



Beschaffenheit und Wirkung
des
Hyaenanchin.

—•••••—
Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades

eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität
zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Arthur Baron Engelhardt.



Ordentliche Opponenten:

Dr. V. Schmidt. — Prof. Dr. Kobert. — Prof. Dr. Dragendorff.



Dorpat.

Schnakenburg's Buchdruckerei.

1891.

Gedruckt mit Genehmigung der Medicinischen Facultät.

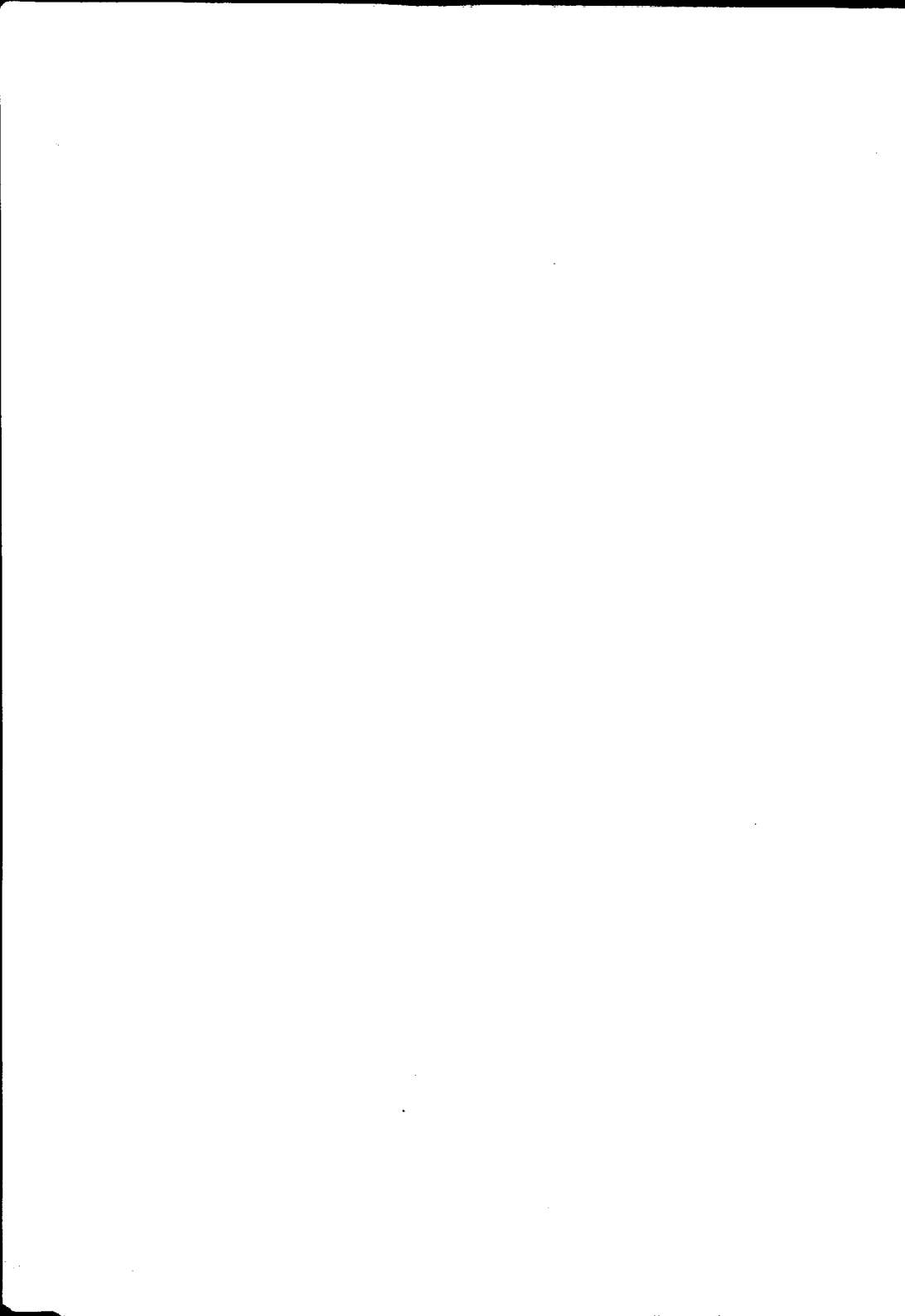
Referent: Professor Dr. R. K o b e r t.

Dorpat, den 8. Mai 1891.

No. 227.

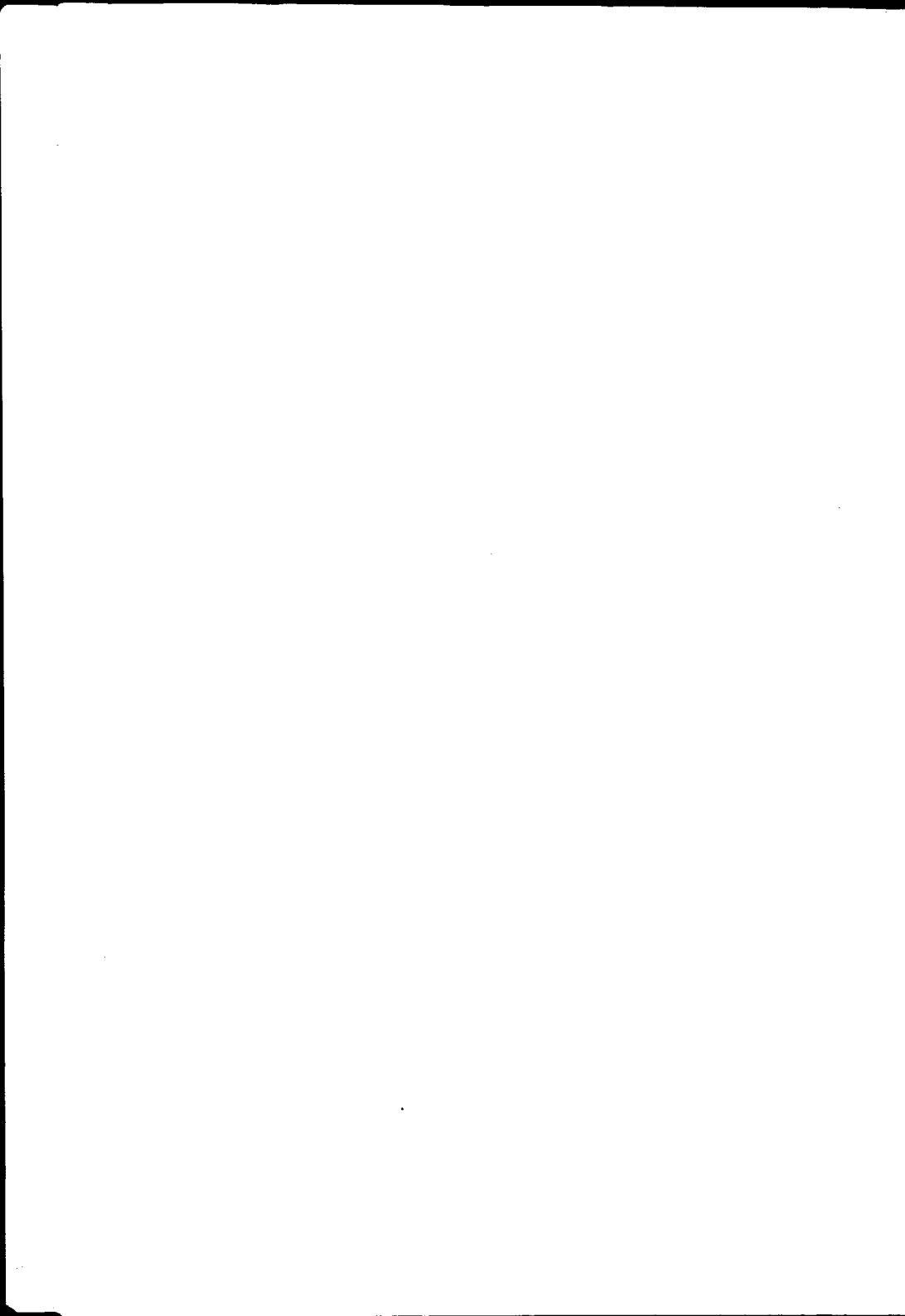
Decan: **Dragendorff.**

MEINEN ELTERN.



Allen meinen hochverehrten akademischen Lehrern statue ich hiermit meinen aufrichtigen Dank ab.

Ganz besonders bitte ich Herrn Prof. K o b e r t für die mir vielfach zu Theil gewordene Belehrung und Liebenswürdigkeit meinen tiefgefühlten Dank entgegennehmen zu wollen.



Einleitung.

