig.
20 "	48	4,5	
25 "	50	4,5	
30 "	48	4,5	
35 "	39	4,5	

T.	P.	Q.	B e m e r k u n g e n .
6 Uhr 40 Min.	39	4,0	10 mgr. Hydrastinin.
45 "	41	4,5	
50 "	40	4,0	100 mgr. Hydrastinin.
55 "	40	3,5	Puls wird klein.
60 "	29	3,5	
7 Uhr 5 Min.	29	3,5	Normales Blut wird durchgeleitet.
10 "	58	3,0	
11 "	58	2,5	Pulswelle kaum wahrnehmbar.
12 "	58	1,0	
15 "			Stillstand des Herzens in Diastole.

Aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, dass das Hydrastinin in kleineren Dosen die Arbeitsleistung des Herzens hochgradig zu steigern vermag und dass diese Wirkung auch noch nach Application grösserer Gaben bestehen bleibt. Gleichzeitig erfolgt eine geringe Vermehrung der Pulsfrequenz mit nachfolgender Verminderung derselben. Da diese Erscheinungen am ausgeschnittenen Herzen zur Beobachtung gelangen, so kann die Ursache für dieselben wohl nur in einer durch Hydrastinin bewirkten Reizung des Herzmuskels und der davon untrennabaren excitomotorischen Ganglien<sup>1)</sup> gesucht werden. Durch abnorm grosse Dosen des Mittels wird eine Lähmung dieser Apparate bewirkt und es kommt zu diastolischem Herzstillstand.

#### Versuche an Warmblütern.

**Versuch VII.** Zur Ermittlung der tödtlichen Dosis und der Todesursache erhält eine kleine Katze von 800 grm. Gew. um 1 Uhr 5 Min. eine subcutane Injection von 0,30 grm. Hydrastinin. hydrochlor. Gleich derauf wird das Thier ängstlich und stösst unaufhörlich heiser klingende Laute aus.

W. His u. E. Romberg: „Beiträge zur Herzinnervation.“ Fortschr. d. Med. Bd. 8. 1890, Nr. 10.

- 1 Uhr 20 Min. Plötzlich grosse Unruhe, die Respiration scheint zu stocken. Das Thier klettert im Käfig in die Höhe, fällt darauf plötzlich hin und bleibt regungslos liegen. Respirationsbewegungen nicht wahrnehmbar — leichte allgemeine Convulsionen.
- 1 Uhr 25 Min. Um den Puls zu controlliren, wird das Thier aus dem Käfig genommen, wobei wieder Respirationsbewegungen auftreten und die Convulsionen schwinden.  
Puls 170.
- 1 Uhr 30 Min. Dyspnöe, das Thier schnappt nach Luft, die Respiration ist schnarchend.  
Puls 140. Rsp. 60.
- 1 Uhr 45 Min. Status idem.  
Puls 140. Rsp. 100.
- 2 Uhr -- Min. Die Respiration ist aussetzend, es treten allgemeine kurzandauernde Convulsionen auf.  
Puls 112. Rsp. 52.
- 2 Uhr 15 Min. Status idem.  
Puls 90. Rsp. 30.
- 2 Uhr 30 Min. Status idem.  
Puls 75 (kaum fühlbar). Rsp. 16.
- 2 Uhr 45 Min. Puls 60 (aussetzend). Rsp. 12 (ganz oberflächlich).
- 2 Uhr 50 Min. Respiration stockt vollständig, das Herz schlägt noch fort, aber unregelmässig und aussetzend.
- 3 Uhr 2 Min. Exitus.
- 4 Uhr 10 Min. Section.

In der Harnblase finden sich 15 cem. hellgelben, stark fluorescirenden Harnes. Die Magen- und Darmschleimhaut ist vollständig normal, an den Nieren lassen sich keinerlei Reizerscheinungen nachweisen. Milz und Leber ebenfalls unverändert. An den Lungen finden sich beiderseits einige Hämorrhagien unter der Pleura, ebensolehe unter dem Pericard. viscer. in der Gegend der Coronararterie. Das Gehirn ist normal.

Dieser Versuch bestätigt zunächst die Angaben der Autoren, das bei Hydrastininvergiftung der Tod durch Respirationslähmung erfolgt, wie denn überhaupt die Symptome einer allgemeinen Paralyse das ganze Vergiftungsbild beherrschen. Die von Zeit zu Zeit synchron mit dem Sistiren der Athmung auftretenden allgemeinen Convulsionen dürften wohl

kaum als Hydrastininwirkung anzusprechen sein, sondern müssen lediglich als Folge der gestörten Respiration erklärt werden, da sie sofort schwanden, sobald die Respiration sich besserte. Was die tödtliche Dosis anlangt, so scheint die von Archangelsky für den Hund angegebene auch für die Katze Geltung zu haben. In vorliegendem Fall kamen freilich circa 0,37 grm. pro Kilo zur Verwendung, doch verlief die Vergiftung unter sehr stürmischen Symptomen und führte schon in 2 Stunden zum Tode, weshalb ich mich zur Annahme berechtigt glaube, das auch schon durch 0,30 grm. pro Kilo der Tod des Versuchstieres bewirkt worden wäre.

#### **Wirkung auf den Circulationsapparat.**

Während, wie oben dargehan, Archangelsky und namentlich Falk nach Hydrastininjectionen stets eine sehr erhebliche Blutdrucksteigerung sahen und diese als Folge hauptsächlich einer peripheren Einwirkung des Mittels erklärt wissen wollen, zu der sich allerdings noch eine Reizung des vasomotorischen Centrums geselle, konnte Marfori auf Grund seiner Untersuchungen nur eine verhältnismässig geringe Blutdrucksteigerung constatiren, die jedenfalls hinter der durch Hydrastin bewirkten zurückstehe und ausschliesslich von einer Reizung des vasomotorischen Centrums abhängig sei.

Zur Entscheidung dieser Frage habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt, welche zunächst den Grad der Hydrastininwirkung auf den Blutdruck demonstrieren und dann darthun sollen, auf welche Weise die Steigerung desselben zu erklären sei. Letzteres versuchte ich dadurch zu erreichen, dass ich bei zweien der Manometerversuche durch Injectionen von Chloralhydrat die Tätigkeit des vasomotorischen Centrums ausschaltete und die sich nun unter der Einwirkung von Hydrastinin ergebenden Resultate beobachtete. Ausserdem wurde in einer Reihe von Durchströmungsversuchen verschiedener überlebender Organe die Einwirkung des Mittels auf die peripheren Gefässer studirt. Bei den Blutdruckversuchen wurde auch das Verhalten des Pulses, soweit dieses ohne hinreichende Assistenz möglich war, berück-

sichtigt, da auch hier keine völlige Uebereinstimmung der Ansichten herrscht, insofern als Kisseleff gegenüber den Angaben der übrigen Autoren wenigstens nach grösseren Dosen (50—100 mgr. pro Kilo) keine Verlangsamung, wohl aber eine Beschleunigung des Pulses verzeichnen konnte.

a) Blutdruck und Puls.

**Versuch VIII.** Kleine 4600 grm. schwere Hündin. In die linke Vena jugularis wird eine Canüle für die Injectionen eingebunden, in die rechte Art. carotis eine solche, welche mit dem Quecksilber-Manometer in Verbindung steht. Tracheotomie. Das Thier wird curaresirt und künstlich respirirt.

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
11 Uhr 23 Min.	170—185	118	Injection von 0,01 grm. Curare.
24	152—185	120	
25	170—190		
26	165—185		
27	170—194	116	Injection von 0,005 grm. Curare.
28	165—196		
29	170—190	112	Künstliche Respiration.
30	163—195		
31	160—180		
32	160—180		
33	160—185	106	
34	160—200	120	
35	160—195	88	
36	160—200	88	
37	160—195		Injection von 0,01 grm. Hydrastinin = 0,002 pro Kilo.
40	185—200	96	
41	175—250	84	
42	182—252	76	
43	188—174		
44	188—250	96	
45	182—240	80	
46	176—240		
47	180—238	72	
48	178—226	68	
49	176—236	76	
50	180—238	72	
51	180—238	88	
52	178—238	84	
53	180—240	88	
54	180—238		

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
11 Uhr 55 Min.	—	—	
56 "	192—224	100	Injection von 0,01 grm. Hydrastinin.
57 "	198—222	100	Puls unregelmässig.
58 "	190—215	240	Puls ganz unregelmässig.
59 "	178—200	220	
12 Uhr —	180—216	180	
1 "	178—212	172	
2 "	178—214	172	
3 "	176—206	172	
4 "	180—213	136	
5 "	178—215	132	Injection von 0,01 grm. Hydrastinin.
6 "	178—200	120	
7 "	182—212	176	
8 "	185—213	168	
9 "	185—208	158	
10 "	178—202	168	Injection von 0,01 grm. Hydrastinin.
11 "	178—208	160	
12 "	178—202	176	
13 "	182—202	200	Puls wird regelmässig.
14 "	176—198	200	
15 "	176—194	200	
16 "	176—202	200	
17 "	186—210	200	
18 "	170—194	200	
19 "	186—210	200	
20 "	181—204	200	Injection von 0,01 grm. Hydrastinin.
21 "	166—194	200	
22 "	170—192	200	
23 "	134—174	200	
24 "	168—200	200	
25 "	170—160	200	Injection von 0,02 grm. Hydrastinin.
26 "	172—186	—	
27 "	182—206	—	
28 "	170—196	—	
29 "	168—188	—	
30 "	170—196	200	Injection von 0,03 grm. Hydrastinin.
31 "	168—194	200	
32 "	173—198	200	
33 "	184—202	200	
34 "	188—208	200	
35 "	176—196	200	

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
12 Uhr 36 Min.	182—200	220	Injection von 0,04 grm. Hydrastinin.
37 "	172—190	230	
38 "	162—184	240	
39 "	184—204	240	
40 "	186—202	240	
41 "	164—182	230	
42 "	154—170	240	
43 "	158—178	240	
44 "	152—166	220	Injection von 0,05 grm. Hydrastinin.
45 "	146—172	220	
46 "	170—186	200	
47 "	185—200	200	
48 "	190—200	200	
49 "	184—196	200	
50 "	152—170	200	
51 "	176—190	200	
52 "	190—200	200	
53 "	190—202	200	
54 "	184—196	200	
55 "	180—190	220	
56 "	172—184	220	
57 "	160—165	240	
58 "	160—180	220	
59 "	136—160	220	Injection von 0,05 grm. Hydrastinin
60 "	136—162	200	
1 Uhr 1 Min.	142—170	200	
2 "	138—160	200	
3 "	140—165	200	
4 "	160—175	200	
5 "	170—200	200	Der Versuch wird abgebrochen, da die Curarewirkung nachlässt.

Section um 5 Uhr Abends. Bei Eröffnung der Bauchhöhle erweist es sich, dass die Hündin trächtig gewesen. Es finden sich 6 kleine Fötten. Die Harnblase enthält ca. 10 c. cm. Harn (während des Versuches wurden reichliche Mengen fluorescirenden Harnes entleert). Der Magen zeigt normale Verhältnisse. Im Dünndarm, namentlich im oberen Theil, zahlreiche Hämorragien; die Schleimhaut ist geschwollt. Die Lunge zeigt namentlich in den hinteren Partien zahlreiche Hämorragien; Herz, Leber, Nieren normal. Die Milz ist klein und weist nichts Abnormes auf.

In diesem Versuch gelangten, nachdem der Druck annähernd constant geworden, zunächst 2 mgr. Hydrastinin pro Kilo zur

Injection, worauf der Blutdruck im Lauf von 4 Minuten um 28—70 mm. ansteigt, um dann allmählich wieder abzusinken, bis eine Constanz von 20—43 mm. über der Ausgangshöhe erreicht und beibehalten wird. Durch weitere Injectionen von Hydrastinin bis zur Gesammtmenge von 52 mgr. pro Kilo wird keine weitere Steigerung des Blutdruckes bewirkt, vielmehr sinkt derselbe noch um ein Geringes, ohne jedoch merklich unter das ursprüngliche Niveau zu fallen.

Der Puls wird durch 2 mgr. pro Kilo nicht auffallend beeinflusst, jedenfalls gelangte keine Pulsverlangsamung zur Beobachtung, nach Erreichung von 4 mgr. pro Kilo dagegen steigt die Frequenz des Pulses, derselbe wird ganz unregelmässig und plötzlich tritt eine ausgesprochene Vaguslähmung ein, eine Erscheinung, die auch im folgenden Fall, allerdings erst nach einer sehr viel grösseren Dosis, zu constatiren ist.

**Versuch IX.** Mittelgrosse Katze, Gewicht 2200 grm. Tracheotomie, Curaresirung und künstliche Respiration. Die Art. carot. dextr. ist mit dem Quecksilber-Manometer verbunden, in der Vena jugul. sin. befindet sich die Injectionsscanüle.

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
11 Uhr 35 Min.	125—134	168	
36 "	126—133	160	
37 "	122—124	156	
38 "	124—132	160	
39 "	122—132	160	Injection von 5 mgr. Curare.
40 "	108—123		
41 "	106—118	168	
42 "	102—118	164	Künstliche Respiration.
43 "	108—128		
44 "	114—128		
45 "	120—136	168	Injection von 0,05 grm. Hydrastinin.
46 "	146—162		
47 "	150—170		
48 "	136—151	180	
49 "	124—142		
50 "	126—138		
51 "	120—140	180	
52 "	122—136		

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
11 Uhr 53 Min.	116—134		Injection von 0,05 grm. Hydrastinin.
54 "	<b>127—146</b>	180	
55 "	134—145		
56 "	126—142		
57 "	126—140		
	58 "	106—124	Injection von 0,10 grm. Hydrastinin.
12 Uhr	59 "	112—132	
—		120—132	
1 "	115—128		
2 "	118—135		
3 "	118—136		
4 "	117—131	168	
	5 "	97—117	Injection von 0,10 grm. Hydrastinin.
	6 "	92—108	
	7 "	100—120	
	8 "	103—124	
	9 "	100—116	
	10 "	88—108	
	11 "	84—100	
	12 "	80—100	Injection von 0,20 grm. Hydrastinin.
	13 "	80—110	
	<b>14 "</b>	<b>77—106</b>	Kaum fühlbarer Puls.
	15 "	84—114	Es treten Zuckungen auf.
	16 "	30—70	
	17 "	—	Plötzlicher Tod.

Bei der gleich nach dem Tode des Thieres ausgeführten Section liessen sich ausser einer ziemlich hochgradigen Injection des Darmes, besonders in den oberen und unteren Partien, keine auffallenden Veränderungen der Organe nachweisen.

Wie im vorigen Versuch, so zeigt sich auch bei diesem nach der ersten Hydrastininjection (= 23 mgr. pro Kilo) ein Ansteigen des Blutdruckes von 36—42 mm. über die Ausgangshöhe, worauf ein allmählicher Abfall eintritt, ohne dass jedoch die ursprüngliche Druckhöhe nach abwärts überschritten würde. Weitere Injectionen haben vorübergehend ein erneutes Ansteigen des Blutdruckes um wenige Millimeter zur Folge. — Nach Einverleibung einer Gesamtmenge von 138 mgr. Hydrastinin pro Kilo beginnt ein allmähliches Absinken des Blutdruckes unter

die Norm und nach Verbrauch von 230 mgr. pro Kilo erfolgt der Tod.

Eine Verlangsamung des Pulses kann auch in diesem Falle nicht constatirt werden, eher eine geringe (kaum als solche zu bezeichnende) Vermehrung der Pulsfrequenz. Nach Verbrauch einer übermässig grossen Hydrastininnmenge tritt auch hier eine Vaguslähmung ein.

**Versuch X.** Grosser Kater, Gew. 3300 grm. Die Art. carotis dextr. ist mit dem Quecksilber-Manometer in Verbindung gesetzt, in der Vena jugular. sin. befindet sich die Injectionscanüle. Das Thier wird tracheotomirt, curaresirt und künstlich respirirt.

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	B e m e r k u n g e n.
11 Uhr 14 Min.	140—160	128	
15 "	134—154		Injection von 10 mgr. Curare.
16 "	148—160		
17 "	124—142	128	Athmung sistirt; künstliche Respiration.
18 "	120—140		
19 "	120—140		
20 "	124—146		
21 "	112—132	160	
22 "	110—128		Injection von 0,10 grm. Chloralhydrat.
23 "	106—126		Injection von 0,10 grm. Chloralhydrat.
24 "	108—122		Injection von 0,10 grm. Chloralhydrat.
25 "	128—138	164	
26 "	112—122		Injection von 0,10 grm. Chloralhydrat.
27 "	108—114		Injection von 0,10 grm. Chloralhydrat.
28 "	110—116		
29 "	100—110	192	
30 "	114—122		
31 "	128—134		Injection von 5 mgr. Curare.
32 "	124—128		Injection von 5 mgr. Curare.
33 "	126—128		
34 "	112—120		
35 "	118—128	120	
36 "	108—118		
37 "	110—120		

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
11 Uhr 38 Min.	110—130		
39 "	130—140		
40 "	110—120		Injection von 0,10 grm. Chloralhydrat.
41 "	100—112		
42 "	110—114		
43 "	114—122		Injection von 0,10 grm. Chloralhydrat.
44 "	120—126	220	
45 "	86—103		Injection von 0,10 grm. Chloralhydrat.
46 "	102—106		
47 "	100		
48 "	100		Injection von 0,07 grm. Hydrastinin.
49 "	66—86		Starke Schwankungen d. Blutdruckes.
50 "	74—90		
51 "	68—72	212	
52 "	70—74		Injection von 0,07 grm. Hydrastinin.
53 "	66—86		Starke Schwankungen d. Blutdruckes.
54 "	80—102		
55 "	80—100		
56 "	80—100		
57 "	80—100		
58 "	80—100	208	
59 "	80—100		
12 Uhr — Min.	80—100		
1 "	68—78		Injection von 0,07 grm. Hydrastinin.
2 "	74—86		
3 "	76—86	200	
4 "	76—88		
5 "	80—90		
6 "	78—88		
7 "	80—90	212	
8 "	80—90		
9 "	80—90		
10 "	80—90	216	
11 "	80—90		
12 "	80—100		
13 "	80—100		Injection von 0,15 grm. Hydrastinin.
14 "	70—80		
15 "	80—90		
16 "	76—88		
17 "	76—86	212	
18 "	76—86		

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
12 Uhr 19 Min.	80—90		
20 "	80—90		
21 "	76—86		
22 "	80—90		
23 "	80—92	212	
24 "	76—86		
25 "	76—86		Injection von 0,15 grm. Hydrastinin.
26 "	70—80		
27 "	78—86		
28 "	72—78	200	Puls schwach.
29 "	70—80		
30 "	72—80		
31 "	70—80		
32 "	70—80	200	
33 "	70—80		
34 "	70—80		
35 "	70—80		
36 "	70—74		Injection von 0,15 grm. Hydrastinin.
37 "	80—84		
38 "	64—74		
39 "	60—66		
40 "	66—74	212	
41 "	66—72		
42 "	64—72		
43 "	64—70		
44 "	64—72		
45 "	64—70	200	Injection von 0,30 grm. Hydrastinin.
46 "	56—64		
47 "	50—54		
48 "	56—64	208	
49 "	62—68		
50 "	64—68		
51 "	62—66		
52 "	62—66		
53 "	64—66		
54 "	62—68		
55 "	64	200	
56 "	64		Die Canüle hat sich durch Blutge- rinnsel verstopft, der Versuch wird daher abgebrochen.

Es konnte während des Experimentes beobachtet werden, dass der aus dem Maul des Thieres auf den schwarzen Tisch getropfte Speichel deutlich fluorescirt.

Bei der Section liess sich ausser einer ziemlich deutlichen Hyperämie des Darmes nichts Abnormes auflinden.

Nachdem die beiden vorhergehenden Blutdruckversuche am nur leicht curaresirten Thier eine deutliche Erhöhung des arteriellen Druckes nach Injectionen von Hydrastinin, hydrochlor. zur Beobachtung gelangen liessen, sollte durch das eben angeführte Experiment dargethan werden, ob sich auch nach Ausschaltung des in der Medulla obl. gelegenen vasomotorischen Centrums eine Erhöhung des Blutdruckes ergeben würde, oder nicht. Im bejahenden Falle musste diese alsdann auf eine, zum Theil wenigstens, periphera Wirkung des Mittels bezogen, im verneinenden dagegen nur als auf einer centralen Reizung des vasomotorischen Centrums beruhend gedeutet werden.

Zu dem Zweck wird das Versuchsthier tief curaresirt und das vasomotorische Centrum durch Chloralhydrat gelähmt, so dass der Blutdruck von 160 bis auf 100 mm. sinkt. Nun wird Hydrastinin intravenös injieirt und zwar in einer Anfangsdosis von 20 mgr. pro Kilo. Der Blutdruck sinkt anfangs nach der Injection, kehrt aber auch nach einer zweiten und dritten Dosis wieder zur Ausgangshöhe — 100 mm. — zurück, um alsdann bei fortgesetzter Einspritzung von Hydrastinin in der Gesamtmenge von ca. 0,30 grm. pro Kilo bis auf 64 mm. herabzugehen.

Hieraus muss geschlossen werden, dass die in den vorigen Versuchen beobachtete Erhöhung des arteriellen Druckes von einer Reizung des vasomotorischen Centrums in der Medulla obl. abhängig ist und nicht durch directe Einwirkung des Mittels auf die Gefässe bedingt sein könne. Vielmehr erfolgt bei genügend grosser Dosis — bei einer kleinen oder mittelgrossen lässt sich gar keine bemerkenswerthe Wirkung constatiren — ein Sinken des Blutdruckes, vielleicht bedingt durch eine nach grossen Gaben auftretende Erweiterung der Gefässe, wie sie sich bei laparotomirten Thieren nach Hydrastininjectionen sogar makroskopisch wahrnehmen liess (vrgl. darüber weiter unten).

Eine Beeinflussung der Herzaction durch Hydrastinin konnte auch hier nicht constatirt werden.

Im folgenden Versuch (XI) findet sich nichts Neues; ich führe ihn aber dennoch an, da er als Bestätigung für die Richtigkeit der vorhergehenden zu dienen geeignet scheint.

Die Anfangsdosis von 1 mgr. Hydrastinin. hydrochlor. pro Kilo beim uncuraresirten Thier bewirkt auch hier ein deutliches Ansteigen des Arteriendruckes um ca. 30 mm. Da die Dosis sehr niedrig gegriffen ist, geht die Wirkung schnell vorüber, um nach erneuter Injection von Hydrastinin wieder aufzutreten. Nach Curaresirung des Thieres und Darreichung von 0,40 grm. Chloralhydrat hat eine abermalige Einverleibung von 8 mgr. Hydrastinin zunächst kein wahrnehmbares Ansteigen des Druckes zur Folge. Die alsdann allmählich eintretende Drucksteigerung aber darf wohl kaum auf Hydrastininwirkung bezogen werden, da sie continuirlich anhält, während nach Hydrastinin, wie wir gesehen, wieder ein Sinken des Druckes erfolgt und kann sie daher nur auf allmählichen Schwund der narkotischen Wirkung der etwas geringen Dosis von Chloralhydrat zurückgeführt werden.

**Versuch XI.** Grosser Kater, Gew. 3700 grm. Tracheotomie. Die Vena jugular. sin. enthält die Injectionssäule, die Art. carotis dextr. ist mit dem Quecksilbermanometer verbunden.

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
11 Uhr 5 Min.	204—210	168	
6 "	182—184	168	
7 "	176—186	168	
8 "	174—186	172	
9 "	184—196	168	Injection von 4 mgr. Hydrastinin
10 "	196—204	168	== 1 mgr. pro Kilo.
11 "	210—220	172	
12 "	190—196	172	
13 "	184—190	172	
14 "	176—186		
15 "	192—204	180	Injection von 4 mgr. Hydrastinin.
16 "	186—192	180	
17 "	178—186	176	
18 "	196—210	180	
19 "	194—200		
20 "	182—190		
21 "	168—180	176	
22 "	166—174		
23 "	168—180	172	

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
11 Uhr 24 Min.	172—180		
25 "	174—180		
26 "	170—176		
27 "	170—174		
28 "	170—174		
29 "	170—174	176	
30 "	170—174		
31 "	160—174		Injection von 5 mgr. Curare.
32 "	170—176	180	
33 "	154—172		Injection von 5 mgr. Curare.
34 "	172—184		Athmung sistirt, künstl. Respiration.
35 "	144—164		Injection von 5 mgr. Curare.
36 "	134—152		Injection von 5 mgr. Curare.
37 "	142—154	184	Injection von 0,10 grm. Chloralhydr.
38 "	146—154		Injection von 0,10 grm. Chloralhydr.
39 "	138—150	188	Injection von 0,10 grm. Chloralhydr.
40 "	128—136		Injection von 0,10 grm. Chloralhydr.
41 "	120—130	192	
42 "	110—120		
43 "	112—122		Injection von 8 mgr. Hydrastinin
44 "	112—122	196	— 4 mgr. pro Kilo im Ganzen.
45 "	116—126		
46 "	124—134		
47 "	134—140		
48 "	132—140	200	
49 "	136—144		
50 "	136—144		
51 "	140—150		
52 "	160—170	220	
53 "	146—154		
54 "	158—148	212	
55 "	168—180		
56 "	178—180		
57 "	172—180	216	

Die Canüle verstopft sich. Der Versuch wird abgebrochen.

Aus den hier angeführten Versuchen ergiebt sich, wie bereits bei Besprechung der einzelnen Experimente erwähnt, folgendes:

1) Das Hydrastinin bewirkt schon in kleinen Dosen (1—2 mgr. pro Kilo) eine Steigerung des arteriellen Blutdruckes, die von einer Reizung des vasomotorischen Cen-

trums in der Medulla oblong. abhängig ist. Dieser Zustand geht nach einiger Zeit vorüber, ohne von einem nachträglichen Sinken des Blutdruckes unter die Norm gefolgt zu sein.

2) Kleine und mittelgrosse Hydrastinindosen haben auf die Pulsfrequenz keinen nennenswerthen Einfluss; nach grossen Gaben tritt Vaguslähmung ein. — Dieselbe ist wahrscheinlich centralen Ursprungs.

#### b) Peripherer Gefässen.

Um die Wirkung des Hydrastinin auf die peripheren Gefässen zu studiren, die nach Angabe der meisten Autoren hochgradig verengert werden sollen, stellte ich einige Durchströmungsversuche überlebender Organe nach der von Kobert<sup>1)</sup> und Thomson<sup>2)</sup> angegebenen Methode an.

**Versuch XII.** Eine normale Rinderniere wird unmittelbar nach dem Schlachten des Thieres im Ludwig'schen Wärmekasten mit defibrinirtem Blut vom selben Thiere durchströmt. Der Durchströmungsapparat ist so eingerichtet, dass das eingeschaltete Organ bei constant bleibendem Druck abwechselnd mit normalem und mit vergiftetem Blut beschickt werden kann.

Zeit.	Austrittsmenge des Blutes aus der Vene in Cubikzentm.	Bemerkungen.
4 Uhr 17 Min.	18	
18 "	28	
19 "	32	
20 "	36	
21 "	34	
22 "	34	Normales Blut.

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1886. 22, 17.

2) „Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässen durch pharmacologische Agentien.“ Inaug.-Diss. Dorpat. 1886.

