



Über die pharmakologische Wirkung
von
Chelidonin, Chelerythrin und Sanguinarin.

Inaugural-Dissertation

welche zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

mit

Genehmigung der hochlöblichen medicinischen

Facultät zu Marburg

einreicht

Hermann Carl Ley

aus

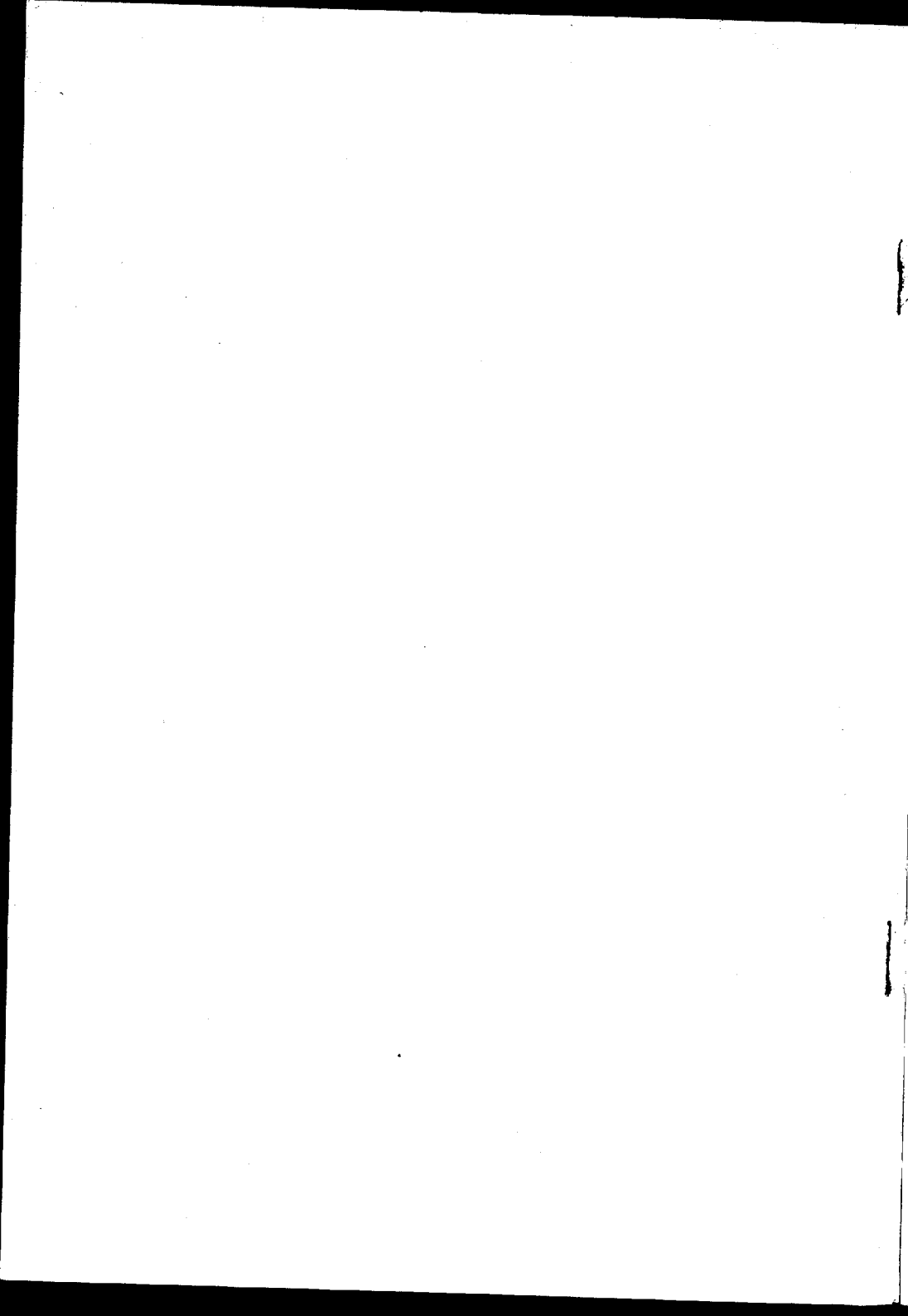
Saarbrücken.



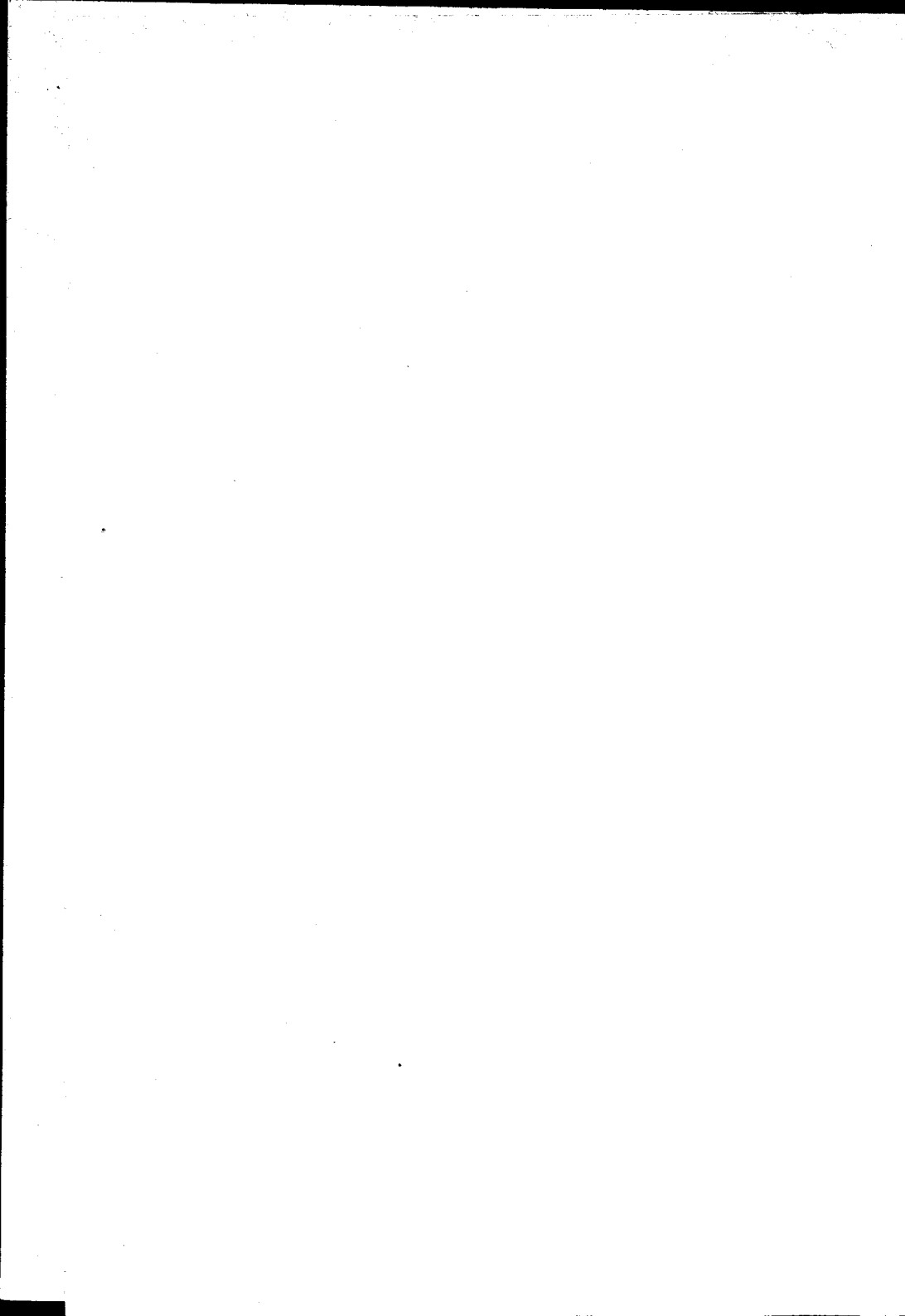
Marburg,

Buchdruckerei Fr. Sömmering

1890.



Seinen teuren Eltern.



Gegenstand nachfolgender Untersuchung sind die beiden bis jetzt bekannten Alkaloide des *Chelidonium majus*, das Chelidonin und Chelerythrin, sowie das Sanguinarin, der wirksame Bestandteil der *Sanguinaria Canadensis*.

Die chemische Kenntnis dieser Substanzen war bis jetzt eine ziemlich lückenhafte, die spärlichen pharmakologischen Beobachtungen, die mit denselben waren angestellt worden, sehr unvollständig, zum grossen Teil auch unzuverlässig, weil für die Reinheit der angewandten Präparate keine Sicherheit geboten war.

Alle drei Körper wurden in den zwanziger Jahren aufgefunden, das Chelidonin im Jahre 1825 von *Godefroy*,¹⁾ jedoch von *Probst* ²⁾ erst rein dargestellt und zuerst von *Will* ³⁾ genauer untersucht. Sanguinarin entdeckte *Dana* ⁴⁾ im Jahre 1829 in der Wurzel von *Sanguinaria canadensis*; *Probst* ⁵⁾ und *Polex* ⁶⁾ glaubten später es auch in *Chelidonium*

¹⁾ Journ. Pharm. 10. 635.

²⁾ *Probst*, Ann. Chem. Pharm. 29. 123.

³⁾ *Husemann* u. *Hilger*, „Pflanzenstoffe“; *Will*, Ann. Chem. Pharm. 35. 113.

⁴⁾ *Husemann* u. *Hilger*, „Pflanzenstoffe“ II. 483; *Dana*, Mag. Pharm. 23. 125.

⁵⁾ *Probst*, Ann. Chem. Pharm. 29. 120.

⁶⁾ *Polex*, Arch. Pharm. (2) 16. 77.

majus zu finden. *Probst* nannte es Chelerythrin. *Probst*¹⁾ ebenso *Schiel*²⁾ behaupteten die Identität des Sanguinarin und Chelerythrin.

Bezüglich der Wirkung wurden dem Chelidonin keine auffälligen giftigen Eigenschaften beigemessen.

*Probst*³⁾ sagt: „Chelidonin ist nicht giftig, 6 gran (0,36 g) der schwefelsauren Verbindung einem Kaninchen in Lösung gegeben, brachten keine bemerkenswerten Symptome hervor.“ *Reuling*⁴⁾ giebt an: „Ich konnte keine Versuche anstellen, indessen habe ich mich überzeugt, dass es wenig oder gar keine Wirkung besitzt.“ Er hat 5 gran auf einmal eingenommen, ohne durch etwas mehr, als einen sehr bitteren, kratzend scharfen Geschmack, „welcher hauptsächlich den Salzen des Chelidonin zukommt“, belästigt zu sein. Dagegen zählt *Schiel*⁵⁾ das Chelidonin unter die sehr wirksamen Arzneimittel. *A. von Kugelgen*⁶⁾ nahm 0,5 g Chelidonin in einer Oblate, ohne eine Störung des Allgemeinbefindens zu beobachten. Dagegen giebt er an, dass eine Katze nach Einnahme per os von 0,2 g erbrochen hätte, dass Speichelfluss eingetreten und dass nach 10 Stunden der Tod unter Zeichen grosser Schwäche erfolgt sei.

Letztere Beobachtung ist also die einzige und erste, die auf eine bedeutende Giftwirkung des Chelidonin hinweist.

¹⁾ *Probst*, Ann. Chem. Pharm. 31. 250.