Im Jahre 1858 erschien im Archiv der Pharmacie¹⁾ eine Arbeit von Henkel über die chemischen Bestandtheile der Früchte von *Hyaenanche globosa* Lamb. Die chemische Analyse dieser Pflanze bietet insofern ein medicinisches Interesse dar, als in den Früchten derselben ein stark giftig wirkender Körper enthalten ist. Henkel hat sich denn auch nicht nur mit der Darstellung des toxischen Princips begnügt, sondern auch die Wirkung desselben auf den lebenden thierischen Organismus untersucht. Seine Angaben blieben in Geltung, da andere Autoren sich mit der Frage nicht befassten. Es liegt nun aber auf der Hand, dass die Arbeit Henkels als abschliessende auf diesem Gebiet nicht angesehen werden kann. Er stellt den giftigen Körper angeblich rein aus den Fruchtschalen von *Hyaenanche globosa* Lamb. dar, erwähnt aber nicht, dass derselbe auch ein Bestandtheil der Samen ist.

1) Archiv der Pharmacie. Zweite Reihe LXXXXIV. Band. Der ganzen Folge CXXXXIV. Band. Herausgegeben von Bley. Hannover 1858, pag. 16: Beiträge zur Kenntniss der chemischen Bestandtheile der Früchte von *Hyaenanche globosa* Lamb., Euphorbiaceae von Dr. J. B. Henkel in Würzburg.

Die Reinheit seiner Substanz wird ferner nicht durch ihre Eigenschaften verbürgt; sie ist nämlich amorph und gefärbt. Endlich hat Henkel zwar das allgemeine Vergiftungsbild studirt, aber weder das Verhalten der einzelnen Organe, noch die Wege auf welchen das Gift den Organismus verlässt, festgestellt. Es scheint somit in der That eine Lücke in der Kenntniss der wirksamen Substanz der Früchte von *Hyaenanche globosa* Lamb. zu bestehen, welche auszufüllen mir Prof. Kobert umso mehr vorschlug, als er das Vorhandensein einer zweiten toxischen Substanz anzunehmen Grund hatte. Es ist dies eine dem Ricin ähnliche Phytalbumose, welche sich mit 10% Kochsalzlösung wohl aus den feingepulverten Fruchtschalen, nicht aber aus den Samen von *Hyaenanche globosa* Lamb. ausziehen lässt. Ihre Wirkung auf defibrinirtes Blut stimmt mit der des Ricin überein¹⁾. Beide rufen in defibrinirtem Blute Gerinnung hervor, bei beiden lässt das Serum von der Gerinnungsmasse farblos und klar abfiltriren. Ich habe jedoch von der weiteren Untersuchung dieser Frage Abstand genommen, weil der fragliche Eiweisskörper sich nur in so geringen Mengen in der Kochsalzlösung löste, dass er weder bei intravenöser Application deutlich erkennbare Vergiftungserscheinungen hervorrief, noch mit Ferrocyankalium und Essigsäure sich ausfällen liess.

1) Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat. Herausgegeben von Prof. R. Kobert. Stuttgart 1889: Ueber Ricin von Hermann Stillmark mit Zusätzen des Herausgebers, pag. 88.

Botanisches.

Ein wenig bekanntes Glied der weit verbreiteten Familie der Euphorbiaceen und der Unterabtheilung der Ricineen, hat Hyacnanche globosa Lamb. dank ihrer Giftigkeit die Aufmerksamkeit der Botaniker auf sich gelenkt. Sie ist ein im Süden Afrikas einheimischer Strauch mit wirtelförmigen, länglichen und lederartigen Blättern, dessen Blüthen achselständige Doldenstrauben bilden. Die Früchte zum Vergiften der Hyänen benutzt, gaben der Pflanze ihren Namen (*βαναγγύρον*). Sie sind rundlich, von einem Pol zum anderen etwas zusammengedrückt und in derselben Richtung mit 6—8 Furchen versehen. Die Farbe ist eine schmutzig-bräunliche, die Oberfläche runzlich. Die Fruchtschalen lassen makroskopisch zwei Schichten erkennen. Zuoberst als Pericarpium eine dünnere, spröde, schwammige darunter eine holzige, zähe, dickere Schicht — das Endokarpium. Nach H e n k e l ist die erstere hauptsächlich der Sitz des giftigen Stoffes. Im Inneren sind die Früchte durch 4 dünne vom Endokarp ausgehende Scheidewände in ebensoviele Kammern abgetheilt, welche eine wechselnde Anzahl von Samen beherbergen. Durchschnittlich kommen auf eine Frucht 6 Samen. Die letzteren sind läng-

lich rund, etwas abgeplattet und an einem Pol ein wenig zugespitzt. Ihre Farbe ist entsprechend der Samenhülle dunkelrothbraun, ihre Oberfläche glatt und glänzend. Ihr Inneres wird vom fleischigen, weissen Endosperm eingenommen, welches den grüingefärbten, grossen Embryo umschliesst. Im trockenen Zustande machen die Samen durchschnittlich 28% vom Gewicht der gesammten Frucht aus.

Darstellung und Beschaffenheit des Hyaenanchin.

Henkel hat in seiner oben citirten Arbeit eine sehr eingehende Untersuchung aller in den Früchten von *Hyaenanche globosa* Lamb. enthaltenen Stoffe angestellt. Nach ihm bestehen die Fruchtschalen aus:

Wasser	9,400%
Organischer Substanz.	85,240%
Anorganischer Substanz.	5,360%.

Unter den anorganischen Substanzen finden sich Gyps, Kalk, Kali und Chlor. Die organischen sind vertreten durch:

Chlorophyll im Betrage von	2,52%
Gerbsäure	9,64%
Harz	5,64%
Stärke, Gummi, Zucker	15,15%
Holzfasern	36,00%
Firnissartige in Wasser und Weingeist lösliche Substanz	3,90%
Oxalsäure, Aepfelsäure, durch concentrirte Salz- säure und Kalilauge ausziehbare Körper.	—

Die oben erwähnte firnissartige Substanz ist, wie Henkel angiebt, von äusserst bitterem Geschmack und kann als Lösungsmittel in einer anderen als der angedeuteten Form erhalten werden. Sie ist ohne Reaction auf Pflanzenfarben und verbrennt auf Platinblech vollständig ohne Aschenrückstand. Da ferner physiologische Versuche die grosse Giftigkeit derselben darthun, so besteht nach Henkel kein Zweifel, dass es sich hier um den reinen, in den Fruchtschalen enthaltenen giftigen Körper handelt (pag. 29 und 30). Im Nachtrag bringt Henkel noch eine Untersuchung der Samen (pag. 36 und 37). Dieselben enthielten 10,7% anorganischer Substanz und lieferten mit Aether erschöpft 41,056% eines fetten, grüngelben Oeles von erst fadem, dann intensiv bitterem, kratzendem Geschmack. Durch schütteln mit kaltem Alkohol wurde das Oel mildschmeckend und nahm eine weingelbe Farbe an. Die ihres Oeles beraubten Samen gaben an heissen Alkohol noch 24,131% Harz ab.

Ich bin nur nicht in der Lage, alle von Henkel gemachten Angaben controlliren zu können. Die qualitative und quantitative Analyse aller in den Aufbau der Früchte von *Hyaenanche globosa* Lamb. eingehenden Stoffe liegt mir als Mediciner fern. Mir kam es wesentlich nur auf die wirksamen an und diese werden mit Ausnahme der nur spurenweise vorhandenen, dem Ricin ähnliche Phytalbumose einzig und allein durch das Hyaenanchin repräsentirt. Der Name Hyaenanchin stammt nicht von Henkel her, es ist mir unbekannt wer ihn zuerst gebrauchte. Jedenfalls ist er in den neuesten Lehrbücher der Chemie so z. B. in dem ausführlichen Lehrbuche der pharmaceutischen Chemie