Zeit.	Ausflussmenge des Blutes aus der Vene in Cubikzentim.	Bemerkungen.
4 Uhr 23 Min.	30	Mit Hydrastinin vergiftetes Blut. 0,01 grm. Hydrastinin auf 100,0 c.em. Blut $= 1 : 10,000$ .
24 "	102	
25 "	52	
26 "	48	
27 "	50	
28 "	52	Normales Blut.
29 "	48	
30 "	42	
31 "	54	
32 "	70	0,01 grm. Hydrastinin auf 100,0 c.em. Blut $= 1 : 10,000$ .
33 "	130	
34 "	70	
35 "	68	
36 "	62	
37 "	56	
38 "	52	Normales Blut.
39 "	50	
40 "	44	
41 "	42	
42 "	36	
43 "	35	
44 "	29	
45 "	34	
46 "	132	0,01 grm. Hydrastinin auf 200,0 c.em. Blut $= 1 : 20,000$ .
47 "	98	
48 "	42	
49 "	24	Normales Blut.
50 "	20	
51 "	18	
52 "	16	
53 "	22	
54 "	74	0,002 grm. Hydrastinin auf 200,0 c.em. Blut $= 1 : 100,000$ .

Zeit.	Ausflussmenge des Blutes aus der Vene in Cubiccentim.	Bemerkungen.
4 Uhr 55 Min.	60	
56 "	26	
57 "	18	Normales Blut.
58 "	14	
59 "	14	
5 Uhr — Min.	14	
1 "	38	0,002 grm. Hydrastinin auf 200,0 c.c.m. Blut = 1 : 100,000.

Der Druck im Apparat sinkt durch ein Verssehen in der Bedienung; der Versuch wird daher abgebrochen.

**Versuch XIII.** Eine normale Rinderniere wird unmittelbar nach dem Schlachten des Thieres im Wärmekasten mit Blut vom selben Thier durchströmt.

Zeit.	Ausflussmenge des Blutes aus der Vene in Cubiccentim.	Bemerkungen.
3 Uhr 35 Min.	60	
36	44	
37 "	30	
38 "	28	
39 "	33	
40 "	40	Normales Blut.
41 "	40	
42 "	36	
43 "	36	
44 "	36	
45 "	36	
46 "	40	0,002 grm. Hydrastinin auf 200 c.c.m. Blut = 1 : 100,000.
47 "	44	
48 "	36	Normales Blut.
49 "	32	
50 "	48	
51 "	50	0,002 grm. Hydrastinin auf 200 c.c.m. Blut = 1 : 100,000.

Zeit.	Aussensenge des Blutes aus der Vene in Cubiccentina.	Bemerkungen.
3 Uhr	52 Min. 45 53 " 27 54 " 30 55 " 28 56 " 28	Normales Blut.
	57 " 50 58 " 64	0,001 grm. Hydrastinin auf 200,0 c.em. Blut = 1 : 200,000.
4 Uhr	59 Min. 48 1 " 34 2 " 28 3 " 26	Normales Blut.
"	4 " 36 5 " 50 6 " 72	0,001 grm. Hydrastinin auf 200,0 c.em. Blut = 1 : 200,000.
	7 " 64 8 " 40 9 " 28 10 " 26 11 " 26 12 " 26 13 " 28 14 " 26 15 " 26 16 " 26 17 " 26 18 " 28 19 " 26	Normales Blut.
20	21 " 40 " 54	0,0002 grm. Hydrastinin auf 200,0 c.em. Blut = 1 : 1,000,000.
22	" 50	
23	" 30	
24	" 24	
25	" 28	
26	" 26	
27	" 26	
28	" 24	

Der Versuch wird abgebrochen.

Durch diese Versuche ist in augenfälligster Weise darge-  
than, dass das Hydrastinin die Gefässe der Niere  
selbst bei einer Verdünnung von 1:1,000,000  
Blut enorm erweitert. Die Ausflussmenge steigt  
(cf. Versuch XIII) bei der angegebenen Verdünnung noch um  
das Doppelte und bei stärkeren Concentrationen, 1:10,000  
(cf. Versuch XII), sogar um das vierfache.

Dem entsprechend konnte ich auch am lebenden Thier nie-  
mals eine verringerte Harnabsonderung oder gar Anurie beobach-  
ten, wie Falk und Archangelsky sie bei ihren Ver-  
suchsthieren als Folge einer Verengerung der Nierengefässen  
durch Hydrastinin constatirten, vielmehr entleerten fast alle  
Thiere schon während des Experimentes mehrfach fluorescirenden  
Harn und bei der Section fanden sich in der Harnblase stets  
relativ reichliche Mengen Hydrastinin enthaltenden Harnes.

Anders verhält es sich mit den Gefässen der Milz:

**Versuch XIV.** Die Milz eines jungen Stieres wird un-  
mittelbar nach dem Schlachten im Wärmekasten abwechselnd mit  
normalem und vergiftetem Blut vom selben Thier durchströmt.

Zeit.		Austussmenge des Blutes aus der Vene in Cubikzentim.	Bemerkungen.
4 Uhr	12 Min.	22	
	13 "	26	
	14 "	24	Normales Blut.
	15 "	26	
	16 "	26	
	17 "	24	
	18 "	16	0,1 grm. Hydrastinin. hydrochlor. auf 100 c.em. Blut = 1 : 10,000.
	19 "	12	
	20 "	24	
	21 "	22	Normales Blut.
	22 "	24	

Zeit.		Ausflussmenge des Blutes aus der Vene in Cubikzentim.	Bemerkungen.
4 Uhr	23 Min.	24	
	24	16	0,01grm. Hydrastinin. hydrochlor. auf 100 c.c.m. Blut = 1 : 10,000.
	25	12	
	26	8	
	27	14	
	28	18	Normales Blut.
	29	24	
	30	26	
	31	24	0,01grm. Hydrastinin. hydrochlor. auf 100 c.c.m. Blut = 1 : 10,000.
	32	14	
	33	12	
	34	20	Normales Blut.
	35	24	
	36	26	
	37	24	
	38	14	0,01grm. Hydrastinin. hydrochlor. auf 100 c.c.m. Blut = 1 : 10,000.
	39	20	
	40	32	
	41	40	
	42	42	
	43	36	Normales Blut.
	44	30	
	45	32	
	46	38	0,01grm. Hydrastinin. hydrochlor. auf 100 c.c.m. Blut = 1 : 10,000.
	47	32	
	48	32	

Der Versuch wird abgebrochen.

**Versuch XV.** Die Milz einer Kuh wird 1 Stunde nach dem Schlachten des Thieres im Wärmekasten mit dem Blut desselben Thieres durchströmt. Die Aufzeichnung beginnt erst, nachdem die Ausflussmenge des Blutes aus der Vene eine gewisse Regelmässigkeit erlangt hat.

Zeit.		Ausflussmenge des Blutes aus der Vene in Cubiczentim.	Bemerkungen.
2 Uhr	50 Min.	126	
	51	124	
	52 "	126	
	53 "	118	Normales Blut.
	54 "	120	
	55 "	124	
	56 "	122	
	57 "	120	
	58 "	90	0,0001 grm. Hydrastinin. hydrochlor. auf 200,0 c. cm. Blut = 1 : 2,000,000.
3 Uhr	59	50	
	—	50	
	1	60	
	2	60	Normales Blut.
	3	60	
	4	65	
	5	65	
	6	50	0,0001 grm. Hydrastinin. hydrochlor. auf 200,0 c. cm. Blut = 1 : 2,000,000.
	7	40	
	8	36	
	9	40	
	10	40	
	11	48	
	12	40	Normales Blut.
	13	42	
	14	38	
	15	40	
	16	40	
	17	68	
	18	62	
	19	68	
	20	68	
	21	60	0,0001 grm. Hydrastinin. hydrochlor. auf 200,0 c. cm. Blut = 1 : 2,000,000.
	22	50	
	23	48	
	24	48	Normales Blut.
	25	43	
	26	35	
	27	38	

Zeit.	Ausflussmenge des Blutes aus der Vene in Cubikcentim.	B e m e r k u n g e n .	
3 Uhr 28 Min.	<b>28</b>	0,02 grm. Hydrastinin auf 200,0 c.c.m. Blut	
29 "	<b>40</b>	$= 1 : 10,00$ .	
30 "	44		
31 "	46	Normales Blut.	
32 "	43		
33 "	35		
34 "	34		
35 "	46	0,02 grm. Hydrastinin auf 200,0 c.c.m. Blut	
36 "	46	$= 1 : 10,000$ .	
37 "	40	Normales Blut.	
38 "	43		
39 "	40	Der Versuch wird abgebrochen, da das Organ abgestorben erscheint.	

Wird die noch lebenswarme Milz mit Blut durchströmt, dem Hydrastinin. hydrochlor. im Verhältniss von 1 : 10,000 bis 1 : 200,000 zugesetzt ist, so sinkt, wie aus vorstehenden Versuchen ersichtlich, die Ausflussmenge des Blutes aus der Vene um ein Beträchtliches, um bei Durchströmung mit normalem Blut wieder zur Ausgangshöhe zurückzukehren. Letzteres tritt im Versuch XIV deutlicher zu Tage, als im Versuch XV, bei welchem das Organ nicht unmittelbar nach dem Schlachten des Thieres zum Experiment benutzt werden konnte und in Folge dessen nicht mehr so prompt reagirte. Bei längerer Einwirkung des Mittels oder bei stärkerer Concentration desselben (Versuch XIV: 4 Uhr 37 Min. oder Versuch XV: 3 Uhr 28 Min. bis 29 Min.) ist die Ausflussmenge anfangs vermindert, dann aber vermehrt.

Auf Grund dieser Thatsachen muss constatirt werden, dass das Hydrastinin in kleinen Dosen auf die Gefässe der Milz eine verengernde Wirkung ausübt, die nur zu Stande kommen kann durch Reizung der in der Gefässwand gelegenen vasomoto-

rischen Centra. Dass keine Einwirkung auf die Muskulatur vorliegt, scheint mir daraus hervorzugehen, dass bei längerem Fortsetzen des Versuches keinerlei Reaction mehr eintritt, sondern die Ausflussmenge aus der Vene bei sonst gleichen Verhältnissen sich gleich bleibt, ohne Rücksicht darauf, ob vergiftetes oder normales Blut durch das Organ strömt. Da nun aber bekanntlich die nervösen Elemente frühzeitig absterben, die muskulären jedoch ihre Erregbarkeit noch lange Zeit beibehalten, so müsste, falls letztere durch das Hydrastinin beeinflusst würden, noch standenlang eine Reaction beobachtet werden können.

Bei längerer Einwirkung des Hydrastinin oder bei grösseren Dosen folgt der anfänglichen Verengern der Gefäße eine Erweiterung derselben, als deren ursächliches Moment nunmehr eine Lähmung der in der Gefässwand gelegenen vasomotorischen Centra angenommen werden muss.

Aehnliche Verhältnisse wie in den Gefässen der Milz scheinen auch in denen der Extremitäten vorzuliegen, wie aus nachstehendem Versuch, der leider nicht wiederholt werden konnte, hervorgeht.

**Versuch XVI.** In die Schienbeinarterie des linken Vorderfusses von einem jungen Rind wird die Arterienanäle eingeführt. Der Abfluss geschieht nach Unterbindung aller anderen Gefässen aus einer grösseren Vene.

Zeit.		Ausflussmenge des Blutes aus der Vene in Cubiccentim.	Bemerkungen.
4 Uhr	30 Min.	12	
	31	14	
	32	14	
	33	12	
	34	10	
	35	10	
	36	10	
	37	11	
	38	11	Es strömt normales Blut durch das Organ.

Zeit.	Ausflussmenge des Blutes aus der Vene in Cubiczentim.	Bemerkungen.
4 Uhr 39 Min. 40 "	10 8	0,0001 grm. Hydrastinin. hydrochlor. auf 100,0 c.cm. Blut = 1 : 1,000,000.
41 "	10	
42 "	11	Normales Blut.
43 "	13	
44 "	10	
45 "	10	
46 "	8	0,001 grm. Hydrastinin. hydrochlor. auf 100,0 c.cm. Blut = 1 : 100,000.
47 "	6	Normales Blut.
48 "	16	
49 "	22	Normales Blut.
50 "	22	
51 "	24	
52 "	22	
53 "	26	0,001 grm. Hydrastinin. hydrochlor. auf 100,0 c. cm. Blut = 1 : 100,000.
54 "	14	
55 "	16	
56 "	20	
57 "	20	Normales Blut.
58 "	16	
59 "	18	
5 Uhr — Min.	22	
1 "	20	
2 "	22	
3 "	20	
4 "	16	
5 "	16	0,001 grm. Hydrastinin. hydrochlor. auf 100,0 c. cm. Blut = 1 : 100,000.
6 "	12	
7 "	14	
8 "	18	
9 "	22	Normales Blut.
10 "	24	
11 "	24	
12 "	24	

Zeit.	Aussussmenge des Blutes aus der Vene in Cubiccentm.	B e m e r k u n g e n .
5 Uhr 13 Min.	22	
14 "	20	
15 "	18	0,01 Hydrastinin. hydrochlor. auf 100,0 c.em. Blut = 1 : 10,000.
16 "	30	
17 "	32	Normales Blut.
18 "	32	
19 "	26	
20 "	26	
21 "	32	0,01 Hydrastinin. hydrochlor. auf 100,0 c.em.
22 "	40	Blut = 1 : 10,000.
23 "	54	

Der Versuch wird abgebrochen, da der Druck im Apparat sinkt.

Wie bei diesen Versuchen, so konnte auch an laparotomirten Thieren durch directe Beobachtung, wie aus den folgenden Versuchen ersichtlich, nach grösseren Dosen Hydrastinin eine Erweiterung der Gefässe constatirt werden und lässt sich hieraus auch das Sinken des Blutdruckes nach grossen Dosen des Mittels bei Ausschaltung des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata erklären. (Durchztrömungsversuche am virginalen, schwangeren und puerperalen Uterus, wie ursprünglich beabsichtigt, konnten aus äusseren Gründen leider nicht angestellt werden).

Die Eigenschaft, in kleinen, therapeutisch verwerthbaren Dosen die peripheren Gefässe zu verengern, die Nierengefässen allein aber hochgradig zu erweitern, theilt das Hydrastinin bekanntlich mit dem Digitalein und liegt somit eher der Gedanke nahe, dass auch jenes eine diuretische Wirkung ausüben müsse, als dass es ein Versiegen der Harnsecretion bewirken könnte.

#### **Wirkung auf die Darmbewegung.**

Um die Beeinflussung der Darmperistaltik durch Hydrastinin zu studiren, wird folgender Versuch angestellt.

**Versuch XVII.** Mittelgrosse Katze, 2250 grm. schwer. Tracheotomie. Das Thier wird curaresirt und künstlich respirirt. Injectionscanüle in der Vena jugularis. Laparotomie im Wärmekasten. Darm, Magen und Milz sind der directen Adspection zugänglich gemacht.

Zeit.	Puls.	B e m e r k u n g e n.
11 Uhr 10 Min.	240	Die Katze ist im Ludwigschen Wärmekasten deponirt und wird beobachtet.
15 „	240	Der Darm bewegt sich nicht, die Gefässe zeigen den normalen Füllungsgrad.
20 „	220	Injection I. 0,01 grm. Hydrastinin. = 4,4 mgr. pro Kilo.
25 „	220	Die Blutfülle des Darmes ist eher vermehrt, als vermindert. Keine Darm-Contraktionen.
30 „	212	Injection II. 0,01 grm. Hydrastinin.
35 „	212	Status idem. An der Milz nichts Abnormes.
40 „	212	Injection III. 0,01 grm. Hydrastinin. Status idem.
45 „	220	Da Zuckungen auftreten, wird nachcuraresirt.
50 „	212	Injection IV. 0,01 grm. Hydrastinin.
55 „	220	Die Darmgefässen sind augenscheinlich stärker gefüllt. An der Milz nichts Abnormes.
60 „	200	Injection V. 0,01 grm. Hydrastinin. Status idem.
12 Uhr 5 „	200	Status idem.
10 „	200	Injection VI. 0,03 grm. Hydrastinin. Im oberen Theil des Dünndarmes treten peristaltische Bewegungen auf.
15 „	220	Peristaltik dauert fort. Allgemeine Convulsionen, es wird nachcuraresirt.
20 „	220	Injection VII. 0,03 grm. Hydrastinin. Peristaltik wird bedeutend stärker und setzt sich weiter darmabwärts fort.
25 „	220	Status idem.
30 „	220	Injection VIII. 0,03 grm. Hydrastinin.
32 „	0	Plötzlicher Tod.

Die sofort angeschlossene Section ergiebt überall normale Verhältnisse. Die Dünndarmschleimhaut erscheint nur an einzelnen Stellen etwas stärker injicirt, auch finden sich im Endocard reichliche Ecchymosen, besonders links.

Dieser Versuch zeigt zunächst, dass die Gefässen des Darmes durch Hydrastinin jedenfalls nicht in augenfälliger Weise verengert werden, sondern eher eine Erweiterung erfahren, was nach mittleren Dosen (ca. 0,02 grm. pro Kilo

cf. Injection IV) sogar deutlich hervortritt. — Auf die Darmbewegung haben kleine Dosen keinen Einfluss, dagegen scheinen durch grössere Gaben (ca. 0,04 grm. pro Kilo) peristaltische Bewegungen ausgelöst werden zu können. Da der Versuch indess nicht wiederholt wurde, so möchte ich ihm keine sichere Beweiskraft zusprechen.

Ueber eine Einwirkung des Mittels auf die Milz konnte die makroskopische Beobachtung keine Aufschlüsse geben.

#### Wirkung auf den Uterus.

Die Wirkung des Hydrastinin auf den Uterus ist an Thieren bisher nur von Archangelsky (vrgl. pag. 64) untersucht worden, der zu dem Schluss gelangt, dass das Mittel durch Reizung der Uterusmuskulatur rhythmische Contractionen der Gebärmutter hervorrufe und daher im Stande sei, bei schwangeren Thieren Frühgeburt zu bewirken. Die Angaben der Therapeuten aber widersprechen dieser Thatsache durchaus (vrgl. die Tabelle pag. 101—104), und kann es nach den von letzteren gemachten Erfahrungen wohl als feststehend erachtet werden, dass das Hydrastinin für den Menschen wenigstens kein Wehenmittel ist. Um diese Frage nun auch experimentell zu entscheiden, stellte ich folgende Thierversuche an.

**Versuch XVIII.** Grosses, 3100 grm. schwere, hochschwangere Katze. Tracheotomie. Das Thier wird curaresirt, künstlich respirirt, die Bauchhöhle eröffnet und der freigelegte Uterus im Ludwig'schen Wärmekasten beobachtet. In Folge des durch die Abkühlung im ersten Moment unvermeidlichen Temperaturreizes entsteht eine deutliche Uterus-contraktion. Dieselbe wiederholt sich späterhin nicht mehr.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
10 Uhr 45 Min. 55 "	196	Die Bauchhöhle der schon curaresirten Katze wird eröffnet.
11 Uhr 5 "	200	Injection von 0,01 grm. Hydrastinin. hydrochlor. Foetale Bewegungen.

Zeit.	Puls.	B e m e r k u n g e n .
11 Uhr 10 Min.	200	Injection von 0,01 grm. Hydrastinin. hydrochlor.
12 "	200	Starke foetale Bewegungen.
15 "	200	Starke foetale Bewegungen.
18 "	216	Schwache foetale Bewegungen.
20 "		Injection von 0,01 grm. Hydrastinin. hydrochlor.
23 "		Curarewirkung lässt nach. Es wird nacheurare-
25 "	200	resirt.
30 "	200	
35 "		Injection von 0,01 grm. Hydrastinin. hydrochlor.
38 "	200	Die Uterusgefäße deutlich und dauernd er-
40 "	200	weitet.
43 "	200	Schwache foetale Bewegung.
45 "		Injection von 0,05 grm. Hydrastinin. hydrochlor.
47 "	200	Foetale Bewegung.
48 "		Starke foetale Bewegung.
49 "		Mehrere sehr starke foetale Bewegungen.
52 "		Mehrere sehr starke foetale Bewegungen.
53 "	192	Mehrere sehr starke foetale Bewegungen.
55 "	194	Mehrere starke foetale Bewegungen.
57 "	200	
12 Uhr — Min.		Injection von 0,05 grm. Hydrastinin. hydrochlor.
1 "	180	Starke foetale Bewegungen.
3 "	194	Sehr starke foetale Bewegungen.
5 "	196	
8 "	188	Krämpfe.
10 "		5 mgr. Curare.
12 "		Starke foetale Bewegungen.
15 "	200	Injection von 0,10 grm. Hydrastinin. hydrochlor.
16 "		Foetale Bewegungen.
18 "	196	
20 "		Foetale Bewegungen.
22 "	192	
25 "	194	
27 "	200	
30 "	198	Injection von 0,10 grm. Hydrastinin. hydrochlor.
32 "	194	Foetale Bewegungen.

Zeit.	Puls.	B e m e r k u n g e n .
12 Uhr 36 Min.	198	
38 "	196	
40 "	200	
45 "	200	
48 "	188	Injection von 0,20 grm. Hydrastinin. hydrochlor.
49 "		Plötzlich starke Krämpfe. 5 mgr. Curare.
50 "		
51 "	240	
52 "	228	
53 "	200	
56 "	200	
1 Uhr —	200	Injection von 0,20 grm. Hydrastinin. hydrochlor.
4 "	192	
7 "	196	
10 "	196	
15 "	180	Injection von 0,30 grm. Hydrastinin. hydrochlor.
17 "	0	Plötzlicher Tod.

Bei der sofort ausgeführten Section erweist es sich, dass die 4 wohl ausgebildeten Foeten tot sind. Das Fruchtwasser wird aufgefangen. Es fluorescirt nicht. Die Harnblase enthält circa 20 c. em. stark fluorescirenden, neutral reagirenden Harnes. Leber, Niere, Herz, Lungen bieten keinerlei abnorme Erscheinungen dar.

**Versuch XIX.** Kleine hochschwangere Hündin. Gewicht 5000 Grm. Die linke Vena jugularis wird frei präparirt und nimmt die Injectionseanüle auf. Darauf wird das Thier tracheotomirt, curasirt und künstlich respirirt. Im Wärmekasten wird alsdann die Bauchhöhle eröffnet und der Uterus beobachtet.

Zeit.	Puls.	B e m e r k u n g e n .
10 Uhr 25 Min.	80	Bei Eröffnung der Bauchhöhle tritt keine Contraction des Uterus auf. Der Uterus enthält in jedem Horn 2 Foeten.
30 "	80	
32 "	100	Von Zeit zu Zeit im linken Horn foetale Bewegungen.
35 "	120	

Zeit.	Puls.	B e m e r k u n g e n .
40 Min.	120	Injection von 0,10 grm. Hydrastinin. hydrochlor. = 0,020 grm. pro Kilo.
42 "	120	In beiden Hörnern treten foetale Bewegungen auf. Die Venen erscheinen stärker gefüllt, als vor der Injection.
45 "	120	Injection von 0,10 grm. Hydrastinin. hydrochlor.
47 "	120	Foetale Bewegungen werden stärker, die grossen Venen erscheinen prall gefüllt. Keine Uterusbewegungen.
50 "	120	Injection von 0,10 grm. Hydrastinin. hydrochlor. Starke foetale Bewegungen in beiden Hörnern, sonst status idem.
52 "	150	Status idem.
55 "	180	Injection von 0,10 grm. Hydrastinin. hydrochlor. Geringe foetale Bewegungen.
11 Uhr —	160	Im linken Horn treten an der Grenze der Foeten 2 kaum wahrnehmbare Einschnürungen auf, die bald wieder schwinden.
5 "	160	Injection von 0,10 grm. Hydrastinin. hydrochlor. Lebhafte foetale Bewegungen in beiden Hörnern. Zwischen den beiden Foeten im linken Horn bildet sich wieder eine Schnürfurche, die sich jedoch nicht weiter schiebt und nach 1—2 Min. wieder schwindet.
10 "	160	Injection von 0,20 grm. Hydrastinin. hydrochlor. Foetale Bewegungen dauern fort. Uterusgefäße hochgradig erweitert.
15 "	160	Injection von 0,20 grm. Hydrastinin. hydrochlor. Status idem.
20 "	140	
25 "	130	
30 "	130	

Der Versuch wird abgebrochen.

Aus diesen beiden Versuchen geht klar hervor, dass das Hydrastinin selbst nach Verbrauch von über 0,30 grm. pro Kilo (cf. Versuch XVIII) auf den schwangeren

Uterus nicht die geringste wehenerregende Wirkung auszuüben im Stande ist. Dagegen treten nach jeder Injection mehr weniger lebhafte foetale Bewegungen auf, die wohl dadurch erklärt werden müssen, dass das Hydrastinin, wie ich auch nachweisen konnte, in den Kreislauf des Foetus übergeht und hier Störungen veranlasst, die nach einiger Zeit zum Absterben der Frucht führen, wie aus Versuch XVIII ersichtlich. Welcher Art diese Störungen sind, wage ich nicht zu entscheiden. — Dass auch die Gefässe des Uterus durch Hydrastinin in genügend grosser Dosis eine Erweiterung erfahren, lehren diese Versuche gleichfalls, da schon nach Injection von 0,02 grm. des Mittels eine stärkere Füllung derselben constatirt werden konnte, welcher Zustand bis zum Schluss der Experimente andauerte.

#### **Wirkung des Hydrastinin auf die Absonderung der Galle.**

Angeregt durch die Untersuchungen von W. Rutherford über die gallentreibende Wirkung des Hydrastin stellte ich nachstehendes Experiment an, um auch das Hydrastinin auf eventuell gallentreibende Eigenschaften hin zu prüfen.

**Versuch XX.** Bei einem grossen, 30 Kilo schweren, Hunde wird eine acute Gallenfistel angelegt.

Der ductus choledochus wird in die Bauchwand eingenäht und mit einer Glascanüle armirt. Die Operation wird in Morphinumarkose vorgenommen und um

- 5 Uhr 3 Min. vollendet. Es wird beobachtet, wie viel Tropfen Galle sich im Laufe von 15 Minuten aus der Fistel entleeren.
- 5 Uhr 30 Min. bis 6 Uhr fliessen 2 Tropfen Galle aus.
- 6 Uhr — Min. bis 6 Uhr 15 Min. fliesset 1 Tropfen Galle aus.
- 6 Uhr 15 Min. bis 6 Uhr 30 Min. fliesset ca.  $\frac{1}{2}$  Tropfen Galle aus.
- 6 Uhr 30 Min. subcutane Injection von 0,10 grm. Hydrastinin hydrochlor. in 10%-iger Lösung.
- 6 Uhr 30 Min. bis 6 Uhr 45 Min. fliesset ca.  $\frac{1}{2}$  Tropfen Galle aus.
- 6 Uhr 45 Min. bis 7 Uhr — Min. fliessen 0 Tropfen Galle aus. Subcutane Injection von 0,15 grm. Hydrastinin hydrochlor.
- 7 Uhr — Min. bis 7 Uhr 15 Min. fliessen 0 Tropfen Galle aus.

