



ÜBER EINIGE PRÄPARATE

DES

„ASPIDOSPERMIN“

ALKALOIDS VON CORTEX ASPIDOSPERMA QUEBRACHO.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE,

WELCHE

NEBST BEIGEFÜGTEN THESEN

MIT ZUSTIMMUNG DER HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT
DER UNIVERSITÄT GREIFSWALD

AM MITTWOCH, DEN 10. AUGUST 1881,

MITTAGS 12 UHR,

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

GUSTAV GUTMANN

AUS POMMERN.

OPONENTEN:

H. MÖLLER, DRD. MED.

R. WISCHHUSEN, DRD. MED.

FR. ARNDT, DRD. MED.



GREIFSWALD.

DRUCK VON CARL SELL.

1881.





ÜBER EINIGE PRÄPARATE

DES

„ASPIDOSPERMIN“

ALKALOIDS VON CORTEX ASPIDOSPERMA
QUEBRACHO.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE,

WELCHE

NEBST BEIGEFÜGTEN THESEN

MIT ZUSTIMMUNG DER HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT
DER UNIVERSITÄT GREIFSWALD

AM MITTWOCH, DEN 10. AUGUST 1881,

MITTAGS 12 UHR,

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

GUSTAV GUTMANN

AUS POMMERN.

OPPONENTEN:

H. MÖLLER, DRD. MED.

R. WISCHHUSEN, DRD. MED.

FR. ARNDT, DRD. MED.



GREIFSWALD.

DRUCK VON CARL SELL.

1881.

SEINEN

THEUREN ELTERN

IN LIEBE UND DANKBARKEIT

GEWIDMET

VOM

VERFASSEN.

Seit etwa zwei Jahren hat Dr. Franz Penzoldt in Erlangen durch seine Versuche über die Wirksamkeit der Droguen des südamerikanischen Baumes *Aspidosperma Quebracho* auf die aus der Rinde und dem Holze dargestellte Tinktur und Extrakte als Mittel gegen asthmatische Beschwerden die Aufmerksamkeit der Aerzte gelenkt. Es sind von Klinikern und Praktikern vielfach mit diesen Mitteln Versuche angestellt worden *), deren Ergebnisse im Einzelnen die Angaben des Autors der Quebrachofrage bestätigten. **) Im Allgemeinen jedoch sind die Erfolge, welche namentlich von Seiten der Kliniker mit jenen Mitteln erzielt worden sind, keine so eclatanten gewesen. Die Commission für die Revision der Pharmacopoea germanica hat in ihren ersten Sitzungen im October 1880 sich nicht entschliessen können, das Mittel als Specificum gegen Asthma in die neue Ausgabe der Pharmacopoe aufzunehmen.

*) Berl. Klin. Wochenschr. Jahrg. 1879, No. 26.

**) Penzoldt, „Ueber die Wirkungen der Quebrachodroguen“, Erlangen 1880.

Neuerdings hat nun Dr. Penzoldt in seiner Schrift „Ueber die Wirkung der Quebrachodrogen“, Erlangen 1881, eingehend den gegenwärtigen Stand der Frage nach der Wirksamkeit der Drogen beleuchtet und daselbst auch das Resultat der botanisch-pharmakognostischen Untersuchungen der verschiedenen in den Handel eingeführten Rinden und des Holzes der Quebracho veröffentlicht.

Nach der Beschreibung des Dr. Hansen gehört der in den Provinzen der Argentinischen Republik wachsende Baum *Aspidosperma Quebracho* zu der Familie der Apocynen. „Ein stattlicher Baum von 18—30 m Höhe mit ausgebreiteten Aesten, und da die Belaubung nicht reichlich, mit durchsichtiger Krone. Die Blätter sind klein, von schmal-lanzettförmiger Gestalt, lederartig, und tragen an ihren Spitzen Stacheln. In der Blüthezeit trägt der Baum reichlich verzweigte Stände kleiner gelbgefärbter Blüten. Die Früchte bestehen aus grossen flachen Kapseln, deren harte Schaaalen zahlreiche Samenkörner enthalten.

Die importirte Rinde stammt hauptsächlich von alten durch reichliche Borkenbildung rauh zerrissenen Stämmen. Auf dem Querschnitt unterscheidet man deutlich zwei durch ihre Farbe verschiedene Schichten, eine äussere, die Borke, und eine innere, aus noch unverändertem Rindengewebe bestehende Schicht. In den gleichmässig gefärbten Grundmassen beider sind weissliche Körnchen, Gruppen von Steinzellen in

Menge eingestreut. Die Borke ist durch ihre ziegelrothe Grundmasse ausgezeichnet. Dies Merkmal, constant bei allen Rinden, ist für die Erkennung derselben wichtig. Die Grundmasse der inneren Rindenschicht ist an verschiedenen Stücken von wechselnder Färbung, theils dunkelbraun, theils gelblichweiss, sodass man die eingestreuten Steinzellen kaum vom Grundparenchym unterscheiden kann. Die dunklere Farbe in dem einen Falle rührt von einem in die Membran der Stücke eingelagerten Farbstoff her.

Die beiden verschiedenen Rinden stammen von zwei Quebrachoarten aus der Provinz Cordoba und Salta, beide Quebracho blanco genannt. Anatomisch sind beide Rindensorten nicht wesentlich verschieden; die chemische Untersuchung ergibt eine auffallende Differenz an Gerbstoffgehalt. Mikroskopisch charakteristisch sind eigenthümliche Sclerenchymfasern, welche mit einer Hülle von Krystallzellen umgeben sind. Das Holz ist hart, schwer, von leicht chokoladenbrauner Färbung.

Zu gleicher Zeit mit den Penzoldt'schen Untersuchungen war es Dr. A. Fraude, Assistent an dem Münchener chemischen Laboratorium, gelungen, aus der Rinde ein Alkaloid, „Aspidospermin“ benannt, zu isoliren, dessen Darstellungsweise nach den von Dr. Fraude in dem Berichte der deutschen chem. Gesellschaft (IV, p. 2189) Berlin vom 9. Dec. 1878 gemachten Angaben kurz folgende ist.

„Die gestossene Rinde wird mit Wasser, dem 2^o/_o concentrirter Schwefelsäure zugesetzt ist, kalt extrahirt, der bitter schmeckende Auszug zur Entfernung der Gerbsäure und des Farbstoffes mit Bleiacetat versetzt, filtrirt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff vom Blei befreit, mit festem Natriumcarbonat bis zur alkalischen Reaction versetzt; das sich abscheidende Gerinsel abfiltrirt, bei mässiger Temperatur getrocknet; nachher mit starkem Weingeist extrahirt, die alkoholische Lösung mit Thierkohle entfärbt, der Rückstand mit wenig warmen Wassers versetzt und die Lösung der Verdunstung überlassen, wobei sich braungefärbte Krystalle abscheiden. Werden diese durch Lösen in Alkohol, Kochen mit Kohle gereinigt, so erhält man ganz weisse prismatische Krystalle mit einzelnen stark glänzenden Flächen. Das Alkaloid ist in Alkohol und Aether löslich, sehr wenig aber in Wasser, schmilzt bei 205—206° C. Bei stärkerem Erhitzen wird es theilweise zersetzt und entwickelt zum Niesen reizende Dämpfe mit fast akroleinartigem Geruch. Das salz- und schwefelsaure Salz ist sehr leicht im Wasser löslich; die Lösungen besitzen einen intensiv bitteren Geschmack (chininartig.) Die Analyse führt zu der Formel $C_{22}H_{28}N_2O_2$ oder $C_{22}H_{30}N_2O_2$, von denen die richtige noch nicht festzustellen ist.“

Auch mit diesem Präparat stellte Penzoldt Versuche an Kalt- und Warmblütern an und theilt dar-

über in der Berl. klinischen Wochenschrift No. 40, Jahrg. 1880, 4. Oct. mit, dass Frösche von 10 mgr. in derselben Weise motorisch gelähmt wurden, wie von 1 ccm. der Quebracholösung (0,5 der Rinde entsprechend). Die Herzfrequenz wurde beträchtlich verlangsamt (z. B. in 20' von 48 auf 26). Auch die Brustathmung wurde erheblich beeinflusst, erst oberflächlicher, dann seltener.