von Dr. Ernst Schmidt (zweite Auflage, zweiter Band pag. 1340) unter der Gruppe der Bitterstoffe angeführt. Nach Henkel stellt man nun das Hyaenanchin folgendermassen dar (pag. 30): „Man bereitet sich ein wässriges Decoct des Pulvers der Fruchtschalen durch so oft auf einander folgende Extraction mit neuen Mengen destillirten Wassers, bis das Decoct nicht mehr braun gefärbt erscheint, colirt alle Auszüge durch Leinwand und vereinigt dieselben. Nach dem Erkalten fällt man mit einer klaren Lösung von Bleizucker im Ueberschuss, filtrirt und leitet durch das kaum gelblich gefärbte Filtrat einen Strom gewaschenen Schwefelwasserstoffgases bis zur Entfernung alles Bleies. Die Flüssigkeit wird durch das niederfallende Schwefelblei noch vollständig entfärbt; sie riecht dann nach Essigsäure und Schwefelwasserstoff und besitzt einen zunächst sauren, hierauf aber äusserst bitteren und kratzenden Geschmack. Man dampft nun auf dem Wasserbade zur Trockene ein, wobei allmählig wieder eine braune Färbung auftritt. Der gelbbraune Rückstand enthält nun: Gummi, Zucker, den bitteren Stoff und einen Theil der äpfelsauren Salze und ist schon äusserst giftig; nimmt man ihn wieder in Wasser, worin er sich leicht und vollständig löst, auf und versetzt die Lösung mit starkem Alkohol, so entsteht ein reichlicher flockiger Niederschlag von Gummi und äpfelsaurem Salze. Man filtrirt hiervon ab und setzt dem Filtrat Aether zu, worauf sich nach 24 Stunden der Zucker in Form einer syrupösen Masse abscheidet. Die überstehende Flüssigkeit liefert dann nach dem Verdunsten in einer Porcellanschale den fraglichen bitteren Stoff in Form eines firnissartigen Ueberzuges; derselbe ist dann kaum mehr

gelblich gefärbt, löst sich leicht wieder in Wasser, besitzt einen immens bitteren Geschmack und wirkt in sehr kleinen Gaben giftig und tödtlich.“ Henkel betont nun zwar (pag. 31), dass in dem so dargestellten Körper sich noch kleine Antheile von Essigsäure und ätherischem scharf riechendem Oel nachweisen liessen, doch gewinne der Stoff auch nach völliger Befreiung von dieser Beimengung keine andere Gestalt. Diese Darstellung ist in der That eine mustergültige und es lässt sich ihr nur wenig hinzufügen. So möchte ich darauf hinweisen, dass es an Stelle des neutralen essigsäuren Bleies vortheilhafter ist mit Bleiessig zu fällen und dass dieser Niederschlag wie alle anderen mit Alkohol gehörig auszuwaschen ist. Ganz besonders reisst aber das niederfallende Schwefelblei viel von dem Bittersstoff nieder und muss daher am besten mit absolutem Alkohol ausgekocht werden. Der Verdampfungsrückstand der vom Schwefelblei abfiltrirten Flüssigkeit soll ferner in möglichst concentrirter wässriger Lösung mit viel absolutem Alkohol ausgefällt werden, zur Ausfällung des Zuckers aus der alkoholischen Lösung wiederum viel Aether benutzt werden.

Ich habe mich anfangs mit der Henkel'schen Darstellung des Hyaenanchin nicht befreunden können. Es ist ja klar, dass sich rein theoretisch viel weniger umständliche Methoden denken lassen. Vor allem erschien es mir unwahrscheinlich, dass sich nicht Reagentien finden lassen sollten, welche mit dem Bittersstoff selbst unlösliche Verbindungen bildend, als Fällungsmittel hätten dienen können. Diese Hoffnung erwies sich indessen als trügerisch. Das Hyaenanchin ist in der That ein Körper von so ausgesprochener chemischer



Individualität, dass er zwar wohl sich zersetzen lässt, nicht aber mit anderen eine Verbindung eingeht. Als dann suchte ich denselben an frische Thierkohle zu binden, um ihn später aus dieser durch Auskochen mit absolutem Alkohol möglichst rein zu extrahiren. Ich stellte mir vor, dass die Kohle im Wesentlichen nur den Bitterstoff und Farbstoff aufnehme und dass vermöge der geringen Löslichkeit des letzteren in absolutem Alkohol sich der Bitterstoff mithin ziemlich rein gewinnen lassen müsse. Ich war in der Wahl dieser Methode nicht glücklicher als vorhin. Die thierische Kohle hält den Bitterstoff so stark zurück, dass ich zur vollständigen Extraction Mengen von absolutem Alkohol anwenden musste, welche hinreichten, den gesammten von der Kohle absorbirten Farbstoff in Lösung zu bringen. Das wäre nun nicht einmal so schlimm, es erwies sich aber, dass in der Alkoholauskochung ausserdem noch Harz, Zucker, Salze, kurz eine so grosse Menge von Verunreinigungen übergegangen war, dass an den Versuch einer Krystallisation des Bitterstoffes gar nicht gedacht werden konnte. Endlich versuchte ich das Hyaenanchin direkt aus den feingepulverten Fruchtschalen mit Aether auszuschütteln. Ich erhielt so allerdings ein nur wenig verunreinigtes Präparat, die in Aether ungelöste Substanz enthielt aber trotz energischen, mehrmaligen Schüttelns bei weitem mehr Hyaenanchin als die ätherische Lösung. Das nach der H e n k e l'schen Methode dargestellte Präparat ist nun ziemlich rein, bedeutend reiner als die Aetherausschüttelung der Fruchtschalen und zudem enthält es so viel von der wirksamen Substanz, als sich überhaupt aus der Droge gewinnen lässt. H e n k e l bleibt nun hierbei

stehen und erklärt sein Präparat für rein, da er es aus keinem Lösungsmittel in anderer als amorpher Gestalt erhalten konnte. Dieser letztere Umstand ist wohl darauf zurückzuführen, dass H e n k e l bei seiner Darstellung nicht sorgfältig genug zu Werk gegangen ist. Die Fällung von Gummi und Salzen mit absolutem Alkohol geschieht leicht in nicht ausreichender Weise, ganz besonders wichtig ist es aber, die gesammte Menge des Zuckers zur Ausscheidung zu bringen. Thut man das, so lässt sich das Hyaenanchin leicht in krystallinischer Form abscheiden. Man verfährt zu dem Behufe am besten so, dass man die nach H e n k e l dargestellte Substanz in wenig heissem, absoluten Alkohol löst und dann in die Kälte stellt. Schon nach einigen Stunden zeigt sich am Boden des Gefässes ein weisses, mehlartiges Pulver, welches sich unterm Mikroskop als homogene, farblose Krystallmasse darstellt. Indem man die darüber stehende, den Farbstoff in Lösung haltende Flüssigkeit vorsichtig abgiesst, den weissen Bodensatz nochmals in heissem, absoluten Alkohol löst und umkrystallisirt, gewinnt man den Bitterstoff in vollkommen reiner Form. Die Ausbeute an Krystallen ist mit dieser ersten Portion indessen durchaus nicht erschöpft; die Mutterlauge scheidet dieselben auch weiterhin noch aus. Die Krystalle sind von verschiedener Grösse und erinnern in ihrer Form lebhaft an die C h a r c o t'schen, nur bilden sie nicht wie diese spitze Doppelpyramiden, sondern schmale Spindeln, an denen die Längsaxe, die Queraxe etwa um das 8-fache übertrifft. Oft lagern sich zwei Krystalle mit ihren Längsaxen senkrecht zu einander ein Kreuz nachahmend, oder es bilden drei, mit ihren Längsaxen sich unter spitzem Winkel treffend,

eine Sternform. Auch complicirtere Formen kommen vor. Es kann sich ereignen, dass ein aus zwei Spindeln gebildetes Kreuz an der Stelle wo die Spindeln sich schneiden, deutlich die Zeichnung eines X wahrnehmen lässt, welches die vier Flächenwinkel des Kreuzes mit einander verbindet, oder dass drei Spindeln neben einander gelagert in der Mitte ihrer Länge verschmolzen sind, während die Spitze mit einander divergiren. Alle diese Formen lassen sich indessen zwanglos auf die Grundform zurückführen. Diese Krystalle verbrennen, wie auch Henkel dies für seine Substanz angiebt, auf Platinblech ohne zu schmelzen vollständig, reagiren neutral, sind intensiv bitter und wirken in einer Dose von 3 Mgrm. pro Kilo bei Katzen tödtlich. Sie zersetzen sich ferner durch Kochen mit Alkalien und Säuren, spalten aber im letzteren Falle keinen Zucker ab. Das Hyaenanchin ist also weder Glycosid, noch Alkaloid, noch Säure, sondern ein, trotz seiner Giftigkeit, indifferenten Bitterstoff.