²⁾ *Schiel*, dgl. 43. 233; Journ. pr. Chem. 67. 61.

³⁾ Chem. pharm. Ann. 29. 123.

⁴⁾ Chem. pharm. Ann. 29. 121.

⁵⁾ Chem. pharm. Ann. 43. 233.

⁶⁾ Beiträge zur forensischen Chemie des Sanguinarin und Chelidonin I-D. Dorpat 1884 S. 29 et sq.

Ueber das Sanguinarin sind alle Untersucher einig, dass dasselbe ein gefährliches Gift sei. Da dasselbe mit dem Chelerythrin für identisch gehalten wird, müssten sich die Eigenschaften des letzteren mit denen des Sanguinarin decken. In der That findet man aber schon bei den frühern Untersuchungen über die Wirksamkeit beider Körper verschiedene Angaben. Man trennte in ihrer Wirkung das aus der Blutwurzel gewonnene Gift von dem aus dem Schöllkraut bereiteten. Ersteres, das ursprüngliche Sanguinarin, wird in Amerika als Droge vielfach noch heute als Alterans und Brechmittel benutzt.¹⁾ *Buchheim* und *Weyland*²⁾ haben eingehende Versuche damit angestellt. Sie fanden bei subkutaner Injektion grösserer Dosen (0,7—1,0 g) eine in kurzer Zeit eintretende Adynamie und Herzstillstand. Nach kleineren Dosen (0,01—0,001 g) zum Teil hie und da leichte klonische Zuckungen, Verlangsamung, Unregelmässigkeit, schliesslich Stillstand der Atem- und Herzbewegungen. Ausserdem scheint es ihnen unzweifelhaft, dass Sanguinarin einen deletären Einfluss auf die kontraktile Muskelsubstanz ausübe.³⁾ — Schon früher hatte *Husemann*⁴⁾ angegeben, dass nach mässigen Dosen Sanguinarin starkes Erbrechen und Durchfall erfolge, dass aber stärkere Dosen neben Gastroenteritis Schwindel, Verlangsamung des Pulses und allgemeine Paralyse verursachten. *Eberle* schreibt ihm eine dem Digitalin ähnliche Wirkung durch

¹⁾ *Husemann* u. *Hilger*, „Pflanzenstoffe“. II. 285.

²⁾ Vgl. Untersuchungen über das Veratrin etc. I.-Diss. Giessen 1869 p. 32 et sq.

³⁾ *ibid.* S. 46.

⁴⁾ *Toxicologie* S. 590.

Herabsetzung der Pulsfrequenz zu.¹⁾ *Schroff*²⁾ betont neben der von *Weyland* konstatierten Wirkung auf das Herz eine starke und lang dauernde Steigerung der Reflexerregbarkeit. *Smith*³⁾ kam zu dem Resultate, „dass Adynamie und Krämpfe, bei Säugetieren klonische, bei Fröschen auch tetanische die Hupterscheinungen seien, neben denen bei Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden, Katzen und Tauben auch Speichelfluss, Mydriasis, mitunter Diarrhoe, bei den letztgenannten Tierspezies auch Erbrechen vorkomme. Der Tod erfolgt bei Warmblütern durch respiratorische Lähmung, und ist das Herz unmittelbar nach dem Tode noch schwach reizbar. Die Konvulsionen treten auch bei durchschnittenem Rückenmarke und in unterbundenen Extremitäten auf und werden mitunter durch Entfernung des Gehirns aufgehoben. Die Paralyse ist central; die Muskelreizbarkeit wird nur bei Infusion von Sanguinarin herabgesetzt, motorische und sensible Nerven nicht affiziert. Die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit scheint Folge theils von Reizung der *Setchenow*'schen Centren, theils von Lähmung der spinalen Ganglien. Kleine Dosen steigern die Pulsfrequenz und den Blutdruck, grosse setzen beide durch lähmende Einwirkung auf das vasomotorische Centrum und das Herz herab. Die Vagi sind dabei unbetheiligt. Kleine Dosen reizen das Atemcentrum, grosse setzen dessen Tonus herab und vermindern die Atemzahl durch Verlängerung der Pausen nach der Expiration.“

¹⁾ „Untersuchungen über das Veratrin etc.“ S. 19.

²⁾ *Mediz. Jahrbücher* 1870; H. 4. 120; cf. *Husemann* u. *Hilger*, „Pflanzenstoffe“ II. 785.

³⁾ *R. U. Smith*, *Amer. Journal med.* S. 587; 1876. cf. *Husemann* u. *Hilger*, „Pflanzenstoffe“ S. 775.

Nach *van der Espt*¹⁾ wird das Alkaloid in Amerika selten angewendet, es passe aber in allen Fällen, wo man *Sanguinaria canadensis* giebt.

*A. von Kugelgen*²⁾ beobachtete bei einer Gabe per os von 0,2 g bei einer Katze Erbrechen. Bei subkutaner Applikation von 0,08 g Sanguinarin trat kein Erbrechen und anscheinend überhaupt keine Veränderung im Allgemeinbefinden des Tieres ein. Eine Hündin erhielt 0,5 g intern, ohne dass dabei etwas Besonderes vermerkt wurde. Eine Katze erhielt subkutan 0,2 g Sanguinarin (in Salzsäure gelöst); eine Änderung des Allgemeinbefindens ist aus der Dissertation nicht ersichtlich. *A. v. Kugelgen* kam bei seinen Untersuchungen über das Sanguinarin unter Anderem zum Schluss, dass Sanguinarin nur vom Magen aus brechenenerregend wirkt. Weder das Chelidonin noch Sanguinarin hält *v. Kugelgen* für therapeutisch wichtig.

Über die Eigenschaften, die dem Chelerythrin aus *Chelidonium majus* zukommen, sind die Angaben noch spärlicher. *Godefroy* spricht von den Verbindungen des Chelerythrin „als scharfem, gefährlichem Harz“. *Probst* giebt an, dass es Niesen erzeuge, und dass 0,02 g ein Kaninchen in 10 Stunden unter den Erscheinungen eines narkotisch scharfen Giftes töte. Nach *Schroff*³⁾ wirkt es paralysierend und gleichzeitig die Reflexaktion herabsetzend, nicht krampferregend. Die Wirkung auf das Herz ist schwächer als bei Sanguinarin, sonst dieselbe.

1) Journ. med. de Brux. Juill. 1868.

2) Beiträge zur forensischen Medizin etc. S. 15 et sq.

3) *Husemann* u. *Hilger*, „Pflanzenstoffe“ II. 785.

Nachfolgende Untersuchungen wurden im pharmakologischen Institute zu Marburg unter Leitung des Herrn Professor Dr. *Meyer* angestellt.

Die Alkaloide waren im hiesigen pharmaceutischen Institut dargestellt und von Herrn Professor Dr. *Schmidt* freundlichst zur Verfügung gestellt worden. Das Chelidonin wie das Sanguinarin waren chemisch rein; dem Chelerythrin, das sich nur in sehr geringen Mengen im Chelidonium findet und schwierig gewonnen werden kann, waren möglicher Weise noch Spuren anderer im Schöllkraut vorhandenen Alkaloide beigemischt, für eine genaue chemische Untersuchung war die verfügbare Quantität zu klein. In Bezug auf die Art der Darstellung, die Analyse und besondere chemische Eigenschaften der in Rede stehenden Körper verweise ich auf die Dissertation von *Henschke* (Inaugur.-Dissert. Erlangen 1886).

I. Chelidonin.

Das Chelidonin bildet aus heissem Alkohol oder Chloroform umkrystallisiert mehrere Millimeter lange, farblose, glänzende Tafeln, es ist unlöslich in Wasser und bildet mit Säuren wohl charakterisierte Salze, deren Lösungen sämtlich schwach sauer reagieren. Ein Zusatz von Alkali bringt sofort einen entsprechenden Teil des Chelidonins zur Ausscheidung.

Für physiologische Versuche eignen sich am besten die leicht löslichen schwefelsauren und phosphorsauren Salze des Alkaloids.

1. Wirkungen des Chelidonins auf das Nervensystem.

Die hervorragendsten Wirkungen des Chelidonins beziehen sich auf das centrale und zum Teil auch auf das periphere Nervensystem. Es sollen deshalb zunächst eine Reihe von Versuchen an Fröschen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden angeführt werden, welche diese nervösen Störungen mehr oder weniger deutlich erkennen lassen.

Versuche an Fröschen.

Versuch I.

Rana viridis; mittelgross.

5h 39m Injektion von 5 cg schwefelsauren Chelidonins in 10% Lösung subkutan.

5h 45m der Frosch erscheint etwas narkotisiert.

5h 50m der Frosch bleibt auf dem Rücken liegen, scheint vollständig betäubt, Sensibilität stark herabgesetzt. (Der Fuss in verdünnte Essigsäure gehalten, reagiert erst nach längerer Zeit.)

5h 55m der Frosch ist vollständig regungslos, wie tot; Athmung sistiert; Herzschlag langsam, noch sichtbar.

Versuch unterbrochen; das Tier geht zu Grunde.

Versuch II.

Rana temporaria, grosses, doch etwas mattes Exemplar.

11h 28m Injektion von 2 cg Chelidon. subkutan in 1% Lösung in den Rückenlymphsack.

11h 45m der Frosch erscheint narkotisiert, erholt sich etwas auf Anreizung, fällt auf den Rücken ohne sich aufrichten zu können. Athmung sehr schnell, Herzthätigkeit sehr deutlich.

11h 48m Sensibilität stark herabgesetzt. Herzaktion sehr langsam und kräftig.

12h 20m Inj. von 1 cg (1%).

12h 25m Inj. von 1 cg.

Frosch liegt auf dem Rücken, Sensibilität stark herabgesetzt.

12h 40m Athmung sistiert; Herzschlag noch sichtbar. Sensibilität der untern Extremitäten vollständig erloschen; die der oberen noch etwas erhalten. Elektrische Reizbarkeit vom Nerven und vom Muskel aus noch vollständig erhalten.

Versuch unterbrochen.

5h 15m ist schon Muskelstarre eingetreten.

Versuch III.

Rana temporaria: mittelgross.

9h 18m Injektion von 1 cg Chelidon. sulfur. 10%
in den Rückenlymphsack.

9h 30m bleibt der Frosch, auf den Rücken gelegt, eine Zeitlang regungslos liegen. Sensibilität stark herabgesetzt. Jedoch reagiert das Tier nach einiger Zeit noch auf Essigsäure. Die Cornea erscheint völlig unempfindlich gegen mechanischen Reiz. Angefasst macht der Frosch noch zuweilen heftige Ruderbewegungen. Auch bewegt er sich noch zuweilen spontan.

9h 35m der Frosch liegt ruhig auf dem Rücken, reagiert auf keinen mechanischen Reiz; wohl aber auf Betupfen mit Essigsäure.

9h 47m stark irritiert versucht der Frosch mühsam fortzukriechen.

9h 55m Erscheint der Frosch wieder etwas mobiler.

10h 5m das Tier arbeitet sich aus Rückenlage in Bauchlage; versucht wegzukriechen, ist aber noch sehr hinfällig.

10h 50m das Tier bewegt sich wieder ziemlich lebhaft.

1h 12^m hat sich anscheinend vollständig wieder erholt.

Versuch IV.

· *Rana temporaria*; wie oben.

9h 47^m Injekt. von 0,005 g Chelidon. sulfur. 1%
in den Dorsallymphsack.

