

Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat.

Contributors

Universitas Dorpatensis. Pharmakologickeskii Institut.
Royal College of Physicians of Edinburgh

Publication/Creation

Stuttgart : F. Enke, 1888-

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/pqp5fvqb>

Provider

Royal College of Physicians Edinburgh

License and attribution

This material has been provided by This material has been provided by the Royal College of Physicians of Edinburgh. The original may be consulted at the Royal College of Physicians of Edinburgh. where the originals may be consulted.

This work has been identified as being free of known restrictions under copyright law, including all related and neighbouring rights and is being made available under the Creative Commons, Public Domain Mark.

You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, without asking permission.



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>

ARBEITEN
DES
PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES
ZU
D O R P A T.

HERAUSGEGEBEN
VON
P R O F . R . K O B E R T ,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

I.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1888.

ROYAL CANADIAN MOUNTED POLICE	
INV 9.88	NO 76051
CAT ✓	REFS
SJ. REFS	HQGS
CLASS	
LOG Fa* 10.10	

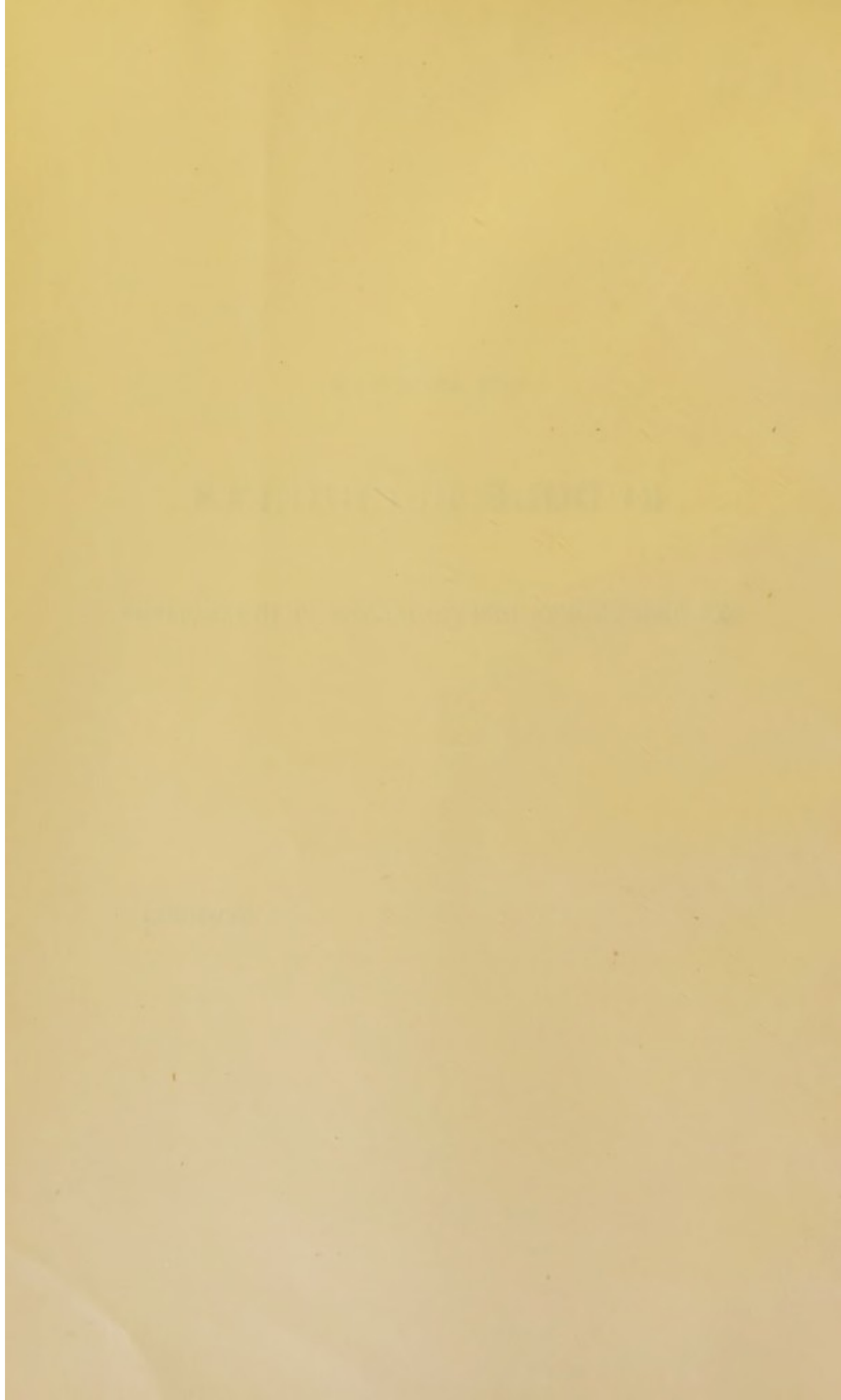
Druck von Gebrüder Kröner in Stuttgart.

DEM ANDENKEN

RUDOLF BUCHHEIM'S

DES BEGRÜNDERS DER MODERNEN PHARMAKOLOGIE

GEWIDMET.



Vorrede.

Der Universität Dorpat ist seit einiger Zeit mehrfach der unverblünte Vorwurf gemacht worden, dass ihre medicinischen Doctor-schriften nicht den an solche Arbeiten zu stellenden strengen Anforderungen entsprächen.

Dieser Vorwurf trifft selbstverständlich diejenigen Universitäts-institute am stärksten, in welchen in den letzten Jahren die meisten Promotionsarbeiten angefertigt worden sind, und zu diesen gehört in Folge einer schon seit Buchheim's Zeiten bestehenden guten Tradition das pharmakologische Laboratorium. Man kann es daher dem Director dieses Institutes nicht verargen, wenn er, um dem grösseren medicinischen Publicum, soweit es objectiv zu urtheilen gewillt und im Stande ist, eine Einsicht in diese Angelegenheit zu verschaffen, die Arbeiten seines Institutes, welche als Dissertationen naturgemäss ziemlich unbekannt bleiben, im Nachstehenden in den Buchhandel bringt. Es ist selbstverständlich, dass dieselben dabei von den Verfassern und von dem Unterzeichneten einer nochmaligen Revision unterworfen wurden. So schien es z. B. geboten, zuweilen die in Dissertationen gewöhnlich sehr breite Darstellung zu kürzen. Möge die Kritik diese Arbeiten mit denjenigen vergleichen, welche in anderen Universitäten Russlands und Deutschlands unter ausserordentlich viel günstigeren äusseren Umständen angefertigt werden.

Der Unterzeichnete ergreift zugleich diese Gelegenheit, um seinen jugendlichen Mitarbeitern für den ausdauernden Fleiss zu danken, mit welchem sie die von ihm gestellten Aufgaben zu lösen suchten. Er fand in diesem Zusammenarbeiten die höchste Befriedigung.

Dorpat, im November 1887.

R. Kobert.

Inhaltsverzeichnis.

I. Ueber Sapotoxin von Dmitrij Pachorukow.

	Seite
I. Einleitung. Entdeckung des Saponins; Benennungen; Gewinnung aus der Quillajarinde; Darstellungsmethoden; Umgestaltung des Begriffs Saponin durch Stütz und Kobert; Einführung der neuen Bezeichnungen Quillajasäure und Sapotoxin durch Kobert	1
II. Darstellung des Sapotoxins	4
III. Eigenschaften des Sapotoxins	7
IV. Reactionen des Sapotoxins	8
V. Verhalten des Sapotoxins zu Eiweiss und Blut	10
Vergleichende Versuche mit Christophsohn'schem Saponin und mit Quillajasäure	15
VI. Wirkungen des Sapotoxins bei intravenöser Application	
1. bei übermaximalen Dosen	16
2. bei maximalen Dosen, die schnell tödten	17
3. bei maximalen Dosen, die nicht am ersten Tage tödten	18
4. bei minimalen letalen Dosen	19
Wirkung des entgifteten Sapotoxins	19
VII. Wirkungen des Sapotoxins bei Application per os	20
VIII. Wirkungen des Sapotoxins bei subcutaner Injection	
1. bei Fröschen	21
2. bei Warmblütern	22
Wirkung bei percutaner Application	23
IX. Wirkungen des Sapotoxins auf das Herz.	
1. bei Injection in den Lymphsack oder die Bauchhöhle von Fröschen	23
2. bei directer Aufträufelung auf das freigelegte Herz	24
3. bei Versuchen am Williams'schen Apparat	24
Vergleichende Versuche mit entgiftetem Sapotoxin und mit Quillajasäure	25
X. Wirkungen des Sapotoxins auf die Körpermusculatur	25
XI. Wirkungen des Sapotoxins auf die peripheren Nerven	25
XII. Wirkungen des Sapotoxins auf Gehirn und Rückenmark	27
XIII. Ueber die therapeutische Verwendbarkeit der Quillajarinde	28
XIV. Versuchsprotokolle.	
1. Bei intravenöser Application an Warmblütern	30
2. Bei subcutaner Application an Warmblütern	39
3. Bei stomachaler Application an Warmblütern	39
4. Versuche an Fröschen	40
5. Versuche am Williams'schen Apparat	46
6. Versuche an Menschen	51

II. Ueber Senegin von Joseph Atlass.

A. Chemischer Theil.

I. Historisches. Verschiedene Sorten von Senega. Aeltere Analysen	57
II. Darstellung	
1. der Polygalasäure	62
2. des Senegins	62

	Seite
III. Eigenschaften des Senegins	63
IV. Eigenschaften der Polygalasäure	66
B. Pharmakologischer Theil.	
I. Historisches. Versuche von Quévenne, Schroff, Natanson, Pelikan, Köhler, Böhm etc. mit Senegin	69
II. Wirkungen des Senegins bei localer Application	
1. auf Schleimhäute	74
2. auf Muskeln	74
3. auf periphere Nerven	76
4. auf das Herz	77
5. auf das Blut	79
III. Wirkungen des Senegins bei intravenöser Injection	81
IV. Wirkungen des Senegins bei Einführung in den Magen	87
V. Wirkungen des Senegins bei subcutaner Application.	
1. Versuche an Fröschen	88
2. Versuche an Warmblütern	90
VI. Wirkungen des entgifteten Senegins	91
C. Therapeutischer Theil	92
Nachtrag	97

III. Ueber Cyclamin von Nicolai Tufanow.

A. Chemischer Theil.	
I. Historisches	100
II. Darstellung	101
III. Eigenschaften	102
IV. Reactionen	106
V. Ueber Cyclamiretin	107
VI. Chemisches Verhalten im Organismus	107
B. Pharmakologischer Theil.	
I. Versuche früherer Autoren	107
II. Wirkung des Cyclamins bei intravenöser Injection	111
III. Wirkung des Cyclamins bei Application in den Intestinaltractus.	
1. Versuche mit stomachaler Einverleibung	119
2. Versuche mit Einverleibung in den Mastdarm	122
IV. Wirkung des Cyclamins bei subcutaner Application	122
V. Wirkung des Cyclamins auf das Blut.	
1. Wirkung auf defibrinirtes Blut	123
2. Wirkung auf nicht defibrinirtes Blut	126
VI. Wirkung des Cyclamins auf die Gefäße.	
1. Durchströmungsversuche an Fröschen	129
2. Durchströmungsversuche an überlebenden Theilen von Warmblütern	130
3. Versuche mit Beobachtung der Schwimmhautgefäße des Frosches unter dem Mikroskop	131
VII. Wirkung des Cyclamins auf das Herz	132
VIII. Wirkung des Cyclamins auf die Musculatur	136
IX. Wirkung des Cyclamins auf Blutdruck und Respiration	138
X. Wirkung des Cyclamins auf die Haut	139
XI. Wirkung des Cyclamins auf die Speichelsecretion	140
XII. Wirkung des Cyclamins auf das Nervensystem	140
C. Toxikologischer Theil	141
D. Therapeutischer Theil	142

I.

Ueber Sapotoxin.

Von

Dmitrij Pachorukow aus Irkutsk in Sibirien.

I. Einleitung.

Im Jahre 1808 entdeckte J. C. C. Schrader ¹⁾ in der als *Radix Saponariae rubrae* damals überall officinellen Wurzel der *Saponaria officinalis* L. (Silenaceae) ein eigenartiges Glycosid, dem er den Namen Saponin gab, und das er nach folgender Methode darstellte. Er kochte die zerkleinerte Wurzel dieser Pflanze oder den trockenen wässerigen Auszug derselben mit Alcohol aus und filtrirte heiss; aus dem Filtrat schied sich nach Abkühlung desselben das Saponin pulverförmig aus. Diese Entdeckung von Schrader gab in der Folge den Anstoss zu einer ganzen Reihe von Untersuchungen auf Saponin, nicht nur in den Pflanzen aus der Familie der Silenaceen, sondern auch in denen anderer Familien, und zwar fand man das Glycosid in den verschiedensten Pflanzentheilen. So befindet sich dasselbe bei einigen Pflanzen in der Wurzel, z. B. bei *Saponaria officinalis*, *Polygala Senega* und bei der sogen. *Gypsophila Struthium*; bei anderen sitzt es in der Rinde, z. B. bei *Quillaja Saponaria* und bei *Chrysophyllum Buranhem*, bei noch anderen in den Samen, z. B. bei *Agrostemma Githago* und bei *Sapindus Saponaria*.

Das Saponin erhielt nach den verschiedenen Pflanzen, aus denen es gewonnen wurde, auch verschiedene Benennungen. So hiess es in dem einen Falle Saponin, in einem anderen Monesin, dann Senegin, Quillajin, Struthiin, Githagin u. dergl. Anfangs hatten diese verschiedenen Benennungen noch eine gewisse Bedeutung, da man gewöhnlich annahm, dass die Saponinarten, welche aus verschiedenen Pflanzen gewonnen waren, nicht identisch seien; aber im Laufe der Zeit änderte sich die Ansicht hierüber. Denn schon im Jahre 1854

¹⁾ Neues allgemeines Journal der Chemie. Herausgeg. von F. A. Gehlen. VIII. Bd. S. 548.

erklärte Bolley¹⁾ das Saponin der egyptischen Seifenwurzel mit dem Senegin für vollkommen identisch, und im Jahre 1874 behauptete Christophsohn²⁾ dasselbe in Betreff der Glycoside aus der Wurzel von *Saponaria officinalis*, von *Gypsophila Struthium*, aus der Quillajarinde und aus den Samen von *Agrostemma Githago* und stellte zur Stütze dieser Behauptung sehr zahlreiche Analysen an. — Nachdem nun auf solche Weise die Identität der Saponinarten mehr oder weniger sicher erwiesen war, wurde zum Ersatz der Rad. *Saponariae rubrae* als billigeres und saponinreicheres Material die Rinde von Quillaja *Saponaria* in Vorschlag gebracht, und zwar von Le Beuf³⁾ im Jahre 1850, und seit dieser Zeit stellte man das käufliche Saponin immer mehr und mehr aus der Quillaja dar, so dass jetzt diese Pflanze die übrigen saponinhaltigen fast vollständig verdrängt hat.

Zur Orientirung über die Pflanze in botanischer Hinsicht mögen folgende Notizen dienen, welche ich einer Arbeit Kobert's⁴⁾ entnehme. 1782 beschrieb Juan Ignazio Molina in seinem berühmten Werke „Saggio sulla storia naturale de Chile“ (Bologna 1782 und 1810) einen in Chili einheimischen Baum mit einer höchst unangenehm kratzend schmeckenden und im Wasser Schäumen erregenden Rinde, dem er den Namen Quillaja *Saponaria* gab. Das Wort „quilleau“ bedeutet in der Sprache der dortigen Eingebornen „waschen“, und die Rinde wurde in der That schon damals zum Waschen benutzt. Man rechnet die Quillaja gewöhnlich zu den Rosaceen, obwohl ihr Blütenbau von dem der übrigen Vertreter dieser Pflanzenklasse erheblich abweicht. Die Rinde dieses Baumes kam sehr bald nach ihrem Bekanntwerden als „Waschholz“ oder „Panamarinde“ in den Handel. Die Wirkungen der Droge bedingende Substanz kommt nach Vogl in formlosen Klumpen in allen Parenchymzellen der trockenen Rinde vor; nach Schlesinger sind es die Zellwände der älteren äusseren Partien der Rinde, welche das Glycosid enthalten. Nach neueren Untersuchungen von Rosoll⁵⁾, die sich übrigens auf verschiedene saponinhaltige Pflanzen beziehen, lässt es sich im Inhalte aller Parenchymzellen der Mittelrinde nachweisen, wenn man concentrirte Schwefelsäure zusetzt, worin sich das Saponin anfangs mit gelber, später mit lebhaft rother und schliesslich blauvioletter Farbe löst. Einen recht instructiven Schnitt durch die Rinde hat Möller⁶⁾ abgebildet.

Was die jetzige Darstellungsmethode des Saponins betrifft, so ist sie im Allgemeinen dieselbe geblieben, wie bei Schrader; nur zu seiner Reinigung wurde von Rochleder⁷⁾ und seinen Schülern Schwarz und v. Payr eine besondere Methode vorgeschlagen, welche in Folgendem besteht.

