



der medicinischen Klinik des Herrn Prof. R i e g e l in Giessen.

Beitrag

zur Lehre

von den gefässcontrahirenden Mitteln.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

Hohen medicinischen Facultät

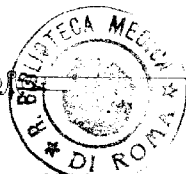
der

Grossherzoglich Hessischen Ludewigs-Universität Giessen

vorgelegt von

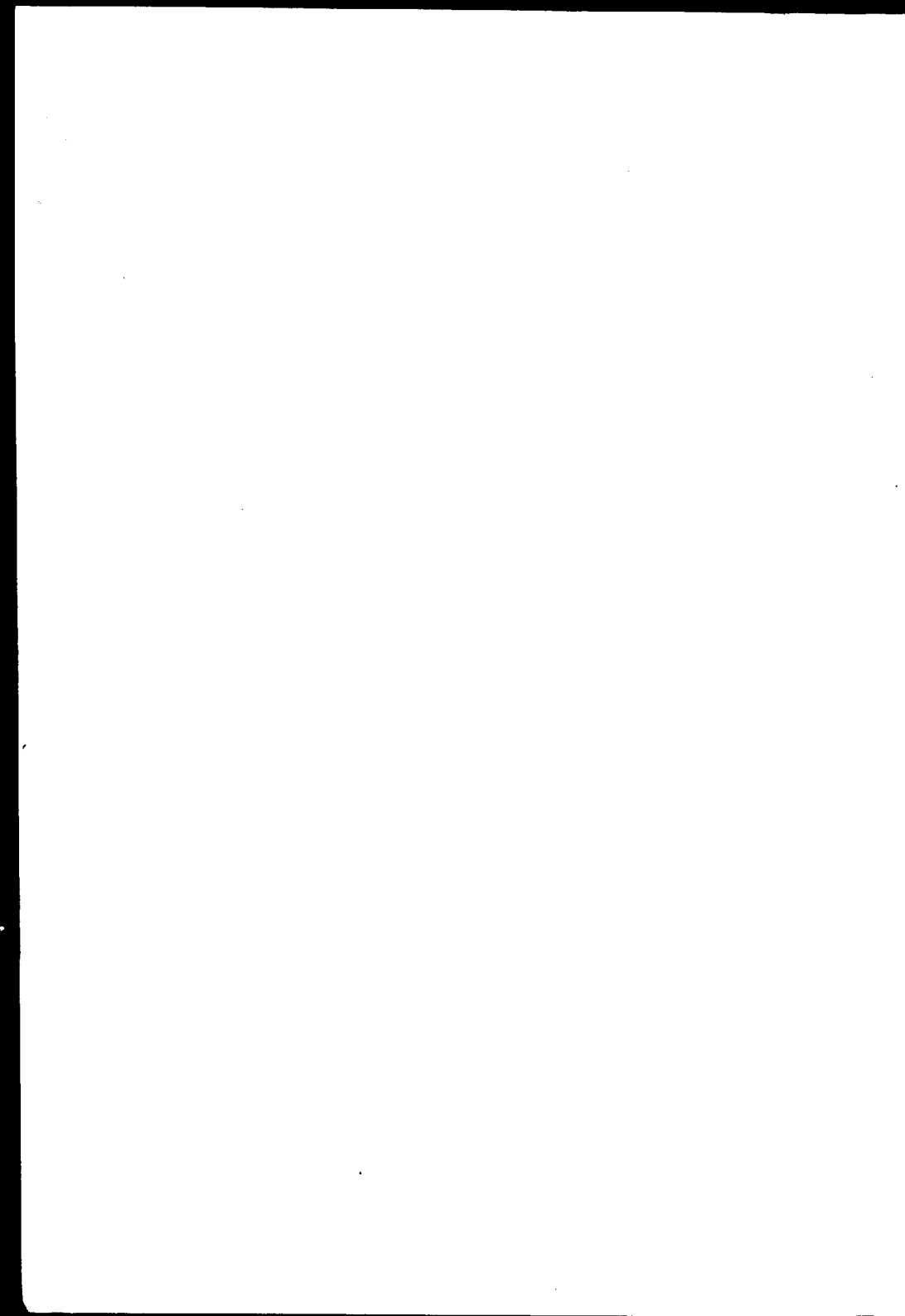
Wilhelm Streng,

approbirtem Arzt aus Giessen.



Giessen, 1888.

C. v. Münchow, Universitäts-Buch- und Steindruckerei.



MEINEN ELTERN

IN DANKBARER LIEBE

GEWIDMET.



Zu der Gruppe derjenigen Mittel, welche im Stande sind, Gefäßkontraktionen hervorzurufen und dadurch den Blutdruck zu steigern, ist nach Angabe einiger neuerer Autoren auch das Cytisin zu rechnen, der wirksame Bestandtheil des *Cytisus Laburnum*. Fast alle Autoren, die sich mit diesem Mittel beschäftigt haben, wandten bei ihren Versuchen die in Wasser leicht lösliche salpetersaure Verbindung des Stoffes, das Cytisinum nitricum an, welches, wie Marmé¹⁾ mittheilt, „schöne, harte, kaum gelblich gefärbte Krystalle“ bildet. Die Arbeit von Marmé, die sich durch ihre Kürze und die Präcision ihrer Angaben auszeichnet, giebt im Wesentlichen die chemische Bereitung des Stoffes und die Wirkung des Giftes auf den Thierorganismus wieder und empfiehlt zum Schlusse das Mittel zur therapeutischen Verwendung. Versuche an Menschen hat Marmé selbst nicht angestellt. Wie Marmé, so haben auch fast alle übrigen Forscher, welche sich mit diesem Stoffe beschäftigt haben, die Wirksamkeit des Mittels auf die verschiedenen Organe ausschliesslich durch Thierversuche erprobt, und nur eine Mittheilung findet sich in der Litteratur, wo auch am Menschen dieses Mittel angewandt wurde. Kraepelin war es, der das Cytisinum nitricum, auf seine Gefässcontrahirenden Eigenschaften fussend, durch Kobert veranlasst, in dieser Absicht zuerst beim Menschen anwandte. Im Januarheft des neurologischen Centralblattes dieses Jahres empfiehlt Kraepelin das Cytisin gegen die sogenannte paralytische Migräne. In dem Falle, in dem er dieses Mittel zuerst anwandte, handelte es sich um ein 21 jähriges Mädchen, das wegen mancherlei nervöser Beschwerden und öfters

¹⁾ Neuere Untersuchungen über die Wirkung des Cytisinnitrat. Der kgl. Gesellschaft der Wissenschaften vorgelegt in der Sitzung vom 5. März 1887.

anfallweise auftretenden rechtsseitigen Kopfschmerzen die psychiatrische Klinik in Dorpat aufgesucht hatte. Bei dieser Kranken gelang es Kraepelin die Anfälle stets durch subcutane Injektionen von 0,003—0,005 gr Cytisinum nitricum zu coupiren. Kraepelin giebt nun in der genannten Arbeit drei Pulscurven wieder, die sein Assistenzarzt Dehio in dem anfallsfreien Stadium, bei Beginn der Migräne und 20 Minuten nach der subcutanen Injektion von Cytisin, von dieser Patientin aufgenommen hatte. Wenn nun allerdings der frappante therapeutische Erfolg des Cytisins in diesem Falle leicht die Vermuthung aufkommen lässt, es handle sich hier in der That einzig um die Wirkung eines gefässverengernden Mittels, so scheut sich doch auch Kraepelin selbst auf eine Deutung seiner Sphygmogramme in diesem Sinne sich einzulassen; gesteht er doch selbst zu, dass durch „ein habituelles Zittern der Hände bei der Patientin“ leider die Bilder, die natürlich in Folge dessen nur mit Schwierigkeiten aufgenommen werden konnten, Unregelmässigkeiten zeigten. Diese Versuche Kraepelin's sind die einzigen, die bis jetzt an Menschen angestellt wurden. Eine weitere Prüfung dieses Mittels am Menschen schien darum dringend angezeigt.