9h 52^m Sensibilität für mechanische Reize herabgesetzt. Die Bewegungen des Tieres sind träge, ungerichtet bleibt es, auf den Rücken gelegt, liegen.

10h der Frosch reagiert gering auf Essigsäure; erscheint vollständig narkotisiert. Das Herz pulsiert langsam und kräftig.

10h 9^m keine Reaktion auf Essigsäure.

11h 15^m das Tier beginnt wieder, sich spontan zu bewegen.

11h 30^m das Tier richtet sich aus Rückenlage auf, kriecht lebhaft herum.

1h 10^m das Tier hat sich anscheinend fast vollständig erholt.

Versuch V.

Rana viridis.

9h 55^m Injektion von 0,0025 g Chelidonin. sulfur. 1%.

10h 12^m das Tier bleibt auf den Rücken gelegt eine Zeit lang regungslos liegen.

12h 40^m Besteht noch leichte Narkose. Herabsetzung der Sensibilität ist nicht zu konstatieren.

1h 12^m Frosch hat sich vollständig erholt.

Versuche an Meerschweinchen.

Versuch VI.

Meerschweinchen.

3h 51^m Subkutane Injektion von 0,1 g Chelidonin. sulfur. 10%. Die Injektion ist schmerzhaft.



4h Reflex scheint erhöht; das Tier ist schreckhaft. Bei Berührung zeigt sich die Sensibilität herabgesetzt. Das Tier scheint gegen Gehör- und Gesichtseindrücke sehr empfindlich.

4h 3m kleine Zuckungen in der Kopfmuskulatur.

4h 5m das Tier läuft bei Annäherung ängstlich im Käfig umher und nimmt, ungestört, eine eigentümliche kauende Stellung ein.

5h 15m Sensibilität nur gering herabgesetzt.

5h 17m Tier beginnt zu fressen.

5h 40m Tier vollständig munter.

5h 45m Sensibilität vollständig vorhanden.

Versuch abgebrochen.

Versuch VII.

Meerschweinchen.

12h 00 Subkutane Injektion von 0,1 g Chelidoniumsulfur. 1%. Injektion sehr schmerzhaft.

12h 15m das Tier erscheint narkotisiert. Lässt sich am Ohr reaktionslos in die Höhe ziehen. Gang schwankend. Sensibilität stark herabgesetzt; lässt viel Harn.

12h 25m Narkose fast vollständig. Das Tier reagiert auf sehr starke mechanische Reize nur durch Schreien, vermag nicht fortzulaufen.

12h 35m Zuckungen in der Kopfmuskulatur.

1h 00m derselbe Zustand.

Versuch unterbrochen.

3h 45m das Tier hat sich noch nicht vollständig erholt; es hat sehr copiöse breiige faeces entleert.

4h 30m starke dünnflüssige Darmentleerung.

Versuch abgebrochen, das Tier erholt sich später vollständig.

Versuch VIII.

Meerschweinchen.

12h 8m Subkutane Injektion von 0,07 g Chelidon. sulfur. 1%. Injektion schmerzhaft.

12h 10m Tier ist äusserst schreckhaft.

12h 15m desgl. doch ist das Tier schon narkotisiert; schwankt sehr beim Laufen. Sensibilität stark herabgesetzt.

12h 21m das Tier bleibt in jeder Lage liegen; scheint vollständig betäubt. Excitiert und auf den Boden gesetzt, läuft es kriechend und schwankend, öfter auf die Seite fallend.

12h 40m in den Hinterbeinen fehlt die Sensibilität vollständig.

1h 00m das Tier ist total narkotisiert.

Versuch unterbrochen. Tier erholt sich wieder.

Versuch IX.

Meerschweinchen,

12h 8m Subkutane Injektion von 0,07 g Chelidonin. sulfur. 10%.

12h 18m Sensibilität etwas herabgesetzt; Tier läuft noch gerade, keine Schreckhaftigkeit.

12h 28m Tier läuft im Käfig und auf den Boden gesetzt ziemlich gerade.

12h 45m Sensibilität etwas mehr herabgesetzt.

12h 48m Tier läuft noch völlig munter.

1h 00m desgl.

Versuch unterbrochen; Nachwirkungen wurden nicht beobachtet.

Versuch X.

Meerschweinchen.

5h 35m — 5h 40m Subkutane Injektion von 0,05 g Chelidonin. sulfur. $\frac{1}{2}\%$.

5h 44m lässt sich das Tier ohne Widerstreben an den Ohren in die Höhe ziehen, und bleibt, auf den Boden gesetzt, sitzen.

6h 00m das Tier ist noch narkotisiert.

Versuch abgebrochen. Tier erholt sich.

Versuch XI.

Meerschweinchen.

5h 35m — 40m Subkutane Injektion von 0,05 g Chelidonin. sulfur. 10‰.

5h 44m an dem Tier ist keine Veränderung zu bemerken.

5h 50m lässt sich an den Ohren in die Höhe ziehen; läuft aber auf den Boden gesetzt schnell und ohne zu schwanken.

6h 00m keine weitere Veränderung.

Versuch abgebrochen; Tier erholt sich.

Versuch XII.

Meerschweinchen.

12h 40m Subkutane Injektion von 0,04 g Chelidonin. hydrochlor. 1‰.

12h 55m das Tier ist wie narkotisiert. Sensibilität stark herabgesetzt. Auf die Beine gesetzt und excitiert läuft es fort; verharret aber sonst in jeder Lage, in die es gebracht wird.

1h 10m treten Krämpfe der Extremitäten und der rechten Kopfmuskulatur ein.

Herzaktion stark.

Versuch unterbrochen.

5h 15m das Tier hat sich vollständig erholt.

Versuch XIII.

Meerschweinchen.

5h 00m Injektion von 0,01 g Chelidonin. sulfur. $\frac{1}{2}$ ‰.

5h 50m bis dahin sind noch keine Veränderungen nachweisbar; Tier ist noch völlig munter.

Versuch abgebrochen.

Versuche an der Katze.

Versuch XIV.

Katze c. 3000 g schwer.

5h 30m Subkutane Injektion von 0,065 g Chelidonin. sulfur. 1%.

6h 30m die Katze sitzt stumpfsinnig da, sonst keine abnormen Erscheinungen.

Versuch abgebrochen.

Versuch XV.

Katze 3500 g schwer.

11h 58m Subkutane Injektion von 0,1 g Chelidonin. sulfur. 1%.

12h 30m weitere Injektion von 0,045 g.

12h 45m die Katze schwankt und fällt um.

1h 00m die Sensibilität ist fast vollständig erloschen; die Katze scheint sehr betäubt; reagiert nicht auf eine vorgehaltene Maus, sie lässt sich am Schwanz in die Höhe heben.

Versuch abgebrochen; Tier erholt sich.

Versuche am Hund.

Versuch XVI.

Hund c. 8 Kl. schwer.

4h 50m Subkutane Injektion von 0,15 g Chelidonin. sulfur. 10%.

5h 00m krampfhaftes Zittern der Augenmuskulatur.

5h 55m noch nichts Weiteres bemerkbar.

Versuch abgebrochen.

Versuch XVII.

Hund, 13 Kl. schwer.

12h 5m — 12h 46m langsame Injektion von 0,2 g Chelidinin. sulfur. 1%_o und 10%_o.

12h 50m erscheint der Hund etwas narkotisiert, sehr unruhig, verwirrt, und von ängstlichen Vorstellungen geplagt. Die Sensibilität ist bedeutend herabgesetzt.

Versuch abgebrochen, Tier erholt sich später wieder.

Es ergibt sich aus diesen Beobachtungen, dass das Chelidinin eine narkotische Wirkung ausübt, die sich einerseits in einem lähmungsartigen Zustande, in Trübung des Sensoriums, in hochgradiger Herabsetzung der Sensibilität, andererseits in motorischen Reizerscheinungen, Muskelzuckungen und Krämpfen äussert. Der Zustand der mit Chelidinin behandelten Tiere gleicht in vieler Beziehung dem Verhalten bei der Morphinium-Vergiftung: Frösche werden zunächst träge, machen spontan keine Fluchtversuche, verlieren allmählich auch die Fähigkeit zum Sprung und zu coordinierten Bewegungen überhaupt, widerstreben auch weiterhin nicht mehr der Rückenlage und werden schliesslich ganz unempfindlich und scheinbar reaktionslos. Die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks bleibt dabei aber meist intakt oder wird doch nur wenig beeinträchtigt, obschon Reflexe auf periphere, chemische oder schwach mechanische Reizungen ausbleiben können; der Grund davon liegt, wie noch unten hervorgehoben werden soll, in einer durch das Chelidinin bewirkten Lähmung der peripheren sensibeln Nervenendigungen. In diesem

Stadium der Lähmung pflegt das Herz langsamer als normal, aber kräftig zu arbeiten, und wenn die Respiration noch nicht aufgehört hat, was nur bei sehr hochgradiger Vergiftung der Fall ist, können die Tiere sich vollkommen erholen. Die für Morphinwirkung charakteristische Steigerung der Reflexerregbarkeit resp. Tetanus fehlte bei der Chelidoninvergiftung des Frosches ganz. Dagegen liessen sich derartige Symptome: grosse Schreckhaftigkeit, Zuckungen und tetanische Krämpfe an Meerschweinchen beobachten. Auch beim Kaninchen trat nach intravenöser Injektion des Giftes vorübergehend Tetanus auf, wie ein später zu erwähnender Versuch lehrt. Bei einer Taube erfolgte auf Injektion von 0,05 g Chelidonin sulfur. 10% wiederholtes Erbrechen, sonst aber kein weiteres Symptom. Im übrigen zeigt sich die Wirkung des Chelidonins am Warmblüter zuerst in psychischen Störungen: auffälliger Stumpfsinn bei einer sonst lebhaften Katze, Unruhe, Ängstlichkeit, schreckhafter Blick, scheue, vorsichtig tastende Bewegungen beim Hunde. Dazu gesellt sich eine mehr oder weniger ausgesprochene Ataxie und auch Schwäche der Bewegungen: Der Gang der Tiere wird unsicher, schwankend, die Coordination ist gestört. Endlich fällt die hochgradige Herabsetzung der Schmerzempfindlichkeit auf, die in der Regel schon beginnt, bevor die Lähmung der motorischen Zentren ihren Höhepunkt erreicht hat: Die Tiere geraten zeitweise in den Zustand totaler Analgesie; ist die Sensibilität noch erhalten, so zeigt sie oft abnorm rasche Ermüdung bei wiederholtem Reiz, um nach längerer Ruhepause sich wieder zu erholen.

Im Bezug auf den Eintritt der Narkose erwies sich die 1% Lösung viel wirksamer als die 10%. Die Gaben, die eine bereits zu erkennende Wirkung hervorriefen, betragen beim Frosch zur Erzeugung einer leichten Narkose 0,0025 g. Eine deutliche Herabsetzung der Sensibilität trat erst nach subkutaner Applikation von 0,005 g ein. Ferner wurde beobachtet, dass die Tiere sich nach Gaben bis zu 0,01 g wieder erholten, jedoch auch oft nach 0,005 g zu Grunde gingen, oder im Erholungsfalle in den nächsten Tagen noch grosse Schläffheit zeigten.

