



Vergleichende Versuche über die Wirksamkeit verschiedener Aconitinpräparate.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medicin und Chirurgie,

welche

mit Genehmigung der hohen medicinischen Facultät

der

vereinigten Friedrichs - Universität Halle - Wittenberg

nebst den beigefügten Thesen

Mittwoch den 15. August 1883 Vormittags 11 Uhr

öffentlich vertheidigt

Robert Mennicke

aus Lettewitz.

Referent: Herr Geh.-Rath Prof. Dr. Krahmer.

Opponenten:

Pinkert, Drd. med.

Thümmel, 'cand. med.



Halle a. S.,

Plötz'sche Buchdruckerei, (R. Nietschmann).

1883.

Imprimatur:
Geheimrath Professor **Krahmer**
h. t. Decanus.

Die nachfolgend mitgetheilten Untersuchungen verfolgen hauptsächlich den Zweck, die Wirksamkeit einiger von E. Merck in Darmstadt aus verschiedenen Aconitarten neu hergestellter Aconitine unter sich und mit dem als besonders stark wirksam bekannten Präparate von Duquesnel zu vergleichen. Es wird sich dabei zeigen, dass die frühere Anschauung, nach welcher das sogenannte deutsche Aconitin relativ schwach wirken soll, durchaus unrichtig ist. Wir werden dabei gleichzeitig Gelegenheit nehmen, auf einige Fragen der Aconitin-Wirkung, insbesondere der Einwirkung auf das Nervensystem und das Herz bei Fröschen näher einzugehen.

Die in den äusserst zahlreichen Aconitarten (aus der Familie der Ranunculaceen) enthaltenen, sehr stark wirkenden Alkaloide werden bekanntlich mit dem gemeinsamen Namen „Aconitin“ bezeichnet. Schon die Alten kannten die giftige Wirkung der Stammpflanze und wandten sie zu arzneilichen Zwecken, namentlich als diuretisches Mittel an. In Deutschland verdankt die Drogue ihre Verbreitung unter den practischen Aerzten und ihre Einführung in die Pharmacopöe hauptsächlich den Bemühungen von Claudius Richard zu Prag und Stoerk in Wien, welche in der Mitte des vorigen Jahrhunderts lebten. Die wirksame Base, das Aconitin, wurde jedoch erst in diesem Jahrhundert (1833) entdeckt und von verschiedenen Chemikern dargestellt.

Es handelte sich nun vor allen Dingen darum, zu ermitteln, in welchem Verhältniss in chemischer und pharmakologischer Hinsicht die aus den verschiedenen Arten der Stammpflanze hergestellten Basen zu einander ständen. Allem

Anschein nach schien insbesondere die Wirksamkeit der aus *Aconitum ferox* und *Aconitum Napellus* gewonnenen Alkaloide eine äusserst verschiedene in quantitativer Beziehung zu sein, wenn auch die chemischen Eigenschaften beider Basen keine so wesentlichen Unterschiede zeigten. Man begnügte sich anfänglich damit, die Dosis toxica und letalis von den bezüglichen Präparaten für die verschiedenen Thierklassen festzustellen, ohne auf die Einzelheiten der Wirkung zunächst genauer einzugehen. Da die Experimente anfangs nur an Säugethieren angestellt wurden und letztere in Folge der Einwirkung des Giftes auf die Respiration schnell an Erstickung zu Grunde gingen, so ist es nicht zu verwundern, wenn die sonstigen Details der äusserst mannigfaltigen Wirkung damals noch unerforscht blieben. Man begnügte sich eben mit der Schilderung der allgemeinen Vergiftungserscheinungen, und zwar war es meist ein von Morson aus *Aconitum ferox* hergestelltes Präparat, welches zu jenen Versuchen benutzt wurde.

Dagegen ist nun in neuerer und neuester Zeit die Wirkung der verschiedenen „Aconitine“ zum Gegenstand eingehender und zahlreicher Untersuchungen gemacht worden.

Zuerst war es Ascharumow,¹⁾ welcher das deutsche Aconitin einer genaueren Prüfung unterwarf und dessen Wirkung auf das Centralnervensystem und auf das Herz an Fröschen festzustellen suchte.

In Bezug auf die physiologische Wirkung des Aconitins auf das Froschherz fand Ascharumow, dass das Gift in Dosen von 5 Mgm. das Herz zum diastolischen Stillstand brachte, welchem letzteren bisweilen eine Verlangsamung, bisweilen auch eine Beschleunigung der Herzaction vorherging. Auf den vagus wirkt ihm zufolge das Aconitin lähmend, indem die Reizung dieses Nerven nach geschehener Vergiftung keinen Stillstand mehr hervorzubringen vermochte.

¹⁾ Ascharumow, Archiv für Anatomie und Physiol. 1866. pg. 255. Citirt: Boehm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871. pg. 18 und Boehm, Archiv für experiment. Pathol. und Pharmacol. I., pg. 385.

Ausserdem giebt Ascharumow an, dass die Erregbarkeit der motorischen Nerven durch Aconitin gänzlich aufgehoben wurde und dass 1 Mgm. seines Präparates hinreichte, um einen Frosch vollständig zu lähmen. Für das Kaninchen betrug die letale Dosis 0,05 gr.

Genauer hat Boehm¹⁾ in seinen Studien über Herzgifte die Wirkung des deutschen Aconitins (Merck'sches Präparat) auf das Herz untersucht. Er experimentirte zunächst mit den von Ascharumow angewandten Dosen (5—20 Mgm.) und gelangte im Wesentlichen zu gleichen Resultaten, erweiterte dieselben jedoch nach verschiedenen Richtungen hin. Bei Anwendung kleiner Dosen (0,1—1 Mgm.) konnte er wegen der langsameren Einwirkung des Giftes die Erscheinungen besser und deutlicher beobachten und 3 Stadien der Wirkung unterscheiden:

1. Ein Stadium der Beschleunigung der Herzschläge;
2. Ein Stadium der Herzkrämpfe;
3. Ein Stadium des Herzstillstandes.

Als Ursache der Beschleunigung glaubt Boehm eine direkte Reizung der excitomotorischen Centren mit beginnender Lähmung der hemmenden Herzapparate annehmen zu müssen. Nach vollständiger Lähmung der sogenannten hemmenden Centren treten dann ihm zufolge die Herzkrämpfe ein, indem die Bewegungsimpulse, welche beständig aus den automatischen Bewegungscentren zugeleitet werden, nicht mehr durch hinreichend starke Widerstände beeinflusst werden und daher jene unregelmässigen Bewegungen auslösen. Ein Herztetanus aber, welchen man a priori annehmen müsste, kommt deshalb nicht zu Stande, weil die motorischen Centren an mehreren Stellen des Herzens zerstreut liegen und daher in Folge der Einwirkung des Giftes die verschiedenen Theile des Herzens nacheinander und ohne regelmässige Reihenfolge zur Contraction gebracht werden. Der diastolische Herzstill-

¹⁾ Boehm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871. pg. 18 und Boehm u. Wartmann, Verhandl. der phys. med. Gesellsch. in Würzburg. N. F. Bd. III, pg. 63.

stand, das dritte Stadium, tritt in Folge einer Lähmung der motorischen Herzcentren ein.

Später stellten dann Boehm und Ewers¹⁾ Versuche mit Pseudaconitin aus *Aconitum ferox* an Säugethieren und Fröschen an, um die allgemeinen Vergiftungserscheinungen zu beobachten und den Einfluss des Giftes auf das Nervensystem, die Respiration, Circulation und Speichelsecretion zu erforschen. Das Präparat war ein ungemein wirksames, indem bereits ca. $\frac{1}{30}$ Mgm. bei Fröschen eine Vergiftung hervorrief. Bei Säugethieren wirkten schon $\frac{1}{2}$ Mgm. letal. Zur Erreichung eines solchen Effectes waren von dem früher von Boehm benutzten deutschen Aconitin wenigstens 10 Mgm. erforderlich, und auch bei Versuchen an Fröschen ergab sich, dass die wirksame Dosis des letzteren 17—20 mal so gross war, als die des Pseudaconitins.

Die Wirkung des Aconitins auf das Nervensystem des Frosches fasst Ewers in folgenden Worten zusammen:

„Das Aconitin wirkt reizend auf die intramuskulären Nervenendigungen und lähmend auf die motorischen und reflexvermittelnden Ganglien des Rückenmarkes, wozu sich viel später Verlust der Erregbarkeit der motorischen Nerven gesellt. Die quergestreifte Muskelsubstanz selbst scheint durch das Gift in ihren vitalen Funktionen nicht alterirt zu werden“.

Auf die übrigen Resultate der Untersuchungen von Boehm und Ewers gehen wir, da sie dem eigentlichen Zweck unserer Arbeit ferner liegen, nicht näher ein.

Giulini²⁾ kam bei seinen Versuchen im Allgemeinen zu ähnlichen Resultaten wie Boehm, Wartmann und Ewers und schliesst sich in Betreff der Ursachen der Vergiftungserscheinungen den Ansichten jener Forscher an. Er benutzte ein Präparat des deutschen Aconitins von Merck und

¹⁾ Ewers, über die physiologischen Wirkungen des aus *Aconit. ferox* dargestellten Aconitin. Dissertation. Dorpat 1873.

²⁾ Giulini, experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Aconitins auf das Nervensystem, Herz und die Athmung. Dissertation. Erlangen 1876.

fand, dass $\frac{1}{2}$ Mgm. von demselben bei Fröschen vollständige Lähmung hervorrief.