7 Uhr 15 Min. bis 7 Uhr 30 Min. fliessen 0 Tropfen Galle aus. Subcutane Injection von 0,20 grm. Hydrastinin. hydrochlor.

7 Uhr 30 Min. bis 7 Uhr 45 Min. fliessen 0 Tropfen Galle aus.

7 Uhr 45 Min. bis 8 Uhr — Min. fliessen 0 Tropfen Galle aus.

Der Versuch wird abgebrochen.

Leider konnten keine weiteren ähnlichen Experimente ange stellt werden, wie ursprünglich beabsichtigt war, da am folgen den Tage das Thier die Canüle aus der Wunde gerissen hatte, wobei der duct. choled. sich löste und in die Bauchhöhle zurück schnellte. Ein Versuch ihn wieder herauszuholen mislang. Auf diesen einen Versuch ein endgültiges Urtheil über die gallentreibende Wirkung des Hydrastinin zu basiren, ist selbstredend nicht möglich, dennoch wollte ich nicht unterlassen ihn anzuführen, da er immerhin die Vermuthung gestattet, dass das Hydrastinin die Gallenabsonderung nicht zu vermehren vermag.

#### Ausscheidung aus dem Organismus.

Um den Nachweis zu erbringen, auf welche Weise das Hydrastinin aus dem Organismus ausgeschieden wird, wurde der Harn sämmtlicher Versuchstiere, sowie der Darminhalt der meisten derselben (die Application war intravenös, in einem Fall (Versuch VII) subcutan) auf die Anwesenheit des Alkaloides, resp. eines seiner Salze geprüft. Ausserdem gelangten zur Untersuchung: die Galle der Versuchstiere VII., XVIII., XIX., das Fruchtwasser, Placenten und Foeten der Versuchstiere VIII., XVIII., XIX., sowie Magen- und Darmschleimhaut, Leber Nieren, Milz, Gehirn und Blut der zuvor entbluteten und mit Zuckerlösung (2%-ig zu gleichen Theilen mit physiologischer Kochsalzlösung) sorgfältig ausgespülten Katze des Versuchs XIX.

Der Harn fluoresciret stets sehr stark und war hiermit schon der Beweis für die Anwesenheit eines Hydrastininsalzes gegeben. In zwei Fällen wurde der Harn auf dem Wasserbade zur Syrupconsistenz eingedampft, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Die in den Aether über gegangene Base wurde nach Verdunsten jenes in salzsäurehalti-

gem Wasser gelöst. Die Lösung zeigte deutliche Fluorescenz und fielen die angestellten Alkaloidreactionen positiv aus.

Der Dünndarminhalt wurde filtrirt, das Filter mit Wasser nachgewaschen und das Filtrat untersucht. Dasselbe fluorescirt stets deutlich, wenn auch viel schwächer, als der Harn. Um eine farblose, von allen Schmieren befreite Flüssigkeit zu erhalten, wurden jene mit Bleiessig ausgefällt und nach Entfernung des Blei's durch Schwefelwasserstoff in dem nunmehr wasserklaren Filtrat noch deutlich wahrnehmbare Fluorescenz constatirt. Ebenso wurde mit dem

Mageninhalt der Katze vom Versuch XIX. verfahren und fiel auch hier das Resultat positiv aus.

In der Galle gelang es mir nicht, die Anwesenheit von Hydrastinin mit Sicherheit nachzuweisen, da die zur Anwendung gelangten Mengen zu gering waren, um deutliche Reactionen zu gewähren.

Das Blut der Katze vom Versuch XIX bleibt über Nacht stehen, während welcher Zeit sich eine Schicht leicht roth gefärbten Serums über den zu Boden gesunkenen Blutkörperchen absetzt. Das Serum, an welchem der rothen Färbung wegen keine Fluorescenz wahrgenommen werden konnte, wird abgehebert, auf dem Wasserbade zur Syrupconsistenz eingedampft, mit Alkoh. absol. in der Reibschale verrieben und filtrirt. Das klare Filtrat fluorescirt stark. Dieses wird zur Trockene eingedunstet, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und filtrirt. Das Filtrat fluorescirt sehr stark und giebt alle Reactionen für Hydrastinin.

Das Fruchtwasser der trächtigen Thiere wird in derselben Weise, wie Magen- und Darminhalt behandelt; das Resultat ist negativ.

Auch in den Speichel scheint das Hydrastinin überzugehen, wie aus einer desbezüglichen Beobachtung beim Versuch X (vrgl. p. 128) geschlossen werden darf. — Magen- und Dünndarmschleimhaut, Leber, Nieren, Milz und Gehirn der entbluteten und ausgespülten Katze werden in folgender Weise untersucht:

Die Organe werden fein zerhackt, in der Reibschale zu einem Brei verrieben und dieser, um eventuell noch vorhandene Blutspuren zu entfernen, mit Wasser ausgewaschen, ausgequetscht und 24 Stunden im Wärmeschrank mit Alkohol extrahirt. Nach Verdunsten des Alkohols wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und im Uebrigen in gleicher Weise, wie bei Untersuchung des Darminhaltes verfahren.

Das Resultat fällt positiv aus für: Magen- und Darmschleimhaut, Leber und Niere, negativ dagegen für: Milz und Gehirn.

In den Foeten und Placenten der trächtigen Thiere lässt sich in ähnlicher Weise die zweifellose Anwesenheit von Hydrastinin constatiren.

#### Die Resultate,

die sich aus den vorstehenden experimentellen Untersuchungen ergeben, lassen sich kurz folgendermassen resümiren:

1) Das Hydrastinin übt auf rothe Blutkörperchen keine zerstörende Wirkung aus und lässt auch den gelösten Blutfarbstoff unbeeinflusst.

2) Concentrirtere Lösungen des salzsauren Hydrastinin bewirken bei längerer directer Einwirkung eine Lähmung der peripheren Nerven und der quergestreiften Muskulatur.

3) In kleinen und mittelgrossen Dosen steigert Hydrastinin die Leistungsfähigkeit des in den Williams'schen Apparat eingeschalteten Froschherzens, wobei der Puls anfangs beschleunigt, später verlangsamt wird. Diese Wirkung kommt zu Stande durch Reizung des Herzmuskels und der davon untrennabaren excitomotorischen Ganglien. Nach einem hohen Dosen erfolgt eine Lähmung dieser Apparate.

4) Bei Warmblütern wird die Herzaction durch kleine und mittelgrosse Dosen von salzsaurem Hydrastinin nicht in bemerkenswerther Weise beeinflusst, grosse Dosen dagegen lähmen den Vagus.

5) Der Blutdruck steigt nach Injectionen kleiner und mittelgrosser Dosen von salzsaurem Hydrastinin in Folge einer Reizung des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata. Sehr grosse Dosen setzen den Blutdruck herab.

6) Die peripheren Gefässen werden durch kleine Hydrastinindosen verengert, durch grössere aber erweitert. Die Gefässen der Nieren werden durch alle Dosen hochgradig erweitert. Diese Verengerung resp. Erweiterung der Gefässen ist abhängig von einer Reizung resp. Lähmung der in den Gefässwandungen gelegenen vasomotorischen Centra.

7) Durch grosse Dosen salzsauren Hydrastinins scheint eine Erhöhung der Darmperistaltik bewirkt zu werden.

8) **Hydrastinin ist auch für Thiere kein Wehenmittel.**

9) Die tödtliche Dosis für die Katze beträgt etwa 0,30 grm. pro Kilo bei subcutaner Application.

10) Hydrastinin tödtet durch Lähmung des Respirationssentrum.

11) Das Hydrastinin wird unverändert hauptsächlich durch den Harn ausgeschieden, zum Theil aber auch durch den Magen-Darmkanal, die Leber und den Speichel.

12) Bei trächtigen Thieren geht das Hydrastinin in den Kreislauf des Foetus über, aber nicht in das Fruchtwasser.

## Capitel II. Einige Untersuchungen über das Canadinum hydrochloricum und sulfuricum — Merck.

### A. Chemisches.

Das chlorwasserstoffsaure Canadin stellt ein strohgelbes, krystallinisches und geruchloses Pulver dar, ohne charakteristischen Geschmack. Dasselbe ist in kaltem Wasser nur sehr schwer löslich (1: 800—1000), leichter dagegen im heissem Wasser (1: 100). Nach dem völligen Erkalten fallen einige Krystalle wieder aus, der Rest aber bleibt im Verhältniss von ca. 1: 300 gelöst. Die Lösung reagirt neutral.

Das schwefelsaure Canadin, dessen krystallographische Bestimmung ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Mag. chem. St. J. Thungutt, Assistenten am hiesigen mineralogischen Institut, verdanke, stellt gelbgefärbte, doppeltbrechende glänzende Krystalle dar, „die sich sowohl im convergenten Lichte, als auch im Stauroscop untersucht, als optisch zweiaxig erwiesen. Das Krystalsystem ist monoklin, indem in der Orthopinakoidebene gerade, in der Klinopinakoidebene dagegen schiefe Auslöschung parallel der  $\infty P \infty : \infty P$ -kante auftritt. — Die Formencombination ist  $\infty P \infty$ , P, m  $P \infty$ ,  $\infty P$  und  $\infty K \infty$  mit vorwaltendem Orthopinakoid, nach welchem die Krystalle tafelförmig ausgebildet sind. Das Orthopinakoid bildet ebenfalls die Verwachsungsebene der einzelnen Individuen. In paralleler Stellung verwachsen, treten schliesslich die Krystalle zu unregelmässigen Aggregaten zusammen. Die Spaltbarkeit ist orthodiagonal vollkommen, ausserdem aber auch nach dem Hemicoma wahrnehmbar.“

In Wasser, namentlich in warmem, ist das Canadin. sulfur. leicht löslich — bis zu 20%; die Lösung hat einen schwach bittersalzigen Geschmack und reagirt sauer.

Aus den wässrigen Lösungen dieser Salze wird die Base schon durch Zusatz geringster Mengen von Alkalien sofort in Form grosser weisser Flocken und Klumpen gefällt, die durch vorsichtiges Zugießen

von Salzsäure oder Schwefelsäure bis zur schwach sauren Reaction wieder in Lösung gehen.

Aus wässrigen Lösungen, sowie aus normalem Harn, dem kleine Quantitäten des schwefelsauren Salzes zugesetzt waren, liess sich das Alkaloid nach zuvorigem Zusatz eines Alkali mit Aether, Chloroform, Benzin und Petroläther ausschütteln. Nach dem Verdunsten der Ausschüttelungsflüssigkeiten blieben weisse, büschelförmig angeordnete Krystallnadeln zurück, die sich in reinem Wasser als ganz unlöslich erwiesen, von schwefelsäurehaltigem Wasser dagegen leicht aufgenommen wurden.

#### Reactionen des Canadin.

Die Alkaloidreactionen auf Canadin wurden ganz in derselben Weise angestellt, wie pag. 105—106 für Hydrastinin angegeben und ergaben Folgendes:

1) **K a l i u m q u e c k s i l b e r j o d i d** (Ferd. Mayer'sches Reagens) giebt in saurer und neutraler Lösung einen gelblichen, käsigen Niederschlag, der auch nach dem Stehen amorph bleibt.

Grenze der Verdünnung: 1: 80,000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $\frac{1}{100}$  mgr.

2) **P h o s p h o m o l y b d ä n s ä u r e** (de Vry-Sonnen-schein'sches Reagens)<sup>1)</sup> giebt in saurer Lösung einen grünlich-gelben, flockigen Niederschlag. Derselbe ist amorph.

Grenze der Verdünnung: 1: 18,000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $\frac{1}{40}$  mgr.

3) **P i k r i n s ä u r e** giebt in neutraler und schwach saurer Lösung einen gelben, krystallinischen Niederschlag.

Grenze der Verdünnung: 1: 40,000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $\frac{1}{100}$  mgr.

4) **G e r b s ä u r e** in frisch angefertigter concentrirter Lösung giebt in neutraler oder schwach saurer Lösung von salzsaurer Canadin einen schmutzig-gelblich gefärbten Niederschlag. Derselbe ist amorph.

Grenze der Verdünnung: 1: 20,000.

1) Vergl. die Anmerk. pag. 106.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/25$  mgr.

Das Reagens darf nur in sehr kleiner Menge angewandt werden, da sonst keine Reaction eintritt.

5) **K a l i u m w i s m u t h j o d i d** giebt in schwefelsaurer Lösung einen hell grünlich - gelben, flockigen Niederschlag, der auch beim Stehen amorph bleibt. Beim Schütteln kommt er schneller zu Stande, als in der Ruhe.

Grenze der Verdünnung: 1 : 2000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/10$  mgr.

6) **G o l d c h l o r i d** giebt in saurer und neutraler Lösung einen voluminösen, käsigen, hellbraunen Niederschlag. Derselbe ist amorph.

Grenze der Verdünnung: 1 : 40,000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/50$  mgr.

7) **P l a t i n c h l o r i d** giebt in saurer und neutraler Lösung einen hellgelben, käsigen Niederschlag. Derselbe bleibt auch nach dem Stehen amorph.

Grenze der Verdünnung: 1 : 2500 in saurer }  
1 : 4000 in neutraler } Lösung.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/40$  mgr.

8) **B r o m - B r o m k a l i u m** giebt in saurer und neutraler Lösung einen rothbraunen, käsigen Niederschlag. Derselbe ist amorph.

Grenze der Verdünnung 1 : 30,000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/40$  mgr.

9) **K a l i u m k a d m i u m j o d i d** giebt in saurer und neutraler Lösung einen hellgelben, käsigen Niederschlag. Derselbe ist amorph.

Grenze der Verdünnung: 1 : 24,000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/50$  mgr.

10) **Q u e e c k s i l b e r c h l o r i d** giebt in saurer und neutraler Lösung einen hell grünlich - gelben, flockigen Niederschlag. Derselbe ist amorph.

Grenze der Verdünnung: 1 : 1000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $1/20$  mgr.

11) **R h o d a n k a l i u m** giebt in saurer und neutraler Lösung einen hell grünlich-gelben, flockigen Niederschlag. Derselbe ist amorph.

Grenze der Verdünnung: 1 : 1000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $\frac{1}{10}$  mgr.

12) **L u c h i n i ' s R e a g e n s**<sup>1)</sup> giebt einen orangefarbenen Niederschlag.

Grenze der Verdünnung: 1 : 500.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $\frac{1}{5}$  mgr.

13) **B r o m w a s s e r** giebt in saurer und neutraler Lösung einen Niederschlag, der aus kleinen, gelben, tröpfchenartigen Gebilden besteht.

Grenze der Verdünnung: 1 : 100,000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $\frac{1}{125}$  mgr.

14) **P h o s p h o r w o l f r a m s ä u r e** giebt in saurer Lösung einen käsigen, rahmfarbenen Niederschlag.

Grenze der Verdünnung: 1 : 10,000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $\frac{1}{50}$  mgr.

15) **K a l i u m b i c h r o m a t** giebt einen orangefarbenen, flockigen Niederschlag. Derselbe wird nach einiger Zeit kry stallinisch.

Grenze der Verdünnung: 1 : 2000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $\frac{1}{40}$  mgr.

16) **B l e i z u c k e r** giebt in neutraler Lösung einen stroh gelben, amorphen Niederschlag, der sich bei Zusatz von Salzsäure auflöst.

Grenze der Verdünnung: 1 : 1000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $\frac{1}{20}$  mgr.

17) **J o d - J o d k a l i u m** giebt in saurer und neutraler Lösung einen braunen Niederschlag.

1) A. Luchini, L'Orosi Anno VIII Nr. 4 p. 110; 8 (3) XII p. 684; 44, 1885 Nr. 42 p. 671 (Ref: Jahresber. über die Fortschr. der Pharmacie etc. 20, 342), empfiehlt als Reagens auf eine Reihe von Alkaloiden eine bei Siedetemperatur bereitete Lösung von Kaliumbichromat in concentrirter Schwefelsäure. Dieselbe soll im Verein mit dem Wenzel'schen Reagens (Kaliumpermanganat in 200 Theilen Schwefelsäure) ausreichend sein, die sogen. allgemeinen Alkaloidreactionen empfehllich zu machen.

Grenze der Verdünnung: 1 : 20,000.

Grenze der nachweisbaren Menge:  $\frac{1}{50}$  mgr.

In nachstehender Tabelle stelle ich diese Alkaloidreactionen nach ihrer Schärfe geordnet übersichtlich zusammen.

Nº	Reagentien :	Grad der Verdünnung:	Kleinste nachweisbare Menge:	Art des Niederschlages :
1	Bromwasser	1 : 100,000	$\frac{1}{125}$ mgr.	braunroth; amorph.
2	Kaliumquecksilberjodid	1 : 80,000	$\frac{1}{100}$ mgr.	gelblich, käsig; amorph.
3	Pikrinsäure	1 : 40,000	$\frac{1}{100}$ mgr.	gelb; krystallinisch.
4	Goldchlorid	1 : 40,000	$\frac{1}{50}$ mgr.	hellbraun, käsig; amorph.
5	Brom-Bromkalium	1 : 30,000	$\frac{1}{40}$ mgr.	rothbraun, „ „
6	Kaliumkadmiumjodid	1 : 24,000	$\frac{1}{50}$ mgr.	hellgelb, „ „
7	Jod-Jodkalium	1 : 20,000	$\frac{1}{50}$ mgr.	braun.
8	Conc. Gerbsäurelösung	1 : 20,000	$\frac{1}{25}$ mgr.	schmutzig-gelblich; amorph.
9	Phosphormolybdänsäure	1 : 18,000	$\frac{1}{40}$ mgr.	grünlich-gelb; amorph.
10	Phosphorwolframsäure	1 : 10,000	$\frac{1}{50}$ mgr.	rahmfarben, käsig.
11	Platinchlorid	1 : 4000 in neutraler Lösung, 1 : 2500 in saurer Lösung.	$\frac{1}{10}$ mgr.	hellgelb, käsig; amorph
12	Kaliumbichromat	1 : 2000	$\frac{1}{10}$ mgr.	orangefarben, flockig; krystallinisch.
13	Kaliumwismuthjodid	1 : 2000	$\frac{1}{10}$ mgr.	hell grünlich-gelb, flockig; amorph.
14	Quecksilberchlorid	1 : 1000	$\frac{1}{20}$ mgr.	hell grün-gelb, flockig; amorph.
15	Bleizucker	1 : 1000	$\frac{1}{20}$ mgr.	strohgelb; amorph.
16	Rhodankalium	1 : 1000	$\frac{1}{10}$ mgr.	hell grünlich-gelb, flockig; amorph.
17	Luchini's Reagens	1 : 500	$\frac{1}{5}$ mgr.	orangefarben.

Ausser diesen allgemeinen Alkaloidreactionen stellte ich noch folgende

#### Farbenreactionen

mit dem Canadin. hydrochloric. an:

1. Wenzel's Reagens<sup>1)</sup> färbt die klare wässrige Lösung des salzauren Salzes weingelb.

1) Vergl. die Anm. p. 156.

Beim Stehen treten keine Veränderungen ein.

Grenze der Verdünnung: 1 : 100,000.

Grenze der kleinsten, in einem Cubikcentimeter Wasser gelösten nachweisbaren Menge:  $1/100$  mgr. Sehr charakteristisch!

2. Eisenchlorid in verdünnter Lösung mit Zusatz von Spuren Ferricyankaliums, so dass die Flüssigkeit hell braun erscheint, wird durch eine Lösung von Canadin, hydrochlor. oder sulfuric. schön grün gefärbt. Durch diese Reaction kann noch  $1/100$  mgr. Canadin deutlich nachgewiesen werden.

3. Selen schwefelsäure löst das Canadinsalz in der Wärme rosa. Beim Erkalten verschwindet die Färbung wieder.

4. Vanadinschwefelsäure löst grün; beim Erwärmen tritt ein graubrauner Farbenton auf, der bei weiterem Erhitzen nach einiger Zeit in violett übergeht.

5. Rauchende Salpetersäure löst das trockene Salz unter Aufbrausen mahagonibraun; beim Verdunsten der Salpetersäure in der Wärme tritt eine Rothfärbung ein, die durch Betupfen mit alkoholischer Kalilauge in indigoblau übergeführt wird.

Vor Schluss dieses Abschnittes will ich nicht unterlassen einer eigenthümlichen Erscheinung Erwähnung zu thun, die eintritt, sobald einige Cubikcentimeter einer concentrirten Lösung schwefelsauren Canadins zu einer physiologischen Kochsalzlösung hinzugeethan werden. Im Moment der Vereinigung dieser beiden Flüssigkeiten nämlich bildet sich eine feste Gallerte, die nach längerem Stehen, oder schneller durch Schütteln, sich wieder verflüssigt und ein gelbes, krystallinisches Pulver ausfallen lässt, welches alle oben beschriebenen Eigenschaften des salzauren Canadin zeigt. Es muss somit unter Bildung von salzaurem Canadin das Kochsalz zersetzt worden sein und sich schwefelsaures Natron sowie eventuell freie Schwefelsäure in der Lösung befinden, da diese stark sauer reagirt.

## B. Pharmacologische Untersuchungen.

### Wirkung auf rothe Blutkörperchen und auf Blutlösungen.

**Versuch I.** 1 Cubikcentimeter frischen defibrinirten Rinderblutes wird mit 99 ccm. physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Von dieser Blutflüssigkeit werden 2 Portionen in gleichbeschaffenen Glaszylin dern untergebracht. Jeder Cylinder enthält 30 c.cm. Flüssigkeit. In Portion A werden nun 20 c.cm. einer  $\frac{1}{2}$ -prozentigen Lösung von Canadin. hydrochl. in physiologischer Kochsalzlösung (= 0,10 grm.) hinzugefügt, während Portion B zur Controlle mit dem gleichen Volumen einer physiologischen Kochsalzlösung versetzt wird. Beide Portionen bleiben über Nacht (16 Stunden) verdeckt stehen. Nach Ablauf dieser Zeit sind in der Controllflüssigkeit (Port. B) die rothen Blutkörperchen zu Boden gesunken und zeigen mikroskopisch normale Verhältnisse, während die darüberstehende Flüssigkeit wasserklar erscheint. In der vergifteten Portion dagegen sind die Blutkörperchen zum grössten Theil aufgelöst und befindet sich am Boden des Gefäßes ein gelblich gefärbter Niederschlag, der neben zahlreichen meist strahllich angeordneten nadelförmigen Krystallen auch solche von einer wetzsteinähnlichen Form zeigt und im Uebrigen aus Blutschatten und wenigen unveränderten Blutkörperchen besteht. Die darüberstehende Flüssigkeit weist einen bräunlich-rothen Farbenton auf und lässt, spectroskopisch untersucht, die Absorptionsstreifen des Methämoglobins erkennen. Der Versuch wird, um Beobachtungsfehler auszuschliessen, mit dem gleichen Resultat wiederholt.

Bei 3 ähnlichen Experimenten, in welchen geringere Mengen des Giftes in Anwendung kamen, traten die genannten Erscheinungen weniger intensiv auf, bis sich bei Zusatz von 8 mgr. des salzauren Canadin in 20 c.cm. physiologischer Kochsalzlösung zu 20 c.cm. der Blutmischung keine Beeinflussung der Blutkörperchen mehr nachweisen liess.

**Versuch II.** Es wird 1 c.cm. frischen Rinderblutes in 99 c.cm. Aq. destill. gelöst und werden von dieser Lösung 2 Portionen, A und B, in gleich beschaffenen Glaszylin dern untergebracht. Jeder Cylinder enthält 30 c.cm. der Blutlösung.

Zur Portion A werden 10 c.cm. einer 1%-igen Lösung von Canadin. hydrochlor. (= 0,10 gr.) hinzugefügt, zur Portion B 10 c.cm. Aq. destill. Beim Hinzufügen der Canadinlösung zur Portion A wird eine Trübung der Flüssigkeit wahrgenommen. Beide Portionen bleiben 24 Stunden verdeckt stehen.

Nach Ablauf dieser Zeit zeigt die Blutlösung B den normalen rothen Farbenton, am Boden des Cylinders hat sich ein spärlicher flockiger Niederschlag (Globulin) gebildet und weist das spectroskopische Bild die gewöhnlichen Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins auf. In der Portion A finden sich neben dem aus Globulin bestehenden Niederschläge ähnliche Krystalle, wie im vorigen Versuch; die Flüssigkeit ist bräunlich verfärbt und lässt bei spectroskopischer Untersuchung die Absorptionsstreifen für Methämoglobin erkennen. Die Reaction der Flüssigkeit ist neutral.

Bei Wiederholung des Experiments nach Verlauf einiger Tage kam eine 4%-ige Blutlösung in Anwendung. Das Resultat war dasselbe, nur erschien das Methämoglobinspectrum noch viel deutlicher, als beim vorherigen Versuch. Die Reaction der Blutlösung nach Einwirkung des Giftes war auch hier noch neutral. Bis zur sauren Reaction des Blutes kam es in meinen Versuchen nicht.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich zunächst die Thatsache, dass das Canadin. hydrochlor. beim Contact mit normalem Blut extra corpus sich zerstetzt, wobei durch Wechselzersetzung die Base frei wird und die Alcalescenz des Blutes abnimmt. Gleichzeitig findet bei genügender Quantität des Giftes eine Auflösung der rothen Blutkörperchen und eine Umwandlung des Oxyhämoglobin in Methämoglobin statt.

Auf eine durch Canadin im Thierkörper hervorgerufene Veränderung des Blutes komme ich weiter unten noch zurück.

#### Wirkung auf niedere Organismen.

Die Eigenschaft des Canadin, die rothen Blutkörperchen zur Auflösung zu bringen, liess die Vermuthung zu, dass dasselbe auch anderes lebendes Protoplasma und Thiere von niederer Organisation deletär beeinflussen würde. Diese Annahme wurde durch folgende Beobachtungen gestützt:

Amöben aus einem Heninfus wurden sofort bewegungslos und schrumpften zusammen, wenn zum hängenden Tropfen, in dem sie suspendirt waren, eine Spur einer 5%-igen Lösung von Ca-

nadin. sulf. hinzugefügt wurde. — Hundeläuse, die gelegentlich eines Blutdruckversuches zur Beobachtung gelangten, starben sofort wenn sie mit der in Anwendung gelangten 5%-igen Lösung von salzsaurem Canadin in Berührung kamen.

Auch Bandwürmer (*Taenia cucumerina*) und Spulwürmer (*Ascaris mystax*) aus dem Darm einer Katze gingen in einer 1%-igen Lösung des salzsauren Canadin — jene schon in 3, diese in ca. 24 Stunden — im Wärmeschrank zu Grunde, während gleichzeitig aufgestellte Controllwürmer in einer physiologischen Kochsalzlösung mit Zusatz von ein paar Tropfen einer gesättigten Lösung kohlensauren Natrons unter sonst gleichen Verhältnissen noch nach 48 Stunden lebend angetroffen wurden.

#### Wirkung auf quergestreifte Muskulatur.

**Versuch III.** Die beiden Mm. gastrocnemii eines durch Decapitiren frisch getöteten Frosches werden an ihrer Ursprungs- und Insertionsstelle abgelöst und je in einem Schälchen (A und B) mit 60 c.cm. physiologischer Kochsalzlösung untergebracht. Bei Reizung mittelst des faradischen Stromes eines Du-Bois-Reymond'schen Schlittenapparates erweist es sich, dass bei einem Rollenabstand von 160 mm. gerade noch wahrnehmbare Zuckungen an beiden Muskeln hervorgerufen werden können. Nun werden zu Schale B 6 c.cm. einer 1%-igen Lösung von Canadin. hydrochlor. hinzugesetzt, während Schale A zur Controlle unvergiftet bleibt. Von Zeit zu Zeit wird die Erregbarkeit beider Muskeln geprüft.