Zu concentrirter wässriger Saponinlösung fügt man heiss ge-

¹⁾ Liebig's Annalen der Chemie. Bd. 90. 1854. p. 211.

²⁾ Christophsohn, Vergleichende Untersuchungen über das Saponin. Inaug.-Dissert. Dorpat 1874.

³⁾ Compt. rend. Vol. XXXI. p. 652.

⁴⁾ R. Kobert, Ueber Quillajasäure; ein Beitrag zur Kenntniss der Saponin-gruppe. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23. 1887. p. 233.

⁵⁾ Wiener Monatshefte für Chemie 1884. p. 104.

⁶⁾ Joseph Möller, Anatomie der Baumrinden. Berlin 1882. p. 368.

⁷⁾ Fr. Rochleder und Schwarz, Wien. Akad. Berichte. Bd. 11. p. 335. 1854) und Fr. Rochleder und v. Payr, Wien. Akad. Berichte. Bd. 45. p. 7 (1862).

sättigtes Barytwasser im Ueberschuss hinzu; dabei fällt das Saponin in Form von Barytsaponin aus. Dieser Niederschlag, welcher im Wasser und im überschüssigen Saponin löslich ist, ist im überschüssigen Barytwasser vollkommen unlöslich und kann daher mit letzterem gewaschen werden; darauf wird der Baryt mit Kohlensäure entfernt.

In letzter Zeit wurde von Ed. Stütz¹⁾ noch eine neue Methode der Reinigung des Saponins in Vorschlag gebracht. Er verwandelte es zuerst in eine Acetylverbindung und regenerirte es darauf aus derselben. Im Allgemeinen also haben wir gegenwärtig drei Darstellungsmethoden des Saponins: die nach Schrader, Rochleder und Stütz.

Die Saponine, welche nur nach einer dieser drei Methoden aus verschiedenen Pflanzen dargestellt sind, erscheinen, wie schon oben erwähnt, einander so ähnlich, dass Christophsohn bei ihrer Analyse identische Zahlen bekam; die Saponine dagegen, welche nach verschiedenen Methoden dargestellt sind, zeigen, sogar aus ein und derselben Pflanze gewonnen, grosse Unterschiede. Letztere treten nicht nur in der Verschiedenheit der chemischen Formeln hervor, sondern sie zeigen sich noch viel mehr in der Verschiedenheit der physiologischen Wirkung. So erscheint nach den Untersuchungen einiger Autoren das Saponin in vielfacher Hinsicht als heftiges Gift, nach den Untersuchungen Anderer aber, wie z. B. Böhm und Dragendorff²⁾ und in letzter Zeit auch nach denen von Stütz, soll das Saponin um so unwirksamer sein, je reiner es ist.

Kobert hat nun, sich stützend auf die Verschiedenheit dieser Saponine sowohl in chemischer als auch physiologischer Hinsicht die Saponinfrage vom pharmakologischen Standpunkte aus einer eingehenden Untersuchung unterworfen und als Resultat derselben die schon citirte Arbeit „Ueber Quillajasäure“ veröffentlicht. Ohne auf diese Arbeit näher einzugehen, will ich nur auf einzelne Resultate derselben hinweisen, welche mir besonders wichtig erscheinen³⁾.

Vor Allen hat er klargelegt, dass „die Rochleder'sche Methode der Reinigung des Saponins durch Barytfällung pharmakologisch werthlos ist, denn sie hebt die Wirksamkeit des Saponins mehr oder weniger auf“. Das bewies er unmittelbar dadurch, dass er das nach der Schrader'schen Methode bereitete Saponin, von dem er sich überzeugt hatte, dass es äusserst giftig war, mit Baryt behandelte und nach Entfernung des letzteren wieder vollständig reines Saponin erhielt, welches er Thieren injicirte. Dabei stellte es sich heraus, dass ein solches Saponin seine in pharmakologischer Hinsicht giftige Wirkung fast ganz eingebüsst hatte.

Zweitens bewies er, „dass auch die Regenerirung des Saponins aus der Acetylverbindung ebenso sicher, wie eine mehrmalige Fällung und Eindunstung mit Barythydrat die giftigen Eigenschaften des Saponins des Handels völlig vernichtet“.

Drittens machte er, nachdem er Saponin nach der Schrader'schen Methode bereitet und sich von der giftigen Wirkung desselben überzeugt hatte, auch hier eine merkwürdige Entdeckung. Früher beachtete

¹⁾ Liebig's Annalen der Chemie. Bd. 218. 1883. p. 231.

²⁾ Beiträge zur gerichtlichen Chemie einzelner organischer Gifte. 1872. p. 48.

³⁾ l. c. p. 237, 239, 240.

man nämlich bei der Bereitung des Saponins nur den Niederschlag, welcher sich in der Kälte aus dem Alcohol ausschied, das Filtrat aber warf man weg. Kobert untersuchte aber letzteres an Thieren und fand dabei, dass auch dieses sehr giftig ist. Auf Grundlage alles dessen gelangte er zum Schluss, „dass das Saponin der verschiedenen Autoren überhaupt nicht ein einheitlicher Körper, sondern ein Gemisch von mindestens zwei, nach der Schrader'schen Methode schlecht trennbaren Substanzen ist, von denen keine als Verunreinigung angesehen werden kann, sondern die vielleicht Glieder einer Reihe sind“.

Viertens untersuchte er diese beiden giftigen Stoffe, erfand eine besondere Methode ihrer vollkommenen Isolirung, schied sie von einander und nannte den einen Quillajasäure und den anderen Sapotoxin, während er den Ausdruck Saponin nur für das gänzlich unwirksame Product, welches man z. B. nach dem Stütz'schen Acetylverfahren erhält, gelten lässt.

Die Quillajasäure, welche die Formel $C_{19}H_{30}O_{10}$ hat, untersuchte Kobert selbst sowohl in chemischer als pharmakologischer Hinsicht und beschrieb sie eingehend in seiner erwähnten Arbeit; mir dagegen ertheilte er die Aufgabe, mich mit der Darstellungsweise des Sapotoxins, seiner chemischen Untersuchung und pharmakologischen Wirkung zu beschäftigen, worüber von ihm nur kurze Andeutungen bisher gegeben sind. Ganz von selbst stellte es sich während der Arbeit als wünschenswerth heraus, die Angaben von Kobert über Quillajasäure und die der früheren Autoren über Saponin dabei von Neuem zu prüfen.

Zu diesem Zweck habe ich eine Reihe von Vergleichsversuchen angestellt zwischen Sapotoxin, Saponin von Merck, Saponin von Christophsohn¹⁾ und Quillajasäure. Ferner habe ich, nachdem ich das Sapotoxin untersucht hatte, eine ganze Reihe von Beobachtungen an Kranken angestellt, indem ich sie mit Präparaten aus Cortex Quillajae behandelte, welche die beiden von uns entdeckten wirksamen Bestandtheile, die Quillajasäure und das Sapotoxin, enthielten.

Die Untersuchungen über die Wirkung der Quillajarinde auf Menschen interessirten mich um so mehr, als schon Einige vor mir versucht hatten, Patienten Präparate aus Quillajarinde zu verabfolgen. Sie waren dazu veranlasst durch einige Mittheilungen von Kobert²⁾, welcher die Praktiker schon 1885 dazu aufgefordert hat, die Quillajarinde als Ersatzmittel der Senegawurzel in die Praxis einzuführen, ja auch selbst darüber Versuche angestellt hat.

II. Darstellung.

200 g feingeschnittener Quillajarinde³⁾ wird 5—6 Mal je 1 Stunde lang mit 1 l Wasser auf freiem Feuer im Kessel gekocht. Die auf diese Weise erhaltenen wässrigen Decocte werden sodann mit einander

¹⁾ Die Originalpräparate von Christophsohn wurden mir von Prof. Dragendorff gütigst zur freien Verfügung gestellt.

²⁾ Ueber ein Ersatzmittel der Senega. Klinisches Centralbl. 1885, Nr. 30, p. 505; The Practitioner 1885; ferner mündl. Mittheilung auf der Naturforscher-Versammlung in Strassburg 1885.

³⁾ Beste Sorte, von Gehe bezogen.

gemischt. Sie stellen eine graubraune, dickliche Flüssigkeit dar. Zu letzterer wird jetzt neutrales essigsaures Blei im Ueberschuss hinzugesetzt. Dabei entsteht eine reichliche graubraune Fällung, welche zum grössten Theil aus Farbstoffen der Quillajarinde besteht, aber auch die Quillajasäure von Kobert in ihrer Gesamtheit mit enthält. Darauf wird die Flüssigkeit, nachdem sie sich geklärt hat, filtrirt. Der Rückstand wird hierauf wiederholt auf dem Filter mit Wasser ausgewaschen, welchem ein wenig neutrales essigsaures Blei zugesetzt worden ist.

Die so erhaltenen Waschwässer werden mit dem ersten Filtrat vereinigt, welches jetzt eine ganz helle, vollkommen durchsichtige Flüssigkeit darstellt. Nachdem man sich nun überzeugt hat, dass neutrales essigsaures Blei mit dieser Flüssigkeit keinen Niederschlag mehr giebt, dass also keine Farbstoffe und keine Quillajasäure in ihr mehr enthalten sind, wird dieses voluminöse Filtrat in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade concentrirt und mit einem Ueberschuss von Bleiessig versetzt.

Bei gewöhnlicher Temperatur bildet sich dabei zwar nur eine leichte Trübung; aber bei längerem Stehen in der Wärme und beständigem Umrühren nimmt diese immer mehr zu, und zuletzt scheiden sich in der Flüssigkeit weisse Flocken aus. Der so erhaltene weisse Niederschlag ist eine Verbindung von Sapotoxin mit Bleioxyd, das Filtrat aber enthält eine Lactosinsubstanz. Der von der Flüssigkeit getrennte Niederschlag wird jetzt auf dem Filter erst mit verdünntem, dann mit absolutem Alcohol ausgewaschen. Zuerst sammelt er sich auf dem Filter als zähe, zusammenballende Masse an, welche den Wandungen des Filters fest adhärirt, und das Filtriren dauert stundenlang; aber allmählig wird dieser Niederschlag immer mehr pulverartig. Das Waschen wird so lange fortgesetzt, bis eine Probe des Filtrates bei Zusatz von ammoniakalischem Bleiessig sich nicht mehr trübt. Hierauf wird der Niederschlag vorsichtig gesammelt, in destillirtem Wasser suspendirt und zur Entfernung des Bleis mit Schwefelwasserstoff behandelt. Das dabei gebildete Schwefelblei bleibt in der Flüssigkeit suspendirt, und um es zu entfernen, muss man ein wenig Alcohol hinzufügen und eventuell die Flüssigkeit auf dem Wasserbade erwärmen; dann geht die Abscheidung des Schwefelbleis und das Filtriren leicht und rasch vor sich. Das Filtrat hat eine leicht gelbliche Farbe. Um aus demselben Sapotoxin zu erhalten, verdampft man es auf dem Wasserbade fast zur Trockne und fügt zu der so erhaltenen syrupartigen, gelblichen Masse ein Gemisch aus 1 Th. absolutem Alcohol und 4 Th. Chloroform und kocht darauf das Gemisch. Der grösste Theil des Sapotoxins geht dabei in Lösung, die Salze und Farbstoffe aber bleiben ungelöst. Darauf filtrirt man heiss, kocht den erhaltenen Niederschlag wieder mit einem Gemisch von 1 Th. absolutem Alcohol und 4 Th. Chloroform aus und wiederholt diese Operation 5—6 Mal, d. h. so lange, bis Aether im Filtrat keine Trübung mehr erzeugt. Dann werden die farblosen, vollkommen durchsichtigen Filtrate gemischt, und es wird so lange Aether im Ueberschuss hinzugefügt, bis ein Niederschlag erscheint. Dieser Niederschlag, welcher flockig ist und sich in Vacuum über Schwefelsäure trocknen und darauf zu feinem weissen Pulver zerreiben lässt, ist nun die Substanz, welche Kobert

Sapotoxin nannte ¹⁾. Sie zeigt eine fast ganz neutrale Reaction und hinterlässt beim Verbrennen fast gar keine Asche. Wenden wir uns nun zum Filtrat, welches wir aus dem ersten Niederschlage des Sapotoxins durch basisches essigsames Blei erhalten haben, so finden wir in ihm keine Spur einer giftigen Substanz. Aus ihm stellte ich durch Fällung mit ammoniakalischer Lösung von Bleiessig ein Kohlehydrat der Quillajarinde dar, welches eine reine weisse Farbe besitzt. Dieses Kohlehydrat scheint identisch mit dem zu sein, welches Arthur Meyer ²⁾ in den Silenaceen entdeckt und Lactosin genannt hat.

Da, wie aus dem Obigen ersichtlich ist, die Darstellung des Sapotoxins unmittelbar aus Quillajarinde äusserst schwierig ist, viel Zeit und sehr viel Chloroform erfordert und am Ende eine so geringe Menge Sapotoxin giebt, dass 1 g bei der Darstellung in Dorpat gegen 40 Mark zu stehen kommt, so machte ich auf Anrathen Prof. Kobert's den Versuch, auf andere Weise es darzustellen. Folgende Ueberlegung führte darauf: Das von mir aus Quillajarinde dargestellte Sapotoxin war fast unlöslich in kaltem absoluten Alcohol, und da ich wusste, dass das nach der Schrader'schen Methode dargestellte Saponin nur einzig und allein den Antheil der Quillajarinde bildet, der in kaltem absoluten Alcohol vollkommen unlöslich ist, so lag die Möglichkeit nahe, dass im Schrader'schen Saponin möglicher Weise viel Sapotoxin enthalten sein könnte. Das von Gehe und von Merck in den Handel gebrachte, mit Vermeidung der Barytmethode dargestellte sogen. Saponin ist ein weisses in Wasser leicht lösliches Pulver, welches beim Verbrennen nur wenig Asche nachlässt. Nachdem ich mich von seiner giftigen pharmakologischen Wirkung an Thieren überzeugt und gefunden hatte, dass es keine Quillajasäure enthält, da es mit einem Ueberschuss von neutralem essigsamen Blei keinen Niederschlag gab, so schritt ich zur Darstellung des Sapotoxins aus demselben. — Zur wässerigen Lösung dieses Saponins fügte ich im Ueberschuss Bleiessig und verfuhr mit ihr weiter fast ganz in derselben Weise, wie ich früher beschrieben. Nachdem ich aber das Blei mittelst Schwefelwasserstoff entfernt und das Filtrat fast bis zur Trockne concentrirt hatte, kochte ich die syrupartige, weisse Masse nunmehr nur mit absolutem Alcohol aus; Chloroform dagegen wandte ich nicht an, da das Saponin des Handels keine Farbstoffe enthält, welche durch Chloroform zu beseitigen gewesen wären. Das Kochen mit Alcohol wurde auch hier so lange fortgesetzt, bis das Filtrat mit Aether keine Trübung mehr gab. Darauf wurden die alcoholischen Filtrate mit einander gemischt, und auf Zusatz von Aether schied sich das Sapotoxin aus. Auf solche Weise gelang es mir, aus Merck'schem Saponin gegen 40 % Sapotoxin zu erhalten. Bei der Verarbeitung im Grossen würde die Ausbeute vielleicht noch grösser gewesen sein. Der Rückstand bestand aus Lactosin und Salzen.

Das von mir auf diese Weise erhaltene Sapotoxin erwies sich als vollkommen identisch mit dem unmittelbar aus der Quillajarinde

¹⁾ Ich habe jetzt nach diesem Verfahren von E. Merck Sapotoxin darstellen und in den Handel bringen lassen, welches äusserst wirksam ist und den Präparaten von Pachorukow wenig nachsteht. Kobert.

²⁾ Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. Bd. 17. 1884. p. 685.

erhaltenen, sowohl was die chemische Reaction, als auch die pharmakologische Wirkung auf Thiere betrifft.

Prof. Kobert hat viele Sorten von Handelssaponin untersucht, welche er theils selbst bezog, theils im pharmakologischen Institute zu Strassburg vorfand, theils von Prof. H. Köhler erbt. Die älteren Sorten verhielten sich, wie hier ausdrücklich hervorgehoben werden muss, keineswegs alle ebenso wie das Merck'sche Saponin, sondern einige enthielten überhaupt nichts Actives, andere enthielten Quillajasäure und Sapotoxin und noch andere ein Gemisch unactiven Saponins mit Sapotoxin neben stets reichlichen Mengen von Aschenbestandtheilen. Von den jetzt im Handel befindlichen Sorten scheinen das Saponin von Merck und das von Gehe auf gleiche Weise dargestellt zu sein, wenigstens fand Kobert in ihrem Verhalten keine wesentlichen Unterschiede.

III. Eigenschaften des Sapotoxins.

Das Sapotoxin ist ein weisses, undurchsichtiges, amorphes Pulver. Sein Geschmack ist anfangs milde, dann brennend und erzeugt für lange Zeit Kratzen im Halse. Sein Staub ruft, in die Nase gelangt, heftiges Niesen hervor. Erhitzt man das Sapotoxin auf Platinblech, so hinterlässt es zunächst ziemlich viel Kohle, welche nachher fast ohne Rückstand verbrennt.