Auch Lewin¹⁾ weicht in seinen Angaben nicht wesentlich von denen Boehms ab. Bei seinen mit deutschem Aconitin angestellten Versuchen an Fröschen genügten 15 Mgm., um die Erregbarkeit der motorischen Nerven zu schwächen, und 25 Mgm., dieselbe zu vernichten. Von einem Trommsdorff'schen Lycopconin (Aconitum Lycopconum), welches Ott²⁾ zu seinen Versuchen benutzte, waren sogar 0,05 — 0,1 gr zur vollständigen Lähmung der motorischen Nervenendigungen bei Fröschen erforderlich. Man ersieht aus den obigen Angaben bereits, wie ungemein verschieden in quantitativer Hinsicht selbst die Präparate des sogenannten deutschen Aconitins wirkten, und wie im Handel Präparate cursiren können, welche ca. 1000 mal so stark wirken als andere gleichen Namens.

Murray³⁾ experimentirte mit sogenanntem Napellin (Aconitum Napellus) von Trommsdorff und beobachtete an Fröschen nach Einführung von 5 Mgm.: fibrilläre Zuckungen, sodann Lähmung der Bauchmuskeln, dann der Athemmuskeln, der Muskeln der Hinterbeine und zuletzt der Vorderbeine. Die Veränderungen am Herzen bezieht auch Murray auf eine directe Einwirkung des Giftes auf die Herzganglien, da Durchschneidung der vagi keine Aenderung in den Vergiftungserscheinungen hervorrief.

Mackenzie⁴⁾ stellte mit verschiedenen Aconittincturen und Aconitin von Morson und T. und H. Smith Versuche

¹⁾ Lewin, Ueber die Wirkung des Aconitins auf das Herz. Medicinisches Centralblatt 1875. Nr. 25. pag. 401. Medicinisches Centralblatt 1876 Nr. 6. pag. 108.

²⁾ Ott, Philadelph. med. Times. 1875 Nr. 206 (Referat im medicin. Centralblatt 1876. pag. 109).

³⁾ Murray, The physiological action of napellina and aconitia. Philadelphia medic. Times. Apr. 27. p. 339. May. 25. p. 388. May. 11. p. 364.

⁴⁾ Mackenzie, The physiol. action of aconite. Practitioner. Feb. March. Apr. pg. 109. 185. 273. — (Da die Originals dieser Arbeiten mir nicht zugänglich waren, so benutzte ich die Referate „im Jahresbericht für die gesammte Medicin“, 1878 I. pg. 427).

an, wobei er namentlich auch das Verhalten der sensiblen Nerven bei der Vergiftung untersuchte.

Langgaard ¹⁾ sah schon nach ungemein kleinen Dosen seines Präparates, welches er sich selbst aus den Knollen von *Aconitum japonicum* hergestellt hatte, heftige Wirkungen eintreten. Es erwies sich diese Substanz überhaupt als eines der stärksten Gifte und übertraf an Wirksamkeit alle bisher bekannten Präparate des Aconitins und Pseudaconitins.

Bei Vergiftung mit $\frac{1}{40}$ Mgm. fand er die Reflexerregbarkeit aufgehoben, und nach Injection von $\frac{1}{30}$ — $\frac{1}{10}$ Mgm. sah er jene Erscheinungen auftreten, wie sie oben bereits wiederholentlich geschildert wurden. Seinen Beobachtungen zufolge tritt die Lähmung der motorischen Nervenendigungen erst nach der völligen Lähmung des Rückenmarkes ein.

Mengen von $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{30}$ Mgm. riefen am Herzen des Frosches die bereits von Boehm beobachteten Erscheinungen hervor und führten schliesslich einen diastolischen Stillstand des Herzens herbei. Da letzterem erst die Aufhebung der Reflexerregbarkeit zu folgen schien, so glaubt Langgaard, dass das japanische Aconitin vorwiegend ein Herzgift sei.

In neuester Zeit haben dann namentlich Aurep, Plugge und Murrell versucht, verschiedene Handelspräparate des Aconitins in Bezug auf die Stärke ihrer Wirksamkeit zu vergleichen.

Aurep ²⁾ bediente sich dabei eines deutschen Präparates (von Th. Schuchardt in Görlitz), eines englischen, sowie des „krystallisirten Aconitins“ von Duquesnel.

Das englische Aconitin war kein besonders stark wirksames Präparat (Letaldosis bei Fröschen $\frac{1}{5}$ Mgm.), während das deutsche bereits zu $\frac{1}{20}$ Mgm. einen Frosch tödtete.

Gaben von $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{30}$ Mgm. riefen am Froschherzen die ganze Reihe der bereits von Boehm beschriebenen Erscheinungen hervor; nach noch kleineren Dosen wurde der Herz-

¹⁾ Langgaard, Virchow's Archiv, Bd. 79. pg. 229.

²⁾ Aurep, Archiv für Physiologie. Supplement-Band. 1880. pg. 161.

schlag nach vorausgegangener lang andauernder Beschleunigung gewöhnlich wieder normal. Da nach letzteren Gaben die Nn. vagi nicht gelähmt waren und trotzdem eine Pulsbeschleunigung eintrat, so zieht Aurep daraus den Schluss, dass die durch Aconitin hervorgebrachte Pulsbeschleunigung nicht auf einer Lähmung der hemmenden Apparate beruhen könne. Ferner zeigten die am ausgeschnittenen Froschherzen gemachten Vergiftungsversuche, dass jeder Einfluss vom Centralnervensystem her auszuschliessen sei.

Am stärksten von den drei Präparaten wirkte das Duquesnel'sche; denn Gaben von $\frac{1}{50}$ Mgm. waren oft, und Gaben von $\frac{1}{30}$ immer tödtlich. Schon Dosen von $\frac{1}{80}$ Mgm. riefen schwere und lang dauernde Vergiftungen bei Fröschen hervor. ¹⁾

Auch Murrell²⁾ giebt an, dass das Aconitinum crystallisatum von Duquesnel stärker wirke als irgend eine der amorphen Aconitinsorten.

Aus den Versuchen von Plugge³⁾ könnte man entnehmen, dass das Petit'sche Aconitin ungefähr 8 mal so stark wirkt als das deutsche von E. Merck und letzteres wiederum 20—30 mal so stark als das Friedländer'sche. Die geringere Intensität der Wirkung des Merck'schen Präparates gegenüber dem Petit'schen erklärt sich jedoch dadurch, dass Plugge, wie er selbst angiebt, ein gelbliches, hellbraunes, augenscheinlich also altes und unreineres Präparat

¹⁾ Die Angabe von Aurep, dass das Präparat von Duquesnel in Wasser unlöslich sei, ist insofern höchst auffallend, als das gegenwärtige Duquesnel'sche Aconitin das einzige in Wasser ganz leicht lösliche Handelspräparat ist, da dasselbe nicht aus dem freien Alkaloide, sondern aus dem salpetersauren Salze (mit 80,7 % Aconitin) besteht. Letzteres ist auch der Grund, weshalb dieses Präparat schön krystallisirt ist. (Vergleiche auch Squibb, an ephemeris of materia medica, pharmacy, therapeutics and collateral information Vol. I. Nr. 6. Nov. 1882. pg. 167).

²⁾ Murrell, Brit. medic. Journ. 1882. pg. 555. (Da das Original dieser Arbeit mir nicht zugänglich war, so benutzte ich das Referat in Schmidt's Jahrbücher Bd. 195. pg. 120).

³⁾ Plugge, Virchow's Archiv, Bd. 87. pg. 410.

von Merck zu seinen vergleichenden Untersuchungen verwendet hat.

Ueberblickt man die nicht unbeträchtliche Anzahl der oben erwähnten älteren und neueren Untersuchungen, so ergibt sich aus ihnen bereits soviel, dass es für die Wirksamkeit der Aconitinpräparate weit mehr auf die Sorgfalt der Darstellung, als auf die Art der Abstammung ankommt. Dass gerade das sogenannte deutsche Aconitin stets für ein relativ schwach wirkendes Präparat gehalten wurde, erklärt sich aus dem Umstande, dass gerade von diesem fast immer alte und unreine Handelssorten benutzt und mit sorgfältig hergestellten englischen und französischen Präparaten verglichen wurden. Wir werden zeigen, dass die neueren deutschen Präparate den letzteren durchaus nicht nachstehen.

Ich theile zunächst, wozu ich vom Herrn Prof. Harnack autorisirt bin, eine Reihe von Versuchen in Kürze mit, welche von ihm vor nicht gar langer Zeit mit 3 neueren Merck'schen Präparaten an Fröschen angestellt worden sind. Die bezüglichen Alkaloide waren aus *Aconitum ferox*, *Napellus* (schweizer Wurzel) und *japonicum* isolirt.

Für das Aconitin aus *Aconitum ferox* konnte $\frac{1}{30}$ Mgm. als Grenze der letalen Dosis angesehen werden; doch trat hier die Wirkung sehr allmählig, im Laufe von 24 Stunden und mehr ein. Die Menge stimmte demnach mit der von Böhm für das Pseudacorutin ermittelten Dosis überein. Die Angabe von Böhm, dass das aus *Aconitum Napellus* hergestellte Aconitin bei *R. esculenta* nur spinale Lähmung, keine Lähmung der motorischen Nervenenden und Muskeln hervorrufe, konnte Prof. Harnack nicht bestätigen; es trat hier der Reihe nach Lähmung des Gehirns, Rückenmarkes, der motorischen Nervenendigungen und endlich auch der Muskeln ein.