„Am Kaninchen macht 0,06 subcutan applicirt schon nach 8' deutliche motorische Schwäche und Dyspnoë, nach 11' beträchtliche Athemnoth; zwei weitere in Intervallen von 15' gegebene Dosen führten bei anscheinender Erhaltung der Sensibilität und ohne narkotische Erscheinungen unter zunehmender Dyspnoë und zuweilen von krampfhaften Bewegungen unterbrochener Muskelparalyse zum Tode. Ein grosses Kaninchen wurde durch eine ebenso grosse Dosis in so heftige Unruhe versetzt, dass es, sehr heftig dyspnoëtisch, wie toll im Zimmer herumraste und meterhohe Sätze machte. Auch beim Hunde machte die Substanz deutliche Dyspnoë.“

Während des Wintersemesters 1880—81 gingen auch dem hiesigen pharmakologischen Institut aus den Fabriken von Gehe & Co. in Dresden, und Merk in Darmstadt einige angeblich nach dem Fraude'schen Verfahren hergestellte Aspidosperminpräparate zu, mit deren pharmakologischer Untersuchung Herr Prof. Eulenburg mich zu beauftragen die Güte hatte.

Bei Prüfung der physikalischen und chemischen Differenzen der fünf Präparate, sowie deren toxischer Wirkung hat sich nun folgendes ergeben: Von den aus der Fabrik von Gehe & Co. gelieferten Präparaten waren drei krystallinisch, eins amorph; das von Merk gelieferte Alkaloid (Pr. V.) war amorph.

ad I. Das erste Gehe'sche, als *Aspidosperminum citricum* ausgezeichnete Präparat besteht aus grauweissen in rhombischen Säulen und Prismen krystallisirenden Blättchen von intensiv bitterem, chininartigem Geschmack. Es ist in kaltem und heissem Wasser, in reinem und verdünntem Glycerin, ebenso in kaltem Alkohol und in Aether unlöslich, in angesäuertem Wasser und in heissem Alkohol löslich. Bei längerem Stehen nahm die Lösung einen röthlichen Farbenton an.

ad II. Angeblich ebenfalls ein citronensaures Salz von Gehe & Co. stellt ein graugelbes Pulver dar, dem zahlreiche glänzende krystallinische Blättchen eingelagert sind. Auch dies schmeckt intensiv bitter. Es ist unlöslich im Aether, leicht löslich im Wasser, Alkohol, verdünntem oder reinem Glycerin, und zwar in wässrigem leichter als in reinem. (Mit demselben übergossen bleibt es als dunkelbraune, harzige Masse am Boden des Gefässes kleben.)

ad III. Die als *Aspidosperminum purum* ausgezeichnete Substanz besteht aus hellgelben glänzenden Krystallen (rhomboedriscen Säulen), hinterlässt auf der Zunge keinen Geschmack. Es ist unlöslich in kaltem und heissem Wasser, in reinem und ver-

dünntem Glycerin; in kaltem Alkohol und Aether schwer löslich. In heissem Alkohol, sowie in angesäuertem Wasser, und in Glycerin, dem einige Tropfen Säure hinzugesetzt sind, löst es sich vollkommen wasserklar.

ad IV und V. Die beiden amorphen, als Aspidosp. citr. ausgezeichneten Präparate von hellgelber Farbe, intensiv bitterem Geschmache lösen sich in Wasser, in verdünntem Glycerin und in Alkohol leicht, im Aether garnicht.

Auf Lakmuspapier reagiren die Lösungen der citronensauren Salze, wie zu erwarten, sauer; die alkoholische Lösung von Präparat III. (Aspidosp. pur.) reagirt neutral.

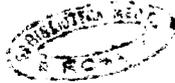
Als am besten haltbar erweisen sich von den Präparaten II, IV und V die glycerinig-wässerigen Lösungen; doch trat auch in ihnen nach einiger Zeit körnige Trübung und Schimmelbildung ein. Ein eigenthümliches Verhalten zeigte Präparat I und III. Die Lösungen derselben, anfangs wasserklar, nahmen nach und nach eine schöne, immer intensiver werdende rothe Färbung an. Bei Zusatz von einigen Tropfen concentrirter Carbonsäurelösung liess sich der die Farbenveränderung bedingende Zersetzungsprocess auf einige Zeit hinausschieben.

Die Lösungen aller 5 Präparate ergeben bei Zusatz der Alkaloid-Reagentien, und zwar:

Kalium-Quecksilberjodid	— milchweisse	} Fällung
Phosphormolybdaensaures Natr.	— gelbgrüne	
Pikrinsäure	— citronengelbe	

Andere Reagentien erzeugten bei den verschiedenen Präparaten verschiedenfarbige Füllungen und zwar:

	II.	IIIa.	IIIb.	IV.	V.
Jod-Jodkalium	gelbgrüne	hellgelbe	gelbbranne	gelbbranne	hellgelbe
Acid. tannic.	grauweisse	weisse	branne	weissbranne	weissbranne
Platinchlorid	—	weissgelbe	rothe	gelbweisse	gelbrothliche
		(bei Ueberschuss des Reagens sich lösende)			
Natron caust.	gelbweisse	weisse	weisse	gelblichweisse	weisse
Argent. nitr.	granweisse	weisse	violette	granweisse	weisse
Ammoniak	weisse	weisse	granweisse	weisse	weisse
Kal. ferrocyanat	—	—	granweisse	—	—
Kal. ferricyanat	—	—	dunkelgrüne	grüne	grüne



Nachdem ich so die wichtigsten Löslichkeitsverhältnisse und Reactionen der verschiedenen Präparate festgestellt hatte, ging ich zur Untersuchung ihrer Wirkungen zunächst an Kaltblütern über. Die Applikation des Giftes nahm ich vor an Fröschen in Form subcutaner Injectionen, wo es anging, der glycerinig-wässerigen Lösungen. Hierbei zeigte sich ein sehr charakteristisches Vergiftungsbild, das bei Injection von schon geringen Mengen der Alkaloide und zwar bei allen fünf als das gleiche in die Erscheinung trat.

Mittelgrosse Frösche, denen mittelst der Pravaz'schen Spritze das Gift in einer Dosis von 0,002 unter die Bauchhaut gespritzt wurde, zeigten bereits nach 7 bis 10' eine deutliche Beschränkung in der willkürlichen Bewegung der Extremitäten.

Thiere, welche vorher munter umhergesprungen waren, wurden matt, blieben theils ruhig an einer Stelle sitzen, theils schlichen sie träge mit schleppendem Gange dahin. Die Störung der Functionen war besonders deutlich an den hinteren Extremitäten, und ging allmählich in den Zustand der vollkommenen Paralyse über.