Zu einer deutlichen Betäubung eines Meerschweinchens genügte erst eine subkutane Injektion von 0,04 g; doch auch nach 0,1 g erholten sich die Tiere fast stets. Bei der Katze führten erst 0,04 g pro Kilo (0,145 g) zu den bekannten Erscheinungen, beim Hunde im geringen Masse erst 0,2g = 0,015 g pro Kilo.

Lässt sich soweit die grosse Ähnlichkeit mit der Morphinumvergiftung nicht verkennen, so weicht davon die Wirkung des Chelidonin auf die peripheren Empfindungsnerven ab; wie schon kurz erwähnt können dieselben mehr oder weniger stark gelähmt werden. Taucht man das Bein eines Frosches in 5% Chelidoninlösung, so büsst dasselbe nach wenigen Minuten die Empfindlichkeit ein, — erst allmählich verbreitet sich dann die Analgesie auf den übrigen Körper. Wird bei einem vergifteten Frosch ein Bein durch Unterbindung vor dem Gift geschützt, so können von demselben aus auch in tiefster Narkose des Tieres Reflexe ausgelöst werden, während sonst die Hautempfindlichkeit ganz geschwunden ist. Sehr deutlich zeigt sich auch diese Wirkung des Chelidonins bei direkter Applikation einer 5% Lösung auf die Cornea

und Conjunktiva bulbi: Sowohl bei Fröschen, wie bei Meerschweinchen und Kaninchen werden diese Teile ganz oder nahezu ganz unempfindlich. Die Dauer dieses Zustands währt in der Regel nicht länger als 10—15 Minuten. Wegen der durch die saure Chelidoninlösung bedingten etwas schmerzhaften Reizung wurde von eingehenderen Versuchen am menschlichen Auge zunächst Abstand genommen.

Auf die Pupille hat das Chelidonin keinen Einfluss.

2. Wirkungen des Chelidonins auf die Kreislaufsorgane.

In den vorher angeführten Froschversuchen war die kräftige und sehr verlangsamte Herzaktion regelmässig aufgefallen; in der That ergab die genauere Untersuchung, dass das Chelidonin einen sehr energischen Einfluss auf das Froschherz ausübt.

Versuch XVIII.

Rana esculenta, in Rückenlage befestigt; Herz frei gelegt.

Zeit	Zahl der Kontraktionen p. Min.
1h 00m	78
1h 8m	60
1h 9m	58
1h 10m	60
1h 11m	Subkutane Injekt. von 0,02 g Chelidon. 5%.
1h 15m	14
1h 17m	10 Diastole lang.
1h 20m	6 Das Herz ist in der Diastole prall mit dunkelrotem Blut gefüllt.
	Es wird Atropin dazu gebracht.
1h 25m	2
	Versuch abgebrochen.

Versuch XIX.

Rana temporaria in Rückenlage befestigt;
Herz frei gelegt.

Zeit	Zahl der Contractionen per Minute
10h 54m — 10h 57m	60—63
10h 58m	Inj. von 0,02 g Chelid. sulf. 5% ₀ in den Bauch.
10h 59m	53
11h 3m	30
11h 6m	25
11h 8m	23
11h 10m	19
11h 12m	12
11h 24m	8
11h 27m	7
11h 30m	0
11h 31m	0

Das Herz kontrahiert sich noch auf elektrischen Reiz, kommt aber nicht mehr spontan in Bewegung.
Versuch abgebrochen.

Versuch XX.

Rana temporaria in Rückenlage befestigt;
Herz frei gelegt.

Zeit	Zahl der Contractionen per Minute
10h 11m	59
10h 16m	55
10h 17m	subkutane Inj. von 0,01 g Chelid. sulfur 5% ₀ .
10h 20m	16
10h 21m	11
10h 22m	8
10h 23m	7
10h 24m	4
10h 25m	0
10h 26m	0

Das Tier bewegt sich noch; es wird Atropin appliziert, ohne Erfolg.

10h 30m Das Tier bewegt sich noch auf mechanischen und chemischen Reiz. Nach längerer rhythmischer elektrischer Reizung des Herzens, das auf den Reiz reagiert, erfolgen wieder spontane Kontraktionen.

10h 35m	11
10h 37m	10
10h 50m	steht das Herz still, das Tier ist tot.

Versuch XXI.

Rana viridis in Rückenlage befestigt; Herz frei gelegt.

Zeit	Zahl der Kontraktionen per Minute
12h 7m	60
12h 12m	60
12h 16m	Inj. von 0.0075 g in den Rückenlymphsack.
12h 21m	30
12h 26m	22
12h 33m	20
12h 58m	14
1h 7m	0

Auf elektrischen Reiz kontrahiert sich das Herz; spontan nicht mehr.

Versuch abgebrochen.

Versuch XXII.

Rana temporaria auf dem Rücken befestigt;
Herz frei gelegt.

Zeit	Zahl der Kontraktionen per Minute
11h 20m	60
11h 22m	59
11h 24m	subkutane Injektion von 0,005 Chelidonin. sulfur. 5%.

Zeit	Zahl der Kontraktionen per Minute
11h 26m	49
11h 30m	37
11h 33m	32
11h 36m	30
11h 41m	31
11h 54m	26
12h 00m	20
12h 8m	19
12h 18m	10
12h 23m	8
12h 42m	6
12h 56m	7
1h 6m	8

Versuch abgebrochen.

Versuch XXIII.

Rana temporaria in Rückenlage befestigt;
Herz frei gelegt.

Zeit	Zahl der Kontraktionen per Minute
12h 50m — 52m	c. 60
12h 55m	Subkutane Injekt. von 0,0025 g Chelidonin. sulfur. 5 ‰.
12h 57m	16
1h 00m	12
1h 4m	8
1h 14m	12

Versuch abgebrochen.

Das Chelidonin wirkt also rasch und heftig auf das Herz des Frosches. Schon in einer Dosis von 0,0025 setzt es die Zahl der Kontraktionen bis auf wenige in der Minute herab und bringt in Gaben von 0,01—0,02 das Froschherz zum Stillstand und zum Tode. Der Modus des Ablaufs der Herzthätigkeiten war, wie schon in einem Versuche angedeutet

wurde, so, dass die Diastole immer länger wurde, das Herz immer praller mit dunklerem Blute gefüllt, bis es sich der Anhäufung durch eine kräftige Systole wieder entledigte. Da die Applikation von Atropin auf den Ablauf der Erscheinungen keinen Einfluss ausübte, andererseits das stillstehende Herz durch mechanische oder elektrische Reize des Herzmuskels in rhythmische Kontraktionen versetzt werden konnte, so dürfte es sich um eine durch das Chelidonium bewirkte Lähmung der automatischen Herznervenapparate handeln. Bei Warmblütern scheint es sich allerdings anders zu verhalten, wie die folgenden Versuche am Kaninchen und am Hunde lehren.

Versuch XXIV.

Graues Kaninchen, 2050 g schwer, in Rückenlage aufgebunden.

Rechts in die Arteria Carotis wird eine mit einem Kymographion verbundene Kanüle eingeführt. In die freigelegte linke vena jugularis wird eine Spritzenkanüle eingebracht. Der rechte n. vagus wird angeschlungen. Die Trachea ist unverehrt. Benutzt wurde Chelidonium. sulfur. 5 %.

Stunde	Minute	Blutdruck		Höchster Stand	Pulsfrequenz p. Min.	Höhe der Pulswelle	Bemerkungen
		Mittlerer	Niedrigster Stand				
		mmHg	mmHg	mmHg		mm	
12	50	139,5	133	146	234	c. 1	Die Höhe der Pulswelle ist 1 mm, abgesehen von respirat. Schwankungen.
12	51	97,5	57,5	137,5	201	c. 1	Inj. von 0,025 g in die vena ingul. crt. Der Blutdruck sinkt sofort und erreicht bald nach einigen Schwankungen den niedrigsten Stand.

Stunde	Minute	Mittlerer Blutdruck	Niedrigster Stand	Höchster Stand	Pulsfrequenz p. Min.	Höhe der Pulsweite	Bemerkungen
		mmHg	mmHg	mmHg		mm	
12	52	124,5	117	132	214	c. 2	Es treten fibrilläre Zuckungen und schwacher Tetanus auf.
12	55—56	128	120	136	196	c. 2	
12	57	99	66	132	204	5	Inj. wie oben 0,0025 g. Der Blutdruck sinkt sofort sehr stark.
12	58—59	132	119	143	187	10	Atropininjektion 0,005 g; die Gleichmässigkeit des Blutdrucks schwindet; respiratorische Schwankungen treten stark hervor.
1	00	138,7	127,5	150	150	10	
1	2	135	115	146	188	2—3	
1	6	123,5	107	140	183	1,5—5	Injektion von 0,005 g Atropin, die Pulsweite, die wieder auf 5 mm gewachsen war, sinkt sofort.
1	10 ¹ / ₂	96	61	131	157	6	Injekt. von 0,025 g Chelidoniin. Der Blutdruck sinkt sofort, um bald wieder zugleich mit der Höhe der Pulsweite anzusteigen.
1	12	122	118	126	205	2—3	Inj. von 0,005 Atropin. Pulsweite wird sofort kleiner; Pulsfrequenz wächst; respiratorische Schwankungen treten nicht auf.
1	14	79	62	96	180	¹ / ₂ —3	Inj. von 0,025 Chelidoniin. Wie früher Sinken des Blutdrucks; Pulswellenhöhe nimmt anfangs noch mehr ab; steigt dann wieder.
1	19	131,5	121	142	129	11	Bemerkenswerte respiratorische Schwankungen.
1	25	123	101	145	120	10—12	
1	26 ¹ / ₂	132	95	169	129	11—12	Rechts n. vagus durchschnitten mit Erfolg gereizt.
1	28 ¹ / ₂	124	110	136	186	1—5	Inj. v. 0,01 Atropin. Vagusreizung v. geringem Erfolg.
1	30	84,5	55	114	180	1—2	Inj. v. 0,025 Chelidoniin.
1	32	95,5	92	99	163	2—2,5	

Stunde	Minute	Mittlerer Blutdruck	Niedrigster Stand	Höchster Stand	Pulsfrequenz p. Min.	Höhe der Pulsweite	Bemerkungen
		mmHg	mmHg	mmHg		mm	
1	34	111	105	117	150	2,5—3	
1	36	123,5	121	138	160	3—4	
1	36½		193				Dem Tier wird Ammoniak unter die Nase gehalten, es reagiert lebhaft, schreit.
1	37	144	133	155	148	8—9	Auf Vagusreizung sinkt der Blutdruck auf 91 mm.
1	38	141,6	130	153	158	7—9	
1	38½	138	108	152	130	7—9	Dyspnoe; der Vagus wird mit Erfolg gereizt; der Blutdruck sinkt dabei auf 111.
1	40	138	109	157	120	7—9	
1	42	137,5	132	147	173	3—4	
1	43	111	95	127	107	1—9	Inj. v. 0,005 Atropin sulf. Starke respiratorische Schwankungen.
1	50	126	109	143	107	4—9	
1	53	85	80	90	114	4—9	

Versuch abgebrochen.