Datum.	Zeit.	A (Controllschälchen).	B.
17. XI.	11 Uhr 20 Min.	Zuckungen bei 160 mm. R.A.	Zuckungen bei 160 mm. R.A.
	2 " 40 "	" 160 " "	" 150 " "
	6 " 40 "	" 160 " "	" 140 " "
18. XI.	12 " 20 "	Bei 0 mm. R. A. sehr lebhafte Zuckungen.	Bei 0 mm. R. A. lebh. Zuckg., aber schwächer, als bei A.
19. XI.	12 " 20 "	Zuckungen bei 40 mm. R. A.	Bei 0 mm. R. A. noch schwache Zuckungen.

Wie sich schon aus diesem einen Versuche ergiebt, wird die elektrische Erregbarkeit des Muskels durch Canadin nicht oder wenigstens nur in sehr geringem Grade beeinflusst und wurde da-

her, nachdem ein paar ähnliche Experimente dasselbe Resultat geliefert hatten, von weiteren derartigen Versuchen Abstand genommen.

**Wirkung auf das am Williams'schen Apparat befindliche Froschherz.**

Der Apparat ist in nachstehenden Versuchen mit einer Durchströmungsfüssigkeit gespeist, die aus einer Mischung von frischem Rinder- oder Kaninchenblut (Versuch V) mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 4:6 besteht.

In den Tabellen bedeutet T die Zeit, P die Anzahl der in einer Minute erfolgenden Herzcontractionen und Q die Menge des in einer Minute durch den Apparat gepumpten Blutgemisches in Cubikcentimetern ausgedrückt.

**Versuch IV.** Mittelgrosse *Rana fusca*. Dauer des Versuchs: 3 Stunden 25 Minuten.

T.	P.	Q.	B e m e r k u n g e n .
4 Uhr	50 Min.	42	6,0
	52	47	6,0
	55	50	5,5
5	3	47	5,5
	5	47	5,5
	7	47	5,5
8	47	5,5	Zusatz von $\frac{1}{2}$ c.cm. einer 1%igen Lösung von Canadin. hydrochlor. zur Blutmischung = 5 mgr.
10	44	5,0	
12	40	4,5	Systole kürzer, diastol. Füllung stärker.
14	42	4,0	
15	38	5,0	
17	36	5,0	
20	34	5,0	Systole wird kräftiger.
22	32	5,5	
23	31	5,5	
25	31	6,0	
26	31	6,0	Systole sehr energisch, Diastole sehr ergiebig und länger andauernd.
27	31	6,0	
28	31	6,0	
30	31	6,0	
32	31	6,0	
34	30	6,0	
35	31	6,0	

T.	P.	Q.	B e m e r k u n g e n .
5 Uhr	37 Min.	31	6,0
	40	31	6,0
	45	32	5,5
	48	30	6,0
	50	30	6,0
	52	30	6,0
	54	30	6,0
	55	30	6,0
	57	30	5,5
	58	30	5,5
6	"	30	5,5
	2	31	5,0
	3	32	5,0
	5	31	5,5
	7	30	5,0
	8	30	5,0
	10	31	5,0
	12	30	5,0
	13	30	5,0
	15	30	5,0
	16	30	5,0
	17	30	5,0
	20	30	5,0
	22	30	5,0
	23	30	5,0
	24	30	5,0
	25	30	5,0
	28	30	5,5
	30	31	5,5
	32	31	5,5
	33	31	5,5
	35	31	5,5
	40	31	5,5
	45	31	5,5
7	"	31	5,0
	10	31	5,0
	15	31	5,0
	20	31	5,0
	25	33	5,0
	30	33	5,5
	35	33	5,5
	40	33	5,5
	45	33	5,5
	50	33	5,5
8	"	33	5,5
	15	33	5,5

Der Versuch wird abgebrochen.

Nachdem das Herz zur Ruhe gekommen und regelmässig pro Minute bei 47 Pulsen  $5\frac{1}{2}$  Cubikecentimeter Blut durch den Apparat pumpt, wird eine einmalige Dosis von 5 mgr. Canadin. hydrochlor. in 1%-iger Lösung der Durchströmungsflüssigkeit hinzugesetzt, die das Gift mithin in einer Verdünnung von 1:10,000 mit sich führt. Sofort lässt sich eine Wirkung constatiren. Die Zahl der Herzcontraktionen nimmt durch 8 Minuten hindurch stetig ab, bis eine Constantz von 31 Pulsen, also 16 weniger als ursprünglich, erreicht und 3 Stunden lang beibehalten wird. Gleichzeitig mit dem plötzlichen Abfall der Pulsfrequenz sinkt auch die Capacität des Herzens, um sich jedoch gleich darauf wieder bis zur ursprünglichen Höhe zu erheben und diese zeitweilig sogar um ein Geringes zu überschreiten.

Es resultirt also nach einer kleinen Dosis Canadin. hydrochlor. eine bedeutende Verlangsamung des Pulses bei gleichbleibender Arbeitsleistung des Herzens, wobei die Diastole sehr ergiebig und verlängert erscheint aber auch die systolischen Contractionen kräftig erfolgen, so dass während jeder Systole das Herz fast vollständig entleert wird.

### Versuch V. Mittelgrosse Rana fusca.

Dauer des Versuches 2 Stunden 28 Minuten.

T.	P.	Q.	B e m e r k u n g e n .
6 Uhr — Min.	52	2,5	Im Apparat 50 c.em. der normalen Blut-
2 " "	52	2,5	mischung (Kaninchenblut).
3 " "	60	2,5	
5 " "	60	3,0	
7 " "	60	3,0	
12 " "	60	3,0	Zusatz von von 1 c.em. einer 1%-igen Lösung
13 " "	28	2,5	von Canadin. hydrochlor. = 10 mgr.
15 " "	23	2,0	
17 " "	20	1,5	
20 " "	17	1,5	
21 " "	17	1,5	
22 " "	17	1,5	Diastole lang andauernd,
23 " "	15	1,0	Systole kräftig.
25 " "	17	1,0	
27 " "	17	1,0	
29 " "	16	1,0	
30 " "	15	1,0	
32 " "	17	2,0	
35 " "	18	3,0	Diastole lang, Systole sehr kräftig.
36 " "	18	4,0	

T.	P.	Q.	B e m e r k u n g e n .
6 Uhr	37 Min.	19	4,0
	38	17	4,0
	40	12	3,0
	42	13	3,0
	44	14	4,0
	45	12	3,0
	47	12	1,5
	48	12	3,0
7	"	17	3,0
	5	20	3,0
	7	18	2,5
	9	19	2,5
	11	19	2,5
	13	21	2,5
	14	19	2,0
	15	19	2,0
	16	19	2,0
	18	19	2,0
	20	19	2,0
	21	19	2,0
	22	18	1,5
	24	18	1,5
	26	22	1,5
	28	25	1,5
	29	25	1,5
	30	25	1,5
	31	26	1,5
	33	25	1,0
	35	24	1,0
	38	25	1,0
	40	26	1,0
	42	25	1,0
	45	25	1,0
	48	25	1,0
	50	26	1,0
	52	26	1,5
	54	25	1,0
	56	24	1,0
	58	24	1,0
8	"	25	1,0
	5	24	1,0
	10	24	1,0
	12	22	0,8
	14	22	0,5
	16	22	0,5
	18	22	0,2
	20	20	0,2

Systole sehr schwach.

T.	P.	Q.	B e m e r k u n g e n .
8 Uhr 22 Min.	18	0,2	
24 "	14	0,2	
26 "	18	0,2	
28 "	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.

In diesem Versuche wurde die Dosis des Giftes höher gegriffen, indem ein einmaliger Zusatz von 10 mgr. Canadin, hydrochlor. in 1%-iger Lösung zur Anwendung kam. Wie im vorigen Experiment, so erfolgt auch hier sofort eine Verlangsamung der Herzaction, wobei die Arbeitsleistung anfangs sinkt, um sich späterhin aber sogar über das ursprüngliche Niveau zu erheben und längere Zeit auf dieser Höhe zu verharren. Die Diastole ist auch hier ausgiebig und länger andauernd, als normal, aber auch die Systole erscheint kräftig, so dass bei jeder Contraction fast sämmtliches Blut aus dem gefüllten Herzen entleert wird. Bei dauernder Einwirkung des Giftes steigt nun die Pulsfrequenz allmählich wieder an, wobei die Arbeitsleistung successive abnimmt, die systolischen Excursionen schwächer und schwächer werden und das Herz schliesslich in Diastole zum Stillstand gelangt, nachdem kurz vorher wieder eine Verminderung der Pulse eingetreten.

Der folgende

**Versuch VI**, bei welchem ceteris paribus im Ganzen 20 mgr. des salzsäuren Canadin verbraucht wurden, zeigt im Allgemeinen das-selbe Bild.

T.	P.	Q.	B e m e r k u n g e n .
4 Uhr 40 Min.	34	1,5	
42 "	33	1,5	Im Apparat 50 c.em. der normalen Blut-
43 "	32	1,5	mischung.
44 "	33	1,5	
45 "	32	1,5	
46 "	32	1,5	
47 "	33	1,5	
50 "	32	1,5	
51 "	31	1,5	
53 "	30	1,5	
55 "	30	1,5	
57 "	30	1,5	
59 "	30	1,5	

T.	P.	Q.	B e m e r k u n g e n .
5 Uhr — Min.	30	1,5	
1	30	1,5	
3	30	1,5	
5	30	1,5	
12	30	1,5	Zusatz von 10 mgr. Canadin in 1% Lösung.
15	24	2,0	
17	21	2,0	
18	20	2,0	
20	21	2,0	
22	19	2,0	
25	18	2,5	
27	12	1,5	
34	14	2,0	
35	13	2,0	
37	15	1,5	
40	16	1,5	
42	17	0,5	
44	18	0,5	
47	17	0,5	
48	16	0,5	
50	17	0,5	
52	15	unmess- bar	
54	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.

Das Ergebnis dieser Versuche nachmals kurz recapitulirt ist Folgendes: Das Canadin bewirkt am isolirten Froschherzen in kleinen Dosen eine Verlangsamung der Herzaction, wobei die Arbeitsleistung des Herzens eher vermehrt, als vermindert erscheint. Mittelgrossen und grossen Dosen rufen anfangs dieselben Erscheinungen hervor, darauf aber macht sich unter Zunahme der Pulsfrequenz eine verminderte Arbeitsleistung geltend; die bisher kräftigen systolischen Excursionen nehmen an Intensität ab, und schliesslich erfolgt Stillstand des Herzens in schlaffer Diastole.

Es erübrigte nunmehr festzustellen, ob diese Erscheinungen als Folge einer durch das Canadin bewirkten Reizung der im

Herzen befindlichen Hemmungsapparate (letzte Enden des Vagus) anzusprechen sei, oder als Folge einer lähmenden Einwirkung auf Muskulatur und excitomotorische Centra gedeutet werden müsse. Zu diesem Zweck wurde der folgende Versuch angestellt.

**Versuch VII.** Mittelgrosse überwinterte *Rana fusca*.  
Dauer der Versuches 35 Minuten.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
8 Uhr 50 Min.	40	2,5	
52 "	40	2,5	Im Apparat 50 c.c.m. des normalen Blut-
53 "	40	2,5	gemisches.
55 "	40	2,0	
56 "	40	2,0	
57 "	37	2,5	Zusatz von 10 mgrm. Canadin, sulf. in
9 "	—	30	1%iger Lösung.
1 "	30	3,0	
2 "	30	3,5	
3 "	14	3,0	
5 "	15	2,0	Zusatz von 0,30 mgr. Atropin.
6 "	16	2,0	
7 "	16	2,0	
8 "	15	2,0	Zusatz von 0,70 mgr. Atropin.
12 "	15	1,0	
14 "	15	2,0	
15 "	14	2,0	
17 "	12	1,5	
19 "	12	1,5	
20 "	13	2,0	
22 "	12	1,0	
24 "	7	0,5	
25 "	0	0	Stillstand des Herzens in Diastole.

Dieser Versuch beweist, dass die durch Canadin bedingte Verlangsamung der Herzaction nicht auf einer Reizung der letzten Enden des Vagus beruhen kann, da sonst durch Atropin, welches bekanntlich diese Hemmungsapparate lähmt, eine Beschleunigung des Pulses bewirkt

werden müsste. Mithin kann es sich nur um eine Lähmung der Muskulatur und der davon schwer trennbaren excitomotorischen Ganglien des Herzens handeln und muss in Folge dessen das Canadin als ein Herzgift bezeichnet werden.

#### Wirkung auf Frösche.

Um die bei Kaltblütern nach subcutaner Injection von salzaurem Canadin auftretenden Allgemeinerscheinungen zu beobachten wurde eine Reihe von Versuchen an Fröschen angestellt. Zuerst wurde mit kleinen Gaben begonnen, dann allmählich mit der Dosis gesteigert und auf diese Weise festgestellt, nach welcher Menge des Giftes bei einem kräftigen Sommerfrosch der Tod eintritt. Aus der Reihe meiner Versuchsprotokolle seien in Nachstehendem folgende angeführt.

**Versuch VIII.** Einem grossen Frosch wird eine Pravaz'sche Spritze einer  $\frac{1}{8}$ -prozentigen Lösung von Canadin. hydrochlor. = 3,3 mgr. in den Lymphsack des Rückens injicirt. Es erfolgt gar keine Reaction.

**Versuch IX.** Ein mittelgrosser Frosch erhält zwei Spritzen einer  $\frac{1}{2}$ -%-igen Lösung von salzaurem Canadin = 10 mgr. subcutan. Nach 5 Minuten wird das Thier unruhig und macht mehrere lebhafte Sprünge. Die Respiration ist etwas beschleunigt. Diese Symptome dauern etwa 15 Minuten an, worauf das Thier ermattet erscheint, auf den Tisch gestellt jedoch sofort Fluchtversuche macht.

Nach 3 Stunden ist das Thier völlig normal. Der aus der Blase gepresste Harn gibt mit Mayer'schem Reagens keine Reaction.

#### Versuch X. 15./IX. Mittelgrosser Frosch.

- 2 Uhr 35 Min. Injection von  $\frac{1}{2}$  Pravaz'schen Spritzen einer 1 %-igen Lösung von Canadin. hydrochlor. = 15 mgr. in den Lymphsack des Rückens. Unmittelbar nach der Injection 3 Minuten anhaltende, sehr lebhafte Unruhe, darauf plötzliche Ermattung.
- 2 Uhr 40 Min. Der Frosch liegt regungslos da, Respirationsbewegungen schwach und aussetzend. Reaction auf tactile Reize schwach. Säurereflexe erhalten.

- 5 Uhr 5 Min. Der Frosch erbricht röthlich-schleimige Massen, die vorderen Extremitäten erscheinen paretisch.  
16./IX.  
10 Uhr 15 Min. Der Frosch weist keine anormalen Erscheinungen mehr auf.

### Versuche VI. 25./IX.

- 5 Uhr 45 Min. Grosser kräftiger Frosch erhält 10 mgr. Canadin. hydrochlor. in 1 %-iger Lösung subcutan.  
5 Uhr 55 Min. Lebhafte Unruhe, Respiration beschleunigt.  
6 Uhr 40 Min. Frosch scheint ermattet; es treten mehrmals Würgbewegungen auf.  
26./IX.  
10 Uhr Vorm. Frosch scheint noch etwas ermattet. Injection von 20 mgr. Canadin. hydrochlor. in den Rückenlymphsack. Gleich darauf heftige Würgbewegungen.  
11 Uhr 15 Min. Es besteht Parese aller vier Extremitäten, Reflexe herabgesetzt. Respiration kaum wahrnehmbar, bisweilen ganz aussetzend.  
12 Uhr 15 Min. Status idem.  
5 Uhr 30 Min. Status idem.  
27./IX. Die Respiration ist wieder normal.  
Die Parese besteht fort. Reflexe normal.  
28./IX. Restitution.

- ### Versuch VII. Mittelgrosser Frosch (30 grm. Gew.) erhält um
- 10 Uhr 45 Min. 30 mgr. Canadin. hydrochlor. zum Theil gelöst, zum Theil als Emulsion in den Rückenlymphsack injieirt. Sofort darauf grosse Unruhe.  
10 Uhr 50 Min. Frosch scheint ermattet und sitzt ohne einen Fluchtversuch zu machen still da.  
10 Uhr 56 Min. Wiederholte heftige Würgbewegungen, sonst status idem.  
11 Uhr — Min. Mehrere starke Würgbewegungen. Die Respiration stockt. Auf den Rücken gelegt bleibt das Thier ruhig liegen; nach mehrfachen mechanischen Reizen dreht es sich mühsam um und macht einen schwachen Fluchtversuch.  
11 Uhr 10 Min. Es besteht deutliche Parese aller 4 Extremitäten. Die Reflexe sind erhalten.

- 11 Uhr 15 Min. Status idem.  
 11 Uhr 20 Min. Es ist völlige Paralyse eingetreten. Die elektrische Längsleitung ist erhalten, die Querleitung dagegen aufgehoben.  
 11 Uhr 50 Min. Vollständige Paralyse. Respiration sistirt. Auch die elektrische Längsleitung ist aufgehoben. Die Herzaction ist sehr schwach.  
 12 Uhr 20 Min. Status idem.  
 3 Uhr 10 Min. Exitus.

Auf Grund dieser und ähnlicher Versuche bin ich zum Schluss gelangt, dass das Canadin beim Frosch in Dosen bis zu 0,10 grm. pro Kilo keine Allgemeinerscheinungen hervorzurufen vermag. Grössere Gaben, 0,30—0,75 grm. pro Kilo, dagegen bewirken anfangs ein schnell vorübergehendes Reizstadium, in welchem lebhafte Bewegungen ausgeführt werden und die Respiration beschleunigt wird. Hieran schliesst sich ein Stadium der Depression gefolgt von paralytischen Erscheinungen. Gleichzeitig besteht Brechneigung. Die Respiration ist oberflächlich, verlangsamt und sistirt zeitweilig ganz. Die Reflexe sind anfangs erhalten, später herabgesetzt. In späteren Stadien der Vergiftung sind auch die elektrische Quer- und Längsleitung herabgesetzt, um kurz vor dem Exitus ganz zu erlöschen. Die Respiration sistirt vollständig, während das Herz noch einige Zeit lang schwach weiter schlägt und schliesslich erfolgt der Tod unter dem Bilde einer allgemeinen Paralyse.

Die lethale Dosis beträgt etwa 1 Gramm pro Kilo Frosch.

#### **Wirkung des Canadin auf Warmblüter.**

Die Wirkungsweise des Canadin auf Warmblüter nach intravenöser und subcutaner Application sowie nach Einführung des Mittels per Schlundsonde in den Magen wurde an 8 Katzen, 2 Hunden und einem Kaninchen studirt. Gleichzeitig wurden, um die Art und Weise der Ausscheidung des Giftes aus dem Organismus zu bestimmen, bei fast allen Versuchstieren Untersuchungen des Harnes, des Magen- und Darminhaltes sowie der Darmschleimhaut angestellt. Auf die hierbei gewonnenen Resul-

tate komme ich weiter unten in einem besonderen Abschnitt nochmals zu sprechen.

In Anwendung gelangte in etwa der Hälfte der Versuche das salzaure, in der anderen das schwefelsaure Canadin.

a) Versuche mit intravenösen Injectionen.

**Versuch XIII.** 16/IX. Junge, 11 Kilo schwere Hündin.

- 1 Uhr 40 Min. Injection von 20 Spritzen einer auf Bluttemperatur erwärmten 1 %-igen Lösung von Canadin. hydrochlor. = 0,01 grm. pro Kilo in die Vena metatarsa des linken Hinterfusses. Unmittelbar nach der Injection wird Harn entleert. Das Thier sitzt mit gesenktem Kopf zitternd da.
- 2 Uhr 5 Min. Das Thier zeigt keinerlei abnorme Erscheinungen.
- 4 Uhr — Min. Gereichtes Futter wird mit Appetit gefressen, das Thier ist völlig normal und bleibt es.

**Versuch XIV.** 18./IX. Dieselbe Hündin erhält um

- 5 Uhr -- Min. 0,25 grm. Canadin. hydrochlor. in  $\frac{1}{2}$  %-iger Lösung = 0,023 grm. pro Kilo in die Vena metatarsa des rechten Hinterfusses. Puls vor der Injection 100.
- 5 Uhr 15 Min. Das Thier erscheint sehr matt und legt sich schlafen. Puls 106.
- 5 Uhr 30 Min. Puls 96. Hündin schläft.
- 5 Uhr 45 Min. Puls 86. Status idem.
- 6 Uhr — Min. Puls 88. Status idem.
- 7 Uhr — Min. Puls 96. Das Thier ist erwacht und scheint ganz munter.

19./IX.

- 10 Uhr — Min. Das Thier ist völlig normal. Der über Nacht gelassene Harn, sowie der reichlich entleerte Koth werden auf Anwesenheit von Canadin untersucht (siehe weiter unten).

**Versuch XV.** 21/IX. Dieselbe Hündin (Puls 120) erhält um

- 12 Uhr — Min. 0,50 grm. Canadin. hydrochlor. in 1 %-iger Lösung = 0,045 grm. pro Kilo bei Bluttemperatur in die

V. jugular. sin. Während der langsam ausgeführten Injection ist das Thier sehr unruhig.

12 Uhr 15 Min. Hündin ist ganz apathisch und lässt willenlos alles mit sich geschehen. Puls 180. Resp. 30.

12 Uhr 40 Min. Status idem. Puls 124. Resp. 26.

1 Uhr — Min. Status idem. Puls 120. Resp. 24.

3 Uhr — Min. Hündin noch etwas schläfrig, äussert aber schon Theilnahme für ihre Umgebung. Puls 120. Resp. 24.

6 Uhr — Min. Hündin erscheint ganz munter. Puls 120. Resp. 24.

22./IX.

12 Uhr — Min. Hündin völlig gesund, frisst mit Appetit und ist ganz munter. Puls 120. Resp. 24.

Der vom 21./IX. bis 24./IX. gelassene Harn wird regelmässig auf Canadinanwesenheit untersucht, ebenso der vom 22./IX. bis 27./IX. entleerte Koth.

**Versuch XVI.** 28./X. Dieselbe Hündin (Puls 112, Resp. 24) erhält um

5 Uhr — Min. 0,60 grm. Canadin. hydrochlor=0,054 grm. pro Kilo in 1%-iger Lösung bei Körpertemperatur in die V. jugular. dextr. langsam injieirt. Ursprünglich waren, da 0,50 grm. (cf. Vers. XIV) ohne schwere Vergiftungssymptome hervorzurufen vertragen wurden, 1,0 grm. des Mittels zur Injection bestimmt worden, doch wird hiervon abgestanden, da schon bei 0,60 grm. um

5 Uhr 20 Min. Krämpfe auftreten. Das Thier wird abgeschnallt. Hochgradige Dyspnöe, Resp. ca. 200 in der Minute, die Pupillen sind weit.

5 Uhr 23 Min. Status idem. Keine Krämpfe mehr.

5 Uhr 30 Min. Parese aller 4 Extremitäten.

Puls 180, Resp. 160.

5 Uhr 45 Min. Hündin liegt regungslos und völlig schlaff da. Hin und wieder treten leichte convulsivische Zuckungen der Extremitäten auf. Reflexe erhalten.

Puls 160, Resp. 100.

5 Uhr 50 Min. Puls 160, Resp. sistirt plötzlich.

5 Uhr 53 Min. Völlige Paralyse. Puls 80 ganz unregelmässig, Respiration 0. Es wird künstliche Respiration eingeleitet.

6 Uhr — Min. Puls 120. Status idem.

- 6 Uhr 15 Min. Puls 100, Respiration 18 in der Minute, sonst status idem.
- 6 Uhr 20 Min. Status idem, Puls 100 (unregelmässig), Resp. 20.
- 6 Uhr 25 Min. Status idem, Puls 100 (unregelmässig), Resp. 18.
- 6 Uhr 35 Min. Hündin erhebt den Kopf etwas, die Extremitäten sind nicht mehr ganz schlaff. Es tritt Singultus auf. Mehrere tiefe Respirationen. Puls 118, Resp. 20. Gefässer der Conjunctiva bulbi injicirt; Pupillen zeigen keine auffallende Veränderung.
- 6 Uhr 45 Min. Hochgradige Parese der Extremitäten. Dargereichte Milch wird geleckt, aber anscheinend ohne grossen Appetit.
- Puls 174, Resp. 20.
- 7 Uhr — Min. Es besteht noch deutliche Parese aller 4 Extremitäten.
- 29./IX.
- 12 Uhr — Min. Hündin ist ganz munter, die Motilitätsstörungen sind verschwunden.
- 6 Uhr — Min. Es wird reichlich Harn gelassen. Derselbe wird auf Canadinanwesenheit untersucht. Koth ist nicht entleert worden.

**Versuch XVII.** Mittelgrosser Hund. 6500 grm. Gew. Puls 120. Rsp. 20.

- 12 Uhr — Min. Injection von 10 Spritze einer 5%-igen Lösung von Canadin. sulfur. = 0,077 grm. pro Kilo in refracta dosi in die V. jugular. sin. Beendigung der Injektionen um
- 12 Uhr 20 Min. Nach jeder Injection ist das Thier sehr unruhig und schreit. Nach der 6. Spritze stellt sich Salivation ein und wird ziemlich reichlich flüssiger Koth entleert. Nach der 8. Spritze allgemeiner Tremor, das Thier ist sehr unruhig und entleert Harn. Pupillen normal.
- Puls 120, Rsp. beschleunigt.
- 12 Uhr 40 Min. Puls 120. Dyspnöe. Ataktischer Gang, die vorderen Extremitäten werden beim Gehen gekreuzt, die hinteren paretisch. Das Thier geht immer im Kreise herum.
- 12 Uhr 50 Min. Hund sitzt ruhig da, lässt den Kopf hängen und beharrt eine zeitlang in jener Lage, in die er gebracht

wird, darauf aber sucht er sich aus derselben zu befreien.

- 3 Uhr 45 Min. Restitution. Hund erscheint ganz munter, nur sind die Extremitäten noch etwas paretisch. Puls und Resp. normal, ebenso die Pupillen. Behufs einer Blutuntersuchung wird das Thier um  
 3 Uhr 60 Min. theilweise entblutet und darauf durch Chloroform getötet.

**Versuch XVIII.** Grosser Kater, 4000 grm. Puls 200.  
 Rsp. 40.

11 Uhr 22 Min. bis 11 Uhr 25 Min. Injection von 0,40 grm. Canadin. sulf. = 0,10 grm. pro Kilo in die freigelegte V. jugul. sin.

11 Uhr 26 Min. Athmung sistirt, Herzaction ganz unregelmässig und schwach.

11 Uhr 27 Min. Exitus.

Section ergiebt keinerlei Anhaltspunkte für den plötzlichen Tod. Im Herzen und den grossen Arterien flüssiges, sehr dunkles Blut.

