

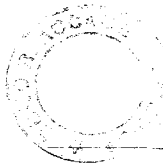


Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag  
zur Kenntnis der Wirkung  
des  
**Cocainchlormethylat.**

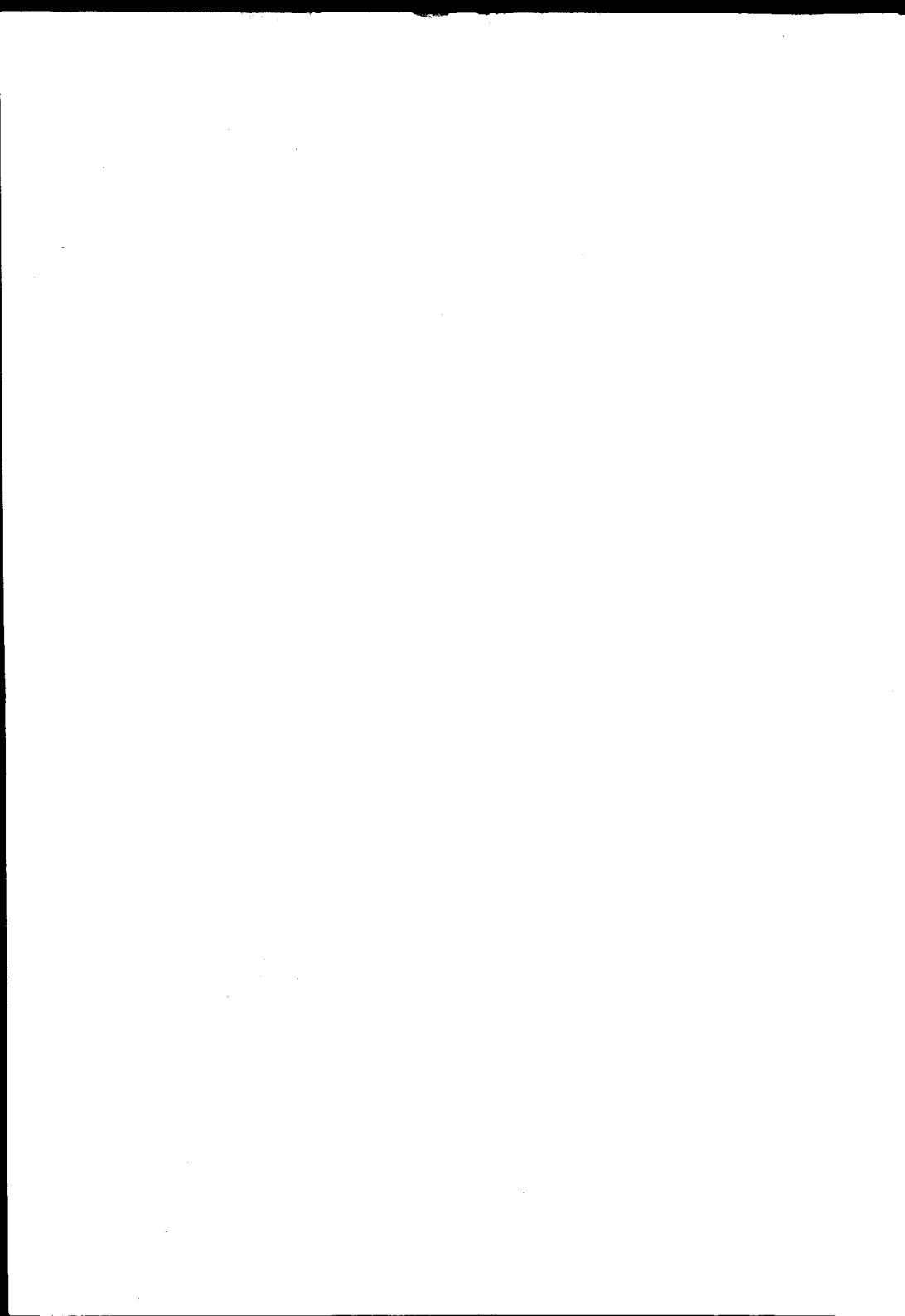
Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doctorwürde  
der medicinischen Facultät zu Kiel  
vorgelegt von

Berthold Heynssen,  
approb. Arzt aus Kroepelin i. M.



Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag  
zur Kenntnis der Wirkung  
des  
**Cocainchlormethylat.**

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

vorgelegt von

**Berthold Heynssen,**  
approb. Arzt aus Kroepelin i. M.



Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 16.

Rectoratsjahr 1895/96.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt

**Quineke**, z. Z. Decan.

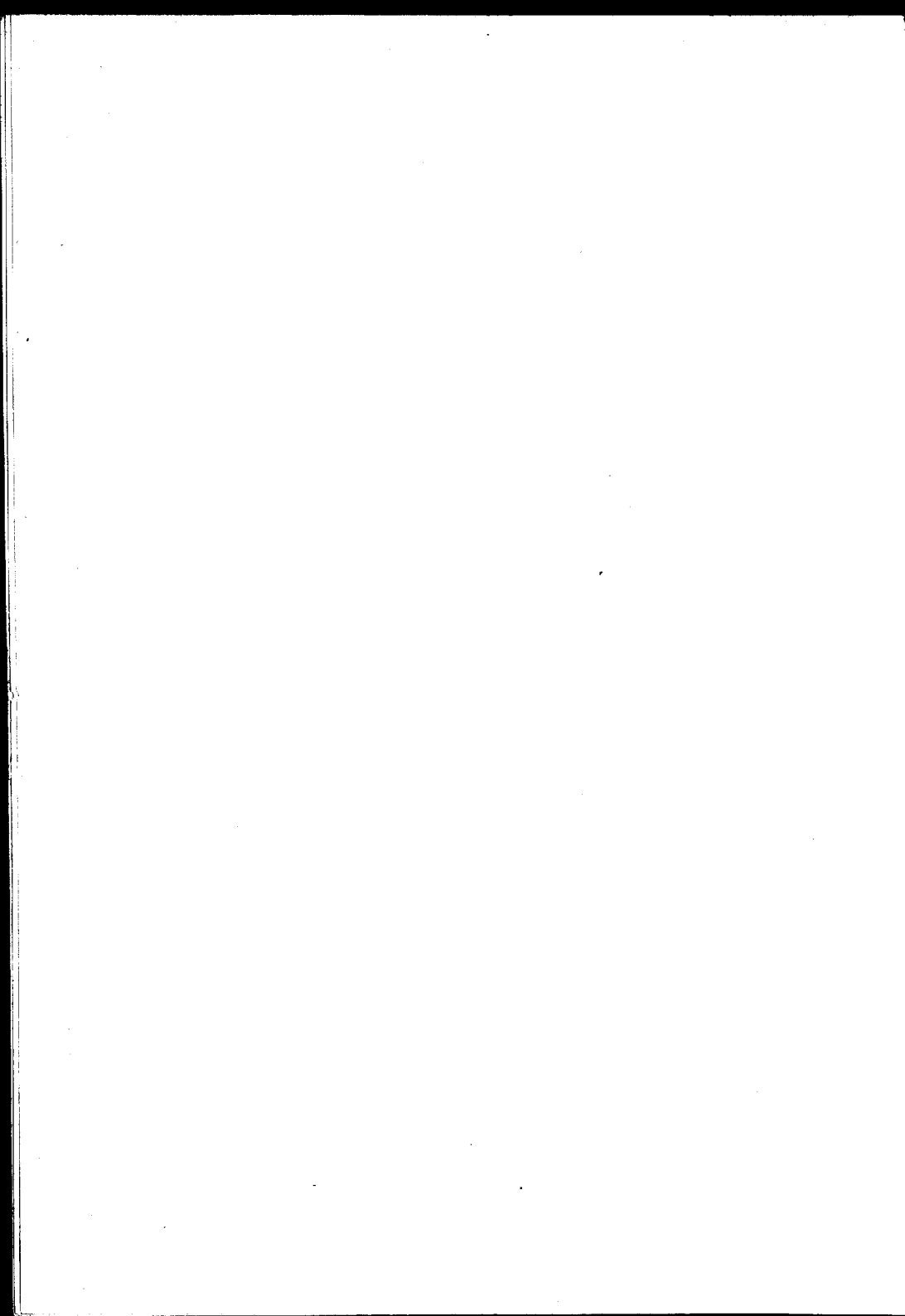
13. V. 95.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