Das damalige Präparat aus *Aconitum japonicum* wirkte schwächer als das aus *Aconitum ferox*, was, wie

wir sehen werden, in Bezug auf das neueste *Aconitum japonicum* von Merck nicht mehr der Fall ist. Jene Versuche zeigten, dass für das *Aconitum japonicum* $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{15}$ Mgm. ungefähr als Grenze der letalen Dosis anzusehen war, dass es also etwa nur halb so stark wirkte wie das Aconitin aus *Aconitum ferox*. Bei kleineren Dosen ($\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{30}$ Mgm.) trat keine Lähmung mehr ein und das Thier ging nicht zu Grunde, dagegen zeigten sich gewisse Erregungserscheinungen, Steigerung der Reflexerregbarkeit und jene eigenthümlichen Symptome, welche auf eine Medullarreizung schliessen lassen. Bisweilen schienen Convulsionen nahe bevorzustehen, doch kam es nie zu eigentlichen Krämpfen. Dagegen rief dieses Präparat fibrilläre Muskelzuckungen am deutlichsten hervor.

Bei der Prüfung der Wirksamkeit des schweizer Aconitins stellte sich folgender Befund heraus:

Ungefähr 2 Stunden nach der Injection von $\frac{1}{10}$ Mgm. erfolgte Lähmung der willkürlichen Bewegungen und bedeutende Verringerung der Reflexerregbarkeit. Nach 4 Stunden war die Längsleitung durch das Rückenmark aufgehoben, worauf schliesslich bald der Tod erfolgte. Nach $\frac{1}{20}$ Mgm. trat im Laufe von mehreren Stunden eine heftige, bis zum Tode führende Wirkung ein, und nach $\frac{1}{30}$ Mgm. innerhalb einiger Stunden Lähmung des willkürlichen Bewegungsapparates, Erregungserscheinungen von Seiten der medulla oblongata und Muskelzittern. Also auch von dem deutschen Aconitin konnte $\frac{1}{30}$ Mgm. als Grenze der wirksamen Dosis angesehen werden; es wirkte demnach mindestens ebenso stark wie das aus *Aconitum ferox* und stärker als das japanische Aconitin.

Vergleiche mit einem direkt bezogenen englischen Präparate, sowie mit einem älteren, stark gelb gefärbten deutschen ergaben, dass das erstere ungefähr ebenso stark wirkte, wie die aus *Aconitum ferox* und *helveticum* von Merck hergestellten Alkaloide, während von dem alten deutschen etwa 15—20 mal so hohe Dosen erforderlich waren, um die gleiche Wirkung zu erzielen.

Die sämmtlichen drei Präparate von Merck bestanden aus einem feinen, rein weissen Pulver, welches in angesäuertem Wasser sich leicht löste.

Zu meinen eigenen Versuchen habe ich ausschliesslich Frösche, und zwar namentlich *R. temporaria* (frische Sommerfrösche) benutzt. Zu diesen Untersuchungen dienten drei neue Aconitinsorten, welche ich der Freundlichkeit des Herrn E. Merck in Darmstadt verdanke, und zwar die folgenden:

- 1) Aconitinum crystallisatum von Duquesnel.
- 2) Aconitin. japonicum, neuestes Merck'sches Präparat.
- 3) Aconitinum aus Aconitum Napellus (aus tyroler Wurzel von Merck neu dargestellt).

Von diesen drei Präparaten war das erste, welches, wie oben angegeben, aus salpetersaurem Salz besteht, in Wasser für sich sehr leicht löslich, die beiden übrigen wurden unter Zusatz eines Tropfens Salzsäure in Wasser gelöst, und diese Lösungen zum Zweck der Versuche mit einer $\frac{1}{2}$ prozentigen Kochsalzlösung entsprechend verdünnt.

In Betreff der chemischen Reaktionen, welche übrigens gerade für das Aconitin nicht besonders charakteristisch sind, liess sich ein erheblicher Unterschied zwischen den drei Präparaten nicht constatiren. Eine genauere chemische Untersuchung wurde nicht ausgeführt, weil es uns gerade darauf ankam, die Handelspräparate in ihrer Wirksamkeit zu vergleichen. Der auffallendste Unterschied war der, dass die verdünnten Lösungen des Duquesnel'schen Präparates beim Aufbewahren ziemlich rasch unwirksam wurden, während sich das Gleiche von den andern beiden Präparaten nicht in der Weise beobachten liess.

Vergleichende Versuche mit den 3 Präparaten in Bezug auf die untere Grenze der wirksamen Dosis.

Bei den zum Vergleiche der Wirksamkeit angestellten Versuchen wurde selbstverständlich das Körpergewicht der Frösche mit berücksichtigt. In den folgenden Versuchsprotokollen sind überall die absoluten Dosen angegeben, während bei Berechnung der relativen Mengen (conf. Tabelle) selbstverständlich der Umstand berücksichtigt wurde, dass das Präparat von Duquesnel nur 80,7% Aconitin enthält.

Versuche mit Aconitinum crystall. von Duquesnel.

1. *Rana temporaria* (mittelgross.)

Zeit:

- 5 h 42 m. Injection von $\frac{1}{15}$ Mgm.
- 5 h 53 m. Beweglichkeit herabgesetzt. Das Thier zieht nur mit Mühe die Extremitäten an und bedarf mehrmaliger Anregung, bevor es sich weiter bewegt.
- 5 h 57 m. Bewegungsfähigkeit schwindet mehr und mehr; nur sehr starker Druck vermag zuweilen eine kleine Bewegung hervorzurufen.
- 6 h 10 m. Die willkürlichen Bewegungen werden immer schwächer und seltener; hintere Extremitäten schlaff ausgestreckt.
- 6 h 25 m. Kaum reflectorische Bewegung mehr, dazwischen noch ganz schwache willkürliche. Längsleitung durch das Rückenmark noch erhalten.
- 6 h 35 m. Auf tactile Reize noch ganz schwache reflectorische und mitunter noch eine willkürliche Bewegung. Längsleitung intact. Athembewegung nicht mehr wahrnehmbar. Fibrilläre Muskelzuckungen kaum bemerkbar.
- 6 h 45 m. Der Zustand ist noch derselbe.
- 11 h 35 m. Des nächsten Morgens: Längsleitung nicht bedeutend abgeschwächt. Nach Oeffnung des Thorax zeigt sich, dass das Herz bereits in Diastole stillsteht.

2. *Rana temporaria* (mittelgross.)

Zeit:

- 9 h 30 m. Injection von $\frac{1}{35}$ Mgm.
- 9 h 37 m. Das Thier wird etwas unruhiger und macht wiederholte Fluchtversuche.

Zeit:

- 10 h. Die Absonderung der Hautsecrete ist in hohem Maasse gesteigert, so dass ein reichlicher schaumiger Schleim die Körperoberfläche überzieht. Zugleich ist eine gewisse Schwäche in der Bewegung nicht zu verkennen.
- 10 h 5 m. Das Thier krümmt den Rücken und führt krampfhaftige Bewegungen aus, welche als Würgebewegungen bezeichnet werden können.
- 10 h 10 m. Brechbewegungen wiederholen sich, daneben häufiges Maulaufsperrn.
- 10 h 25 m. Die Trägheit in der Bewegung tritt deutlicher hervor. Hintere Extremitäten werden erst nach einiger Zeit aus der gestreckten Lage gebracht.
- 11 h. Willkürliche Bewegungen fast aufgehoben, Reflexerregbarkeit sehr schwach, dagegen ist die Längsleitung durchs Rückenmark intact.
- 11 h 5 m. Willkürliche und reflectorische Bewegungen fast geschwunden.
- 11 h 20 m. Schwache fibrilläre Muskelzuckungen.
- 12 h 15 m. Der Zustand ist im Wesentlichen unverändert geblieben.
- Versuch beendet.

3. *Rana temporaria*. Körperg. 51 gr.

Zeit:

- 9 h 35 m. Injection von $\frac{1}{35}$ Mgm.
- 9 h 48 m. Krümmung des Rückens, dann Hin- und Hertaumeln des Thieres und incoordinirte Bewegungen. Fortwährendes Maulaufsperrn.
- 10 h 5 m. Respirationsbewegungen sind beschleunigt und mühsam. Willkürliche Bewegungen schwinden mehr und mehr. Nur starke und anhaltende mechanische Reize rufen Reflexe hervor.
- 10 h 25 m. Willkürliche Bewegung vollständig aufgehoben. Reflexe nur auf starke Reize.
- 11 h. Reflectorische Bewegungen werden sehr schwach und nur zuweilen auf anhaltende electriche Reize ausgelöst. Längsleitung durch das Rückenmark noch vorhanden.
- 11 h 10 m. Blosslegung des Herzens. Ventrikel und Vorhöfe arbeiten regelmässig. (Herzschlag 58 in 1 Minute.)

4. *Rana temporaria*. Körperg. 37 gr.

Zeit:

- 4 h 50 m. Injection von $\frac{1}{27}$ Mgm.
- 5 h. Fortwährendes Maulaufsperrn, Respiration beschleunigt.
- 5 h 11 m. Die willkürlichen Bewegungen sind geschwächt, nur kriechend vermag sich das Thier fortzubewegen, dazwischen vergebliche Hüpfversuche.