**Versuch XIX.** 30./X. Katze von 2020 grm. Gewicht (Puls 200, Resp. 36).

4 Uhr 5 Min. Injection von 0,40 grm. Canadin. hydrochlor. = 0,20 grm. pro Kilo in die Vena jugularis sin.

4 Uhr 10 Min. Puls 150, Resp. 50. Krämpfe; Schaum tritt vor den Mund.

4 Uhr 15 Min. Puls 200, Resp. 50. Puls sehr klein, die Krämpfe sistiren, es tritt Lähmung ein. Die Katze wird vom Brett abgebunden.

4 Uhr 20 Min. Puls 180, Resp. 42. Pupillen weit, vollständige Lähmung der Extremitäten und des Rumpfes. Reflexe etwas erhöht.

4 Uhr 25 Min. Puls 150, Resp. 46. Status idem. Nystagmus.

4 Uhr 30 Min. Puls 150, Resp. 44. Status idem.

4 Uhr 35 Min. Puls 146, Resp. 46. Puls ist wieder kräftig und regelmässig, Nystagmus sehr stark, vollständige Paralyse.

4 Uhr 40 Min. Puls 150, Resp. 48. Status idem.

4 Uhr 45 Min. Puls 150, Resp. 50. Heftiges Erbrechen!

4 Uhr 50 Min. Puls 154, Resp. 56.

4 Uhr 55 Min. Puls 150, Resp. 54. Paralyse fort dauernd; Nystagmus; Pupillen weit.

4 Uhr 60 Min. Puls 146, Resp. 54.

5 Uhr 5 Min. Puls 146, Resp. 56.

5 Uhr 10 Min. Puls 146, Resp. 50.

6 Uhr 10 Min. Puls 150, Resp. 50. Status idem.

6 Uhr 10 Min. Puls 150, Resp. 50. Das Thier liegt regungslos auf der Seite, doch vermag es mit Mühe den Vorderkörper zu heben, während die hinteren Extremitäten ganz gelähmt erscheinen. Nystagmus besteht nicht mehr, dagegen deutliches Zittern des Vorderkörpers, besonders des Kopfes.

7 Uhr 10 Min. Puls 146, Resp. 54. Die Motilitätsstörungen dieselben, Pupillen erscheinen normal.

10 Uhr 10 Min. Puls 154, Resp. 56.

31./X.

10 Uhr Morgens Puls 160, Resp. 52. Die Katze schreit beständig, die Extremitäten sind steif, doch vermag das Thier, auf die Beine gestellt, sich zu halten.

8 Uhr Abends Puls 154, Resp. 50. Motilitätsstörungen im Schwinden begriffen, es besteht noch leichte Parese. Harn ist noch nicht entleert worden. Katze trinkt Milch.

1./XI.

12 Uhr Mittag Puls 150, Resp. 50. Katze erscheint normal. Der über Nacht spärlich gelassene Harn wird untersucht.

**Versuch XX.** Katze von 2000 grm. Gewicht.  
Puls 196, Respiration 36.

10 Uhr 50 Min. Injection von 0,20 grm. Canadin. sulf. in die V. jugular. sin.

10 Uhr 55 Min. Puls 180, Resp. 30.

10 Uhr 57 Min. Injection von 0,20 grm. Canadin. sulf. Im Ganzen 0,20 grm. pro Kilo. Puls 160, Resp. 36 dyspnöisch.

10 Uhr 59 Min. Starke klonisch-tonische Krämpfe. Puls 172, Resp. 30 stark dyspnöisch.

11 Uhr 5 Min. Complete Lähmung, Respiration stockt, gleich darauf Stillstand des Herzens.

Wie aus vorstehenden Versuchen ersichtlich, sind es in erster Linie nervöse Symptome, welche das durch Canadin bedingte Vergiftungsbild beherrschen. Ist die Dosis nicht zu hoch gegriffen (10 mgr. pro Kilo), so sind die objectiv wahrnehmbaren

Erscheinungen auf einen leicht apathischen Zustand beschränkt, der bald nachlässt und von völliger Restitution gefolgt ist.

Bei mittelgrossen Gaben (bis zu 45 mgr. pro Kilo) ist der Zustand schon ein schwererer. Neben hochgradiger Somnolenz und völliger Gleichgiltigkeit für die Umgebung besteht eine kurz andauernde Beschleunigung des Pulses mit nachfolgender mässiger Verlangsamung desselben, während der Respirationstypus keine auffallenden Veränderungen erfährt. Auch diese Symptome schwinden im Laufe einiger Stunden und machen völliger Genesung Platz. Nach Injectionen grosser Dosen gelangt zunächst ein nervöses Reizstadium mit klonisch-tonischen Krämpfen zur Beobachtung mit gleichzeitiger Beschleunigung der Respiration. Diese Symptome schwinden indess bald wieder, um nunmehr cerebralen und spinalen Lähmungserscheinungen Platz zu machen, die sich bei leichteren Graden der Vergiftung in Dyspnoe, schwankendem Gang und im Auftreten eines kataleptiformen Zustandes aussäubern, bei welchem das Thier in jeder Stellung verbarrt, in welche es gebracht wird, ohne einen Versuch zu machen, sich aus derselben zu befreien. Ist die Intoxication eine hochgradige, so zeigen sich complete Lähmungserscheinungen; das Thier liegt wie todt da, die Atmung sistirt und nur das unregelmässig schlagende Herz verräth das noch bestehende Leben. In einem Fall wurde heftiges Erbrechen beobachtet, das wohl nur als centrale Reizung des Brechzentrums gedeutet werden kann, sowie das Auftreten von Nystagmus bei stark erweiterten Pupillen. Selbst diese schweren, nach grossen Dosen (0,06—0,20 grm. pro Kilo) auftretenden Erscheinungen können nach einiger Zeit wieder schwinden und von völliger Restitution gefolgt werden, obgleich sie bisweilen auch schon genügen, um schnellen Tod (cf. Versuch XVIII und XX) eintreten zu lassen. Die Herzaction überdauert hierbei die Respiration.

#### b. Versuche mit subcutanen Injectionen.

**Versuch XXI.** Mittelgrosse Katze von 2000 grm. Gew. erhält im Laufe von 4 Tagen die Gesamtmenge von 0,45 grm. Ca-

nadin. hydrochlor. = 0,225 grm. pro Kilo in refracta dosi subcutan eingespritzt und zwar:

25./IX.

5 Uhr — Min. Nachmittags. Injection von 0,05 grm. in 1%-iger Lösung unter die Haut des Rückens. Es erfolgt keine wahrnehmbare Reaction.

26./IX.

5 Uhr — Min. Nachmittags. Injection von 0,08 grm. in 1%-iger Lösung unter die Haut des Rückens. Keine Reaction.

27./IX.

5 Uhr 45 Min. Nachmittags. Injection von 0,12 grm. in 1%-iger Lösung. Keine Reaction.

28./IX.

5 Uhr 30 Min. Nachmittags. Injection von 0,20 grm. in 1%-iger Lösung.

6 Uhr 30 Min. Katze scheint ermattet und sitzt mit gesenktem Kopf regungslos da. Aus dem Käfig genommen und mit den Vorderpfoten an die Wand gestützt verharrt sie regungslos in dieser Stellung. Durch längeres Stossen und Schieben zum Gehen bewegt, erweist es sich, dass die Motilität im Allgemeinen erhalten ist, nur erscheinen alle Bewegungen etwas schleppend und werden anscheinend mit grosser Unlust ausgeführt. Puls, Respiration, Reflexe, Pupillen zeigen nichts Abnormes.

29./IX.

10 Uhr — Min. Vormittags. Das Thier erscheint völlig normal. — Der während der Dauer des Versuches gelassene Harn wird auf Anwesenheit von Canadin untersucht.

Bei der Section des 10 Tage später an Sepsis zu Grunde gegangenen Thieres erweist es sich, dass an den Injectionsstellen das Gewebe durch Einlagerung des ausgefallenen Canadin in weitem Umkreise gelblich verfärbt ist und somit nur ein geringes Quantum des eingespritzten salzauren Salzes zur Resorption gelangt sein konnte.

**Versuch XXII.** 7./XII. Kater von 3100 grm. Gewicht. Puls 200. Resp. 38.

11 Uhr 45 Min. Injection von 0,30 grm. Canadin. sulfur. = 0,10 grm. pro Kilo subcutan.

11 Uhr 50 Min. Puls 152 Resp. 32 Motilität normal

12 " 5 " 152 " 28.

12 " 15 " 144 " 60. Dyspnöe. Kater schreit und sitzt

regungslos da, kann aber durch Schieben dahin gebracht werden zu gehen, wobei es sich erweist, dass die Motilität normal ist.

12 Uhr 25 Min. Puls 140 Resp. 34. Das Thier liegt ruhig da und macht einen sehr erschöpften Eindruck. Motilitätsstörungen sind nicht vorhanden, die Pupillen reagiren normal und zeigen nichts Abnormes.

12 Uhr 40 Min. Puls 152 Resp. 22. Status idem. Es wird Harn entleert.

8./XII. Der Kater hat etwas Milch getrunken und scheint normal.

11 Uhr 5 Min. Puls 130 Resp. 30.

11 " 20 " Injection von 0,60 grm. Canadin. sulfur. subcutan  
= 0,20 grm. pro Kilo.

11 " 25 " Puls 132 Resp. 30.

11 " 30 " " 130 " 36.

11 " 35 " " 124 " 38.

11 " 40 " " 120 " 30.

11 " 45 " " 116 " 26.

11 " 50 " " 124 " 28.

Es besteht leichtes Zittern und grosse Abgeschlagenheit. Motilitätsstörungen und Pupillenerscheinungen fehlen.

11 Uhr 55 Min. Puls 124 Resp. 32.

12 " — " " 120 " 30.

12 " 5 " " 124 " 22.

12 " 10 " " 120 " 22.

12 " 15 " " 120 " 22.

12 " 30 " " 120 " 24.

1 " — " " 136 " 20.

Die Abgeschlagenheit dauert fort. Es ist mehrmals Harn entleert worden. Den Tag über sitzt das Thier ruhig in seinem Käfig.

9./XII.

10 Uhr 26 Min. Puls 124 Resp. 26. Injection von 0,60 grm. Canadin. sulfur. subcutan = 0,20 grm. pro Kilo.

10 Uhr 45 Min. Puls 132 Resp. 26.

Das Thier macht einen sehr ermüdeten Eindruck. Motilitätsstörungen und Pupillenerscheinungen fehlen.

11 Uhr — Min. Puls 124 Resp. 26. Es wird Harn entleert.

11 " 30 " " 124 " 28.

12 " 30 " " 124 " 26.

1 " 30 " " 120 " 32.

Im Laufe des Tages wird keine Nahrung aufgenommen, das Thier sitzt regungslos in seinem Käfig, reagirt aber auf äussere Reize, wobei die Motilität sich als normal erweist.

## 11./XII.

1 Uhr 40 Min. Puls 176 Resp. 30.

1 „ 45 „ Injection von 1,0 grm. Canadin. sulfur. subtutan (= 0,30 grm. pro Kilo.)

1 „ 50 „ Puls 144 Resp. 15.

1 „ 55 „ „ 148 „ 11.

Es wird Harn und dünnflüssiger Koth entleert.

2 „ — „ Puls 142 Resp. 14.

2 „ 5 „ „ 176 „ 16.

Es wird wiederholt dünner Koth entleert. Kater sitzt regungslos da, die Zunge ist zwischen die Zähne geklemmt, die Pupillen reagiren normal.

## 2 Uhr 15 Min.

Kater befindet sich in einem kataleptiformen Zustande. Er verharrt längere Zeit in jeder Stellung, in die er gebracht wird. Nach energischen Reizen (Schütteln, Schieben etc.) werden willkürliche Bewegungen ausgeführt, die erkennen lassen, dass die Motilität erhalten ist. Die Pupillen sind normal. Eine Zeit lang sich selbst überlassen, sinkt das Thier in den apathischen Zustand zurück und verharrt nun wiederum regungslos in jeder Lage, in die es gebracht wird, wobei die Augen geöffnet bleiben.

## 3 Uhr 30 Min.

Puls 134. Resp. 26. Der kataleptiforme Zustand besteht nicht mehr, dagegen grosse Ermüdung. Dargebrachte Milch bleibt unberührt.

## 12./XII.

Mittags: Puls 152. Resp. 11. Die Inspiration ist sehnarchend und erschwert, wobei die Intercostalräume eingezogen werden. Das Thier macht einen schwerkranken Eindruck. Beim Versuch, das regungslos dasitzende Thier durch Weiterschieben zum Gehen zu veranlassen, wird reichlich dünnflüssiger, dunkelgelb gefärbter Koth entleert. Die Reflexe sind erhalten, dagegen reagirt das Thier auf Nadelstiche, Kneifen des Schwanzes und dergl. gar nicht, so dass es den Anschein hat, als wäre die Sensibilität sehr herabgesetzt. Die Motilität ist erhalten, doch sind die Bewegungen träge und schleppend, wobei es auffällt, dass namentlich die hinteren

Extremitäten nachgezogen werden. Mit den Vorderpfoten an ein Brett gehängt verbleibt das Thier längere Zeit in dieser Lage, aus der es sich erst nach längerer Zeit langsam und träge zu befreien sucht. Dargebotene Milch wird geleckt, aber anscheinend ohne grossen Appetit. Die Pupillen reagiren normal.

13./XII. Puls 150. Resp. 13. Die Respiration ist schnarchend, die Nase secernirt stark, die Augen sind verklebt und entzündet. Das Thier macht einen schwerkranken Eindruck. Am Abend exitus lethalis.

14./XII. Section. Der Darm ist contrahirt, zeigt aber sonst keine auffallenden Veränderungen. Auch der Befund am Herzen, den Lungen und der Leber ist ein negativer. Die Nieren sind von normaler Grösse und zeigen makroskopisch keine Abnormitäten. Im Nierenbecken findet sich beiderseits eine Anzahl sandkorn-grosser gelber Concremente. Dieselben sind in verdünnter Schwefelsäure nicht löslich. Behufs mikroskopischer Untersuchung werden die Nieren in Aleoh. absol. gehärtet.

**Versuch XXII.** 7./XI. Katze von 2100 grm. Gewicht, Resp. 30, erhält um 3 Uhr 20 Minuten 1,0 grm. Canadin. sulfur. subcutan = 0,47 grm. pro Kilo.

3 Uhr 30 Min. Resp. 32. Katze sitzt ruhig da mit gesenktem Kopf. Augen geschlossen.

3 Uhr 40 Min. Resp. 26. Katze befindet sich im kataleptiformen Zustande, sie verharrt in jeder Lage, in die sie gebracht wird, soweit eine solche sie nicht aus dem Gleichgewicht bringt. Pupillen reagiren nur träge; sie sind weit. Es besteht Durchfall.

4 Uhr 40 Min. Resp. 30. Status idem.

5 Uhr --- Min. Resp. 28. Symptome stark im Schwinden begriffen.

8./XI.

10 Uhr Vormittag. Katze normal.

Wie bei intravenöser Application, so treten den eben angeführten Versuchsprotocollen zu Folge auch nach subcutanen Injectionen von Canadin hauptsächlich nervöse und zwar cerebrale Erscheinungen zu Tage, nur sind hier sehr viel grössere Dosen erforderlich, da das Canadinsalz durch die Alkalescenz des Ge-

webes zum grossen Theil gefällt wird und daher nur in geringer Menge zur Resorption gelangt. Als auffälligste Symptome machen sich auch hier der kataleptiforme Zustand und eine Erschwerung der Respiration geltend, während die Motilitätsstörungen weniger ausgesprochen erscheinen. Nebenbei besteht Durchfall, der wohl auf die durch das Mittel bedingte Erhöhung der Darmperistaltik bezogen werden muss, auf welche ich später noch zurückkomme. Ausgesprochene Pupillenerscheinungen und Erbrechen konnten nach subcutanen Injectionen nicht beobachtet werden.

c. Versuche mit Application des Canadin mittelst der Schlundsonde.

**Versuch XXIV.** 23./IX. Junges Kaninchen von 1000 grm. Gewicht.

12 Uhr Vormittags. Kaninchen hat 24 Stunden gehungert und erhält darauf 0,30 grm. Canadin. hydrochlor. in 60 c.em. Wasser gelöst mittelst der Schlundsonde in den Magen. Das Thier bleibt gesund, erhält am Abend Brod und Gerste, die es mit Appetit frisst.

24./IX. Der in 24 Stunden gelassene Harn ist klar, frei von Eiweiss und reagirt neutral.

12 Uhr Vormittags. Kaninchen erhält wieder 0,30 grm. Canadin. hydrochlor. in 60 c.em. Wasser gelöst in den Magen. Es erfolgt im Laufe des Tages keine nennenswerthe Reaction. Harn wird nicht gewonnen.

25./IX.

12 Uhr Vormittags. Application von 0,30 grm. Canadin. hydrochlor. in 60 c.em. Wasser gelöst in den Magen. Keinerlei Erscheinungen.

**Versuch XXV.** 17./XII. Katze von 2000 grm. Gew.

10 Uhr 15 Min. Application von 1,0 grm. Canadin. sulfur. per Schlundsonde.

10 Uhr 45 Min. Katze sitzt ruhig da und schreit. Puls 200, Resp. normal.

11 Uhr 15 Min. Puls 208, Resp. 26. Kataleptiformer Zustand.

11 Uhr 45 Min. Status idem. Es wird dünnflüssiger Koth entleert.

12 Uhr 45 Min. Status idem.

18./XII. Katze sehr ermattet. Es besteht leichte Parese der Extremitäten und Durchfall.

19./XII. Restitution.

**Versuch XXVI.** 2./II. Mittelgrosser Kater, 2700 grm. Gew., erhält per Schlundsonde um

9 Uhr 5 Min. 1,0 grm. Canadin. sulfur. = 0,40 grm. pro Kilo.

9 Uhr 15 Min. Das Thier schreit und ist sehr unruhig.

9 Uhr 30 Min. Kater ist plötzlich ruhig geworden und sitzt mit gesenktem Kopf da. Gereizt schreit er wieder einige Minuten, um alsdann aufs Neue in einen apathischen Zustand zu versinken.

10 Uhr --- Min. Kataleptiformer Zustand. Das Thier verharrt in den unbequemsten Lagen, in die es gebracht wird, ohne einen Versuch zu machen, sich aus denselben zu befreien. Respiration normal, Puls 176. Pupillen normal. Es erfolgt keine Reaction auf Nadelstiche, Kneifen des Schwanzes etc. Sehnenreflexe erhalten.

11 Uhr 30 Min. Status idem. Puls 180, Pupillen normal.

4 Uhr --- Min. Status idem. Puls 175, Resp. 26. Harn ist den Tag über nicht entleert worden, dagegen besteht Durchfall.

3./II.

12 Uhr 5 Min. Das Thier schreit wieder viel, die völlige Apathie ist geschwunden. Es besteht aber hochgradige Parese der Extremitäten, namentlich der vorderen, die, wenn man durch Nachschieben das Thier zu einem Gehversuch ermuntert, zur Seite ausweichen. Pupillen normal, ebenso die Reflexe und die Sensibilität. Puls 166, Resp. normal 26. Es besteht heftiger Durchfall.

4 Uhr 10 Min. Der Allgemeinzustand ist ein besserer, das Thier vermag mühsam zu gehen, wobei aber noch deutliche Ataxie, besonders der vorderen Extremitäten, besteht, während die hinteren, sobald sie vom Boden erhoben werden, sich in klonischen Zuckungen nach hinten strecken. Dieselbe Erscheinung tritt auf, wenn man das Thier aufhebt. Während bisher standhaft jede Nahrung verweigert wurde, trinkt der Kater jetzt Milch anscheinend mit Appetit.

Puls 175, Resp. 30.

**Versuch XXVII.** 11./II. Derselbe Kater wie im vorigen Versuch erhält um 3 Uhr Nachmittags 1,30 grm. Canadin. hydrochlor. = 0,5 grm. pro Kilo zum Theil gelöst, zum Theil in Emulsion per Schlundsonde in den Magen.

4 Uhr — Min. Nachmittags. Das Thier schreit unaufhörlich und sitzt zusammengekauert im Käfig; es besteht Salivation. Der Kopf ist tief gesenkt. Puls 176, Respiration etwas dyspnöisch.

8 Uhr 10 Min. Abends. Der Kater liegt regungslos da, es scheint völlige Lähmung zu bestehen, dabei wird dünnflüssiger Koth entleert. Resp. hochgradig dyspnöisch. Puls 150. Pupillen normal.

12./II.

10 Uhr — Min. Es besteht nur noch Parese, besonders der vorderen Extremitäten, daneben Durchfall. Puls 180, Respiration, Reflexe, Pupillen normal. Dargereichte Milch wird geleckt, Harn ist gar nicht entleert worden.

Nach Einführung des Canadin in den Magen machen sich obigen Versuchen zufolge im Allgemeinen dieselben Erscheinungen geltend, wie nach intravenöser und subcutaner Injection, nur fehlen hier die Darmsymptome nie und treten regelmässig heftige Diarrhöen auf. Was die Dosis bei Application per os anbetrifft, so muss dieselbe ungefähr ebenso hoch gegriffen werden, wie bei subcutaner Anwendung, um die Vergiftungerscheinungen in gleicher Intensität hervorzurufen.

Auf Grund der Thatssachen, die sich aus vorstehender Versuchsreihe ergeben und die durch ähnliche Experimente, welche ich der Kürze wegen nicht weiter anführen will, bestätigt wurden, lässt sich über die Allgemeinwirkung der Canadinsalze auf Warmblüter kurz Folgendes aussagen:

Die Canadinsalze beeinflussen in erster Linie das Centralnervensystem und bewirken nach einem kurz andauernden Reizstadium, welches durch grosse Aufregung, tonisch-klonische Krämpfe (bei intravenöser Application) und Dyspnöe charakterisiert ist, so-

wohl cerebrale, als auch spinale Lähmungserscheinungen, letztere namentlich in vorderückteren Stadien der Vergiftung nach Einverleibung grosser Dosen des Giftes.

Als Folge einer derartigen Einwirkung muss die sich schon nach relativ kleinen Gaben bemerkbar machende Niedergeschlagenheit der Versuchsthiere angesprochen werden, sowie die nach grösseren Dosen auftretende Somnolenz, der kataleptiforme Zustand und die motorischen Störungen, welche von leichter Ataxie, insbesondere der vorderen Extremitäten, alle Uebergänge bis zur völligen Paralyse erkennen lassen. Das Canadin ist also ein Nervengift.

Auch auf den Magen-Darmkanal üben die Canadinsalze eine Wirkung aus, indem sie namentlich nach Eingabe per os heftige Diarrhöen hervorrufen, welche wohl als Folge einer erhöhten Darmperistaltik, wie weiter unten noch gezeigt werden soll, aufzufassen sind. In einem Fall (Versuch XIX) wurde auch Erbrechen beobachtet. Eine charakteristische Wirkung auf das Herz konnte in diesen Versuchen nicht constatirt werden. Der Tod erfolgt durch Respirationslähmung, wobei das Herz noch kurze Zeit schwach weiterschlägt. Die tödtliche Dosis für die Katze beträgt bei intravenöser Application circa 0,20—0,25 grm. pro Kilo, während bei Einverleibung per os oder bei subcutaner Injection die Dosis etwa 4 Mal höher gegriffen werden müsste, um den Exitus herbeizuführen.

#### Wirkung auf den Blutdruck.

**Versuch XXVIII.** Grosser Kater, Gew. 3400 grm. Die V. jugular. sin. ist freigelegt und nimmt die Injectionscanüle auf. Die Art. carotis dextr. ist mit dem Quecksilber-Manometer in Verbindung. Tracheotomie. Curaresirung. Künstliche Respiration.

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
11 Uhr 5 Min.	156—161		
8 "	152—162	164	
9 "	150—155	168	
10 "	149—154	164	
11 "	147—151		
12 "	147—154	164	
13 "	146—161		
14 "	177—181		
16 "	154—156	164	Injection I. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor. = 0,003 pro Kilo.
20 "	142—145		
21 "	128—139	168	10 mgr. Curare.
22 "	129—134		
23 "	122—134	172	
24 "	130—140	176	Injection II. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
25 "	133—144	172	
26 "	135—146	176	Injection III. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
27 "	126—142	164	
28 "	134—148	160	Injection IV. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
29 "	132—147	164	
30 "	128—142		Injection V. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
31 "	130—144	172	Injection VI. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
32 "	143—152		
33 "	136—144		Injection VII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
34 "	139—153	176	
35 "	140—151		
36 "	142—154	172	Injection VIII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
37 "	138—152	180	
38 "	139—150		
39 "	137—149	176	Injection IX. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
40 "	139—152		
41 "	140—154	176	Injection X. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
42 "	141—154	172	
43 "	144—157	172	Injection XI. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
44 "	140—154	176	

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
11 Uhr 45	138—152		Injection XII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
46 "	138—151	172	
47 "	138—152	168	
48 "	139—153	172	Injection XIII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
49 "	133—149	176	
50 "	134—148		Injection XIV. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
51 "	132—146	168	
52 "	134—146		Injection XV. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
53 "	129—141		Injection XVI. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
54 "	170—173	168	Zuckungen, Curarewirkung lässt nach.
55 "	142—157	160	Injection XVII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
56 "	141—153	176	
57 "	136—148		Injection XVIII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
58 "	135—144	172	Injection XIX. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
59 "	126—142	168	Injection XX. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
12 Uhr —	126—144	172	Injection XXI. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
1 "	127—149		
2 "	124—144		Injection XXII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
3 "	147—162		
4 "	139—157	164	Leichte Unruhe.
5 "	136—148		
6 "	124—142	168	Injection XXIII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
7 "	126—144	164	Injection XXIV. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
8 "	119—135		
9 "	134—143		Injection XXV. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
10 "	125—143		
11 "	129—149	164	Injection XXVI. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
12 "	126—148	168	
13 "	140—157	160	Injection XXVII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
14 "	139—156		

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
12 Uhr 15 Min.	136—148		
16 "	123—141	164	Injection XXVIII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
17 "	134—146		
18 "	132—140		
19 "	137—146	164	Injection XXIX. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
20 "	145—153		Injection XXX. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
21 "	144—160		
23 "	149—158		Unruhe. Es wird nacheuraresirt.
24 "	142—161		
25 "	147—162	160	Injection XXXI. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
26 "	149—161	160	
27 "	155—165		
28 "	142—157		
29 "	149—164		Injection XXXII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
30 "	139—156	168	Injection XXXIII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
31 "	149—161		
32 "	149—165	164	Injection XXXIV. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
33 "	148—159		Injection XXXV. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
35 "	151—162		
36 "	146—160	152	Injection XXXVI. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
37 "	141—153		
38 "	137—151		
39 "	142—158		Injection XXXVII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
40 "	142—156		Injection XXXVIII. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
41 "	142—156	144	Injection XXXIX. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
42 "	144—156	148	Injection XL. 0,01 grm. Canadin. hydrochlor.
43 "	150—164		
44 "	143—155		
45 "	142—156		
46 "	149—161	144	
47 "	141—153	140	
48 "	141—153		
49 "	144—156	140	
50 "	139—150		

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
12 Uhr 51 Min.	139—151		
55 "	136—145		
56 "	140—151	136	
57 "	141—150		
58 "	138—148		Es treten Zuckungen auf, die mit einigen Intervallen bis zum Schluss des Versuches andauern.
59 "	136—148		
1 " —	135—145		
2 "	128—138		
3 "	150—156	144	
4 "	138—147		
5 "	132—142		
6 "	135—142	144	
7 "	131—138		
8 "	131—141		
9 "	130—136		
10 "	127—135		
11 "	129—136		
12 "	131—141		
13 "	134—141	140	
14 "	138—150		
15 "	137—147		
16 "	134—146		
17 "	132—145	136	
18 "	133—150		
19 "	132—145		
20 "	133—145		
21 "	130—145		
22 "	130—150		
23 "	127—146		
24 "	122—145	120	
25 "	133—152		
26 "	133—150		
27 "	130—149	120	
28 "	133—148		Zuckungen werden sehr häufig.
29 "	128—143		
30 "	142—153		
31 "	133—150		Circa 10 Zuckungen in der Minute.
32 "	133—148		
33 "	136—152		
34 "	132—148		
35 "	138—152		
36 "	138—151		
37 "	138—152		
38 "	142—151		
40 "	146—152		Spontane Athmung tritt ein, der Kater wird abgeschnallt und der Versuch eingestellt.