Auf 150° erhitzt, färbt es sich gelbbraun. Im Wasser ist es sehr leicht löslich, ebenso in kohlensauren und Aetzalkalien; dagegen ist es im absoluten Alcohol sehr schwer löslich, leichter schon in einem Gemisch von 1 Th. absolutem Alcohol und 4 Th. Chloroform. In verdünntem Alcohol löst sich das Sapotoxin in der Wärme leicht. Kühlt man eine heisse alcoholische Lösung des Sapotoxins ab, so fällt es aus derselben in weissen flockigen Massen aus. In Methyl- und Amyl-alcohol ist das Sapotoxin gleichfalls sehr schwer löslich und auch weniger in starkem als in schwachem. In Aether ist es ganz unlöslich, in Chloroform nur spurweise und beim Erwärmen. Die wässrige Lösung des Sapotoxins verändert blaues Lakmuspapier kaum, es reagirt also fast neutral; beim Schütteln entsteht viel Schaum, ähnlich wie bei Seifenwasser. Noch mehr Schaum bildet sich, wenn man zu der Lösung ein kohlensaures Alkali, Aetzkali oder Aetznatron oder auch Ammoniak hinzugefügt. Je concentrirter die wässrige Lösung des Sapotoxins ist, desto mehr besitzt sie die Fähigkeit, unlösliche Pulver in sich zu suspendiren, wodurch das Filtriren bedeutend erschwert wird; so z. B. schlägt sich das Schwefelblei in einer Sapotoxinlösung erst nach langer Zeit nieder, nachdem man zuerst Alcohol hinzugefügt und die Flüssigkeit erwärmt hat. Beim Stehen in der Luft zersetzen sich die wässrigen Lösungen des Sapotoxins leicht, wobei eine reichliche Pilzbildung stattfindet. Bringt man eine concentrirte Sapotoxinlösung auf 24 Stunden in den Dialysator, in dessen äusserem Theil sich eine sehr grosse Menge von destillirtem Wasser befindet, so bleibt fast das ganze genommene Quantum des Sapotoxins in der Pergamenthülse, und nur Spuren desselben lassen sich nach der Concentration des im äussern Theil befindlichen Wassers nachweisen.

Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass das Sapotoxin zur

Reihe der sogenannten colloiden Körper gehört, die durch vegetabilische Membranen nicht diffundiren. Zugleich ersieht man daraus, dass es nicht meine Schuld ist, wenn ich den Körper nicht in Krystallen erhalten konnte; er ist eben höchst wahrscheinlich unkrystallisirbar.

Wenn man zuerst die wässerige Lösung des Sapotoxins für sich kocht und darauf bei 60–80° C. Fehling'sche Lösung dazu giesst, so verändert sich letztere nicht im Geringsten; wenn man aber vorher die Sapotoxinlösung längere Zeit mit einer verdünnten Mineralsäure gekocht hat und darauf Fehling'sche Lösung hinzusetzt, so findet sogleich eine deutliche Reduction und Ausscheidung von Kupferoxydul statt. Daraus lässt sich also der Schluss ziehen, dass Sapotoxin beim Erhitzen mit einer verdünnten Mineralsäure sich in irgend einen reducirenden Körper umwandelt oder einen solchen abspaltet. Dieser Körper ist aller Wahrscheinlichkeit nach kein Traubenzucker, sondern eine noch unbekannte Glycose, wenigstens lässt sich dies nach Analogie mit dem von Koberg untersuchten Spaltungskörper der Quillajasäure schliessen. Zugleich mit dem Zucker scheidet sich auch eine im Wasser unlösliche, weissliche Substanz ab, welche wahrscheinlich vollkommen identisch ist mit dem Körper, welcher bei der Spaltungsanalyse, sowohl des Stütz'schen Saponins als auch der Quillajasäure erscheint und vorläufig Sapogenin genannt werden mag.

IV. Reactionen des Sapotoxins.

Concentrirte Schwefelsäure löst das Sapotoxin anfangs mit gelber Farbe, welche allmählig in eine gelbrothe übergeht.

Erwärmt man diese Lösung, so wird sie anfangs roth, dann dunkelroth, darauf violett und nimmt endlich eine braune Farbe an. Fügt man Wasser in grosser Menge hinzu, so schwindet diese Färbung, und es bildet sich ein weisser Niederschlag. Vorsichtiges Zugiessen von doppeltchromsaurem Kali bildet an der Berührungsstelle einen intensiv grünen Ring, welcher später dunkler und schmutziger wird.

Rauchende Salpetersäure löst das Sapotoxin mit schwach gelblichvioletter Farbe, welche beim Erwärmen in eine schön goldgelbe Farbe übergeht. Ein Zusatz von doppeltchromsaurem Kali ruft in der Kälte gar keine Veränderung hervor, in der Wärme dagegen wird die Färbung immer dunkler und verwandelt sich zuletzt in ein dunkles Grün, wobei sich die Lösung trübt.

In concentrirter Salzsäure löst sich das Sapotoxin sehr leicht und vollkommen klar auf. — Beim Erwärmen wird die Flüssigkeit trübe, wobei sich ein weisser, flockiger Niederschlag abscheidet.

Doppeltchromsaures Kali erzeugt in der Kälte gar keine Veränderung, beim Erwärmen wird aber die Flüssigkeit grünlich, wobei gleichfalls ein weisser, flockiger Niederschlag erscheint.

Concentrirte Essigsäure löst Sapotoxin leicht auf und bildet beim Erwärmen der Flüssigkeit keine Trübung. Doppeltchromsaures Kali erzeugt weder in der Wärme noch in der Kälte irgend welche Veränderung.

Sowohl concentrirte als auch verdünnte Phosphorsäure lösen Sapotoxin leicht; dabei bildet sich beim Erwärmen keine Trübung.

Verdünnte Säuren *lösen Sapotoxin leicht und bilden beim Kochen einen flockigen Niederschlag; eine Ausnahme macht nur die Essig- und Phosphorsäure.

Ammoniak löst Sapotoxin leicht und klar auf. Ein Zusatz von verdünnten Säuren ruft weder beim Kochen noch bei der Kälte eine Veränderung hervor.

Ebenso wie Ammoniak verhält sich auch Kali- und Natronlauge, nur nimmt die Flüssigkeit beim Erwärmen mit letzterer eine gelbliche Färbung an.

Ferrocyankaliumlösung löst Sapotoxin leicht und klar in der Kälte auf, beim Erwärmen erscheint aber eine Trübung.

Ferridcyankaliumlösung löst gleichfalls Sapotoxin schon in der Kälte leicht, beim Erwärmen aber färbt sich die Lösung dunkler.

In Jodkaliumlösung ist das Sapotoxin ohne Veränderung der Farbe leicht löslich, sowohl in der Kälte, als auch beim Erwärmen.

Pikrinsäure

Platinchlorid

Goldchlorid

Phosphormolybdänsäure

Zinnchlorür

} verändern wässrige Sapotoxin-
lösung nicht.

Barythydrat, kalt gesättigt, giebt mit wässriger Sapotoxinlösung einen voluminösen, weissen Niederschlag, der sowohl in verdünnter Essig- als auch Salpetersäure und in überschüssigem Sapotoxin löslich ist, nicht jedoch in überschüssigem Barytwasser.

Eisenchlorid verändert eine wässrige Sapotoxinlösung in der Kälte nicht, beim Erwärmen aber bildet sich eine Trübung.

Quecksilberchlorid verhält sich in dieser Hinsicht ebenso, wie Eisenchlorid.

Chlorzinn giebt mit Sapotoxinlösung in der Wärme einen weissen Niederschlag.

Salpetersaures Silber giebt mit Sapotoxinlösung gar keine Veränderung, auch nicht einmal beim Kochen; sobald man aber einige Tropfen Ammoniak zusetzt, nimmt die Flüssigkeit beim Kochen anfangs eine gelbbraune und nachher eine braune Färbung an.

Kaliumpermanganat wird durch Sapotoxinlösung reducirt.

Bleizucker bringt in Sapotoxinlösungen keine Fällung hervor, Bleiessig aber wohl.

Dieses sind die Reactionen, welche von mir für das Sapotoxin aufgefunden worden sind, aber sie stellen nichts Charakteristisches für dasselbe dar, da sich beim Vergleich dieser Reactionen mit denen der Quillajasäure und des käuflichen Saponins herausstellte, dass die Reactionen für die letzteren grössten Theils dieselben sind. Der Unterschied ist nur sehr gering und besteht in Folgendem:

Die Quillajasäure reagirt deutlich sauer, das Sapotoxin fast neutral, das käufliche Saponin zum grössten Theil neutral, je nach der Reinheit des Präparates. Die Quillajasäure löst sich leicht in der Kälte in absolutem Alcohol, das Sapotoxin und Saponin dagegen sind fast gar nicht in demselben löslich. Die Quillajasäure wird sowohl durch neutrales, als auch basisches essigsaures Blei gefällt, das Sapotoxin aber nur durch basisches und das Saponin je nach der Reinheit

des Präparates bald durch beide, bald nur durch das basische. Der Hauptunterschied der Quillajasäure und des Sapotoxins scheint mir aber in den verschiedenen Beziehungen dieser Substanzen zu den Eiweisskörpern und deren Derivaten zu liegen, von denen ich im Nachstehenden zu reden haben werde.

V. Verhalten des Sapotoxins zu Eiweiss und Blut.

Schon im Jahre 1874 sprach Schmiedeberg¹⁾ die Vermuthung aus, dass das Saponin auf das Körpereiwiss einwirken müsse, indem er sagte: „Das Saponin scheint die Eiweisskörper des lebenden Organismus ähnlich wie ein stärker einwirkendes chemisches Agens zu verändern, obwohl es sich sonst chemisch sehr indifferent verhält. Es muss die Aufgabe künftiger Untersuchungen sein, solche Beziehungen des Saponins zu den Eiweisskörpern festzustellen und die Eigenschaften der ersteren aufzusuchen, von welchen die letzteren abhängig sind.“

Diese Veränderung der Eiweisskörper bei der Einwirkung des Saponins auf dieselben haben schon Schwanert und Przybyszewski²⁾ gesucht, aber ihre Untersuchungen blieben resultatlos. In seiner mehrfach erwähnten Arbeit spricht Kobert³⁾ bei der Betrachtung der durch die Quillajasäure veränderten Organe und deren Theile, als auch des Blutes die Meinung aus: „dass die Quillajasäure ein Protoplasma-gift ist, welches die verschiedensten Gewebe des Körpers bei directem Contact selbst in nur $\frac{1}{2}$ %iger Lösung in ihrer Vitalität schädigt.“ Er sagt dann weiter: „Es lag daher nahe zu versuchen, ob Eiweiss durch die Quillajasäure in seiner Zusammensetzung verändert, coagulirt oder sonstwie modificirt wird. Es gelang mir jedoch weder beim Serum-eiwiss noch beim Hühnereiwiss, irgend welche Veränderung nachzuweisen. — Die Einwirkung scheint eben lediglich darin zu beruhen, dass lebendes Protoplasma in todttes umgewandelt wird.“ Kobert hat dies mit Rücksicht auf minimale Mengen geschrieben, denn concentrirtere Lösungen als 1 %ige hatte er aus Mangel an Material meist nicht zur Verfügung. Ich erhielt jedoch theils von ihm, theils als Nebenproduct der Sapotoxindarstellung jetzt viel reichlichere Mengen von Quillajasäure und so bekam ich bessere Resultate als er.

Während ich nämlich mit der Veränderung des Blutspectrums durch diese Substanzen beschäftigt war, stiess ich auf folgende bemerkenswerthe Erscheinung. Nimmt man 1 ccm defibrinirtes Blut, verdünnt es mit 100 ccm einer 0,75 %igen Kochsalzlösung, giesst dann von diesem Gemisch gleiche Theile in drei ganz gleich grosse Probirgläschen und fügt zum einen von ihnen ein gewisses, nicht zu kleines Quantum Sapotoxin, zum andern ebenso viel Merck'sches Saponin und zum dritten ein gleiches Quantum Quillajasäure, so wird in den beiden ersten Probirgläschen die Flüssigkeit sogleich in Folge der Auflösung der rothen Blutkörperchen vollkommen durchsichtig und dabei zur

¹⁾ Archiv f. experiment. Path. u. Pharmak. Bd. 1. p. 384.

²⁾ Einige Versuche über die äusserliche Wirkung des Saponins. Inaug.-Dissert. Greifswald 1875 und Archiv f. experiment. Path. u. Pharmak. Bd. 5. 1876. p. 137.

³⁾ l. c. p. 259.

spectroskopischen Untersuchung gut geeignet, während im dritten Gläschen, welche Quillajasäure enthält, die Flüssigkeit nicht nur nicht durchsichtig wird, sondern es bildet sich im Gegentheil eine Trübung aus, welche immer intensiver und zuletzt sogar milchartig wird. Dabei nimmt man im letzten Gläschen die Bildung von Flocken wahr, welche nach einiger Zeit am Boden sich niederschlagen und über sich eine vollkommen durchsichtige Schicht farbloser Flüssigkeit hinterlassen, welche nicht mehr die charakteristischen Absorptionsstreifen des Blutfarbstoffes aufweist. Filtrirt man diese durchsichtige Flüssigkeit vom Niederschlag ab und untersucht sie auf Eiweiss, so findet man keine Spur davon. Nach mehrmaliger Wiederholung dieses Versuches erhielt ich immer ein und dasselbe Resultat, während bei Anwendung geringerer Mengen oder verdünnter Lösungen allerdings, wie in Kobert's Versuchen, nur Auflösung der rothen Blutkörperchen erfolgt. Daraus zog ich den Schluss, dass die Quillajasäure in concentrirter Lösung im Stande ist, die Eiweisskörper des Blutes zu fällen und seinen Farbstoff zu zerstören. Darauf brachte ich defibrinirtes Blut und Kochsalzlösung in einem anderen Verhältnisse zusammen und zwar 1 ccm Blut auf 50 ccm Kochsalzlösung und 1 ccm auf 25 ccm Kochsalzlösung und fügte zu jedem Gläschen ein gleiches Quantum Sapotoxin, Merck'sches Saponin und Quillajasäure, wie im ersten Fall, und erhielt dasselbe Resultat. Natürlich gelingt der Versuch auch ohne Kochsalz, wenn man nur genügende Mengen von Quillajasäure zur Verfügung hat.

Aus diesen Versuchen lässt sich schliessen, dass in den Fällen, wo die Eiweissmenge im Verhältniss zur Quillajasäuremenge eine verhältnissmässig geringe war, die von mir benutzte Quantität Quillajasäure schon hinreichte, um nicht nur die rothen Blutkörperchen zu lösen, sondern auch das im Blute enthaltene gelöste Hämoglobin und Eiweiss zu fällen; in den Fällen aber, wo die Eiweissmenge eine grössere war, reichte dieselbe Quantität Quillajasäure nur zur Lösung der rothen Blutkörperchen hin. Dass diese meine Schlussfolgerung richtig war, habe ich dadurch bewiesen, dass durch Hinzufügen von noch etwas Quillajasäure zu diesen Proben nun eine vollständige Eiweissfällung erzielt wurde.

Ferner stellte ich ähnliche Versuche mit in Wasser gelösten Peptonen und zwar echten Pancreaspeptonen und deren Vorstufen, den Albumosen, an. Auch hier fand ich, dass die Fällung derselben eine so vollständige war, dass ich im Filtrat keine Reaction mehr auf Peptone mit Kupfer erhielt. Die Quillajasäure gehört also zu den wenigen Substanzen, welche Peptone fällen.

Endlich nahm ich zu meinem Versuch eiweisshaltigen Harn und fand hier Folgendes: Giesst man zu gewöhnlichem eiweisshaltigem Harn eine concentrirte Lösung von Quillajasäure, so verändert sich ersterer gar nicht, dagegen tritt sogleich eine Fällung des Eiweisses selbst bei gewöhnlicher Temperatur ein, wenn man vorher dem Harn auch nur einen Tropfen verdünnter Essigsäure hinzugesetzt hat. Das Eiweiss wird dabei so vollständig gefällt, dass beim Erhitzen des Harns nach dem Abfiltriren nicht die geringste Trübung mehr eintritt. Auch Controllversuche mit normalem Harn wurden von mir ausgeführt, doch

fand hierbei keine Veränderung mit dem Harn statt. Eine solche Wirkung der Quillajasäure auf das Eiweiss des Harns kann meiner Meinung nach, falls die Quillajasäure en gros dargestellt und daher billig wird, als ausgezeichnetes und bequemes Reagens zur qualitativen Eiweissbestimmung des Harns in der Praxis dienen. Vielleicht lassen sich auch die an Quillajasäure reichen „Saponinrückstände“ der Fabriken dazu verwenden.

Ehe ich in der Betrachtung der Wirkungen des Sapotoxins aufs Blut fortfahre, sei es mir gestattet, zwei russische darauf bezügliche Arbeiten zu referiren, welche selbst in der die Saponinlitteratur erschöpfenden Arbeit von Kobert nicht berücksichtigt und wohl überhaupt noch nie in der deutschen Litteratur besprochen worden sind.