Die Reflexaktion wurde gleichzeitig aber nicht so intensiv als die willkürliche Bewegung gehemmt. Im Anfange der Extremitäten-Parese war dieselbe normal, wurde dann allmählich träger, hielt aber noch länger an als die willkürliche Bewegung.

Um nun zu eruiren, auf welchen Theil des

motorischen Apparats sich diese Wirkung des Giftes erstreckt, ob auf die Muskeln, auf die intramuskulären Endigungen der motorischen Nerven, auf die Nervenstämme oder auf das Centralorgan selbst, stellte ich folgenden Versuch an:

Einem mittelgrossen Frosche wurde nach sorgfältiger Freilegung die arteria und vena iliaca communis der einen Seite unterbunden und somit die zugehörige Extremität aus dem Blutkreislauf ausgeschaltet. Das Gift wurde applicirt und es traten an der operirten Extremität dieselben Lähmungserscheinungen, als auf der gesunden ein.

Ferner ergab die bei einem bestimmten Abstände der Rollen des Dubois'schen Schlittenapparates mittelst der Platinspitzen der Elektrode vorgenommene faradische Reizung der von Ischiadicus versorgten Muskeln weder bei direkter intramuskulärer noch bei indirekter Reizung von Nerven aus in den verschiedenen Stadien der Vergiftung eine deutliche Herabsetzung der muskulären Contraktivität.

Eine zweite auffallende Intoxicationserscheinung ist die Beeinflussung der Respiration. Dieselbe wurde ungefähr gleichzeitig mit dem Verlauf der motorischen Störung bedeutend verlangsamt, nach und nach seltener, und hörte schliesslich ganz auf zu einer Zeit, wo die Lähmung der Extremitäten bereits eingetreten war. Nun legte ich das Herz frei und fand, dass dasselbe zwar langsam, aber noch deutlich eine Zeitlang fortschlug.

Nachdem ich mich so über die Reihenfolge der Wirkungen auf den Circulations- und Respirationsapparat vergewissert, legte ich, um festzustellen, ob und in welcher Weise primär das Herz beeinflusst wird, bei einigen Fröschen, nachdem sie fixirt waren, das Herz frei, injicirte dann von der Substanz und fand, dass schon bei 0,002 die Schlagfolge desselben bereits nach 10 ' von 38 in $\frac{1}{2}$ ' auf 15, in einem andern Falle bei Injection von 0,005 von 36 in $\frac{1}{2}$ ' auf 7 Schläge herabgesetzt wurde.

Eine so bedeutende Verlangsamung der Herzfrequenz kann nicht allein auf Kosten der durch den operativen Eingriff verursachten Störungen geschrieben werden; zudem habe ich auch durch mehrere Controllversuche mich vor Fehlerquellen in dieser Beziehung zu sichern gesucht.

Dass es sich hierbei nicht um eine Erregung des Herzvagus handelt, konnte ich dadurch constatiren, dass bei vorher mit Curare vergifteten Fröschen die Verlangsamung in derselben Weise zu Stande kam.

Auch eine Applikation einiger Tropfen der Lösung auf das Pericard, ein andermal auf das Endocard des ausgeschnittenen Herzens beeinträchtigte die Energie der Herzcontractionen, soweit ersichtlich, keineswegs, rief vielmehr ganz dieselben Erscheinungen der allmählich abnehmenden Frequenz des Herzschlages hervor.

Wir müssen also eine lähmende Einwirkung des

Giftes auf die automatischen Herzganglien als wahrscheinliche Ursache der verminderten Herzfrequenz annehmen. Für die Ausschliessung der Einwirkung auf die idiomuskuläre Contractilität des Herzmuskels spricht ausserdem noch die Analogie der, wie oben erwähnt, an den Extremitäten vom Centralorgan, nicht von einer Beeinflussung der muskulären Contractilität aus hervorgerufenen Paralyse.

Die Hauptzüge der Vergiftungserscheinungen an Kaltblütern sind demnach:

1) Allmählich eintretende, wahrscheinlich durch direkte Wirkung auf den Noeud vital hervorgerufene Respirationslähmung.

2) Allmähliche Herabsetzung der Herzfrequenz, unabhängig vom Vagus, bewirkt durch Lähmung der automatischen Herzganglien.

3) Lähmung der willkürlichen Bewegungen durch Beeinflussung des Centralorgans; die Reflexaktion erhält sich länger als die willkürliche Bewegung.

Bei den hierauf vorgenommenen Warmblüterversuchen *) kam es mir darauf an, festzustellen, ob und inwieweit das Bild der Vergiftung von dem an Kaltblütern gewonnenen abwich, ob Differenzen in der Wirksamkeit der verschiedenen Präparate vorhanden, und welches die minimal und maximal wirksamen Dosen derselben waren.

*) Der Puls wurde allemal durch Auskultation des Herzens bestimmt, die Temperatur im Anus gemessen.

Von Präparat I (Gehe & Co.) hatte ich leider nur eine so geringe Quantität zur Verfügung, dass dieselbe nur für einen einzigen Versuch hinreichte.

Dieser, an einem mittelgrossen Kaninchen vorgenommen, ergab, dass nach subcutaner Injection von 0,07 der Substanz die Respiration anfänglich verlangsamt, dann beschleunigt wurde, und dass die Pulsfrequenz binnen $1\frac{3}{4}$ Stunden von 70 auf 52, in $\frac{1}{2}$ ' die Temperatur von 39° C. auf $38,2^{\circ}$ C. herabgesetzt wurde.

Die Versuche, welche sich auf die Prüfung der Präparate II, III, IV und V bezogen, waren folgende:

Präparat II (Gehe) krystallinisch.

Versuch I.

Einem Kaninchen von 695,0 Gewicht wird 0,008 der wässerigen Lösung subcutan injicirt; es erfolgen binnen 30 ' keine Veränderungen. Ebenso wenig bei einem andern Kaninchen (763,0 Gewicht), dem 0,01 der Lösung in wässrigem Glycerin injicirt ist.

Versuch II.

Kaninchen von 940,0 Gewicht (aufgebunden).

Uhr.	Resp. in $\frac{1}{2}$ '.	Puls in $\frac{1}{2}$ '.	Temp.
4 ¹⁰	45	60	37,3 ^o C.
Injektion von 0,03 der wässerigen Lösung.			
4 ²⁵	45	60	37
4 ³⁰	45	60	36,9
4 ³⁵	43	57	36,8
4 ⁴⁰	43	52	36,1
4 ⁴⁵	45	46	36,1
4 ⁵⁰	45	48	36,5

Die Respiration blieb unverändert, die Herzfrequenz nahm innerhalb 40' um 12 Schläge in $\frac{1}{2}'$ ab, die Temperatur um $0,8^{\circ}$ C. Die Sensibilität und Motilität blieb unverändert.

Versuch III.

Kaninchen von 1020,0 Gewicht.

Uhr.	Resp. in $\frac{1}{2}'$.	Puls.	Temp.
9	48	68	$40,4^{\circ}$ C.

Das Thier ist sehr unruhig.

Injektion von 0,04 der wässerigen Lösung.

9¹³ 58 65 40,4

9²⁴ — — 39,4

9³⁰ 75 76 —

9³⁵ Das Kaninchen liegt auf dem Bauch mit gespreizten Extremitäten.

9³⁷ Kaubewegungen.

9³⁹ 72 82—84 39,1

9⁴⁷ 52 arhythmisch,
zuweil. aussetz.

9⁵⁵ — — 38,5

10⁰ 72 — 38,3

10⁴ Kaninchen liegt auf der Seite, Pupille sehr erweitert, Cornealreflex träge, Pupillarreflex gering. Patellarreflex nicht mehr auszulösen.