Auf Veranlassung und mit Beihilfe von Herrn Professor Riegel habe ich nun in hiesiger medicinischer Klinik eine Reihe derartiger Versuche am Menschen angestellt, und zwar suchte ich dabei vor Allem die Einwirkung dieses Mittels auf das Gefässsystem festzustellen.

Bevor ich auf die Resultate, die wir bei unseren Versuchen erzielt haben, näher eingehe, will ich noch in Kürze über die an Thieren von anderen Autoren gewonnenen Resultate berichten. Wie ich gleich im Voraus bemerken will, hat sich auch bei den an Thieren angestellten Versuchen unter den verschiedenen Autoren kein übereinstimmendes Resultat ergeben. So sagt Marmé in der vorgenannten Arbeit: „Wenn man einem Hunde Cytisin injicirt, so sieht man mit oder selbst vor Beschleunigung der Respiration eine beträchtliche Steigerung des Blutdruckes und nicht nur eine Beschleunigung, sondern auch eine Verstärkung der Herzaktion“. Auch Kobert kam in seinen Versuchen an Thieren zu demselben Resultate wie Marmé. Dagegen haben Schweizer Forscher, die

sich mit diesem Gifte eingehend beschäftigt haben, nicht die gleiche Wirkung beobachtet: so Prevost und Binet, die in der *Revue médicale de la Suisse romande* des vorigen Jahrganges eine ziemlich umfangreiche Arbeit veröffentlichten, betitelt: *Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique du Cytisus laburnum*. Die genannten Autoren verwendeten bei ihren Experimenten Frösche, Hunde, Katzen, Ratten, Hasen und Tauben und kamen hierbei in Betreff der Wirkung des Cytisins auf Warmblüter zu Resultaten, die sie selbst in folgender Weise beschreiben:

Chez les animaux à sang chaud le cœur n'est pas sensiblement affecté par le cytise, ses battements persistent réguliers pendant toute la durée de l'empoisonnement. Lorsque l'on recourt à de hautes doses, en entretenant la respiration artificielle on voit que le cœur n'offre pas de trace de paralysie.

Bezüglich des arteriellen Druckes heisst es nun weiter:

Nous avons dit plus haut que Marmé, ainsi que Kobert, ont signalé une augmentation considérable de la pression artérielle produite par la cytisine. Désireux de vérifier ce point, nous avons étudié la pression carotidienne chez quelques lapins et chez un chat que nous avons empoisonnés avec des doses graduellement croissantes d'extrait de cytise. L'introduction du poison dans les veines a produit généralement des accidents cardiaques et souvent la mort, ce qui nous a forcé de recourir à l'injection hypodermique, procédé moins favorable pour l'étude des modifications de la pression.

Darauf folgt die Beschreibung, wie die Verfasser mittelst des Ludwig'schen Apparates die Blutdruckcurven vor und nach der Injection aufgenommen haben, deren Resultat sie mit folgenden Worten schildern:

Dans ces quelques recherches, trop peu nombreuses, nous l'avouons, nous n'avons pas observé avec l'extrait de cytise¹⁾ l'élévation considérable de la pression que Marmé et Kobert disent avoir constaté avec le nitrate de cytisine.

Dans nos expériences la pression a été peu modifiée par l'extrait de cytise injecté sous la peau; l'élévation a été insensible

¹⁾ Prevost und Binet gebrauchten zu ihren Versuchen einen wässerigen Extract aus den Samenkörnern des Goldregens.

et nous avons au contraire constaté dans l'intoxication avancée une chute notable et graduelle de la pression artérielle, provenant peut-être d'un affaiblissement du cœur.

Die Verfasser resumiren schliesslich die Resultate ihrer Versuche in folgender Weise:

Nous n'avons pas pu constater avec l'extract aqueux de cytise une modification notable de la pression artérielle. La pression s'abaisse graduellement dans les intoxications avancées. Le cœur n'est pas sensiblement atteint chez les animaux à sang chaud.

Die Blutdruck erhöhenden Eigenschaften des Cytisins sind daher nach den bis jetzt vorliegenden Arbeiten doch noch nicht über allem Zweifel erhaben.

Was nun die Versuche betrifft, die in der hiesigen medicinischen Klinik unter Leitung von Herrn Professor Riegel mit dem Cytisinum nitricum am Menschen ausgeführt wurden, so haben dieselben ebenfalls nur ein negatives Resultat ergeben. Die Form, in der das Mittel zur Verwendung kam, war eine von Merck in Darmstadt hergestellte Lösung des Cytisininitrates in Wasser. Die innerliche Darreichung per os wurde nie gewählt, sondern stets bei sämtlichen Versuchen die subcutane Injection als effektvoller und rascher wirkend vorgezogen. Obgleich nun schon allein der Umstand, dass das Präparat aus der Fabrik der Firma Merck in Darmstadt stammt, für die Güte desselben spricht, so wurde doch, um jeglichen Einwurf gegen die Reinheit des Stoffes vorwegzunehmen, zunächst am Frosche die Wirksamkeit desselben geprüft. Schon 0,3 mg in wässriger Lösung unter die Haut des Oberschenkels eingespritzt genügten, um einen kräftigen Frosch innerhalb der nächsten 8 Minuten complet zu lähmen. Aber auch dieser Versuch erschien noch nicht beweiskräftig genug, und es wurde darum auch noch an Kaninchen das Mittel erprobt und zwar zunächst in der Absicht, den Nachweis zu liefern, ob wirklich diesen Thieren gegenüber das Mittel eine Blutdruck steigernde Eigenschaft besitzt. Es zeigte sich denn auch in der That der Versuch von Erfolg gekrönt. Dem Thiере, dessen Carotis mittels des Quecksilbermanometers mit dem Kymographion in Verbindung stand, wurde in die vena jugularis externa 0,001 gr Cytisinum nitricum in wässriger Lösung eingespritzt, und sofort stieg die Quecksilber-

säule des Manometers um ein Beträchtliches in die Höhe, sank aber nach etwa 10 Sekunden wieder zu der normalen Höhe herab. Beim Wiederholen des Versuches (das heisst, nachdem nochmals 0,001 gr injicirt worden waren) zeigte sich dasselbe Resultat, ebenso ein drittes Mal. Auffallend war dabei, dass, während vorher der Schreibhebel des Manometers ganz gleichmässig die Pulscurven niederschrieb, unter dem Einflusse des Cytisins während der Erhebung ganz ungemein grosse Druckschwankungen vorkamen, die sich nach sämtlichen drei Injektionen wiederholten. Bei diesem Versuche hat sich auch die Angabe Marmé's, dass Kaninchen eine relativ grössere Dosis Cytisin vertragen wie andere Thiere, z. B. Hunde, vollkommen bestätigt. Während Robert angiebt, dass er durch 1,6 mg Cytisimum nitr. einen Hund getödtet habe, blieb das Kaninchen, trotzdem ihm 3 mg injicirt worden waren, doch am Leben und erholte sich bald wieder.

Nachdem so durch Thierversuche die Wirksamkeit des Mittels sichergestellt war, wurde zu Versuchen an Menschen übergegangen.

Zunächst begannen wir mit ganz kleinen Dosen, nämlich 0,003 gr, die wir subcutan anwandten. Die Pulscurven wurden von 10 zu 10 Minuten mit dem von Herrn Professor Riegel modificirten Marey'schen Sphygmographen an der rechten A. radialis aufgenommen, nachdem auch vor der Injektion durch ein Sphygmogramm der Charakter des Pulses festgestellt war. Ebenso wurde in den nämlichen Zeitabständen genau die Frequenz der Herzschläge sowie die der Athemzüge und das sonstige Befinden des Patienten controlirt. Mit Absicht wurden zu diesen Versuchen auch solche Patienten gewählt, welche einen mässig schlaffen Puls hatten. Selbstverständlich erstreckten sich die Versuche niemals auf solche Personen, welche durch lang andauernde oder fieberhafte Krankheiten erschöpft waren, oder deren Herz- oder Gefässsystem selbst erkrankt war. Vielmehr wurden nur Reconvallescenten oder solche Patienten gewählt, die an leichten Erkrankungsformen litten.