vom

Verfasser.



1859 überraschte Stahlshmidt die medizinische Welt mit der auffallenden Angabe, dass das Strychnin, eins unserer heftigsten Gifte, diese seine schädigende Wirkung verlöre, wenn man es zunächst mit Jodmethyl behandelt. Die von Stahlshmidt damals dargestellte Ammoniumbase des Strychnin erwies sich ihm bei einigen Tierversuchen völlig unwirksam. Diese Angabe wurde einige Jahre später von Schroff kontrolliert und dahin berichtet, dass allerdings die Wirkung des ursprünglichen Giftes durch die Aufnahme von Jodmethyl in ganz erheblichem Masse abgeschwächt werde, dass aber doch immerhin Giftwirkung hervorträte, wenn man nur die Substanz in geeigneter Weise dem Tiere beibringe. Schroff fand damals, dass der Wirkungscharakter eine ganz besondere Änderung erfahren habe: Während das Strychnin als exquisites Krampfgift die Tiere unter heftigsten tetanischen Krämpfen tötet, versetzt das Strychninjodmethylat Frösche sowohl wie Warmblüter in einen lähmungsartigen Zustand, ruft eine Wirkung hervor, die mit der Wirkung des Curare die grösste Ähnlichkeit hat.

Infolge dieses Ausspruches von Schroff haben Brown & Fraser, sowie Jolyet & Cahours die Wirkung des Strychninderivates sowie der Ammoniumbasen von Brucin, Morphin, Codeïn, Thebain, Coniïn, Atropin und verschiedenen anderen künstlich dargestellten Basen wie Anilin etc. genauer untersucht und gefunden, dass die Wirkung dieser Ammoniumbasen als curareartige sich von der Wirkung ihrer Muttersubstanzen zum Teil ganz bedeutend unterscheidet. Mit Rücksicht auf diese umfangreichen Untersuchungen wurde dann zeitweilig geradezu die Regel aufgestellt, dass den Ammoniumbasen der natürlich vorkommenden Alkaloide sowie der künstlich darstellbaren organischen Basen durchweg eine lähmungsartige Wirkung im Sinne des amerikanischen Pfeilgiftes eigentümlich sei. An dieser Ansicht wurde so fest gehalten, dass man glaubte, man könne sich dadurch von

der chemischen Reinheit z. B. des Strychninderivates überzeugen, dass man es in entsprechender Weise bei dem Tiere prüfe: Rufe es Krampf hervor, dann sei ihm noch unverändertes Strychnin beigemischt, während die lähmende Wirkung für chemische Reinheit spreche. Erst im Jahre 1890 erschien eine Arbeit von Tillie über die Wirkung des Methylstrychnin, durch die sicher gestellt wurde, dass, bei bestimmter Vorbereitung der zu dem Versuche verwendeten Tiere, auch dieses Gift bei dem Frosch tetanische Wirkung hervorruft, die freilich für gewöhnlich durch die lähmende Wirkung verdeckt werde. Da schon das Strychnin allein ebenfalls eine curareartige, eine lähmende Wirkung zu entfalten vermag, so schloss Tillie aus seinen Untersuchungen, dass durch die Überführung des Strychnin in die Ammoniumbase nur »eine Modification der Aufeinanderfolge und der Intensität der Grundwirkungen des Strychnin« verursacht werde.

Da die Untersuchung Tillie's nur an Fröschen durchgeführt war, so wurden in dem hiesigen Institut weitere Versuchsreihen ausgeführt an Tauben und Mäusen unter Verwendung von Strychninchlormethylat. Beide Versuchsreihen ergaben übereinstimmend, dass die Ammoniumbase auch bei den Warmblütern erregende Wirkung hervorzurufen vermag, dass aber doch im allgemeinen die lähmende Wirkung in den Vordergrund tritt, und diese schliesslich dem Leben der Tiere ein Ende setzt. Sicher gestellt wurde weiter, dass das Methylstrychnin in erheblichem Masse schwächer wirkt, als die Muttersubstanz.

Diese hier ausgeführte Untersuchung stimmte somit im grossen und ganzen mit dem Ergebnis überein, das seiner Zeit Tillie in Leipzig erhalten hatte, trat aber in einen gewissen Gegensatz zu den selbst heute noch im allgemeinen geltenden Ansichten über die Wirkung der Ammoniumbasen.

Zweifellos kann durch eine solche Untersuchung diese allgemein adoptierte Regel nicht erschüttert, noch weniger beseitigt werden. Vielmehr ist die Ausdehnung genauer, methodisch durchgeführter Versuche auf eine grössere Zahl organischer Basen notwendig, wenn es darauf ankommt, Gewissheit zu erhalten, ob das für das Methylstrychnin Festgestellte als Ausnahme betrachtet werden muss.