Henkel berechnet den Procentgehalt der Fruchtschalen an dem wirksamen Bitterstoff auf 3,9%. Ich bin zur Ueberzeugung gekommen, dass derselbe 3,0 beträgt, muss aber Henkel die Berechtigung seine Zahl aufzustellen durchaus absprechen. Wenn man nämlich auf rein chemischem Wege, durch Eliminirung aller anderen in den Fruchtschalen vorhandenen Stoffe vorgeht, so stellt sich diese Zahl für das Hyaenanchin ganz erheblich geringer als die von mir erwähnte. Es lassen sich trotz sorgfältiger Behandlung grosse Verluste an Hyaenanchin bei den verschiedenen chemischen Manipulationen garnicht vermeiden, bei jeder Fällung findet sich dasselbe sowohl im Niederschlag als

im Filtrat. Ich habe daher den Gehalt der Fruchtschalen an Hyaenanchin annähernd aus meinen pharmakologischen Versuchen abgeschätzt, indem ich die Maximaldase derselben mit der der reinen Substanz verglich. Es erwies sich nämlich, dass 0,1 Fruchtschalen so wirkten wie 0,003 reine Substanz, dass mithin 100,0 Fruchtschalen 3,0 reine Substanz enthalten. Wenn nun Henkel den Procentgehalt chemisch berechnet und eine so hohe Zahl erhält, trotzdem er sich vor Verlusten nicht in dem Maasse schützte wie ich, so spricht das nur dafür, dass seine Substanz ganz erheblich unrein gewesen sein muss. Henkel hat, wie schon erwähnt, auch die Samen einer Untersuchung unterzogen. Er vermochte mit Aether 41,056% eines fetten, grün-gelben Oeles von erst fadem, dann intensiv bitterem, kratzendem Geschmack zu extrahiren. Der Gedanke, dass es sich hier ebenfalls um den in den Fruchtschalen enthaltenen Bitterstoff handele, lag da doch sehr nahe. Henkel spricht nicht einmal eine derartige Vermuthung aus; und doch ist der Nachweis für das Vorhandensein des Hyaenanchin in den Samen leicht zu erbringen. Ein Decoct von 1,0 Samen wirkt unter typischen Erscheinungen tödtlich auf Katzen mittleren Gewichts und die zur Darstellung des giftigen Bitterstoffes aus den Fruchtschalen angewandte Methode liefert auch hier einen krystallinischen Körper, an dessen Identität mit Hyaenanchin garnicht zu zweifeln ist. Natürlich müssen die Samen dazu zuerst ihres Oeles beraubt werden und dies geschieht am besten mittelst Petroleumäther, da dieser nur wenig von der wirksamen Substanz löst. Man gewinnt durch Erschöpfen von 30,0 der zerstoßenen Samen mit Petroleumäther und Ver-

dampfen des letzteren 8 Ccm. eines klaren gelben Oeles, welches ein specifisches Gewicht von 0,905 besitzt, d. h. also 24,13%. Es stellen ferner 0,4 Samen die Maximaldosis pro Kilo Katze dar; demnach enthalten dieselben 0,75% der reinen wirksamen Substanz. Was die Löslichkeit des Hyaenanchin in Wasser und Alkohol anbetrifft, so kann ich Henkel seine Angaben nur bestätigen. Dasselbe ist in Wasser und Alkohol leicht löslich; seine Löslichkeit nimmt mit absteigender Reihenfolge folgender Lösungsmittel ab: Alkohol, Wasser, Aether, fette Oele, Benzol, Petroleumäther. Sehr leicht löst es sich in heissem Alkohol. Von Reagentien, welche erfolglos angewandt wurden, nenne ich; Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Quecksilberjodidjodkalium, Gerbsäure und Goldchlorid.

Zum Schluss dieses Capitels möchte ich mein Bedauern darüber ausdrücken, dass es mir versagt war Elementaranalyse und Moleculargrößenbestimmung für das Hyaenanchin beizubringen. Mein Material reichte dazu nicht aus. Das aus der Görlitzer chemischen Fabrik von Th. Schuchardt bezogene Präparat, welches den Namen Hyaenanchin trägt, erwies sich als ganz unwirksam. 0,1 desselben brachte an Katzen keine Vergiftungserscheinungen hervor. Auf Protest Prof. K o b e r t's wurde von derselben Firma ein neues resp. eine neue Sendung des alten Präparates gesandt, welches ebenso unwirksam war als das erste.

Wirkung des Hyaenanchin.

Dem Namen Hyaenanchin liegt offenbar die Idee zu Grunde, dass das Gift Hyaenen gleichsam erwürge. In der That bemerkt man gleich zu Beginn der Vergiftung eine plötzliche und bedeutende Steigerung der Athemfrequenz, welche während der ganzen Dauer der Vergiftung anhält. Die Luft wird dabei unter hörbarem Geräusch eingezipen, später tritt Röcheln auf und unter den zum Leben nöthigen Funktionen stellt die Athmung als erste ihre Thätigkeit ein. Immerhin ist das nur ein Moment in dem so ausserordentlich charakteristischen und in acuter Weise sich abspielenden Vergiftungsbilde. Dasselbe stellt sich folgendermaassen dar: Schon bald nach Einführung des Giftes erscheint das Versuchsthier matt, zeigt wenig Interesse für die Aussenwelt und liegt still da, nur hin und wieder klagende Laute ausstossend. Es steht dieses Verhalten im Gegensatz zu dem bei der Strychninvergiftung, wo sich gleich zu Beginn grosse Unruhe bemerkbar macht. Nicht lange und es tritt Speichelfluss auf. Das Versuchsthier wird jetzt unruhig, nicht selten treten Brechbewegungen auf, auch Harn und Fäces werden häufig entleert. Die Athemfrequenz steigt sehr constant und plötzlic auf das 6—8fache der normalen; etwas später treten die ersten Zuckungen auf. Dieselben sind zunächst wenig ausgiebig und beschränken sich auf das Gebiet des Kopfes. Es zucken die Ohren, die Augenlider, die Lippen. Diese Zuckungen treten mit immer kürzeren Pausen auf und ziehen endlich den gesammten Kopf in Mitleidenschaft. Derselbe führt blitzschnelle Nickbewegungen aus, meist mehrere schnell hinterein-

ander. Allmähig betheiligen sich auch der Rumpf, die vorderen und ganz zuletzt auch die hinteren Extremitäten. Ein Vergleich mit der Wirkung des Strychnin zeigt bemerkenswerthe Verschiedenheiten. Während dieses Gift nämlich zuerst an den hinteren Theilen des Körpers Zuckungen hervorbringt, welche sich erst später nach vorn hin fortpflanzen, das Gebiet der Gehirnnerven aber stets verschonen, wirkt Hyaenanchin gerade entgegengesetzt. Motorische Erregungszustände werden zuerst im Gebiete der Gehirnnerven, dann erst in den vorderen, endlich in den hinteren Körpertheilen ausgelöst. Ferner ruft Strychnin in diesem Stadium eine ganz typische und exquisite Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor. Beim Hyaenanchin findet sich nichts dergleichen; die Reflexerregbarkeit bleibt normal. Die oben gekennzeichneten Zuckungen erscheinen nun immer häufiger und mit immer kürzeren Pausen, bis schliesslich mit einem ausgesprochen tetanischen Krampfanfall die Vergiftung in ein neues Stadium tritt. Der Körper wird über der Bauchfläche stark gekrümmt, die Extremitäten führen kurze stossende Bewegungen aus und die Zähne schlagen hörbar aufeinander. Das dauert etwa $\frac{3}{4}$ Minuten; dann geht die Flexion der Wirbelsäule in eine intensive Streckung über und die Extremitäten werden starr und steif. Der ganze Anfall dauert reichlich 1 Minute und endet bei grosser Dosis mit dem Tode. Während des Anfalles sind die Pupillen erweitert; es besteht vollständige Reactionslosigkeit und etwas gesteigerte Körpertemperatur; zugleich geht der Puls rapid in die Höhe. In der darauffolgenden Pause werden die Pupillen wieder enger, reagiren auf Licht und sensible Reize und der

Puls wird normal. Das Versuchsthier liegt kraftlos auf der Seite, das Bewusstsein scheint indessen nicht vollständig geschwunden zu sein. Diese Anfälle wiederholen sich nun mit immer kürzeren Pausen. Der erste Anfall ist der stärkste, die folgenden schwächen sich immer mehr ab, werden dabei aber so häufig, dass freie Zwischenzeiten kaum wahrzunehmen sind. Bei längerer Dauer dieses Stadiums der Vergiftung nehmen die hinteren Extremitäten nicht mehr an der Bewegung Theil. Sie erscheinen vollständig schlaff und erregen den Eindruck einer Lähmung. Sehr eigenthümlich sind die Bewegungen, welche das Versuchsthier mit dem Kopf meist unmittelbar nach einem tetanischen Anfalle ausführt. Derselbe wird langsam und regelmässig bald nach rechts bald nach links gewandt; es ist als ob das Thier einen hinter ihm gelegenen Gegenstand fixiren wollte, ohne die Lage des Körpers zu verändern. Gegen Ende wird die Athmung langsam und unregelmässig und sistirt schliesslich vollständig, während das Herz meist noch eine Zeit lang weiterschlägt. Die Section ergibt so gut wie nichts: Einige subpleurale Ekchymosen, stärkere Füllung des rechten Herzens und gelegentlich Blutaustritte zwischen die Rückenmarkshäute. Es dürfte wohl Niemand läugnen wollen, dass diese Vergiftungserscheinungen im Wesentlichen durch eine Reizung des centralen Nervensystems bedingt werden. Die Zeitfolge der im Vergiftungsbilde hervortretenden Symptome lässt annehmen, dass zunächst die Speichelsecretion, nächst dem das Brechen und die Darmperistaltik central angeregt werden. Bald folgen das Athmungscentrum und die motorischen Centren des Gehirnes nach, jene des Rückenmarks blei-

ben zunächst noch unbeeinflusst. Mit den vollständig ausgebildeten tetanischen Anfällen kommt es endlich auch zu einer Reizung der, der Körpermusculatur vorstehenden motorischen Centren der Rückenmarks. Die auf die Reizung folgende Lähmung scheint dagegen den umgekehrten Weg einzuschlagen.