Schon der erste Versuch, der an einer 17jährigen Patientin vorgenommen wurde, die einen Gelenkrheumatismus durchgemacht hatte und nun auf dem Wege der Besserung sich befand, und deren Herz in keiner Weise alterirt war, zeigte, dass in dem

Charakter des Pulsbildes innerhalb zweier Stunden nach der Einspritzung von 0,003 gr Cytisinum nitricum nicht die geringste Veränderung eintrat; der Puls, der vor der Injektion mässig gespannt war, behielt die nämliche Form bei jeder Untersuchung unverändert bei. Auch die Frequenz der Herzkontraktionen änderte sich unter dem Einflusse des Cytisins nicht im geringsten. Dagegen trat etwa $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Injektion eine Verlangsamung der Athmung ein, die ich aber um desswillen für eine zufällige erklären muss, da bei sämtlichen späteren Versuchen das gleiche Phänomen nie mehr beobachtet wurde; zudem verschwand diese Abnahme der Athemfrequenz nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde wieder, so dass ungefähr 2 Stunden nach der Injektion die Zahl der Athemzüge wieder dieselbe war wie vor der Injektion.

Der nämliche Versuch wurde nun an einer anderen Patientin wiederholt, d. h. es wurden ihr ebenfalls 0,003 gr injicirt, nachdem unmittelbar vor der Injektion eine Pulscurve aufgenommen war. Um jeden äusseren Einfluss auf Schwankungen des Blutdruckes, wie ein solcher vielleicht durch heftige Anstrengungen, rasches Gehen, schnelles Athmen u. s. w. hätte hervorgebracht werden können, zu eliminiren, wurde die Patientin während der ganzen Dauer der Beobachtung zur Bettruhe veranlasst und unter stetiger Beobachtung zur strengsten Ruhe angehalten. Dieselbe Vorsichtsmassregel wurde bei sämtlichen späteren Versuchen ebenfalls beobachtet, so dass eine zufällige Druckschwankung, die durch Aeusserlichkeiten hätte entstehen können, von vorneherein ausgeschlossen war. Es wurden nun wieder in Zwischenräumen von je 10 Minuten Pulscurven aufgenommen, um genau den Zeitpunkt festzustellen, wann eventuell die Spannungszunahme des Arterienrohres eintreten würde; auch die Respiration und die Zahl der Pulsschläge wurde genau wie im ersten Versuche verfolgt. Allein auch dieser Versuch ergab ein völlig negatives Resultat; die Pulscurven wiesen keine Spur von Spannungsänderung vor; ebenso war es mit der Zahl der Herzkontraktionen und der Athemzüge, auch hierin trat nicht die geringste Aenderung ein, ebensowenig wie im Allgemeinbefinden der Patientin.

Da die Möglichkeit, ja die Wahrscheinlichkeit vorhanden war, dass die bisherigen Mengen des Cytisin zu gering gewesen seien,

so wurde bei dem nächsten Versuche eine etwas grössere Dosis gewählt, und einem 33 Jahre alten Pneumonie-Reconvalescenten 0,0045 gr subcutan injicirt. Indess auch in diesem Versuche konnte nicht die kleinste Veränderung der Pulscurve constatirt werden; der Puls, der vorher ziemlich schlaff (dikrot) war, behielt diesen Charakter nach wie vor bei.

In einem weiteren Versuche wurde nun eine noch grössere Dosis gewählt, nämlich 0,006 gr. Diese Dosis wurde bei allen späteren Experimenten nicht überschritten.

Obschon aber die anfängliche Dosis jetzt verdoppelt war, gelang es doch in sämtlichen Versuchen — es waren deren 6 — niemals den gewünschten Erfolg zu erzielen. Die Sphygmogramme behielten stets dasselbe Aussehen, die Frequenz des Pulses änderte sich nicht, ebensowenig Temperatur und Allgemeinbefinden. Auch die innerhalb von 2 Tagen zweimal vorgenommene Injektion von je 0,006 Cytisin blieb ohne jeden Einfluss auf das Gefässsystem.

Wenn nun auch, wie die Thierversuche von Marmé und Kobert gezeigt haben, das Cytisinum nitricum in stärkeren Dosen den arteriellen Druck zu steigern vermag, so glaube ich doch auf Grund meiner Versuche den Beweis geliefert zu haben, dass in den kleinen Dosen, wie sie Kraepelin empfiehlt, beim Menschen eine Gefäss verengernde und Druck steigernde Wirkung dem Präparate nicht zukommt. Darüber, wie weit seine Anwendung bei migräneartigen Zuständen sich empfiehlt, muss ich eines Urtheils mich enthalten; jedenfalls haftet aber dem Mittel diejenige Eigenschaft, auf die Kraepelin bauend es beim Menschen gab, in den oben angegebenen kleinen Dosen nicht an.

Was nun die lokalen Reizerscheinungen anlangt, die nach der Injektion der Flüssigkeit unter die Haut eingetreten waren, so konnte nur constatirt werden, dass kurze Zeit nach der Applikation an der Injektionsstelle eine ganz geringe Schmerzhaftigkeit auftrat, welche aber im Laufe der nächsten Minuten wieder völlig verschwand. Es wurden die Injektionen stets unter dem Schutze der allersorgfältigsten Antiseptik gemacht, und nie sah ich nach der Anwendung des Mittels Abscesse oder länger andauernde Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle. Auch die Körpertemperatur wurde nie beeinflusst, ebensowenig das Allgemeinbefinden.



Bei der hochgradig giftigen Wirkung des Stoffes habe ich es nicht gewagt, die oben angegebene Dosis beim Menschen zu überschreiten.

Nur noch einer auffälligen Erscheinung, die wir wiederholt beobachteten, will ich hier noch mit einigen Worten Erwähnung thun. Mehrmals erhielten das Cytisin auch solche Personen, welche an öfters auftretendem Hustenreize litten, so Patienten, die an Bronchitis, an Tuberculose des Larynx oder der Lunge u. s. w. erkrankt waren. Stets versicherten uns darnach die Patienten übereinstimmend, dass das Mittel den Hustenreiz bedeutend gelindert habe. Einige wenige Male wurde es auch in der ausgesprochenen Absicht gegeben, diesen Zweck allein zu erfüllen, und hat sich auch hier diese Beobachtung meist bestätigt. Die Versuche über diesen Punkt sind nun allerdings so gering an Zahl, dass ich ein definitives Urtheil nicht für statthaft halte, und ich mich noch weniger auf eine Erklärung dieser Erscheinungen, die möglicher Weise rein zufälliger Natur sein können, einlassen möchte.

Die negativen Resultate, welche die Versuche mit dem Nitrate des Cytisins an Menschen ergaben, haben uns die Anregung gegeben, noch einige andere neuere Stoffe auf ihre Gefäss verengernde Eigenschaft beim Menschen zu untersuchen. Auch bei diesen Versuchen habe ich wieder den nämlichen Weg eingeschlagen, wie vorher bei den Untersuchungen mit dem Cytisin, nämlich mittels des Sphygmographen die Pulscurve an der arteria radialis unmittelbar vor Anwendung des Mittels und in einzelnen später noch zu besprechenden Zwischenräumen nach der Einführung des Mittels in den menschlichen Körper zu prüfen.

Da in den letzten Jahren wieder sehr lebhaft die Frage über die wirksamen Bestandtheile des Mutterkorns discutirt worden ist, so schien es mir von Interesse, zwei der am meisten genannten Stoffe, das Cornutin und die Sclerotinsäure nach dieser Richtung hin zu untersuchen.