Die erste ist die Arbeit von Dr. Fedotow, „Materialien zur Erklärung der Wirkung des Saponins auf den thierischen Organismus“. Inaug.-Dissert. Kiew 1875. Der Verfasser, welcher die vor ihm gemachten Versuche von Pelikan, H. Köhler und anderen controllirt hat, kommt zu folgenden Resultaten, die mit einem von Trommsdorf bezogenen, unzweifelhaft stark sapotoxinhaltigen Saponinpräparate gewonnen wurden.

a) Man hat zwei Wirkungsarten des Saponins zu unterscheiden: eine primäre oder directe und eine secundäre oder indirecte in Folge der Veränderung des Blutes.

b) Das Saponin reizt heftig die Gewebe. Mit denselben in Contact gebracht, ruft es localen Schmerz, Entzündung, ja Necrose hervor.

c) Die letale Dosis des Saponins ist bei den verschiedenen Thieren verschieden und hängt von der Art und Weise ab, wie man das Mittel dem thierischen Organismus einverleibt. Unmittelbar ins Blut eingeführt, tödten einen Hund schon 0,05 g, ein Kaninchen 0,02 g, eine Katze circa 0,02 g. Bei subcutaner Injection stirbt ein Hund von 0,1—1,0 g, eine Katze schon von 0,05 g, Kaninchen vertragen wiederholte Injectionen von 0,05—0,1 g und kommen mit einer tiefen Localnecrose davon. Bei Einführung des Giftes in den Magen vertragen Kaninchen dasselbe bis 1,5 g und mehr ohne Schaden; bei Katzen und Hunden aber ist die Wirkung ganz unbedeutend, da bei ihnen Erbrechen eintritt.

d) Der Tod der Thiere tritt bei jeder Art der Application in Folge von Asphyxie ein. Bei schnellem Einführen der Substanz unmittelbar ins Blut tritt der Tod plötzlich ein in Folge von Athmungsstillstand. Folglich wirkt das Saponin hauptsächlich auf das Athmungscentrum. Herzstillstand tritt immer erst nach Aufhören der Athmung ein.

e) Das Saponin verändert insofern das Blut, als es die rothen Blutkörperchen auflöst und ihnen dadurch die Fähigkeit benimmt, Sauerstoff aufzunehmen und an den Organismus abzugeben.

f) Die Lähmung oder wenigstens Abschwächung der Function der sensiblen und motorischen Nerven, wie sie bei Fröschen während der letzten Periode der Einwirkung des Saponins auftritt, ist auf die Wirkung des veränderten Blutes auf das Centralnervensystem zu beziehen.

g) Durch unmittelbare Application von Saponin auf den Muskel verliert letzterer seine elektrische Erregbarkeit und wird sehr bald starr.

h) Auf den Blutdruck hat das Saponin eo ipso fast gar keinen Einfluss. Eine Veränderung des Blutdruckes tritt nur vor dem Tode auf und ist dann eine Folge des chemisch veränderten Blutes.

i) Das Saponin erhöht die Reizbarkeit des Nervus vagus, daher kommt es in der ersten Periode der Wirkung auch zu Herzverlangsamung. Die Beschleunigung des Herzschlages aber beim Erscheinen der Dyspnöe ist das Resultat der veränderten Athmung.

k) Die wesentlichste Wirkung des Saponins besteht im Allgemeinen in der chemischen Veränderung des Blutes, des Muskel- und Nervengewebes.

l) Therapeutische Anwendung kann also das Saponin nach dem Obenerwähnten nicht haben, da seine für den thierischen Organismus schädlichen Eigenschaften allzu gross sind.

Die zweite russische Arbeit über Saponin ist die von Dr. Scherschenewitsch, „Ueber die Wirkung des Chlorals, Chloroforms und Saponins auf die rothen Blutkörperchen“. Inaug.-Dissert. Petersburg 1881.

In dieser Arbeit bestätigt der Verfasser die Ansicht Fedotow's über die schädliche Wirkung des Saponins auf das Blut und gelangt endlich gleichfalls zum Resultat, dass das Saponin hauptsächlich ein Blutgift sei.

Nach dieser litterarischen Abschweifung kehre ich zu weiteren Blutversuchen zurück.

Giesst man in ein Probirgläschen ein wenig defibrinirtes, mit 0,75 %iger Kochsalzlösung versetztes Blut und fügt dann eine Sapotoxinlösung hinzu, so tritt sogleich eine charakteristische Veränderung im Blute auf; es wird lackfarbig und eigenthümlich dunkel. Um nun festzustellen, was im gegebenen Falle mit dem Blute vorgeht, verfuhr ich auf folgende Weise: Zuerst nahm ich einen Tropfen Froschblut, und nachdem ich ihn mit einem Tropfen 2 %iger Sapotoxinlösung versetzt hatte, beobachtete ich das Blut unter dem Mikroskop. Dabei bemerkte ich stets, dass in ihm nur noch die Kerne der Blutkörperchen zu sehen waren, während die Stromata derselben gleichsam verschwunden waren. Dieses Verschwinden des Stromas trat so rasch ein, dass es mir schwer wurde, die Stadien zu verfolgen, welche die rothen Blutkörperchen in Berührung mit dem Sapotoxin bis zum Verschwinden des Stromas durchmachten. Um nun diesen Process in allen seinen Stadien zu verfolgen, bediente ich mich folgender Methode: Von einem lebenden Frosche werden einige Tropfen Blut mit 0,75 %iger Kochsalzlösung direct gemischt und ein Tropfen der Mischung auf den Objectträger gebracht, welcher durch einen schmalen Streifen Filtrirpapier der Quere nach in zwei Hälften getheilt ist, so dass der Blutstropfen dem Streifen dicht anliegt. Darauf wurde das Deckgläschen so aufgelegt, dass der Papierstreifen auch dieses in zwei Hälften theilte, auf deren einer sich das Blut befand. Nun wurde das Deckgläschen mit Wachs auf dem Objectträger befestigt. Auf diese Weise hat man im Gesichtsfelde den Papierstreifen und auf dessen einer Seite die unveränderten Blutkörperchen. Lässt man nun von der andern Seite her unter das Deckgläschen einen Tropfen Sapotoxinlösung zufließen,

so mischt sich derselbe mit dem Blute nur sehr allmählig durch den Papierstreifen, und man kann dann leicht und bequem die allmähliche Veränderung der rothen Blutkörperchen verfolgen. In Berührung mit Sapotoxin werden sie nun anfangs heller, durchsichtiger, quellen auf, und ihr Stroma verschwindet endlich ganz, es bleiben nur die Kerne zurück. In einigen Fällen konnte man ausserdem noch beobachten, dass die Kerne schärfer contourirt erschienen und gleichsam von einem kaum merklichen Hof umgeben waren. Was die weissen Blutkörperchen betrifft, so vermochte ich an ihnen nichts Besonderes zu entdecken. Auch Kobert sah sie nach Quillajasäurezusatz unverändert bleiben. Diese Angaben beziehen sich natürlich nur auf die Form derselben; die Beeinflussung ihrer Lebensfähigkeit wurde nicht untersucht. — Aus diesen Beobachtungen lässt sich der Schluss ziehen, dass das Sapotoxin gleich dem Aether, Chloroform und den Salzen der Gallensäuren die rothen Blutkörperchen leicht löst. Dasselbe thut auch, wie aus den Arbeiten von Fedotow und Scherschewitsch zu ersehen ist, das Saponin und nach Kobert die Quillajasäure. Da ich nun weiter erfahren wollte, wie gross die lösende Kraft des Sapotoxins zu den Blutkörperchen ist, und ob in dieser Hinsicht zwischen ihm, dem Saponin von Merck, Christophsohn und der Quillajasäure ein Unterschied existirt, so stellte ich eine Reihe von vergleichenden Versuchen mit diesen Substanzen an Blut an, und zwar auf folgende Weise: Für jede von diesen Substanzen wurden mehrere gleichgrosse Probirgläschen genommen, in jedes von diesen zuerst 1 ccm defibrinirtes Blut, dann 18 ccm 0,75 %iger Kochsalzlösung gebracht und endlich je 1 ccm der genannten Substanzen in verschiedener Concentration hinzugefügt. Jedes Gläschen wurde darauf tüchtig umgeschüttelt, damit sich der Inhalt gut mische, und dann ruhig stehen gelassen. Zur Controlle befand sich immer daneben ein Probirgläschen mit einem Gemisch von 19 ccm 0,75 %iger Kochsalzlösung und 1 ccm defibrinirten Blutes, aber ohne Zusatz der genannten Substanzen. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

a) Sapotoxin.

Glas	I	enthielt	Absolute Giftmenge in Grammen.	Verhältniss des Giftes zur Lösung.	Zeitdauer bis zur völligen Auflösung.
	I		0,0200	1 : 1000	nach 1 Min.
"	II	"	0,0100	1 : 2000	" 2 "
"	III	"	0,0050	1 : 4000	" 5 "
"	IV	"	0,0025	1 : 8000	nach einigen Stunden.
"	V	"	0,0020	1 : 10000	

b) Merck'sches Saponin.

Glas	I	enthielt	Absolute Giftmenge in Grammen.	Verhältniss des Giftes zur Lösung.	Zeitdauer bis zur völligen Auflösung.
	I		0,0200	1 : 1000	nach 1½ Min.
"	II	"	0,0100	1 : 2000	" 3 "
"	III	"	0,0050	1 : 4000	" 6 "
"	IV	"	0,0025	1 : 8000	nach einigen Stunden.
"	V	"	0,0020	1 : 10000	

c) Christophsohn'sches Saponin.

Glas		enthielt	Absolute Giftmenge in Grammen.	Verhältniss des Giftes zur Lösung.	Zeitdauer bis zur völligen Auflösung.
I			0,0200	1 : 1000	nach 10 Min.
"	II	"	0,0100	1 : 2000	" 25 "
"	III	"	0,0050	1 : 4000	" 40 "
"	IV	"	0,0025	1 : 8000	nach einigen
"	V	"	0,0020	1 : 10000	Stunden.

d) Quillajasäure.

Glas		enthielt			
I			0,0200	1 : 1000	nach 5 Min.
"	II	"	0,0100	1 : 2000	" 49 "
"	III	"	0,0050	1 : 4000	" 2 St.
"	IV	"	0,0025	1 : 8000	nach mehreren
"	V	"	0,0020	1 : 10000	Stunden ist das Serum roth gefärbt.

Wenn man diese Tabelle betrachtet, so sieht man, dass die lösende Kraft aller angewandten Substanzen recht gross ist. Noch bei einer Verdünnung von 1 : 10000 lösen sie die rothen Blutkörperchen vollkommen, nur bei der Quillajasäure ist diese Löslichkeit im letzten (V) Probirgläschen keine vollkommene mehr, aber auch hier ist das sich absetzende Serum deutlich roth gefärbt. Eine solche unvollkommene, also nur partielle Auflösung erfolgt noch bei viel stärkerer Verdünnung, wurde aber von mir nicht näher untersucht. Was die Zeit betrifft, in welcher die rothen Blutkörperchen sich vollkommen in den verschiedenen Probirgläschen lösen, so ist sie, wie man sieht, verschieden. Am schnellsten wirkt Sapotoxin, dann folgt Merck'sches Saponin und endlich das Christophsohn'sche Saponin und die Quillajasäure.

Es entsteht nun die Frage, was mit dem ausgeschiedenen Farbstoffe des Blutes weiter geschieht, ob es unverändert bleibt, oder gleichfalls irgend welche Veränderung eingeht? Um diese Frage zu lösen, untersuchte ich das Spectrum eines so veränderten Blutes. Dazu nahm ich 1 ccm defibrinirtes Blut und versetzte es mit 100 ccm 0,75 %iger Kochsalzlösung. Von diesem Gemisch goss ich vollkommen gleiche Quantitäten in gleich grosse, hermetisch verschlossene, bis zum Rande gefüllte Fläschchen. Ein solches Fläschchen diente mir zur Controlle, zu den andern aber goss ich noch gleich grosse Mengen von den zu untersuchenden Substanzen von gleicher Concentration. In den Fläschchen 1 und 2, welche Sapotoxin (1) und Saponin (2) enthielten, trat sogleich eine vollkommene Lösung der rothen Blutkörperchen ein, und die Flüssigkeit wurde vollständig durchsichtig; im Fläschchen aber, welches Quillajasäure (3) enthielt, wurde die Flüssigkeit in Folge der Eiweissfällung trübe, und man konnte sie nicht mehr direct spectroscopiren. Als ich darauf das Blut des Fläschchens 1 untersuchte, fand ich folgendes: Die beiden für Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen wurden allmählig immer schmaler und verschwanden endlich nach einigen Minuten ganz, ohne dass statt ihrer das Spectrum des redu-

cirten Hämoglobins auftrat. Es war jetzt vielmehr gar kein Absorptionsspectrum vorhanden. Öffnete ich nun dies letztere Fläschchen, schüttelte es einige Zeit mit Luft und liess es darauf stehen, so zeigte das Blut trotzdem auch jetzt keine Absorptionsstreifen. — In dem Fläschchen 2, welches Saponin enthielt, waren die Streifen noch nach einigen Stunden deutlich sichtbar; endlich waren im Fläschchen 3 (Quillajasäure) die Absorptionsstreifen im Filtrate gleichfalls vollständig verschwunden.

Dieser letztere Versuch wurde mit concentrirter Quillajasäure angestellt, wodurch das Eiweiss des Blutes und sein Hämoglobin ganz vollständig gefällt wurden. Verdünnte Quillajasäure dagegen macht das Blut bei derselben Kochsalzverdünnung vollkommen durchsichtig, indem sie die rothen Blutkörperchen auflöst und das Spectrum zeigt die charakteristischen Oxyhämoglobinstreifen, welche sogar beim längeren Stehen nicht verschwinden.

Auf Grundlage des Obenerwähnten glaube ich, dass sowohl Sapotoxin, als auch die Quillajasäure und folglich auch das Saponin des Handels thatsächlich zu den heftigen Giften des Blutes gerechnet werden müssen, da sie die rothen Blutkörperchen energisch auflösen und das Oxyhämoglobin verändern, wodurch sie ihnen die Fähigkeit nehmen, Sauerstoff aufzunehmen und dem Organismus abzugeben und dadurch Asphyxie bewirken. Mit Hülfe der Blutgasanalyse dürften hier vielleicht wichtige weitere Resultate zu gewinnen sein. Ich gedenke darüber weiter zu arbeiten.

VI. Ueber die Wirkungen des Sapotoxins bei intravenöser Application.

Um die Wirkung des Sapotoxins bei unmittelbarer Einfuhr ins Blut zu untersuchen, benutzte ich Katzen, Hunde und Kaninchen. Das Gift wurde bei kleineren Thieren in die Vena jugul. ext., bei grösseren in eine Hautvene der Extremitäten eingeführt. Bei diesen Experimenten hatte ich den Zweck, sowohl die vitalen als auch die postmortalen Erscheinungen zu studiren und die minimalste letale Dosis festzustellen.

Beim Durchlesen der Protokolle, welche weiter unten angeführt sind, sehen wir, dass sowohl die vitalen als auch die postmortalen Erscheinungen nicht in allen Fällen dieselben waren; sie hingen vielmehr von der Menge des Giftes ab.

1. In den Fällen, in welchen die einmalige Dosis viel grösser gegriffen war, als zur Tödtung des Thieres erforderlich (I, II, XXVIII)¹⁾ war, erfolgte der Tod fast momentan, nach ein oder zwei Minuten. Vorher kam es zu Krämpfen; die Athembewegungen sistirten, während das Herz noch einige Zeit zu schlagen fortfuhr. Die in solchen Fällen ausgeführte Section ergab keine grob anatomischen Veränderungen der Organe, sondern nur Zeichen der Erstickung: Ueberfüllung des rechten Herzens von flüssigem, dunklem Blute, Ecchymosen im Endocard und

¹⁾ Die Zahlen beziehen sich auf die Nummern der Versuchsprotokolle.

in den Lungen. Der Tod trat in diesen Fällen in Folge der Lähmung der Centralorgane und zwar zunächst in Folge der Respirationslähmung ein.

Irgend welche Veränderungen des Verdauungstractus waren nicht zu constatiren, da zu ihrem Zustandekommen Zeit erforderlich ist, welche hier aber nicht vorhanden war.

2. In anderen Fällen, wo die Dosis kleiner als vorhin, aber auch noch verhältnissmässig gross war (III, IV, V, VI, VII, IX, XI, XXIV), wo die Thiere aber noch einige Stunden am Leben blieben, traten folgende Erscheinungen ein: Gleich nach der Application des Giftes zeigten die Thiere eigentlich nichts Auffallendes, es sei denn, dass sie etwas ruhiger wurden als vor der Injection. Später verloren sie den Appetit, nahmen die ihnen gereichte Nahrung nicht zu sich, hatten aber grosses Durstgefühl. Erbrechen beobachtete ich mit Ausnahme eines Falles (XI) gar nicht, was mir deshalb bemerkenswerth erscheint, weil Kobert bei Einführung von Quillajasäure ins Blut in den meisten derartigen Fällen ein ziemlich starkes Erbrechen gewöhnlich beobachtete. Dasselbe muss ich in Betreff der Durchfälle erwähnen.