10⁷ R. aufgehob. P. nicht wahrzunehmen. T. $38,1^{\circ}$ C.

Reflexaktion völlig aufgehoben.

Exitus letalis.

Res. Steigerung der Athemfrequenz, Herzaktion sehr unregelmässig, zuerst herabgesetzt, dann gesteigert, schliesslich arhythmisch. Temperatur von

9 Uhr bis 9³⁰, d. h. bis zum Beginn der arhythmischen Herzerscheinungen um 1,3° C. gesunken. Die Reflexaktion wird primär nicht beeinflusst, ebenso wenig die Sensibilität.

Versuch IV.

Kaninchen von 2330,0 Gewicht (aufgebunden).

Uhr.	Resp. in 1/4 '.	Puls in 1/4 '.	Temp.
3 ⁴⁵	14	33—34	37,6° C.

Injektion von 0,05 subcutan.

3 ⁵⁵	14	33—34	37,4
4	—	—	37,3
4 ⁵	15	32	37,2
4 ¹⁵	15	31	—
4 ²⁰	15	—	37,1
4 ³⁰	16	30	—
4 ⁴⁰	16	29	—
5	16	28	—
5 ¹⁰	15	30	36,8

Res. Nach Injektion von 0,05 allmähliche Abnahme der Frequenz des Herzschlages und Beschleunigung der Athmung. Die Temperatur geht innerhalb einer Stunde von 37,6° C. auf 36,8° C. herab, also um 0,8° C.

Präparat III.

Versuch V.

Die subcutane Injektion von 0,05 der sauren wässerigen Lösung bewirkt ebenso wenig wie die von 0,01 irgend eine Veränderung.

Versuch VI.

Kaninchen von 720,0 Gewicht (aufgebunden).

Uhr.	Resp. in $\frac{1}{4}$ '.	Puls in $\frac{1}{4}$ '.	Temp.
11 ¹⁵	17	30	37,7° C.
11 ²⁰	Injektion von 0,03 subcutan.		
11 ²⁵	17	28	
11 ²⁹	24	26	
11 ³¹	35	26	
11 ³⁵	38	24	Ohrgefäße sehr
11 ³⁹	36	21	[gefüllt.
11 ⁴⁵	36	24	36,6
11 ⁵⁰	35	24	Patellarrefl. erfolgt
11 ⁵⁵	27	23	[clonisch.
11 ⁵⁹	24	23	Ohrgefäße wenig
12	22	24	[gefüllt.
12 ¹⁰	22	22	36,3

Reflexe normal.

Res. Nach Injektion von 0,03 erfolgte während 25' Steigerung der Respirationsfrequenz, dann Abnahme; von Anfang an allmählich nimmt die Frequenz des Herzschlages ab.

Die Temperatur ist nach einer Stunde um 1,4° C. gesunken.

Die Reflexaktion war mit Ausnahme eines clonisch erfolgenden PR normal; ebenso die willkürliche Bewegung und die Sensibilität.

Versuch VII.

Kaninchen 1800,0 Gewicht (aufgebunden).

Uhr.	Resp. in $\frac{1}{4}$ '.	Puls in $\frac{1}{4}$ '.	Temp.
2 ³⁰	24	38	39,8° C.
			Ohrgefäße sehr gefüllt.

Uhr.	Resp. in $\frac{1}{4}'$.	Puls in $\frac{1}{4}'$.	Temp.
2 ³⁵	18	36	39,2° C.

Injektion von 0,1 subcutan.

2 ⁴⁵	18	36	39
-----------------	----	----	----

Ohrgefäße wenig gefüllt.

2 ⁵⁰	21	33	
-----------------	----	----	--

Deutlich clonische Zuckungen bei Beklopfen des lig. patellar. Athmung unregelmässig, Ohrgefäße sehr contrahirt.

2 ⁵⁵	22	31	
-----------------	----	----	--

2 ⁵⁷	22	31	38,8
-----------------	----	----	------

3 ⁰	22	33	Thier sehr unruh.
----------------	----	----	-------------------

3 ¹⁰	30	26	Ohrgefäße wieder stark gefüllt.
-----------------	----	----	---------------------------------

Uhr.	Resp. in $\frac{1}{4}'$.	Puls in $\frac{1}{4}'$.	Temp.
------	---------------------------	--------------------------	-------

3 ¹²	33	24	
-----------------	----	----	--

3 ¹⁵	37	24	38,1
-----------------	----	----	------

3 ²⁰	—	25	38,1
-----------------	---	----	------

3 ²⁵	40	—	38,6
-----------------	----	---	------

3 ³⁰	28—29	26	—
-----------------	-------	----	---

3 ³⁵	24	25	38,5
-----------------	----	----	------

Das Thier ist unruhig athmet sehr unregelmässig.

Das Thier wird allmählich ruhiger.

Das Thier wird losgebunden, ist unfähig, sich auf den vorderen Extremitäten aufrecht zu erhalten.

3 ⁵⁰	26	28	38,5
-----------------	----	----	------

Ohrgefäße sehr contrahirt; Kaubewegungen. Opistotonus.

Res. Die subcutane Injektion von 0,01 bewirkte also eine allmähliche Herabsetzung des Pulses und gleichzeitige Beschleunigung der Respiration. Die Tem-

peratur ist, wenn man diejenige, welche das Thermometer kurz nach dem Aufbinden des Thieres aufwies, als durch die bedeutende Erregung hervor gebracht, nicht in Betracht zieht, in einer Stunde um $0,7^{\circ}$ C. gesunken.

Versuch VIII.

Kaninchen von 1500,0 Gewicht.

Uhr.	Puls in $\frac{1}{4}$ '.	Resp.
9 ⁴⁵	35—36	sehr beschleunigt (Aufregung).
Injection von 0,09 der sauren wässrigen Lösung.		
9 ⁵⁵	29	
10	25—26	
10 ⁵	20—22	
10 ⁷	15—20	Arythmie, höchste Dyspnoe, Convulsionen.
10 ¹⁰	5—10	
10 ¹⁵	Exitus letalis.	

Res. Nach subcutaner Injection von 0,09 der sauren wässrigen Lösung erfolgte in 30' der Exitus letalis. Die Herzaction wurde während der ersten 20' bis zum Beginn der Arythmie, die 10' vor dem Tode eintrat, um 15 Schläge in $\frac{1}{4}$ ' verlangsamt, die Athmung blieb zu Anfang wenig beeinflusst, gegen Ende trat heftige Dyspnoe ein. Der Tod erfolgte unter Convulsionen durch Herzlähmung. Störungen der Sensibilität, Motilität und Reflexaktion fielen nicht auf.

Präparat IV. (Gehe.) Amorphes gelbes Pulver.

Versuch IX.

2 Uhr ^{30'}. 0,06 der wässrig glycerinigen Lösung bei einem Kaninchen von 1280,0 subcutan injicirt ergab nichts abnormes. Demselben Thier (Kaninchen von 1540,0 Gew.) wurde um 4 Uhr ^{50'} eine Injektion von 0,01 der Lösung in die Vena femoralis gemacht. Es zeigten sich keine abnormen Erscheinungen innerhalb einhalbstündiger Beobachtung.

Versuch X.

Kaninchen von 1280,0 Gew. (aufgebunden).

