

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über
Pikrotoxin und Pikrotoxinin.

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

vorgelegt von
August Stühlen,
approb. Arzt aus Essen.



Kiel, 1892.
Druck von A. F. Jensen.



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über
Pikrotoxin und Pikrotoxinin.

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

vorgelegt von

August Stühlen,
approb. Arzt aus Essen.



Kiel, 1892.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 9.

Rectoratsjahr 1892/93.

Referent: Dr. Hensen.

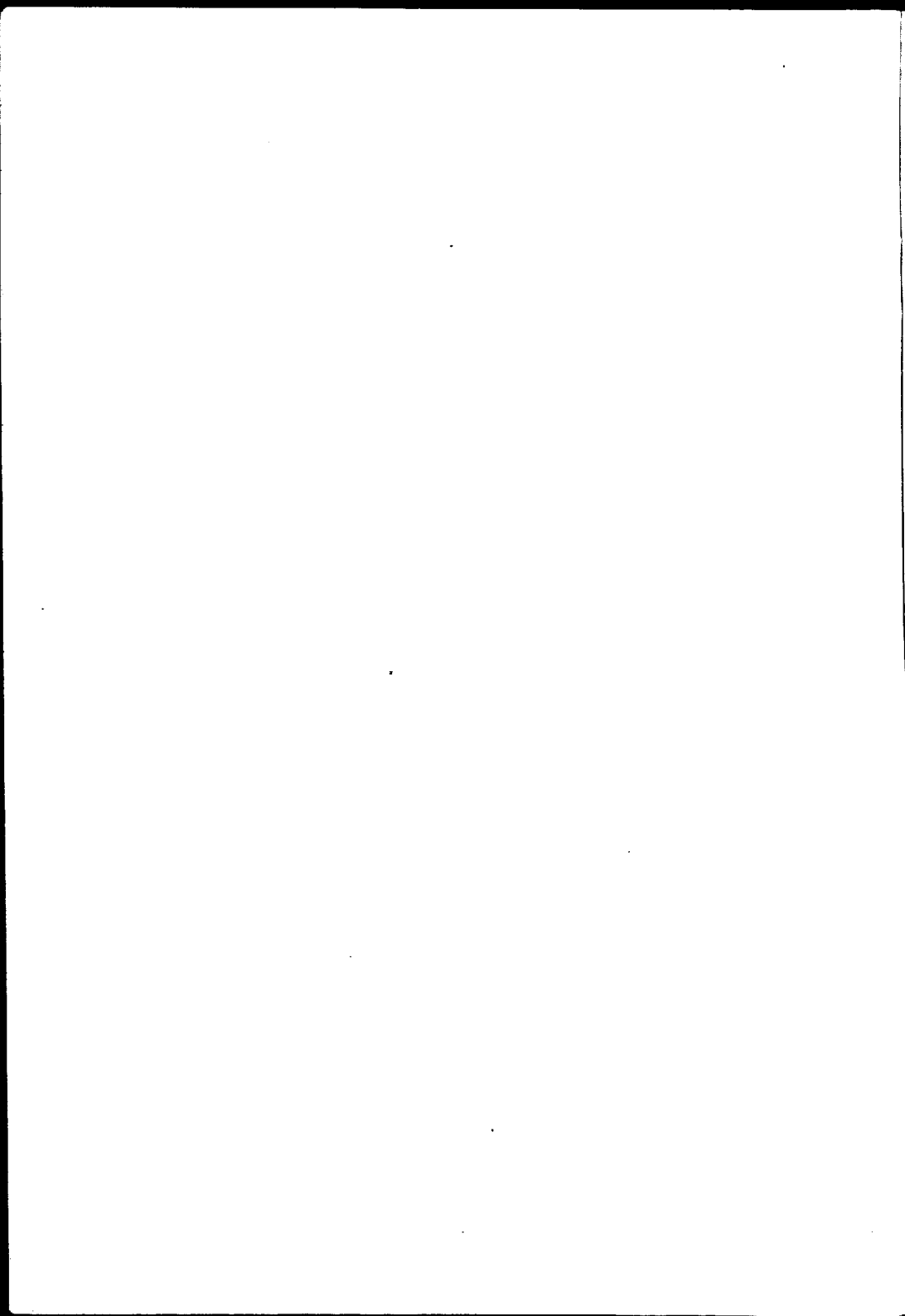
Zum Druck genehmigt: Dr. Heller,
z. Z. Decan.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

vom

Verfasser.



Im vorigen Jahre wurden im hiesigen pharmakologischen Institut Untersuchungen über Pikrotoxin und Pikrotoxinin angestellt; über die Wirkungen des ersteren hat P. Siegl in seiner Arbeit »Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Pikrotoxin« berichtet, über die Wirkung des Pikrotoxinin schrieb Theodor Keck. Zu beiden Arbeiten wurden Tauben herangezogen.

Die Untersuchungen über die Wirkungen beider Stoffe ergaben dieselben Erscheinungen, jedoch traten sie bei gleicher Dosis nach verschiedenen Zeiten auf. Während aber beim Pikrotoxin sich jede Dosis, die Krampf erzeugte, als tödlich erwies, erholten sich die mit Pikrotoxinin vergifteten Tauben selbst nach stärkeren Krampfanfällen. Dagegen genügten vom Pikrotoxinin bedeutend geringere Mengen, um die übrigen Erscheinungen der Vergiftung (Erbrechen und Krampf) hervorzubringen.

Die Resultate der beiden Arbeiten veranlassten Herrn Prof. Falck, auch Vergleiche an anderen Tieren über die Wirkungen der beiden Gifte anzustellen; mein verehrter Lehrer gestattete mir, mich an den Versuchen zu beteiligen und deren Ergebnisse in vorliegender Arbeit zu veröffentlichen.

Zunächst erscheint es aber wünschenswert, hier die wichtigsten Ergebnisse der älteren Untersuchungen zu berücksichtigen.

Nachdem sich schon Boullay von der Giftigkeit des von ihm dargestellten Pikrotoxin an einigen Tieren überzeugt, Orfila einige vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Kockelskörner und des Pikrotoxin ausgeführt, veröffentlichte v. Tschudi¹⁾ in einer Monographie Versuche, die Vossler an Hunden, Katzen und Kaninchen angestellt hatte. Den Tieren wurde das Gift (meist 2 bis 3 Gran) in den Magen, selten auf eine Wunde resp. in die Vene gebracht. Fast alle gingen zu Grunde, nachdem Unruhe, Zittern, Sopor, Zähneknirschen, klonische und tonische

¹⁾ Die Kockelskörner und das Pikrotoxin. St. Gallen 1847.

Krämpfe, Schwimmbewegungen, alle Formen von Tetanus, starke Speichelabsonderung, Erbrechen, sehr erschwertes und langsames Atmen und Erweiterung der Pupille vorher eingetreten waren.