Noch später wurden die Thiere traurig, apathisch, lagen ruhig in ihrem Käfig und reagierten sowohl beim Anrufen, als auch beim Berühren nur sehr schwach. Endlich entwickelte sich Schwäche in den Extremitäten, welche immer zunahm, so dass die Thiere, auf die Beine gestellt, umfielen. Die Athmung anlangend, blieb sie anfangs ganz normal, und nur gegen das Ende hin traten Athembeschwerden auf: Die Inspiration wurde tiefer, zeitweilig trat Athmungsstillstand auf; die Pausen wurden immer länger und endlich hörte das Athmen ganz auf. Am Pulse waren anfangs auch keine Veränderungen wahrzunehmen, später wurde er unregelmässig, aussetzend, endlich kaum fühlbar, fadenförmig. Das Herz setzte nach Aufhören der Athmung seine Thätigkeit noch einige Zeit fort. Der Blutdruck blieb anfangs, selbst bei grossen Dosen, unverändert, und fing allmählig nur kurz vor dem Tode zu sinken an. Krämpfe traten auch nur kurz vor dem Tode auf (XXIV).

Bei der Section findet man in solchen Fällen ausser den Zeichen der Erstickung schon auffallendere Veränderungen, welche das Herz und mehr oder weniger den ganzen Verdauungstractus betreffen. Das Herz findet sich in solchen Fällen überfüllt von dunklem, flüssigem Blute. Dabei ist das rechte Herz blutreicher als das linke. Am Peri- und Endocardium finden wir in den meisten Fällen Ecchymosen verschiedener Grösse, ja in einzelnen Fällen grosse Blutaustritte in der Herzsubstanz selbst (IX, XXVIII). An den Herzklappen sind in vielen Fällen sulzige, fibrinöse, sogar knötchenartige, nicht abwischbare, frische Auflagerungen¹⁾ vorhanden (V, VI, VII, IX, XI, XXVIII). Auf das Vorhandensein einer frischen fibrinösen Endocarditis, welche auch Kobert bei Quillajasäurevergiftung beobachtet hat, müssen wir um so grösseres Gewicht legen, als bei den früheren Beobachtern, wie Fedotow, welcher Saponin intravenös injicirte, davon nichts

¹⁾ Es ist mir wohl bekannt, dass ältere derartige Processe bei Hunden häufig vorkommen und gar keine Bedeutung haben; ich habe mich nach Möglichkeit vor dieser Verwechslung gehütet.

erwähnt wird; und doch tritt diese Erscheinung schon nach einigen Stunden und bei verhältnissmässig nicht sehr grossen Dosen von Sapotoxin auf. Der Herzmuskel zeigt keine bemerkenswerthen Veränderungen. Die Lungen sind eher blutarm zu nennen, sie sind meistens von subpleuralen Ecchymosen verschiedener Grösse bedeckt. Das Parenchym ist überall lufthaltig. Die Trachea und die Bronchen zeigen eine leichte Gefässinjection. Die Milz erweist sich in allen Fällen makroskopisch unverändert, der Blutgehalt ist normal, oder eher sogar subnormal. Die Nieren zeigen in den meisten Fällen auch keinerlei Veränderungen, nur in einzelnen Fällen (VI, IX) sind sie mehr oder weniger hyperämisch und in einem Falle (XI) fanden sich Hämorrhagien in der Corticalsubstanz. Die Harnblase enthält in den meisten Fällen nur eine geringe Menge einer ganz klaren oder leicht getrübbten, gelblichen, aber niemals blutigen Flüssigkeit. Die Schleimhaut derselben zeigt in einzelnen Fällen (V, VI, VII, IX, XI, XXIV) kleinere Blutaustritte. Die Schleimhaut des Magens ist in den meisten Fällen (V, VI, VII, IX, XI, XXIV) ebenfalls mit Hämorrhagien, welche meist auf der Höhe der Falten sitzen, durchsetzt. Der Mageninhalt ist gering an Menge, flüssig, gelblichbraun oder blutig. Der Darm zeigt in seinen einzelnen Abtheilungen Veränderungen verschiedenen Grades. Er ist meistens mehr oder weniger contrahirt. Seine Wandungen sind verdickt, die Schleimhaut ödematös. In einzelnen Abschnitten ist die Darmwand hyperämisch und zeigt sehr zahlreiche Ecchymosen und grössere Hämorrhagien. Die letzteren sitzen vornehmlich subserös und sind am meisten ausgesprochen im Rectum und in der Gegend der Bauhin'schen Klappe; in einem Falle waren sie sogar über die Mucosa des ganzen Darmtractus ausgebreitet (XXIV). Im Rectum sind diese Hämorrhagien bandförmig angeordnet, mit der Längsaxe des Darmes parallel und auf der Höhe der Falten sitzend. Die Schleimhaut des Dünndarmes ist mit einer schmierigen, gelblichbraunen Masse bedeckt, welche mikroskopisch eine grosse Menge schollenartig desquamirten Epithels zeigt, so dass oft ganze Zotten abgestossen sind (VII). Der Darminhalt war meist flüssig, breiig, von gelblichbrauner Farbe und in einigen Fällen (IX, XI) sogar blutig. Im Rectum finden sich am häufigsten harte Kothballen. Die Gefässe der Serosa zeigen in den meisten Fällen eine starke Hyperämie. Die Mesenterialdrüsen sind in fast allen Fällen geschwellt, von dunkelrother Farbe und zeigen mehr oder weniger stark ausgesprochene Hämorrhagien. In einzelnen Fällen finden sich solche Hämorrhagien auch im Pancreas (IX, X, XXIV). Die Leber zeigt makroskopisch keine Veränderungen, nur ist ihr Blutgehalt grösser als normal (V, VI, IX, XXIV). Serös blutiges Exsudat, welches Fedotow in der Bauchhöhle fand, konnte ich in keinem Falle nachweisen.

Das Blut war ausnahmslos sowohl im Herzen, als auch in den grossen Gefässen vollständig flüssig, theerartig, hellte sich beim Stehen an der Luft nicht auf, ein Zeichen, dass es die Fähigkeit, Sauerstoff aufzunehmen, vielleicht verloren hatte. In der Rumpfmusculatur fanden sich keine Veränderungen.

3. Wenn wir jetzt unsere Aufmerksamkeit auf die Gruppe von Fällen richten, wo die Thiere das Gift ebenfalls in mehr als tödtlicher Dose erhielten, wo sie aber einen Tag oder sogar mehrere (VIII, X)

am Leben blieben, so finden wir, dass sowohl die vitalen als auch die postmortalen Erscheinungen im grossen Ganzen dieselben waren, nur dass die postmortalen verhältnissmässig stärker ausgesprochen waren. Was die nächste Todesursache in allen angeführten Fällen der beiden letzten Gruppen anlangt, so ist sie einerseits in den bedeutenden Veränderungen des Magendarmtractus und des Herzklappenapparates, andererseits in der Asphyxie, worauf sowohl die vitalen als die postmortalen Erscheinungen hinweisen, zu suchen.

4. Fassen wir jetzt die letzte Gruppe von Fällen ins Auge, wo die Menge des eingeführten Giftes die minimalste letale Dosis darstellte (XII, XIII) und zwar $\frac{1}{2}$ mg pro Kilo Körpergewicht und die Thiere daher stets mehrere Tage lebten, so finden wir hier, dass die Thiere in den ersten Tagen nichts Auffallendes zeigten, am dritten Tage aber traurig wurden, nichts frassen, die Augen trübe wurden. Es stellte sich Epiphora ein, später zeigte sich Eiterung im Auge. Die Thiere wurden immer schwächer und schwächer, und endlich trat der Tod unter Collapserscheinungen ein. Die Section ergab in diesen Fällen nichts Charakteristisches. Hier müssen wir annehmen, dass nur die empfindlichsten Elemente des Körpers, wie Kobert sich ausdrückt: „die Zellen der wichtigsten Gehirnganglien bei tagelangem Kreisen des Giftes im Blute alterirt und schliesslich gelähmt werden.“ Thiere, welche weniger als $\frac{1}{2}$ mg pro Kilo Körpergewicht ins Blut erhielten, blieben, ohne irgend welche Störung gezeigt zu haben, am Leben.

Nachdem ich nun die minimalste letale Dosis des Sapotoxins bei unmittelbarer Einführung desselben ins Blut festgestellt und von dessen ausserordentlicher Giftigkeit mich überzeugt hatte, führte ich auch einige derartige Experimente mit dem Saponin von Merck aus. Ich führe von diesen Experimenten nur eines an (XV), da sie alle mehr oder weniger einander gleich waren. Wie aus dem Protokoll zu ersehen ist, waren sowohl die vitalen, als die postmortalen Erscheinungen ähnlich wie beim Sapotoxin, was auch nicht Wunder nehmen kann, da ja Sapotoxin der Hauptbestandtheil von diesem Saponin ist.

Ausgehend von der von Prof. Kobert festgestellten Thatsache, dass die Quillajasäure beim Behandeln mit Baryt ihre giftigen Eigenschaften ganz verliert, kochte ich das Sapotoxin mit Baryumhydrat und führte das so bearbeitete Gift, nach Entfernung des Baryts mit Schwefelsäure¹⁾, in die Blutbahn in ziemlich grossen Dosen ein. In dem einen Falle, in welchem das Kochen nur 1 Stunde dauerte und nie bis zur Trockene fortgesetzt wurde (XVII), lebte das Thier einen ganzen Tag, eine im Vergleich mit Sapotoxin ziemlich lange Zeit. Die Section ergab in diesem Falle aber noch dieselben Veränderungen, wie beim Sapotoxin. In dem zweiten Falle (XVIII), wo die Dosis ebenfalls sehr gross war, wo aber das Kochen $3\frac{1}{2}$ Stunden dauerte und mehrmals bis zur Trockene fortgesetzt wurde, blieb das Thier, ohne irgend welche Krankheitserscheinungen zu zeigen, am Leben.

Aus diesen Experimenten dürfen wir den Schluss ziehen, dass wie die Quillajasäure so auch das Sapotoxin beim Kochen mit Aetzbaryt seine giftigen Eigenschaften mehr oder weniger vollständig verliert. Dasselbe kann ich in Betreff des Christoph-

¹⁾ Kohlensäure genügt zur gänzlichen Beseitigung des Baryts nicht.

sohn'schen, nach der Barytmethode dargestellten Saponins sagen (XXI, XXII). Es erwies sich, obwohl es ja im Stande ist, noch recht energisch Blutkörperchen aufzulösen, hier als ganz ungiftig.

Aber nicht nur das Kochen mit Aetzbaryt allein übt diese Wirkung auf das Sapotoxin aus; dasselbe Resultat erhielt ich vielmehr auch beim Kochen mit Aetznatron, wobei ich es zum Versuch mit verdünnter Salzsäure nachher neutralisirte. Das Thier blieb bei verhältnissmässig grosser Dosis auch in diesem Falle (XIX) am Leben.

Ich kochte nun das Sapotoxin für sich $1\frac{1}{2}$ Stunden lang in wässriger Lösung und injicirte es darauf einem Thiere (XX), aber es traten dieselben Erscheinungen wie beim ungekochten Sapotoxin auf.

Es folgt daraus, dass nicht das Kochen allein für sich die giftigen Eigenschaften des Sapotoxins ändert, sondern nur das Kochen mit Aetzbaryt oder mit Aetzalkalien.

Endlich injicirte ich auch das Lactosin, um die physiologische Wirkung desselben kennen zu lernen; aber das Thier blieb, ohne krankhafte Erscheinungen gezeigt zu haben, am Leben. Das Lactosin ist also ungiftig, was übrigens auch schon Kobert gefunden hat.

VII. Ueber die Wirkung des Sapotoxins bei Application per os.

Nachdem ich die Wirkung des Sapotoxins bei seiner directen Einführung ins Blut genügend geprüft hatte, machte ich einige Versuche, bei denen ich den Thieren das Sapotoxin per os beibrachte (XXV, XXVI, XXVII); dabei zeigte sich folgende bemerkenswerthe Erscheinung: So sehr das Sapotoxin giftig wirkt, wenn es unmittelbar ins Blut gelangt, ebenso wenig zeigt es eine Wirksamkeit, wenn es in den Magen gelangt. Zu meinen Experimenten nahm ich vornehmlich Hunde und brachte ihnen bald das alkoholische Extract von Cortex Quillajae in Form von Pillen, bald das Decoct desselben mittelst einer Schlundsonde in den Magen. Das reine Sapotoxin kam anfangs nicht in Anwendung, da ich davon wenig hatte, doch enthielten die genannten Präparate dasselbe in sehr activer, wenn auch nicht in reiner Form. In allen Fällen zeigte sich als erste Erscheinung bei Hunden gleich nach Einführung der Substanz wiederholtes Erbrechen, worauf die Thiere sich beruhigten. — Dieses Erbrechen müssen wir natürlich durch die heftige locale Reizung der Magenschleimhaut erklären. — Nur in einem Falle (XXVI) erkrankte das Thier, welches sich anfangs augenscheinlich erholt hatte, am 3. Tage an eiteriger Conjunctivitis, nachdem es vorher traurig geworden war und nichts gegessen hatte. Am 5. Tage starb es, und die Section ergab im Allgemeinen dieselben Resultate wie bei der intravenösen Injection. Da das Erbrechen bei meinen Beobachtungen eine sehr unangenehme Complication war, denn fast die ganze Menge des eingeführten Giftes wurde dabei wieder erbrochen, nahm ich meine Zuflucht zu solchen Thieren, bei denen kein Erbrechen auftritt. Ich nahm nämlich einen ziemlich grossen Hasen und führte ihm mittelst Katheters eine concentrirte Lösung von reinem Sapotoxin (0,39 g) in den Magen ein. Während der 3 Tage nach der Einführung des Giftes zeigte der Hase nicht die geringste Veränderung. Am Ende des 3. Tages brachte ich

ihm nochmals 0,814 g reines Sapotoxin bei; aber auch das wirkte nicht im Geringsten. Darnach nahm ich grosse Frösche und führte ihnen mit einer Spritze concentrirte Sapotoxinlösung in den Magen ein. Sie machten heftige Brechbewegungen, öffneten weit und häufig das Maul, als ob sie das ihnen beigebrachte Gift von sich geben wollten; doch beruhigten sie sich nach einigen Minuten und blieben am Leben und gesund.

Nur in einem Falle (XLVI), wo das Quantum eingeführten Giftes verhältnissmässig gross war (0,04 g), trat nach 45 Minuten eine Schwächung der Reflexe auf und hörten darnach die willkürlichen Bewegungen auf. — Bei der Section erwies sich der Magen hyperämisch und die Wandungen des Duodenums waren ihrer ganzen Dicke nach von Hämorrhagien durchsetzt.

Aus diesen angeführten Versuchen ersehen wir, dass das Sapotoxin, in den Magen gebracht, gleich der Quillajasäure in der Mehrzahl der Fälle selbst bei relativ grossen Dosen nur eine locale Reizung mit nachfolgendem Erbrechen hervorruft, jedoch keineswegs ins Blut übergeht und allgemeine Vergiftungserscheinungen bewirkt. Das Nichtresorbirtwerden wird vielleicht dadurch bedingt, dass das gesunde Epithel des Darmtractus für das Gift, welches ja ein Colloidkörper ist, impermeabel sich verhält. Das Gift kann daher vom Darmcanal aus erst Allgemeinerscheinungen machen, wenn die Schleimhaut nach langem Contact mit demselben arrodiert oder zufällig catarrhalisch verändert ist.

Ferner führte ich Decoctum Corticis Quillajae in den Mastdarm ein (XXV), aber auch hier nahm ich ausser einer lokalen Reizung, welche beim Hunde einige Ausleerungen und ziemlich heftigen Tenesmus bewirkte, keine anderen Erscheinungen wahr: der Hund war einige Tage traurig, frass nichts, kehrte aber bald darauf zum normalen Zustande zurück.

Weder der Magen, noch der Dünndarm oder Dickdarm resorbiren also, solange sie gesund sind, das Sapotoxin.

VIII. Folgeerscheinungen bei subcutaner Sapotoxininjection.

Da aus dem oben Gesagten erhellt, dass das Sapotoxin äusserst schwer diffundirt, so muss man auch a priori erwarten, dass es, unter die Haut gebracht, gleichfalls anfangs nur eine locale Wirkung haben wird und dann erst langsam in den Organismus übergeht und hier allgemeine Erscheinungen hervorruft. Diese Voraussetzung wird in der That bestätigt.

1. Zu diesen Experimenten nahm ich zunächst Frösche und brachte denselben verschiedene Mengen von Sapotoxin unter die Rückenhaut. Hierbei stellte es sich heraus, dass erst bei einer Dosis von 20 mg schnell deutliche Vergiftungserscheinungen auftreten. Bald nach der Injection einer solchen Dosis (XXIX) verliert der Frosch an dieser Stelle die Sensibilität, so dass er hier auf Kneifen nicht mehr reagirt; kneift man dagegen die Extremitäten, so macht er heftige Sprünge. Dieser Verlust der Sensibilität breitet sich immer weiter und weiter aus, so dass nach einigen Minuten schon die ganze Haut insensibel

erscheint. — Die willkürlichen Bewegungen hören dabei gleichfalls auf, doch contrahiren sich die Muskeln der Extremitäten bei Reizung mit dem electrischen Strom. Zuletzt tritt Herzlähmung ein. — Die Section zeigt keine Veränderungen.