Ich habe dieses Vergiftungsbild entsprechend den an Katzen gemachten Erfahrungen aufgezeichnet. Das Hyaenanchin übt aber, wie es scheint, auf alle Säugethiere die gleiche Wirkung aus. Es wurden 42 Katzen, 6 Hunde, 3 Kaninchen und 2 Ratten vergiftet, ohne dass sich irgend erhebliche Differenzen ergeben hätten. In gleicher Weise verhielten sich auch Hühner und Tauben. Nur die an 20 Fröschen vorgenommenen Versuche lassen sich nicht in dieses Schema einfügen, insofern bei ihnen Reizerscheinungen zuerst und vorwiegend an den hinteren Extremitäten ausgebildet sind (conf. Vers. 3). Dagegen schwankt die tödtliche Dosis für die Thiere verschiedener Gattung innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Für Katzen beträgt dieselbe 3 Mgr., für Kaninchen 14 Mgr. pro Kilo; bei Hunden liessen sich durch eine Dosis von 6 Mgr. pro Kilo wohl starke Zuckungen nicht aber tetanische Krämpfe hervorrufen. Eine mit 6 Mgr. Hyaenanchin vergiftete Taube von 500 Grm. ging schnell zu Grunde, an einem Hahn von 2000 Grm. traten nach subcutaner Injection von 9 Mgr. gar keine Erscheinungen auf. Sehr verschieden verhielten sich endlich die Winter- und die Frühlingsfrösche. Letztere vertrugen erheblich grössere Dosen des Giftes.

Es sei mir gestattet zur Illustration der in Betreff der Wirkung gemachten Angaben einige Versuche

anzuführen, welche den unmittelbaren Eindruck wiedergeben.

Versuch. 1.

Einer Katze von 4200 Grm. wird der Aetherauszug von 10,0 Fruchtschalen in wässriger Lösung um 12 h. 5 m. subcutan injicirt. Um 12 h. 30 m. tritt Speichelfluss auf, die Katze erbricht ein wenig bräunlicher Flüssigkeit, schreit dazwischen auch etwas, bewegt sich aber scheinbar ohne besondere Mühe. Um 12 h. 40 m. setzt ein Krampfanfall ein, der mit dem Tode abschliesst. Eingeleitet wird derselbe durch einen leichten jedoch blitzschnell anwachsenden Tremor, welcher das dem Thier zur Unterlage dienende Brett des Käfigs erzittern macht und dann nach Verlauf einiger Secunden in heftige Krämpfe übergeht. Das Thier greift mit den vorderen Extremitäten in die Stäbe des Käfigs, während der Körper von stossartigen Zuckungen hin- und hergeworfen wird; die hinteren Extremitäten gleiten über den Rand des Brettes und trotz der verzweifelten Anstrengungen sich auf letzterem zu behaupten, fällt der Körper schwer auf den Boden des Käfigs auf. Nicht ein Moment der Ruhe ist dem Thiere gegönnt. Die Extremitäten machen stossende und schlagende Bewegungen; die Zähne schlagen hörbar aufeinander; der Körper zuckt und windet sich bald auf der Seite, bald auf dem Rücken liegend; der Kopf wird häufig der Bauchfläche genähert, wobei die Extremitäten in extremer Flexionsstellung angezogen werden. Ein charakteristisch ausgebildeter Opisthotonus fehlt. Die Athmung ist sehr frequent und röchelnd; aus dem Maul entleeren sich geringe Mengen Speichel.

Allmählig werden die Zuckungen etwas schwächer, die Athembewegungen flach und unregelmässig und setzen schliesslich ganz aus. Um 1 h. ist das Thier verendet. Bei der Section findet sich das Herz schlaff, die Lungen collabirt und an der Oberfläche mit zahlreichen Ekchymosen verschiedener Grösse besetzt; Milz, Leber, Niere und Blase normal, der Darm in seiner ganzen Ausdehnung blass, von normalem Aussehen und wenig Galle enthaltend; die Hirnhäute und die Hirnsubstanz nicht injicirt.

Versuch 2.

Einem Hunde von 2050 Grm. wird um 12 h. 18 m. der wässrige Auszug von 10,0 Fruchtschalen mittelst der Schlundsonde in den Magen eingeführt. Um 12 h. 25 m. erbricht er bräunliche Massen. Das Erbrechen wiederholt sich noch mehrfach; es wird dabei eine zum Theil aus Speichel bestehende schaumige Flüssigkeit entleert. Um 12 h. 40 m. treten die ersten Zuckungen auf, zuerst nur vereinzelt, dann immer häufiger und häufiger. Um 12 h. 43 m. fällt der Hund auf Seite und Rücken und führt mit den Extremitäten ganz unregelmässige krampfartige Bewegungen aus. Das dauert indessen nur ganz kurze Zeit; das Thier liegt gleich darauf verhältnissmässig ruhig in der Bauchlage da. Um 12 h. 50 m. tritt ein zweiter allgemeiner Krampfanfall ein. Die vorderen Extremitäten liegen in extremer Abductionsstellung flach dem Fussboden auf, die hinteren werden ähnlich den ausgestreckten hinteren Extremitäten eines Frosches gehalten und rücken den Körper unter steten Bewegungen um ein geringes nach vorn. Der Kopf schlägt mit erheblicher

Kraft auf den Boden auf, der Hund drückt ihn um dies zu vermeiden dicht an den Fussboden an, hebt ihn aber im Drange des Augenblicks bald wieder und das Spiel beginnt von Neuem. Dabei werden anhaltend Kaubewegungen ausgeführt und reichlicher Schaum steht vor dem Maul. Noch einmal tritt eine Pause von ein paar Minuten auf, dann aber setzt der Krampfanfall von neuem mit gewaltiger Energie ein. Zunächst beginnt er in eben beschriebener Weise, bald aber liegt der Hund auf der Seite, die Extremitäten fahren in unregelmässiger Weise hin und her und zucken häufig blitzschnell ein paar Mal hintereinander zusammen. Der ganze Körper ist in ununterbrochener Bewegung; bald wälzt er sich um seine Längsaxe, bald zuckt er wie vom electrischen Schlage berührt, bald wird er dergestalt gekrümmt, dass die Wirbelsäule einen mit der Concavität zum Rücken gerichteten, stark gespannten Bogen bildet. Derartige dem Opisthotonus nahe stehende Zustände treten übrigens wenn auch häufig, so doch nur auf kurze Zeit ein. Unter fortwährenden Krämpfen erfolgt der Tod um 1 h. 26 m. Die Section ergiebt mit Ausnahme eines auffallend blassen Herzens und der bisher stets beobachteten subpleuralen Ekchymosen einen normalen Befund.

Versuch 3.

Ein kleiner Frosch wird mit der Gesamtmenge eines aus 1,0 Samen von *Hyaenanche globosa* Lamb. hergestellten Decoctes um 5 h. 48 m. vergiftet. Nach 15 Minuten erscheint der Frosch nicht mehr normal; er hält das Maul geöffnet, die Augen halb geschlossen und vermag sich, auf den Rücken gelegt, nicht mehr

in die normale Lage zurückzubringen. Um 6 h. 45 m. treten die ersten krampfartigen Bewegungen an den hinteren Extremitäten ein. Diese werden zuerst auf kurze Zeit extrem gestreckt, dann führen sie Schwimmbewegungen aus, welche allmählig auch auf die vorderen Extremitäten übergehen. Im Ganzen bleiben die letzteren weniger betheiligt. Auch der Rumpf wird ergriffen, wenngleich in geringerem Maasse. Im allgemeinen sind die Bewegungen träge und erinnern mehr an willkürliche; nur selten treten die sonst so charakteristischen, eigentlichen Zuckungen auf. Der Frosch reagirt auf mechanische und electricische Reize in gesetzmässiger Weise. Die Extremitäten sind meist schlaff, nur selten starr gespannt, passiven Bewegungen folgen sie im ersten Moment ohne Widerstand; macht man aber grössere Excursionen, so treten spastische Zustände ein. Allmählig werden die Krämpfe schwächer; um 9 h. 5 m. liegt der Frosch bewegungslos da, reagirt auf mechanische Reize nicht mehr und das Herz hat aufgehört zu schlagen. Auf Reize contrahirt sich aber dasselbe um dann bald wieder still zu stehen.