1853 besprach C. Ph. Falck ²⁾ 28 an den verschiedensten Tieren angestellte Versuche. An den Säugetieren wurden ausser den schon von Vossler erwähnten Erscheinungen besonders erhebliche Beschleunigung der Atmung schon vor dem Auftreten der Krämpfe, sowie während und nach diesen Rückwärtsgehen beobachtet. Bei Fröschen sah man bald nach der Vergiftung lebhaftes Umherspringen, dem dann Ruhe folgte: das Tier hielt jetzt die Hinterbeine nicht mehr so fest geschlossen an dem Rumpfe, wie früher, begann dann mehr zu kriechen, als zu springen, auch erfolgte der Sprung schlecht, steif und unbeholfen. Nach und nach blähte sich der Bauch des Frosches auffallend auf, die Atmung erfolgte selten, das Tier bekam tetanische Anfälle, die nach einiger Zeit in Stosskrämpfe übergingen, wobei der Frosch mit eigentümlich gezogenem Tone aufschrie. War die Giftmenge gross genug, so folgten den Krämpfen bald Erschlaffung und Scheintod, während dessen das Herz nur langsam schlug. — Die Wirkung auf das Herz wurde nach Eröffnung der Brust genauer untersucht und beobachtet, dass schon bald nach der Vergiftung die Systole unkräftig erfolgte und die Zahl der Herzkontraktionen schnell abnahm. — Ausgeschnittene Froschherzen, in Pikrotoxinlösung gelegt, stellten nach 8—10 Minuten ihre Thätigkeit ein.

Gelegentlich seiner Untersuchungen über den Einfluss der künstlichen Atmung auf Krampffaffektionen hat Uspensky ³⁾ auch das Pikrotoxin berücksichtigt und gefunden, dass die künstliche Atmung gar keinen Einfluss auf die Entwicklung der Pikrotoxinkrämpfe ausübt.

Erst im Jahre 1869 wurde von H. Roeber ⁴⁾ die Wirkung des Pikrotoxin genauer verfolgt. An einigen kleinen Kaninchen wurde die Einwirkung auf die Herzthätigkeit in der Weise festgestellt, dass eine Nadel in das Perikard eingestossen und an ihr

²⁾ Deutsche Klinik 1853, S. 473.

³⁾ Uspensky, Archiv für Anatomie, Physiologie etc. 1868, S. 522.

⁴⁾ H. Roeber, über die physiologischen Wirkungen des Pikrotoxin. Archiv für Anatomie, Physiologie etc. 1869, S. 38.

die Herzschläge gezählt wurden. Roeber fand, dass bald nach der Vergiftung plötzlich eine bedeutende Verlangsamung der Herzthätigkeit eintrat, meist schon einige Zeit vor Eintritt der allgemeinen Krämpfe, dass die Verlangsamung durch diese erheblich verstärkt werden konnte und zum Teil beseitigt wurde, wenn jetzt beide vagi durchschnitten wurden, dass die Verlangsamung dagegen geringer hervortrat, wenn vor dem Pikrotoxin dem Tiere eine kleine Menge Nikotin resp. Curare injiziert worden war.

Hauptsächlich hat Roeber zu seinen Untersuchungen Frösche herangezogen, bei denen vor der Vergiftung verschiedene Teile des Centralnervensystems zerstört resp. durchschnitten worden waren. Zerstörung des Grosshirns änderte an der Krampfwirkung gar nichts, während, als durch einen Querschnitt die *lobi optici* von der *medulla* getrennt waren, die Krämpfe nicht in gleicher Intensität und Regelmässigkeit hervortraten, die Abtrennung und Zerstörung der *medulla oblongata* aber das Auftreten des Pikrotoxinkrampfes vollkommen verhinderte. — In einer zweiten Versuchsreihe beschäftigte sich Roeber mit der Wirkung des Pikrotoxin auf das Herz und beobachtete, dass jedesmal, kurz nachdem ein Krampfanfall erfolgt war, das enorm ausgedehnte und blutüberfüllte Herz für einige Zeit vollkommen stillstand; dabei war infolge der Wirkung die Lunge derart aufgeblasen, dass sie in der Brusthöhle keinen Platz mehr fand. Als an einem andern Tiere beide vagi durchrissen und dann das Gift injiziert wurde, konnte ein Herzstillstand selbst während der heftigsten Krämpfe nicht mehr beobachtet werden: nur erfolgte während eines stärkeren Krampfes der Herzschlag unregelmässig mit verlängerter Diastole, während die Lungen ganz schlaff und unaufgeblasen in der Brustbauchhöhle verharteten.

Die gleiche Wirkung sah Roeber auch bei Combinationsversuchen mit Nikotin, doch trat hier sowohl, wie nach der Durchschneidung der vagi immer noch eine mässige Verlangsamung der Herzbewegung ein. Bezüglich der Aufblähung der Tiere, der maximalen Ausdehnung der Lungen, des späteren Eintreten des Schreies fand er durch genaue Beobachtung der Stimmritze, dass Glottiskrampf dabei beteiligt ist, der nach Durchschneidung der vagi ausbleibt.

Versuche nach der Türck'schen Methode lehrten, dass bald nach der Vergiftung die Reflexerregbarkeit beträchtlich herabge-

setzt erscheint, während sie im letzten Krampfstadium wieder fast ihre normale Höhe erreicht hat.

In seiner wichtigen Mitteilung über »das Krampfcentrum des Frosches und sein Verhalten gegen gewisse Arzneistoffe« bespricht E. Heubel ⁵⁾ auch die Wirkung des Pikrotoxin; er führt genau alles das an, was Palek und Roeber über das Gift festgestellt, und fügt hinzu, dass auch er sich von der Abhängigkeit der Pikrotoxinkrämpfe von der medulla oblongata überzeugt habe. Die Vergiftungserscheinungen treten im allgemeinen sehr spät nach der Vergiftung ein, man könne aber das Auftreten der allgemeinen Krämpfe bedeutend beschleunigen, wenn man das Pikrotoxin, selbst in geringster Menge, in unmittelbare Berührung mit der medulla oblongata bringe: Appliciere man direkt auf die freigelegte Oberfläche der medulla nur einige Tropfen der Gifflösung, so treten die Krämpfe in ihrer ganzen Intensität und Regelmässigkeit schon nach 1—3 Minuten auf: ist das Mark hinter der Spitze des calamus scriptorius zuvor durchschnitten, so erfolge nicht die geringste Andeutung eines Krampfes.

Boehm ⁶⁾ hat sich genauer mit der Wirkung des Chlorbaryum und des Wasserschierlings beschäftigt und dabei mit Rücksicht auf die hervorgerufenen Erscheinungen auch das Pikrotoxin berücksichtigt. Unter seiner Leitung wurden zahlreiche Versuche an Fröschen, zum Teil nach Durchschneidung resp. Zerstörung der verschiedensten Gehirnteile ausgeführt und dadurch im allgemeinen das bestätigt, was Roeber schon angegeben. Als neu ist hier besonders ein Blutdruckversuch zu erwähnen, der an einer curarisierten Katze ausgeführt wurde und ausser einer bedeutenden Steigerung des Mitteldrucks eine erhebliche Beschleunigung der Herzthätigkeit ergab.