Auf diese Verhältnisse machte mich Herr Prof. Dr. Falck aufmerksam, als ich ihn um ein Thema zu einer Doctor-dissertation bat; er forderte mich auf, mich an Untersuchungen zu beteiligen, durch die für ein anderes Alkaloid das gegenseitige Verhalten dieses zu seiner Ammoniumbase festgestellt werden sollte. Von den vielen in Betracht kommenden Pflanzenbasen fiel die Wahl auf das Cocaïn, weil dessen Ammoniumverbindungen bisher noch garnicht an dem Tiere geprüft worden sind. Da die in Betracht kommenden Körper z. Z. im Handel nicht vertrieben werden, so musste die zu den Versuchen notwendige Menge des modifizierten Giftes in dem hiesigen Institute dargestellt werden. Schon Alfred Einhorn<sup>1)</sup> hat gelegentlich seiner eingehenden Untersuchungen über das Cocaïn die Einwirkung von Jodmethyl genauer untersucht und eine Verbindung erhalten, die, in absolutem Alkohol schwer löslich, daraus krystallisiert und bei  $164^{\circ}$  schmilzt; in Wasser aufgeschwemmt und mit Chlorsilber behandelt wurde ein in Wasser sehr leicht lösliches Derivat erhalten, dessen Schmelzpunkt bei  $152,5^{\circ}$  liegt. Unter Berücksichtigung dieser Angaben wurde in dem hiesigen Institut die Darstellung der Ammoniumbase in Angriff genommen. Das von Merck in Darmstadt in schönen Krystallen erhaltene freie Cocaïn wurde mit der molecularen Menge Jodmethyl im Rohre einige Zeit erwärmt und das erhaltene Product mit heissem absolutem Alkohol behandelt. Aus dem Filtrat krystallisierte beim Abkühlen das Cocaïn-jodmethylat in schönen, glänzenden Blättchen aus, die aber nicht den von Einhorn angegebenen Schmelzpunkt zeigten. Es wurde deshalb das erhaltene Product mehrfach aus absolutem heissem Alkohol umkrystallisiert, jedoch leider nur mit dem Erfolg, dass die Menge des Körpers sich mehr und mehr verringerte, ohne aber schliesslich den richtigen Schmelzpunkt zu zeigen. Da man an der Richtigkeit der Angaben von Einhorn schliesslich zweifeln musste, so wurde der letzte Rest des bei  $154^{\circ}$  schmelzenden Jodderivates mit Chlorsilber verarbeitet. Die dabei erhaltene wässrige Lösung wurde bei gewöhnlicher Temperatur im Vacuum über Schwefelsäure zur Trockne gebracht, alsdann in absolutem Alkohol gelöst und mit entwässertem, reinem Äther versetzt. In Form kleiner Nadeln wurde so das Cocaïnehlormethylat erhalten, das, völlig übereinstimmend

<sup>1)</sup> Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 1888, S. 3029—3044.

mit den Angaben von Einhorn, bei 152,5° schmilzt. Zur Analyse diente 0,08 g des im Vacuum getrockneten Präparates; erhalten wurde 0,0322 g Chlorsilber, entsprechend 0,00796 g Chlor. Es wurde somit gefunden 9,95 % Chlor, während die Formel des Cocaïnchloromethylat 10,03 % Cl verlangt. Das Präparat war somit chemisch rein. Dieser Körper wurde für die betreffenden Tierversuche in wässriger Lösung verwendet.

## 1. Versuche an Fröschen.

Um die Symptomatologie genauer kennen zu lernen und sie mit der Wirkung des Cocaïn vergleichen zu können, wurde eine kleine Zahl überwinteter Frösche (Esculenten und Temporarien) mit wechselnden Mengen des Giftes versehen. Die Einspritzung geschah in den Lymphsack einer Seite. Die wichtigsten Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle I.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
<b>A. Esculenten.</b>				
1	26,8	10,9	373,1	Völlig gelähmt nach 9m.
2	32,0	7,5	234,37	» » » 18m.
3	28,7	2,88	100,17	» » » 30m, erholt nach ca. 12 Stunden.
4	29,0	2,19	75,43	» » » 50m, » » » 6 »
5	33,0	1,31	39,77	Starke Lähmung, erholt nach ca. 4 Stunden.
6	35,0	1,0	28,57	Schwache » » » » 2½ »
7	36,0	1,0	27,77	» » » » »
8	29,0	0,75	25,86	» » » » »
9	32,0	0,5	15,62	Lähmung sehr schwach und nur kurz dauernd.
<b>B. Temporarien.</b>				
10	37,6	10,0	266,0	Völlig gelähmt nach 8m.
11	33,0	7,75	234,9	» » » 11m, erholt nach ca. 12 Stunden.
12	28,0	2,88	102,7	» » » ca. 30m, » » » 5½ »
13	29,0	2,19	75,43	» » » 50m, » » » 4 »
14	33,0	1,31	39,77	Lähmung, erholt nach 2 Stunden 10m.
15	34,0	1,0	29,41	Schwache Lähmung, erholt nach 1½ Stunden.
16	35,0	1,0	28,57	» » » » »
17	31,6	0,75	23,73	Lähmung sehr schwach und nur kurz dauernd.
18	31,4	0,5	15,92	Kaum noch Wirkung.

Über das, was bei den Fröschen beobachtet wurde, sollen zunächst folgende Protokoll-Auszüge Rechenschaft geben.

## 2. Versuch.

32 g schwere Esculenta.

- 4h 30m: Einspritzung von 7,5 mg Cocainchlormethylat.  
 31m: 5 Atmungen in 10 Secunden, zum Teil mit Maulaufreissen.  
 32m: 3 Atmungen in 10 Sec. Die Hinterbeine werden von dem Körper des Tieres abgezogen und können jetzt nicht mehr ganz herangezogen werden.  
 34m: Schwache krampfliche Bewegungen des Vorderkörpers, zum Teil durch mechanische Reize hervorgerufen. Hinterbeine bleiben jetzt in jeder Stellung liegen. Atmung äusserst verlangsamt.  
 36m: Auf mechanische Reize erfolgt nicht jedesmal Bewegung des Vorderkörpers.  
 43m: Auf Reize so gut wie keine Reaction mehr. — In diesem reactionslosen Zustande wird das Tier am andern Morgen noch angetroffen.  
 4h 15m: Der linke Ischiadicus wird jetzt freigelegt und geprüft  
 25 RA: Zuckung, 25 RA: 0.  
 20m: Die Oberschenkelmuskeln direct gereizt, 15 RA: Zuckung  
 16 RA: 0. Den nächsten Tag morgens  
 9h 27m: Linker Ischiadicus 6½ RA: Zuckung, 7 RA: 0.  
 30m: Muskeln rechts 17 RA: Zuckung, 18 RA: 0.  
 Beobachtung eingestellt.

## 5. Versuch.

33 g schwere Esculenta.

- 9h 13½m: Einspritzung von 1,3125 mg Cocainchlormethylat.  
 14m: 7 Atmungen in 5 Sec.  
 15m: 8½ » » 5 » .  
 15,5m: 10 » » 5 » .  
 18m: Springt etwas unbeholfen.  
 21m: 10 Atmungen in 5 Sec.  
 34m: 7 » » 5 » . Das Tier springt nur auf stärkere Reize und dann sehr unbeholfen; die Hinterbeine bleiben zunächst lang ausgestreckt liegen.