**Versuch XXIX.** Grosser Kater, Gew. 3500 grm. Die V. jugul. sin. ist freigelegt und nimmt die Injectionscanüle auf. Die Art. carotis dextr. ist mit dem Quecksilber-Manometer in Verbindung. Das Thier wird nicht curaresirt.

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
10 Uhr 40 Min.			
41	140—160	120	
42	130—150	128	
43	135—155	144	
44	135—155	124	
45	160—180	176	Injection I. 0,02 grm. Canadin. sulfur.
46	180—190	176	== 0,006 grm. pro Kilo. Bei der
47	180—190	176	Injection grosse Unruhe.
48	180—200	176	
49	160—175	144	
50	100—170	144	
51	145—160	124	
52	140—160	128	
53	140—150	128	
54	140—150	132	
55	130—140	180	Injection II. 0,02 grm. Canadin. sulfur.
56	155—160	124	(== 0,012 grm. pro Kilo.) Das
57	140—150	132	Thier ist ganz ruhig.
58	140—154	140	
59	140—150	140	
11 "	135—145	124	Injection III. 0,02 grm. Canadin.
1	125—155	180	sulfur. (== 0,018 grm. pro Kilo).
2	140—160	176	
3	150—165	144	
4	146—154	120	
5	140—150	124	
6	140—160	124	
7	140—160	124	
8	120—140	156	Injection IV. 0,02 grm. Canadin.
9	130—140	120	sulfur. (== 0,024 grm. pro Kilo).
10	145—155	124	
11	135—150	142	
12	144—155	128	
13	140—150	128	

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	B e m e r k u n g e n.
11 Uhr 14	140—150	140	Injection V. 0,01 grm. Canadin. sulfur.
15	125—140	140	(= 0,053 grm. pro Kilo).
16	130—140	128	
17	140—150		
18	150—154	132	Die Canüle verstopft sich, daher wird der Versuch abgebrochen.

**Versuch XXX.** Grosser Kater, Gew. 3600 grm. Die V. jugular. sin. ist freigelegt und nimmt die Injectionscanüle auf. Die Art. carotis dextr. ist mit dem Quecksilber-Monometer verbunden. Keine Curaresirung. Blutdruck und Puls werden 12 Minuten lang beobachtet und wird darauf, da sich dieselben als constant erwiesen, mit den Injectionen begonnen.

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	B e m e r k u n g e n.
11 Uhr 20 Min. bis	148—170	180	Injection I. 0,01 grm. Canadin. sulfur.
11 Uhr 32 Min. 33	220—224	172	
34	216—230	176	
35	200—210		
36	180—190	176	Der rechte Vagus wird elektrisch ge- reizt und erweist sich als erregbar.
38	180—190		
39	170—180		
40	170—180		
41	170		
42	170—180	176	
43	170—180	176	
44	168—175	175	Injection II. 0,01 grm. Canadin. sulfur.
45	176—183		
46	170—180		
47	180	180	
48	180—190	176	
49	175—180	176	
50	170—180		Injection III. 0,02 grm. Canadin. sulfur.
51	180—195	200	
52			Vagus erregbar, aber weniger als zu Anfang.
55	180—190	176	
56	180—190		

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
11 Uhr 57 Min.	180—190		
58 "	190		
59 "	170—180	180	
12 "	173—190	200	Injection IV. 0,05 grm. Canadin. sulfur.
1 "	190—200		
2 "	200		
3 "	180—190	184	
5 "	180—190	200	Pulswelle hoch und kräftig.
6 "	180		
7 "	170—180		
8 "	170—180	188	
9 "	170—180	188	
10 "	180		
11 "	200—210	220	Injection V. 0,05 grm. Canadin. sulfur.
12 "	200—220	200	
13 "	170—195	176	
14 "	180	176	Respiration verlangsamt.
51 "	180—190		
16 "	190	180	
17 "	170—200	200	
18 "	170—200	200	Injection VI. 0,05 grm. Canadin. sulfur.
19 "	170—190		
20 "			Vagus erregbar wie um 11 Uhr 52.
25 "	180	168	
26 "	180—190	168	
30 "	180—190	160	
31 "	180—200		
32 "	200—220	176	
33 "	180—207	152	
34 "	175—200		
35 "	180—200		
36 "	180—190	148	
37 "	180		
38 "	180	148	
39 "	172—184		Injection VII. 0,10 grm. Canadin. sulf.
40 "	200—220	148	Starke Salivation und Epistaxis.
41 "	200		Leichte Convulsionen.
42 "	190—200	148	
43 "	205—215	160	Injection IX. 0,10 grm. Canadin. sulfur.
45 "	220—230	160	
47 "	200		

Zeit.	Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
12 Uhr 48 Min.	120—140		Injection X. 0,10 grm. Canadin. sulfur.
49 "	170—185	160	
50 "	200	148	Pulsus bigeminus und Arythmie. Die Pupillen sind eng, es besteht Nystagmus. Das Thier reagiert nicht mehr auf äussere, schmerzerzeugende Reize, die Reflexe sind erhalten. Der Vagus ist nur schwach erregbar.
57 "	180—200	160	
58 "	180	160	
59 "	180	160	
1 " — Min.	180	152	
5 "	180	152	
6 "	130—140		Injection XI. 0,10 grm. Canadin. sulfur.
7 "	140—150	180	
8 "	160—170		
9 "	180		
10 "	130—140		Injection XII. 0,10 grm. Canadin. sulfur.
11 "	160—170	152	
12 "	170—180	152	Die Respiration ist sehr verlangsamt (6 in der Minute).

Die Canüle verstopft sich durch Blutgerinnsel, daher wird der Versuch abgebrochen. Das Thier wird vernäht und abgeschnallt. Es besteht complete Lähmung. Status wie um 12 Uhr 50 Min., nur der Nystagmus fehlt. Am folgenden Morgen um 8 Uhr wird das Thier tot im Käfig gefunden.

Im ersten der vorstehenden Versuche gelangten im Ganzen 0,12 grm. des salzsäuren, im zweiten und dritten 0,05 resp. 0,20 grm. des schwefelsäuren Salzes pro Kilo in refracta dosi zur Injection, ohne dass sich, wie ein Blick auf die Versuchsprotocolle lehrt, eine merkliche Veränderung des arteriellen Druckes nachweisen liess. Zwar machte sich im Versuch XXVIII nach der ersten und siebenten Injection, sowie nach einzelnen Injectionen in den folgenden Versuchen, eine nicht unbedeutende Erhöhung des Blutdruckes bemerkbar, doch muss diese jedesmal auf die gleichzeitig bestehende Unruhe des Versuchsthiereos zurückgeführt werden, da sie stets schnell wieder schwand und nicht eintrat, wenn das Thier während der Einspritzung in völliger Ruhe verharzte. Aus dieser Thatsache muss geschlossen werden, dass das Canadin auf den Blutdruck keinen Einfluss ausübt.

Was die Herzaktion anbetrifft, so kam im ersten Versuch bei Anwendung des salzauren Salzes am curaresirten Thier keine auffallende Veränderung in der Frequenz zur Beobachtung, während bei den uncuraresirten Thieren der beiden folgenden Versuche sich nach den meisten Injectionen eine schnell vorübergehende Pulsbeschleunigung zeigte. Nach Einverleibung grosser Dosen nahm die Zahl der Herzcontractionen ab und gleichzeitig stellte sich Pulsus bigeminus und Arythmie des Pulses ein. Aehnliche Verhältnisse machten sich auch in anderen Versuchen, bei denen der Puls regelmässig controllirt wurde, geltend, indess waren dieselben stets so wechselnder Natur, dass es nicht möglich erschien, einen bestimmten Typus für die durch Canadin bei Warmblütern hervorgerufene Pulsveränderung zu ermitteln, vielmehr kann dieselbe nur als ganz unregelmässig bezeichnet werden.

#### Wirkung auf den Darm.

**Versuch XXXI.** Grosse Katze. Gew. 3850 grm. Tracheotomie. Curaresirung. Künstliche Respiration.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen
11 Uhr — Min.	200	Eröffnung der Bauchhöhle im Wärmekasten. Der Darm wird der Adspection zugänglich gemacht, ebenso die Milz und ein Horn des Uterus. Während 20 Minuten treten keinerlei Veränderungen an den genannten Organen auf.
20 "	200	Injection von 1 mgr. Canadin. sulfur. Keine Veränderung.
25 "		Injection von 5 mgr. Canadin. sulfur.
27 "		Die Gefässer des Darms und Mesenteriums sind stärker injizirt.
30 "	200	Status idem.
35 "	200	Injection von 5 mgr. Canadin. sulfur. Status idem.
40 "		In einer Darmschlinge tritt schwache Peristaltik auf, die nach 2 Minuten schwindet. Der Darm ist stärker geröthet, die Gefässer deutlich erweitert.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
11 Uhr 45 Min.	200	Schwache peristaltische Bewegungen im Dickdarm. Sonst status idem.
50 "	200	Injection von 10 mgr. Canadin. sulfur.
51 "		Deutliche peristaltische Bewegungen in mehreren Dünndarmschlingen; dieselben dauern in gleicher Intensität ca. 9 Min. fort, worauf sie schwächer werden.
55 "	200	Status idem.
12 "	200	Darmbewegungen kaum mehr wahrnehmbar. Injection von 10 mgr. Canadin. sulfur.
1 " schwach	160	Sofort nach der Injection starke peristaltische Bewegungen, dazwischen auch einige antiperistaltische.
5 "	160	Status idem. Es treten einige Zuckungen auf, in Folge dessen wird nacheuraresirt.
8 "		Status idem.
10 "	200	Injection von 0,10 grm. Canadin. sulfur. Sofort lebhafte Peristaltik und Antiperistaltik. Der Darm ist stark contrahirt und erscheint plötzlich ganz blass. Die sichtbaren Gefäße contrahirt.
15 "	192	Die Darmbewegungen sistiren. Der Darm stark contrahirt und blass. Die Milz sieht oberflächlich geranzelt aus und erweist sich im Vergleich zu einer im normalen Zustande vorgenommenen Messung als deutlich verkleinert.
20 "	192	Status idem.
25 "	192	Status idem.
30 "	192	Schwache peristaltische Bewegungen bei stark contrahiertem und blass erscheinendem Darm. Am Uterus keine Veränderungen.
35 "	192	Status idem.
40 "		Injection von 0,10 grm. Canadin. sulfur.
12 " 12 "		Sofort nach der Injection röthet sich der bisher blassen Darm wieder und gleichzeitig tritt sehr starke Peristaltik und Antiperistaltik ein, wobei die Darmschlingen sich hoch aufrichten u. durcheinander zu wogen scheinen. Nach $\frac{1}{2}$ Min. schwindet die Hyperämie wieder und macht einer Anämie Platz, wobei die Darmbewegungen jedoch fortduern. Die Milz ist stark geschrumpft.
45 "	180	Die Darmbewegungen sind schwächer geworden und treten nur in Intervallen von ca. $\frac{1}{2}$ Min.

Zeit.	Puls.	B e m e r k u n g e n .
12 Uhr 50 Min.	180	auf. Dazwischen völlige Ruhe. Das Darmrohr ist blass und stark contrahirt.
55 "	180	Status idem.
56 "	110	Status idem.
58 "	172	Injection von 0,10 grm. Canadin. sulfur. Sofort nach der Injection dieselben Erscheinungen wie nach der vorigen Injection.
59 "	172	Injection von 2 mgr. Atropin.
3 "	172	Status idem.
5 "	200	Injection von 1 mgr. Atropin. Schwache Peristaltik.
10 "	240	Injection von 3 mgr. Atropin.
13 "	240	Peristaltik sistiert vollständig, der Darm verharret im contrahirten Zustande.
15 "	240	
20 "	240	Status idem. Pupillen erweitert.
25 "	200	Injection von 0,10 grm. Canadin. sulfur. Status idem.
30 "	200	Injection von 0,10 grm. Canadin. sulfur.
35 "		Einige schwache Bewegungen in 2 Darmschlingen. Darmrohr contrahirt.
40 "	160	Injection von 0,10 grm. Canadin. sulfur.
44 "		Schwache, kaum merkbare Bewegungen in verschiedenen Darmschlingen.
der Versuch wird abgebrochen.		

**Versuch XXXII.** Grosse Katze, Gew. 3800 grm. Tracheotomie. Curaresirung. Künstliche Respiration.

Zeit.	Puls.	B e m e r k u n g e n .
11 Uhr 35 Min.	176	Das Thier wird im Ludwig'schen Wärmekasten laparotomirt und der Darm zur deutlichen Beobachtung freigelegt. Im Laufe von 20 Minuten treten keinerlei Erscheinungen am Darm auf.
55 "	180	Injection von 0,10 grm. Canadin. sulfur. in die V. jugularis sin. Einige Secunden darauf lebhafte Darmbewegungen.
60 "	150	Die Gefässe des Darms und Mesenteriums erscheinen stärker injicirt, von Zeit zu Zeit lebhafte Peristaltik und Antiperistaltik.
12 „ 5 „	150	Darm und Mesenterialgefässe erscheinen stark erweitert, die Arterien pulsiren deutlich,

Zeit.	Puls.	B e m e r k u n g e n .
		die Darmbewegungen bestehen fort, sind aber viel schwächer, als anfangs.
12 Uhr 10 Min.	150	Injection von 0,10 grm. Canadin. sulfur. Gleich nach der Injection krampfartige Peristaltik und Antiperistaltik, wobei die Darmschlingen sich hoch aufrichten und durch einander wogen. Die Gefäße stark gefüllt.
15 "	142	Die Darmbewegungen sind schwächer geworden, sonst status idem.
17 "	138	Status idem.
20 "	138	Darmbewegungen ganz gering, Gefäße erscheinen etwas enger, als vorhin.
25 "	140	Status idem. Injection von 0,10 grm. Canadin. sulfur. Sofort darauf kolossale Darmbewegungen, noch stärker, als nach der 2-ten Injection. Peristaltik und Antiperistaltik.
30 "	140	Darmbewegungen dauern fort, sind aber weniger hochgradig. Puls voll und kräftig.
35 "	132	Darmbewegungen haben in ihrer Intensität sehr abgenommen und treten nur noch in Intervallen von circa $\frac{1}{2}$ — 1 Minute auf und dauern circa $\frac{1}{2}$ Minute.
40 "	132	Status idem.
45 "	132	Status idem.
50 "	160	Injection von 0,10 grm. Canadin. sulfur. Dieselben heftigen peristaltischen und antiperistaltischen Bewegungen, wie nach den vorhergehenden Injectionen. Koth ist nicht entleert worden.
55 "	140	Darmbewegungen werden wieder schwächer.
1 " — Min.	140	Peristaltik und Antiperistaltik andauernd, aber schwächer.
5 " 30 "	140	Darmbewegungen mit Intervallen gleichmässig andauernd. (Es ist in der Zeit einmal nachcuraresirt worden = 5 mgr. Curare). Der Darm erscheint blasser, die Gefäße contrahirt. An den Pupillen keine auffallenden Veränderungen.
35 "	188	Injection von 1 mgr. Atropin.
40 "	200	Darmbewegungen verschwunden.
45 "	200	In einer Darmschlinge treten schwache peristaltische und antiperistaltische Bewegungen auf. Der Puls ist klein.
50 "	200	Injection von 0,10 grm. Canadin. sulfur. Sofort Darmbewegung, doch viel schwächer als früher.

Zeit.	Puls.	Bemerkungen.
1 Uhr 52 Min.	200	Injection von 2 mgr. Atropin. Darmbewegungen lassen nach, ohne jedoch ganz zu verschwinden.
	55 "	Injection von 1 mgr. Atropin. Darmbewegungen unverändert.
2 Uhr	200	Status idem. Injection von 1 mgr. Atropin.
	10 "	Status idem.
	15 "	Darmbewegungen dauern schwach fort. Injection von 1 mgr. Atropin.
	20 "	Injection von 1 mgr. Atropin. Status idem. Pupillen hochgradig erweitert. Der Versuch wird abgebrochen.

Aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, dass das Canadin, sulfuric. eine hochgradige Wirkung auf den motorischen Apparat des Darmes ausübt. Es treten bereits nach einer Dosis von 3 mgr. pro Kilo (cf. Versuch XXXI) schwache peristaltische Bewegungen in einigen Darmschlingen auf, wobei die Gefäße der letzteren schon makroskopisch erweitert erscheinen. Noch auffälliger sind diese Symptome im Versuch XXXII, wo nach einer Anfangsdosis von 25 mgr. pro Kilo sofort sehr lebhafte Peristaltik und Antiperistaltik zur Beobachtung gelangen. Dieselbe lässt in ihrer Intensität zwar bald nach, hält aber, wenn auch schwächer, als zu Anfang, doch längere Zeit an. Durch Injectionen von Atropin werden die Darmbewegungen zwar bedeutend schwächer, verschwinden aber nicht vollständig, woraus hervorgeht, dass es sich hier nicht nur um nervöse, sondern auch um muskuläre Einflüsse handeln muss, indess sind letztere jedenfalls nur sehr gering. Um nun die Frage zu entscheiden, ob es sich um eine centrale oder periphere Reizung der motorischen Centra des Darmes handele, wurde folgendes Experiment angestellt.

**Versuch XXXIII.** Eine Hündin von 19 Kilo Gewicht wird durch Entbluten getötet. Darauf wird eine Darmschlinge isolirt und von der zuführenden Arterie aus mit dem defibrinirten Blute im Ludwig'schen Wärmekasteu durchströmt.

Zeit.	B e m e r k u n g e n.
12 Uhr 45 Min.	Es strömt unter constantem Druck normales Blut durch das Organ und fliessen in der Minute etwa 30 Tropfen aus der Venençanüle heraus.
50 "	Es treten geringe peristaltische Bewegungen in der Darmschlinge auf, die Ausflussmenge bleibt constant.
54 "	Die peristaltischen Bewegungen dauern in gleicher Intensität fort und bleibt auch die Ausflussmenge constant.
1 Uhr 5 "	Es wird mit Canadin. sulfur. vermischt Blut (0,10 grm. auf 100,0 c. cm. Blut) in die Arterie eingeleitet.
10 "	Die peristaltischen Bewegungen etwas eher stärker geworden, die Ausflussmenge des Blutes ist etwa um das Doppelte gestiegen.
15 "	Es wird wieder mit normalem Blut durchströmt. Die Ausflussmenge des Blutes wird wieder geringer.
20 "	Zu dem aus der Vene geflossenen vergifteten Blut (130 c. cm.) werden noch 0,10 grm. Canadin. sulfur. hinzugesetzt und damit aufs Neue durchströmt. Die Ausflussmenge des Blutes nimmt sofort zu und werden die peristaltischen Bewegungen für kurze Zeit merklich stärker, darauf jedoch nehmen sie an Intensität deutlich ab. Einschnürungen des Darms traten nie auf.
25 "	Die Bewegungen sind kaum merklich, es fliessen circa 60—70 Tropfen in der Minute aus der Venençanüle. Es wird normales Blut eingeschaltet. Die Bewegungen des Darms zeigen darauf keine Veränderungen, wohl aber nimmt die Ausflussmenge wieder deutlich ab und sinkt auf ca. 30 Tropfen in der Minute.

Aus diesem Versuch geht deutlich hervor, dass die Einwirkung des Canadin auf den peripheren motorischen Apparat jedenfalls nur eine sehr geringe sein kann und zwar muss dieselbe sich auf die Muskulatur allein beziehen, da, wie aus den beiden vorhergehenden Versuchen am lebenden Thier hervorgeht, auch nach Lähmung der motorischen Centra durch Atropin geringe Bewegungen des Darms nach Injectionen von Canadin constatirt werden konnten. Es kann sich daher nur um eine Reizwirkung auf den centralen motorischen

Apparat des Darmes handeln, zu welcher sich eine geringe Reizung der Muskulatur gesellt, während die in der Darmwand belegenen motorischen Ganglien unbeinflusst bleiben.

Gleichzeitig mit dem Auftreten der Darmbewegungen kam in den Versuchen XXXI und XXXII eine deutliche Zunahme des Fühlungsgrades der Mesenterialgefässe zur Beobachtung, so dass schon hieraus mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf eine die Gefässe erweiternde Wirkung des Canadin, wenigstens im Gebiet des Splanchnicus, geschlossen werden konnte. Die Richtigkeit dieser Annahme wurde durch den Durchströmungsversuch XXXIII bewiesen, indem hier jedesmal die Ausflussmenge des Blutes aus der Vene stieg, sobald demselben eine Lösung von schwefelsaurem Canadin zugesetzt wurde, um sich jedoch sofort wieder merklich zu verringern, wenn normales Blut durch das Organ strömte.

Was die im Versuch XXXI beobachtete Contraction der Milz anlangt, so erscheint es mir nicht statthaft, auf Grund dieser allein stehenden Beobachtung dem Canadin eine die Milz contrahirende Wirkung zuzusprechen und muss eine Lösung dieser Frage späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Wenn ich die positiven Resultate, die sich aus vorstehenden Versuchen ergeben haben, zum Schluss noch einmal im Kürze zusammenfasse, so sind es folgende:

Das Canadin ruft schon in kleinen und mittelgrossen Dosen bei intravenöser Application lebhafte Darmbewegungen hervor, die einen krampfartigen Charakter tragen, Dünndarm und Dickdarm betreffen und sowohl Peristaltik, als Antiperistaltik erkennen lassen. Dieselben sind als Folge einer Reizung der Centralapparate für den Darm aufzufassen. Ausserdem werden die den Darm versorgenden

den Gefässen schon durch kleine Dosen schwefelsauren Canadin erheblich erweitert.

#### **Wirkung auf den Uterus.**

In Versuch XXXI war ausser dem Darm und der Milz noch ein Horn des Uterus der directen Adspection zugänglich gemacht und erschien es von Interesse, auf das Verhalten dieses Organes unter der Einwirkung von Canadin ein besonderes Augenmerk zu richten, indem bei einem Mittel, das so gewaltige Darmbewegungen hervorruft, wie das Canadin, a priori angenommen werden durfte, dass es eventuell auch im Stande sei, Uteruscontractionen auszulösen. Am virginalen Uterus des in Rede stehenden Versuchstieres konnte eine derartige Wirkung nicht constatirt werden. Zwei weitere desbezügliche Versuche an Katzen mit puerperalem Uterus (eine Woche, resp. 48 Stunden nach dem Wurf) ergaben gleichfalls ein negatives Resultat, weshalb ich auf Wiedergabe der Versuchsprotocolle verzichte. Desgleichen wurden bei einer schwangeren Katze durch Canadininjectionen von  $1/10$  mgr. bis 100 mgr. pro Kilo keine Wehen ausgelöst, während die heftigsten peristaltischen und antiperistaltischen Bewegungen in Erscheinung traten. Auch an den Gefässen des Uterus liessen sich makroskopisch keine Veränderungen constatiren. Demnach kann wohl als feststehend angenommen werden, dass das Canadin an den bei Thieren unter Einwirkung vom Extr. fluid. Hydrast. canad. von Fellner und Shiropiszeff beobachteten Uteruscontractionen keinen Anteil haben kann.

#### **Ausscheidung des Canadin aus dem Organismus.**

Um nachzuweisen, auf welchem Wege das Canadin aus dem Organismus ausgeschieden wird, wurden zahlreiche Untersuchungen angestellt, deren Resultate ich hier kurz mittheilen will. Zunächst wurde der Harn sämmtlicher Versuchstiere in dersel-

ben Weise wie oben für das Hydrastinin angegeben auf Anwesenheit von Canadin untersucht. Das Resultat war stets völlig negativ. In zwei Fällen, das eine Mal nach intravenöser Injection von 0,10 grm. pro Kilo bei einer 3400 grm. schweren Katze (Exitus nach 24 Stunden), das zweite Mal nach subcutaner Application des Mittels (Versuch XXII), kam die von Chandon (Zeitschr. f. physiolog. Chemie. IX 1885 p. 40) angegebene Methode in Anwendung, mit der es sehr schön gelang, das Canadin aus normalem Harn wieder zu gewinnen, wenn das Mittel extra corpus in Form eines seiner Salze dem Harn in kleiner Menge hinzugefügt war. Bei den mit Canadin vergifteten Thieren führte indess eine Untersuchung auch nach dieser Methode zu negativen Resultaten.

Ganz andere Ergebnisse dagegen ergaben die Untersuchungen des Darminhaltes und der Darmschleimhaut. Letztere wurde bei der Section der zuvor entbluteten und sorgfältig ausgespülten Thiere mit einem Hornmesser bis auf die Muscularis abgeschabt und 24 Stunden lang mit Alkohol im Wärmeschrank extrahirt. Auch der gewonnene Darminhalt wurde mit Alkohol übergossen und 24 Stunden in der Wärme stehen gelassen. Nach Verdunsten des Alkohols auf dem Wasserbade wurde der Rückstand mit Wasser, dem etwas Schwefelsäure zugesetzt war, in der Reibschale verrieben, die Flüssigkeit filtrirt und nach Reinigung mit Bleiessig mit der nunmehr klaren Flüssigkeit die Alkaloidreaktionen für Canadin angestellt. Dieselben fielen stets positiv aus, wenn die Reaction auch nicht immer sehr deutlich war.

Hieraus glaube ich den Schluss ziehen zu können, dass das Canadin, zum Theil wenigstens, durch den Darm zur Ausscheidung gelangt. Es besteht somit also auch in physiologisch-chemischer Beziehung eine Ähnlichkeit zwischen Canadin und Morphin, wie Deichmann sie für ihr rein chemisches Verhalten (vgl. p. 26) finden konnte. In der Magenschleimhaut, der Leber, den Nieren und dem Blut liess sich das Canadin nicht nachweisen. Da nun aber den Untersuchungen Deichmann's zu Folge das Canadin durch

Oxydationsvorgänge gespalten wird und in harzartige Massen und Oxalsäure zerfällt, so erschien es mir nicht unmöglich, dass derselbe Process sich auch im Körper vollziehen könne und ein Theil des Alkaloides vor seiner Ausscheidung im Organismus gespalten werde. War diese Annahme richtig, so musste die Menge der Oxalate im Harn nach Einverleibung von Canadin nachweisbar vermehrt sein. Um dieses zu ermitteln, wurde der Harn mehrerer Versuchstiere theils rein, theils mit Essigsäure angösäuert mehrere Tage in einem hohen Glaseylinder stehen gelassen. Nach Verlauf dieses Zeitraums hatte sich im Boden des Gefässes ein Niederschlag gebildet, der nun mikroskopisch untersucht wurde. Derselbe bestand neben Krystallen von kohlensaurerem Kalk, Harnsäure und Tripelphosphaten hauptsächlich aus wohlausgebildeten Krystallen von oxalsaurem Kalk, welche vergleichenden Untersuchungen zu Folge die Menge der unter normalen Verhältnissen im Harn bei Hunden und Katzen nur sehr spärlich auftretenden Oxalate sehr bedeutend übertraf. Auf Grund dieser Ergebnisse glaube ich mit Sicherheit annehmen zu können, dass das Canadin im Organismus zum grössten Theil gespalten und als Oxalsäure durch den Harn zur Ausscheidung gelangt, während ein vielleicht nur geringer Theil in unveränderter Form durch den Darm eliminiert wird.