Crichton Browne ⁷⁾ hat sich in einer uns leider nicht zugänglichen Abhandlung ebenfalls über die Wirkung des Pikrotoxin ausgesprochen und unter andern beobachtet, dass die Pupille sich während der Krampfanfälle verengt. Vergleichende Untersuchungen mit Chloralhydrat lehrten, dass Kaninchen und Meerschweinchen

⁵⁾ E. Heubel, Archiv für die gesamte Physiologie, 1874, Bd. 9, S. 294.

⁶⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1875, Bd. 3, S. 216. 1876, Bd. 5, S. 279.

⁷⁾ Crichton Browne, Referat im medicinischen Jahresbericht für 1875, Band 1, S. 512.

durch das Schlafmittel selbst dann noch gerettet wurden, wenn ihnen das fünffache, der minimal letalen Pikrotoxingabe beigebracht war.

Letztere Beobachtung wurde von Amagat ⁸⁾ bestätigt und dahin erweitert, dass selbst die achtfache letale Dosis von chloralisierten Kaninchen überstanden wird.

In einer Abhandlung: »Zur Kenntnis der Funktionen des Rückenmarkes« hat Luchsinger ⁹⁾ in einem besonderen Abschnitt die Krampfwirkungen des Pikrotoxin besprochen. Auf Grund seiner Versuche, die zunächst an jungen Säugetieren ausgeführt wurden, glaubt er berechtigt zu sein, den Ursprung des Pikrotoxinkrampfes nicht allein in die medulla oblongata verlegen zu dürfen.

Versuche an Fröschen führten zu verschiedenen Ergebnissen: Wurde das Gift bei einem Winterfrosche, nachdem diesem das Rückenmark durchschnitten, appliciert, so wurde nur der Vorderkörper des Tieres von Convulsionen heimgesucht; im Monat November und Dezember zeigte sich dagegen bei entsprechend operierten Tieren das Reflexvermögen des Hinterkörpers erheblich gesteigert, während bei Mitte Juli eingefangenen Fröschen in den Hinterbeinen die mannigfaltigsten klonischen Convulsionen hervortraten, die gradezu Strychnin ähnlichen Streckkrämpfen entsprachen. Dieselben Erscheinungen konnte L. auch bei Winterfröschen hervorrufen, wenn sie in Wasser von 32° C. einige Zeit vor der Operation gewärmt waren. Auf Grund dieser Versuche vermutet L. in der verschiedenen Temperatur die wesentlichste Ursache des verschiedenen Verhaltens der Sommer- und Winterfrösche.

Auch über einige Blutdruckversuche berichtet L. Bei curarisirten Tieren sah er Pulsverlangsamung, die durch vagidurchschneidung beseitigt wurde, sowie enorme Steigerung des Blutdrucks. Letztere Wirkung trat auch dann hervor, wenn vor der Vergiftung das Rückenmark in der Höhe des Atlas durchschnitten worden war.

Unter Nawrocki's Leitung hat sich Nussbaum ¹⁰⁾ mit der Wirkung verschiedener Substanzen auf die Speicheldrüse beschäftigt und festgestellt, dass durch das Pikrotoxin sowohl die

⁸⁾ Referat im medicinischen Jahresbericht für 1876, Band 1, S. 451.

⁹⁾ Luchsinger, Archiv für die gesamte Physiologie 1878, Bd. 16, S. 530.

¹⁰⁾ Referat im medicinischen Jahresbericht für 1880, Band 1, S. 497.

secretorischen Nervencentren als auch die peripheren Nervenenden gereizt werden, dass aber schon eine geringe Erhöhung der Dosis ausreicht, um die genannten Gebilde sehr schnell zu lähmen.

Chirone & Testa¹¹⁾ haben das Pikrotoxin mit dem Cinchonidin in Parallele gestellt. Wir glauben aus dem Referate die Angabe hierher setzen zu müssen, dass die Pikrotoxinkrämpfe nur im ersten Stadium von einer Wirkung auf die medulla oblongata abhängig seien, im späteren Verlaufe dagegen von einer Wirkung auf das Rückenmark.

Zu allen bis jetzt besprochenen Untersuchungen dienten Gifte, deren Abstammung meist nicht angegeben, für deren chemische Reinheit Beweise fehlen. Dazu kommt, dass, soweit wir aus den Originalabhandlungen ersehen konnten, die zu den Versuchen benutzten Tiere nicht gewogen waren, demnach genauere Angaben über die Giftigkeit der Präparate nicht gemacht wurden.

Im Verlaufe der von Siegl. sowie von Keck bereits genauer erwähnten Untersuchungen über die Einheitlichkeit des Pikrotoxin des Handels sind auf Veranlassung von Barth einige Tierversuche ausgeführt worden, zu welchen der genannte Chemiker die Substanzen lieferte. v. Fleischl¹²⁾ prüfte das ihm übermittelte Pikrotoxin und Pikrotoxinin an Fröschen und Kaninchen. Er beschreibt genau die Erscheinungen, die durch das Pikrotoxin hervorgerufen werden und fügt dann wörtlich hinzu: «dass die Effekte der Vergiftung mit Pikrotoxinin den Effekten der Vergiftung mit Pikrotoxin zum Verwechseln ähnlich sahen, nur war die Wirkung noch viel intensiver, die Zeitdauer bis zum Eintritt der ersten Erscheinungen resp. des Todes eine wesentlich kürzere, begreiflicher Weise, denn im ursprünglichen Gemische war die eigentlich giftige Substanz mit mehr als 60 % unwirksamer Körper gemengt.» Leider hat auch v. Fleischl keine Angaben über die Gewichte seiner Tiere gemacht, so dass, da die gleichen absoluten Mengen von ihm benutzt wurden, streng genommen ein Vergleich der Wirkungsintensität von Pikrotoxin und Pikrotoxinin von ihm gar nicht ausgeführt worden ist.

Da, wie eingangs bereits erwähnt, durch einen Vergleich

¹¹⁾ Referat im medicinischen Jahresbericht für 1880, Band 1, S. 478.

¹²⁾ Sitzungsbericht der Wiener Akademie, 1880, Band 81, S. 40.

der von Siegl und von Keck besprochenen Versuche die Annahme der Spaltbarkeit des Pikrotoxin sehr bestärkt wurde, während v. Fleischl auf Grund seiner Versuche glaubte, an der Annahme der Reinigung des Pikrotoxin festhalten zu müssen, so erschien es wünschenswert, vergleichende Untersuchungen mit den hier im Institut dargestellten Präparaten auszuführen.

Ich habe selbst im vorigen Jahre das von Merck in Darmstadt gelieferte Pikrotoxin wiederholt aus Wasser umkrystallisiert, bis keine Änderung des Schmelzpunktes mehr erzielt werden konnte. Die erhaltenen Krystalle schmolzen constant bei $197-197,5^{\circ}$ C. und gaben bei der Elementaranalyse im Mittel folgende Werte: C: 59,87 und H: 5,51 %, während die Formel $C_{30}H_{34}O_{13}$. C: 59,80 und H: 5,65 % verlangt. Es ist mithin an der Reinheit des von uns benutzten Pikrotoxin nicht zu zweifeln.