Aus diesem Versuche erhellt, dass das Chelidonin einen sehr eigentümlichen und bemerkenswerten Einfluss auf den Kreislauf des Kaninchens ausübt. Ohne dass der Blutdruck eine nennenswerte Änderung erlitt — abgesehen von dem plötzlichen Abfallen und raschen Wiederansteigen nach jeder Injektion in die vena jugularis — sank die Pulsfrequenz von 234 auf 150 und 120 in der Minute, also nahezu um die Hälfte, während die einzelnen Erhebungen der Pulsweite von 1—2 mm auf 10—12 mm Höhe anstiegen — eine Curvenform, wie man sie sonst ähnlich nur bei der Chloralvergiftung beobachtet; trotzdem kann eine Gefässerschließung nicht angenommen werden, da der Blutdruck konstant blieb, durch sensible Reize etc. aber leicht in die Höhe getrieben werden konnte. Gleichzeitig verminderten sich —

bei übrigens ruhiger Atmung — die respiratorischen Schwankungen des Blutdrucks.

Alle diese letztgenannten Veränderungen hob eine Atropininjektion bald wieder auf; die Pulsfrequenz stieg wieder, die respiratorischen Schwankungen kehrten meist verstärkt wieder; die Höhe der Puls- welle sank auf ihren früheren Bestand. Jedoch machte die Atropinwirkung nach einiger Zeit wieder der Chelidoninvergiftung Platz. Fast sofort geschah letzteres, wenn eine neue Chelidonininjektion appli- ziert wurde. Die elektrische Vagusreizung war während des ganzen Versuchs von Erfolg begleitet und wurde stets mit Sinken des Blutdrucks beant- wortet, doch war direkt nach der Atropininjektion die Reaktion sehr viel geringer. Bemerkenswert war das gegensätzliche Verhalten von Chelidonin und Atropin beim Kaninchenherzen, während etwas derartiges beim Froschherzen nicht zu konstatieren sonst aber grosse Ähnlichkeit in der Wirkung nicht zu verkennen war.

Versuch XXV.

Hund männlichen Geschlechts, 13 Kilo schwer.

Die linke vena jugularis wird zur Injektion frei- gelegt. In die rechte Arteria carotis wird eine mit Glaubersalzlösung gefüllte Kanüle gebracht, die mit einem Kymographion in Verbindung steht. Der linke nerv. vagus wird angeschlungen. Zur Injektion be- nutzt wird Chelidonin. sulfur in 1%, 5% und 10% Lösung.

Stunde	Minute	Mittlerer Blutdruck	Niedrigster Stand	Höchster Stand	Pulsfrequenz	Höhe der Pulsweite	Bemerkungen
		mmHg	mmHg	mmHg		mm	
12	00	75	71	79	164	1	Injekt. von 0,05 Chelidonin.
12	3	74	70	78	177	c. 1	
12	4	76,5	71	82	144	2	Injekt. von 0,05 Chelidonin.
12	7	78,5	72	85	162	2	
12	8	85	77	94	156	2,5	
12	15	78,5	72	85	150	3	Injekt. von 0,05 Chelidonin.
12	16—18	83	70	96	130	3	Injekt. von 0,05 Chelidonin.
12	25	82,5	70	95	156	2,5	
12	26 ¹ / ₂	87	77	97	150	3	
12	34	78,5	71	88	156	3	

Das Chelidonin blieb also in einer Dose bis 0,2 g auf das Hundeherz ohne besondere Wirkung. Zwar ging die Pulsfrequenz nach jeder Injektion etwas herunter, auch wurde die Pulsweite höher, jedoch lange nicht in dem Masse, wie beim Kaninchen; auch blieben die respiratorischen Schwankungen während des ganzen Versuchs ungeändert. Der Hund, ein sehr unempfindliches Tier, war nach dem Versuch von sonderbarem Wesen, etwas narkotisiert, gegen Stiche noch unempfindlicher als sonst.

Diese beiden Versuche über die Wirkung des Chelidonins auf den Kreislauf des Warmblüters genügen selbstverständlich nicht zu einem abschliessenden Urteil. Durch äussere Umstände war ich genötigt, die Fortsetzung dieser Versuche aufzugeben.

Auf die Funktionen der Drüsen und des Verdauungsapparates scheint Chelidonin ohne Einfluss zu sein; dagegen ist noch zu erwähnen die eigentümliche

12h 40m ist Steifheit in dem betreffenden Oberschenkel zu bemerken.

Versuch abgebrochen.

Versuch XXIX

Rana temporaria

12h 30m Subkutane Injektion von 0,01% Cholelithin in den Oberschenkel.

12h 51m der betreffende Oberschenkel ist steif und hart. Die elektrische Reizung ergiebt fast keinen Erfolg.

Versuch abgebrochen.

Der Froschlinsenmuskel wird wie aus diesen Versuchen hervorgeht durch Cholelithin sehr rasch getötet und zum Verfall zu nächst die elektrische Reizbarkeit und dann auch Hart und steif zu werden. Bei schwächerer Einwirkung des Giftes — oberflächliche Benetzung des Muskels — kann die Muskelsteifheit umhertreiben.

Um die Veränderung, welche der Muskel bei stattgehabter Gabe der mikroskopischen Färbung und Ausschluss des giftigen Substrates im Präparat einer Prüfung zu unterwerfen, trage ich Zetteln der Muskelfarbe in Zellen, Prüfung des Verhaltens der Warmblütermuskeln wurde durch Meeresschwämme in die Muskulatur einer Extremität von *L. schweizericus* in Ordnung gebracht. Am 10. Juni schon nach 6 Meilen war die betreffende Bein steif. Ein ausgeschnittenes Stückchen Muskeltheil ergab unter dem Mikroskop Prüfung und trug den Zetteln nach einigen Tagen bildet sich in der Muskulatur ein behandeltes Meeresschwamm und Kammern, deren Abdruck im Teil der Tiere ging zu Grunde.

Chelerythrin.

Das Chelerythrin, aus Chelidonium-Wurzel und -Kraut dargestellt, bildet ein weisses krystallinisches Pulver, dessen Lösungen in Alkohol, Aether oder Chloroform blau fluorescieren und durch Säuren unter Bildung der entsprechenden Salze orangeroth gefärbt werden.

Zu meinen Versuchen benutzte ich das salzsaure Salz. Der geringen zu Gebot stehenden Menge wegen war die Zahl der Versuche beschränkt.

A. Versuche an Fröschen.

Versuch. XXX.

Rana viridis.

5h 10m Subkutane Injektion von 0,0025 g Chelerythrinhydrochl. 1% unter die Rückenhaul.

5h 53m Frosch erscheint etwas kraftloser als sonst.

Nach c. 36 Stunden ist der Frosch sehr matt, bleibt auf dem Rücken liegen. Die Sensibilität ist erhalten.

Versuch abgebrochen. Tier getötet.

Versuch XXXI.

Rana viridis.

2h 45m Subkutane Injektion von 0,008 Chelerythrin 1% unter die Rückenhaul.

2h 49m Frosch bleibt auf den Rücken gelegt lange Zeit unbeweglich liegen.

2h 50m er erscheint somnolent und halb gelähmt.

Die Muskeln kontrahieren sich auf elektrischen Reiz; auf den Rücken geworfen bleibt das Tier bis zu neuen Reizungen bewegungslos.

Versuch abgebrochen.

Versuch XXXII.

12h 20m Subkutane Injektion von 0,01 g Chelerythrin 1% unter die Haut des Rückens und linken Oberschenkels.

12h 30m das Tier erscheint hinfällig, reagiert noch lebhaft auf chemischen Reiz.

12h 35m bleibt auf dem Rücken längere Zeit liegen. Die Atmung setzt zuweilen aus. Der Frosch kriecht am Boden.

12h 40m das linke Bein scheint vollständig gelähmt; es reagiert nicht mehr auf Reize. Atmung sistiert.

12h 45m das Herz kontrahiert sich noch 16 mal in der Minute; das gelähmte Bein erscheint vollständig steif in den Hüften.

Versuch abgebrochen; das Tier geht später zu Grunde.

Versuch XXXIII.

Rana temporaria. Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Kontraktionen per Minute
11h 10m — 14m	52—56
11h 15m Subk. Injekt. von 0,0025 Chelerythrin 1%.	
11h 19m	56 wenig voll
11h 21m	dt.
11h 30m	52; Diastole kurz, Atmung zuweilen sistiert
11h 46m	44
11h 48m	40
12h 13m	40
12h 30m	24

Versuch abgebrochen.

Versuch XXXIV.

Rana temporaria: Herz freigelegt.

10h 50m — 54m 52 Kontraktionen per Minute

10h 55m Subkutane Injektion von im Ganzen 0,01 g

Chelerythrinhydrochl. 1% in den rechten Ober- und linken Unterschenkel, und in die beiden oberen Extremitäten.

10h 59m die Muskulatur des linken Unterschenkels und zum Teil des rechten Oberschenkels ist starr; ebenso die an der Injektionsstelle der oberen Extremitäten.

11h 23m 23 Kontraktionen in der Minute. Die Systole dauert im Verhältniss zur Diastole länger. Die Kontraktionen sind wenig ergiebig. Das Herz nimmt während der Diastole nur mehr die Hälfte des frühern Umfangs ein. Das Tier atmet krampfhaft.

11h 10m Diastole sehr kurz, wenig ausgiebig. Sensibilität über den starren Muskeln stark herabgesetzt.

11h 15m die Herzkammern nehmen in der Diastole kein Blut mehr auf. Die vorher erwähnten starren Muskeln erscheinen nach Wegnahme der Haut orange-gelb gefärbt. Bei direkter Injektion in einen noch intakten Muskel wird derselbe ebenfalls hart und gelb.

12h 10m Atmet der Frosch noch, auch das Herz zuckt noch. Die Sensibilität auf chemische Reize ist noch erhalten.

12h 45m Reagiert der Frosch noch auf chemische Reize.

1h 5m das Tier bewegt sich noch.

3h 30m Tier ist tot; elektrische Reizbarkeit noch erhalten.

Versuch XXXV.

Rana temporaria. Herz freigelegt.

12h 15m — 19m 28—30 Kontraktionen in der Minute.

12h 20m Injektion von 0,01 g Chelerythrin 1% in eine grössere Arterie.

12h 22m die Dauer der Diastole hat abgenommen; Atmung meist sistiert.

12h 39m 20 Kontraktionen in der Minute, es kommt kein Blut mehr in die Ventrikel,

12h 45m 6 Kontraktionen in der Minute; untere sowie obere Extremitäten reagieren weder auf chemische noch mechanische Reize.

1h 5m das Herz kontrahiert sich nur auf mechanischen Reiz.

3h 30m Tier ist vollständig tot; keine elektrische Erregbarkeit mehr.

Versuche an Meerschweinchen.

Versuch XXXVI.

Meerschweinchen.

11h 53m Subkutane Injektion von 0,01 g Chelerythrinlösung 1%.

12h 23m Kaubewegungen des Tieres.

12h 28m schmerzhaftes Verziehen des Leibes; die Bewegungen sind langsam. Der hintere Teil des Körpers wird nur mühsam bewegt.

Häufiges Wimmern.

1h das Tier wimmert fortwährend und bewegt unbeholfen den Hinterleib.

4h 25m Tier sitzt ruhig und teilnahmslos da; erholt sich später vollständig.

Versuch abgebrochen.

Versuch XXXVII.

Meerschweinchen.

10h 45m subkutane Injektion von 0,02 g Chelerythrinlösung 1%.

11h 2m Injektion von 0,01 g.

4h Tier hat reichliche Darmentleerungen gehabt; zeigt sonst nichts Bemerkenswertes.

Geht später zu Grunde.

Versuch XXXVIII.

Meerschweinchen.