- 9h 39m: 7 Atmungen in 5 Sec.  
 45m: Die Hinterbeine bleiben jetzt in jeder Stellung liegen.  
 10h 13m: Auf mechanische Reize starke Bewegungen des Vorderkörpers.  
 45m: 3 Atmungen in 30 Sec., unregelmässig.  
 11h 10m: 5 » » 10 » . Springt wieder umher und bleibt dann langgestreckt liegen; die Hinterbeine werden unter zuckenden Bewegungen der Muskeln nach und nach an den Körper herangezogen; das Tier erholt sich wieder.

### 17. Versuch.

31,6 g schwere Temporaria.

- 11h 27<sup>3</sup>/<sub>4</sub>m: Einspritzung von 0,75 mg Cocaïnchlormethylat.  
 28m: Springt sehr unruhig umher.  
 29<sup>1</sup>/<sub>4</sub>m: 4 Atmungen in 5 Sec.  
 36<sup>1</sup>/<sub>2</sub>m: 9 » » 5 » .  
 40m: Springt noch ganz gut umher.  
 53m: 9 Atmungen in 5 Sec.  
 55m: Kann nicht mehr springen; Hinterbeine bleiben in jeder Stellung liegen.  
 59m: 6 Atmungen in 5 Sec.  
 12h 20m: 8 » » 10 » .  
 24m: Springt wieder; nach dem Sprunge bleiben die Hinterbeine jedesmal eine Zeitlang vom Körper abliegen.  
 40m: 6 Atmungen in 5 Sec.  
 46m: 6 » » 5 » .  
 50m: Springt wieder ganz gut; das Tier erholt sich wieder.

Bevor wir zum Vergleich der Wirkung unseres Giftes mit der des Cocaïn übergehen, erscheint es notwendig, im Zusammenhang die von uns beobachteten Erscheinungen zu schildern.

Kleinste Gaben des Giftes bedingen, wie im allgemeinen jede Injection irgend einer Substanz, bei dem Frosche grosse Unruhe, die sich durch lebhaftes Umherspringen dokumentiert. Specificsich wirkende Gaben lassen alsdann unverkennbar eine Beschleunigung der Atmungsthätigkeit hervortreten, die selbst dann noch wahrnehmbar ist, wenn die weitergehende Wirkung des Giftes die Bewegungsfähigkeit des Tieres zu beeinträchtigen beginnt. In

diesem Zustande ist der Frosch nur durch starke Reize zum Sprunge zu bewegen, der unbeholfen ausgeführt wird und häufig damit endet, dass das Tier langgestreckt so, wie es auf die Unterlage aufschlug, liegen bleibt, um erst nach und nach die Hinterbeine an den Körper heranzuziehen. — Sehr bald, namentlich wenn grössere Gaben des Giftes injiciert wurden, bleibt die eben geschilderte Reaction aus: Der Frosch kann nicht mehr springen, die Hinterbeine, in die verschiedensten unnatürlichen Stellungen gebracht, verbleiben dauernd in diesen, fast regungslos, während der Vorderkörper auf die Reize noch durch stärkere resp. schwächere Bewegungen reagiert, auch die Atmung noch, wenn auch verlangsamt und oberflächlich, fortbesteht. — Im weiteren Verlaufe tritt dann Reactionslosigkeit ein: Atembewegungen sind nicht mehr wahrnehmbar, die stärksten mechanischen Reize sind nicht imstande, auch nur die geringste Bewegung auszulösen, das Tier liegt scheinot, völlig erschlaft da, und nur an der Brust nimmt man die regelmässigen Bewegungen des Herzens wahr. In diesem Zustande kann das Tier, abhängig von der Gabe, kürzere oder längere Zeit verharren. Tritt Erholung ein, dann sieht man in etwa umgekehrter Reihenfolge Reactionen und Bewegungen sich wieder einstellen und es dauert dann bei einzelnen Versuchen gar nicht lange, bis das Tier wieder munter umherspringt. Bei höheren Gaben dagegen kann man schon wenige Stunden nach der Vergiftung oder doch jedenfalls am zweiten Tage nachweisen, dass der freigelegte Ischiadicus nicht mehr so fein oder überhaupt nicht mehr auf electriche Reize reagiert, während die directe Reizung der Muskeln noch erfolgreich ist, auch das Herz noch fortschlägt.

Sollen wir aus dem Vorstehenden ein kurzes Résumé ziehen, so würde das also zu geben sein: Das Cocainchlormethylat wirkt vorherrschend in lähmendem Sinne ein, eine Erregung ist nur bezüglich der Atmung und auch hier nur nach kleinsten Gaben wahrnehmbar.

Da die Wirkung, die das Cocain bei dem Frosche hervorruft, von v. Anrep und verschiedenen anderen Experimentatoren eingehend geschildert ist, so ist es möglich, die Wirkung der Ammoniumbase mit der Wirkung der Muttersubstanz zu vergleichen. Wie v. Anrep gesehen, bedingt das Cocain starke Erregung des Frosches, während der lebhafte und grosse Sprünge ausgeführt

werden; schwache Hautreize geben Anlass zu heftigen Zuckungen bis zu tetanischen Contractionen. Dann erst tritt Schwäche ein und die Bewegungsfähigkeit des Tieres geht vollkommen verloren, die Atemzüge verschwinden, die Reflexe sind erloschen, und das Tier geht durch allgemeine Lähmung zu Grunde. — v. Anrep hat auch das Verhalten der Atmung genauer untersucht und nach kleinen Gaben eine erhebliche Beschleunigung, nach grossen Gaben dagegen Atembeschwerden und Atmungsstillstand nachweisen können.

Ein kurzer Vergleich der Wirkung von Cocaïn und Methylcocaïn ergibt: Das Cocaïn bedingt zu Beginn der Vergiftung resp. durch kleinste Gaben nicht allein Beschleunigung der Atmung, sondern auch unübersehbare Zeichen einer sehr starken centralen Erregung, die wir bei dem Methylcocaïn nicht nachweisen können; grosse Dosen führen von beiden Giften gleichmässig zur Schwächung, zur Lähmung.

Mit Rücksicht auf die in der Einleitung erwähnten Angaben über die Wirkung der Ammoniumbase der Alkaloide musste die lähmende Wirkung des Cocaïnchlormethylat genauer untersucht werden. Zu diesem Zwecke wurde bei drei Fröschen zunächst der gesamte linke Oberschenkel mit Ausnahme des N. Ischiadicus mit einer Doppelligatur versehen, und so das Eindringen des Giftes zu dem betreffenden Hinterbeine verhindert; alsdann erfolgte die Vergiftung durch Einspritzung in den Lymphsack der Seite.

### 19. Versuch.

36.3 g schwere Esculenta.

11h 20m: Abbindung des linken Oberschenkels.

27m: Einspritzung von 10 mg Cocaïnchlormethylat.

35m: Das Tier liegt jetzt regungslos.

37m: Rechter Ischiadicus freigelegt und geprüft 25 RA: links: Zuckung, rechts: 0.

40m: 25,5 RA links: keine Reaction.

45m: Rechter Ischiadicus wird jetzt doppelt unterbunden, durchschnitten und das periphere Ende geprüft, bis 0 RA: Bewegungen konnten durch keinen Strom bewirkt werden.