Das Pikrotoxinin war das gleiche Präparat, über das bereits Keck einige Angaben gemacht. Einige gut ausgebildete Krystalle wurden von Herrn Prof. Bücking krystallographisch untersucht und die Krystallform als identisch erkannt mit der, welche von Barth & Kretschy für ihr Pikrotoxinin angegeben wurde.

Bei den im März 1891 und 1892 ausgeführten Versuchen benutzten wir ausschliesslich Winterfrösche, denen die Giftlösung meist in einen der Lymphsäcke des Rückens eingespritzt wurde. Die beiden Gifte wurden in Wasser derart gelöst, dass 1 ccm der Lösung 1 mg Pikrotoxin resp. Pikrotoxinin enthielt. Die notwendigen Operationen wurden von Herrn Prof. Falck ausgeführt.

Da es unsere Hauptaufgabe war, das Verhalten von Pikrotoxin und Pikrotoxinin quantitativ festzustellen, so wurde von uns das Körpergewicht des benutzten Tieres, welches die früheren Untersucher unbeachtet gelassen hatten, genau berücksichtigt.

Zahlreiche Untersuchungen aus neuerer Zeit haben ergeben, dass verschiedenen Giften gegenüber der Landfrosch sich wesentlich anders verhält als der Wasserfrosch. Alle, welche bis jetzt mit Pikrotoxin an Kaltblütern gearbeitet, geben die benutzte Froschart nicht an. Wir glaubten, diesen Fehler vermeiden zu müssen und haben zu unsern Versuchen vorzugsweise *rana esculenta* benutzt, daneben auch zum Vergleiche einige Versuche mit *rana temporaria* ausgeführt.

Ich glaube zunächst hier berichten zu müssen über die Versuche, zu denen

unversehrte Frösche

benutzt wurden.

No. der Versuche	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relativgabe in mg	Eintritt des Krampfes nach	Eintritt des Schreflexes nach	Tod nach
1. Pikrotoxin.						
1	45	0,05	1,11	—	—	—
2	32	0,05	1,56	—	—	—
3	48	0,085	1,77	—	—	—
4	45*	0,085	1,88	—	—	—
5	55	0,1	1,89	—	—	—
6	55	0,11	2,00	247 min.	442 min.	5—6 Tagen
7	37*	0,075	2,04	360 »	?	3—4 »
8	33	0,3	9,09	22 »	42 »	?
9	50	0,5	10,00	69 »	79 »	5 »
10	36	0,625	17,36	29 »	39 »	?
11	47	1,0	21,3	33 »	42 »	7—8 »
12	41*	1,0	24,39	23 »	25 »	5 »
13	29	1,25	43,1	21 »	28 »	?
14	53	2,5	47,2	21 ¹ / ₂ »	36 ¹ / ₂ »	5—6 »
15	33	2,5	75,8	16 »	27 »	?
2. Pikrotoxinin.						
16	55	0,03	0,55	—	—	—
17	48	0,035	0,73	—	—	—
18	53	0,053	1,00	—	—	—
19	37*	0,04	1,08	—	—	—
20	45	0,05	1,11	365 min.	365 min.	5 Tagen
21	39*	0,045	1,16	—	—	—
22	55	0,11	2,00	157 »	185 »	7 »
23	50	0,5	10,00	50 ¹ / ₂ »	58 ¹ / ₂ »	6—7 »
24	46	1,0	21,7	26 »	42 »	8 »
25	41*	1,0	24,4	16 »	18 ¹ / ₂ »	4 »
26	54	2,5	46,3	16 »	28 ¹ / ₂ »	4—5 »

Es erschien zweckmässig, in vorstehender Tabelle alle Versuche, sowohl die an *Rana esculenta*, als die an *Rana temporaria* angestellten, aufzunehmen. Zu sechs derselben dienten Landfrösche, die in der Tabelle durch einen Stern (*) beim Körpergewicht gekennzeichnet sind.

Zur besseren Erläuterung der Wirkung der beiden von uns untersuchten Stoffe teile ich hier zunächst einige Versuchsprotokolle im Auszuge mit.

11. Versuch.

- 10h 10m: einer 47 g schweren esculenta wird 1 mg Pikrotoxin eingespritzt.
- 26m: das Tier ist etwas aufgebläht, Athmung unregelmässig.
- 32m: die Beine werden vom Körper abgezogen und bleiben so kurze Zeit liegen.
- 45m: nachdem Andeutungen eines Krampfes vorausgegangen, tritt jetzt stärkerer Krampf hervor, der in der nächsten Zeit sich öfters wiederholt, zum Teil besonders den Vorderkörper betreffend und schliesslich in opisthotonus übergehend.
- 52m: unter heftigem Krampf erfolgt jetzt mit lautem langgezogenem Schrei die Entleerung der aufgeblähten Lungen.
- 12h 40m: während der Zwischenzeit traten eine grosse Zahl von Krampfanfällen hervor, zum Teil verbunden mit sog. Schreireflexen.
- 3h 30m: die Pausen zwischen den Krampfanfällen haben zugenommen; in diesen liegt das Tier lang ausgestreckt ruhig da.

Am andern Tage früh wird das lang ausgestreckt liegende Tier auf Berührung von heftigen Krampfanfällen heimgesucht; Schreireflexe fehlen.

Am dritten und vierten Tage derselbe Zustand, Krampf besonders in den Hinterbeinen.

Am fünften Tage können bei dem völlig erschlafte Tiere nur durch stärkere Reize Krämpfe ausgelöst werden.

Am sechsten Tage liegt das Tier bewegungslos da. In dem Rachen bemerkt man die vorgestülpte Speiseröhre, nach deren Zurückbringung der Frosch atmet. Durch die heftigen Bewegungen des Tieres wird die Speiseröhre sofort wieder vorgestülpt und verschliesst so dauernd die glottis, so dass das Tier nicht atmen kann.

Am achten Tage wird das Tier tot aufgefunden. Herz steht still, der Ventrikel in Diastole, mit Blut gefüllt.



24. Versuch.

- 10h 7m: einer 46 g schweren esculenta wird 1 mg Pikrotoxinin eingespritzt. Bald darauf grosse Unruhe, bewegt sich rückwärts, dann Ruhe, nach und nach Aufblähung.
- 31m: die Beine vom Hinterkörper, abgezogen, bleiben so einige Zeit liegen.
- 33m: kurzer Krampf auf äusseren Reiz.
- 39m: heftiger Krampf opisthotonusähnlich, welcher in den nächsten Minuten sich öfters wiederholt und
- 49m: endlich unter Schreireflex verläuft.
- 50m: heftiger Krampf, dem Strychninkrampfe ähnlich.

Im Laufe des Tages werden noch eine grosse Zahl Krampfanfälle und Schreireflexe beobachtet. Auch am zweiten Tage können, besonders auf Berühren des Tieres, die gleichen Erscheinungen hervorgerufen werden. Das gleiche Verhalten am dritten und vierten Tage, während an den nächst folgenden die Erschlaffung sehr zunimmt und nur auf stärkere Reizung Atmung und Krampf veranlasst werden.