Zeit:

- 5 h 30 m. Willkürliche Bewegungen fast geschwunden. Reflectorische Bewegungen treten auf Kneifen noch ein, erfolgen aber träge und langsam, schneller und kräftiger dagegen auf electriche Reize.
- 5 h 45 m. Krampfhaftes Maulaufsperrn. Mitunter noch einzelne schwache willkürliche Bewegungen. Reflexerregbarkeit geschwächt. Das Thier erträgt die Rückenlage beliebig lange.
- 6 h 15 m. Würgebewegungen.

Nach 2 mal 24 Stunden schien sich das Thier etwas erholt zu haben.

Am 3. Tage waren Längsleitung und Muskelerregbarkeit noch nicht gänzlich aufgehoben, die Reaction auf electriche Reize fiel noch ziemlich prompt aus.

Versuche mit *Aconitinum japonic.*

5. *Rana temporaria* (mittlerer Grösse).

Zeit:

- 11 h 45 m. Injection von $\frac{1}{50}$ Mgm.
- 11 h 49 m. Brech- und Würgebewegungen. Aufsperrn des Maules.
- 12 h 27 m. Die Trägheit in der Bewegung macht sich bemerkbar. Es treten wiederholte Krümmungen des Rückens ein und von Zeit zu Zeit tiefe Inspirationen. Fibrilläre Muskelzuckungen sind noch nicht wahrnehmbar. Der Kopf ist herabgesunken.
- 12 h 37 m. Die willkürlichen Bewegungen werden schwerfälliger und mühsamer.
- 12 h 45 m. Willkürliche Bewegungen noch vorhanden. Die Rückenlage wird längere Zeit ertragen.
- 12 h 50 m. Hintere Extremitäten bleiben schlaff ausgestreckt. Später tritt jedoch eine allmähliche Erholung des Thieres ein.

6. *Rana temporaria*. Körperg. 34 gr.

Zeit:

- 5 h 48 m. Injection von $\frac{1}{50}$ Mgm.
- 6 h. Beginnende motorische Lähmung, Rückenlage wird sehr lange ertragen; heftige, aber vorübergehende fibrilläre Muskelzuckungen, besonders der Rumpfmuskeln.
- 6 h 2 m. Willkürliche Bewegungen haben fast aufgehört.
- 6 h 16 m. Willkürliche Bewegungen treten hier und da ein (Combination von Lähmungs- und leichten Reizerscheinungen.) Hierauf tritt eine allmähliche Erholung ein, welche nach 24 Stunden vollständig erfolgt ist.

7. *Rana temporaria* (mittelgross).

Zeit:

9h 35m. Injection von $\frac{1}{45}$ Mgm.

9h 42m. Von der Haut wird reichliches Secret abgesondert.
Das Thier wird unruhiger.

10h. Häufige Brechbewegungen. Beginnende motorische Lähmung, mitunter krampfhaft Contractionen der Rückenmuskeln.

10h 15m. Fibrilläre Muskelzuckungen, welche zuerst an den Bauchmuskeln auftreten und sich bald über die Extremitäten verbreiten.

10h 40m. Keine willkürlichen Bewegungen mehr. Directe Muskeleerregbarkeit noch vorhanden. Das Herz wird blosgelegt; dasselbe ist strotzend mit Blut gefüllt; während die Vorhöfe noch schwache Contractionen machen, hat der Ventrikel bereits aufgehört zu schlagen.

Der Tod ist also frühzeitig, nach cr. 1 Stunde eingetreten.

Bei einem sofort mit derselben Dose nochmals angestellten Versuche traten die allgemeinen Vergiftungserscheinungen fast zu derselben Zeit ein, entwickelten sich aber in der Folge langsamer wie bei den vorhergehenden Versuchen.

8. *Rana esculenta*. Körperg. 47 gr.

Zeit:

6h 44m. Injection von $\frac{1}{40}$ Mgm.

6h 55m. Beginnende motorische Lähmung, Rückenlage wird lange ertragen. Fibrilläre Muskelzuckungen treten besonders an den Extremitäten deutlich hervor.

7h 5m. Bei dem Versuch, das Thier auf den Rücken zu drehen, machen sich gewisse Reizerscheinungen geltend, welche sich in Streckungen der Extremitäten äussern.

7h 10m. Plötzlich erfolgen Streckungen der hinteren Extremitäten und krampfhaft Contractionen in den Nacken- und Rückenmuskeln.

In diesem Zustande verharret das Thier lange Zeit, allmählig aber erholt es sich wieder.

9. *Rana temporaria*. Körperg. 39 gr.

Zeit:

4h 42m. Injection von $\frac{1}{35}$ Mgm.

4h 55m. Zuweilen krampfhaft Bewegungen der Rückenmuskeln.
Bei Bewegungen taumelt das Thier hin und her. Fibrilläre Zuckungen fast sämmtlicher Körpermuskeln.

5h 6m. Die Bewegungen werden schwerfälliger und seltener.

Zeit:

- 5 h 15 m. Die Erschlaffung nimmt mehr und mehr zu, besonders in den hinteren Extremitäten, dagegen sind die Reflexe noch intact. Das Thier macht zuweilen vergebliche Versuche, sich vorwärts zu bewegen.
- 5 h 30 m. Hintere Extremitäten bleiben schlaff ausgestreckt, Längsleitung durchs Rückenmark intact. Bei diesem Thiere tritt allmählig Erholung ein, sodass dasselbe am 3. Tage nach der Vergiftung keine abnormen Erscheinungen mehr zeigt.

Versuche mit *Aconitinum tyrolic.*

10. *Rana temporaria* (mittelgross).

Zeit:

- 5 h 17 m. Injection von $\frac{1}{50}$ Mgm.
- 5 h 50 m. Brechbewegungen und Aufsperrn des Maules. Die Pupillen sind erweitert.
- 6 h 15 m. Kaubewegungen. Die Athmung ist oberflächlich. Die Bewegungen werden schleppend und kriechend. Das Thier erträgt die Rückenlage längere Zeit.
- 6 h 25 m. Das Thier macht vergebliche Versuche sich fortzubewegen. Hintere Extremitäten schlaff ausgestreckt. Längsleitung durchs Rückenmark intact. Reflexbewegungen nicht mehr vorhanden, dagegen reagiren die Muskeln auf schwache directe Reize noch sehr gut.
- 6 h 45 m. Das Thier erholt sich wieder. Die willkürlichen Bewegungen treten wieder ein, es vermag sich schon kriechend wieder fortzubewegen.

Versuch beendet.

11. *Rana temporaria*. Körperg. 54,5 gr.

Zeit:

- 9 h 28 m. Injection von $\frac{1}{45}$ Mgm.
- 9 h 40 m. Brechbewegungen. Das Maul ist fortwährend geöffnet. Die Haut sondert eine reichliche Menge eines schaumigen Sekretes ab.
- 9 h 42 m. Der Kopf ist niedergebeugt. Schwach fibrilläre Muskelzuckungen an den seitlichen Partien der Bauchgegend.
- 10 h 10 m. Das Thier schleppt sich mühsam, auf dem Bauche kriechend, fort.
- 10 h 34 m. Auf Druck und tactile Reize keine Reflexe, wohl aber auf electriche Reize. Längsleitung durch das Rückenmark schwindet auch mehr und mehr.

Zeit:

- 11 h. Vollständige Erschlaffung des Thieres. Längsleitung und Muskeleregbarkeit sehr schwach. Das Herz wird bloßgelegt; Vorhöfe und Ventrikel contrahiren sich noch gleichmäßig, aber schwach und selten (6 in 1 Minute), worauf nach mehreren Minuten vollständiger Stillstand des Herzens eintritt.

Der Tod erfolgte also bei diesem Thiere schon innerhalb $1\frac{1}{2}$ — $1\frac{3}{4}$ Stunden, (zu bemerken ist, dass dieses Thier vom vergangenen Winter her aufbewahrt und schlecht ernährt war).

Jedoch wurde gleich darauf an einer frisch gefangenen Sommer-Temporaria von etwa gleichem Körpergewicht der Versuch mit der nämlichen Dose ($\frac{1}{45}$ Mgm. Aconitum tyrol.) wiederholt, und es trat auch hier auffallender Weise die Wirkung ebenso rasch und intensiv ein.

12. *Rana temporaria*. Körpergew. 32 gr.

Zeit:

- 3 h 22 m. Injection von $\frac{1}{35}$ Mgm.
3 h 34 m. Das Thier ist bedeutend ermattet und schlaff.
3 h 44 m. Lähmung in der motorischen Sphäre macht sich erheblich bemerkbar. Willkürliche Bewegungen fast aufgehoben. Hintere Extremitäten bleiben in gestreckter Lage schlaff liegen. Zuweilen treten schwache fibrilläre Zuckungen in den Muskeln ein.
3 h 48 m. Die willkürliche Bewegung ist gänzlich aufgehoben.
4 h 30 m. Längsleitung durchs Rückenmark noch intact; Reflex-erregbarkeit dagegen erheblich reducirt.
5 h 25 m. Der Zustand ist noch derselbe.
Nach 24 Stunden völlige Erholung.

13. *Rana temporaria*. Körpergew. 30 gr.