Um zu ermitteln, ob durch das Canadin anatomische Veränderungen in den Organen hervorgerufen werden, wurden Leber, Nieren, Milz und Darm mehrerer Versuchstiere sowohl nach intravenöser und subcutaner Application des Giftes, als auch nach Einverleibung desselben per os in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet und mikroskopisch untersucht. Hierbei ergab sich nun, dass das Gewebe keinerlei merkliche Veränderungen erfahren hatte, dagegen boten die Gefässe ein höchst auffallendes Bild dar, indem die Lumina derselben durch eigenthümliche, rothbraune Krystalle, welche in ihrem Verhalten mit den von M. Nensky („Ueber das Parhaemoglobin“, Arch. f. experim.

Pathol. und Pharmacol. Bd. XX. 1886, p. 337) beschriebenen Parhaemoglobinkristallen übereinstimmten, völlig vollgepropft erschienen. Am zahlreichsten fanden sich dieselben, wenn das Mittel intravenös applicirt worden war; nach subcutaner Injection waren sie viel spärlicher vertreten und nach Einverleibung des Canadin per os kamen sie nur gelegentlich zur Beobachtung. Fig. 1 und 3 auf Tafel II zeigen derartige Schnitte durch Leber und Niere einer durch intravenöse Injection von schwefelsaurem Canadin vergifteten Katze, während Fig. 2 einen Durchschnitt durch defibrinirtes Blut vom selben Thier zeigt, welches gleichfalls unter absolutem Alkohol gehärtet und in Celloidin eingebettet wurde. Dass es sich hierbei indess nicht um Vorgänge handelt, die intra vitam entstanden sind, geht aus Untersuchungen hervor, die ich am frischen Blut der Versuchstiere und an Zupfpräparaten der frischen Organe vornahm und kann es sich demnach nur um Producte handeln, die der Alkoholhärtung ihre Entstehung verdanken. Da ich die gleiche Erscheinung jedoch niemals in den Organen gesunder Thiere beobachten konnte und dieselben in ihrer Intensität auch wechseln, je nachdem das Mittel direct in das Blut, subcutan oder per os applicirt wurde, so glaube ich mich zur Annahme berechtigt, dass durch das Canadin im Blute Veränderungen geschaffen werden, welche die Disposition zur Auflösung der Blutkörperchen und das Ausschiesen von Parhaemoglobinkristallen unter der Einwirkung von absolutem Alkohol begünstigen.

### Resumé.

1. Rothe Blutkörperchen werden durch Canadin extra corpus aufgelöst und wird gleichzeitig das Oxyhaemoglobin in Methaemoglobin übergeführt.
2. Im Thierkörper erhöht Canadin die Disposition des Blutes unter Einwirkung von

Alkoh. absolut. Parhaemoglobinkristalle ausschieszen zu lassen.

3. Auf niedere Organismen, Amoeben, Parasiten etc. übt das Canadin eine deletäre Wirkung aus.
4. Die elektrische Erregbarkeit des quergestreiften Muskels wird durch Canadin nicht beeinflusst.
5. Am isolirten, in den Williams'schen Apparat eingeschalteten Froschherzen bewirkt Canadin in kleinen Dosen eine Verlangsamung der Herzaction, ohne die Arbeitsleistung des Herzens herabzusetzen. Grossen Dosen führen zu diastolischem Herzstillstand durch Lähmung der Muskulatur und der davon schwer trennbarer excitomotorischen Ganglien.
6. Bei Kaltblütern bewirkt das Canadin kurz andauernde motorische Reizerscheinungen, die in allgemeine Paralyse übergehen.
7. Bei Warmblütern rufen kleine Dosen Canadin ein Stadium der Depression hervor, das bald schwindet und volliger Restitution Platz macht.
8. Grossen Dosen bewirken anfangs psychische und motorische Reizerscheinungen, die nur kurze Zeit andauern und von cerebralen und spinalen Lähmungserscheinungen gefolgt sind.
9. Canadin ruft heftige Darmbewegungen hervor und macht Durchfall.
10. Auf den Uterus übt das Canadin keinen Einfluss aus.
11. Der Blutdruck wird durch Canadin nicht beeinflusst.

12. Kleine Dosen Canadin haben keine typische Wirkung auf das Herz, grosse dagegen bewirken Arythmie.
13. Die tödtliche Dosis für die Katze beträgt 0,20—0,25 grm. pro Kilo.
14. Der Tod bei Canadinvergiftung erfolgt durch Respirationslähmung.
15. Das Canadin wird zum kleineren Theil unverändert durch den Darm ausgeschieden. Der grössere Theil wird im Organismus gespalten; das eine Spaltungsproduct, die Oxalsäure, wird durch den Harn eliminiert.

## Verzeichnis der Literatur\*).

(Die mit \* bezeichneten Schriften haben im Text keine Berücksichtigung finden können, da sie mir weder im Original, noch in einem ausführlichen und zuverlässigen Referat vorgelegen haben.)

### I. Botanisch-pharmacognostischer Theil.

- \*1. **Bentley and Trimen.** Medicinal Plants. London, 1875.
2. **Boehm, R.** Lehrbuch der Arzneiverordnungslehre 1891. II. Aufl.
3. **Brunton, T. Lauder.** Text-book pharmacology therapeutics and materia medica. Adapted to the United States by Francis H. Williams.
4. **Flückiger, F. N.** Pharmacognosie des Pflanzenreiches. II. Aufl. Berlin, 1891.
5. **Hager, Herm.** Handbuch der pharmaceutischen Praxis. Bd. III. p. 552.
6. **Husemann, Th.** Die Pflanzenstoffe etc. II. Aufl. Berlin, 1882.  
Arzneimittellehre. III. Aufl. 1892.
7. **Kremel.** Notizen zur Prüfung der Arzneimittel. Wien, 1889.  
p. 105.
8. **Lewin, L.** Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Berlin, 1893.  
p. 695.
- \*9. **Linné.** Species plantarum. 1754.
10. **Lloyd, J. U.** Amer. Pharm. Assoc. 1878. Ref.: Arch. f. Pharmacie **15.** 560.  
" Journ. of the chemical Society 1880. **38.** 170.  
(Ref. nach Schurinoff).

\* Anmerkung. Für die Richtigkeit der sub. Nr. 110, 129 (b), 152 und 157 eifirten Literaturangaben, die ich aus dem im Allgemeinen sehr fehlerhaften Literaturverzeichnis von Archangelsky entnommen habe, vermag ich nicht einzutreten, da mir die Schriften nicht zugänglich waren.

11. **Lloyd, J. U.** and **C. G.** Drugs and Medicines of North-America. Cincinnati. 1884—85. Nr. 1—4. Auch: Pharm. Rundschau. N. Y. 1884. p. 233.
12. **Mohr, C.** Pharm. Rundschau. 1890. p. 243 und 275.
13. **Pabst, G.** „Köhlers Medicinal-Pflanzen.“ Atlas zur Ph. germ. etc. Bd. II. p. 180.
- \*14. **Rafinesque.** Medical Flora of the United States. 1828. Vol. I. p. 253.
15. **Reil.** Materia medica der reinen chem. Pflanzenstoffe. Berlin, 1857. p. 69.
16. **Simonsohn.** Amer. Drugg. May 1885.
17. **Wittstein, G. C.** Etymol.-botan. Handwörterbuch. II. Aufl. Erlangen, 1856.  
**Wittstein, G. C.** „Ueber das Vorkommen von Berberin in einer ausländischen Berberisart.“ Buchner's Repert. **86.** 257.

## II. Chemischer Theil.

- \*18. **Beach.** Amer. Pharm. Journ. **48.** 306.
19. **Beilstein.** Handbuch der organ. Chemie. Bd. II. 1883, p. 1902.
20. **Boedeker, Carl.** „Ueber die Verbindung der Pflanzenstoffe im Allgemeinen nebst einer speciellen Betrachtung einiger Stoffe aus der Familiengruppe der Cocculinen.“ Inaug.-Diss. Göttingen, 1848. Auch: Ann. Chem. Pharm. **69.** 37. Ref.: Schmidt's Jahrb. **68.** 358.
- \*21. **Brandes, R.** Dessen Archiv II. 29. Auch: Schweigger-Seidels Journ. f. Physik und Chemie. 1824. **42.** 467.
22. **Buchner.** Dessen Repertorium. **24.** 251. (Nachtrag p. 304). — **37.** 418. — **52.** 1. — **67.** 86. (Vortrag in der Versammlung der deutschen Naturforscher und Aerzte in Stuttgart. 24. Sept. 1834. — Ref.: Schmidt's Jahrb. **5.** 143).
- \*23. **Buchner, J. A.** und **Herberger, J. E.** Repert. **36.** 1.
24. **Burt, J. C.** Amer. Journ. of Pharm. 1875. **47.** 481. Ref.: Arch. für Pharmacie 1876. **209.** 281.
25. **Chevallier et Pelletan.** Journ. chim. med. **2.** 314.
26. **Court, Joseph.** „Beitrag zur Kenntniss des Berberins.“ Inaug.-Diss. Freiburg, 1883 (Citirt nach Deichmann).
27. **Deichmann, L.** „Ueber die Alkalioide des Rhizoms von Hydrastis canadensis.“ Inaug.-Diss. Rostock, 1892.
- \*28. **Dormeyer, C.** Inaug.-Diss. Berlin, 1892.
29. **Dragendorff, G.** Die gerichtlich-chem. Ermittelung von Giften etc. Göttingen, III. Aufl. 1888, p. 203.
30. **Durand, Alfred, A. B.** Amer. Journ. of Pharm. 1851. **23.** 112. Ref.: Arch. für Pharm. 1884. Band 22, Nr. 23.

- \*31. **Eschert, P.** Inaug.-Diss. Berlin, 1892.
32. **Eykemann.** Recueil des trav. chim. des Pays-Bas. 1886. **5.** 290.
33. **Fleitmann.** Ann. Chem. Pharm. von Wöhler und Liebig **59.** 160.  
Auch: Chemical Gazette 1847. p. 129.
- \*34. **Fresenius.** Zeitschrift für analyt. Chem. 1885. p. 160.  
Ibidem 1887. p. 645.
35. **Freund, M.** und **Will, W.** „Ueber einige in der Wurzel von Hydrastis canadensis enthaltene Pflanzenstoffe.“ Ber. d. dtsch. chem. Ges. 1886. **19.** 2797.
- Freund, M.** und **Will, W.** „Zur Kenntniss des Hydrastins.“ Ber. d. dtsch. chem. Ges. 1887. **20.** 88 und 2400.
36. **Freund, M.** „Zur Kenntniss des Hydrastins.“ Ber. d. dtsch. chem. Ges. 1889. **22.** 456, 1156, 2239.  
„Untersuchungen über das Hydrastin“. Ber. d. pharm. Ges. Berlin, 1891. **1.** 316.  
„Zur Prüfung des Hydrastinum hydrochloricum“. Pharm. Ztg. 1892. **37.** Nr. 34 p. 269.  
„Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins.“ Liebig's Annal. d. Chem. **271.** 311.
- \*37. **Fürth, H.** Monatshft. Chem. **2.** 416.
- \*38. **Gastell.** Schweizer Wochenschrift f. Pharm. 1865. p. 67. Auch: Jahresber. über d. Fortschr. d. ges. Pharm. 1865. p. 73.
39. **Hale, A. K.** Amer. Journ. of Pharm. 1873. p. 248. Ref.: Arch. f. Pharm. 1884. **4.** 379.
40. **Heim, Max.** „Zur Kenntnis des Hydrastins. Ueber die Einwirkung von Ammoniak und Aminen auf alkylirte Hydrastine.“ Inaug.-Diss. Berlin, 1891. Ref.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. **23.** 2897.
- \*41. **Henry, L.** Ann. Chem. Pharm. **115.** 132.
42. **Hirschhausen, L. von.** „Beiträge zur forensischen Chemie der wichtigeren Berberideenalkaloide.“ Inaug.-Diss. Dorpat, 1884.
- \*43. **Hlasiwetz u. v. Gilm.** Ann. Chem. Pharm. **115.** 45.  
\*        "        "        "        Ibidem **122.** 256.  
\*        "        "        "        Ibidem Suppl. II. p. 191.  
      "        "        "        "        Wiener Academ. Ber. **49.** 1.
44. **Hüttenschmidt, G. F.** „Dissertatio sistens analysin chemicam corticis Geoffroyae jamaicensis, nec non Geoffroyae surinamensis.“ Inaug.-Diss. Heidelberg, 1824. Ref.: Hänle u. Geiger, Magazin für Pharmacie etc. Karlsruhe, 1824. 251, 283. (Vergl. auch: Arch. d. Pharm. des Apothekervereins im nördl. Teutschl. **225.** 841.
45. **Kemp.** Report. Pharm. **73.** 118. Auch: Chemical Gazette 1847. p. 209. Ref.: Jahresber. über d. Fortschr. d. Chem. u. Miner. 1847—48. p. 636.

46. **Kerstein, Wilhelm.** „Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins“. Inaug.-Diss. Halle, 1889. Ref.: Arch. d. Pharm. d. Apotheker-vereins. 1890. **228.** 52.
- \*47. **Klunge.** Jahresber. Pharm. 1875. p. 360.
- \*48. **Kraut.** Gmelins Handbuch. 7. p. 1934.
- \*49. **Lachmann, Siegbert.** „Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins“. Inaug.-Diss. Berlin, 1890.
50. **Lerchen, Hermann.** Amer. Journ. of Pharm. 1878. **50.** 470.
51. **Lyons, A. B.** Drug. Circ. 1886. p. 59. Auch: Chem. Drugg. 1886. p. 250. Ref.: „Farbenreactionen des Berberins.“ Arch. f. Pharm. 1886. **24.** 768 u.: „Reactionen des Hydrastins.“ Arch. f. Pharm. 1886. **24.** 634.
- \*51. **MacLagan, D.** Pharm. Centralbl. 1844. **1.** 68.
53. **Mahla, F.** Amer. Journ. of Sciences and Arts. Jan. 1862. Auch: Silliman's. Amer. Journ. Pharm. 1863. **36.** 57. Ref.: Chem. Centralbl. 1863. und: Journ. pract. Chem. **91.** 248.
- \*54. **Marfori, P.** Annali di Chim. e Farm. („Einige chemische Untersuchungen über Berberin“) 1888. Ser. IV. Vol. VIII.
- \*55. **Martens, Stas et de Koninck.** „Rapports sur la berbérine et ses sels.“ Bulletins de l'Académie royale de Bruxelles. Ser. II Tom. VII. p. 503.
56. **Merck-Darmstadt.** Bericht über das Jahr 1892. pp. 21. 32. 47.
- \*57. **Neppach.** Amer. Journ. Pharm. **50.** (4). 373.
58. **Пель, А. В.** „Сообщения о новыхъ врачебныхъ средствахъ.“ Врачъ. 1884. **5.** Nr. 47. p. 798. (Pöhl, A. W. „Mittheilungen über neuere Arzneimittel.“ Wratsch 1884 etc.)
59. **Perrins, J. Dyson.** Lond. Pharm. Journ. 1862. pp. 546. 567. Ref.: Chem. Centralbl. 1862. p. 890.
- \*        „        „        Ann. Chem. Pharm. **83.** 276.
- \*        „        „        Ibidem. Suppl. **2.** 171.
- \*        „        „        Journ. of Chem. Society 1863.
- \*        „        „        N. Jahrb. Pharm. **18.** 143.
60. **Philips, Alfred.** „Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins“. Inaug.-Diss. Berlin, 1891. Ref.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. **23.** 2910.
- \*61. **Polex, G.** Brandes' Arch. d. Pharm. **56.** 265. (1836). Auch: Pharm. Centralbl. 1836. p. 561.
62. **Power, Frederik B.** Pharm. Record. 10 Sept. 1884. Auch: Dtsch.-amerik. Apothekerztg. 1884. **5.** 404. — Arch. d. Pharm. 1884. p. 910. Pharm. Centralbl. 1884. **15.** 938.
- „        „        Proced. of the amerie. Pharm. Assoc. 1884.

p. 448—456. Ref.: Jahresber. über die Fortschr. d. Chem. 1883—84. p. 355.

**Power, Frederik B.** Ibidem 1886. p. 429.

“ “ “ Contribut. from the Depart. of Pharmacy 1885. p. 55—61. Auch: Lond. Pharm. Journ. 1886. p. 1092. Ref.: Arch. f. Pharm. 1886. **24.** 861.

\* “ “ “ „Ueber das dritte Alkaloid der Hydrastis-wurzel.“ Pharm. Rundschau 1891, p. 262.

\*63. **Procter, W.** Chem. News. **9.** 112.

64. **Rosenberg, Albert.** „Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins“. Inaug.-Diss. Berlin, 1890. Ref.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. **23.** 404.

\*65. **Schaffner, L.** „Zur Kenntnis des Berberins“. Jahrb. für pract. Pharmacie **12.** 281. Auch: Pharm. Centralbl. 1846, p. 718.

\*66. **Schilbach, C.** „Beiträge zur Kenntnis des Berberins.“ Inaug.-Diss. Marburg, 1886.

67. **Schmidt und Schilbach.** „Ueber die Berberisalkaloide.“ Arch. für Pharm. 1887. **25.** 141. 155. 164.

68. **Schmidt, E.** „Ueber Berberisalkaloide.“ Arch. f. Pharm. 1888. **26.** 329. 346.

“ Ausführl. Lehrb. der pharmac. Chem. II. Aufl. 1890. Bd. II, p. 1167.

“ Pharm. Centralhalle. 1891. **32.** 607.

\*69. **Schreiber, Hermann.** „Beitrag zur Kenntnis des Berberins und des Hydroberberins.“ Inaug.-Diss. Marburg, 1888.

\*70. **Stenhouse.** Pharm. Journ. Trans. **14.** 455.

\* “ “ „Ueber eine gelbe Rinde von Abeocouta in West-afrika.“ Ann. Chem. Pharm. 1855. **95.** 108.

\* “ “ Ann. Chem. Pharm. **129.** 26.

\* “ “ Chem. Soc. Qu. J. (2) **5.** 187.

\*71. **Stubbe.** Arch. für Pharm. 1890. p. 617.

\*72. **Thauss, A.** Inaug.-Diss. Berlin, 1892.

\*73. **Tilley, T. G.** Annal. der Chem. und Pharm. **55.** 105.

74. **Vitali, Dioscoride.** L'Orosi. 1891. **12.** 405. Ref.: „Ueber neue Farbenreactionen des Hydrastins und dessen zoochemischen und chemisch-toxikologischen Nachweis.“ Apothekerztg. 1892. **62.** Beibl. p. 60.

75. **Weidel, H.** Ber. d. dtsch. chem. Ges. **41.** 488. — **12.** 410.

76. **Wilhelm, Friedr.** „Beiträge zur Kenntnis des Hydrastins.“ Inaug.-Diss. Erlangen, 1888. (Auch: Arch. f. Pharm. 1888. **26.** 329. 346.

77. **Wöhler.** „Berberin in der Colombowurzel.“ Annal. der Chem. und Pharm. **66**. 384. (1848).  
 \*78. **Wrampelmeyer.** Arch. Pharm. **15** (3). 266.

### III. Pharmacologischer Theil.

**A. *Hydrastis canadensis*.**



### B. Berberin.

81. **Berg, Carl Ernst.** „De nonnullarum materiarum in urinam transitu.“ Inaug.-Diss. Dorpat, 1858.
  82. **Curci, Antonio.** „Ricerche sperimental i sull' azione biologica della berberina.“ II. Raccolto Medico. Messina, 1879. 10—20 Luglio p. 3. (Ref.: Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1880. I. p. 479). II. Raccolto Medico. 1880. pp. 333. 373. 437. 485. 533. (Ref.: Virchow-Hirsch, Jahresbericht 1881. I. p. 447.)
  - \*        „        „        „        Annali di Chim e Farmac. 1886. Ser. IV. Vol. IV.
  83. **Falck, C. Ph.** „Mittheilungen über die Wirkung des Columbins und Berberins.“ Deutsche Klinik. 1854. pp. 150. 161.
  84. **Guenste, Fr. Wilh.** „De Columbino et Berberino observationes“. Marburg, 1851.
  85. **Jablonowski, Jul.** „De Santonini, Berberini, Arbutini, citratis ferri ci intra organismum humanum rationibus.“ Inaug.-Diss. Dorpat, 1858.
  86. **Koch, L.** Buchner's Repert. 55. 51 und 58. 32. Ref.: Schmidt's Jahrb. II. 19 und 14. 284.
  87. **Köhler, Julius.** „Ueber das Berberin.“ Inaug.-Diss. Berlin, 1883.

88. **Kothe, Carl.** „Berberin und Columbin, zwei pharmakologische Monographieen.“ Inaug.-Diss. Marburg, 1862.
89. **Macchiavelli.** Ann. univ. 1870. Sett. p. 620. (Citirt nach Husemann).
90. **Marfori, Pio.** \* Annali di Chim. e Farm. 1888. Ser. IV. Vol. VIII. „Ricerche farmacologiche sull' Idrastina, sulla Berberina e su alcuni loro derivati.“ Bull. dell. Scienze mediche di Bologna. Ser. VI. Vol. XXIV. Auch: Arch. für experiment. Pathologie und Pharmacologie 1890. **27.** 161.
91. **Шуриновъ, М. А.** „Материалы для фармакологии Берберина, какъ одного изъ алкалоидовъ корня Hydrastis canadensis.“ Дисс. С. Петербургъ 1885. (Schurinoff, M. A. „Materialien zur Pharmakologie des Berberins, eines Alkaloides aus der Hydrastis canadensis.“)
- \*92. **Wibmer.** „Die Wirkung der Arzneimittel und Gifte im gesunden thierischen Körper.“ München, 1831. p. 411.

#### C. Hydrastin und Hydrastinin.

93. **Архангельский, П. И.** „Материалы для фармакологии Гидрастинина.“ Дисс. С. Петербургъ. 1891. (Archangelsky, P. J. „Materialien zur Pharmakologie des Hydrastinins.“ Inaug.-Diss. St. Petersburg. 1891).
94. **Bartholow.** Lloyd's: „Drugs and Medicines of North-America“. 1884—1885. Vol. I p. 156. (Referirt nach Mays: Therap. Gazette 1886. p. 290).
95. **Cerna, David.** „A physiological and therapeutic study of Hydrastis canadensis“. Therap. Gazette, May 15. 1891. pp. 289. 361.
96. **Falk, Edm.** „Ueber Hydrastinin und dessen Anwendung bei Uterusblutungen“. Therap. Mntsh. 1890. Nr. 1. p. 19. Auch: Arch. f. Gynaekol. Bd. 37. Heft 2. „Hydrastin und Hydrastinin“. Virchow's Archiv. **119.** 399.
97. **Киселевъ, В. Г.** „Къ вопросу экспериментальной эпилепсии“. Дисс. С. Петербургъ, 1892. Auch: Врачъ, 1892. № 20. (Kiselloff, W. G. „Zur Frage der experimentellen Epilepsie“. Inaug.-Diss. St. Petersburg, 1892. Auch: Wratsch, 1892. Nr. 20).
98. **Marfori, Pio.** „Ricerche farmacologiche sull' Idrastina, sulla Berberina e su alcuni loro derivati“. Bull. delle Scienze mediche di Bologna. Ser. VI. Vol. XXIV. Auch: „Pharmakologische Untersuchungen über Hydrastin, Berberin und einige Derivate“

- vate derselben“. Arch. f. experiment. Pathologie u. Pharmakol. 1890. **27**. 161
99. **Mays, Thos. J.** „The physiological and therapeutic action of Hydrastine“. The therapeut. Gazette. 1886. May 15. p. 294. Journ. of Physiology. 1886. VII, 6. Auch: Schmidt's. Jahrb. 213. 28. Auch: Медицинское обозрение. 1887. Nr. 7. p. 700.
100. **Pellacani, P.** a) Boll. d. Accad. di Genova. 1886. **2**. 148—154.  
” b) „Sopra alcune proprietà fisiologiche e terapeutiche dell' idrastina“. Seconda comunicazione fatta alla r. Accad. di medicina. Genova, 1886. **7** p. 8. (Repr. from. Bolletino della. r. Accad. di Genova). Ref.: Virchow-Hirsch, Arch. 1887. I p. 428.
101. **Rutherford, William.** „A report on the biliary secretion of the dog, with reference to the action of cholagogues“. The British Medical Journal. 1879. I. p. 31.
102. **Сердцевъ, К.** „Фармакологическое отношение Гидрастина къ сосудистой системѣ и маткѣ“. Дисс. Москва. 1890. (Serdzeff, K. „Die pharmakologische Wirkung des Hydrastin auf den Circulationsapparat und den Uterus“. Inang.-Diss. Moskau, 1890).
103. **Славатинский, А. И.** „Къ фармакологическому дѣйствию Гидрастина“. Дисс. С. Петербургъ, 1886. (Slavatinsky, A. J. „Ueber die pharmacologische Wirkung des Hydrastin“. Inaug.-Diss. St. Petersburg, 1886.)
104. **Trovati, G.** Influenza dell' hydrastis dell' ergotina e dell' hamamelis virginica sul circolo pulmonare. Riv. clin. Milano, 1888. **27**. 169—202.

#### IV. Therapeutischer Theil.

##### A. Hydrastis canadensis.

105. **Анановъ, С. И.** Научные бесѣды врачей закавказского поправильного института. Тифлисъ, 1886. Врачъ. **7**. 1886. № 17. p. 308. (Ananoff, J. S. Wratsch. 1886 etc.).
- \*106. **Auld, A. G.** The Lancet 1885. p. 885.
107. **Bartholow.** Materia Medica and Therapeutics. Ed. **5**. 1887. (Citirt nach Cerna).
108. **Barton.** Collections for an essay towards a Materia Medica of the United States. Part. I p. 9; Part. III. p. 13—14. (1798 und 1804). (Citirt nach Cerna.)
109. **Beach.** American Practice of Medicine. 1833. (Citirt nach Cerna.)
- \*110. **Bixhey, A. W.** The Brit. Med. Journ. 1883. p. 1236.

111. **Blesch.** Ohio Medical Recorder, Columbus. 1877—78. Vol. II. p. 205. (Citirt nach Cerna.)

112. **Boettrich.** „Therapeutische Mittheilungen“. Therap. Monatshft. 1889. p. 123.

\*113. **Bordé, L.** „Azione fisiologica e terapeutica dell' estratto di Hydrastis canadensis e del cloridrato di idrastina sull' utero“. Bollet. di Scienze med. 1892.

114. **Bossi.** La Méd. modern. 1891. — Allgem. med. Central-Ztg. 1891 Nr. 97. (Referirt nach: „Excerpta medica“. I. p. 116.)