Am achten Tage liegt das Tier scheinot da. Nach Eröffnung der Brust sieht man das Herz regelmässig schlagen; Reizung des freigelegten ischiadicus mit 35 cm Rollenabstand ergibt Zuckung.

Um den Vergleich zwischen der Wirkung des Pikrotoxinin und des Pikrotoxinin zu erleichtern, wurden von uns Parallelversuche derart ausgeführt, dass gleich schwere Tiere fast zur selben Zeit mit gleichen Gaben beider Gifte versehen wurden. Die Symptome, welche dann hervortraten, waren, mehr oder weniger abhängig von der Giftmenge, folgende: Bald nach der Einspritzung stellte sich Unruhe ein, lebhaftes Umherhüpfen, das längere Zeit anhielt und erst später einem ruhigen Verhalten Platz machte. Nach kleinen Gaben, wie sie in Versuch 1—4 und 16—19 beigebracht waren, machten die Tiere jetzt den Eindruck, als ob sie betäubt und somnolent wären: sie waren selbst durch stärkere äussere Reize sehr schwer, oft gar nicht zum Sprung, oder höchstens zu unbeholfenem Fortkriechen zu bewegen, liessen auch meist die vom Hinterkörper entfernten Beine in ganz unnatürlichen Stellungen einige Zeit liegen.

Von dieser Giftwirkung erholten sich die Tiere wieder, oder aber es traten dann nach einiger Zeit, wenn eine Krampfdosis appliciert war, die Wirkung der grösseren Gabe hervor. Durch

die Atmung, die im allgemeinen nicht regelmässig erfolgte, wurde öfters, auch dann, wenn nur eine kleine Gabe beigebracht war, eine Aufblähung des Tieres bewirkt, durch die ebenfalls die Beweglichkeit des Tieres erschwert wurde. Später machten sich dann zunächst ganz schwache krampfartige Bewegungen bemerkbar, die schliesslich in einen heftigen Krampf übergingen. Die Haltung des Tieres war dabei ganz charakteristisch: Der Körper ruhte vorzugsweise auf dem fast ballonartig aufgeblähten Leibe, der Kopf war nach rückwärts gebeugt, so dass die Nasenspitze des Tieres direkt nach oben schaute. Die Arme waren krampfartig nach oben und etwas von der Körperaxe abgerichtet, während die Beine, trotz des heftigen Krampfes flectiert und abduciert, ebenfalls bogenartig nach dem Rücken des Tieres gerichtet waren. Die Schwimmhäute waren ausgebreitet. Die ganze Krampfart kann als opisthotonusartige bezeichnet werden. Derartige Anfälle folgten meist in grosser Zahl hintereinander. Dann machte sich plötzlich bei dem krampfartig dasitzenden Tiere eine lebhaftere Unruhe bemerklich, man sah in den verschiedensten Muskelgebieten abwechselnd heftige krampfartige Contractionen, starke krampfartige Einschnürungen der Bauchmuskulatur, die, immer stärker werdend, schliesslich zu einer unter lautem, häufig eine Minute lang sich hinziehendem Schrei erfolgenden Austreibung der in den Lungen angesammelten Luft führten.

Der oben genauer beschriebene Krampf wechselt im späteren Verlaufe etwas seine Form. So haben wir bei einzelnen unserer Tiere Krampfarten gesehen, die bald als pleurosthotonus, bald als emprosthotonus, auch als orthotonus bezeichnet werden konnten. Da in den Zwischenpausen die Atmung weiter erfolgte und wieder eine stärkere Auftreibung der Lungen bedingte, so stellte sich dementsprechend von Zeit zu Zeit der sogen. Schreireflex ein. Während der heftigen Krämpfe trat verstärkte Schweissabsonderung auf; der in Krämpfen liegende Frosch war bald über und über mit Schaum bedeckt.

Wie aus den mitgetheilten Protokollen bereits ersichtlich, konnten die Krampferscheinungen sich über viele Tage hinziehen. Es machte sich alsdann mehr und mehr Erschlaffung bemerklich, zur Auslösung eines Krampfes wurden stärkere Reize notwendig, die Krämpfe selbst, häufig genug einfache Streckungen mit Ausbreitung der Schwimmhäute, waren auf wenige Muskelgruppen,

zuletzt meist nur auf die Hinterbeine beschränkt. Bald trat völlige Erschlaffung ein, die Tiere lagen ohne Atmung regungslos da und die Section ergab meist Stillstand des Herzens, seltener wurde es noch schlagend vorgefunden.

Obwohl unser Hauptaugenmerk darauf gerichtet war, Unterschiede in den Vergiftungserscheinungen zwischen Pikrotoxin und Pikrotoxinin aufzufinden, so haben wir doch, übereinstimmend mit den Angaben von v. Fleischl. nichts aufdecken können: Wenn auch vereinzelt die Krampfform bei dem Pikrotoxinfrosch weniger schön ausgeprägt war, als bei dem Pikrotoxinintier, so müssen wir doch sagen, dass bei der *esculenta* durch beide Stoffe die gleichen Erscheinungen hervorgerufen werden.

Und für die *temporaria* gilt dasselbe, wenn auch der erste, oben für die *esculenta* geschilderte Krampfanfall in seiner Form geringfügige Unterschiede erkennen liess. Unterschiede, die wohl in der schlankeren Gestalt der *temporaria* begründet sind.

Der wichtigste Unterschied, der durch unsere Versuche festgestellt wurde, liegt auf dem quantitativen Gebiet. Wie aus der Tabelle ersichtlich, wird der charakteristische Krampf durch Pikrotoxin erst dann bedingt, wenn der *esculenta* 2 mg pro Kilo beigebracht werden, während das Pikrotoxinin schon durch 1.11 mg pro Kilo die gleichen Erscheinungen hervortreten lässt. Aus diesen beiden Relativwerten berechnet sich das Verhältnis der Wirkungsintensität von Pikrotoxin zu Pikrotoxinin wie 1:1.8, d. h. das Pikrotoxinin wirkt fast zweimal so stark als das Pikrotoxin.

Bezüglich der *temporaria* finden sich in der Tabelle verschiedene Angaben, aus denen gefolgert werden muss, dass diese Tiere sowohl gegen Pikrotoxin, als Pikrotoxinin etwas weniger empfindlich sind, als die *esculenta*.

Wir hatten ursprünglich die Absicht, auch die letale Dosis festzustellen, mussten aber davon absehen, als wir gleich bei einem der ersten Versuche bemerkten, dass eine oben in dem Symptomenbild bis jetzt noch nicht erwähnte Wirkung sehr häufig hervortrat, durch die indirekt dem Leben der Tiere ein Ende gesetzt werden muss: Ich meine die oben im Protokoll des 11. Versuches bereits erwähnte Vorstülpung der Speiseröhre und des Magens, die durch die krampfartigen Würg- und Brechbewegungen bedingt wird. Die vorgestülpten Massen füllten Rachen

und Maul vollkommen aus, legten sich vor die glottis, verhinderten die Atmung und führten zum Erstickungstod.