Lange Jahre schon sind das Mutterkorn und die aus ihm hergestellten Präparate der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, aber trotz der vielfältigen Versuche, die bis jetzt ge-

macht wurden, ist doch eine Einigung über die wirksamen Bestandtheile des Mittels noch nicht erzielt worden. Während die einen das Ergotin, andere die Sphacelinsäure, wieder andere die Sclerotinsäure oder das Cornutin als einen besonders wirksamen Bestandtheil priesen, wurden von anderer Seite wieder Gegenbeweise gegen die erstere Ansicht zu erbringen versucht, so dass die Frage, welcher der bis jetzt dargestellten Bestandtheile des Mutterkorns das eigentlich wirksame Prinzip sei, noch eine offene genannt werden muss. Freilich haben einzelne Autoren mit einer Reihe dieser Extraktiv-Stoffe des Mutterkorns durch vollkommen einwandfreie Versuche eine ganz bestimmte Art der Wirkung dieser einzelnen Substanzen nachgewiesen, so namentlich Kobert in seiner trefflichen Arbeit „Ueber Bestandtheile und Wirkungen des Mutterkorns“¹⁾; allein es sind doch über andere Bestandtheile des Mutterkorns die widerstreitendsten Erfahrungen gemacht worden.

Seitdem nun Kobert seine obenerwähnte Arbeit veröffentlicht hat, haben auch noch andere Autoren die Ergebnisse seiner Untersuchungen in vielen Punkten bestätigt. Kobert wählte einzig und allein als Grundlage seiner Untersuchungen das Thierexperiment. Auf Grund vielfältiger Versuche und zahlreicher chemischer Détails, die in seiner Arbeit eine ausführliche Beschreibung erfahren, giebt er drei verschiedene Extraktiv-Stoffe des Mutterkorns an, die sich bei den vorgenommenen Versuchen wohl von einander unterscheiden, und deren jeder eine ganz bestimmte Reihe von Symptomen an Versuchsthiere hervorgebracht hat. Zunächst ist die Ergotinsäure genannt, deren Einfluss auf die Cirkulation er an Katzen, Kaninchen und Hunden studirte. Bezüglich des Blutdruckes, der uns hier am meisten interessirt, ergaben „alle Versuche übereinstimmend, dass derselbe durch intravenöse Injektionen von ergotinsaurem Natrium schon bei der Dosis von 1 cg deutlich erniedrigt wird. Diese Erniedrigung kommt zu Stande durch eine Herabsetzung der Thätigkeit des vasomotorischen Centrums; darum kann der durch das Gift sehr

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XVIII, Jahrgang 1884, Seite 316—380.

stark herabgesetzte Blutdruck durch Halsmarkreizung jederzeit wieder momentan erhöht werden“. Soviel über die Wirkung der Ergotinsäure auf den Blutdruck. Bezüglich des Einflusses auf andere Organe vergleiche man Koberts Arbeit selbst.

Der zweite aus dem Mutterkorn dargestellte Stoff ist die Sphacelinsäure. Die Haupteigenschaft dieser Säure ist es, dass sie bei verschiedenen Thieren (hauptsächlich Schwein und Hahn) Gangrän erzeugt, während ihre Wirkung auf den Blutdruck in folgenden Worten des Verfassers wiedergegeben sei:

„Um über die Beeinflussung der Kreislaufverhältnisse durch das Mutterkornharz an Warmblütern in's Klare zu kommen, wurden Injektionen der in kohlensaurem Natrium gelösten Säure in's Blut vorgenommen. Dieselben zeigten, dass dieselbe auch für die Thierarten, welche kein Gangrän bekommen und daher weniger beeinflusst zu werden schienen als Hähne und Schweine, ungemein giftig ist. An uncuraresirten Kaninchen von etwa 1500 gr trat nach Injektion von 0,05 gr Säure in eine periphere kleine Vene nach etwa 8—10 Minuten ein deutliches Ansteigen des Blutdrucks ein, ausnahmsweise bis auf das Doppelte des vorherigen, dem nach einigen Minuten intensive strychninartige Krämpfe des ganzen Körpers und sodann Respirationsstillstand folgten. Hand in Hand damit ging ein Absinken des Blutdruckes, das auch durch eingeleitete künstliche Respiration nicht aufgehalten werden konnte und mit bald darauf folgendem Tode endigte. An curaresirten Thieren trat nach gleicher Dosis und gleicher Art der Application ebenfalls ein sehr bedeutendes Ansteigen des Blutdruckes ein, welchem nach geraumer Zeit ein Absinken und endlich der Tod des Thieres folgte.“

Bei chloralisirten Thieren trat keine Blutdrucksteigerung ein. Sofort nach dem Tode des Thieres konnten mechanische und elektrische Reize des Herzmuskels noch Contraktionen auslösen. „Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Sphacelinsäure ihren Angriffspunkt im verlängerten Mark hat. Sie reizt das vasomotorische Centrum. In Folge dessen treten Contraktionen aller Arterien, Blutdrucksteigerung und bei grösseren Dosen allgemeine Krämpfe auf.“

Zum Dritten führt nun Kobert das Mutterkorn-Alkaloid Cornutin an, dessen Verhalten auf den Blutdruck bei Warmblütern

er folgendermassen schildert: „An diesen Thieren (Kaninchen und Meerschweinchen) fehlen die Erscheinungen des Brechens und der Nausea. Kaninchen bleiben daher von Dosen, die noch nicht Krämpfe und Muskelsteifigkeit erzeugen, scheinbar unbeeinflusst. Bringt man sie jedoch an das Kymographion, so zeigt sich, dass diese kleinen Dosen doch bereits eine Einwirkung haben, und zwar ist dies eine centrale Erregung des Vagus, welche an der Blutdruck-curve durch das Auftreten charakteristischer Vaguspulse erkannt werden kann. Sie sind allerdings beim Hunde und bei der Katze noch viel prägnanter. Curaresirung ändert am Zustandekommen derselben nichts, nach Vagusdurchschneidung aber kommen sie in Wegfall. Der Puls ist in diesem Stadium unregelmässig und meist verlangsamt. Hat man gleich von vornherein das Thier curaresirt und vagotomirt, so ist das erste Symptom der Alkaloidwirkung ein beträchtliches Ansteigen des Blutdruckes. Schon Dosen von 0,1 mg vorsichtig und in gehöriger Verdünnung in die Metatarsalvene eines grossen Kaninchens injicirt, lassen dasselbe deutlich erkennen; Dosen von 1 mg genügen für den grössten Hund, um die Drucksteigerung zu Stande kommen zu lassen. Hat man in's Blut injicirt, so folgt auf die Blutdrucksteigerung bald ein Absinken zur Norm; neue Injektionen rufen aber neues Steigen hervor. Nach subcutaner Applikation tritt die Erhöhung des Blutdruckes langsamer ein, hält aber länger an. Merkwürdig, aber ganz konstant ist, dass der Blutdruck, wenn man durch Sphacelinsäure in grossen Dosen das vasomotorische Centrum scheinbar gelähmt und also den Blutdruck sehr stark erniedrigt hat, durch das Alkaloid doch noch, wenn auch nur vorübergehend und nicht eben hochgradig, erhöht werden kann“.

Auf Grund vergleichender Versuche hat nun Kobert den Beweis erbracht, „dass das Mittel lediglich auf das vasomotorische Centrum einwirkt, dass es dasselbe jedoch noch zu einer Zeit reizt, wo die Sphacelinsäure es nicht mehr vermag“.

Soviel aus der Arbeit von Kobert.

In allerneuester Zeit ist das Cornutin wiederum und zwar in Petersburg von Lewitzky¹⁾ des genaueren geprüft worden, und

¹⁾ Leonidas Lewitzky: Beiträge zur Pharmakologie des Cornutins. Inauguraldissertation 1887, Petersburg.

es konnte Lewitzky die wichtigsten Wirkungen des Mittels, wie sie Kobert angiebt, bestätigen.