Nachdem ich so wahrgenommen, dass die Reflexe bei der subcutanen Injection bald abnehmen, so wollte ich jetzt genauer sowohl die Dosis, als auch die Zeit, in welcher diese Abnahme und endlich der vollständige Verlust eintreten, bestimmen. Dabei bediente ich mich, wie Fedotow, der Methode von Türk-Setschenow.

Um dieses zu bestimmen, nahm ich sehr verdünnte Schwefelsäure (5 Tropfen concentrirter Schwefelsäure auf 30 ccm Wasser), stellte anfangs fest, nach wie viel Schlägen des Metronoms der Frosch beide Extremitäten aus der Flüssigkeit zieht und beobachtete darauf, nachdem ich unter die Haut einer Extremität Sapotoxinlösungen von verschiedener Concentration gebracht hatte, den Unterschied in der Zeit zwischen dem Herausziehen des intacten und des injicirten Fusses. Bringt man einem Frosch (XXXVI) 0,01 g Sapotoxin unter die Haut des einen Fusses und taucht denselben nach einer Minute in die Schwefelsäure, so reagirt der Frosch mit diesem Bein gar nicht, während er den anderen Fuss sogleich herauszieht. Dasselbe nahm ich bei 0,005 g Sapotoxin wahr (XXXVII). Selbst bei nur 0,0025 g Sapotoxin (XXXVIII) bemerkt man sehr bald einen Zeitunterschied im Herausziehen beider Extremitäten; nach 3 Minuten Einwirkung zieht der Frosch den injicirten Fuss gar nicht mehr aus der Flüssigkeit heraus. In allen Fällen aber treten bei electrischer Reizung des vergifteten Beines sogleich heftige Muskelcontractionen auf.

In dem ersten von diesen Fällen beobachtete ich den Frosch 2 Tage lang, konnte aber eine Wiederkehr der Sensibilität im injicirten Fusse nicht constatiren. Der Frosch zog denselben vielmehr dauernd im Springen wie gelähmt nach sich. Die Injectionsstelle schien angeschwollen und geröthet und nach etwa 50 Stunden trat der Tod ein. Bei der Section erschienen die Muskeln an der Injectionsstelle leicht geröthet. Weiter fand sich Stillstand des Herzens in Diastole und Blutreichthum der Unterleibsorgane.

2. An warmblütigen Thieren habe ich nur eine subcutane Injection mit Sapotoxin ausgeführt, da das Thier sich fürchterlich quälte. Die Katze (XXIV), bei der ich die Injection ausführte, zeigte sehr bald an der Injectionsstelle erhöhte Sensibilität, wurde traurig und frass nicht. Am 3. und 4. Tage sind die Erscheinungen dieselben, jedoch stärker ausgeprägt. Am 5. Tage fühlt man an der Injectionsstelle Fluctuation und dabei heftige Schmerzen. Am 6. Tage stirbt die Katze. Die Section zeigt an der Injectionsstelle einen grossen Abscess. Der Darmtractus war im Grossen und Ganzen normal; nur hier und da fanden sich einzelne kleine Hämorrhagien. Der Panniculus adiposus war fast völlig geschwunden.

Zum Vergleich führte ich neben den Sapotoxininjectionen auch einige Injectionen mit Quillajasäure, mit Merck'schem und Christophsohn'schem Saponin, natürlich immer mit frisch bereiteten möglichst bacterienfreien Lösungen¹⁾, aus. Die Resultate waren hier im All-

¹⁾ Es fällt mir nicht ein, auf die Frage, ob ohne Bacterien eine Eiterung möglich ist, durch meine Versuche eine definitive Antwort geben zu wollen.

gemeinen dieselben, wie beim Sapotoxin. Ein Unterschied zeigte sich nur in der Zeit, nach welcher die Wirkungen des Giftes eintraten: am raschesten wirkte Sapotoxin, dann das Merck'sche Saponin, darauf die Quillajasäure und endlich am langsamsten das Christophsohn'sche Saponin.

Was die percutane Wirkung des Sapotoxins betrifft, so habe ich bei Versuchen an mir selbst nichts Besonderes constatiren können. Ich nahm nämlich stark concentrirte Lösungen von Sapotoxin und rieb lange die Haut damit, doch war das Resultat negativ.

Die Resorption des Sapotoxins bei subcutaner und percutaner Application ist also eine unvollkommene und langsame; bei der subcutanen Beibringung treten ausserdem heftige locale Reizerscheinungen auf.

IX. Wirkung des Sapotoxins auf das Herz.

Nachdem ich so mit den gebräuchlichen Applicationsmethoden des Sapotoxins zu Ende gekommen bin und seine Wirkung auf den Organismus im Allgemeinen mehr oder weniger einer Betrachtung unterzogen habe, erübrigt es noch, seine Wirkung auf die verschiedenen Organe oder Organsysteme zu besprechen.

Ich will hier mit dem Herzen beginnen, da dieses Organ eines der wichtigsten und der Einwirkung des Giftes, wie schon oben erwähnt, am meisten zugänglich ist. Die Experimente in dieser Hinsicht habe ich vornehmlich an Fröschen ausgeführt.

Schon bei der subcutanen Injection sahen wir hier (XXIX) nach einigen Minuten eine allmähliche Verlangsamung der Herzschläge bis zum vollkommenen Stillstand des Herzens in der Diastole eintreten. Um diese Veränderung der Herzthätigkeit genau zu untersuchen, verfuhr ich auf folgende Weise. Einem Frosch wurde nach Wegnahme des Sternums der Herzbeutel vorsichtig geöffnet (XXXIII) und nach Verlauf von einigen Minuten die Zahl der Herzschläge in der Minute bestimmt; dann wurden verschiedene Mengen Sapotoxin unter die Rückenhaut gebracht und sowohl die Zeit, wann die Wirkung eintrat, als auch der Charakter der veränderten Herzthätigkeit beobachtet. Schon 5 Minuten nach der Injection einer grösseren Dosis von Sapotoxin (0,04 g) sehen wir, dass die Zahl der Herzcontractionen sich um die Hälfte vermindert und auch ihr Charakter auffällig geändert hat. Die Diastole des Herzens dauert abnorm lange und ist sehr stark ausgeprägt; darauf folgt eine kurze, aber ziemlich kräftige Systole u. s. w. Im Laufe der Zeit nehmen die diastolischen Pausen und die Herzverlangsamung immer mehr zu und das Herz stellt endlich seine Thätigkeit vollkommen ein und zwar im Stadium der Diastole.

Ferner brachte ich Fröschen Sapotoxin von verschiedener Concentration in die Bauchhöhle (XXXIV), nachdem ich vorher den Herzbeutel eröffnet und die Zahl der Herzcontractionen bestimmt hatte. Darauf traten im Allgemeinen dieselben Erscheinungen auf, wie bei der subcutanen Injection, doch noch auffälliger und rascher.

Die Versuche müssten zu diesem Behufe mit den grössten Cautelen wiederholt werden.

Nachdem ich endlich die Herzthätigkeit bei der Application des Giftes in die Bauchhöhle und subcutan beobachtet, schien es mir von Interesse, zu erforschen, was geschehen werde, wenn man das Gift direct auf den Herzmuskel applicirt. Dazu nahm ich wiederum Frösche (XXXV), legte das Herz bloss und applicirte direct auf den Herzmuskel ein Spürchen Sapotoxin in Substanz in verschiedener Menge. Fast im Moment der Application des Giftes zuckt der Frosch heftig zusammen und das Herz steht in der Diastole still, welche in diesem Falle sehr lange dauert. Dann folgt eine kurze, aber sehr kräftige Systole. Nach ca. $\frac{1}{2}$ Stunde fängt das Herz wieder an regelmässig zu arbeiten, die Häufigkeit der Herzcontractionen in der Minute nimmt allmählig zu. An der Applicationsstelle erscheinen am Herzen rothe Flecke, im Uebrigen aber ist das Herz mehr oder weniger blass.

Am allerbesten aber lässt sich die durch Sapotoxin veränderte Herzthätigkeit am herausgeschnittenen Herzen mittelst des sogen. Williams'schen Apparates beobachten. Die von mir benutzte Durchströmungsflüssigkeit war ein Gemisch aus 1 Th. defibrinirtem Blute und 4 Th. 0,75%iger Kochsalzlösung. Mit dieser Flüssigkeit durchströmte ich das Herz so lange, bis seine Arbeit und sein Rhythmus regelmässig und sich gleichbleibend geworden waren; dann erst durchströmte ich das Organ mit einer Flüssigkeit, welche ausser den oben erwähnten Bestandtheilen noch Sapotoxin von verschiedener Concentration enthielt.

Wie aus dem Protocoll XLIX ersichtlich, bewirkten 3 mg Sapotoxin, mit 25 ccm der genannten Flüssigkeit vermischt, schon nach 2 Minuten ein vollständiges Erlöschen der Herzthätigkeit. Schon etwas früher contrahirten sich nur noch die Vorhöfe, während der Ventrikel bereits in Diastole still stand. Der Herzmuskel zeigte, ohne etwa zerrissen zu sein, starke Blutdurchlässigkeit. Dieselben Erscheinungen zeigen die Protokolle XLVII und XLVIII, wo die Menge des angewandten Sapotoxins ein wenig grösser war. Wenn wir uns endlich zu Protokoll L wenden, so sehen wir, dass, nachdem in Folge des Giftes eine Verminderung der Anzahl und der Kraft der Contractionen des Herzens eingetreten war, es dennoch gelang, diese letztere als auch die Zahl der Herzcontractionen wieder fast auf die Norm zu erheben, wenn von Neuem normale Flüssigkeit durch das Herz durchströmt.

Aus dem oben Angeführten ist deutlich ersichtlich, dass das Sapotoxin sowohl bei directer Application auf den Herzmuskel als auch beim Durchströmen des Herzens mit vergiftetem Blute nach einiger Zeit eine Lähmung desselben bewirkt, und zwar aller Wahrscheinlichkeit nach in Folge von chemischer Veränderung des Herzmuskels. Diese letztere Annahme ist deshalb wahrscheinlich, da bei der mikroskopischen Untersuchung eines so vergifteten Herzens wir ziemlich bedeutende Veränderungen der Muskelsubstanz an demselben vorfinden. Die Querstreifung ist an vielen Stellen unsichtbar, aber auch die Form der einzelnen Muskelfasern ist verändert, sie zeigen einen mehr welligen Verlauf. — Eine gleichzeitige Affection der Herzganglien mag auch bestehen, konnte aber nicht exact nachgewiesen werden.

Nachdem ich in dieser Weise die Wirkungen des Sapotoxins auf das Herz untersucht, unterliess ich auch hier nicht einige vergleichende Experimente anzustellen mit Quillajasäure, Merck'schem und Christoph-

sohn'schem Saponin (LI, LII, LIII, LIV, LV, LVI, LVII), mit Sapotoxin, welches vorher mit Baryt und Aetznatron behandelt war, und endlich auch mit Lactosin. Aus diesen Vergleichsversuchen ergab sich, dass auch hier, wie bei den übrigen Experimenten, die heftigste Wirkung das Sapotoxin zeigt (0,003 g : 25 ccm Normalflüssigkeit), dann erst das Saponin von Merck (0,006 g : 25 ccm Normalflüssigkeit) und endlich die Quillajasäure (0,016 g).

Was das Christophsohn'sche Saponin, das Lactosin und das mit Baryt und Aetznatron behandelte Saponin betrifft, so zeigen diese letzteren, wie aus den Protokollen zu ersehen ist, fast gar keine Wirkung.

X. Wirkung des Sapotoxins auf die Körpermusculatur.

Da das Sapotoxin, wie aus dem vorhergehenden Capitel ersichtlich ist, den Herzmuskel verändert und ihn lähmt, so musste nothwendig die Frage entstehen, ob das Sapotoxin auch auf die übrige Körpermusculatur ähnlich einwirkt.

Um diese Frage zu beantworten, stellte ich folgende Experimente an Fröschen an. Ich präparirte an beiden Extremitäten (XXXIX) die Mm. gastrocnemii frei und spritzte, nachdem ich ihre Erregbarkeit geprüft hatte, in die Substanz des einen Muskels einige minimale Tröpfchen concentrirter Sapotoxinlösung. Dabei stellte es sich heraus, dass der Muskel sogleich nach der Application sich contrahirte, wachstartig und hart wurde, an Stelle der Injection sich eine tellerförmige Vertiefung bildete, und dass seine Erregbarkeit an der Injectionsstelle herabgesetzt war. Nach einigen Minuten hatte der ganze Muskel seine Erregbarkeit fast völlig eingebüsst; es contrahirten sich nur noch einige Muskelbündel normal, andere dagegen nicht. Bei der mikroskopischen Untersuchung eines solchen Muskels fand ich auch hier die Querstreifung an einigen Stellen geschwunden und die Muskelfibrillen zeigten nicht mehr den normalen geraden Verlauf. Ferner (XL) nahm ich gleiche Muskeln von vollkommen gleicher Länge und tauchte den einen von ihnen in 0,75 %ige Kochsalzlösung, den anderen in 4 %ige Sapotoxinlösung. Auch hier fand ich, dass der erstere von ihnen weder seine Form verändert, noch seine electriche Erregbarkeit eingebüsst hatte, während der andere sogleich blass und hart wurde und seine electriche Erregbarkeit verlor.

Dasselbe, nur langsamer, trat auch in 0,75 %iger Sapotoxinlösung ein.

Es kann also keinem Zweifel unterliegen, dass das Sapotoxin die Muskelsubstanz aller quergestreiften Muskeln in ihrer Vitalität schädigt, ja sie abtödtet.

XI. Wirkung des Sapotoxins auf die motorischen Nerven.

Legen wir uns nun die Frage vor, wie wirkt das Sapotoxin auf die Nerven? Was die sensibeln betrifft, so haben wir schon bei der subcutanen Injection an Fröschen gesehen, dass die Sensibilität zuerst an der Injectionsstelle verloren geht, und dass dieser Verlust sich allmählig über die ganze Körperoberfläche ausbreitet. Was die Wirkung

auf die motorischen Nerven betrifft, so habe ich in dieser Hinsicht folgende Beobachtung gemacht.

Wenn man einem Frosche (XLI) beide *Nn. ischiadici* frei präparirt, dann ihre electriche Erregbarkeit prüft und darauf unter die Haut des einen Fusses eine mehr oder weniger concentrirte Sapotoxinlösung bringt und hierauf wieder ihre Erregbarkeit prüft, so stellt es sich heraus, dass auf der Seite, wo die Injection stattfand, die Erregbarkeit der Nerven schon nach sehr kurzer Zeit herabgesetzt und nach einigen Minuten vollkommen geschwunden ist. Entfernt man nun an diesem Fusse die Haut und prüft unmittelbar die Reizbarkeit der Muskeln, so nimmt man wahr, dass dieselbe noch einige Zeit besteht, nachdem die Reizbarkeit des Nerven der betreffenden Seite schon geschwunden ist; bald aber sinkt auch die Erregbarkeit des Muskels und schwindet endlich vollkommen.

Aus Versuchen letzterer Art können wir mithin den Schluss ziehen, dass bei der subcutanen Injection zuerst die sensibeln, dann die motorischen Nerven und zuletzt endlich die Muskeln selbst ihre Erregbarkeit einbüßen.

Hierbei fragt sich aber weiter, was denn zuerst afficirt wird, der Stamm des Nerven oder seine feinsten Verzweigungen und Endigungen. Um diese Frage zu beantworten, verfuhr ich auf folgende Weise. Ich präparirte wiederum die *Nn. ischiadici* (XLII) frei und isolirte sie durch Glasplättchen von den benachbarten Muskeln, prüfte darauf zuerst ihre electriche Erregbarkeit und brachte dann unter die Haut des einen Fusses eine Lösung von Sapotoxin. Nachdem ich mich überzeugt hatte, dass auf der injicirten Seite die Erregbarkeit des Nervenstammes schon ganz geschwunden war, durchschnitt ich diesen Nerv und reizte jetzt bald sein peripheres, bald sein centrales Ende electriche. Nun trat bei Reizung des peripheren Endes im entsprechenden Fusse nicht die geringste Spur einer Contraction ein; bei Reizung des centralen Endes aber erfolgten Bewegungen im anderen, gesunden Fusse.

Daraus schloss ich, dass anfangs nur die Nervenendigungen afficirt werden, während der Stamm noch unverändert bleibt.