115. **Bredin.** London Lancet. 1872. Vol. I. p. 382.

116. **Cabanes.** Revue générale de clinique et therapeutique. 2 Mai 1889. p. 745. Auch: Thése de Paris. 1889.

117. **Chrobak, R.** „Beiträge zur operativen Therapie der Uterusmyome.“ Wiener med. Blätter. 1884. Nr. 24. p. 736.  
„Ueber die gynäkologische Anwendung der Hydrastis canadensis“. Wiener med. Blätter 1886 p. 833.

118. **Cruse.** „Hydrastis canadensis bei Nachtschweissen der Phthisiker.“ Internat. klin. Rundschau. 7. Juni 1891. Auch: Berliner klin. Wochenschr. 1881. Nr. 22. Ref.: Therap. Mntsh. p. 414. (Citirt nach dem Refer. Therap. Gazette. 1891. Vol. 15. 604.)

119. **Dunglison.** Medical Dictionary. 1852. p. 450. (Citirt nach Cerna.)

\*120. **Egasse et Debierre.** „Hydrastis canadensis.“ Les nouveaux remèdes. 1885. Nr. 12.

\*121. **Egasse, E.** „L'hydrastis canadensis.“ Bullet. génér. de therap. 1892. Nr. 26 et 28.

122. **Espt, Van der.** Journ. de Méd. Chir. et Pharmacol. Bruxelles, 1872. p. 324. (Citirt nach Cerna.)

123. **Fedorow.** Therap. Mntsh. 1892. p. 564.

124. **Fellner, L.** „Practische Erfahrungen über die Hydrastis canadensis (Golden Seal)“. Wiener med. Wochenschrift. 36. 1886. p. 29—31. [Referat: Schmidt's Jahrb.].

125. **Felsenburg.** Wiener med. Blätter. 1888. Nr. 48.

126. **Freeman, Z. and Newton.** Eclectic. Medical Journal. Ser. III. Vol. II. 1854.

127. **Fuchs, J. M.** „Zur Anwendung der Hydrastis canadensis.“ Wiener med. Blätter. 1887. Nr. 43. p. 1359.

128. **Glatter, A.** „Ueber medicamentöse Einwirkung auf die Menstruation.“ Wiener med. Blätter. 1889. Nr. 36. p. 566.

129. **Gordon.** a) Chicago Medical Journal and Examiner. Aug. 1877. p. 142. (Citirt nach Cerna.)  
\* b) Diction encyclop. de sc. med. Paris, 1888. 4. S., XIV. 543—546.

130. **Hale, A. K.** Lloyd's „Drugs and Medicines of North-America.“ 1884—85. Vol. I. p. 161.
131. **Heitzmann, J.** „Hydrastis canadensis in der Gynäkologie.“ Wiener Zeitschr. f. Therap. 1884. Nr. 16 u. 17. pp. 121 u. 129.
132. **Howard.** Improved System of Botanic. Medicine. 1832. p. 327. (Citirt nach Cerna.)
- \*133. **Jermans.** „Ueber Hydrastis canadensis.“ Berlin, 1886. p. 30.
- \*134. **Jordan, F.** „Der Heilwerth des Extr. Hydrastis canad. fluid. bei Dysmenorrhöe.“ Pest. med.-chir. Presse. 1889. **25.** 893.
- \*135. **King, J.** Loyd's „Drugs and Medicines of North-America.“ 1884—85. Vol. I. p. 169.
136. **Koeniger.** „Hamamelis und Hydrastis bei Lungenblutungen.“ Therap. Mntsh. 1888. p. 505.
137. **Kost.** Element of Materia Medica and Therapeutics. (Citirt nach Cerna.)
138. **Kurz, Edg.** „Hydrastis canadensis in der gynäkologischen Praxis.“ Memorabilien, Heilbr. 1884. **29** Nr. 3. p. 271.
139. **Langgaard, A.** „Hydrastis canadensis.“ Dtsch. med. Wochenschr. **13.** 1887. p. 47.
140. **Lewin, L.** „Die Nebenwirkungen der Arzneimittel.“ Berl. 1893. p. 695.
141. **Lewis.** American. Journal of Pharmacy. 1834. p. 201. (Citirt nach Cerna.)
142. **Macauliffe.** Ohio Medical Recorder. 1872. Vol. III. p. 23. (Citirt nach Cerna.)
143. **Massini, R.** „Ueber neuere Arzneimittel.“ Corresp.-Blt. für Schweizer Aerzte. 15. Aug. 1885.
144. **Mendes de Leon, M. A.** „Medicamentöse Therapie bei Uterusblutungen.“ Arch. f. Gynäk. **26.** 1885. p. 147.
145. **Müller.** College Journal of Medical Science. 1858. Vol. III. p. 485. (Citirt nach Cerna.)
146. **Pallin.** Thèse, Stockholm. 1887. p. 44.
147. **Palmer, Judson.** „Hydrastis canadensis bei Phthise.“ Revue de théâr. 1891. Ref.: Med.-chir. Rundsch. 1892. p. 5.
148. **Payne.** London, Lancet. 1872. Vol. I. p. 282. (Citirt nach Cerna.)
149. **Пель, А. В.** „Сообщения о новыхъ врачебныхъ средствахъ.“ Врачъ. 1884. V. № 49. (Pöhl, A. W. „Mittheilungen über neuere Arzneimittel.“ Wratsch. 1884 etc.).
150. **Rafinesque.** Medical Flora of the United States. 1828. Vol. I. p. 253—254. (Citirt nach Cerna.)

151. **Ruthenfoord, H. F.** „The treatment of haemorrhage in fibromyoma by hydrastis canadensis.“ *Brith. Medic. Journal.* 1888. Vol. II p. 123.
- \*152. **Sablons.** „L'hydrastis canadensis.“ *Les nouvelles medicales.* 1890.
- \*153. **Sanborn.** *Medical Botany.* 1835. p. 63.
154. **Schatz.** „Ueber gynäkologische Medication.“ *Arch. f. Gynäkol.* 22. 1883. p. 135.  
„Ueber die Anwendung von Hydrastis canadensis in der Gynäkologie.“ *Centralblatt f. Gynäkol.* 7. 1883. Nr. 43. p. 686.  
„Hydrastis canadensis ist (beim Menschen) kein Wehenmittel.“ *Berl. klin. Wochenschr.* 23. 1886. Nr. 19 p. 301.
155. **Schauta, Fr.** „Die gynaekologische Anwendung der Hydrastis canadensis.“ *Wiener med. Blätter.* 1886. Nr. 9. p. 833—835.
156. **Schmidt, Vinc.** „Ein Fall von Myoma uteri mit Hydrastis canadensis behandelt.“ *Prager med. Wochenschrift.* 1888. Nr. 42. Ref.: *Therap. Mntshft.* 1888. p. 40.
- \*157. **Schumacher.** *The Lancet.* 1885. July 87.
- \*158. **Scudder.** *Lloyd's. Drugs and Medicines of North-America.* 1884—85. Vol. I. p. 169.
159. **Живописцевъ, Н. А.** Медицинское обозрѣніе. 1885. № 14.  
„Материалы къ изученію корня Hydrastis canadensis въ фармакогностическомъ, клиническомъ и фармакологическомъ отношеніяхъ.“ Дисс. Москва 1887. (**Shipowiszoff, N. A.** 1) *Медицинскоje Obozrenje.* 1885. Nr. 14. 2) *Materialien etc.* cf. Nr. 80).
160. **Schoemaker, J. V.** *Med. Bull.* 1885. 7. 154. Auch: *Lloyd's: Drugs and Medicines of North-America.* 1884—85. Vol. I. p. 177—181.
161. **Thomson.** *Thomsonian Recorder.* 1833. p. 398. (Citirt nach Cerna.)
162. **Torggler, Franz.** „Casuistische Beiträge zur Einleitung der künstlichen Frühgeburt.“ *Wiener Allgem. med. Ztg.* 1886. Nr. 12—16.
163. **Veit, J.** „Hydrastis canadensis in der gynäkologischen Therapie.“ *Therap. Mntsh.* 1887. p. 9.
- \*164. **Walther, J.** *The Lancet.* 1886. Nov. p. 980.
165. **Winckel.** *Lehrbuch der Frauenkrankheiten.* 1886. p. 491.
166. **Woltering.** „Ueber Hydrastis canadensis.“ *Allgem. med. Central-Ztg.* 1886. Nr. 47. (Citirt nach Marfori.)

## B. Hydrastin und Hydrastinin.

167. **Abel, Karl.** „Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen.“ Berl. klin. Wochenschrift. 1892. Nr. 3. p. 47.
168. **Baumm, P.** „Hydrastinin in der III. Geburtsperiode.“ (I. Bericht über das Hydrastinin aus der Provinz.—Hebammen-Lehranstalt zu Oppeln.) Therap. Mntsh. 1891. Nr. 12. p. 608.
169. **Burnett, Charles H.** „Hydrastis with Boric Acid in the Treatment of Otorrhoea.“ The Polyclinic. Dec. 15. 1885. p. 86. (Citirt nach Cerna.)
170. **Czempin, A.** „Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen.“ Centralbl. f. Gynäkol. 1891. Nr. 45.
171. **Emanuel.** „Ueber die Anwendung des Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen.“ Therap. Mntsh. 1891. p. 613.
172. **Faber.** II. Bericht über die Wirkung des Hydrastinins aus der Provinz.—Hebammen-Lehranstalt zu Oppeln. Therap. Mntsh. 1892. Nr. 7. p. 332.
173. **Falk, Edm.** „Ueber Hydrastinin und dessen Anwendung bei Uterusblutungen“. Therap. Mntsh. 1890. p. 19.  
 " " " „Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen“. Arch. f. Gynäkol. 1890. Bd. 37. Nr. 2. p. 295.  
 " " " „Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen“. Centralbl. f. Gynäkol. 1891. Nr. 49.
174. **Gottschalk, Sigmund.**\* Centralbl. f. Gynäkol. 1891. Nr 49.  
 " " " „Hydrastinin b.Gebärmutterblutungen.“ Therap. Mntsh. 1892. p. 232.
175. **Hausmann.** Medic. chir. Rundsch. 1892. Hft. 22. — Ref.: Therap. Mntsh. 1892. p. 682.
176. **Landau, L.** Centralbl. f. Gynäkol. 1891. p. 1006.
177. **Langdon.** Lloyd's: „Drugs and Medicines of North-America“. 1884—85. Vol. I. p. 180.
178. **Sattler.** Medical News. 31. Jan. 1885. Auch: Lloyd's: „Drugs and Medicines of North-America.“ 1884—85. Vol. I. p. 173—176. (Citirt nach Cerna.)
179. **Strassmann, Paul.** „Ueber Hydrastinin.“ Dtsch. med. Wochenschrift. 1891. Nr. 47. p. 1283.
180. **Wild, C. von.** „Ueber eine unangenehme Nebenwirkung von fortgesetztem Hydrastiningebrauch.“ Dtsch. med. Wochenschr. 1893. Nr. 13. p. 315.
181. **Wood and Bache.** United States Dispensatory. 1869. p. 458. (Ref.: nach Rutherford: Brit. Med. Journ. 1879. p. 31).

## In h a l t s v e r z e i c h n i s.

	pag.
<b>Einleitung</b>	7
<b>Historischer Theil.</b>	
Cap. 1. Allgemeine Mittheilungen über die Stammtpflanze, ihre Be- standtheile und Verwendung . . . . .	8
Cap. 2. Chemische Mittheilungen über die Alkaloide der Hydras- tis canadensis . . . . .	13
A. Berberin . . . . .	13
B. Hydrastin . . . . .	16
C. Hydrastinin . . . . .	21
D. Canadin . . . . .	24
Cap. 3. Pharmacologische Mittheilungen über die Hydrastis canaden- sis und ihre Alkaloide . . . . .	27
A. Extr. fluid. Hydrastis canadensis . . . . .	27
B. Berberin . . . . .	30
C. Hydrastin . . . . .	40
D. Hydrastinin . . . . .	50
Tabellarische Uebersicht (als Beilage).	
Cap. 4. Therapeutische Mittheilungen über die Hydrastis cana- densis und ihre Alkaloide . . . . .	68
A. Extr. fluid. Hydrastis canadensis . . . . .	69
B. Hydrastin . . . . .	84
C. Hydrastinin . . . . .	86
D. Berberin . . . . .	92
Tabellarische Uebersicht über die Wirkung des Extr. fluid. Hydrast. canad. . . . .	96
Tabellarische Uebersicht über die Wirkung des Hydrastinin	101
<b>Eigene Untersuchungen.</b>	
Cap. 1. Einige Versuche mit Hydrastinum hydrochloricum —	
Merk. . . . .	105
A. Chemisches . . . . .	105
B. Pharmacologisches . . . . .	110
Wirkung auf rothe Blutkörperchen und auf Blut- lösung . . . . .	110
Wirkung auf quergestreifte Muskulatur und auf pe- riphere Nerven . . . . .	112
Wirkung auf ganze Frösche . . . . .	114
Wirkung auf das isolirte Froschherz . . . . .	118
Wirkung auf warmblütige Thiere . . . . .	118
Wirkung auf den Circulationsapparat . . . . .	120
a) Blutdruck und Puls . . . . .	121
b) Peripherie Gefässe . . . . .	132

	pag.
Wirkung auf den Darm . . . . .	142
Wirkung auf den Uterus . . . . .	144
Wirkung auf die Gallenabsonderung . . . . .	148
Ausscheidung aus dem Organismus . . . . .	149
Resumé . . . . .	151
<b>Cap. 2. Einige Versuche mit Canadinum hydrochloricum und sulfuricum-Merck. . . . .</b>	<b>153</b>
A. Chemisches . . . . .	153
B. Pharmacologisches . . . . .	159
Wirkung auf rothe Blutkörperchen und auf Blutlösung . . . . .	159
Wirkung auf niedere Organismen . . . . .	160
Wirkung auf quergestreifte Muskulatur . . . . .	161
Wirkung auf das isolirte Froschherz . . . . .	162
Wirkung auf ganze Frösche . . . . .	169
Wirkung auf warmblütige Thiere . . . . .	171
Wirkung auf den Blutdruck . . . . .	185
Wirkung auf den Darm . . . . .	194
Wirkung auf den Uterus . . . . .	201
Ausscheidung aus dem Organismus . . . . .	201
Ueber eine durch Canadin bewirkte Veränderung des Blutes intra corpus . . . . .	203
Resumé . . . . .	204
<b>Literaturverzeichnis . . . . .</b>	<b>207</b>

# Thesen.

1. Das Extr. fluid. Hydrastis canadensis ist therapeutisch dem Hydrastinin vorzuziehen.
2. Das Canadin kann zu Heilzwecken nicht verwandt werden.
3. Die Besprechung pendenter medicinischer Fragen und die Veröffentlichung empfehlenswerther therapeutischer Maasnahmen in populären Zeitschriften und den Tagesblättern sollte vermieden werden.
4. Der quantitative Nachweis von Indican im Harn nach der von Keilmann angegebenen Methode ist ein werthvolles diagnostisches Hilfsmittel.
5. Nach Wiederaufnahme der Symphyscetomie in die Reihe der geburtshilflichen Operationen kommt die Indication zur Perforation des lebenden Kindes in Wegfall.
6. Bei Cholera asiatica sollten neben der Cantanischen Enteroclyse hohe Eingiessungen von Alum-nol in den Darm versucht werden.
7. Das Stadium der Naturwissenschaften, insondere das der Anatomie, sollte schon auf den Gymnasien Berücksichtigung finden.

## Erklärung der Abbildungen.

### Tafel I.:

*Hydrastis canadensis* L. (nach der Zeichnung in „Köhlers Medicinal-Pflanzen“ cf. Nr. 13 des Literaturverzeichnisses).

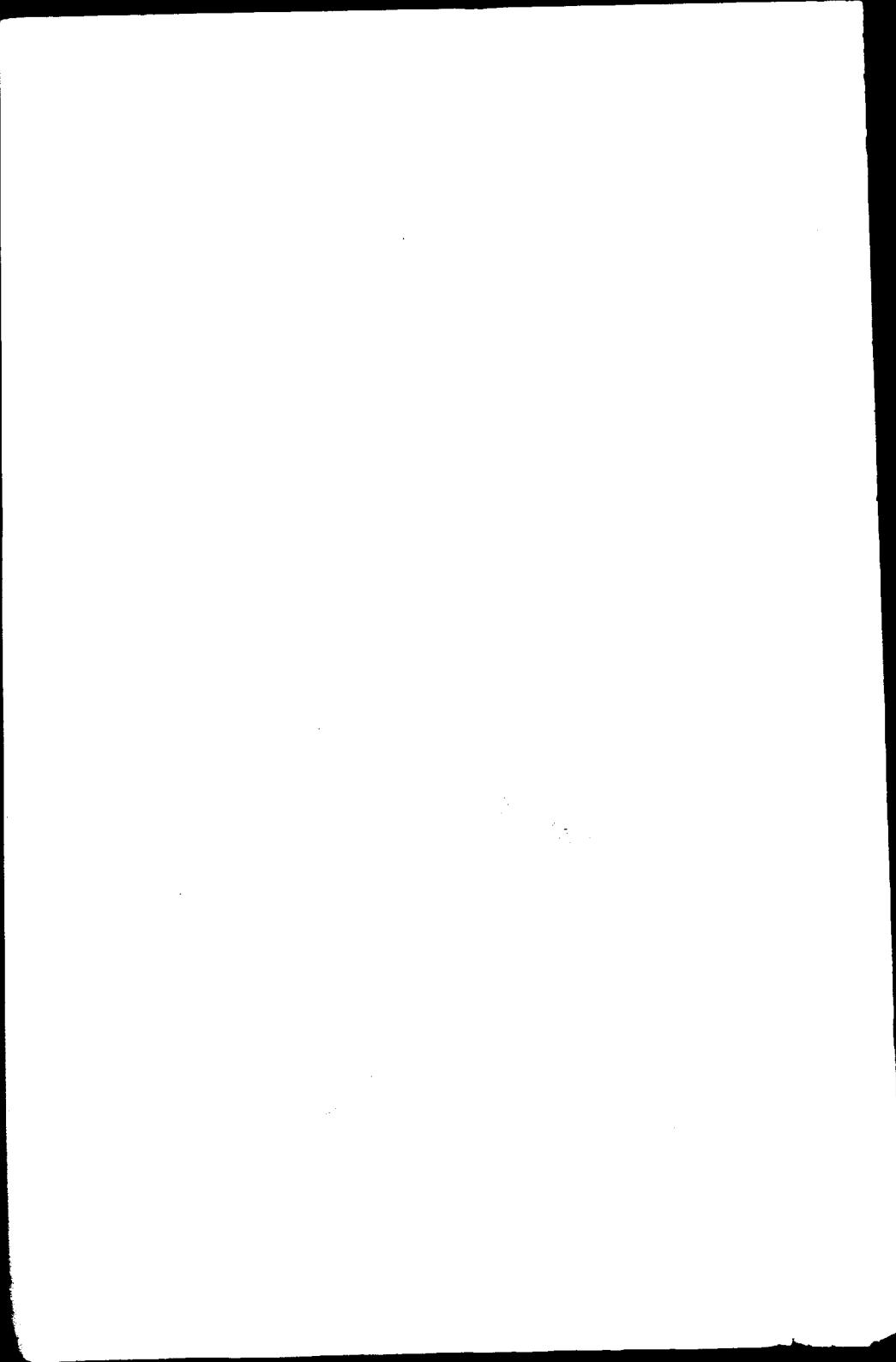
- A. Blühende Pflanze in  $\frac{2}{3}$  natürlicher Grösse.
- B. Fruchttragende Pflanze in  $\frac{2}{3}$  natürlicher Grösse.
- C. Wurzelstock in natürlicher Grösse.
- D. Fruchtköpfchen etwas vergrössert
- E. Dasselbe im Querschnitt etwas vergrössert.
- F. Ein Fruchtfach vergrössert.

### Tafel II.:

Fig. 1. Schnitt durch die in Alcohol gehärtete Leber einer durch intravenöse Injection von Canadin. sulf. vergiftete Katze. — In der Mitte des Gesichtsfeldes eine grössere Lebervene, angefüllt mit Parhaemoglobinkristallen, während die rothen Blutkörperchen zerstört sind. Auch in den stark erweiterten Centralvenen und den Lebercapillaren finden sich die gleichen Krystalle. (Zeiss, Object. A., Ocul. 3).

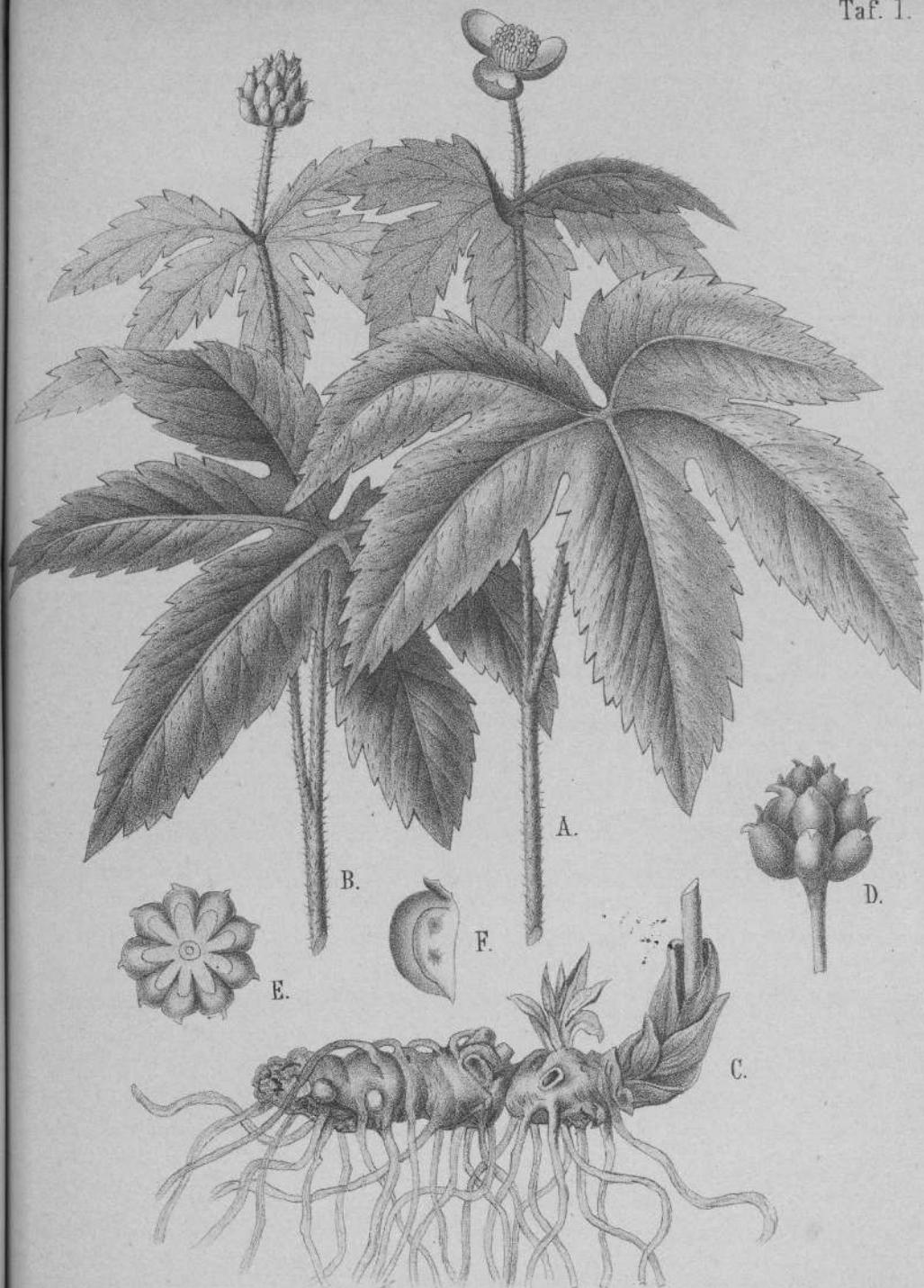
Fig. 2. Schnitt durch eine unter Alkohol. absolut. gehärtete Portion defibrinirten Blutes von einer nach Vergiftung mit Canadin. sulf. entbluteten Katze. Die rothen Blutkörperchen sind zum Theil zerstört, zum Theil erhalten. Strahlenförmig ausgeschossene Parhaemoglobinkristalle. (Zeiss, Object. A., Ocul. 3).

Fig. 3. Schnitt durch die Niere einer mit Canadin. sulf. vergifteten Katze (schematisirt). Parhaemoglobinkristalle in mehreren Gefässen. (Zeiss, Object. A., Ocul. 3).





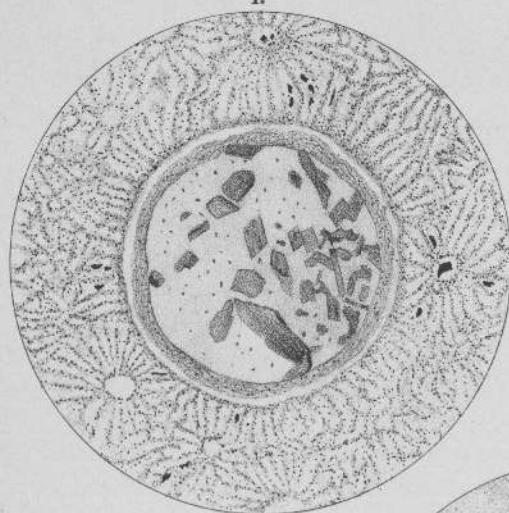
12692



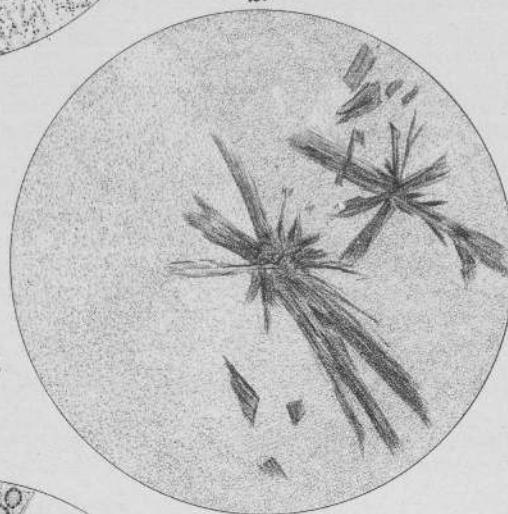
*Hydrastis canadensis* L.



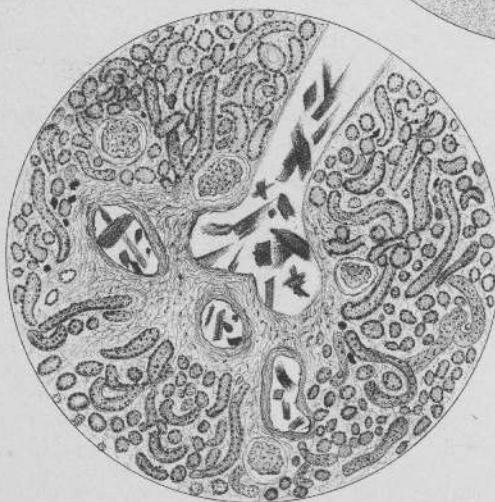
1.



2.



3.





12404