Lewitzky war der Erste, der es unternommen hat, dieses Mittel auch am Menschen zu erproben. Langgaard, der im Februarhefte dieses Jahres in den therapeutischen Monatsheften die beiden Arbeiten von Kobert und Lewitzky einer Besprechung unterzieht, schreibt bezüglich der Dissertation des Letzteren: „Lewitzky hat sich mit diesen Thierversuchen nicht begnügt, sondern auch Menschen in den Bereich der Beobachtung gezogen. Bei dieser Versuchsreihe kommt Lewitzky zu dem Resultate, dass Cornutin in minimaler Dose per os eingeführt (0,005—0,010), eines der sichersten Mittel zur Erregung der Uteruskontraktionen sowohl des schwangeren Uterus intra partum als auch des nicht schwangeren, aber durch chronische Metritis oder nach Abort noch vergrößerten Uterus ist. Bei Blutungen nach Abort und bei Menorrhagien in Folge von Metritis chronica wirkt das Mittel geradezu specifisch. Weitere Mittheilungen stellt Lewitzky in Aussicht. Er schliesst mit den Worten: „Ich hoffe auf das bestimmteste, dass die Kobert'schen Präparate weiterhin noch gründlicher und vollkommener untersucht werden; schon jetzt wage ich zu behaupten, dass man durch Cornutin im Stande ist, die gebräuchlichsten pharmaceutischen Präparate des Mutterkorns, die so unsicher und so sehr ungleichmässig wirken, zu ersetzen“.

Diese hier mitgetheilten Resultate haben nun auch uns veranlasst, das Cornutin des Weiteren an Menschen zu versuchen.

Das Alkaloid des Mutterkorns, Cornutin, wie es an der hiesigen medicinischen Klinik zur Verwendung kam, ist ein amorphes, bräunliches, in Wasser unlösliches Pulver und wurde von Gehe & Co. in Dresden bezogen. Um es in die salzsaure in Wasser lösliche Verbindung überzuführen, wurde zunächst, nachdem ein gewisser Theil genau abgewogen war, derselbe in einem Uhrglase mit etwas verdünnter Salzsäure angefeuchtet, bis sich das ganze Pulver zu einer braunen, dicken Flüssigkeit gelöst hatte; nun wurde die ganze Masse auf einem Wasserbade etwa eine Stunde abgedampft, um die freie Salzsäure entweichen zu lassen, bis ein Glasstäbchen, das in Ammoniak eingetaucht war und über die

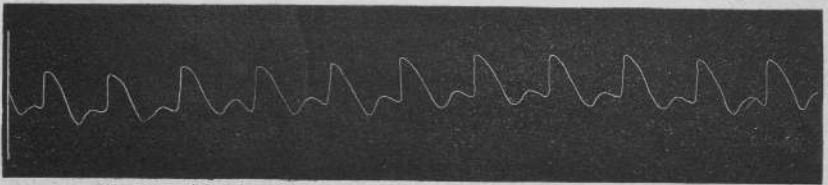
dampfende Flüssigkeit gehalten wurde, keine Salmiakdämpfe mehr aufsteigen liess. Nun wurde in einer genau abgemessenen Quantität destillirtem Wasser die ganze Masse gelöst, so zwar, dass in einem Ccm Flüssigkeit 0,005 gr Cornutin enthalten war. Diese Lösung, die ein schwärzliches Aussehen zeigte, konnte, da sämtliche Manipulationen mit der höchsten Sorgfalt bezüglich einer später eintretenden Sepsis ausgeführt worden waren, direkt zu subcutanen Injektionen verwandt werden. Eine Prüfung der Reaktion dieser Flüssigkeit ergab eine ganz schwach saure.

Bei der Verwendung des Stoffes wurden die nämlichen Vorichtsmassregeln angewendet wie bei den Cytisinversuchen. Ehe das Mittel zur Verwendung an Menschen gelangte, wurde wiederum am Frosche zuerst die Wirksamkeit des Stoffes ausprobiert. Es wurden etwa 1,5 mgr unter die Haut des Rückens bei einem kräftigen Frosche eingespritzt, und der Erfolg abgewartet. Es zeigte sich, dass nach kurzer Zeit Krampfanfälle auftraten, die sowohl durch äussere Reize hervorgerufen werden konnten, als auch ganz spontan zur Beobachtung gelangten; darnach trat völlige Lähmung des Frosches ein. Es war also damit festgestellt, dass die Wirkung des Mittels eine unzweifelhafte war.

Der erste am Menschen vorgenommene Versuch wurde an einem Patienten, der an einer fieberlosen Pleuritis sicca litt, gemacht. Der Puls, der einen ziemlichen Grad von Schläffheit zeigte, war überdikrot. Es wurde nach gründlicher aseptischer Reinigung der Haut in den Oberschenkel eine Injektion von einer halben Pravaz'schen Spritze der Cornutinlösung gemacht (also 0,0025 gr Cornutin), nachdem vor der Einspritzung mit dem Sphygmographen eine Pulscurve an der Radialis aufgenommen war. Während der nächsten 15 Minuten blieb die Spannung des Gefässrohres die nämliche wie vorher, aber schon nach 5 weiteren Minuten (also 20 Minuten nach der Injektion) war eine geringe aber deutliche Spannungszunahme an der Arterie zu beobachten. Der Puls, der vorher überdikrot war, wurde jetzt deutlich dikrot. Nach weiteren 15 Minuten wurde die nächste Pulscurve aufgenommen, und es zeigte sich, dass die Spannung noch etwas zugenommen hatte. Eine Stunde nach der ersten Injektion wurde, da eine weitere Spannungszunahme nicht mehr zu konstatiren war, eine zweite

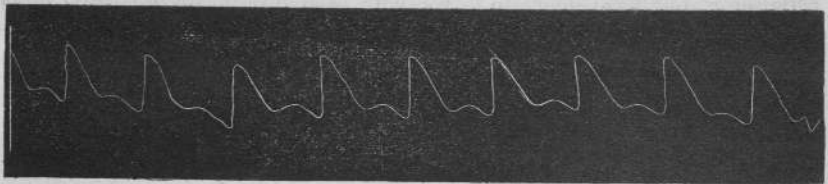
Injektion gemacht von ebenfalls 0,0025 gr Cornutinum hydrochlor.; 35 Minuten nach dieser zweiten Injektion trat eine ganz geringe kaum merkliche Spannungszunahme ein, die aber sehr bald wieder nachliess. Etwa 2 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der zweiten Injektion war der Puls wieder zur Norm zurückgekehrt, das heisst, er hatte dasselbe Aussehen wie vor der ersten Einspritzung wieder erlangt. Die Frequenz der Herzkontraktionen hatte während der ganzen Dauer des Versuches keine Aenderung erfahren. (Vgl. Curve I, II, III.)

I.



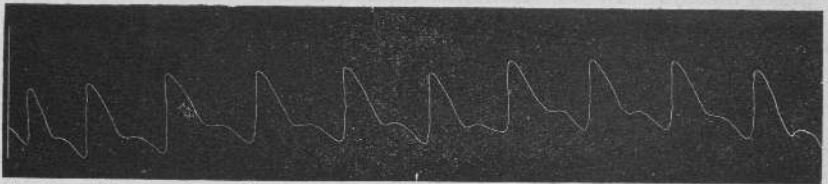
C. T., 19 J. alt. Vor der Injektion von Cornutin.

II.



C. T., 19 J. alt. 35 Minuten nach Injektion von 0,0025 Cornutin.
P. 108.

III.



C. T., 19 J. alt. 35 Minuten nach der 2. Injektion von 0,0025
Cornutin. P. 114.

Der nächste Versuch, der sich diesem anreihete, unterschied

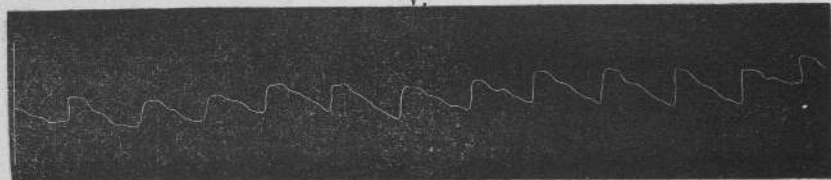
sich von dem vorigen nur insofern, als diesmal sofort mittels einer einzigen Injektion 0,005 gr Cornutin unter die Haut eingespritzt wurde. Es betraf dieser Fall ein kräftiges 18jähriges Mädchen, welches sich in der späteren Reconvalescenz von einem Erysipelas befand. Auch hier zeigte sich, dass unter dem Einflusse des Cornutins die Spannung des Pulses allmählich zunahm. Es konnte diesmal die erste Veränderung des Pulsbildes ungefähr eine Stunde nach der Injektion konstatiert werden; von da an nahm die Spannung, wenn auch in nur sehr geringem Grade, stets zu, bis sie $1\frac{3}{4}$ Stunden nach der Einspritzung ihren Höhepunkt erreicht hatte. Von da an sank sie wieder allmählich, so dass 3 Stunden nach der Cornutineinspritzung wieder das nämliche Bild wie vor der Injektion sich darbot. (Vgl. Curve IV und V.)