Die früheren Untersucher haben sich mit der Wirkung des Giftes auf die peripheren Nerven gar nicht beschäftigt. Wir haben deshalb die

Einwirkung auf die peripheren Nerven

schon bei den oben besprochenen Versuchen berücksichtigt und gefunden, dass, so lange das Herz noch schlug, die Reizung des ischiadicus erfolgreich war, nach dem Herzstillstand aber erfolglos blieb.

Da die bei diesen Versuchen wirkenden Dosen vielleicht zu gering waren, um eine periphere Lähmung hervorzubringen, so wurden noch specielle Versuche in der Weise ausgeführt, dass dem Frosche nach Zerstörung von Hirn und Rückenmark eine Canüle in die arteria iliaca communis eingesetzt, nach Unterbindung der einen iliaca alsdann eine grössere Menge der Giftlösung in das eine Hinterbein eingespritzt und vor- und nachher die Erregbarkeit des ischiadicus geprüft wurde. Von den so ausgeführten Versuchen, deren Ergebnisse im allgemeinen übereinstimmen, teile ich einen mit, der mit Pikrotoxinin an einer temporaria ausgeführt wurde.

28. Versuch.

36 g schwere temporaria.

Rechtes Bein vergiftet; die folgenden Zahlen geben den Rollenabstand des Dubois'schen Schlittens an, der nötig war, um eben noch Zuckung (z) resp. keine Wirkung (o) mehr zu erzielen.

	Rechts (vergiftet)	Links
10h 43m — 45m:	55 z 56 o	48 z 49 o
45 ¹ / ₂ m — 47m:	Einspritzung von 1 mg Pikrotoxinin.	
48m — 50m:	53 z 54 o	51 z 52 o
52m — 53m:	50 z 51 o	50 z 51 o
53m — 54 ¹ / ₂ m:	Einspritzung von 1 mg Pikrotoxinin; während dessen Zuckungen im vergifteten Bein.	
56m — 58m:	52 z 53 o	52 z 53 o
11h 2m — 4m:	1 mg Pikrotoxinin; Zuckungen.	
9m:	51 z 52 o	51 z 52 o
10m — 12m:	1 mg Pikrotoxinin.	

	Rechts (vergiftet)		Links	
11h 13m:	52 z	53 o	51 z	52 o
28m:	50 z	51 o	50 z	51 o
48m:	50 z	51 o	49 z	50 o
12h 7m:	50 z	51 o	48 z	49 o

Wie die vorgeführten Zahlen ergeben, hatte die Einführung von 4 mg Pikrotoxinin direkt in das Blut eines kleinen Teiles des 36 g schweren Frosches keine Wirkung auf die Peripherie. Käme dem Gifte eine solche zu, so hätte die Wirkung bei diesem und den übrigen Versuchen, die mit überwältigenden Giftmengen ausgeführt worden sind, hervortreten müssen.

Da grade bezüglich der Wirkung der Gifte auf die peripheren Nerven früher wesentliche Unterschiede zwischen temporaria und esculenta nachgewiesen wurden, so glaube ich hier besonders bemerken zu müssen, dass für Pikrotoxin resp. Pikrotoxinin ein solcher Unterschied nicht besteht und dass selbst die sonst durch peripher lähmende Mittel so leicht betroffene temporaria unbeeinflusst bleibt.

Roeber hat darauf hingewiesen, dass durch Curare und Nikotin der Schreireflex, sowie die Wirkung des Pikrotoxin auf das Herz beeinflusst würden. Da im Anschluss hieran entsprechende Versuche mit Atropin bisher nicht veröffentlicht wurden, haben wir geglaubt,

die Wirkung des Atropin

in den Kreis unserer Untersuchungen ziehen zu sollen. Zu diesen Versuchen benutzten wir esculenta, denen zunächst 5 mg Atropinsulfat und ca. 1 Stunde später 1 resp. 2 mg Pikrotoxin resp. Pikrotoxinin unter die Haut gespritzt wurden. Die Erscheinungen, welche bei den vier Versuchen hervortraten, waren im allgemeinen gleich und unterschieden sich von den normalen Giftwirkungen wesentlich dadurch, dass die atropinisierten Tiere nur wenig aufgebläht wurden, dass ferner während der Krampfanfälle Schweiß nicht hervortrat, dass Schreireflexe nicht beobachtet werden konnten. Letztere traten bei einem Pikrotoxininfrosch am andern Tage häufiger auf, offenbar deshalb, weil die Wirkung des Atropin geschwunden.

Es ist somit durch diese Versuche der Beweis erbracht, dass der durch die Giftwirkung bedingte Glottiskrampf, der als die

Ursache der Aufblähung angesehen werden muss, durch Atropinwirkung beseitigt werden kann.

Da von verschiedenen Untersuchern

die Einwirkung des Pikrotoxin auf das Herz

bereits übereinstimmend beschrieben worden ist, so glaubten wir uns in dieser Richtung auf Pikrotoxinversuche beschränken zu dürfen.

Um die von uns beobachtete Wirkung zu veranschaulichen, gebe ich zunächst hier im Auszug ein Protokoll.

34. Versuch.

Das freigelegte Herz einer 42 g schweren esculenta führt von 9h 28m — 9h 47m ganz regelmässig 10 Contractionen in 15" aus. 9h 48m wird 1 mg Pikrotoxinin unter die Haut gespritzt.

Von 9h 49m — 54m schlägt das Herz unverändert 10 Mal in 15", um dann 9h 55m und 57m auf 11 anzusteigen. Von 9h 58m — 10h 8m wurden, trotz Unruhe des Tieres, 10 Herzschläge in 15" gezählt, dann ging die Zahl 10h 9m auf 9 herab. Während eines 10h 11m eintretenden Krampfanfalles schlug das Herz weiter, doch wurde die Herzaktion während der wiederholten Krampfanfälle unregelmässig. Von 10h 20m an wurden nur noch 8 Contractionen gezählt, von 10h 30m an während der Krämpfe kurze diastolische Stillstände wahrgenommen. Von da an wechselte die Schlagfolge zwischen 8 und 7, seltener 6 Contractionen in 15". Es stellte sich dann von 11h 10m an meist auf 6, wurde 4h 15m nachmittags zu 5, 6h 55m zu 4 festgestellt. Am andern Tage machte das Herz noch 14 Schläge in 60"; dazwischen konnten längere diastolische Stillstände beobachtet werden.

In gleicher Weise wurde die Herzthätigkeit in den Versuchen 35—37 beeinflusst, die an einer esculenta und temporarien mit je 0,5 mg Pikrotoxinin ausgeführt wurden. Die diastolischen Stillstände dehnten sich hin und wieder über eine Zeit bis zu 50" aus.