Uhr.	Resp. in $\frac{1}{4}'$.	Puls in $\frac{1}{4}'$.	Temp.
2 ³⁵	22	33	38,9° C.
2 ⁴⁵	Injektion von 0,08 der wässrig-glycerinigen Lösung.		
2 ⁵⁰	23	28	Das Thier schreit
2 ⁵⁵	18	30	lebhaft, sucht sich loszumachen.

Ohrgefäße gefüllt, Pupille ziemlich weit.

3	18	28	37,5	} Ohrgefäße } contrahirt.
3 ¹⁰	15	28	37,0	
3 ¹⁵	—	—	36,8	
3 ²⁵	21	26	36,7	

Orgefäße wieder mässig weit.

3 ³⁰	17	24	36,3	} Reflexaktion } bisher völlig } normal.
3 ⁴⁰	16	22	36,2	
3 ⁴⁵	16	22	36,4	
3 ⁵⁵	17	20	—	

Das Thier wird losgebunden, Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen fallen nicht auf. Die willkürliche Bewegung der hinteren Extremitäten ist gelähmt.

Uhr.	Resp. in $\frac{1}{4}$.	Puls in $\frac{1}{4}$.	Temp.
4 ²⁵	18	26	—
4 ³⁰	17	—	35

Die willkürliche Bewegungen der hinteren Extremitäten hat sich noch nicht wieder hergestellt. Der Patellarreflex erfolgt prompt.

4 ⁴⁰	17	21	34,6
-----------------	----	----	------

Das Thier liegt mit ausgestreckten Extremitäten auf dem Bauch.

5 ³⁵	—	—	32,6
-----------------	---	---	------

Exitus letalis.

Res. Nach Injektion von 0,08 der wässrig-glycerinigen Lösung erfolgte im Allgemeinen Verlangsamung der Athmung, zuweilen (2⁵⁰, 3⁵, 3²⁵) eine einmalige Steigerung derselben. Hand in Hand geht damit Verminderung der Pulsfrequenz und Sinken der Temperatur nach 80' um 2,5° C. bis zur völligen Lähmung der Respiration und Circulation. Die Reflexaktion ist nicht wesentlich beeinflusst. Keine Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen. Drei Stunden nach der Injektion erfolgte der Exitus letalis ohne Convulsionen.

Präparat V. (Merk.) Amorphes gelbes Pulver.

Versuch XI.

Kaninchen 1415,0 Gewicht (aufgebunden).

	Uhr.	Resp. in $\frac{1}{4}$ '.	Puls in $\frac{1}{4}$ '.	Temp.
Reflexe normal.	2 ³⁰	26	34	39,9° C. Ohrgefäße mässig gefüllt.
	2 ³⁵	18	25	38,1
	2 ⁴⁰	18	24	37,4 Ohrgefäße contrahirt.

Uhr.	Resp. in $\frac{1}{4}$ '.	Puls in $\frac{1}{4}$ '.	Temp.
2 ⁵⁰	18—20	25	—
3	18	21	37,1
3 ¹⁵	ca. 21 unregel- mässig.	25	36,9
3 ³⁰	17	24	36,9

Das Thier wird abgebunden und erholt sich völlig. Nach einer Stunde um 4³⁰ zeigt das Thermometer 38,0 die Temperatur ist also um 1,1° C. wieder gestiegen.

Res. 0,03 dieses Präparats bewirkte also allmähliche Verlangsamung der Athmung, unregelmässigen Puls, der bald verlangsamt, bald beschleunigt, im Ganzen jedoch nach einer Stunde um 10 Schläge abnahm, und Temperaturerniedrigung nach einer Stunde um 2° C. Nach 45' traten leichte Tremoranfälle auf. Willkürliche Bewegung, Sensibilität und Reflexe normal. — Bei einem während einer Stunde zur Controlle der zum Theil durch vermehrte Wärmeabgabe bedingten Temperaturerniedrigung abgebundenen Kaninchen wies das Thermometer eine solche von 1,1° C. auf.

Versuch XII.

Kaninchen (1415,0 Gewicht).

Uhr.	Resp.	Puls.	Temp.	
9 ²⁰	15	26—28	37,7° C.	Ohrgefäße mässig gefüllt.

9²⁵ Injektion von 0,05 der Lösung subcutan.

9³⁰ 14 26. Der Patellarreflex erscheint gesteigert, zuweilen lassen sich clonische Zuckungen hervorrufen.

Uhr.	Resp.	Puls.	Temp.
9 ⁴⁰	22	24	37,2
9 ⁵⁰	20—22	23	—
9 ⁵⁵	22	22	37

Die Reflexe bleiben normal. Periodenweise treten leichte Tremoranfälle auf.

10 ⁰	18	21	36,8
-----------------	----	----	------

Patellarreflex gesteigert, mitunter clonische Zuckungen.

10 ¹⁵	18	22	—
------------------	----	----	---

10 ²⁰	18—20	21	36,7
------------------	-------	----	------

Die Tremoranfälle sind bedeutender geworden; während derselben ist die Respiration beschleunigt.

10 ³⁵	15	22	36,6
------------------	----	----	------

Das Zittern dauert fort, zuweilen erfolgt Zähneklappern. Das Thier wird abgebunden und erholt sich allmählich wieder.

Res. 0,05 subcutan injicirt, bewirkte in den ersten 35' des Versuches Zunahme der Respirationsfrequenz, Abnahme der Pulszahl, vorübergehende Steigerung des P.-Reflexes, dann allmähliche Ab-

nahme der Puls- und Athemfrequenz; Temperaturerniedrigung um $1,1^{\circ}$ C. Zuerst nach 30' erfolgten leichte Tremoranfälle, die sich von da bis gegen Ende des Versuchs von Zeit zu Zeit mit verschieden grosser Intensität wiederholten.

Versuch XIII.

Kaninchen von 1152,0 Gewicht (aufgebunden).

Uhr.	Resp. in $\frac{1}{4}'$.	Puls in $\frac{1}{4}'$.	Temp.
2 ³⁰	19—22	32	39,1° C.
2 ⁴⁰	Injektion von 0,07 der glycerinig-wässrigen Lösung.		

2 ⁵⁰	23	28	
3 ⁰	25	29	38
3 ¹⁰	23	25	Ohrgefässe mässig [gefüllt.
3 ²⁰	23	22	
3 ³⁰	24	22	36,8
3 ⁵⁰	22	21	36,4.

Res. Nach Injektion von 0,07 der glycerinig-wässrigen Lösung allmähliche Steigerung der Athemfrequenz und Abnahme der Pulszahl. Temperatur nach 80' um $2,7^{\circ}$ C. gesunken.

Versuch XIV.

Kaninchen von 1292,0 Gewicht (aufgebunden).

Uhr.	Resp.	Puls.	Temp.
2 ³⁵	18	36	39,2° C.
2 ⁴⁰	Subcutane Injection von 0,08 der Lösung.		
2 ⁵⁰	15	33	
2 ⁵⁵	22	30	
3 ⁵	17	28	Pupille sehr weit.

Uhr.	Resp.	Puls.	Temp.
3 ¹⁵	13	27	Das Thier zittert.
3 ⁴⁰	—	26	38,9.

Res. Nach Injektion von 0,08 nimmt die Frequenz der Respiration und des Pulses ab; nach ferneren 5' steigt die Zahl der Athemzüge um 7; dieselbe wird in den folgenden 45' constant vermindert. Die Pulsfrequenz nimmt stetig ab, die Temperatur ist nach einer Stunde um 0,3° C. gesunken. Gegen Ende des Versuchs leichte Tremoranfälle.

Versuch XV.