Injektion von 0,005 g Chelerythrinlösung in die Muskulatur einer hinteren Extremität.

Am andern Tag ist das betreffende Bein hart, geschwollen und steif und wird nachgezogen. Sonst ist das Tier munter. Geht jedoch später zu Grunde. Im Beine findet sich ein Abscess.

Versuch am Kaninchen.

Versuch XXXIX.

Kaninchen 1600 g schwer.

Schnitt in die Medianlinie des Halses. Rechte Arteria carotis und nervus vagus wird freigelegt. Carotis mit dem Kymographion in Verbindung gebracht. In die linke Vena iugularis wird eine Kanüle eingeführt zur Injektion der 1% Chelerythrinlösung.

Stunde	Minute	Mittlerer Blutdruck	Niedrigster Stand	Höchster Stand	Pulsfrequenz	Bemerkungen
4	00	90,5	87	94	228	Fast keine respiratorischen Schwankungen
4	1	94,5	91	98	208	
4	1 ²	114	76	142	203	Injektion von 0,002 g; nach geringem Sinken steigt der Blutdruck sehr stark, um dann gleich wieder zu sinken.
4	2 ²	95	94	96	230	
4	4	87	64	111	212	
4	3	113,5	91	136	212	Injektion von 0,004 g. Während der Injektion fällt der Blutdruck, steigt dann für kurze Zeit an.
4	5	83			223	
4	7	82,5	61	105	206	Injektion von 0,008 g. Sehr geringe Zunahme des Blutdruckes.
4	7 ²	74	57	91	190	Vagus mit Erfolg gereizt.

Stunde	Minute	Mittlerer Blutdruck	Niedrigster Stand	Höchster Stand	Pulsfrequenz	Bemerkungen
4	8—8	73	57	90	203	Injektion von 0,006 g Blutdruck sinkt. Keine spätere Zunahme.
4	15	85	84	86	220	Keine respiratorischen Schwankungen.
4	16	87,5	85	90	220	
4	17	70,5	49	92	208	Injektion von 0,01 g; hierbei der Blutdruck sehr unregelmässig.
4	18	76,5	58	95	221	Vagus einmal mit Erfolg gereizt. Es treten deutliche respiratorische Schwankungen auf.
4	19	86,5	82	89	230	Respiratorische Schwankungen fast nicht mehr sichtbar.
4	32	118,5	101	136	182	Blutdruck sehr unregelmässig.
4	33	110,5	104	117	217	Blutdruck gleichmässig mit sehr deutlichen Respirationschwankungen.
4	35	110,5	104	117	212	

Versuch abgebrochen.

Tier wird genäht und befindet sich am andern Tage wohl. In der Höhe der Pulswelle waren keine auffälligen Veränderungen bemerkbar gewesen.

Im Ganzen scheint nach diesen Versuchen die Vergiftung mit Chelerythrin wenig Charakteristisches zu haben. Auf das Zentralnervensystem wirkt es beim Frosch, wie schon *Schroff sen.* angab, allmählich paralyisierend; doch beschränkt sich die Lähmung anscheinend nur auf die motorische Zone; die Sensibilität bleibt an den Stellen, die nicht vom Gift direkt betroffen sind, erhalten. Nach einiger Zeit und nach grösseren Dosen wurde auch Respiration und Herz gelähmt, und daran gingen die Frösche zu Grunde. Beim Meerschweinchen wurde eine zentrale Beeinflussung überhaupt vermisst. Die unangenehmen Sensationen des Tieres, das anscheinend schmerzhaftes Verziehen des Leibes sind zweifellos auf die lokalen Beschwerden der Injektion zu be-

ziehen. Der spätere Tod der Tiere wurde wahrscheinlich durch die entstandenen Abscesse herbeigeführt. Auf das Froschherz wirkten Dosen von 0,0025 g wenig, doch konnten die beginnenden Symptome der Vergiftung, die nach stärkeren Gaben auftrat, konstatiert werden: die Diastole wurde kürzer, die ganze Herzaktion bestand zuletzt nur mehr in einem Zucken des zusammengeschrumpften Herzmuskels während der Systole. Wurde das Gift durch Injektion in ein Gefäß direkt und schneller mit dem Herzen in Berührung gebracht, so erfolgten die eben geschilderten Vorgänge viel schneller. Dies bestätigte die Vermutung, dass die Beeinflussung, wie sie am Froschherzen beobachtet wurde, nicht von den Nervenapparaten des Herzens ausgehe, sondern durch die gleich zu erwähnende Eigenschaft des Chelerythrin. Muskelprotoplasma zu töten, hervorgebracht werde: Chelerythrin wirkt lokal auf den Herzmuskel. Wurde es direkt in denselben injiziert, so wurde er wie jeder Skelettmuskel sofort steif und orange gelb.

Die deletäre Wirkung auf die Muskelsubstanz tritt sofort nach Applikation ein; das Gift wirkt in dieser Beziehung dem Chelidonin ähnlich; nur noch viel energischer: in einem Augenblick ist der betroffene Muskel hart und von gelbem Farbstoff durchtränkt. Diese homogene gelbe Färbung kann man auch unter dem Mikroskop wahrnehmen, neben Trübung und fettigem Zerfall der Muskelfibrillen.

Der Blutdruckversuch am Kaninchen unter dem Einfluss des Chelerythrins ergab wenig Bemerkenswertes: das Gift steigert vorübergehend etwas den Blutdruck, nachdem derselbe unmittelbar nach der Injektion zuerst gesunken war.

An Giftigkeit scheint das Chelerythrin dem Chelidonin annähernd gleich zu stehen, da es indessen nur in sehr kleiner Menge in *Chelidonium majus* vorhanden ist, so dürfte es an den Giftwirkungen desselben kaum einen wesentlichen Anteil haben.

III. Sanguinarin.

Das Sanguinarin bildet ähnlich wie das Chelerythrin ein weisses, in Alkohol, Äther, Chloroform mit blauer Fluorescenz lösliches Pulver, welches mit Säuren tief orangerothe Salze bildet. Es ist bereits eingangs erwähnt worden, dass seitens der Chemiker die beiden genannten Alkaloide bisher für identisch gehalten worden sind, während dagegen schon die ältern Beobachtungen der Pharmakologen ganz wesentliche Unterschiede erkennen liessen. Auch meine, mit reinem Sanguinarin. hydrochloricum angestellten Versuche weisen ein vom Chelerythrin durchaus verschiedenes Verhalten auf; sie bestätigen im wesentlichen die Angaben von *Schroff* und von *Smith*.

1. Allgemeine Vergiftungserscheinungen.

Versuche an Fröschen.

Versuch XL.

Rana temporaria.

4h 27m Subkutane Injektion von 0,0005 g Sanguinarin. hydrochlor. 1% in den Dorsallymphsack.

5h 8m der Frosch bleibt auf den Rücken geworfen liegen, ist adynamisch; Respiration angestrengt, krampfhaft.

5h 45m Frosch hat sich wieder aufgerichtet und anscheinend erholt.

Versuch abgebrochen.

Versuch XLI.

Rana viridis.

12h Subkutane Injektion von 0,003 g Sanguinarin. hydrochl. 1% in den Dorsallymphsack.

12h 8m Frosch fällt im Sprunge auf den Rücken. Die Atmung wird krampfhaft und aussetzend. Das Tier streckt sich mehrmals im Krampfe.

12h 12m sowohl auf chemische wie mechanische Reize erfolgen tonische Krämpfe, bei welchen die untern Extremitäten gestreckt, die obern gebeugt werden.

Bald darauf ist die Sensibilität in den untern Extremitäten herabgesetzt: auf Reiz mit Essigsäure und später auch auf mechanischen Insult wird zeitweise kein Krampf mehr ausgelöst.

12h 50m die ganze untere Extremität reagiert nicht mehr auf Reize, ausgenommen elektrische. Dagegen sind die obern Extremitäten und der Rumpf noch empfänglich. Atmung meist sistiert.

1h die untere Hälfte des Rumpfes ist gegen chemischen und mechanischen Reiz unempfindlich: die obere reagiert noch.

Versuch unterbrochen.

4 Uhr Frosch totenstarr.

Versuch XLII.

Rana temporaria.

12h 11m Subkutane Injektion von 0,008 g Sanguinarin. hydrochl. 1% unter die Rückenhaut.

12h 24m Frosch bleibt auf dem Rücken liegen.

12h 25m Reflexkrampf und Tetanus.

1h die Krämpfe sind noch vorhanden, doch schwächer.

Versuch abgebrochen.

Bei der Auslösung der Reflexkrämpfe zeigten sich bei diesen wie bei anderen Versuchen beim Frosch eigentümliche Verhältnisse. Bei Erschütterung des ganzen Körpers erfolgte jedesmal ein Streckkrampf, ebenso bei der Reizung gewisser Gebiete, so der planta pedis und des Ansatzes der oberen Extremität an den Rumpf, also nervenreicher Gegenden, während man z. B. Haut und Muskeln der unteren Extremitäten zerstechen konnte, ohne dass eine Reflexzuckung aufgetreten wäre. Die Atmung, die anfangs krampfhaft, stossweise und schnell erfolgt, findet später nur auf Reiz statt. Ferner konnte man nach öfterer Reflexkrämpfe auslösender Reizung einzelner Körperregionen eine Ermüdung derselben beobachten: die betreffenden Stellen lösten dann keine Krämpfe auf Reiz mehr aus, doch kehrte nach Schonung die Erregbarkeit wieder.

Versuche an Säugetieren.

Versuch XLIII.

Mittelgrosses Meerschweinchen.

5h 55m Subkutane Injektion von 0,06 g Sanguinar.
hydrochl. 3‰.

6h kaut das Tier und macht eigentümliche Bewegungen mit dem Kopf.

6h 5m Die Bewegungen werden stärker und erstrecken sich auch auf die vordere Extremität.

6h 6m Grosser Krampf; klonische Zuckungen der Kau-, Nacken- und Extremitäten-Muskulatur.

6h 7m Tier erholt sich wieder etwas, dann tritt ein neuer Anfall auf. Klonische Zuckungen halten

an, zuweilen treten anfallsweise Verstärkungen auf. Auch die Rumpfmuskulatur zuckt.

6h 11m Das Tier geht zu Grunde.

Versuch XLIV.

Meerschweinchen.

4h 75m Subkutane Injektion von 0,04 g Sanguinarin. hydrochl. 1%.

4h 20m Eigentümliche Kaubewegungen und Bewegungen der vordern Extremität.

4h 22m Sehr heftiger Krampf, besonders der Extremitäten, dem in kurzer Zeit noch zwei heftige Krämpfe folgen.

4h 25m Tier liegt heftig atmend da, die einzelnen Extremitäten zucken, zuweilen Tetanus. Die Zähne klappern hörbar zusammen, das Tier wimmert, Urin und Kot gehen ab, die Krämpfe wiederholen sich öfter; die ganze Körpermuskulatur zuckt; schliesslich sistiert die Atmung und das Tier geht zu Grunde.

Versuch XLV.

Mittelgrosses Meerschweinchen.

11h 48m Subkutane Injektion von 0,01 g Sanguinarin. hydrochlor. 2%.

10h 10m Speichelfluss.

12h 15m Harnentleerung; lebhaftes Kauen.

12h 25m Defäkation.

12h 28m Starker Tenesmus.

12h 34m Pressen und Entleerung.

12h 53m Injekt. von 0,01 g.

1h Lebhaftes Kauen, Pressen und Defäkation.