Die so nachgewiesene sehr starke Verlangsamung veranlasste uns, gegen Ende der drei genannten Versuche Atropin anzuwenden. Das geschah z. B. bei dem Tiere des 35. Versuches, dem 4h 47m nachmittags bei einer Herzschlagfolge von 15 in 15" 0,5 mg Pikrotoxinin einverleibt worden war, nachdem infolge der Giftwirkung die Herzthätigkeit auf 7 in 60" verlangsamt worden

war, am andern Morgen 9h 15^m, indem man direkt auf das Herz eine kleine Menge Atropinlösung aufbrachte. Infolge dessen trat heftiger Krampf ein, in dem Vorderkörper beginnend (Kreuzung der Arme über der Brust), sich ausdehnend über den Bauch (heftige Contractionen der Bauchwandungen) und dann erst übergehend auf die Beine (tetanische Streckung mit Ausbreitung der Schwimmhäute). Gleichzeitig mit dem Krampfe begann Beschleunigung der Herzthätigkeit: 9h 16^m wurden 13, 9h 18^m 22, 9h 21^m 18, 9h 27^m 18, 9h 37^m 20, 9h 52^m 17 regelmässige Schläge in je 60["] gezählt. Diastolische Stillstände konnten nicht wieder wahrgenommen werden.

Die Versuche 38 und 39, an einer esculenta und temporaria ausgeführt, können hier kürzer behandelt werden. Bei den Tieren wurde zuerst Atropin und dann erst Pikrotoxin beigebracht. Bei der esculenta wurde durch das Gift die Schlagfolge des Herzens im Verlauf der nächsten Stunden kaum geändert und erst am nächsten Tage Herabsetzung der Schlagzahl wahrgenommen. Bei der temporaria hingegen wurde während der Krampfperiode die Schlagfolge des Herzens von 12 (kurz nach der Pikrotoxinineinspritzung) auf 11, dann auf 10, 9 und 8 herabgedrückt; diastolische Stillstände fehlten aber auch hier ganz.

Rekapitulieren wir das, was wir selbst und vor uns andere an dem Herzen gesehen, so müssen wir sagen, dass Pikrotoxin und Pikrotoxinin starke Herzverlangsamung bis zu diastolischen Stillständen bedingen, welche letztere durch Atropin aufgehoben, oder aber, wenn dieses vorher beigebracht wird, verhindert werden.

Da trotz der Atropinisierung doch noch eine Verlangsamung der Herzthätigkeit durch die grossen Dosen Pikrotoxinin, besonders bei der temporaria, hervorgerufen wurde, so musste daran gedacht werden, dass die Gifte ausser auf die centralen Hemmungsapparate auch noch auf das Herz direkt eine verlangsamende Wirkung ausübten. Um darüber Aufschluss zu erhalten, wurden Versuche über die Wirkung der Substanzen

auf das isolierte Froschherz

unter Benutzung des Froschherzapparates ausgeführt.

Zu dem 40. Versuche wurde das Herz einer esculenta benutzt, das vor der Vergiftung 5½—6 Contractionen in 10["] aus-

führte. Nach der Applikation von 10 mg Pikrotoxin, sowie einer zweiten gleich grossen Dosis, die 8 Min. später auf das Herz gebracht wurde, änderte sich in der Schlagzahl, sowie in der Hubhöhe gar nichts.

Der 41. Versuch, ebenfalls mit Pikrotoxin an einer *esculenta* ausgeführt, brachte eine ganz geringe Veränderung. Die Pulse, die auf dem berussten Papiere sehr regelmässig verzeichnet wurden, erfolgten vor der Vergiftung 13 Mal in 20". Schon 30" nach der Applikation von 2 mg Pikrotoxin wurden 7 in 10" aufgeschrieben, eine Zahl, die mehrere Minuten unverändert blieb, um dann allmählich zu der früheren Schlagfolge zurückzukehren. Die Höhe des einzelnen Pulses, 20 mm Hg entsprechend, blieb unverändert, desgleichen nach einem weiteren Zusatz von 5 mg Pikrotoxin zu der das Herz umspülenden Flüssigkeit. Die zweite Giftdosis erhöhte aber die Schlagfolge von 13 in 20" sehr schnell auf 15 in 20".

Der 42. Versuch hatte den Zweck, die Arbeitsleistung des Herzens festzustellen. Das Herz der hierzu dienenden *temporaria* warf vor der Vergiftung mit 10 Pulsen eine Blutmenge von 1,433 resp. 20 Min. später von 1,512 g aus und leistete eine Arbeit entsprechend 7.17 resp. 7.61 g cm. Die Pulszahl schwankte zwischen 12 und 16 in 15". Nachdem auf das Herz 2 mg Pikrotoxin in 5 ccm Blutkochsalzlösung einige Minuten eingewirkt, wurde die Arbeitsleistung zunächst etwas erhöht zu 9.24, später zu 7.29 g cm gefunden bei unveränderter Herzschlagfolge, die sich zwischen 13 und 15 in 15" bewegte. 20 Min. nach der ersten Giftmenge wurden noch 5 mg hinzugefügt und 5 Min. später die Arbeitsleistung zu 8.16, 15 Min. später zu 6.9 g cm bestimmt.

Während aus diesen Werten kaum ein sicherer Schluss auf die Wirkung des Giftes gezogen werden darf, liess der 43. Versuch, zu dem eine *temporaria* diente, eine stärkere Einwirkung erkennen. Freilich war die Arbeitsleistung, die kurz vor der Vergiftung zu 4.10 g cm bestimmt wurde, durch die applicierten 2 mg Pikrotoxin zunächst nicht verändert, da 6 Min. nachher dieselbe Arbeitsleistung gefunden wurde. Auch noch 23 Min. nach der Vergiftung bestand die gleiche Arbeitsleistung (4.09 g cm) fort, zum Zeichen dafür, dass das Herz bis dahin durch die Einwirkung des Giftes nicht gelitten. Einige Minuten später wurden

noch 5 mg Pikrotoxinin hinzugefügt, 7 Min. nachher nur noch eine Arbeitsleistung von 3,15 g cm nachgewiesen. Um klarzustellen, ob diese Herabsetzung der Herzthätigkeit als direkte Giftwirkung aufzufassen sei, wurde das Herz mit einer grösseren Menge frischer Blutkochsalzlösung durchspült, während es selbst sich dauernd in der Giftlösung befand. Trotz der Zufügung des frischen Blutes wurde 20 Min. nach der Vergiftung nur noch eine Arbeitsleistung von 1,91 g cm nachgewiesen und 10 Min. später nur noch eine solche von 1,56 g cm. Durch diesen Versuch, während dessen die Pulszahl nur in geringem Masse herabgesetzt worden war, wird es wahrscheinlich gemacht, dass dem Pikrotoxinin eine direkte Wirkung auf die in dem Herzen selbst gelegenen motorischen Nervenelemente zukommt.

Dass unsere Gifte die Hemmungsapparate des Herzens nicht in erheblichem Masse beeinflussen, konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Eine erregende Wirkung in dem Sinne von Nicotin oder Muscarin hätte sich durch starke Verlangsamung resp. diastolische Stillstände dokumentieren müssen: Nichts derart wurde bei diesen Untersuchungen beobachtet. Eine lähmende Wirkung der Herzhemmung, an die infolge der wenn auch nur mässig hervorgetretenen Beschleunigung im 41. Versuche gedacht werden konnte, wurde von uns dadurch ausgeschlossen, dass wir im Verlaufe des 40.—43. Versuches auf die unter starker Pikrotoxin- resp. Pikrotoxinin-Wirkung stehenden Herzen eine kleine Menge Muscarin applicierten. Ganz gleichmässig wurde der typische Muscarinstillstand hervorgerufen, in dem die Herzen Minuten lang verharren, auf mechanischen Reiz durch einmalige Contraction antworteten, aus dem sie durch Atropin wieder erlöst wurden.