- 11h 46m: Das centrale Ende geprüft 25 RA links: Zuckung, 25,5 RA: 0.  
 48m: Muskeln des rechten Oberschenkels werden direct gereizt 15 RA: Zuckung, 15,5 RA: 0, aber auch keine Reaction im linken Hinterbein.  
 51m: Muskeln des linken Oberschenkels 22 RA: Zuckung, 23 RA: 0.  
 53m: Linker Ischiadicus 35 RA: Zuckung, 35,5 RA: 0.  
 56m: Rechter Ischiadicus central 24,5 RA: Zuckung, 25 RA: 0.  
 1h 0m: Rechter Ischiadicus central 20 RA: Zuckung, 20,5 RA: 0.  
 10m: Linker Ischiadicus 35 RA: Zuckung, 35,5 RA: 0.  
 Beobachtung eingestellt.

## 21. Versuch.

36 g schwere Temporaria.

- 4h 37m: Abbildung des Hinterbeins.  
 41m: Einspritzung von 5 mg Cocainchlormethylat.  
 5h 7m: Liegt vollkommen regungslos.  
 12m: Rechter Ischiadicus 25 RA links: Zuckung, rechts: Ruhe. Der rechte Ischiadicus wird doppelt unterbunden und durchschnitten: Starke Reaction links.  
 15m: Rechter Ischiadicus peripher 5 RA: sehr schwache Reaction.  
 31m: Rechter Ischiadicus bis 0 RA: keine Wirkung.  
 34m: Rechter Ischiadicus central 26 RA: Zuckung, 26,5 RA: 0 links.  
 35m: Linker Ischiadicus 28 RA: Zuckung, 28,5 RA: 0.  
 6h 37m: Rechter Ischiadicus peripher bis 0 RA: keine Reaction, central 26 RA: Zuckung, 26,5 RA: 0, linker Ischiadicus 31 RA: Zuckung, 31,5 RA: 0.  
 40m: Muskel links direct gereizt 21 RA: Zuckung, 21,5 RA: 0. Muskeln rechts direct gereizt 15,5 RA: Zuckung, 16 RA: 0. Das Tier erholt sich wieder.

Durch diese Versuche ist sicher gestellt, dass das **Cocainchlormethylat lähmend einwirkt und zwar in dem Sinne des Curare auf die peripheren Endapparate der motorischen Nerven**, dass dagegen durch die von uns benutzten Gaben die sensible Leitung nicht gestört, auch die centrale über-



tragung nicht in erheblichem Masse beeinträchtigt wird. Auch v. Anrep hat mit dem Cocaïn analoge Versuche ausgeführt und gefunden, dass die Reizbarkeit der motorischen Fasern durch dieses Gift nie aufgehoben wird, dass mithin dem Cocaïn eine curareartige Wirkung nicht zugesprochen werden kann. Damit übereinstimmend sagt Mosso, »dass das Cocaïn eine Paralyse der peripheren Endigungen der motorischen Nerven nicht erzeugt.«

Vergleichen wir diese beiden Angaben, so kommen wir zu dem Hauptresultat dieser an den Fröschen durchgeführten Untersuchungen, dass der in der Einleitung erörterten allgemeinen Regel entsprechend das Cocaïn durch die Überführung in seine Ammoniumbase in ein curareartig wirkendes Gift umgewandelt wird.

v. Anrep hat bei seiner eingehenden Untersuchung der Wirkung des Cocaïn auch zahlreiche Versuche ausgeführt, um festzustellen, wie das Mittel auf die Herzthätigkeit des Frosches einwirkt und dabei beobachtet, dass kleine Gaben von 0,5—1,5 mg keine Wirkung auf die Herzthätigkeit besitzen, grössere Gaben aber und zwar von 3 mg an die Pulsfrequenz sehr beträchtlich herabsetzen und Arythmie bedingen. Nach grösseren Dosen von 7—10 mg werden die Vagi gelähmt und das Herz nach einigen Stunden in diastolischen Stillstand versetzt.

Wir glaubten das Cocaïnchlor-methylat in dieser Richtung ebenfalls genauer prüfen zu müssen und haben zu dem Zwecke 8 Versuche an Fröschen ausgeführt, denen zum Teil vor der Einspritzung der Giftlösung das Herz in ein sog. Fenster gelegt war. Über das, was wir beobachteten, geben folgende Versuchsprotokolle Aufschluss.

## 22. Versuch.

39 g schwere Esculenta.

Herzpulsationen in 15 Sec.:

9h 20m:	11	10	10	10	Summe	41
21m:	11	10	10	10	»	41
22m:	Einspritzung von 25 mg Cocaïnchlor-methylat.					
22m:	8	9	9	9	Summe	35
23m:	10	10	10	11	»	41
24m:	10	10	11	10	»	41
25m:	11	10	11	10	»	42

9h 26m:	11	11	10	11	Summe	43
27m:	10	11	10	11	»	42
30m:	10	11	10	11	»	42
31m:	10	10	10	11	»	41
35m:	10	10	9	10	»	39
36m:	10	10	9	10	»	39
45m:	9	9	8	9	»	35
46m:	8	9	8	9	»	34
10h 45m:	9	8	8	9	»	34
11h 12m:	6	5	6	7	»	24
12h 3m:	3	4	3	3	»	13
1h 25m:	3	3	3	3	»	12
5h 7m:	7 Pulse in 1 Minute, unregelmässig.					
6h 45m:	4	»	»	1	»	»

Am andern Tage früh steht das Herz still.

## 24. Versuch.

25,5 mg schwere Esculenta.

Herzpulsationen in 15 Sec.:

10h 32m:	11	11	11	11	Summa	44
33m:	11	11	11	11	»	44
34m:	Einspritzung von 1 mg Cocaïnchlormethylat.					
34m:	10	10	11	11	»	42
35m:	11	11	11	11	»	44
36m:	11	11	10	11	»	43
37m:	11	11	10	11	»	43
38m:	11	10	11	11	»	43
39m:	11	10	11	10	»	42
40m:	11	10	10	11	»	42
41m:	10	10	11	10	»	41
42m:	10	10	10	10	»	40
43m:	11	10	10	10	»	41
58m:	10	10	9	10	»	39
11h 38m:	10	9	9	8	»	36
39m:	9	8	8	9	»	34
1h 10m:	8	8	8	8	»	32
2h 6m:	8	8	8	7	»	31
6h 29m:	9	9	9	9	»	36

Das Tier erholt sich wieder.

## 26. Versuch.

36 g schwere Temporaria.