Versuch unterbrochen.

4h 25m Keine auffallende Veränderung. Tier erscheint krank, bewegt sich jedoch, hat sehr reich-

liche Darmentleerungen gehabt, presst und kaut zuweilen.

4h 30m Injektion von 0,008 g.

5h Weitere Injektion von 0,01 g.

5h 20m Auf anscheinende Zwangsbewegungen des Kopfes und der vordern Extremitäten folgt ein heftiger Krampf, besonders der Kinnbacken und Extremitäten.

4h 45m Die Krämpfe haben wieder aufgehört.

Das Tier erholt sich später vollständig.

Versuch XLVI.

Katze; 4117 g schwer.

4h 25m Subkutane Injektion von 0,09 g Sanguinarin. hydrochl. 2 $\frac{0}{10}$.

4h 30m Speichelt die Katze und macht auffallende Bewegungen mit der rechten vordern Extremität.

4h 40m Der Speichelfluss wird sehr stark; das Tier wimmert und lässt Harn; es erscheint sehr schreckhaft und von angsteinflössenden Vorstellungen geplagt, es schreit fortwährend.

5h 5m Bricht Tetanus aus, von welchem das Tier sich etwas wieder erholt; krampfhaftes Zittern des Kopfes besteht fort. Das Tier erhält eine Injektion von 1 g Chloralhydrat und geht kurz darauf im zweiten Tetanus zu Grunde; 5h 20m.

Versuch XLVII.

Katze; 3900 g schwer.

3h 55m Subkutane Injektion von 0,027 g Sanguinarin. hydrochl. 3 $\frac{0}{10}$.

4h 15m Speichelfluss, grosse Schreckhaftigkeit; öfteres Schreien des Tieres. Die Erscheinungen lassen wieder nach; das Tier erholt sich vollständig.

Versuch XLVIII.

Hund, 13 Kilo schwer.

12h 13m Subkutane Injektion von 0,02 g Sanguinarin. hydrochl. 3%.

Das Tier wird still und stöhnt zuweilen.

12h 42m Weitere Injektion von 0.01 g.

12h 45m Grosse Ängstlichkeit des Tieres; losgebunden läuft es ängstlich und geduckt umher, zittert stark und speichelt.

1h 7m Injektion von 0.008 g.

1h 10m Die Respiration ist sehr beschleunigt; Nase und Ohren sind heiss.

Versuch unterbrochen.

3h 50m Der Hund hat sich vollständig erholt.

Aus den an 4 Tierklassen: Frosch, Meerschweinchen, Katze und Hund gemachten Versuchen ergaben sich im Ganzen übereinstimmende Resultate. Sie lassen Sanguinarin als heftiges Gift erscheinen, dessen hauptsächlichlicher Angriffspunkt das nervöse Centralorgan ist.

Das auffälligste Vergiftungssymptom ist die vermehrte Reflexerregbarkeit, die bei stärkerer Vergiftung sich nach einiger Zeit bis zu klonischen und tetanischen Krämpfen steigert (Frosch, Meerschweinchen, Katze; beim Hund wurden nicht die genügenden Dosen angewandt). Die Krämpfe glichen durchaus den durch Strychnin erzeugten. Kleinere Dosen liessen beim Meerschweinchen, Katze und Hund eine deutliche Beeinflussung des Sensorium erkennen, die in angsterregenden Zwangsvorstellungen zu bestehen schien. Auch bei Fröschen dürfte die zunehmende Trägheit, Unfähigkeit zu spontanen coordinierten Bewegungen, Ertragen der Rückenlage auf Narkose des Gehirns hindeuten. Ausserdem wirkte das Gift

beim Meerschweinchen und der Katze auf bestimmte Gebiete der motorischen Zone und bewirkte Zwangsbewegungen, besonders des Kopfes und der vorderen Extremität. Ferner wurde beim Warmblüter regelmässig Speichelfluss, meist auch Kot- und Urinentleerung, dagegen nicht Erbrechen beobachtet. Die Atemfrequenz war stets anfangs erhöht und sistierte beim lethalen Ausgang plötzlich.

Um beim Frosch beginnende Vergiftungssymptome hervorzurufen genügte eine Dosis von 0,0005 g; Reflexkrämpfe bewirkten 0,002 g; beim Meerschweinchen waren 2—3 Centigramm, auf einmal injiziert, notwendig; doch konnten in Zwischenräumen grössere Dosen dem Tier beigebracht werden, ehe die Wirkung eintrat. Auch bei grossen Gaben vergingen bis zum Eintritt stärkerer Symptome stets 10 bis 15 Minuten. Da eine Katze nach 0,09 g sehr schnell zu Grunde ging, erscheint es mir nicht erklärlich, dass *A. von Kügelgen* einer Katze bis 0,2 g, also mehr als das doppelte, subkutan injizieren konnte und 6 Stunden später, ohne dass er dabei auffällige Erscheinungen notiert hätte, ihren Tod erst durch Strangulation bewirken musste. (Vgl. Diss. S. 17. Vers. VIII.)

2. Wirkungen des Sanguinarin auf das Rückenmark.

Wie erwähnt bilden die Reflexkrämpfe das auffälligste Symptom der Sanguinarinvergiftung. Dieselben gleichen sehr den Strychninkrämpfen, unterscheiden sich jedoch von denselben durch ihre kurze Dauer und raschen Uebergang in Lähmung. Zahlreiche Durchschneidungsversuche an Fröschen lehrten, dass wie beim Strychnin auch hier die Reflexapparate des Rückenmarks in ihrer ganzen Aus-

dehnung erregt werden; erst nach Durchtrennung des Rückenmarks an seinem Ende zwischen 5. und 6. Wirbel pflegten die Reflexe in den hintern Extremitäten aufzuhören. Als Beispiel sei nur folgender Versuch angeführt.

Versuch XLIX.

Rana temporaria; klein.

3h 50m Medulla oblongata und Rückenmark bis zum 6. Wirbel freigelegt. Das Tier zeigt vollkommen normales Verhalten.

4h 22m Injekt. von 0,004 g Sanguin. hydrochl. 8‰
in den Bauchlymphsack.

4h 45m Reflexerregbarkeit wenig erhöht.

4h 50m starke Reflexe.

4h 55m ReflEXTETANUS auf Berühren.

5h 04m Rückenmark am unteren Ende der Rautengrube durchschnitten. Die Reflexkrämpfe in den hintern Extremitäten dauern fort.

5h 7m Durchtrennung in der Höhe des 3. Wirbels: keine Änderung.

5h 8m Durchtrennung zwischen 4. und 5. Wirbel; desgleichen.

5h 10m Durchtrennung in der Mitte des 5. Wirbels: Die Reflexe sind noch vorhanden, aber sehr schwach; nach weiteren 5 Minuten kein Reflex mehr in den hinteren Extremitäten.

Es wurde jedoch nicht selten beobachtet, dass auf der Höhe der Vergiftung auch ein höherer, etwa zwischen 4. und 5. Wirbel oder noch weiter hinauf angelegter Schnitt die Reflexe in den Hinterbeinen zum Verschwinden brachte. Es schien daraus hervorzugehen, dass bei der Sanguinarinvergiftung die

untern Teile des Rückenmarks sehr rasch und demnächst aufsteigend auch der Rest desselben die anfangs hochgradig gesteigerte Reflexfunktion vollständig einbüsst; während Rumpf und vordere Extremitäten noch auf die leiseste Berührung mit heftigem Krampf reagieren, können dann die beiden Hinterbeine bereits ganz reflexlos sein. Auch wird an diesem Verhalten nichts geändert, wenn eins der Hinterbeine vor der Vergiftung aus der Cirkulation ausgeschaltet war: Beweis, dass es sich nur um centrale Störungen handelt.

Eine Bestätigung hiervon lieferten die folgenden Versuche, in denen die Wirkung des Sanguinarins mit der des Strychnins combinirt wurde.

Versuch L.

a.

Rana temporaria: Gehirn hinter den Augen abgestochen.

4h 12m Injektion von $\frac{1}{20}$ mg Strychnin. nitr.

4h 47 Reflexkrämpfe: Injektion von 0,005 g Sanguinar. hydrochl. 2%.

5h 10m Strychninerscheinungen geschwunden; Frosch anscheinend vollständig gelähmt; auch elektrische Erregbarkeit herabgesetzt. 28 Herzkontraktionen in der Minute.

b.

Rana temporaria; Gehirn hinter den Augen abgestochen.

4h 12m Injektion von $\frac{1}{20}$ mg Strychnin nitr.

4h 45m Reflexkrämpfe.

5h 10m fortdauernde Reflexkrämpfe.

6 Uhr Krämpfe sind schwächer geworden.

Versuch abgebrochen.

Versuch LI.

Rana temporaria.

5h 39m Injektion von $\left\{ \begin{array}{l} 1/20 \text{ mg Strychnin nitr. u. } 0,005 \\ \text{g Sanguinarhydrochl. } 2\% \end{array} \right.$

5h 43m Reflexkrämpfe, starker Tetanus.

6h sind die Reflexkrämpfe viel geringer.

6h 15m haben sie aufgehört.

Der gleichzeitig nur mit Strychnin vergiftete Controllfrosch zeigte erst 7 Minuten nach der Injektion Krämpfe, welche 6h 15m noch andauerten.

Es scheint demnach, dass sich die Wirkungen von Strychnin und Sanguinarin zunächst summieren, dass bei gleichzeitiger Applikation die Krämpfe schneller auftreten, aber dann sehr schnell durch die Sanguinarinlähmung aufgehoben werden.

3. Wirkung auf die Kreislaufsorgane.

Versuch LII.

Rana temporaria: Herz freigelegt.

Zeit	Zahl der Kontraktionen per Minute
11h 10m—11h 14m	40—48
11h 15m	Subkutane Injektion von 0,0025 g Sanguinarin. hydrochl 2%.
11h 17m	40; sehr voll.
11h 20m	40
11h 30m	40 Atmung schnell, stossweise.
11h 41m	32
11h 48m	32; sehr voll.
12h 13m	32
12h 30m	32

Versuch abgebrochen.

Versuch LIII.

Rana temporaria; klein; Herz blosgelegt; vagi präpariert.

Zeit	Contractionen per Minute
3h 30	44
3h 55	48 Injektion von 0,004 g Sanguinarin. hydr. 0,8% unter die Bauchhaut.
4h	43
4h 5m	42
4h 10m	38
4h 15m	30 diastolische Pausen auffällig lang.
4h 20m	27 beide Vagi durchtrennt.
4h 25m	26 kurzer ReflEXTETANUS.
4h 37m	23 wiederholter Tetanus; ein Tropfen 0,5% Atropin.
4h 40m	22
4h 50m	21
5h	18 Herzschläge matt.
5h 10m	16
5h 55m	12 Tetanus noch schwach vorhanden, Herzschläge sehr schwach.

Versuch abgebrochen.

Versuch LIV.

Rana temporaria; gross; Herz blosgelegt. Beide Vagi durchtrennt; Herzpulsationen sehr kräftig.