Zum Schlusse wurde noch der 44. Versuch, zu dem eine esculenta diente, in der Weise modificiert, dass das Herz, nachdem es seine Kurve längere Zeit auf der Trommel verzeichnet, in Muscarinstillstand versetzt wurde. Nachdem das Herz 450 Sekunden in diastolischer Ruhe verharret, wurde es mit 2 mg Pikrotoxin in Berührung gebracht: Während der nächsten 450 Sekunden trat an dem Herzen nicht die geringste Bewegung hervor, während, als nunmehr eine kleine Menge Atropin aufgeträufelt wurde, 40⁰⁰ später die erste Contraction beobachtet wurde und von der 48. Sekunde an die Herzthätigkeit regelmässig, immer stärker und

stärker, erfolgte, bis die frühere Hubhöhe und Schlagzahl wieder erreicht war.

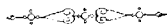
Wir ersehen aus diesem Versuch, dass das Pikrotoxin nicht imstande ist, den Muscarinstillstand zu beseitigen, dass ihm demnach lähmende Wirkungen auf die Herzhemmungsapparate nicht eigentümlich sind.

Das Hauptergebnis unserer Versuche kurz resumierend, haben wir gefunden, dass Pikrotoxinin in gleicher Weise auf die beiden von uns gebrauchten Froscharten einwirkt, wie Pikrotoxin, dass zwischen beiden Giften nur quantitative Unterschiede bestehen; eine Wirkung auf die peripheren Nerven kommt den Substanzen nicht zu, dagegen wirken sie intensiv auf das Centralorgan, bedingen so Krampf, der nach Durchschneidung der medulla beseitigt wird, bedingen Glottiskrampf (Schreireflex), der durch Atropin verhindert werden kann, Verlangsamung des Herzens bis zum diastolischen Stillstand, die ebenfalls durch Atropin zum Teil beseitigt resp. verhindert wird. Ein Teil der beobachteten Herzverlangsamung muss auf eine Wirkung des Giftes auf die motorischen Herzelemente zurückgeführt werden.

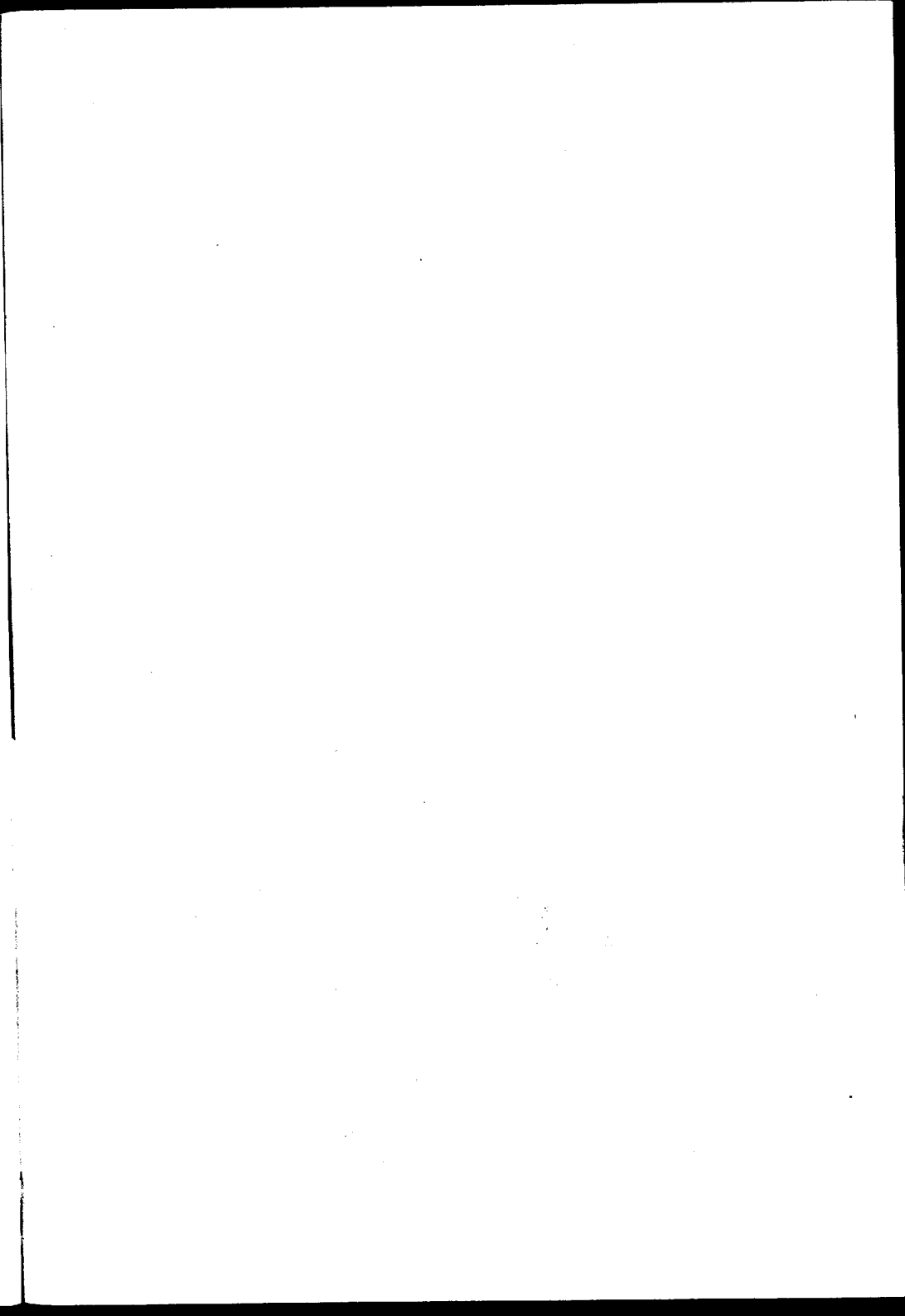
Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falck für die Überweisung der Arbeit, sowie für die gütige Unterstützung bei deren Bearbeitung meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Vita.

Ich, August Stühlen, katholischer Konfession, wurde geboren am 14. März 1865 zu Essen a. Ruhr. Das Marzellengymnasium zu Köln a. Rhein besuchte ich bis zur Untersekunda und darauf das Gymnasium zu Montabaur (Nassau), welches ich Ostern 1887 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Darauf studierte ich Medizin in Bonn, Würzburg, Berlin und Kiel. In Würzburg bestand ich Mitte Februar 1889 die ärztliche Vorprüfung, in Kiel am 26. Februar 1892 das medizinische Staatsexamen und am 14. März das Examen rigorosum.



1892



22/11/11
11/11/11