Kaninchen von 1500,0 Gewicht.

Uhr.	Resp. in ¼'	Puls in ¼'	
9 ³⁰	25	36	Injektion von 0,1.
9 ⁴⁰	24	35	} Tremoranfälle.
9 ⁵⁰	25	34	
10 ⁰	27	33	
10 ¹⁰	34	30	Tremor.
11	35	28	
11 ¹⁵	35—40	21—23.	

Res. Nach 0,1 erfolgte innerhalb der ersten 30' des Versuches bei ziemlich unveränderter Athmung allmähliche Verlangsamung des Pulses, der in den ferneren 60' der Beobachtungszeit zugleich mit Beschleunigung der Athmung gesteigert wird. Leichte Tremoranfälle; Sensibilität und Motilität sind nicht beeinflusst.

Versuch XVI.

Kaninchen von 1550,0 Gewicht (aufgebunden).

Uhr.	Resp. in 1/4.	Puls in 1/4.	Temp.
9 ²⁵	16—17	38	38,2° C.
Injektion von 0,125.			
9 ³⁵	18—20	35	
9 ⁴⁰	15	30	
9 ⁵⁰	18	28	
10	—	30	
10 ⁵	20—21	25—26	
10 ²⁰	21	29—30	
10 ²⁵	19	23—24	
10 ³⁵	—	—	36,8.

Das Thier wird losgebunden und bis gegen 12 Uhr weiter beobachtet.

Dasselbe bleibt, unfähig sich aufrecht zu erhalten, auf der Seite liegen. Die Lähmung der Extremitäten besteht auch um 12 Uhr noch vollkommen. Die Reflexe sind normal. Puls und Athmung sind zuerst nicht wesentlich verändert. Nachher war bei noch bedeutenderer Pulsverlangsamung die Athmung deutlich dyspnoetisch. Die Athemzüge erfolgten tief und mühsam mit Anstrengung aller Muskeln. Nachmittags um 3 Uhr: Die Lähmungserscheinungen sind unverändert.

Resp. = 23. Puls = 27—28.

Abends: Exitus letalis.

Diese unter der liebenswürdigen Assistenz einiger Freunde, denen ich an dieser Stelle herzlichen Dank sage, mit grösster Sorgfalt ausgeführten Experimente stimmen also im Allgemeinen mit den an Fröschen gemachten Erfahrungen über die Qualität der Aspidospermin-Vergiftung überein. Sämmtliche Präparate haben sich auch beim Warmblüter als auf den Respirations- und Circulationsapparat wirksam erwiesen. Dazu gesellt sich noch ein wichtiges Moment, die Beeinflussung der Temperatur.

Während aber beim Frosch die Lähmung des Respirationscentrums die primäre ist, zeigt die Athmung des Kaninchens ein sehr inconstantes Verhalten. Dieselbe ist in den ersten Stadien der Vergiftung meist wenig verändert, wird dann bis gegen Ende theils beschleunigt, theils verlangsamt. Die einzelnen Athemzüge werden mit zunehmender Frequenz oberflächlicher, umgekehrt bei verlangsamer Respiration tiefer.

Dagegen ist die Wirkung auf das Herz eine sehr charakteristische, bei allen vier Präparaten übereinstimmende. Wir haben gesehen, wie nach den Injektionen von Präparat II (ausgenommen Versuch III, wo die Herzaction sich sehr unregelmässig gestaltete), die Herzfrequenz nach einstündiger Einwirkung des Giftes um 12 Schläge in $\frac{1}{2}$ ' herabgesetzt wurde. Präparat III erzielte in circa einer Stunde eine Verlangsamung des Herzschlages um 16,22 und 30 Schläge in $\frac{1}{2}$ '; Präparat IV nach 70'

um 26 Schläge in $\frac{1}{2}'$, und Präparat V um 20, 12, 22—28 Schläge in $\frac{1}{2}'$ nach ebenfalls durchschnittlich einstündiger Einwirkung des Alkaloids.

Zusammen mit der Herzfrequenz wird fast in allen Versuchen constant die Temperatur (in Versuch XI nach einer Stunde um 2° , in Versuch XIII in 80' sogar um $2,7^{\circ}$ C.) herabgesetzt.

Wenn auch beim Kaninchen die Eigenwärme grossen Schwankungen unterworfen ist und gewiss beim aufgebundenen Thiere die durch verminderte Wärmeproduction und vermehrte Wärmeabgabe bedingte Erniedrigung mit in Betracht kommt, so scheint mir doch, dass eine so constant in allen Versuchen sich wiederholende, so bedeutende Beeinflussung der Temperatur hauptsächlich als Folge der Einwirkung auf das Herz erklärt werden muss.

Hätten wir in dem Aspidospermin ein Mittel, welches nach den Penzoldt'schen Angaben, analog der aus der Quebrachorinde gefertigten Tinktur, primär Dyspnoe hervorriefe, so müsste dieselbe doch schon im Anfange der Vergiftung besonders in die Augen fallen. In den meisten Fällen sah ich jedoch die Athmung primär wenig beeinflusst, in keinem Versuch (mit Ausnahme von Versuch III, wo die anfänglich bedeutende Steigerung der Athmungs- und Pulsfrequenz wohl von der ausserordentlichen Unruhe herzuleiten ist) konnte ich die von Penzoldt gemachten Angaben, dass „nach 0,06 Aspi-

dospermin schon nach 8' deutlich Dyspnoe, nach 11' beträchtliche, weiterhin zunehmende Athemnoth eingetreten sei“, bestätigen.

Somit glaube ich für die von mir untersuchten Aspidosperminpräparate die primäre Wirkung auf den Respirationsapparat ausschliessen zu müssen, zumal sich alle Erscheinungen sehr gut als Folgen der Herzwirkung des Giftes erklären lassen.

In den ersten Stadien, in denen die Herabsetzung der Herzthätigkeit noch keine bedeutende, finden wir meist eine geringe Verlangsamung der Athmung. Ganz allmählich wird dann die Zahl der Herzcontractionen verringert und es kommt zugleich mit dem wahrscheinlich erfolgenden Sinken des Blutdruckes (was freilich durch Kymographion-Versuche noch festzustellen erübrigt) zu einer ebenfalls ganz allmählich zunehmenden Venosität der Blutmischung. Heftigere Reizerscheinungen, wie sie von acut wirkenden Herzgiften durch die plötzliche Kohlensäureüberladung, resp. Sauerstoffabnahme des Blutes in den Centren der Medulla oblongata als intensive Dyspnoë und Convulsionen vor dem Eintreten der Asphyxie ausgelöst werden, treten beim Aspidospermin deshalb nicht auf, weil eben ganz allmählich die Lähmung des Herzens fortschreitet, und so die nur ganz allmählich mehr venös gewordene Blutmischung schliesslich gewissermassen durch ein allmähliches und deshalb unwirksames „Einschleichen des Reizes“ [Landois, Physiologie,

p. 724] den Tod des Thieres einleitet. Leider war es mir nicht vergönnt, genaueres über das Verhalten des Blutdruckes am Kymographion zu ermitteln. Offenbar aber bewirkt das Mittel nicht, wie z. B. in den ersten Stadien ihrer Wirkung die Digitalis- und Scilla - Präparate, mit der Pulsverlangsamung eine Erhöhung des Blutdruckes durch gesteigerte Energie der Herzcontractionen; ich habe in keinem Falle einen Einfluss auf die Diurese beobachtet.