Um die Betheiligung des Rückenmarkes an der Reizung festzustellen, wurde folgender Versuch gemacht:

Versuch 4.

Einem Frosch von 34 Grm. werden um 4 h. 12 m. 3 Ccm. einer auf 4 Ccm. eingeeingten Wasserkochung von 1,0 Fruchtschalen subcutan injicirt, nachdem zuvor durch einen Scheerenschnitt dicht hinter den Augen die Continuität des Hirnes und Rückenmarkes unterbrochen worden war. Um 4 h. 22 m. treten starke tetanische Contractionen des ganzen Körpers auf. Nur

geringe Pausen schieben sich zwischen die einzelnen Anfälle und nach 5 Minuten liegt der Frosch bewegungslos und schlaff da, die Reflexerregbarkeit ist erloschen und das Herz steht still. Durch starke Reize kann man es nur zu einzelnen wenigen Contractionen veranlassen. Die electriche Erregbarkeit ist erhalten, ebenso die Längsleitung des Rückenmarkes, die Querleitung dagegen ist unterbrochen.

Bekanntlich giebt es Gehirnkrampfgifte (Gruppe des Pikrotoxin) und Rückenmarkkrampfgifte (Gruppe des Strychnin). Dieser Versuch zeigt, dass unser Gift kein Gehirnkrampfgift ist, denn in diesem Falle hätte die Halsmarkdurchtrennung die Krämpfe unmöglich machen müssen. Das Hyaenanchin ist also ein in die Gruppe des Strychnin gehöriges Rückenmarkkrampfgift. Es wäre wohl eigentlich nöthig gewesen, den Beweis für die Richtigkeit dieses Satzes auch am Warmblüter zu erbringen; indessen scheute ich vor dem immerhin grausamen Versuch der Rückenmarkdurchschneidung am Warmblüter zurück. Ich konnte dies allenfalls unterlassen, da bis jetzt noch kein Gift bekannt geworden ist, welches sich in Bezug aufs Rückenmark bei Kalt- und Warmblütern verschieden verhalten hätte.

Dass die Erregbarkeit der peripheren Nerven unverändert ist, ergiebt sich aus

Versuch 5.

Es werden einem Frosch beide Ischiadici freigelegt. Das rechte Bein wird mit Ausnahme des Ischiadicus abgebunden, das linke bleibt frei. Um 10 h. 27 m. wird sodann der Frosch mit einem Decoct von 0,25 Frucht-

schalen vergiftet. Nachdem die Giftwirkung um 11 h. 19 m. eingetreten und constatirt worden war, dass beide Extremitäten in gleicher Weise an den Krämpfen sich betheiligen, werden die beiden Ischiadici bei gleichem Rollenabstande mit einem Inductionsapparat auf ihre Erregbarkeit geprüft. Die vom rechten Ischiadicus ausgelösten Bewegungen sind nur un erheblich schwächer als die linksseitigen, eine, durch die mangelhafte Versorgung der Musculatur des rechten Beines mit Blut, leicht erklärliche Thatsache. Dass auch sensible Reize präzise wirken, beweisen die Reflex- und Abwehrbewegungen.

Von grossem, nicht nur theoretischem sondern auch practischem Interesse ist das Verhalten des vasomotorischen Centrum dem Gift gegenüber. D e n y s zeigte im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie ¹⁾, dass das Strychnin zuerst eine Reizung und dann eine Lähmung des vasomotorischen Centrum hervorruft. Die Todesursache bei der Strychninvergiftung ist bekanntlich ebenso wie bei der Hyaenanchinvergiftung eine Lähmung des Athmungscentrum. D e n y s ging nun von der Thatsache aus, dass der letale Abschluss einer Strychninvergiftung sich durch künstliche Respiration zwar verzögern, nicht aber verhindern lasse. Den Grund hierzu fand er in einer anfänglichen Reizung des vasomotorischen Centrum, welche indessen bald in eine Lähmung umschlägt. Zugleich stellte aber D e n y s fest, dass am curarisirten Thier, d. h. also an

1) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, redigirt von Prof. B. N a u n y n und Prof. O. S c h m i e d e b e r g. Zwanzigster Band. Leipzig 1886, pag. 306: Zur Kenntniss der Wirkung des Strychnins von Dr. J. D e n y s aus Löwen.

einem Thier, bei welchem durch die Curarewirkung die tetanischen Anfälle unterdrückt werden, zwar wohl eine Erhöhung, nicht aber eine Herabsetzung des Blutdruckes eintrete. Die Denys'schen Angaben haben später durch Poulsson eine Bestätigung erfahren¹⁾. Poulsson sagt: „Das Strychnin hat in kleinen Dosen keine lähmende Wirkung auf das vasomotorische Centrum. Aber auf grössere Gaben scheinen keine selbstständige lähmende Wirkung auf das Gefässnervencentrum auszuüben, falls das Thier curarisirt ist“. Diese Ergebnisse machten einen Vergleich der Blutdruckwirkung des Strychnin mit der des Hyacanthin wünschenswerth.

Versuch 6.

Einer Katze von 2150 Grm. wird die Vena jugularis links eröffnet. In das centrale Ende wird eine Injectionsanüle eingebunden; das periphere wird mit einer Ligatur versehen. Ebenso wird die rechte Carotis eröffnet und an ihrem peripheren Theil unterbunden. In das centrale Ende kommt die mit dem Manometer in Verbindung stehende Arterienanüle. Endlich wird tracheotomirt.

Zeit.	Durchschnittlicher Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
10 h. 48 m.	218	144	Die Katze ist unruhig.
49 m.	162	180	
50 m.	174	180	Der Manometerschlauch wird geklemmt.

1) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, redigirt von Prof. B. Naunyn und Prof. O. Schmiedeberg. Sechszwanzigster Band. Leipzig 1890, pag. 22: Ueber die lähmende Wirkung des Strychnin von E. Poulsson, pag. 38.

Zeit.	Durchschnittlicher Blutdruck.	Puls.	B e m e r k u n g e n .
51 m.	170	248	
54 m.	176	240	
55 m.	170	248	
57 m.	176		I. Inject. von 3,0 Mgrm. Haeyn.
58 m.	172	248	Athm. sistirt; künstl. Respir.
59 m.	164	212	
60 m.	170	224	
11 h. 1 m.	170	224	II. Inject. von 3,0 Mgrm. Hyaen.
2 m.	170	208	
4 m.	168	212	III. Inject. von 3,0 Mgrm. Hyaen.
6 m.	190	240	IV. Inject. von 3,0 Mgrm. Hyaen.
7 m.	170	212	Zuckungen.
8 m.	182	180	
9 m.	210		Zuckungen.
10 m.	172	180	
11 m.	172	156	V. Inject. von 3,0 Mgrm. Hyaen.
12 m.	198		Zuckungen.
13 m.	170	156	
14 m.	174	136	Zuckungen.
15 m.	208		VI. Inject. von 3,0 Mgrm. Hyaen.
16 m.	240		Tetanus.
17 m.	182	180	
18 m.	188		Zuckungen.
19 m.	170		Tetanus.
20 m.	138		
21 m.	130	160	Tetanus.
22 m.	146	176	Zuckungen.
23 m.	132		Tetanus.

Zeit.	Durchschnittlicher Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
24 m.	124	184	Tetanus.
25 m.	114		Zuckungen.
26 m.	86		Tetanus.
27 m.	80		Zuckungen.
28 m.	102		Zuckungen.
29 m.	104		Zuckungen.
30 m.	58		
31 m.	104		Tetanus.
32 m.	58	172	
33 m.	72		Zuckungen.
34 m.	74		
35 m.	84		Zuckungen.
36 m.	120		
37 m.	122		VII. Inject. v. 3,0 Mgrm. Hyaen. Zuckungen.
38 m.	124	128	Herzschlag unregelmässig.
39 m.	110		
40 m.	118		Zuckungen.
41 m.	114		Zuckungen.
42 m.	114		
43 m.	72		VIII. Inject. v. 3,0 Mgrm. Hyaen.
44 m.	102		Zuckungen.
45 m.	102		
46 m.	110		
47 m.	116		} Ununterbrochene Zuckungen.
48 m.	114		

Der Versuch wird abgebrochen, da die Arterienca-
nüle durch ein Gerinsel fast ganz verlegt wird. Da
das Thier noch lebt, wird die künstliche Respiration
bis 1 h. 15 m. fortgesetzt.