Herzpulsationen in 15 Sec.:

9h 16m:	12	12	12	12	Summe	48
19m:	12	11	12	12	»	47
20m:	Einspritzung von 5 mg Cocaïnchlormethylat.					
20m:	—	10	11	12		
21m:	12	12	12	12	Summe	48
22m:	13	12	11	12	»	48
23m:	12	11	12	11	»	46
24m:	12	11	12	11	»	46
25m:	12	11	12	12	»	47
30m:	12	12	12	11	»	47
39m:	12	11	11	11	»	45
10h 7m:	10	9	10	10	»	39
51m:	10	11	10	10	»	41
11h 19m:	10	11	10	10	»	41
45m:	11	11	10	11	»	43
1h 13m:	6	5	5	6	»	22
2h 13m:	5	5	6	5	»	21
6h 30m:	5	6	6	6	»	23

Das Tier erholt sich wieder.

## 28. Versuch.

26,8 g schwere Esculenta.

9h 33m:	Einspritzung von 10 mg Cocaïnchlormethylat.					
37m:	Keine Atembewegungen mehr.					
50m:	Ischiadicus freigelegt und durchschnitten, peripher gereizt von 30 — 0 RA: keine Reaction.					
56m:	Das Herz schlägt noch 13 mal in 15 Sec.					
10h 7m:	Das Herz schlägt 13 mal in 15 Sec. —					
7m:	Eine kleine Menge Muscarin wird auf das Herz gebracht.					
12m:	6 Pulse in 15 Sec.					
14m:	3	»	»	30	»	
16m:	5	»	»	60	»	
19m:	7	»	»	120	»	
21m:	Etwas Atropin auf das Herz.					
23m:	11 Pulse in 60 Sec.					

Aus den vorstehend genauer mitgeteilten Versuchen, mit denen das Ergebnis der übrigen im grossen und ganzen im Einklang steht, ersehen wir, dass kleine Gaben des Giftes erst nach längerer Dauer die Pulszahl herabsetzen und, besonders stark in den Versuchen an Esculenten hervortretend, die Herzaction schwächen, eine Wirkung, die dann mit der Erholung des Tieres im Verlaufe einiger Stunden wieder verschwand. Grössere Gaben dagegen setzten die Pulszahl, anfangs auch nur in langsamem Tempo, dann aber, nachdem seit der Vergiftung ca. 1½ Stunden verflossen, schneller herab, bedingten dann Arythmie und Herzstillstand. Während demnach bei diesen Versuchen ein wesentlicher Unterschied zwischen der Wirkung des Cocaïn und des Methylderivates nicht nachgewiesen werden konnte, ergab die Prüfung des infolge einer starken Giftgabe bereits motorisch vollkommen gelähmten Tieres, dass das Muscarin, auf das Herz direct aufgeträufelt, an ihm die typische Wirkung hervortreten lässt, die dann durch nachfolgende Beibringung von Atropin zum teil wieder aufgehoben werden konnte. Wir erkennen aus diesem mehrfach erhobenen Befunde, dass das Cocaïnlormethylat die in dem Herzen belegenen Hemmungsapparate nicht oder doch jedenfalls nicht frühzeitig und in erheblichem Masse beeinträchtigen kann.

## 2. Versuche an Kaninchen.

Mit Rücksicht auf die umfangreiche therapeutische Benutzung des Cocaïn erschien es wichtig, darüber Aufschluss zu erhalten, ob und wie die Ammoniumbase, in den Conjunctivalsack eines Kaninchens appliciert, locale Wirkung entfaltet.

### 30. Versuch.

2700 g schweres Albino-Kaninchen.

- 10h 45m: In das linke Auge 2 mg Cocaïnlormethylat in 2,5 % Lösung. — Pupillendurchmesser vorher 5,5 : 6,5 mm.  
 50m: Pupille 6,5 : 7,5 mm, Localanaesthesie der Cornea.  
 11h 0m: Pupille 7,5 : 9 mm, noch Anaesthesie.  
 8m: Pupille 7,5 : 9 mm, Anaesthesie im Verschwinden.  
 14m: Pupille 7,5 : 9 mm, Anaesthesie geschwunden.

### 31. Versuch.

Dasselbe Tier.

- 9h 50m: In das rechte Auge 5 mg Cocaïnlormethylat in 10 % Lösung, Pupille 5 : 6 mm.

- 10h 0m: Pupille 6 : 7 mm; Localanaesthesia.  
 5m: Pupille 8 : 9 mm, noch Anaesthesia.  
 10m: Pupille 10,5 : 11 mm, noch Anaesthesia.  
 25m: Pupille 10 : 10 mm, Anaesthesia im Schwinden.  
 35m: Pupille 10 : 10 mm, Anaesthesia völlig geschwunden.

Durch diese beiden Versuche ist somit festgestellt, dass das Cocaïnchlormethylat bei Localapplication dieselben Wirkungen hervorruft, die schon sehr häufig als typische Cocaïnwirkung geschildert worden sind.

### 3. Versuche an Tauben.

Diese Versuche wurden in erster Linie angestellt in der Absicht, die Wirkung des Cocaïnchlormethylat quantitativ genau festzustellen, um alsdann die Wirkungskraft der Ammoniumbase mit ihrer Muttersubstanz zu vergleichen.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
32	312	25,00	80,13	Lähmung, Tod nach 20m.
33	295	20,00	67,80	» » » 8m.
34	324	15,00	46,30	Erbrechen nach 3 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> m, Lähmung. Tod nach 23 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m.
35	311	13,00	41,80	» » 2m, 4mal in 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m, Lähmung. Tod nach 21 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m.
36	329	13,00	39,51	» » 7m, 4 » » 10m, Lähmung.
37	354	13,25	37,43	» » 4 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m, 7 » » 8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m, »
38	397	13,38	33,69	» » 4 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m, 6 » » 16 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m, »
39	339	10,80	31,86	» » 3 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> m, 4 » » 5 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> m, »
40	416	12,50	30,05	» » 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m, 7 » » 11 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m.
41	307	7,75	25,24	» » 5m, 5 » » 11 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m.
42	324	6,50	20,06	» » 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m, 9 » » 14 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m.
43	313	5,00	15,94	» » 2m, 4 » » 5 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> m.
44	407	4,00	9,83	» » 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m, 4 » » 4m.
45	430	3,25	7,56	» » 3m, 3 » » 1 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> m.
46	360	2,50	6,94	» » 3m, 3 » » 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m, Mydriasis.
47	365	2,50	6,85	Keine Wirkung.
48	350	2,25	6,43	» » »
49	458	2,25	4,91	» » »

Auch hier möchte ich zunächst einige der bei den Versuchen aufgenommenen Protokolle auszugsweise mitteilen.

### 34. Versuch.

324 g schwere Taube.