Auch in Bezug auf die Ursache der Pulsverlangsamung scheint das Aspidospermin im Gegensatze zu stehen zu dem Digitalin und Scillain. Der Effekt beider Mittel kommt zu Stande durch Reizung des Vagus; der Wirkung des Aspidospermin scheint eine solche nicht zu Grunde zu liegen, da in zwei desbezüglich angestellten Versuchen im Stadium beträchtlicher Pulsverlangsamung, nach ein- und doppelseitiger Vagusdurchschneidung am Halse, keine Beschleunigung der Herzfrequenz sich zeigte.

Wir hätten also analog der oben geschilderten Wirkung beim Frosch die Pulsverlangsamung auch beim Warmblüter als Folge einer Lähmung der automatischen Herzganglien des Sympathicus zu deuten.

Was schliesslich die beim Kaltblüter so regelmässig beobachtete Lähmung der willkürlichen Bewegungen betrifft, so ist dieselbe beim Kaninchen durchaus nicht so constant. Dieselbe trat meist bei Injektionen letaler Dosen zu einer Zeit, wo die

Herzlähmung bereits sehr vorgeschritten war oder kurz vor Beginn der Agonie in die Erscheinung, sodass wir also eine primäre Einwirkung des Giftes auf das Grosshirn, wie sie beim Frosch erwiesen, für das Kaninchen nicht annehmen können.

Eine Einwirkung auf die Sensibilität und auf Reflexaktion ist auch hier nicht mit Sicherheit zu constatiren. Die bei den mit Präparat V angestellten Versuchen fast ausnahmslos beobachteten Tremoranfälle können abhängig gedacht werden von einer Einwirkung des Giftes auf die grossen Gehirnganglien. Da dieselben beim Frosche garnicht zur Beobachtung kamen, so lässt sich über ihre Natur genaueres nicht feststellen. — Es bleibt mir nun noch übrig, die Wirksamkeit der einzelnen Präparate durch Vergleichung der Minimal- und Maximaldosen zu beleuchten. Dieselbe erhellt am besten aus einer kurzen tabellarischen Uebersicht über die auf 1000 gr. des Versuchstieres reducirten Dosen und ihre Wirkung.

Dosis des Alkaloids auf		Verlangsamung der Herzfrequenz um Schläge in $\frac{1}{2}$ '	event. Tod.
1000,0 gr. des Versuchsthiers reducirt.			
Präparat II.	{ 0,0115	0	} in 60%.
	{ 0,013	0	
	{ 0,0214	12	
	{ 0,0319	12	
	{ 0,0392	Herzthätigkeit unregelmässig	
			[Exitus letalis.]

Dosis des Alkaloids auf
1000,0 gr. des Versuchs-
thiers reducirt. Verlangsamung der Herzfrequenz
um Schläge in $\frac{1}{2}$ ' event. Tod.

Präp. III.	{	0,00694	0	
		0,0139	0	
		0,0416	16	} in 60'.
		0,055	22	
		0,060	30 in 20'	Exitus letalis.
Präp. IV.	{	0,0468	0	
		0,0625	26 in 70'	Exitus letalis.
Präp. V.	{	0,0212	circ. 20 in 60'.	
		0,0353	12 in 75'.	
		0,0608	22 in 80'.	
		0,0619	20 in 60'.	
		0,066	28 in 45'.	
	{	0,0806	28 in 60'.	Exitus letalis.

Hieraus ergibt sich, dass die minimal wirksamen Dosen von Präparat II zwischen 0,013 und 0,021, von Präp. III zwischen 0,0139 und 0,0416, von Präp. IV zwischen 0,046 und 0,06, endlich von Präp. V schon bei 0,0212 liegen. Die letalen Dosen sind für Präp. II 0,0397, für Präp. III und IV etwa 0,06, für Präp. V erst 0,08. Mit Rücksicht auf die letalen Dosen wäre also Präp. II, bei welchem schon nach 0,039 der Tod erfolgte, als das wirksamste zu bezeichnen. Wollte man nun hieraus vergleichsweise die wirksamen Dosen für die Anwendung des Mittels beim Menschen berechnen, so würde für ein

Individuum von 60 kgr. sich ungefähr folgende Dosirung als die minimal wirksame herausstellen:

für Präparat II . . .	1,26
für Präparat III u. IV.	2,4
für Präparat V . . .	1,26.

Die therapeutische Anwendung unseres Mittels beim Menschen wäre nun in Betracht zu ziehen besonders bei Anfällen von Herzpalpitationen, wie sie sich, unabhängig von organischen Veränderungen des Herzens, bei den sogenannten Herzneurosen auf Grund von Chlorose, Hysterie, Hypochondrie, Gemüthsbewegungen, bei Abusus spirituosorum einzustellen pflegen; vielleicht liesse sich auch bei den die Angina pectoris begleitenden Palpitationen und bei morbus Basedowii ein Erfolg erzielen. In einem Falle hatte ich Gelegenheit, die auffallende charakteristische Wirkung des Giftes auch beim Menschen zu constatiren. Es war dies bei einem Kommilitonen, welcher in der hiesigen Nervenpoliklinik des Herrn Prof. Eulenburg an Hemi-epilepsie behandelt wurde. Derselbe erhielt während 3—4 Tagen wiederholt subcutane Injectionen von 0,03 der glycerinig-wässerigen Lösung von Präparat II, worauf sich eine Pulsverlangsamung von 80 auf 60 Schläge in der Minute einstellte. An der Einstichstelle der Pravaz'schen Nadel blieben hier sowohl, als bei den subcutanen Injectionen beim Thier jegliche Reizerscheinungen fern.

Ferner wäre gemäss der vielfach beträchtlich stattgehabten Temperaturerniedrigungen beim Thier an eine Verwerthung des Mittels als Antipyreticum beim Menschen zu denken. Und auf diese Qualität der Aspidospermineinwirkung glaube ich besonders hinweisen zu müssen, da gerade die antifebrilen Wirkungen es sind, welche den Präparaten von Aspidosperma-Quebracho bei den Aerzten der argentinischen Republik zu besonderem Ansehen verhalfen. Leider ist bei den verhältnissmässig noch sehr hohen Preisen der Präparate — dieselben stellen sich bei der geringen Ausbeute (cir. $\frac{1}{3}$ %) für 1,0 der Alkaloide auf 5—7 Mark — vorläufig nicht zu erwarten, dass das Mittel in die Praxis Eingang finden wird.

Bezüglich der Tinctura Quebracho möchte ich noch erwähnen, dass dem hiesigen pharmakologischen Institute im vergangenen Semester aus der chemischen Fabrik von Brückner, Lampe & Co. in Leipzig eine Sendung angeblich echter Rinde von Aspidosperma-Quebracho blanco zuzuging. Dieselbe stimmte mit der von Dr. Hansen gegebenen Beschreibung makroskopisch und mikroskopisch überein. Herr Apotheker Kunstmann bereitete daraus eine Tinctur (1. Rinde: 5 spirit. vini rectificatiss.), und mit derselben stellte ich bei mehreren Patienten der hiesigen medicinischen Klinik und Poliklinik, welche Herr Prof. Mosler mir zu überweisen die Güte hatte, den Versuch an, nach der von Penzold gegebenen Vorschrift ihre asthmatischen Beschwerden zu lindern. Ich liess die

Kranken von der Tinktur wiederholt 3 bis 4 Mal täglich einen Theelöffel einnehmen, sodass also die Dosis pro die 3,0 der Rinde entsprach, und controllirte genau das Verhalten ihrer Respiration vor und nach Eingabe des Mittels, konnte aber ebenso wenig, als Herr Prof. Haeckermann und Herr Dr. Strübing, welche beide so gütig waren, an Fällen von essentiellem Asthma die heilbringende Wirkung der Quebrachotinktur zu erproben, irgend einen nennenswerthen Erfolg verzeichnen.