Zeit:

- 4 h 28 m. Injection von $\frac{1}{27}$ Mgm.
4 h 35 m. Der Kopf ist niedergebeugt. Vermehrte Secretion von den Hautdrüsen.
4 h 40 m. Die Bewegungen sind schleppend und kriechend.
4 h 50 m. Abschwächung der Reflexerregbarkeit, namentlich am Hinterkörper.
4 h 55 m. Reflexerregbarkeit noch mehr abgeschwächt. Längsleitung durchs Rückenmark intact.
5 h. Das Thier beginnt sich wieder zu erholen.
Ende des Versuchs.

Vergleichende Versuche mit den 3 Präparaten in Bezug auf die untere Grenze der letalen Dosis.

Versuche mit *Aconitinum crystall.* von Duquesnel.

14. *Rana temporaria*. Körpergew. 43,5 gr.

Zeit:

- 4 h 45 m. Injection von $\frac{1}{18}$ Mgm.
4 h 52 m. Trägheit in der Bewegung tritt ein, das Thier sitzt ruhig da.
5 h 5 m. Die Trägheit nimmt zu. Das Thier macht zwar noch willkürliche Bewegungen, vermag sich aber nur kriechend und schwerfällig fortzubewegen. Die Sensibilität ist geschwächt. Schwache fibrilläre Muskelzuckungen.
5 h 15 m. Aufsperrn des Maules und Würgebewegungen. Pupillen ausserordentlich erweitert.
5 h 25 m. Willkürliche Bewegungen schwinden mehr und mehr. Lähmung an den hinteren Extremitäten zeigt sich, während an den vorderen Extremitäten keine Veränderung wahrzunehmen ist.
5 h 35 m. Zuweilen einige schwache kriechende Bewegungen. Auf mechanische Reize reagirt das Thier noch leidlich.
5 h 45 m. Willkürliche Bewegungen treten zuweilen noch auf und werden bis 6 h 10 m beobachtet.
6 h 12 m. Willkürliche Bewegungen vollständig geschwunden. Nochmals heftige Brechbewegungen. Reflexe schwach. Hintere Extremitäten bleiben schlaff ausgestreckt.
6 h 17 m. Reflexerregbarkeit geschwunden.
Tod nach 24 Stunden.

15. *Rana temporaria*. Körpergew. 29 gr.

Zeit:

- 8 h 55 m. Injection von $\frac{1}{15}$ Mgm.
11 h 10 m. Längsleitung durchs Rückenmark sehr mangelhaft, directe Muskelregbarkeit noch ziemlich intact. Das freigelegte Herz steht in Diastole still.
Tod nach ca. $2-4\frac{1}{4}$ Stunden.

16. *Rana temporaria*. Körpergew. 26 gr.

Zeit:

- 9 h 5 m. Injection von $\frac{1}{10}$ Mgm.
10 h 47 m. Vollständige Erschlaffung, Reflexerregbarkeit geschwunden, Längsleitung durchs Rückenmark erheblich geschwächt. Herz frei gelegt. Dasselbe steht still; nur die

Vorhöfe machen von Zeit zu Zeit noch einige sehr schwache Contractionen.

Tod nach $\frac{3}{4}$ Stunden.

Versuche mit Aconitinum japonic.

17. *Rana temporaria*. Körpergew. 26 gr.

Zeit:

- 3 h 33 m. Injection von $\frac{1}{30}$ Mgm.
3 h 35 m. Das Thier sperrt häufig das Maul auf und fährt wiederholt mit den vorderen Extremitäten über die Zunge.
3 h 37 m. Die Bewegungen werden weniger coordinirt. Beim Hüpfen fällt das Thier bald auf die Seite, bald auf den Rücken, ohne aber lange in dieser Lage zu verweilen. Starke Secretion von den Hautdrüsen.
3 h 39 m. Das Thier fällt auf den Rücken und dreht sich erst nach Secunden langer Lage mühsam wieder herum, worauf die Bewegungen matter und fast nur kriechend werden.
3 h 45 m. Die Trägheit und Erschlaffung hat bedeutend zugenommen. Dazwischen erfolgen Bewegungen von beinahe krampfhaftem Character.
3 h 50 m. Das Thier hat aufgehört zu athmen. Die Sensibilität ist geschwunden. Die willkürlichen Bewegungen sind fast aufgehoben; auf Anregen und Anstossen erfolgt auch keine Bewegung mehr, sondern nur Aufsperrn des Maules.
4 h. Auf schwache electricische Reize erfolgen noch Reflexbewegungen; das Thier macht Versuche sich fortzubewegen, was ihm aber nur zum Theil und sehr schwach gelingt. Besonders die hinteren Extremitäten befinden sich bereits in völliger Erschlaffung.

Das Thier verharrte ungefähr $\frac{3}{4}$ Stunde in diesem Zustande; hierauf nahm die Lähmung stetig zu, bis gegen 5 h 20 m der Tod unter allgemeiner Paralyse und Herzstillstand erfolgte.

Der Tod trat also er. 2 Stunden nach Injection des Giftes ein.

18. *Rana temporaria*. Körpergew. 29,5 gr.

Zeit:

- 9 h. Injection von $\frac{1}{24}$ Mgm.
9 h 30 m. Bedeutende Erschlaffung ist eingetreten. Willkürliche Bewegungen sind fast aufgehoben. Fibrilläre Muskelzuckungen stark ausgeprägt. (Wie überhaupt bei den Versuchen mit japanischem Aconitin, so ist auch hier die eigenartige Combination von Lähmungserscheinungen mit einzelnen Erregungssymptomen am meisten ausgesprochen).

Zeit:

10h 8m. Die willkürlichen Bewegungen sind gänzlich aufgehoben. Bei Reizung des Rückenmarkes werden noch schwache Contractionen der Muskeln ausgelöst.

10h 12m. Blosslegung des Herzens. Dasselbe steht still. Direkte Reizung des Herzens mit einer Nadelspitze ruft keine Contractionen hervor.

Der Tod ist also nach $cr. 1\frac{1}{4}$ Stunden erfolgt.

Zeit: 19. *Rana temporaria*. Körpergew. 32 gr.

9h 29m. Injection von $\frac{1}{20}$ Mgm.

10h 15m. Längsleitung schon geschwunden. Muskelerregbarkeit bedeutend geschwächt. Herzstillstand in Diastole.

Tod nach $\frac{3}{4}$ Stunden.

Versuche mit Aconitinum tyrolic.

Zeit: 20. *Rana temporaria*. Körpergew. 26 gr.

9h 13m. Injection von $\frac{1}{20}$ Mgm.

9h 30m. Die willkürlichen Bewegungen werden matter und seltener.

10h 12m. Auf Kneifen und Anregen treten noch schwache Reflexbewegungen ein.

10h 35m. Reflexbewegungen fast aufgehoben.

11h 40m. Die Reflexbewegung ist aufgehoben, Längsleitung durchs Rückenmark abgeschwächt.

11h 45m. Das Herz wird freigelegt. Ventrikel und Vorhöfe schlagen noch gleich kräftig und regelmässig (38 in 1 Minute).

12h 30m. Ventrikel und Vorhöfe schlagen noch regelmässig, aber bedeutend langsamer (26 in 1 Minute).

Tod nach $cr. 6-8$ Stunden.

21. *Rana temporaria*. Körpergew. 27 gr.

8h 34m. Injection von $\frac{1}{10}$ Mgm.

10h 10m. Reflexerregbarkeit und Längsleitung geschwunden. Die Muskeln reagieren auf directe Reize nur noch sehr schwach. Herz blossgelegt. Ventrikel und Vorhöfe contrahiren sich noch. Herzschläge 30 in 1 Minute.

Der Eintritt des Todes fällt $cr. 2$ Stunden nach der Vergiftung.

3 Versuche an *Rana esculenta*.

Zeit: 22. A. *Rana esculenta*. Körpergew. 75 gr.

9h 52m. Injection von $\frac{1}{5}$ Mgm. Aconitin. tyrol.

23. B. *Rana esculenta*. Körpergew. 68 gr.

9h 56m. Injection von $\frac{1}{15}$ Mgm. Aconitin. japonic.

Zeit: 24. *C. Rana esculenta*. Körpergew. 69 gr.

- 10 h. Injection von $\frac{1}{10}$ Mgm. Aconitin. cryst. v. Duquesnel. Nach 15 Minuten tritt eine beträchtliche Erschlaffung ein, besonders bei B.
- 10 h 25 m. Kneifen und tactile Reize rufen bei B und C keine Reaction und auch bei A nur selten und nach einiger Zeit erst hervor. Auf electriche Reize reagiren die Thiere noch schwach. Fibrilläre Muskelzuckungen nicht sicher zu beobachten.
- 10 h 40 m. Reflexbewegung bei A geschwunden. Längsleitung durchs Rückenmark bedeutend geschwächt und ebenso 10 h 51 m bei B und C.
- Bei B ist (10 h 55 m) die Längsleitung noch am längsten erhalten und wenig geschwächt.
- 11 h 6 m. Bei A und C Längsleitung durch das Rückenmark fast aufgehoben (bei C noch mehr als bei A): Reizung der med. oblong. ruft nur Contractionen in den Nackenmuskeln und ein wenig auch in den vorderen Extremitäten hervor.
- 11 h 15 m. Nur die Muskeln reagiren noch auf directe Reize bei C; das Herz, Ventrikel sowohl wie Vorhöfe, sind mit Blut gefüllt. Herzstillstand. Durch Reizung mit Nadelstichen wurden noch Contractionen ausgelöst.
- 11 h 20 m. Vollständige Lähmung bei A. Das Herz steht bei der Blosslegung still. Nadelstiche brachten noch Contractionen hervor. Nach einem Intervall von $\frac{1}{2}$ Minute fängt dann das Herz an spontan mehrere langsam auf einander folgende Contractionen zu machen, worauf dann wieder Stillstände mit nachfolgenden Pulsationen wechseln. Auch bei C fängt 11 h 30 m das Herz wieder an zu schlagen.
- 11 h 32 m. Bei B ist die allgemeine Wirkung am wenigsten heftig; das Herz wird freigelegt, Ventrikel und Vorhöfe schlagen schwach und langsam (30 in der Minute).
- 11 h 32 m. Herzstillstand bei A.
- 11 h 37 m. Herzstillstand bei B.
- 11 h 44 m. Herzstillstand bei C.