- 10h 40m: Einspritzung von 15 mg Cocaïnchlormethylat. — Pupillen eng.
- 41<sup>1</sup>/<sub>2</sub>m: 5 Atmungen in 10 Sec.
- 43m: 5 » » 10 » .
- 43<sup>3</sup>/<sub>4</sub>m: Erbrechen.
- 44m: Pupillen weit.
- 44<sup>3</sup>/<sub>4</sub>m: Das Tier fällt auf die Brust, bleibt so liegen.
- 45<sup>3</sup>/<sub>4</sub>m: Zuckungen des Körpers, besonders der Flügel.
- 46<sup>1</sup>/<sub>2</sub>m: 9 Atmungen in 20 Sec., Schnabel etwas geöffnet.
- 49m: Beine krampfzig nach hinten gestreckt.
- 50<sup>1</sup>/<sub>2</sub>m: 8 Atmungen in 20 Sec.
- 56m: Wieder krampfzige Zuckungen des Körpers, fortgesetzt solche des Schwanzes.
- 57m: 9 Atmungen in 30 Sec., unregelmässig, einzelne von Zuckungen des Schwanzes begleitet.
- 57<sup>1</sup>/<sub>2</sub>m: Stärkeres, krampfziges Flügelschlagen.
- 59m: Die Atemzüge grösstenteils mit krampfzigen Bewegungen des Körpers.
- 59<sup>1</sup>/<sub>2</sub>m: Pupillen enger als vorher.
- 11h 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>m: 7 Atmungen in 30 Sec., sehr oberflächlich, zum Teil mit stärkeren Zuckungen.
- 3m: Kopf sinkt mehr und mehr herab.
- 3<sup>1</sup>/<sub>4</sub>m: Stärkere Zuckungen.
- 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub>m: Das Tier ist tot, Pupillen weit.

### 37. Versuch.

354 g schwere Taube.

- 9h 50m: Einspritzung von 13,25 mg Cocaïnchlormethylat.
- 51<sup>1</sup>/<sub>2</sub>m: 7 Atmungen in 10 Sec., Pupillen mittel.
- 53<sup>1</sup>/<sub>2</sub>m: 7 Atmungen in 5 Sec.
- 54<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, 55m: Jedesmal Erbrechen.
- 55<sup>1</sup>/<sub>2</sub>m: 5 Atmungen in 5 Sec.
- 55<sup>3</sup>/<sub>4</sub>, 56<sup>1</sup>/<sub>4</sub>, 57, 58m: Jedesmal Erbrechen.
- 59m: Pupillen ziemlich erweitert.

- 10h  $\frac{1}{2}$ m: 8 Atmungen in 15 Sec.  
 2m: Das Tier steht nicht mehr sicher, schwankt.  
 3m: Erbrechen.  
 4m: 4 Atmungen in 15 Sec.  
 5m: Fällt auf die Brust, kann sich nicht wieder aufstellen.  
 7m: Atmung erfolgt bei geöffnetem Schnabel, 7 Atmungen in 15 Sec.  
 7 $\frac{1}{2}$ m: Stärkere Körperbewegungen, dem Anscheine nach unvollständige Brechbewegungen.  
 10m: Pupillen enger als vorher.  
 11m: 8 Atmungen in 15 Sec.  
 20m: 8 » » 15 » .  
 26m: Liegt noch immer auf der Brust, kann noch nicht stehen.  
 36m: Das Tier steht wieder.  
 50m: 10 Atmungen in 15 Sec.

#### 42. Versuch.

324 g schwere Taube.

- 12h 47m: Einspritzung von 6,5 mg Cocaïnchlormethylat.  
 49m: 6 Atmungen in 10 Sec.  
 49 $\frac{1}{2}$ , 50, 51, 52, 53, 54m: Jedesmal Erbrechen.  
 55m: 7 Atmungen in 15 Sec.  
 56 $\frac{1}{4}$ m: Erbrechen.  
 58 $\frac{1}{2}$ m: 7 Atmungen in 10 Sec.  
 1h 0, 4m: Jedesmal Erbrechen.  
 4 $\frac{1}{2}$ m: 6 Atmungen in 15 Sec.  
 17m: 7 » » 10 » ., das Tier erholt sich wieder.

#### 45. Versuch.

430 g schwere Taube.

- 4h 49m: Einspritzung von 3,25 mg Cocaïnchlormethylat. — Kurz zuvor 8 Atmungen in 5 Sec., Pupillen ziemlich eng.  
 49 $\frac{1}{4}$ m: 10 Atmungen in 5 Sec.  
 49 $\frac{3}{4}$ m: 7 » » 5 » .  
 50m: 8 » » 5 » .  
 50 $\frac{1}{4}$ m: 8 » » 5 » .  
 50 $\frac{3}{4}$ m: 7 » » 5 » ., im Kasten stehend.

- 4h 51m: Pupillen weiter als vorher.  
 52, 52 $\frac{1}{2}$ , 53 $\frac{1}{4}$ m: Jedesmal Erbrechen.  
 5h 2m: 6 Atmungen in 5 Sec., Pupillen noch immer etwas weiter als vor der Einspritzung; das Tier erholt sich wieder.

Da wir bei unsern Tauben wechselnd grössere und grössere Gaben des Giftes einspritzten, so ist es mir möglich, hier zu schildern, in welcher Reihenfolge die verschiedenen Wirkungen des Giftes bei den Tieren hervortreten.

Eben noch wirksame Gaben des Cocaïnchlormethylat liessen zunächst nur eine schwache Erweiterung der Pupille und mehrmals kurz hinter einander erfolgendes Erbrechen hervortreten, Wirkungen, die schon 2 $\frac{1}{2}$ —3 Minuten nach der Einspritzung nachweisbar waren, und von denen die Mydriasis längere Zeit andauerte. Wie der Protokollauszug des 45. Versuches ergibt, konnte eine stärkere Beschleunigung der Atmung — die durch zahlreiche andere Gifte bei Tauben sofort nach der Subcutaninjection, manchmal in ganz erheblichem Masse, sich bemerklich macht — nicht wahrgenommen werden.

Mit Vergrösserung der Gabe, aber doch durchaus nicht dieser parallel laufend, nahm auch die Zahl der typischen Brechanfälle zu; kurz vor diesen konnte dann hin und wieder eine geringe Zunahme der Atmungszahl festgestellt werden. Wurde die relative Gabe von 30 mg für 1000 g Körpergewicht überschritten, so machte sich bei den Tieren eine weitere Wirkung des Giftes bemerklich, die als Unsicherheit der Körperhaltung protokolliert wurde, eine Wirkung, die in ihrem Anfangsstadium besonders stark während des Brechanfalles zur Geltung kam. Weitere Vergrösserung der Gabe führte dann zum Schwanken und zu einem turzelnden Umhergehen der Taube; hierbei konnte das Tier zusammensinken, auf die Brust fallen, aber doch sich sofort wieder erheben.

Zunahme der Gabe verstärkte die Zeichen der Schwäche: das Tier blieb jetzt auf der Brust liegen, war nicht im Stande, sich in sitzender Stellung zu halten; dieser lähmungsartige Zustand konnte  $\frac{1}{4}$  Stunde und länger anhalten, dann stellte sich die Taube wieder auf, und die ganze Giftwirkung ging ziemlich rasch vorüber.