Dies ist auch erklärlich, da zuerst das afficirt wird, was am ehesten mit dem Gifte in Berührung kommt; in diesem Falle also zuerst die sensibeln Nerven, dann die feinsten Verzweigungen der motorischen, hierauf der Muskel an der Einwirkungsstelle des Giftes und endlich der Stamm der gemischten Nerven. Dass letzterer auch in der That der Einwirkung des Giftes unterliegt, lässt sich aus folgendem Versuche ersehen (XLIII): einem Frosche werden beide *Nn. ischiadici* frei präparirt und am Beckenausgange durchschnitten. Darauf werden beide Hinterfüsse in der Gegend des unteren Drittheils des Oberschenkels abgeschnitten. Beide Unterschenkel werden nun in eine 0,75 %ige Kochsalzlösung gebracht, von den dazu gehörigen Nerven aber wird der eine gleichfalls in 0,75 %ige Kochsalzlösung gebracht, der andere aber in eine Sapotoxinlösung, und nun wird ihre electriche Erregbarkeit geprüft. Die Nerven und Muskeln des Fusses, welche in Kochsalzlösung liegen, reagiren lange; der Nerv des anderen Fusses aber, welcher in Sapotoxinlösung liegt, reagirt schon nach einigen Minuten nur sehr schwach und verliert bald darauf seine Erregbarkeit vollkommen.

Diesen letzteren Versuch machte ich auch mit Quillajasäure, mit Merck'schem und Christophsohn'schem Saponin. Die Resultate waren im Allgemeinen dieselben, nur stellte sich ein Unterschied in der Schnelligkeit der Wirkung heraus. Es trat die Wirkung bei Sapotoxin nach 8 Minuten, bei der Quillajasäure nach 14 Minuten, beim Merck'schen Saponin nach 9 Minuten und beim Christophsohn'schen nach 21 Minuten ein.

Das Sapotoxin ist also sowohl für die motorischen als die sensibeln Nerven ein Gift, welches nicht nur die Endigungen, sondern auch die Stämme lähmt.

Auf die Lähmung der sensibeln Nerven beim Frosch ist die unglückliche Empfehlung des Saponins als locales Anästheticum durch Pelikan¹⁾ zu beziehen.

XII. Wirkung des Sapotoxins auf Gehirn und Rückenmark.

Bevor wir auf die Wirkung des Sapotoxins auf das Centralnervensystem eingehen, müssen wir vor Allem einige Bemerkungen über die Untersuchungsmethoden selbst vorausschicken. Diese sind zwar bei Fedotow angegeben, aber nicht klar genug dargestellt. Ich verfuhr auf folgende Weise:

Bei der Untersuchung der Wirkung des Sapotoxins auf das Rückenmark (XLIV) legte ich bei einem Frosch die Rückenmarkshöhle in der Lendengegend vorsichtig frei. Darauf entfernte ich die Dura mater, so dass das Rückenmark in einer gewissen Ausdehnung vollkommen freilag. Bei diesen Experimenten wurden gewöhnlich zwei Frösche in der genannten Weise operirt. Dem einen von ihnen wurde aufs Rückenmark ein Spürchen Sapotoxin in Pulverform gestreut, der andere wurde zur Controlle gelassen. Im ersten Falle nahm man schon nach einigen Minuten an allen Muskeln des Frosches ein fibrilläres Zucken wahr, welches sich einige Male wiederholte und mit clonischen Krämpfen abwechselte. Zuerst geht die Sensibilität an den hinteren und dann auch an den vorderen Extremitäten verloren, doch reagiren die Muskeln der Extremitäten auf electricische Reizung anfangs noch gut. Erst nach einiger Zeit tritt Lähmung der Extremitäten ein. Bei dem Frosche aber, welchem kein Sapotoxin applicirt war, traten auch im Verlauf von einigen Tagen nicht die geringsten Veränderungen auf.

Bei der Operation am Gehirn (XLV) schnitt ich, um eine Verletzung der grossen Blutgefässe zu vermeiden, aus den Schädeldecken ein kleines Dreieck aus, dessen Basis durch eine Linie gebildet wird, welche die Mitte beider Augenhöhlen verbindet und dessen Spitze nach vorn in der Mittellinie liegt. Dann wurde die Dura mater vorsichtig geöffnet und aufs blossliegende Gehirn Sapotoxin gestreut. Auch hierzu wurden zwei Frösche benutzt; der eine zur Controlle, der andere zum Experiment. Der erstere zeigte im Laufe einiger Tage nicht die geringste Veränderung, der letztere aber wies folgende Symptome auf: 5 Minuten nach der Application des Sapotoxins war der Frosch schon

¹⁾ Die betreffenden Citate siehe bei Kobert l. c. p. 254.

vollkommen regungslos, die Reflexerregbarkeit hatte aufgehört und nur der electriche Strom rief Zuckungen in den Extremitäten hervor. Das Herz erschien bei Eröffnung der Brusthöhle stark geröthet und machte lange diastolische Pausen.

Sind diese Versuche auch nicht ganz einwandfrei, so fallen sie doch mit indifferenten Salzen und Giften, welche nicht specifisch das Nervensystem lähmen, ganz anders aus, so dass ich glaube berechtigt zu sein daraus zu schliessen, dass das Sapotoxin für alle Theile des Nervensystems ein heftiges Gift ist.

XIII. Ueber die therapeutische Verwendbarkeit der Quillajarinde.

Während ich mich mit den verschiedenen Applicationsmethoden und der Wirkungsweise des Sapotoxins auf den Organismus im Allgemeinen und auf seine Organe und Organsysteme im Speciellen beschäftigte, schenkte ich, wie das Obige zeigt, meine Aufmerksamkeit auch der Quillajasäure. Ueberall, wo es möglich war, führte ich vergleichende Untersuchungen zwischen beiden Glycosiden aus.

Aus diesen Untersuchungen und Beobachtungen habe ich geschlossen, dass sowohl das Sapotoxin, als auch die Quillajasäure in reinem Zustande zu den heftigsten Giften gehören und besonders dann, wenn sie direct dem Blute zugeführt werden. Ich habe aber gleichfalls constatirt, und auch Kobert hat dies gesehen, dass diese Substanzen, auf die unverletzte Schleimhaut gebracht, in der Mehrzahl der Fälle nur locale Reizung äussern, in Folge dessen sie im verdünnten Zustande doch zu therapeutischen Zwecken Verwendung finden könnten. Da aber diese Substanzen, wie schon oben erwähnt, einerseits äusserst theuer, andererseits aber auch beide in der Quillajarinde enthalten sind, so sind die Präparate dieser äusserst wohlfeilen Droge dem reinen Sapotoxin und der Quillajasäure vorzuziehen.

Schon im Jahre 1885¹⁾ lenkte Professor Kobert die Aufmerksamkeit der Praktiker auf die Präparate der Quillajarinde und empfahl sie sehr warm an Stelle der Präparate der Radix Senegae, welche bekanntlich als Expectorans allgemein im Gebrauch sind. Erstlich wies er nach, dass die wirksamen Bestandtheile der Senega in den verschiedenen Handelssorten sehr variiren, während nach seinen Untersuchungen die Bestandtheile der Quillajarinde an Menge sich immer gleich bleiben und 5 Mal reichlicher vorhanden sind, als in der Radix Senegae. Ausserdem enthält die Quillajarinde viel mehr Zucker und entbehrt der Substanz, welche der Senega den äusserst unangenehmen Geschmack verleiht. Ferner kam er auf Grund zahlreicher Beobachtungen zu folgenden Resultaten:

1. Die Präparate der Quillajarinde werden von Patienten besser vertragen, als gleichstarke aus Senega.
2. Die expectorirende Eigenschaft der Quillaja steht nach Beobachtungen an Kranken mit den verschiedensten Brustaffectionen zweifellos fest.

¹⁾ Centralblatt für klin. Medicin. 1885. Nr. 30 und The Practitioner. 1886. Jan. p. 19.

3. Die Quillaja ruft nur selten Erbrechen und Durchfall hervor.

Auf Grundlage dieser Beobachtungen von Kobert untersuchte Goldschmidt¹⁾ in demselben Jahre die Wirkung der Quillaja in 30 Fällen. Diese Fälle waren äusserst mannigfaltig: sie betrafen einerseits solche Patienten, welche eine grosse Menge Secret expectorirten, andererseits aber auch solche, welche nur sehr schwer und wenig expectorirten.

Goldschmidt wandte die Präparate der Quillaja in allen diesen Fällen mit grossem Erfolge an und gelangte zu dem Resultat, dass die Quillaja durch Hervorrufen des Hustenreizes einerseits die Expectoration befördert und daher bei grosser Ansammlung des Sputums angewendet werden kann; andererseits aber schafft sie Erleichterung beim Expectoriren, indem sie das Secret verdünnt und auf diese Weise seine Herausbeförderung erleichtert. Ferner sagt er, dass die Ammoniakalien, das Apomorphin, die Ipecacuanha und Senega bei längerem Gebrauch und in grösseren Dosen häufig Verdauungsstörungen verursachen, was er bei Anwendung der Quillaja nicht bemerkt hat.

Im Jahre 1886 stellte man auch in Russland klinische Versuche mit den Präparaten der Quillajarinde an. Namentlich ist hier Maslowsky²⁾ zu nennen. Dieser Verfasser hat in 12 verschiedenen Fällen von Brustkrankheiten das von Kobert empfohlene Decoctum Corticis Quillajae angewendet und dieselben Resultate erhalten, wie Kobert und Goldschmidt. Nur räth er, das Mittel in denjenigen Fällen nicht anzuwenden, wo Hämoptoe oder Anlage dazu vorhanden ist, da in solchen Fällen diese sich gewöhnlich verstärkt.

Auf Grundlage dieser Beobachtungen entschloss auch ich mich, während ich mich mit der Untersuchung der Bestandtheile der Quillajarinde beschäftigte, im Dorpater Hospital als stellvertretender Assistent eine Reihe von Untersuchungen an Kranken mit Quillajarinde anzustellen. Ausser den 14 Beobachtungen, die ich am Ende meiner Arbeit anführe, habe ich noch einige in der Stadtpraxis theils selbst, theils mit Hilfe von Dr. Tufanow gemacht. In allen diesen von mir beobachteten Fällen gelangte ich zu denselben Resultaten, wie die früheren Beobachter. — Unter diesen 14 angeführten Fällen waren 5 Emphysematiker (LVIII, LIX, LXV, LXVI, LXIX), 3 Phthisiker (LXI, LXIV, LXVIII), 2 Pneumoniker (LXII, LXVII), 2 Kranke mit Bronchitis chronica (LXIII, LXXI), 1 Fall von Bronchitis acuta (LXX) und 1 Fall von Bronchitis putrida (LX). In allen diesen Fällen wandte ich ein und dasselbe Präparat an, nämlich: Inf. Cort. Quillajae 5,0 : 200,0, Tincturae Opii simpl. 2,0, Syr. simpl. 20,0. 2stündlich 1 Esslöffel. — In einigen von diesen Fällen wandte ich auch Vergleichs halber an: Inf. Radicis Senegae 15,0 : 150,0, Syr. simpl. 20,0. 2stündlich 1 Esslöffel, sowie in noch andern nur Opium resp. Morphinum ohne das Expectorans. In einem Falle (LXV), wo ich die Senega verschrieb, klagte der Patient über heftiges Kratzen in der Kehle und starken Husten, in einem andern (LIV) war die Wirkung zwar sehr gut, doch klagte der Patient über den unangenehmen Geschmack der Senega. In den meisten von den Fällen jedoch, wo ich Inf. Cort. Quillajae verordnet

¹⁾ Münchener med. Wochenschrift. Nr. 48. 1885.

²⁾ Quillaja Saponaria als Expectorans. Russkaja Medicina. 1886. Nr. 36.

hatte, wirkte dasselbe als ein sehr gutes Expectorans und zeigte sonst keine üblen Nebenwirkungen. Nur in den Fällen (LX, LXI), wo Hämoptoë vorhanden war, konnte die Quillaja nicht in Anwendung gebracht werden, da sie die Hämoptoë verstärkte. Endlich hatte im Falle LVIII das Inf. Cort. Quillajae keine günstige Wirkung und musste durch Inf. fol. Digit. ersetzt werden, da in diesem Falle die Herzschwäche sehr gross war und durch Digitalis gehoben werden musste.

Jedenfalls geht aus diesen Versuchen hervor, dass die unangenehmen Eigenschaften des Quillajadecoctes nicht stärker sind als die des Senegadecoctes, die angenehmen, resp. die therapeutisch verwendbaren dagegen wohl. Ich glaube daher, dass sich Kobert um die Armenpraxis ein unbestreitbares Verdienst erworben hat, als er die pharmakotherapeutische Benutzung der Quillajarinde einführte.

XIV. Versuchsprotokolle.

1. Versuche mit intravenöser Application.

Nr. I. Einer Katze von 1330 g wurde in die Vena jugularis 0,1 g Sapotoxin, in 4 ccm Wasser gelöst, injicirt. 2 Minuten nach der Injection Krämpfe. Das Herz arbeitet sehr rasch, Herzschlag ist aber sehr klein, kaum fühlbar; die Athmung sistirt. Sogleich Eröffnung der Brusthöhle: Das Herz arbeitet anfangs noch sehr rasch; dann werden die Herzschläge langsamer; schliesslich contrahiren sich nur die Vorhöfe, während die Ventrikel still stehen.

Section. Das rechte Herz ist mit dünnflüssigem Blute erfüllt, das linke gleichfalls, aber in viel geringerem Grade. Im rechten Herzen unter dem Endocard einzelne kleine Ecchymosen. Lungen und andere Organe zeigen keine merkbare Veränderung.

Nr. II. Einem Kaninchen von 1330 g wurden in die Vena jugularis 0,04 Sapotoxin injicirt. Gleich nach der Injection einige Zuckungen in den Extremitäten; bald darauf Stillstand zuerst der Athmung und dann auch des Herzens.

Section. Herz in Diastole, schlaff, mit flüssigem, dunklem Blut gefüllt. Lungen zeigen einzelne Hämorrhagien.

Nr. III. Einem Kater von 2520 g wurden um 5½ Uhr Abends 0,008 Sapotoxin in die linke Vena jugularis injicirt. Um 7 Uhr Abends ist das Thier traurig, matt und will nicht fressen. In der Nacht stirbt es.

Section um 10 Uhr des folgenden Morgens. Das Herz mit dunklem, flüssigem Blut gefüllt, besonders stark rechts; in demselben keine Blutgerinnsel und keine Ecchymosen. Die Lungen emphysematös aufgetrieben, zeigen an ihrer unteren Fläche einzelne kleine Ecchymosen. Im Darm, etwas unterhalb des Duodenums, findet man kleine Ecchymosen, sonst nirgends. Die Mesenterialdrüsen vergrößert und in ihrer Umgebung das Gewebe ecchymosirt. Die anderen Organe zeigen nichts Auffallendes.

Nr. IV. Eine Katze von 1920 g bekommt in die rechte Vena jugularis um 12 Uhr 10 Minuten 0,006 g Sapotoxin in 3 ccm Wasser. Um 3 Uhr Nachmittags stirbt sie.

Section. Das rechte Herz mit dunklem, flüssigem Blute gefüllt, links fast kein Tropfen. Das Pericard und Endocard sind glänzend, nur an einzelnen Stellen des ersteren, nämlich im Sulcus transversus, befinden sich zwei etwa bohnergrosse Ecchymosen. Auch im linken Ventrikel unter dem Endocard befinden sich solche. Die Lungen sind polsterartig aufgetrieben, von mässigem Blutgehalte; an ihrer Oberfläche einzelne Ecchymosen. Die Trachea zeigt keine Veränderungen. Magen, Darm und Harnblase sind unverändert. Die Mesenterialdrüsen vergrössert und dunkelroth gefärbt. Milz und Nieren normal. Leber ist stark dunkel gefärbt, von mässigem Blutgehalte. Gallenblase enthält normale Galle.

Nr. V. Einem grossen Kater, 2700 g schwer, wurden um 1 Uhr Nachmittags in die rechte Vena jugularis 0,006 g Sapotoxin, in 2 ccm Wasser gelöst, injicirt. Um 3 Uhr Nachmittags liegt das Thier ruhig im Käfig, geniesst das ihm dargebotene Futter nicht, sondern trinkt nur; ist ein wenig apathisch. Wenn man es anrührt, giebt es ein Gewimmer von sich; aus dem Käfig herausgelassen, läuft das Thier, ist aber matt. Die Athmung weist nichts Abnormes auf. — Um 8 Uhr Abends ist das Thier noch mehr apathisch; aus dem Käfig gezogen, läuft es nicht mehr, sondern liegt. Auf die Füsse gestellt, legt es sich sogleich nieder. Es trinkt nur. In der Nacht tritt der Tod ein.