IV.



E. B., 18 J. alt. Vor der Injektion von Cornutin. P. 76.

V.

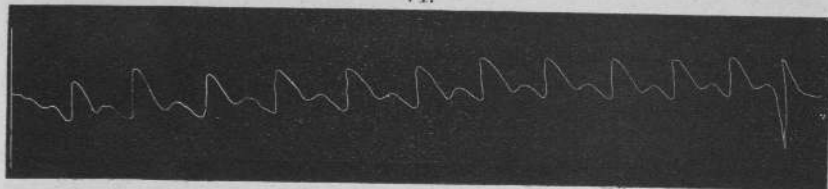


E. B., 18 J. alt. $1\frac{3}{4}$ Stunden nach Injektion von 0,005 Cornutin.
P. 88.

Der dritte Versuch betraf einen jungen Phthisiker, der wegen einer Spitzenaffektion die hiesige Klinik aufgesucht hatte. Auch ihm wurden auf einmal 0,005 gr Cornutinium hydrochlor. unter die Haut injicirt. Die ersten deutlichen Anzeichen einer vermehrten Spannung des Arterienrohres traten hier etwa $\frac{5}{4}$ Stunden nach der Einspritzung ein. Der Höhepunkt der vermehrten

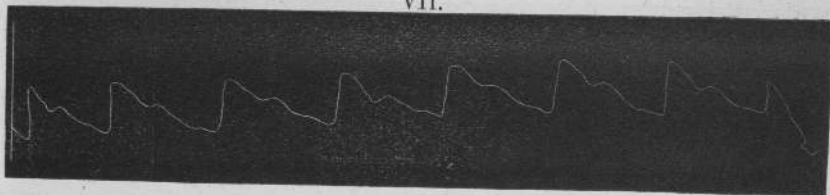
Spannung war 2 Stunden post injectionem. Von da an wieder abnehmende Spannung bis zum vorigen Stande, der diesmal erst 7 Stunden nach der Injektion erreicht wurde. Bei diesem Patienten wurde ein auffälliges Symptom beobachtet, das bei den beiden ersten Versuchsreihen sich nicht gezeigt hatte. Die Frequenz der Pulsschläge, die unmittelbar vor der Injektion 104 in der Minute betrug, sank nämlich ständig herab, bis sie um die gleiche Zeit etwa, als die Spannungsvermehrung des Arterienrohres am stärksten war, den niedrigsten Punkt erreicht hatte. Zwei Stunden nämlich nach der Injektion betrug die Frequenz nur mehr 80 Schläge in der Minute. Mit der wieder abnehmenden Gefässspannung vermehrte sich auch wieder die Zahl der Pulsschläge und hatte 7 Stunden nach der Cornutininjektion die Zahl 94 in der Minute wieder erreicht. (Vgl. Curve VI und VII.)

VI.



Sch. W., 19 J. alt. Vor Injektion von Cornutin. P. 104.

VII.



Sch. W., 19 J. alt. 2 Stunden nach Injektion von 0,005 Cornutin.
P. 80.

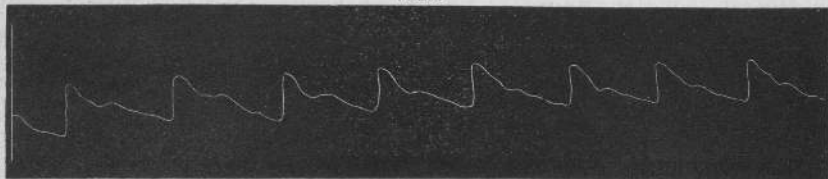
Der vierte Versuch, der an einem 18jährigen jungen Manne vorgenommen wurde, ergab kein Resultat. Es wurde wieder wie bei dem ersten Versuche die zur Injektion bestimmte Menge Cornutin in zwei Zeitmomenten eingespritzt, und zwar die zweite Injektion eine Stunde nach der ersten gemacht, so zwar, dass wiederum 0,005 gr im Ganzen gegeben wurden. Indess er-

gab sich ein durchaus negatives Resultat. Die Spannung des Gefäßrohres und die Zahl der Herzkontraktionen blieb stets dieselbe.

Der fünfte Versuch wurde in etwas anderer Weise vorgenommen, insofern als diesmal das Cornutin per os gegeben wurde; und zwar wurden 4 Tage hinter einander einem Empyemreconvalescenten, der bald darauf als ganz geheilt entlassen wurde, die beiden ersten Abende je 0,005 gr Cornutinum hydrochloricum, die beiden folgenden Abende je 0,0075 gr Cornutin per os gegeben, jedes Mal mit 10 Cem Wasser verdünnt. Der Patient nahm ohne jegliche Schwierigkeiten das Mittel ein und zeigte von Seiten seines Magens durchaus keine üblen Symptome. Aber auch in diesem Falle konnte keine Spannungsvermehrung nachgewiesen werden. Einige Tage hinter einander wurden täglich des öfteren Sphygmogramme aufgenommen, aber die Spannung des Pulses blieb stets die nämliche, auch die Frequenz änderte sich nicht.

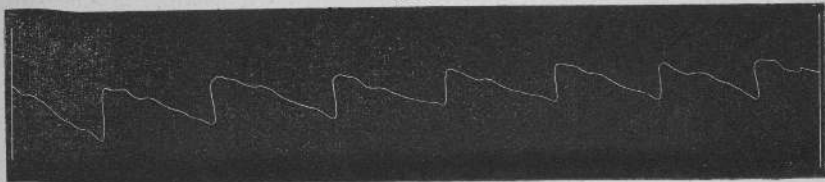
Der sechste und letzte Versuch wurde angestellt an einem kräftigen jungen Manne von 23 Jahren, der an Bronchitis litt. Auch bei ihm wurde die innerliche Darreichung gewählt. Der Patient erhielt zuerst 0,0075 gr Cornutin in wässriger Lösung und nach 4 Stunden noch einmal die nämliche Dosis. Auch er nahm ohne jeglichen Widerwillen die Arznei und vertrug sie gut. Vor der zweiten Gabe zeigte sich gar keine Veränderung des Pulsbildes, aber schon eine halbe Stunde nach der zweiten innerlichen Gabe nahm die Spannung zu, die etwa $\frac{5}{4}$ Stunden nach der zweiten Darreichung am stärksten wurde. Von da an allmählich abnehmende Spannung und Rückkehr zur Norm. Auch in diesem Falle beobachteten wir eine deutliche Pulsverlangsamung; unmittelbar vor der ersten Gabe Cornutin 76 Pulsschläge in der Minute, $\frac{5}{4}$ Stunden nach der zweiten Darreichung 66. (Vgl. Curve VIII und IX.)

VIII.



L. R., 23 J. alt. Vor Einnahme von Cornutin. P. 76.

IX.



L. R., 23 J. alt. 1¹/₄ Stunde nach Einnahme von Cornutin. P. 66.

Auch bei diesem Mittel waren die örtlichen Reizungserscheinungen an der Injektionsstelle sehr geringe. Nur bei einer Patientin kam es zur Abscessbildung, obgleich bei sämtlichen Injektionen die Vorsicht gebraucht wurde, die Spritze möglichst tief in das subcutane Zellgewebe zu stossen und die austretende Flüssigkeit durch energisches Reiben schnell zur Vertheilung zu bringen. In dem genannten Falle kam es indess nicht zu einer Steigerung der Körpertemperatur, noch wurde im Allgemeinbefinden die geringste Störung bemerkt. Der Abscess trat nicht etwa an der Stelle, wo die Nadel die Haut durchbohrt hatte, auf, sondern sein Sitz entsprach dem Punkte, wo die Flüssigkeit aus der Nadel ausgeströmt war. Die übrigen Patienten behielten zwar nach der Einspritzung an der Injektionsstelle noch eine etwa einen halben Tag dauernde Druckempfindlichkeit bei, dieselbe war aber so gering, dass sie durchaus keine lästigen Erscheinungen verursachte.