Versuch 7.

Dem Versuch dient eine Katze von 3500 Grm.
Die Versuchsanordnung ist dieselbe.

Zeit.	Durch- schnittlicher Blutdruck.	Puls.	B e m e r k u n g e n .
11 h. 32 m.	192	128	Die Katze ist unruhig.
33 m.	138	140	
34 m.	114	160	
35 m.	150	136	
36 m.	148	132	
37 m.	114	128	
38 m.	168	116	
39 m.	150	132	
40 m.	114	124	
41 m.	114	120	
44 m.	184		Curare; künstliche Respiration.
45 m.	182	160	
46 m.	170	160	
47 m.	142	200	
48 m.	142	200	
49 m.	148	200	
50 m.	156	200	
51 m.	154		I. Inject. von 3,9 Mgrm. Hyaen.
52 m.	156	204	
53 m.	160	240	
54 m.	166	240	
55 m.	170	232	
56 m.	236	220	II. Inject. v. 3,9 Mgrm. Hyaen.
57 m.	174	228	

Zeit.	Durk- schnittlicher Blutdruck.	Puls.	B e m e r k u n g e n .
58 m.	142	208	
59 m.	144	216	
60 m.	156	208	
12 h. 1 m.	154	208	
2 m.	180	200	
3 m.	164	208	
4 m.	158	216	III. Injeet. v. 3,9 Mgrm. Hyaen.
5 m.	158	220	
6 m.	174	208	
7 m.	178	208	
8 m.	168	228	
9 m.	166	220	
10 m.	176	200	
11 m.	176	200	IV. Injeet. v. 3,9 Mgrm. Hyaen.
12 m.	202	224	
13 m.	184	224	
14 m.	180	216	
15 m.	172	206	
16 m.	188	206	
17 m.	180	224	
18 m.	184	216	V. Injeet. v. 3,9 Mgrm. Hyaen.
19 m.	168	216	
20 m.	174	220	
21 m.	176	224	
22 m.	198	216	
23 m.	292	228	
24 m.	280	232	
25 m.	264	228	VI. Injeet. v. 3,9 Mgrm. Hyaen.

Zeit.	Durchschnittlicher Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
26 m.	266	216	
27 m.	240	212	
28 m.	220	216	
29 m.	234	200	
30 m.	202	184	
31 m.	182	188	
32 m.	178	208	VII. Inj. v. 3,9 Mgrm. Hyaen.
34 m.	200	208	
35 m.	158	180	
36 m.	224	208	
37 m.	260	200	
38 m.	214	220	
39 m.	212	212	
40 m.	230	208	
42 m.	190	192	VIII. Inj. v. 3,9 Mgrm. Hyaen.
43 m.	212	192	
44 m.	242	180	
45 m.	212	168	
46 m.	186	192	
47 m.	212	184	
48 m.	170	168	
50 m.	156	176	IX. Inj. v. 3,9 Mgrm. Hyaen.
51 m.	160	172	
52 m.	156	160	
53 m.	164	168	
54 m.	158	160	
55 m.	160	152	
56 m.	152	156	

Zeit.	Durch- schnittlicher Blutdruck.	Puls.	B e m e r k u n g e n .
57 m.	164	168	X. Inject. v. 1,0 Mgrm. Hyaen.
58 m.	144	180	
60 m.	190	176	
1 h. 1 m.	194	188	
2 m.	180	192	
3 m.	210	188	
4 m.	200	200	
5 m.	208	200	
6 m.	222	196	
7 m.	222	200	
8 m.	214	200	
9 m.	220	200	
10 m.	208	208	
11 m.	222	200	
12 m.	196	192	
13 m.	210	192	
14 m.	162	196	
15 m.	196	200	
16 m.	196	208	
17 m.	182	204	
18 m.	148	188	
19 m.	142	168	
20 m.	124	156	
24 m.	116	180	
25 m.	134	176	
26 m.	134	152	
27 m.	132	156	
28 m.	138	152	

Zeit.	Durchschnittlicher Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
29 m.	134	176	Curare.
30 m.	134	168	
31 m.	134	152	
32 m.	132	168	
34 m.	132	176	
37 m.	98	176	
38 m.	96	192	
39 m.	112	184	
40 m.	116	196	
42 m.	118	188	
43 m.	121	184	
45 m.	124	196	
46 m.	136	188	
47 m.	146	188	
48 m.	134	200	
49 m.	128	200	
50 m.	132	192	
51 m.	122	196	
52 m.	124	192	
53 m.	128	200	
55 m.	130	200	
56 m.	136	192	
58 m.	158	192	
60 m.	104	192	
2 h. 2 m.	106	192	
3 m.	146	196	
4 m.	136	188	
5 m.	126	200	

Zeit.	Durchschnittlicher Blutdruck.	Puls.	Bemerkungen.
7 m.	112	184	
8 m.	126	196	
9 m.	126	188	
11 m.	136	200	
13 m.	126	192	
14 m.	60	192	
15 m.	60	192	
16 m.	60	196	
17 m.	60	196	
18 m.	60	200	

Der Versuch wird abgebrochen, da die Arterienca-
nüle durch ein Gerinsel verlegt ist.

Man ersieht aus diesen beiden Versuchen, dass die Denys'schen Ergebnisse sich fast unverändert auf das Hyaenanchin übertragen lassen. Durch Strychnin wird sowohl beim curarisirten wie beim nichtcurarisirten Thiere der Blutdruck plötzlich rapid in die Höhe getrieben. Beim curarisirten Thiere sinkt er dann allmählig auf die Norm um sich auf dieser lange Zeit zu erhalten. Beim nichtcurarisirten Thier dagegen sinkt er plötzlich tief unter die Norm. Das Hyaenanchin bewirkt nun das Gleiche; nur gehen die Erhöhung und beim nichtcurarisirten Thier der Abfall des Blutsdrucks langsamer vor sich. Die Blutdrucksteigerung lässt sich in Versuch 6, welcher am nichtcurarisirten Thier vorgenommen wurde, deutlich erkennen, noch stärker tritt sie indessen in Versuch 7 am curarisirten Thier hervor.

Sie beträgt hier auf dem Maximalstande fast das Doppelte der Norm. In beiden Versuchen übertraf die eingeführte Giftmenge die Maximaldosis fast um das 4fache; trotzdem trat der Tod in 2 Stunden und 15 Minuten vom Beginne der Giftwirkung an noch nicht ein. Da der Blutdruck beim nichtcurarisirten Thier um dieselbe Zeit bereits erheblich tiefer gesunken war als beim curarisirten, so lässt sich annehmen, dass hier auch bei Fortsetzung des Versuches eine vollständige Lähmung des vasomotorischen Centrum früher eingetreten wäre. Ich habe nun um diese Frage weiter zu verfolgen an einem curarisirten Thier solange intravenöse Injectionen von Hyaenanchin vorgenommen, bis schliesslich doch der Tod erfolgte (conf. Versuch 9). Es zeigte sich dabei, dass Puls- und Blutdruck bis zuletzt auf einer Höhe blieben, welche zur Erhaltung des Lebens ausreicht, dass sie dann aber ganz plötzlich auf 0 sanken. Es scheint also auch durch die Curarewirkung eine endgültige Lähmung des vasomotorischen Centrum nicht verhindert werden zu können. Trotz der gegentheiligen Angabe von Denys erscheint es mir wahrscheinlich, dass auch beim Strychnin das Verhalten ein gleiches ist. Bei beiden Giften ist zur Tödtung eines curarisirten Thieres viel mehr Gift nöthig als zur Tödtung eines nichtcurarisirten.

Eine Wirkung auf das Herz selbst lässt sich nicht nachweisen.

Versuch 8.

Ein Froschherz wird mit einer Mischung von 40 Ccm. filtrirten Kalbsblutes und 60 Ccm. einer physiologischen (0,75%) Kochsalzlösung am Williams'schen Apparat durchströmt.