Nach dieser kleinen Abschweifung sei es mir nun noch gestattet, ein kurzes Résumé der durch die Untersuchung der Aspidosperminpräparate gewonnenen Resultate zu geben.

I. Das Aspidospermin ist ein beim Kalt- und Warmblüter auf den Respirations- und Circulationsapparat wirksames Gift.

II. Beim Kaltblüter ist die Respirationslähmung die primäre. Der Tod erfolgt durch Einwirkung des Giftes auf den Noeud vital; mit der Lähmung der Athmung geht einher beträchtliche Herabsetzung der Herzaktion; dieselbe erfolgt unabhängig vom Vagus durch Lähmung der automatischen Herzganglien des Sympathicus.

III. Beim Kaninchen ist die Wirkung auf das Herz die primäre; die bedeutende Verlangsamung des Pulses erfolgt ebenfalls unabhängig vom Vagus durch lähmende Einwirkung auf die Herzganglien; damit Hand in Hand geht eine oft sehr beträcht-

liche Herabsetzung der Temperatur (in Versuch XI nach einer Stunde um 2° C.) und meist eine allmählich zunehmende Dyspnoe. Der Tod erfolgt durch Herzlähmung, gewöhnlich bei allmählich gesteigerter Venosität des Blutes ohne vorhergehende Convulsionen.

IV. Eine Einwirkung auf das Centralorgan äussert sich beim Frosch durch Lähmung der willkürlichen Bewegung bis zur völligen Paralyse; beim Warmblüter ist eine solche nicht mit Sicherheit zu constatiren. Störungen der Sensibilität und Reflexaktion kommen beim Warmblüter nicht zur Beobachtung; beim Frosch scheint die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, welche zugleich mit der Einwirkung des Giftes auf den Circulations- und Respirationsapparat und den paralytischen Erscheinungen an den Extremitäten auftritt, nicht primär durch eine specifische Einwirkung des Alkaloids auf die Leitungsbahnen oder die Reflexcentra ausgelöst zu werden, zumal die Reflexerregbarkeit ohne vorhergehende transitorische Erhöhung herabgesetzt wurde, und wenn auch bedeutend vermindert, dennoch sich länger erhielt als die willkürliche Bewegung.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. Eulenburg, der mir bei Anfertigung dieser Arbeit mit seinem Rathe in liebenswürdigster Bereitwilligkeit zur Seite stand, meinen aufrichtigsten Dank zu sagen.

Lebenslauf.

Gustav Gutmann, Sohn des Kaufmanns Salomon Gutmann und der Rosalie, geb. Burgheim, mosaischer Konfession, wurde am 18. August 1857 zu Stettin geboren und besuchte daselbst das „Stadtgymnasium“, welches er am 21. März 1877 mit dem Zeugniß der Reife verließ. Er bezog darauf die Universität Berlin, um Medicin zu studiren. Im S.-S. 1878 genügte er daselbst als Einjährig-Freiwilliger beim 3. Garderegiment z. F. seiner halbjährigen Dienstpflicht mit der Waffe und bestand dort am 14. März 1879 das tentamen physicum. Am 28 April desselben Jahres wurde er in Geißwald unter dem Rektorate des Herrn Prof. Dr. Kiessling immatrikulirt und von dem derzeitigen Decan, Herrn Prof. Dr. Schirmer in das Album der medicinischen Facultät eingetragen. Am 1. August 1881 bestand er das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit hörte er die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Docenten:

In Berlin:

- Prof. Du Bois-Reymond: Physiologie. Physische Anthropologie. Einige Ergebnisse der neueren Naturforschung.
- Dr. Falk: Encyclopädie und Methodologie der medicinischen Wissenschaften.
- Prof. Hartmann: Osteologie. Syndesmologie. Anatomie der Sinneswerkzeuge.
- Prof. Helmholtz: Experimentalphysik.
- Prof. Hofmann: Anorganische und organische Chemie.

Prof. Koch: Allgemeine Botanik.

Prof. Peters: Zoologie.

Prof. Reichert: Menschliche Anatomie. Anatomie des Gehirns und Rückenmarks. Theoretische Histologie. Secirübungen.

In Greifswald:

Prof. Dr. Arndt: Allgemeine und specielle Psychiatrie mit Demonstrationen.

Dr. Benner: Oeffentlichen Gesundheitspflege und Medicinalpolizei.

Dr. Budge: Mikroskopischer Cursus.

Prof. Dr. Eulenburg: Arzneimittellehre. Arzneiverordnungslehre. Pharmakologische Uebungen. Electrotherapie. Cursus der neuropathologischen Diagnostik.

Prof. Dr. Grohé: Allgemeine Pathologie und Therapie. Ueber Geschwülste. Ppathologisch-anatomischer Cursus.

Prof. Dr. Haeckermann: Gerichtliche Medicin. Ueber Infectionskrankheiten in Bezug auf öffentliche Gesundheitspflege und Medicinalpolizei.

Prof. Dr. Hueter: Allgemeine Chirurgie. Operationslehre. Operationen am Kopf, am Urogenitalapparat. Ueber Knochenkrankheiten. Ueber Resectionen und Amputationen. Chirurgische Diagnostik. Operationscursus. Chirurgische Klinik und Poliklinik.

Prof. Dr. Krabler: Physikalische Diagnostik. Ueber Schutzpockenimpfung.

Prof. Dr. Landois: Physiologischer Cursus.

Prof. Dr. Limpricht und Schwanert: Chemisches Practicum.

Prof. Dr. Mosler: Physikalische Diagnostik. Specielle Pathologie und Therapie. Kehlkopfkrankheiten. Nierenkrankheiten. Medizinische Klinik und Poliklinik.

Geh. Medic.-Rath Prof. Dr. Pernice: Theorie der Geburtshülfe. Geburtshülflche Operationen. Frauenkrankheiten. Gynäkologische Klinik und Poliklinik. Krankheiten der Neugeborenen.

Dr. Frhr. v. Preuschen: Frauenkrankheiten. Geburtshülflche Operationen mit Uebungen am Phantom.

Prof. Dr. Schirmer: Augenheilkunde. Die optischen Fehler des Auges. Ausgewählte Kapitel der Augenheilkunde. Ophthalmoskopische Uebungen. Augenoperationen. Augenklinik und Ambulatorium.

Prof. Dr. Schüller: Verband- und Instrumentenlehre. Operationscursus.

Prof. Dr. Sommer: Die Lage der Eingeweide.

Prof. Dr. Vogt: Obren- und Zahnheilkunde.

Allen diesen seinen hochverehrten Herren Lehrern spricht der Verfasser an dieser Stelle seinen Dank aus. Besonders zu Dank verpflichtet fühlt er sich Herrn Prof. Dr. Eulenburg, bei dem er zwei Semester als Assistent zu fungiren das Glück hatte.

THESEN.

I.

Die Tinctura Quebracho ist kein Specificum gegen Asthma.

II.

Zur Einleitung der künstlichen Frühgeburt ist allen andern Methoden die Application des elastischen Katheters vorzuziehen.

III.

Bei Amputationen und Exarticulationen der Extremitäten ist die Digitalcompression der Anlegung des Esmarch'schen elastischen Schlauches entschieden vorzuziehen.



137534

13753