Fasse ich nun das Resultat meiner sämtlichen Untersuchungen über das Cornutinum hydrochloricum in aller Kürze zusammen, so steht wohl unzweifelhaft fest, dass ein gewisser Einfluss des Cornutins auf das Gefässsystem des Menschen in den kleinen Dosen, wie sie hier gegeben wurden, nicht zu leugnen ist. Derselbe hat sich zwar nicht bei allen Versuchen bestätigt, bei der Mehrzahl ist er aber sicher zu konstatiren gewesen. In den Versuchsreihen, bei denen die Form der subcutanen Injektion gewählt wurde, trat das Maximum der Wirkung etwa 1³/₄—2 Stunden nach der Injektion ein und nahm von da an allmählich wieder ab, so dass nach Verlauf von etwa 4 Stunden die Wirkung des Mittels wieder gänzlich verschwunden war. Die subcutane Injektion des Mittels ist, wie es scheint, gegenüber der

innerlichen Darreichung effectvoller. Es haben, um eine deutliche Vermehrung der Gefässspannung nachzuweisen, bei innerlichem Gebrauche beträchtlich stärkere Dosen angewandt werden müssen als bei der subcutanen Injektion. In denjenigen Fällen, in denen eine Verlangsamung in der Frequenz der Herzkontraktionen eingetreten war, ging dieselbe parallel mit der zunehmenden Spannungsvermehrung im Gefässsystem, so dass also im Zeitpunkte der höchsten Spannung die niedrigste Zahl der Pulsschläge sich fand. Allerdings ist nicht zu leugnen, dass in den Fällen, in denen wirklich durch den Sphygmographen eine deutliche Spannungszunahme des Gefässrohres nachweisbar war, dieselbe doch eine verhältnissmässig geringe war. Es ist sehr wahrscheinlich, dass in stärkeren Dosen das Mittel einen bedeutenderen Erfolg gehabt hätte; allein der Umstand, dass das Cornutin ein äusserst giftiger Stoff ist, schreckte uns vor Darreichung von grösseren Gaben zurück. Ob es zu therapeutischen Zwecken geeignet ist, werden erst weitere Versuche noch darlegen müssen. So viel glaube ich behaupten zu dürfen, dass das Mittel, auch in kleinen Dosen gegeben, Gefässverengernd und Pulsverlangsamend wirkt.

Von zahlreichen Forschern wird die Sclerotinsäure als einer der wirksamsten Bestandtheile des Mutterkorns betrachtet; namentlich wird von Seiten der Gynäkologen vielfach die Sclerotinsäure noch als ein sehr werthvolles Mittel besonders gegen Blutungen aus dem Genitalkanale angewandt. Obschon wiederholt in neuester Zeit von Pharmakologen darauf aufmerksam gemacht wurde, dass der Sclerotinsäure absolut keine Wirkung in diesem Sinne zukomme, so halten doch noch viele Praktiker mit grosser Hartnäckigkeit an dem Glauben fest, dass diese das wirksame Princip des Mutterkorns sei. Nun liegen allerdings eine Reihe von Mittheilungen vor, in denen mit grosser Bestimmtheit eine energische Wirkung der Sclerotinsäure angegeben wird, so dass trotz entschiedener Widersprüche von anderer Seite in dieser Frage eine Einigung noch nicht erzielt ist. Während beispielsweise in neuester Zeit Kobert diesem Mittel jede Blutdruck steigernde Eigenschaft

abspricht, haben frühere Mittheilungen, so namentlich die von Stumpf¹⁾ das entgegengesetzte Verhalten in der Wirkung der Sclerotinsäure ergeben. Stumpf wandte die Sclerotinsäure sowohl subcutan als innerlich an, und zwar letzteres nur dann, „wenn eine sehr rasch eintretende Wirkung nicht beabsichtigt war“. Die überraschenden Erfolge, die Stumpf mit der Sclerotinsäure erzielt hat, und die äusserst frappirenden Wirkungen dieses Mittels auf den Blutdruck, die er beobachtet, gaben für uns den Anlass, ebenfalls diese Säure bezüglich ihres Einflusses auf das Gefässsystem des Genaueren zu erforschen. Schon bei der Applikation der Säure per injectionem ist indess ein Uebelstand vorhanden, den Stumpf selbst mit folgenden Worten charakterisirt:

„Trotz aller dieser Vorsichtsmassregeln traten doch in einer grossen Anzahl von Fällen lokale Reizungserscheinungen auf. Unmittelbar nach der Injektion verspürten die Kranken ein brennendes Gefühl an der Stichstelle, das sich gewöhnlich nach 15 Minuten verlor und bei Druck auf die Injektionsstelle vielleicht noch nach einigen Stunden empfunden wurde. Von 194 Injektionen verliefen 95 auf diese Weise. Länger andauernder Schmerz, meist verbunden mit Röthung der Stichstellen und ihrer Umgebung ohne Infiltration, trat in 73 Fällen auf. In den übrigen 21 Fällen kam es zur Infiltration und Bildung von Knoten, von welchen im Ganzen 5 abscedirten und 6 zu leichten Fieberbewegungen führten. Die Temperatur stieg in einem Falle nur auf 38,1°, in einem anderen dagegen mit Schüttelfrost auf 40,7°, jedoch mit raschem Abfall zur Norm innerhalb 24 Stunden“.

Dazu kommt aber noch ein anderer Missstand, der der Einführung dieses Mittels in die Praxis hinderlich sein wird, und bezüglich dessen sich Stumpf selbst in folgender Weise ausspricht. „Misslicher als die geringen Nachtheile bei der Applikation des Mittels ist ein anderer Umstand, der vielleicht einer allgemeinen Verbreitung desselben, wenigstens in der Privatpraxis, im Wege stehen könnte, nämlich die geringe Haltbarkeit der Substanz.

¹⁾ Ueber die therapeutische Verwendung der Sclerotinsäure. Aus dem klinischen Institute zu München. Von Dr. Max Stumpf. Deutsches Archiv für klinische Medicin, Band XXIV, 1879, Seite 416–434.

Die Säure muss nämlich wegen ihrer hochgradigen hygroskopischen Eigenschaft stets in Substanz und luftdicht verschlossen aufbewahrt werden; wässrige Lösungen werden schon nach 2 mal 24 Stunden unbrauchbar oder wenigstens unzuverlässig. Nicht ganz gut verschlossene Lösungen bedecken sich schon nach wenigen Tagen mit einer dicken Schimmeldecke“. Aber trotz aller dieser Schwierigkeiten in der Anwendung sowohl als in der mitunter unerwünschten Nebenwirkung des Stoffes hält doch Stumpf die Säure für ein ausgezeichnetes therapeutisches Mittel, dessen Anwendbarkeit nichts im Wege stehe. Er betont dabei noch besonders, dass die innerliche Darreichung des Mittels insofern ungefährlich sei, da selbst äusserst grosse Dosen ohne jegliche Beschwerden vom Menschen vertragen werden könnten. Um nun den Beweis, dass das Mittel in der That Gefässkontraktionen hervorrufe, zu liefern, hat Stumpf an solchen Personen, denen das Mittel sowohl per injectionem als per os gegeben worden war, vor und nach der Applikation Pulscurven mit dem Marey'schen Sphygmographen aufgenommen, und eine Reihe derselben in seiner Arbeit wiedergegeben. Nach diesen Bildern muss nun allerdings die dadurch erzielte Spannung des Gefässes eine ganz kolossale gewesen sein, da in den hochgradigsten Fällen das Arterienrohr im Zustande der höchsten Spannung fast eben so lange Zeit verharrte, als es nöthig hat, um wieder gänzlich zu erschlaffen. Freilich hat Stumpf nur in 4 Fällen diese Wirkung auf das Gefässsystem beobachtet, während er in anderen Fällen gar keinen Erfolg in dieser Hinsicht erzielte. „An die mitgetheilten 4 positiven Fälle reihen sich nun auch eben so viele negative, in welchen trotz fortgesetzter Beobachtung auch nach langem sowohl subcutanem als innerlichem Gebrauche keine Spur einer Veränderung des Pulses auftrat. Es sind dies durchgehends Fälle von sehr weichem, stark dikrotem Pulse bei hochgradig anämischen Individuen (3 Phthisiker in sehr vorgeschrittenem Stadium), von welchen 2 kurz vor ihrem Eintritte äusserst abundante Lungenblutungen überstanden hatten, und ein ebenfalls anämischer an Pollutionen leidender Hypochonder“.