Pulsationen in 1 Minute

4h 43m	44 0,004 g Sang. hydr. unter die Haut des link. Unterschenkels injiziert.
4h 50m	44
5h 00m	44

Pulsationen in 1 Minute

5h 05m	41
5h 10m	42
5h 20m	41 Reflexe ganz wenig gesteigert.
5h 30m	39
5h 55m	38
6h 00m	40 schwache Steigerung der Reflexe; ein Tropfen Sanguinarinlösung 0,8% direkt auf das Herz gebracht.
6h 01m	24
6h 05m	18 Herzschlag voll und kräftig. Diastole stark verlängert.
6h 06m	18 etwas Atropin appliziert.
6h 07m	18 derselbe diastolische Charakter.
6h 10m	18 desgl.
6h 15m	20
6h 20m	24
6h 25m	29 Diastole kürzer,
6h 26m	ein Tröpfchen Sanguinarinlösung auf das Herz gebracht.
6h 27m	20 lange Diastole.
6h 30m	19 desgl.

Versuch abgebrochen.

Versuch LV.

Kaninchen 2350 g schwer. Schnitt in der Medianlinie des Halses. Links Carotis u. n. vagus; rechts vena iugularis freigelegt. Arteria carotis mit dem Kymographion verbunden. In die Vene wird eine Kanüle eingebracht zur Injektion der 2% Lösung von Sanguinarin. hydrochlor.

Stunde	Minute	Mittlerer	Niedrigster	Höchster	Pulsfrequenz	Bemerkungen
		Blutdruck	Stand	Stand		
		mmHg	mmHg	mmHg		
11	29	92	84	100	221	
11	30	92	68	116	214	Injektion von 0,02 g
11	31	95	85	116	222	heftige Dyspnoe
11	32	123	104	142	192	heftige Bewegungen
11	35	102	96	108	192	Injektion von 0,02 g
11	37	78,5	(48)	79	180	Tetanus 1 Minute lang; Re-
11	37 $\frac{1}{2}$	56	36	76	156	spiration stockt.
11	38					Der Blutdruck sinkt rapide auf
11	39 $\frac{1}{2}$					0, während das Herz bis zum
						Schluss noch schwach pulsiert.
						Die Höhe der Pulsweile bleibt
						während des ganzen Versuchs
						ungeändert.

Tier ist tot.

Aus den Froschversuchen ergibt sich, dass das Sanguinarin in verhältnismässig grossen Dosen, besonders energisch bei direkter Applikation auf das Herz, die Pulsfrequenz herabsetzt bis auf weniger als die Hälfte. Da auf diese Herzverlangsamung weder Vagusdurchschneidung noch Atropinisierung von merkbarem Einfluss sind, und die Pulsationen dabei sehr voll und kräftig bleiben, so kann es sich wohl nur um eine Einwirkung auf die motorischen Herzganglien handeln.

Der Blutdruckversuch am Kaninchen zeigt, dass Sanguinarin zuerst den Blutdruck erhöht und dann bei stärkeren Gaben herabsetzt; trotz Tetanus des Tieres und dem Aussetzen der Respiration sinkt er beständig bis zum Tode desselben. Auffällige Veränderungen in der Pulsfrequenz treten nicht hervor.

Die Pulswelle bleibt wie sie anfangs war, bis sie kurz vor dem Tode des Tieres verschwindet; die respiratorischen Schwankungen blieben ebenfalls bis zum letzten Tetanus bestehen.

4. Wirkung auf Muskeln und Nerven bei direkter Applikation von Sanguinarin.

Schon *Buchheim* und *Weyland* hatten Versuche über die Beeinflussung des Muskels durch Sanguinarin angestellt. Die folgenden sprechen ebenfalls für eine Beeinflussung des Muskelprotoplasmas.

Versuch LVI.

Rana viridis.

10h 25m Injektion von 0,0015 g Sang. hydr. in den rechten Oberschenkel.

10h 35m Herabsetzung der Empfindlichkeit in dem betreffenden Oberschenkel auf mechanische und elektrische Reize. Das Bein wird nachgeschleppt.

Am andern Tage hat sich der Frosch wieder erholt.

Versuch LVII.

Rana esculenta; mittelgross.

11h 40m Injektion von 0,002 g Sanguinarinhydrochl 0,8% unter die Haut des rechten Ober- und linken Unterschenkels.

11h 50m linker Unterschenkel vollständig insensibel für chemische, taktile und elektrische Reizung. Selbst Durchschneiden der Haut sowie auch des Wadenmuskels ruft keinen Reflex hervor; der Muskel kontrahiert sich bei Reizung mit starken Strömen minimal.

Der rechte Oberschenkel verhält sich ebenso.

Von jeder andern Stelle des Körpers, auch vom rechten Unterschenkel und besonders der *planta pedis* werden durch leise Berührung lebhaftere Reflexe ausgelöst, ein Beweis, dass auch der vom Gift betroffene Stamm des *n. ischiaticus* seine Erregbarkeit behalten hat, also nur die betreffenden Nervenendigungen gelähmt sind.

12h 10^m Jede Berührung mit Ausnahme der Innenseite des rechten Ober- und linken Unterschenkels ruft allgemeine Zuckungen hervor.

Linker Unterschenkel unerregbar, starr.

Versuch abgebrochen.

Doch ist die lokale Vergiftung der Muskeln nicht bedeutend; sie kann wenigstens bei mässigen Gaben des Giftes vorübergehen ohne Spuren zu hinterlassen. — Die mikroskopische Untersuchung ergab nichts Bemerkenswertes, ebenso wenig nach Injectionen in die Muskelsubstanz des Meerschweinchens: zuweilen entstanden Abscesse.

Aber nicht nur die Muskeln, sondern auch die Nerven, sowohl die motorischen wie die sensibeln, können durch Besspülung mit Sanguinarinlösung vorübergehend oder dauernd gelähmt werden, die Nervenstämme kommen indes dabei kaum in Betracht. Hängt man den *n. ischiaticus* eines Nervemuskelpräparats (Frosch) in 0,8% Sanguinarinlösung, so behält er über eine halbe Stunde seine Reizbarkeit und wird dann erst unerregbar. Besspült man dagegen einen Teil der Haut des Frosches mit Sanguinarinlösung, so tritt schon nach 10—20 Minuten Anästhesie ein, während bei Injection unter die Haut derselbe Erfolg bereits nach 5—10 Minuten konstatiert werden kann.

Endlich wurde beobachtet, dass Sanguinarin in $\frac{1}{2}$ —2% salzsaurer Lösung nach ca. 5 Minuten die Cornea unempfindlich macht. Die Unempfindlichkeit dauert ca. 20 Minuten. Die Instillation scheint zunächst schmerzhaft zu sein: das Auge wird stark injiziert, die Conjunctiva palpebrarum sehr empfindlich. Das Sanguinarin verhält sich demnach anscheinend wie eine Reihe anderer Körper, welche von *Liebreich* als *Anaesthetica dolorosa* bezeichnet worden sind. Die Versuche wurden beim Frosch, Meerschweinchen, Kaninchen und der Katze angestellt. Bei letzterer war die Schmerzhaftigkeit am grössten, die Analgesie am geringsten. Mydriasis und Myosis konnte niemals beobachtet werden.

Die Hauptwirkungen des Sanguinarins sind also nach den vorangegangenen Untersuchungen folgende:

1. Sanguinarin ist ein heftiges Nervengift; es wirkt auf das Rückenmark und das Gehirn, indem es die Erregbarkeit derselben in exzessiver Weise steigert; die Trübungen des Sensoriums, die Angstvorstellungen sind wahrscheinlich durch mit ungewohnter Schärfe auf das Tier wirkende Eindrücke bedingt; in diesen Beziehungen gleicht das Gift ausserordentlich dem Strychnin, welches ja ebenfalls ausser gesteigerter Reflexerregbarkeit eine besondere Schärfe für Wahrnehmungen des Auges und Ohres bewirkt. Ausserdem scheint Sanguinarin noch auf gewisse motorische Centren einen Reiz auszuüben, wodurch Zwangsbewegungen erzeugt werden.

Die Reflexsteigerung etc. macht bei stärkerer Vergiftung bald einer Lähmung Platz, die an den untern Extremitäten zu beginnen scheint und successive nach oben steigt. Muskeln und Nerven behalten

dabei zunächst ihre normale Erregbarkeit. Dagegen können letztere bei direkter Applikation des Giftes ebenfalls gelähmt werden.

2. Ferner übt Sanguinarin auf das Atemcentrum einen Reiz aus, um dasselbe dann ebenfalls zu lähmen.

3. Scheint Sanguinarin auch die glatte Muskulatur des Darmes zu erregen; es bewirkt Durchfälle (Meerschweinchen und Katze).¹⁾

4. Bewirkt Sanguinarin Speichelfluss (Meerschweinchen, Katze, Hund).

5. Die Herzaktion wird nur durch grosse Gaben des Giftes verlangsamt, wahrscheinlich durch Narkose der motorischen Herzganglien. Der Blutdruck steigt etwas nach geringen Gaben, wird aber durch grosse auf 0 herabgesetzt. Mit dem Chelerythrin zeigt Sanguinarin keine Ähnlichkeit der Wirkungen, höchstens könnte an die örtliche Einwirkung auf die Muskeln gedacht werden, aber auch diese dürfte nicht die gleiche sein. Demnach scheint die Identität der beiden Alkaloide mit Sicherheit ausgeschlossen.

¹⁾ Neuerdings wurde Sanguinarin 0,6 pr. dos. von *Desnos* als Abführmittel empfohlen. „Deutsche Medizinalzeitung 1886.“

Curriculum vitae.

Ich, Hermann Carl Ley, wurde am 30. Mai 1864 zu Saarbrücken, Regierungsbezirk Trier, als Sohn des Königl. Gymnasial-Oberlehrers Professor Dr. phil. Julius Ley und seiner Ehefrau Thekla,

geb. Wittich, geboren, evangelischer Confession. Von meinem 10. Jahre ab besuchte ich das Gymnasium zu Saarbrücken, welches ich Ostern 1884 mit dem Maturitätszeugnisse verliess, um in Berlin auf dem Königl. Friedrich-Wilhelms-Institut Medizin zu studieren. Ostern 1885 trat ich dort aus und setzte meine Studien in Marburg fort, wo ich Herbst 1886 das Tentamen physicum und am 19. März 1889 das Staatsexamen bestand. Einige Tage darauf absolvierte ich das Examen rigorosum. Im Sommer 1889 praktizierte ich teils in Homberg in Hessen, teils war ich mit der Ausarbeitung meiner Inaugural-Dissertation beschäftigt. Am 10. August trat ich als einjährig-freiwilliger Arzt beim Hessischen Leibgarde-Regiment Nr. 115 ein, und wurde am 23. September zum Königl. Unterarzt ernannt und zur Vernehmung der vakanten Assistenzarztstelle im 1. Bataillon 2. Nassauischen Infanterie-Regiments Nr. 88 nach Mainz versetzt, und daselbst am 25. Januar 1890 als Assistenzarzt im Brandenburgischen Fuss-Art.-Rgt. (G. F. Z.) Nr. 3 ernannt.

Als Lehrer verehere ich in Berlin die Professoren: *Dilthei, Hartmann, v. Helmholtz, Hofmann, Waldeyer.*

In Marburg die Professoren und Docenten: *Ahlfeld, Braun, Cramer, Frerichs, Gasser, Greeff, von Heusinger, Hüter, Külz, Lieberkühn †, Mannkopff, Marchand, Melde, H. Meyer, W. Roser †, K. Roser, Rubner, Rumpff, Wigand †, Zincke.*

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. H. Meyer sowohl für die Anregung zu vorliegender Arbeit, als auch für die Unterstützung bei derselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

14972