Nach letalen und überletalen Gaben traten, bis auf das Erbrechen, das in dem 32. und 33. Versuche vermisst wurde, all die bisher geschilderten Erscheinungen ebenfalls auf. Abweichungen davon machten sich nur während des Stadiums der Lähmung bemerklich insofern, als mit Abnahme der Atmungszahl mehr und mehr zunächst schwache, dann stärkere krampfige Zuckungen und Bewegungen der Flügel- und Schwanzmuskeln, sowie auch des übrigen Körpers hervortraten. Bei einzelnen Versuchen blieb gar kein Zweifel darüber, dass diese krampfigen Bewegungen, die zeitweilig synchron der Atmung erfolgten, durch die Atmungsstörung bedingt wurden, und dass sie als dyspnoeische Krämpfe aufzufassen sind; die Atmung selbst wurde seltener, sehr oberflächlich, setzte dann plötzlich aus, und nach etwas stärkeren Zuckungen trat der Tod ein.

Vor einigen Jahren wurde in dem hiesigen Institut das Cocaïn an Tauben geprüft und die dabei beobachteten Erscheinungen von R. Snell geschildert. Vergleichen wir die damals gemachten Angaben mit unseren Beobachtungen, dann finden wir ganz gewaltige Unterschiede zwischen der Wirkung der beiden chemisch verwandten Substanzen. Nur darin stimmen beide überein, dass sie bei Tauben in grösserer Zahl die typischen Brechbewegungen auslösen, und dass sie beide schliesslich durch Atmungslähmung töten. Sonst aber treten infolge der Cocaïnwirkung und der dadurch bedingten Coordinationsstörungen stürmische Bewegungen hervor, Rollkrämpfe u. d. m., während das Cocaïnchlor-methylat, wie aus obiger Schilderung hervorgeht, vorherrschend lähmend wirkt und zu einem ruhigen, nur von geringen, dyspnoeischen Bewegungen unterbrochenen Absterben führt. Starke Muskelkrämpfe, bis zum Opisthotonus gesteigert, wie sie das Cocaïn in letaler Gabe auslöst, konnten von uns nie wahrgenommen werden.

Wir erkennen aus diesem Vergleich, dass qualitativ die Wirkung des Cocaïn durch seine Überführung in die Ammoniumbase eine erhebliche Änderung erfahren hat: Die erregenden Wirkungen besonders auf das Brechzentrum sind freilich nicht völlig beseitigt, doch überwiegen ähnlich wie bei anderen curareartigen wirkenden Giften die lähmenden Einwirkungen.

Aus Vorstehendem geht schon hervor, dass der nun durchzuführende Vergleich der beiden Gifte in **quantitativer** Beziehung

nur sehr beschränkt geführt werden kann. Mit einander vergleichbar sind eben nur die Gaben, die von den beiden Giften gerade noch typische Brechbewegungen auszulösen im Stande sind. Diese Wirkung wird bedingt von dem Cocaïnchlorhydrat durch 27,77 %, von dem Cocaïnchlormethylat durch 16,61 % der letalen Gabe. Wir erkennen aus diesen Worten, dass die Taube gegen die Wirkung der Ammoniumbase erheblich empfindlicher ist als gegen die gleiche Wirkung des Cocaïn.

In der Dissertation von Snell ist die minimal letale Gabe des damals benutzten Cocaïnsalzes zu 87,8 mg für 1000 g Körpergewicht festgestellt worden; diese Salzmenge enthält 70,85 mg freies Cocaïn. Wir fanden jetzt, dass 41,80 mg unseres Giftes ebenfalls und zwar in ungefähr derselben Zeit, in der das Cocaïn tötet, dem Leben des Tieres ein Ende setzt. Mit Rücksicht auf die chemischen Beziehungen des Cocaïnchlormethylat zum Cocaïn kann man die von uns festgestellte letale Gabe des Chlorides umrechnen auf die dieser entsprechende Menge der freien Ammoniumbase, aber auch feststellen, wieviel Cocaïn selbst mit Chlormethyl vereint in jener Gabe enthalten ist. Die Rechnung ergibt, dass zum Tode genügen 39,61 mg der Ammoniumbase und dass darin 35,83 mg Cocaïn enthalten sind. Vergleichen wir diese Werte mit der letalen Gabe für Cocaïn, so finden wir, dass schon 55,91 % des Cocaïnwertes als Ammoniumbase dem Leben des Tieres ein Ende setzen, oder dass das Methylcocaïn 1,79 Mal so stark wirkt als das Cocaïn. Die zweite Rechnung, bei der das Cocaïnmolecül in Betracht gezogen wird, ergibt etwas höhere Werte, nämlich entsprechend 50,57 % oder 1,98; in Worten ausgedrückt heisst das: **Das Cocaïn wirkt nach seiner Vereinigung mit Chlormethyl nicht, wie man erwarten könnte, entsprechend der Erhöhung des Moleculargewichtes schwächer, sondern stärker und zwar ungefähr doppelt so stark, als das Cocaïn selbst.** Diese beträchtliche Erhöhung der Wirkungskraft findet ihre Erklärung in der Überführung der ursprünglich vorhandenen Nitrilbase in die Ammoniumbase.

Überblicken wir das gesamte Ergebnis unserer Versuche, so können wir dieses also aussprechen: Durch die eben erwähnte Umwandlung des Cocaïn in sein Methylderivat erfährt die **Wir-**

**kungsart** eine wesentliche Modification insofern, als dem in hervorragendem Masse erregend wirkenden Gifte **lähmende Wirkungen zugesellt** werden; einzelne der typischen Wirkungen des Cocaïn, so die **mydriatische Wirkung** auf das Auge, die emetische bei der Taube, ganz besonders die **Localanaesthesie** der Cornea, sie **bleiben dem Methylderivat erhalten**. Ob man besonders diese zuletzt erwähnte Wirkung zur practischen Anwendung empfehlen soll und darf, erscheint aber doch zweifelhaft, da schon die Versuche am Frosche, ganz besonders aber die quantitativ genau durchgeführten Versuche an der Taube ergeben haben, dass das **Cocaïnchlormethylat in erheblichem Masse giftiger wirkt als das Cocaïn**.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falck für seine Anregung und gütige Unterstützung bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

## Vita.

Ich, Berthold Heynssen, lutherischer Confession, bin am 18. Juli 1869 als Sohn des Kaufmanns Ferdinand Heynssen in Kröpelin (Meckl.-Schwer.) geboren.

Ostern 1879 bezog ich das Grossherzogliche Gymnasium Friderico-Franciscum zu Doberan i. M. Ostern 1889 verliess ich dasselbe mit dem Zeugnis der Reife. Ich studierte dann in Leipzig, Freiburg i. Br., Kiel, Berlin und wieder in Kiel. Der ärztlichen Vorprüfung unterzog ich mich im April 1891 zu Leipzig, die ärztliche Staatsprüfung bestand ich am 23. April 1895 zu Kiel. Ehendasselbst legte ich am 1. Mai 1895 das Rigorosum ab.

16831