Bei den Versuchen, die hier vorgenommen worden sind, wurde von vorneherein die Vorsicht gebraucht, nur ziemlich

kräftige Personen zu wählen, so dass also in diesem Falle die von Stumpf zuletzt genannte Erklärung eines Misserfolges nicht stichhaltig wäre. Die Sclerotinsäure, die wir zu unseren Versuchen verwendeten, war die Dragendorff'sche, bezogen aus der Fabrik von Merck in Darmstadt. Bei sämtlichen Versuchen wurden täglich die zu reichenden Gaben frisch abgewogen, in Wasser gelöst und sofort den Patienten verabreicht.

Für die beiden ersten Versuche war die innerliche Darreichung vorgesehen. Eine von Gelenkrheumatismus fast geheilte Patientin erhielt in einem Zwischenraum von 6 Stunden zweimal 0,5 gr Sclerotinsäure in Wasser aufgelöst. Aber obwohl die Untersuchung mittelst des Sphygmographen 4 Tage lang fortgesetzt wurde, konnte doch eine Aenderung im Pulsbilde niemals beobachtet werden. Auch die Zahl der Pulsschläge blieb annähernd dieselbe. Nun wurde das Mittel in etwas grösserer Dosis ebenfalls innerlich gegeben. Der Patient bekam einmal Morgens und Abends je 0,5 gr und von da an die nächsten 4 Tage Morgens nochmals je 0,5 gr, sodass also im Ganzen 3 gr verabreicht wurden. Aber auch in diesem Falle ergab sich, was den Blutdruck und die Frequenz der Herzkontraktionen anlangt, dasselbe Resultat. Die Beobachtung erstreckte sich beiläufig über 8 Tage.

Um nun auch die Wirksamkeit des Mittels durch Injektion zu prüfen, wurden alle Vorsichtsmassregeln ergriffen, die Stumpf in seiner Arbeit angiebt. Die Concentration der Lösung war eine nicht zu starke (3,0:10,0), so dass 0,3 gr durch eine volle Pravaz'sche Spritze injicirt werden konnten. Sodann waren während der Bereitung der zur Verwendung kommenden Lösung die peinlichsten Vorsichtsmassregeln erfüllt worden; alle Cautelen wurden gewahrt, um das Auftreten von Abscessen zu verhindern; die Gläser, die bei der Bereitung in Anwendung kamen, waren vorher in kochendem Wasser sterilisirt worden; kurz, es war alles geschehen, um den Vorwurf ungenügender Sorgfalt bei den Vorbereitungen fern zu halten. Der Patient, ein Reconvalescent von einer Bronchitis, erhielt nach vorheriger aseptischer Reinigung eine Injection von 0,3 gr Sclerotinsäure unter die Haut des Unterschenkels und nach 7 Stunden noch einmal dieselbe Menge unter die Haut des anderen Unterschenkels. Schon am Abend dieses Tages stieg nun aber die

Temperatur, die vorher nie über die Norm gegangen war, auf 38,0° und die Zahl der Pulsschläge von 68 auf 96; dabei zeigten die Injektionsstellen nur geringe lokale Reizerscheinungen, etwas Druckempfindlichkeit etwa in dem Bereiche eines thalergrössen Fleckes um die Einstichstelle; im Uebrigen war von Abscessbildung, Schwellung oder dergleichen nichts zu sehen. Da am folgenden Morgen die Temperatur nicht weiter gestiegen war, wurden in der Frühe noch einmal 0,3 gr subcutan eingeführt, und durch Sphygmogramme das Verhalten des Pulses controlirt; es war indess niemals eine Spannungszunahme zu constatiren. Dagegen trat an der Injektionsstelle bald eine wenn auch geringe subcutane Blutung auf, die Haut färbte sich bläulich über der Stelle, an der die Flüssigkeit aus der Nadel ausgetreten war, und die ganze Umgebung war schmerzempfindlich. Im Laufe des Tages stieg die Körpertemperatur ganz plötzlich bis 40,0°, die Zahl der Pulsschläge bis 108. Die Hoffnung, dass die Temperatur am folgenden Tage sich wieder mässigen würde, ergab sich als eine nichtige; am folgenden Morgen betrug dieselbe noch, in der Achselhöhle gemessen, 39,3°, während sie Abends wieder bis auf 39,8 stieg. Auch am dritten Tage fiel die Temperatur noch nicht bis zur Norm. Zudem fühlte sich der Patient selbst so krank, er klagte über Kopfweh und Schmerzen an der letzten Injektionsstelle, die von da aus in den Unterschenkel ausstrahlten, dass nun selbstverständlich von einer weiteren Darreichung des Mittels abgesehen wurde. Natürlich war während der ganzen Dauer dieser bedrohlichen Erscheinungen keine Spannungsvermehrung des Arteriensystems zu beobachten, auch in den nächsten Tagen trat dieselbe nicht ein. Auffallend war dabei, dass an den Injektionsstellen äusserlich nichts Abnormes wahrzunehmen war, abgesehen von der kleinen subcutanen Blutung, die sich im Laufe der nächsten Tage wieder zurückbildete; insbesondere war kein Abscess und keine Induration aufgetreten. Die stürmischen Erscheinungen und die bedrohlichen Symptome, die bei der Darreichung des Mittels per injectionem aufgetreten waren, liessen natürlich fernerhin davon abstehen, das Mittel nochmals in dieser Weise zu appliciren, und es wurde von nun an wieder die innerliche Darreichung per os vorgezogen, bei der nur etwas grössere Dosen gewählt wurden wie vorher. Zwei Reconvalescenten von einem Ge-

lenkrheumatismus wurden 4 Tage lang hintereinander jeden Morgen und Abend je 0,5 gr Sclerotinsäure in Wasser gelöst per os gegeben, so dass also im Ganzen jedem einzelnen 4 gr dargereicht wurden. Die Patienten wurden 8 Tage lang mit dem Sphygmographen untersucht, allein es trat nicht die geringste Aenderung während der ganzen Zeit ein. Nun wurde das Mittel zum Schlusse nochmals an 2 anderen Personen geprüft und ihnen in derselben Art und Weise wie bei den vorigen 5 gr gegeben, aber auch hier wieder mit demselben durchaus negativen Resultate, so dass von weiteren Versuchen Abstand genommen wurde.

Nach diesen eben mitgetheilten Resultaten, die mit den Berichten von Kobert durchaus übereinstimmen, kann ich das Mittel zur therapeutischen Verwendung nicht empfehlen; und obgleich Stumpf in der Hälfte seiner Versuchsreihe bezüglich der Gefässspannung nach seinen Angaben einen ganz eminenten Erfolg gesehen hat, glaube ich doch sagen zu dürfen, dass die Sclerotinsäure zum Mindesten ein äusserst unzuverlässiges Mittel ist, eine vermehrte Gefässspannung hervorzubringen, und dass sie schon deswegen für die Praxis nicht zu empfehlen ist, ganz abgesehen von den unangenehmen Nebenwirkungen, die wenigstens bei der subcutanen Injektion dem Mittel anhaften.

Zum Schlusse dieser Arbeit sei es mir noch gestattet, meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Professor Riegel sowie Herrn Professor Gaehdgens, für die Ueberlassung des Materials und die vielfachen Unterstützungen, die sie meinen Untersuchungen haben zu Theil werden lassen, meinen wärmsten Dank auszusprechen.