Bei allen 3 Fröschen werden noch nach Minuten langem Stillstand des Herzens vereinzelte Contractionen der Vorhöfe und des Ventrikels ausgeführt.

Zur bequemerem Uebersicht über die vorstehenden Versuche stellen wir die Resultate in folgender Tabelle zusammen, wobei zugleich die Dosen pro Kilo Körpergewicht umgerechnet sind.

No. des Versuches und Froschart.	Körp.- Gew. in gr.	Art des Präparates.	Menge der Substanz in Mgm.	Grösse der Dosis(fr. Base) in Mgm. p. Ko. Körpergew.	Eintritt der Wirkung nach Minuten.	Eintritt des Todes in Stunden.	Bemerkungen.
1. Temporaria	—	Duquesnel	$\frac{1}{45}$	—	11	—	Der Versuch wurde abgebr. dito.
2. "	—	"	$\frac{1}{35}$	—	7	—	dito.
3. "	51	"	$\frac{1}{35}$	0,45	13	—	Erhol. im Laufe mehr. Tage.
4. "	37	"	$\frac{1}{27}$	0,81	10	—	—
14. "	43,5	"	$\frac{1}{18}$	1,02	7	24	—
15. "	29	"	$\frac{1}{13}$	1,84	sehr rasch	$2-2\frac{1}{4}$	—
16. "	26	"	$\frac{1}{10}$	3,08	dito.	$\frac{3}{4}$	—
24. Esculenta	69	"	$\frac{1}{10}$	1,16	15	$1\frac{1}{2}$	—
5. Temporaria	—	japonic.	$\frac{1}{50}$	—	40	—	Erholung in 24 Stunden.
6. "	34	"	$\frac{1}{50}$	0,59	12	—	dito.
7. "	—	"	$\frac{1}{45}$	—	7	1	—
8. Esculenta	47	"	$\frac{1}{40}$	0,53	11	—	Erholung.
9. Temporaria	39	"	$\frac{1}{35}$	0,73	13	—	Vollst. Erh. nach 3×24 St.
17. "	26	"	$\frac{1}{30}$	1,28	4	2	—
18. "	29,5	"	$\frac{1}{24}$	1,41	sehr rasch	$1\frac{1}{4}$	—
19. "	32	"	$\frac{1}{20}$	1,56	dito.	$\frac{3}{4}$	—
23. Esculenta	68	"	$\frac{1}{15}$	0,98	15	$1\frac{1}{2}$	—
10. Temporaria	—	tyrollic.	$\frac{1}{50}$	—	—	—	Der Versuch wurde abgebr.
11. "	54,5	"	$\frac{1}{45}$	0,41	12	$1\frac{1}{2}-1\frac{3}{4}$	—
12. "	32	"	$\frac{1}{35}$	0,90	12	—	Erhol. nach 24 Stunden.
13. "	30	"	$\frac{1}{27}$	1,23	7	—	Allmähliche Erholung.
20. "	26	"	$\frac{1}{20}$	1,92	sehr rasch	6-8	—
21. "	27	"	$\frac{1}{10}$	3,70	dito.	2	—
22. Esculenta	75	"	$\frac{1}{5}$	2,66	15	$1\frac{3}{4}$	—

Die Resultate unserer Versuche in Bezug auf das Verhältniss der Wirksamkeit der drei Präparate lassen sich aus obiger Tabelle leicht übersehen, so dass nur noch wenige Worte der Erläuterung erforderlich sein dürften. Die untere Grenze der wirksamen Dosis ist bei allen drei Präparaten nahezu gleich und beträgt ungefähr $\frac{1}{2}$ Mgm. pro Kilo Körpergewicht. Allerdings kommt, wie ich mich mehrfach zu überzeugen Gelegenheit hatte, abgesehen vom Körpergewicht auch die Individualität, der Ernährungszustand u. s. w. des Thieres mit in Betracht.

In Bezug auf die untere Grenze der letalen Dosis wirkt das Aconitin. japonic. etwas stärker (nach ca. $1\frac{1}{4}$ Mgm. pro Kilo Körpergewicht erfolgt der Tod in 2 Stunden) und auch, namentlich in den grösseren Dosen, rascher als die beiden andern Präparate, während die Wirkung des Duquesnell'schen (nach ca. $1\frac{3}{4}$ Mgm. pro Kilo Körpergewicht Tod in 2 Stunden) in den kleineren Dosen vielleicht etwas anhaltender zu sein scheint. Das tyroler Aconitin wirkt in Betreff der Letaldosis am unsichersten, denn in 2 Fällen trat schon nach 0,41 Mgm. pro Kilo Körpergewicht der Tod in kaum 2 Stunden ein, und in einem andern Falle nach 1,92 Mgm. pro Kilo Körpergewicht in 6—8 Stunden. Bei der Esculenta scheint die Wirkung etwas intensiver zu sein, als bei der Temporaria. Qualitative Unterschiede in der Wirkung der drei Präparate, resp. in der Wirkung an beiden Froscharten liessen sich so gut wie gar nicht nachweisen; höchstens lässt sich angeben, dass das japanische Aconitin die oben erwähnten Reizerscheinungen, namentlich das fibrilläre Muskelzittern noch am deutlichsten von allen drei Präparaten hervorruft. Der Umstand, dass das japanische Aconitin in der That um ein wenig stärker wirkt, als die übrigen, bestätigt die oben erwähnten Resultate von Langgaard.

Erwägt man, dass das ältere von Prof. Harnack benutzte Merck'sche Präparat aus der japanischen Wurzel erheblich schwächer wirkte, so ergibt sich auch aus diesem

Umstände, dass es für die Wirksamkeit der Aconitine besonders auf die Sorgfalt der Darstellung, weit weniger auf die Art der Abstammung ankommt.

Einzelne Fragen in Bezug auf die Wirkung des Aconitins, über welche noch Differenzen in der Anschauung der verschiedenen Autoren bestehen, suchte ich durch eine Reihe von Versuchen zur Entscheidung zu bringen. Es handelt sich dabei namentlich um die Wirkung auf gewisse Theile des Nervensystems und auf das Herz.

Wirkungen des Aconitins auf das Nervensystem.

Versuche.

25. Kleine temporaria.

Zeit:

- 4h 56m. Injection mit $\frac{1}{5}$ Mgm. Aconitin. tyrolic.
- 5h 28m. Längsleitung durchs Rückenmark beginnt nachzulassen.
- 5h 35m. Längsleitung geschwunden. N. ischiadicus bloßgelegt.
Reizung desselben löst Contractionen aus.
- 5h 45m. Erregbarkeit des N. ischiadicus geschwunden. Muskel-
contractionen auf directe Reize noch vorhanden.

26. Kleine temporaria.

Zeit:

- 10h 50m. Injection von $\frac{1}{10}$ Mgm. Aconitin. japonic.
- 11h 20m. Vollständige Erschlaffung. Längsleitung durchs
Rückenmark sehr schwach.
- 11h 42m. Längsleitung aufgehoben. Auf directe Reizung des
bloßgelegten N. ischiadicus erfolgen noch schwache Con-
tractionen.
- 11h 52m. Erregbarkeit des N. ischiadicus ist geschwunden.
Das freigelegte Herz steht in Diastola still.

27. Kleine temporaria.

Zeit:

- 10h 55m. Injection von $\frac{1}{10}$ Mgm. Aconitin. crystall. v.
Duquesnel.

Zeit:

11 h 56 m. Längsleitung durchs Rückenmark ist geschwunden. Auf directe Reizung des bloßgelegten N. ischiadicus erfolgen noch schwache Muskelzuckungen.

12 h 17 m. Die Reizung der Nerven, selbst mit stärkeren Strömen veranlasst keine Contractionen mehr.

Directe Muskelerregbarkeit noch erhalten.

Aus den Resultaten der folgenden drei Versuche wird die lähmende Einwirkung des Aconitins auf die verschiedenen Theile des Nervensystems und die quergestreiften Muskeln noch deutlicher hervorgehen.

Um die Stärke der electricischen Reizungen vergleichen zu können, sind hier die Abstände der beiden Inductionsrollen von einander jedesmal angegeben. Zur Reizung diente ein Stoehrer'scher Inductionsapparat mit Bunsen'schem Tauchelemente. Der Schlitten des Apparates ist verhältnissmässig sehr kurz (maximaler Rollenabstand = 13 cm); zur weiteren Abschwächung des Stromes dient eine messingerne Hülse, welche auf die primäre Rolle aufgeschoben werden kann.

28. Kleine temporaria.

Zeit:

9 h 39 m. Injection von $\frac{1}{5}$ Mgm. Aconitin. tyrolic.