Zeit.	Quantum in Cem.	Puls.	Bemerkungen.
4 h. 14 m.	5,0	43	
18 m.	5,0	42	
21 m.	5,5	44	
24 m.	4,5	42	
27 m.	5,0	43	Um 4 h. 30 m. wird ein Cem.
34 m.	4,5	34	eines auf 2,3 Cem. eingeeignen
36 m.	4,75	34	Decoctes von 1,0 Fruchtschalen
39 m.	4,5	34	dem Blute zugesetzt.
44 m.	4,25	33	
47 m.	4,25	34	
51 m.	4,25	33	
53 m.	4,25	34	
55 m.	4,0	33	
59 m.	4,0	34	
5 h. 4 m.	4,0	35	
6 m.	3,75	35	
10 m.	4,25	36	Um 5 h. 13 m. wird ein Cem.
16 m.	4,0	34	desselben Decoctes dem Blute
19 m.	4,0	32	zugesetzt.
22 m.	4,0	30	
24 m.	4,0	30	
27 m.	4,25	29	
29 m.	4,0	30	
31 m.	4,25	30	
33 m.	4,25	29	
37 m.	4,0	28	
47 m.	3,75	26	
49 m.	3,5	26	
52 m.	3,5	26	

Z e i t.	Quantum in Cem.	Puls.	B e m e r k u n g e n.
54 m.	3,75	25	
60 m.	3,5	26	
6 h. 2 m.	3,5	27	
4 m.	3,5	27	
6 m.	3,25	26	
9 m.	3,0	27	
11 m.	3,0	27	
7 h. 5 m.	3,25	27	

Die häufigen Stuhlentleerungen im Beginne der Vergiftung machten es wahrscheinlich, dass das Hyaenanchin auch auf die Darmthätigkeit einwirkte. Um dieses festzustellen, wurde der

Versuch 9.

vorgenommen. Einem Hunde von 2400 Grm. wird die linke Vena jugularis freigelegt und eröffnet. Das centrale Ende wird mit einer Injectionscanüle versehen, das periphere unterbunden. Nun wird auch die Trachea eröffnet, mit der Darreichung von Curare zugleich die künstliche Respiration eingeleitet und durch einen grossen Schnitt in der Linea alba der Darm freigelegt. Das Thier wird darauf um 10 h. 37 m. in den Wärmekasten gebracht und 12 Minuten lang beobachtet. Da keine peristaltischen Bewegungen wahrgenommen werden können, erhält es 3 Mgrm. Hyaenanchin. Schon nach einer Minute ist eine Wirkung vorhanden, welche immer deutlicher hervortritt. Am Magen verlaufen die peristaltischen Wellen von der Cardia zum Pylorus, an dem Darm

treten ampullenartige Auftreibungen und dicht nebenbei Einziehungen auf. Um 11 h. 20 m. hat die Peristaltik an Magen und Darm ihren Höhepunkt erreicht; der Puls beträgt 180 Schläge in der Minute. Um 11 h. 55 m. sistiren die peristaltischen Bewegungen und der Hund erhält deshalb nochmals eine Injection von 3 Mgrm. Hyaenchin. Um 12 h. treten am Magen und Darm wiederum peristaltische Bewegungen ein; sie sind indessen nicht mehr so lebhaft wie vorhin und verharren in diesem Zustande bis zum Schluss des Versuches. Um über die Todesursache am curarisirten Thier ein Urtheil zu gewinnen, werden die Injectionen von je 3 Mgrm. in rascher Folge fortgesetzt bis um 1 h. der Tod eingetreten war. Die Pulsfrequenz betrug um 12 h. 25 m. 216, um 12 h. 39 m. 248, um 12 h. 45 m. 100, um 12 h. 52 m. 104 und um 12 h. 56 m. 136. Die Pulsfrequenz war demnach zwar erheblich heruntergegangen, um 12 h. 56 m. liess sich jedoch noch deutlich das Pulsiren der Darmgefäße wahrnehmen. Um 1 h. stand das Herz plötzlich still.

Eine Wirkung auf den Uterus konnte ich nicht erzielen. Ich vergiftete eine Katze von 2650 Grm. mit 3 Mgrm. der reinen Substanz und fand nach erfolgtem Tode bei der Section im Uterus fast ausgetragene Foeten.

Es wurden oben schon mehrfach die zwischen Haeynanchin und Strychnin sich ergebenden Vergleichsmomente hervorgehoben. Das Hyaenanchin steht in seiner Wirkung indessen auch noch anderen Stoffen nahe, so namentlich dem Cytisin und dem Physostigmin. Das Cytisin wirkt nämlich ebenfalls auf Gehirn, verlängertes Mark und Rückenmark ein und zwar zuerst reizend und dann lähmend. Wie das Hyaenanchin, tödtet

es durch Lähmung des Respirationcentrum und ruft zuerst eine Reizung, dann eine Lähmung des vasomotorischen Centrum hervor. Indessen ist die nach Reizung des Centralnervensystem folgende Lähmung eine sehr viel completere als beim Hyaenanchin. Ferner werden hier sowohl die Sensibilität als auch die peripheren Endigungen der motorischen Nerven gelähmt, was sich beim Hyaenanchin nicht nachweisen lässt. Endlich ruft das Cytisin keine gesteigerte Darmperistaltik wach. Das Physostigmin ist ebenfalls ein reines Nervengift. Es reizt bei kleinen Dosen alle nervösen Centren, aber auch die Endigungen der motorischen und sensibelen Nerven und bewirkt bei grösseren Dosen ein Umschlagen dieser Reizung in eine Lähmung. Es steigert die Darmperistaltik, die Thränen- und Speichelsecretion. Es erzeugt aber auch, abweichend vom Hyaenanchin, eine Verengung der Pupille, eine Verlangsamung und nachfolgende Beschleunigung der Pulsfrequenz und eine veränderte Reflexerregbarkeit. Vor allem ist aber das Physostigmin gar kein eigentliches Krampfgift. Es bewirkt zwar Krämpfe und diese Krämpfe sind den durch Hyaenanchin hervorgerufenen tetanischen Anfällen zum Verwechseln ähnlich; indessen bedarf es dazu einer Giftmenge, welche die Maximaldose um das 3-fache übertrifft.

Was die Ausscheidung des Hyaenanchin aus dem Körper betrifft, so war es von vornherein wahrscheinlich, dass dasselbe unverändert den Organismus verlasse. In der That gelang es mir dasselbe im Harn nachzuweisen und zwar durch Ausschütteln mit Aether.

Versuch 10.

Einem Frosch wird um 11 h. 20 m. die Aether-ausschüttelung des Harnes einer schwach vergifteten Katze nach Verdunstung des Aethers in wässriger Lösung subcutan injicirt. Um 11 h. 40 m. treten Zuckungen an den hinteren Extremitäten auf. Der Frosch bleibt in Rückenlage gebracht ruhig liegen. Um 12 h. 30 m. sistiren die Krämpfe und der Frosch macht am nächsten Tage einen normalen Eindruck.

Versuch 11.

Der Harn eines mit Hyaenanchin vergifteten Hundes wird mit Aether ausgeschüttelt. Der Verdunstungsrückstand des Aethers wird in wässriger Lösung einer kleinen Ratte um 9 h. 15 m. subcutan injicirt. Um 9 h. 33 m. treten leichte Zuckungen am Kopf auf, um 9 h. 47 m. sind die Bewegungen des Thieres unsicher und zitternd, und um 9 h. 57 m. tritt ein kurzdauernder tetanischer Anfall auf. Die Ratte erholt sich allmählig und ist gegen Abend wieder ganz munter.

Zum Schluss möchte ich darauf hinweisen, dass es geboten erscheint, das Hyaenanchin der pharmakotherapeutischen Gruppe der Bittermittel unterzuordnen. Als Kriterien lassen sich nämlich für die Bittermittel aufstellen: Der bittere Geschmack, der reflectorisch bewirkte Speichelfluss, die Anregung des Magendarmcanals und die Reizung des Centralnervensystem, welche bei grossen Dosen auch in Krämpfen übergehen kann¹⁾.

1) Historische Studien aus dem pharmakologischen Institut der Kaiserlichen Universität Dorpat. Herausgegeben von Prof. Kobert II, Halle 1890: Ueber Bittermittel von Wladimir Ramm aus Grodno, pag. 141.

Die Bitterkeit des Hyaenanchin lässt sich noch bei einer Verdünnung von 1 : 20,000 nachweisen, steht also auf einer Stufe mit der des Condurangin. Die übrigen Erscheinungen sind bereits an gehöriger Stelle gewürdigt worden. Der Umstand aber, dass das Hyaenanchin das Herz intact lässt, dürfte vielleicht der theurapeutischen Verwendbarkeit derselben das Wort reden.

Thesen.

1. Die Abgrenzung einer chemischen Gruppe von Körpern unter dem Namen Bitterstoff ist unzulässig.
2. Für die Diagnose Tetanus ist der Trismus nicht unbedingt erforderlich.
3. Durch Strychnin und Hyaenanchin hervorgerufene Krämpfe werden am besten mit Curare bekämpft.
4. Der Gebrauch selbst kleiner Dosen von Kreosot bei Phthisis pulmonum ist nicht unbedenklich.
5. Der Primitivstreif der höheren Wirbelthiere ist als Protostom anzusehen.
6. Die Einführung des Williams'schen Apparates ist im Interesse der Humanität einer möglichst grossen Verbreitung zu empfehlen.

15113