10 h 7 m. Die Reflexerregbarkeit ist geschwunden.

10 h 15 m. Reizung des Rückenmarkes bei 13 cm Rollenabstand (schwächster Strom) ruft keine Reaction in den Muskeln mehr hervor, wohl aber bei 10 cm Rollenabstand. Der bloßgelegte N. ischiadicus ist selbst durch ganz schwache Ströme noch sehr gut erregbar.

10 h 33 m. Längsleitung durchs Rückenmark selbst bei 1 cm Rollenabstand geschwunden. Der N. ischiadicus löst noch bei Reizung mit schwächstem Strome Contractionen in den Muskeln aus.

11 h 35 m. Die Erregbarkeit des N. ischiadicus (3 cm R.-A.) ist geschwunden. Muskelerregbarkeit noch erhalten.

12 h 6 m. Die Muskeln reagiren auf directe Reize (1 cm. R.-A.) noch sehr schwach.

Versuch beendet.

29. Kleine temporaria.

Zeit:

9 h 42 m. Injection von $\frac{1}{10}$ Mgm. Aconitin. crystall. v. Duquesnel.

Zeit:

- 10h 10m. Reflexerregbarkeit geschwunden. Reizung des Rückenmarkes bei 3 cm R.-A. ruft keine Contractionen in den Muskeln mehr hervor. Der blosgelegte N. ischiadicus ist noch durch schwächste Ströme gut erregbar.
- 10h 35m. Der Nerv ist selbst durch stärkste Ströme (1 cm Rollenabstand) nicht mehr reizbar. Muskelerregbarkeit auch bei schwächsten Strömen noch vorhanden.
- 11h. Die Muskeln reagiren auf directe Reize (bei 3 cm R.-A.) nur noch sehr schwach.

Versuch beendet.

30. Kleine temporaria.

Zeit:

- 9h 45m. Injection von $\frac{1}{10}$ Mgm. Aconitin. japonic.
- 10h 30m. Reizung des Rückenmarkes mit schwächsten Strömen bleibt erfolglos, während etwas stärkere Ströme (10 cm R.-A.) noch Contractionen auslösen.
- 10h 46m. Reizung des oberen Rückenmarktheiles bei 1 cm R.-A. ist ohne Erfolg. Der blosgelegte N. ischiadicus ist noch durch schwächste Ströme erregbar.
- 11h 45m. Die Reizung des Nerven bleibt selbst bei stärksten Strömen erfolglos.
- 11h 52m. Directe Reizung der Muskeln mit mittelstarken Strömen (7 cm R.-A.) löst noch Zuckungen aus.
- 12h. Die Muskeln reagiren auf stärkste Ströme nur noch ganz schwach.

Versuch beendet.

Unter den allgemeinen Vergiftungserscheinungen ist zunächst die Abschwächung und allmähige Aufhebung der willkürlichen Bewegungen hervorzuheben. Mit diesen Erscheinungen geht von Anfang an der Verlust des Coordinationsvermögens Hand in Hand. Die Thiere taumeln hin und her und machen uncoordinirte Bewegungen. Bald nach dem Aufhören der willkürlichen Bewegungen schwinden auch die Reflexbewegungen, dagegen bleibt die Längsleitung durchs Rückenmark und die Erregbarkeit der motorischen Nerven noch längere Zeit erhalten. Nach grossen Gaben ($\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{15}$ Mgm.) schwindet dann innerhalb 10—15 Minuten auch die Längsleitung durch das Rückenmark, und nach cr. $\frac{3}{4}$ — 1 Stunde geht auch die Erregbarkeit der motorischen Nerven verloren. Es schreitet demnach die

Lähmung des Nervensystems successive von oben nach unten vorwärts. Am aller längsten erhält sich die directe Muskel-erregbarkeit; doch tritt auch hier cr. 3 Stunden nach Application des Giftes der Zeitpunkt ein, in welchem es nicht mehr gelingt, durch directe Muskelreizung Zuckungen auszulösen.

Die Angabe von Boehm, dass das deutsche Aconitin nur spinale Lähmung, keine Lähmung der motorischen Nervenenden und Muskeln hervorrufe, konnte somit auch durch die vorstehenden Versuche nicht bestätigt werden. Andererseits wiederum geht Plugge zu weit mit seiner Behauptung, dass das Aconitin zunächst auf die peripheren, intramusculären Nervenendigungen lähmend wirke. Aus obigen Versuchen geht vielmehr hervor, dass zuerst das Centralnervensystem gelähmt wird, und dass die Lähmung vom Grosshirn auf das Rückenmark und von diesem auf die peripheren Nerven und Nervenendigungen übergeht, bis zuletzt auch die Muskelsubstanz mit von dem Gifte betroffen wird.

Versuche am Herzen.

31. Kleine temporaria.

Herzschläge 66 in der Minute vor der Injection.

Zeit:

- 5 h 30 m. Injection von $\frac{1}{9}$ Mgm. Aconitinum crystall. von Duquesnel.
- 5 h 33 m. Beginnende Unregelmässigkeit in der Herzaaction, mitunter Pausen. Contractionen der Vorhöfe und Ventrikel wechseln nicht immer in normaler Weise ab. Mitunter leichte Herzperistaltik. Die Sinusreizung ist wirksam und ruft langdauernden Herzstillstand hervor.
- 5 h 42 m. Reizung des blossgelegten und durchschnittenen N. vagus bleibt ohne deutlichen Erfolg. Herzaaction jetzt wieder weit regelmässiger.
- 5 h 44 m. Herzcontractionen 33 in der Minute.
- 5 h 46 m. Sinusreizung noch wirksam.
- 5 h 48 m. Herzcontractionen 23 in der Minute.
- 5 h 49 m. Mitunter längere Pausen. Die Vorhöfe schlagen häufiger als der Ventrikel, (beginnende Lähmung der automatischen Ganglien); auf 2 Vorhofcontractionen kommt regelmässig eine Ventrikelcontraction.

Zeit:

- 5 h 50 m. Der Ventrikel steht fast still, die Vorhöfe schlagen noch deutlich. Leichte Reize genügen, um eine Ventrikelcontraction hervorzurufen.
5 h 52 m. Völliger Stillstand des Ventrikels in Diastole. Die Vorhöfe schlagen noch häufig.
5 h 56 m. Die Vorhöfe schlagen noch häufig und kräftig, durch geringe mechanische Reize werden prompte Ventrikelcontractionen ausgelöst.
6 h 12 m. Vorhöfe stehen ebenfalls still, contrahiren sich aber noch auf directe Reize.

32. *Rana temporaria*. Körpergew. 34 gr.

Vor der Injection 60 Herzschläge in der Minute.

Zeit:

- 6 h 50 m. Injection von $\frac{1}{15}$ Mgm. Aconitin. tyrolie.
6 h 52 m. Herzschlag 64 in der Minute.
7 h 1 m. Noch $\frac{1}{10}$ Mgm. subcutan injicirt.
7 h 2 m. Beginnende Unregelmässigkeit, dazwischen kurze Stillstände. Vorhöfe und Ventrikel wechseln nicht in regelmässiger Weise ab. Alle drei Theile des Herzens contrahiren sich scheinbar unabhängig von einander, jeder für sich.
7 h 4 m. Herzschlag wieder regelmässig, 46 in 1 Minute.
7 h 6 m. Dazwischen kurze Herzstillstände.
7 h 10 m. Herzschlag 40 in der Minute.
7 h 13 m. Herzschlag 30 in der Minute. Nach jeder Contraction des Ventrikels und der Vorhöfe 3–5 Sekunden langer Herzstillstand.
7 h 16 m. Herzschläge wieder regelmässiger, 30 in der Minute.
7 h 30 m. Ventrikel und Vorhöfe schlagen noch eine Zeit lang regelmässig weiter. Herzschläge 26 in der Minute. Nach kurzer Zeit trat Stillstand des Herzens ein.

Versuch beendet.

33. *Kleine temporaria*.

Herzschläge 62 in der Minute.

Zeit:

- 5 h 26 m. Injection von $\frac{1}{4}$ Mgm. Aconitin. japonic.
5 h 28 m. Herzschläge 64 in der Minute.
5 h 29 m. Mitunter leichte Peristaltik.
5 h 32 m. 60–62 Schläge in der Minute.
5 h 33 m. Herzaaction etwas beschleunigt. Mitunter leichte Peristaltik des Ventrikels.
5 h 34 m. Einzelne fibrilläre Zuckungen der Körpermuskeln.

Zeit:

5 h 38 m. Herzaction 40.

5 h 39 m. Beginnende Unregelmässigkeit. Die drei Theile des Herzens contrahiren sich bisweilen scheinbar unabhängig von einander und mit unregelmässigem Rhythmus. Vorhöfe schlagen bisweilen häufiger als der Ventrikel.

5 h 41 m. Diese Erscheinungen hören jedoch bald wieder auf, und die Herzaction wird wieder regelmässiger. Herzschläge 40 in der Minute.

5 h. 44 m. Wieder beginnende Unregelmässigkeit, so dass sich zuerst der linke Vorhof, dann der Ventrikel und zuletzt der rechte Vorhof contrahiren.

5 h 46 m. Herzschlag wieder regelmässig.

5 h 50 m. Herzschlag unregelmässig; mehrere schnell auf einander folgende Contractionen wechseln mit Sekunden langen Stillständen ab. Herzschläge 32 in der Minute. Der Stillstand des Herzens erfolgte in kurzer Zeit.

Versuch beendet.

Was die Einwirkung des Aconitins auf das Herz anlangt, so ergaben schon die von Böhm ausgeführten Untersuchungen, dass diese Wirkung eine recht complicirte ist, und auch jetzt sind die Ursachen der dabei zu beachtenden Erscheinungen noch keineswegs vollständig aufgeklärt. Abgesehen von der recht intensiven direkten Wirkung auf das Herz können wohl auch indirekte Wirkungen in Folge der Affection des Centralnervensystems hervorgerufen werden. Böhm unterscheidet, wie bereits früher angegeben ist, in Bezug auf das Froschherz ein Stadium der Beschleunigung der Herzschläge, sodann ein „Stadium der Herzkrämpfe“, wobei die Contraktionen völlig unregelmässig werden und einen peristaltischen Charakter annehmen, und endlich einen Stillstand des Herzens in Diastole. Bei dem letzteren kommt immer der Ventrikel zuerst zur Ruhe, während die Vorhöfe noch weiter schlagen. Später wurde dann von verschiedenen Seiten her darauf hingewiesen, dass die sehr intensiv wirkenden Aconitin-Präparate Beschleunigung der Contraktionen und Herzperistaltik kaum hervorriefen; vielmehr sah man fast unmittelbar die Lähmung des Herzens eintreten.

Wir haben uns aber davon überzeugt, dass auch bei den wirksamsten Präparaten, wenn die Dosirung eine vorsichtige

ist, sich jene primären Erscheinungen meist, wenn auch nur für kurze Zeit, beobachten lassen. Nachdem zuerst die Herzaction gewöhnlich etwas beschleunigt, wird dieselbe plötzlich ganz unregelmässig: die drei Haupttheile des Herzens contrahiren sich scheinbar ganz unabhängig von einander und mit völlig verändertem Rhythmus, wobei zugleich eine gewisse „Peristaltik“ in den Herzbewegungen unverkennbar ist. Dieses Stadium dauert aber nur ganz kurze Zeit an, die Herzaction wird wieder regelmässig, jedoch mehr und mehr verlangsamt, es beginnen, wie bei der Wirkung des Jodals etc. vorübergehende Stillstände des Ventrikels; endlich bleibt der Ventrikel definitiv in Diastole stehen und zuletzt auch die Vorhöfe. Anfänglich lösen direkte Reize noch Kontraktionen des Herzens aus, bis schliesslich die Lähmung auch auf den Herzmuskel selbst übergeht.

Dass jene primären Erscheinungen zum grossen Theil durch eine Erregung der automatischen Centren des Herzens, wie Böhm annimmt, bedingt sind, ist in hohem Grade wahrscheinlich; ebenso unterliegt es keinem Zweifel, dass später die nämlichen Centren gelähmt werden, sowie dass zuletzt auch der Herzmuskel an der Lähmung theilnimmt. Weit schwieriger ist die Beantwortung der Frage, wie weit auch die herzhemmenden Nerven von der Wirkung betroffen werden. Böhm und Andere nehmen an, dass durch das Aconitin auch die Hemmungscentren des Herzens sehr bald gelähmt werden. Es fragt sich jedoch, ob es sich dabei um eine direkte Wirkung handelt. Man beobachtet allerdings, dass sehr bald nach Beginn der Aconitinwirkung die Reizung des Vagusstammes ihren Einfluss auf die Herzthätigkeit einbüsst; dagegen bleibt die Sinusreizung verhältnissmässig recht lange Zeit erfolgreich.

Wir wissen nun aber aus den Untersuchungen von Har-
nack und Hafemann, dass die Reizung des Vagusstammes nicht im Stande ist, das Herz zum Stillstand zu bringen, wenn in Folge ungenügender Blutzufuhr und dergleichen die Ernährung des Herzens eine mangelhafte, und die Energie der Herzthätigkeit abgeschwächt ist. Etwas Aehnliches kann

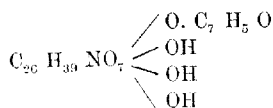
bei der Aconitinwirkung sehr wohl vorliegen: theils durch die direkte Einwirkung auf das Herz, theils durch die Aufhebung der Motilität, wodurch stets die Blutcirculation wesentlich beeinflusst wird, können Veränderungen hervorgerufen werden, in Folge deren die Uebertragung des Reizes vom Vagusstamme auf die Hemmungscentren aufgehoben wird, ohne dass die letzteren direkt gelähmt werden. Dafür spricht eben auch der Umstand, dass die Sinusreizung fast bis zuletzt erfolgreich bleibt. Natürlich ist dabei die Möglichkeit, dass im Beginn der Aconitinwirkung in Folge der Affection des Centralnervensystems ein Einfluss auf die herzhemmenden Nerven von ihrem Centrum her ausgeübt wird, nicht ganz auszuschliessen. Eingehendere Untersuchungen namentlich am isolirten Herzen mit Hilfe des Williams'schen Apparates, werden unzweifelhaft darüber noch genaueren Aufschluss geben.

Was die Frage anlangt, ob die aus den verschiedenen Aconitarten gewonnenen Alkaloide verschiedene Substanzen sind oder nicht, so lässt sich von pharmakologischer Seite her irgend eine erhebliche Verschiedenheit nicht nachweisen. Dass die frühere Anschauung, nach welcher das aus *Aconitum Napellus* hergestellte, sogenannte deutsche Aconitin nur ein relativ schwach wirkendes Gift sein sollte, durchaus unrichtig ist, kann jetzt nicht mehr bezweifelt werden. Wir wissen nunmehr, dass es fast ausschliesslich auf die richtige Methode der Darstellung, weit weniger auf die Art des Rohstoffes ankommt. Man kann aus allen Aconitarten Alkaloide gewinnen, welche in Bezug auf die Stärke der Wirkung zu den allerheftigsten Giften gehören. Auch in Betreff der Art und Weise der Wirkung lassen sich nur ganz geringfügige Unterschiede constatiren. In Bezug auf die chemischen Reactionen, die übrigens gerade für das Aconitin nicht sehr charakteristische sind, zeigen die betreffenden Alkaloide ebenfalls eine hochgradige Uebereinstimmung. Ueber die chemische

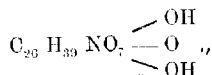
Zusammensetzung der letzteren haben wir eine vollständige Klarheit noch nicht gewonnen; aus den bisherigen, ziemlich zahlreichen Untersuchungen geht jedoch mit grosser Wahrscheinlichkeit hervor, dass die aus den verschiedenen Aconitarten gewonnenen Basen zwar nicht identisch sind, wohl aber einander sehr nahe stehen.

Nach den Untersuchungen von Wright und Anderen liefert das Aconitin ($C_{33} H_{43} NO_{12}$) als Zersetzungsprodukte Benzoësäure und Aconin ($C_{26} H_{39} NO_{11}$), das Pseudoaconitin ($C_{36} H_{49} NO_{12}$) dagegen Dimethylprotokatechusäure und Pseudoaconin ($C_{27} H_{41} NO_9$). Das aus der japanischen Aconitwurzel gewonnene Alkaloid, das Japacconitin soll die Formel $C_{66} H_{88} N_2 O_{21}$ besitzen und als Spaltungsprodukte Benzoësäure u. Japaconni ($C_{26} H_{41} NO_{10}$) liefern.¹⁾

¹⁾ Herr Prof. Harnack machte mich darauf aufmerksam, dass das Werk von Hilger und Husemann (Die Pflanzenstoffe, 2. Aufl. Berlin 1882. pg. 632) in dem kurzen Abschnitte, welcher die chemischen Verhältnisse des Japacconitins behandelt, so zahlreiche Fehler und Druckfehler enthält, dass wohl schwerlich Jemand im Stande sein dürfte, das Richtige daraus sofort zu erkennen. Nachdem schon pg. 630 die Formel des Japacconitins zu $C_{66} H_{88} N_2 O_2$ (statt O_{21}) angegeben, heisst es auf pg. 632 „Das Japacconitin, $C_{66} H_{88} N_2 O_2$ (soll wohl heissen: O_{21}) giebt bei Verseifen Benzoesäure neben Japaconin, $C_{26} H_{41} N_2 O_2$ (soll wohl heissen: $C_{26} H_{41} NO_{10}$) etc. Verfasser nehmen eine dieser (soll wohl heissen: diesen) beiden erwähnten Basen zu Grunde liegende Base an:



etc. Das Japacconitin wäre demnach etc. entstanden und hätte die Structurformel



Diese letztere Structurformel ist natürlich die des Japaconins und nicht die des Japacconitins; ausserdem kann eine Base von der Formel $C_{33} H_{47} NO_{12}$ nicht gut einer anderen von der Formel $C_{26} H_{41} NO_{10}$ zu Grunde liegen!

Leider stehen diese zahlreichen Fehler nicht vereinzelt; auf pg. 630 und auf pg. 631 ist die Formel des Pseudoaconitins jedesmal zu $C_{36} H_{49} NO_{11}$

Thesen.

I.

Für die Wirksamkeit der Aconitine kommt es besonders auf die Sorgfalt der Darstellung, weit weniger auf die Art der Abstammung an.

II.

Am Schädel verdient der Meissel den Vorzug vor allen andern Resections-Instrumenten.

III.

Bei Verzögerung der Resorption von serösen pleuritischen Exsudaten soll man nicht länger als 4 — 5 Wochen mit der Ausführung der Punktion warten.

13187