Section am folgenden Tage um 10 Uhr. Die Todtenstarre ist sehr stark ausgeprägt. Bei der Eröffnung der Brusthöhle collabiren die Lungen stark. Herzbeutel leer. Ecchymosen am Herzen nirgends vorhanden. Das rechte Herz schlaff, angefüllt mit schwarzem, flüssigem Blute, ohne Gerinnsel. Der linke Ventrikel ist fast leer. Auf den Herzklappen bemerkt man sulzige Infiltrationen. Die Lungen zeigen an einigen Stellen subpleurale Ecchymosen und sind von mässigem Blutgehalte. Die Schleimhaut der Trachea, auf der man eine leichte Gefässinjection sieht, ist mit Schaum bedeckt. Milz von mittlerem Blutgehalte, zeigt nichts Abweichendes. Die Nieren normal. Die Harnblase ist von gelblichem klarem Inhalt gefüllt, die Schleimhaut derselben zeigt unbedeutende Ecchymosen. Auf der Schleimhaut des Magens starke Blutextravasate. Im Duodenum punktförmige Ecchymosen. Im Jejunum sind sie in sehr geringer Zahl, im Ileum dagegen sehr zahlreich und werden zum Dickdarm hin immer grösser. Besonders grosse Ecchymosen befinden sich im Rectum. Die Mesenterialdrüsen sind vergrössert, ausser der dunkelröthlichen Farbe zeigen sie Ecchymosen. Die Leber ist blutreich; die Gallenblase ist mit flüssiger, goldgelber Galle gefüllt.

Nr. VI. Einem Kater von 2050 g wurden um 6 Uhr 10 Minuten Nachmittags in die rechte Vena jugularis 0,004 g Sapotoxin in 2 ccm Wasser injicirt. Der Tod erfolgte in der Nacht.

Section am nächsten Tage ergab im Wesentlichen denselben Befund, wie im Protokoll Nr. V.

Nr. VII. Einem Hofhunde von 12320 g wurden in eine Hautvene des rechten Fusses 0,024 g Sapotoxin mit 6 ccm Wasser injicirt. Die Injection fand um 4 Uhr Nachmittags statt und dauerte 3 Minuten. Die Aufregung des Hundes während der Injection legte sich gleich nach derselben. Um 6 Uhr Nachmittags liegt der Hund still und zeigt keine wahrnehmbaren Veränderungen. Um 8 Uhr Nachmittags ist er abgeschlagen und deprimirt, hört nicht auf den Ruf, erhebt sich nicht und frisst nicht. Nachts stirbt er.

Section um 9 Uhr des folgenden Morgens. Das Herz von normaler Grösse, der rechte Ventrikel strotzend mit flüssigem, dunklem Blut gefüllt; der linke enthält nur einige Tropfen. Das Endocard ist beiderseits getrübt. Links an der Aorten-, wie auch an der Bicuspidalklappe sind Zeichen einer frischen fibrinösen Endocarditis. Auf dem Endocard zerstreut, sowie auch in der Substanz der Klappen befinden sich erbsengrosse Ecchymosen. Rechts derselbe Befund, nur ist die Ecchymosirung eine bei weitem geringere. Auch unter dem Pericard an der Aussenseite des Herzens, im Sulcus transversus, hier und da linsengrosse Ecchymosen. Die Herzgefässe schwach gefüllt. Das Herzfleisch von normaler Farbe und Consistenz; an der Aorta nichts Abweichendes. Die Farbe der oberen Lappen der Lungen blassrosa, stark kissenartig aufgetrieben; die unteren von braunrother Farbe und normaler Consistenz. Auf dem Durchschnitt zeigen die oberen Lappen vollständige Blutleere, die unteren geringeren Blutgehalt. Die Bronchialschleimhaut unverändert, mit nur geringer Menge zähen Schleims bedeckt. Lungengefässe mit wenig flüssigem Blute gefüllt. Die Schleimhaut der Trachea glänzend, ohne fremden Inhalt, zeigt ausgedehnte capilläre Injectionen, besonders zur Bifurcationsstelle hin. Milz normal. Die beiden Nieren etwas vergrössert. Kapsel glänzend, leicht abziehbar. Auf dem Durchschnitt quillt eine Menge flüssigen Blutes hervor; die Medullaris undeutlich differenzirbar von der Corticalis, von dunkelbraunrother Farbe. Die Corticalis deutlich gestreift. Harnblase stark contrahirt, enthält einige Tropfen einer rahmigen Flüssigkeit; die Schleimhaut stark in Falten gelegt, auf der Höhe derselben starke Injection und Ecchymosen. Magen stark contrahirt, enthält geringe Mengen einer stark schaumigen, gelbbraunlichen, schleimigen Flüssigkeit, welcher ganz unverdaute Speisentheile beigemischt sind. Die Schleimhaut von bräunlicher Verfärbung und stellenweise auf der Höhe der Falten ecchymosirt. Der Darm contrahirt. Das Duodenum und Jejunum ödematös geschwellt, mit einer schmierigen, gelblich verfärbten, stellenweise sulzigen Masse bedeckt. Das Ileum zeigt im Ganzen denselben Befund, nur ist der Inhalt im oberen Abschnitt mehr röthlich gefärbt. In allen oben beschriebenen Theilen des Darms ausgebreitete punktförmige Ecchymosirung, welche theils in der Axenrichtung des Darms angeordnet, theils zerstreut angetroffen wird. Im untersten Abschnitt des Ileums ist der Befund im Allgemeinen weit weniger ausgesprochen. Schleimhaut des Cöcums diffus geröthet, ecchymosirt und mit geschwellten Follikeln besetzt. Der Dickdarm zeigt neben einer ödematösen Durchtränkung und einem schmierigen Belag eine parallel der Längsaxe des Darms gelegene Ecchymosenbildung, welche das Rectum fast vollständig frei lässt. Leber von

normaler Grösse, dunkelbraunrother Farbe und grossem Blutgehalte. Lappchenzeichnung undeutlich. Gallenblase mit etwas dünnflüssiger, goldgelber Galle gefüllt. Die grossen Gefässe stark gefüllt mit dünnflüssigem, dunklem Blute; Intima normal. Im Kehlkopf und Rachen mit grossen Blasen untermischter Schaum. Der Kehldeckel, sowie die Schleimhaut des Kehlkopfes von diffuser capillärer Injection. Im Rachen und Larynx etwas Heu. Die Mandeln von normaler Grösse. Die mikroskopische Untersuchung des Harnes ergiebt in demselben eine grosse Menge von Eiterkörperchen und Spermatozoiden. Der Darminhalt besteht, mikroskopisch untersucht, aus einer grossen Menge schollenartig abgestossenen Epithels, so dass oft ganze Zotten zu erkennen sind.

Nr. VIII. Einer grossen Katze, 2980 g schwer, wurden um 12 Uhr 15 Minuten in die linke Vena jugularis 0,004 g Sapotoxin, in 2 ccm Wasser gelöst, injicirt. Am Abend selbigen Tages frisst die Katze nicht mehr und ist apathisch. Am Morgen des nächsten Tages lebt sie noch, ist aber sehr schwach und hinfällig, liegt beständig und fällt, auf die Füsse gestellt, hin. Um 3 Uhr Nachmittags liegt sie wie todt und reagirt fast gar nicht mehr auf Reize. Um 3 Uhr 30 Minuten Nachmittags ist sie todt.

Section erfolgt sogleich. Das rechte Herz ist mit dunklem, flüssigem Blut erfüllt, das linke enthält nur sehr minimale Mengen. Ecchymosen an dem Herzen und Veränderung an den Klappen finden sich nicht vor. Die Lungen sind ein wenig aufgebläht, an einigen Stellen derselben Ecchymosen. Darminhalt flüssig und bluthaltig. Die Schleimhaut des Darmtractus zeigt überall starke Ecchymosen, mit Ausnahme des Duodenums. Die Mesenterialdrüsen sind vergrössert und zeigen unbedeutende Hämorrhagien. Milz, Niere und Harnblase sind normal. Die Magenschleimhaut hyperämisch, aber frei von Hämorrhagien. Leber blutreich.

Nr. IX. Einem grossen Hunde von 28450 g wurden in die Hautvene des linken Fusses 0,028 g Sapotoxin um 12 Uhr injicirt. Tod in der Nacht.

Section früh. Herzbeutel leer. Der rechte Ventrikel schlaff, der linke contrahirt. Unter dem visceralen Blatte des Pericards zahlreiche Hämorrhagien von beträchtlicher Grösse, besonders an der Spitze und an den Sulci longitud. gelegen. Das rechte Herz mit dunklem Blute gefüllt, dem einige schlaffe, schwarze Gerinnsel beigemischt sind. Das linke Herz enthält eine geringe Quantität flüssigen, theerartigen Blutes. Das Endocard spiegelnd, unter demselben Suffusionen. Valvula tricuspidalis fibrös-sulzig infiltrirt. Auch an der Bicuspidalis eine solche Veränderung, aber schwächer ausgesprochen. An den Pulmonal- und Aortenklappen geringe, gleichartige Veränderungen. Das Herzfleisch von starken Hämorrhagien durchsetzt. Die Spitze der linken Lunge anämisch und emphysematös, der übrige Theil der Lunge stark hyperämisch und emphysematös. Die rechte Lunge zeigt denselben Befund, aber schwächer ausgeprägt. Die Schleimhaut der Trachea und der Bronchien stark injicirt. Die Injection zeigt die Gefässramificationen sehr deutlich. Milz normal. Nieren blutreich. Die Harnblase enthält gelblichen, trüben

Urin, die Schleimhaut zeigt keine Hämorrhagien. Der Magen ist aussen von braunröthlicher Farbe, die Gefässe der Serosa injicirt, die Schleimhaut des Magens verdickt, von bläulich-rothbrauner Farbe. Mageninhalt nur gering, flüssig und blutig. Die Mesenterialdrüsen vergrössert und hyperämisch. Das Pancreas zeigt zahlreiche Hämorrhagien. Im Darm gelblichrother flüssiger Brei. Die Schleimhaut des Duodenum von kleinen Ecchymosen durchsetzt. Im Jejunum zahlreiche Hämorrhagien von verschiedener Grösse. Im Ileum derselbe Befund. Auf der Serosa der Gedärme sind die Gefässe deutlich injicirt, stellenweise sehr stark. Die Leber ist von normaler Grösse; der rechte Lappen von gelblichbrauner Farbe, auf dem Querschnitt dunkelbraun. Der linke Lappen ist von dunkelbrauner Farbe und stark hyperämisch.

Nr. X. Einer kleinen Hündin von 3600 g wurde in die Vena jugularis um 11 Uhr 0,003 g Sapotoxin injicirt. Das Thier lebte 5 Tage. In den ersten Tagen frass es noch, doch wenig, in der letzten Zeit aber nichts, wobei es sehr schwach und abgeschlagen war. Der Tod folgte in der Nacht des 5. Tages.

Section am Morgen. Das rechte Herz schlaff, enthält eine ziemlich grosse Quantität flüssigen, dunklen Blutes und feste weissliche Fibrinniederschläge, die sehr fest sitzen und kaum zu entfernen sind. Das linke Herz ist mit geringerer Quantität flüssigen Blutes gefüllt. Das Pericard und Endocard spiegelnd, glänzend. Die Klappen zeigen sulzige Infiltrationen, aber nur geringeren Grades. Zwischen den einzelnen Zipfeln der Tricuspidalis sitzen sehr fest alte fibrinöse Neubildungen. Lungen normal. Trachea und Bronchien zeigen keine Veränderung. Die Darmschlingen zeigen von aussen etwas grössere Gefässfülle. Pancreas ist etwas hämorrhagisch. Die Mesenterialdrüsen angeschwollen, sonst ohne Veränderung. Der Mageninhalt flüssig, blutig gefärbt. Die Schleimhaut des Magens zeigt längs den Falten sehr zahlreiche Ecchymosen. Der Darminhalt ist fast überall blutig; die Schleimhaut des Darms zeigt sehr zahlreiche Hämorrhagien, welche besonders in der Gegend der Bauhin'schen Klappe und im Rectum stark ausgeprägt sind, doch auch in anderen Theilen des Darmtractus vorhanden sind, aber viel geringer. Die Harnblase ist sehr stark gefüllt mit flüssigem, hellem Harn, die Schleimhaut normal. Die Nieren, Milz und Leber zeigen keine Veränderungen.

Nr. XI. Um 1 Uhr wurden einem Hunde von 18500 g 0,0135 g Sapotoxin, in 4 ccm Wasser gelöst, in eine Hautvene des rechten Fusses injicirt. Um 3 Uhr hat der Hund sehr starkes Erbrechen; zuerst folgten harte Massen, dann eine dünne, gallig gefärbte Flüssigkeit. Das Erbrechen erfolgte unter sehr starken Anstrengungen. Der Stuhl ist dünnflüssig und gelblich gefärbt. Gegen 4 Uhr wieder 3 Mal Erbrechen von zähen, schaumigen, schleimigen Massen. Der Hund ist am Abend schwach und liegt ruhig. In der Nacht stirbt er.

Section um 10 Uhr des nächsten Morgens. Das Herz von normaler Grösse. Das rechte schlaff, das linke contrahirt. Unter dem Pericardium viscerales sieht man in dem Sulcus transversus kleine

Hämorrhagien. Das rechte Herz enthält eine grosse Menge schwarzen dünnflüssigen Blutes, das linke nur wenig. Die Herzklappen verdickt durch eine sulzige, fibrinöse Infiltration, besonders stark ist dieselbe an der Tricuspidalis ausgeprägt. Das Endocard ist glänzend; unter demselben, in dem Herzfleische, zahlreiche kleine Ecchymosen. Die Herzvenen sind sehr stark mit Blut gefüllt. Die Lungen sind überall lufthaltig, von normaler Grösse; in der rechten Lunge befindet sich eine die Substanz der Lunge durchsetzende grössere Hämorrhagie. Die Trachea und die Bronchien zeigen eine feine Gefässinjection. Die Gefässe der Eingeweide sind von aussen ziemlich stark injicirt. Die Mesenterialdrüsen geschwollen, dunkelroth. Der Magen ist sehr stark durch Gas aufgetrieben, enthält nur eine geringe Menge gallig gefärbter Flüssigkeit. Die Magenschleimhaut ist ziemlich stark hyperämisch und zeigt an einzelnen Stellen Hämorrhagien. Am Ileum, besonders am unteren Theil, sieht man zahlreiche Ecchymosen; dieselben finden sich auch in der Gegend der Bauhin'schen Klappe und im Rectum längs den Falten. Solche Ecchymosen sind auch im Jejunum zerstreut, aber in geringerer Zahl. Der Darminhalt ist flüssig und gallig gefärbt. Milz, Leber und Pancreas weisen nichts Besonderes auf. Die Nieren zeigen in der Corticalsubstanz kleine Hämorrhagien, ebenso auch in der Harnblase. Der Harn ist dünn und gelblich gefärbt.

Nr. XII. Einem kleinen Hunde von 4500 g wurden in die rechte Vena jugularis um 5 Uhr 45 Minuten Nachmittags 0,0022 g Sapotoxin injicirt. Während der ganzen Zeit der Injection wimmert und zappelt der Hund sehr; nach der Injection ist er ruhig. Im Verlauf dieses Tages ist das Thier munter, springt herum, frisst und trinkt gut und zeigt keine krankhaften Erscheinungen. Am darauffolgenden Tage frisst er ebenfalls gut und zeigt ein munteres Aussehen. Am Nachmittage desselben Tages ist er schon etwas traurig. Seine Augen thränen und sind getrübt. Er nimmt das ihm dargebotene Futter ungern. Am Morgen des dritten Tages ist der Hund schon ganz traurig, liegt ruhig im Käfig, hört nicht mehr auf den Zuruf, frisst und trinkt nichts. Am Nachmittage collabirte er. Zur Anregung wurde ihm etwas Campher injicirt, aber ohne Erfolg. Am Abend dieses Tages starb er.

Section nicht vorgenommen.

Nr. XIII. Einer kleinen Katze von 2020 g wurde in die Vena jugularis 0,001 g Sapotoxin um 12 Uhr Mittags injicirt. An diesem Tage zeigte die Katze keine krankhaften Veränderungen und frass gern. Am anderen Tage war an ihr auch nichts Besonderes zu bemerken. Am dritten Tage ist die Katze etwas traurig und frisst ungern. Am Morgen des vierten Tages findet man sie todt.

Section. Unbedeutende Ecchymosen im Dünndarm; die übrigen Organe waren unverändert.

Nr. XIV. Einem Kater von 3210 g wurden in die rechte Vena jugularis um 4 Uhr Nachmittags 0,001 g Sapotoxin injicirt. Das Thier wurde 4 Tage beobachtet und zeigte keine Veränderungen. Der Tod trat nicht ein.

Nr. XV. Einem Kater von 3210 g wurden in die rechte Vena jugularis um 1 Uhr 0,005 g Sapotoxin von Merck injicirt. Um 4 Uhr Nachmittags ist das Thier todt. Vor dem Tode Lähmung der Extremitäten und sehr angestrengte Athembewegungen. Die Athempausen wurden immer grösser und grösser; schliesslich sistirte die Respiration ganz.

Section. Das Herz rechts mit dunklem, flüssigem Blut überfüllt, links fast leer. Im Herzfleisch sehr grosse Hämorrhagien. An der Lungenoberfläche einzelne kleine Ecchymosen. In dem ganzen Darm und im Magen sieht man überall Hämorrhagien. Die Mesenterialdrüsen vergrössert und dunkelroth gefärbt. Milz, Nieren, Harnblase zeigen nichts Abweichendes.

Nr. XVI. Einem Hunde von 3600 g wurden um 1 Uhr Nachmittags in die Vena jugularis 0,006 g Sapotoxin, aus dem Merck'schen Saponin dargestellt, injicirt. Um 1 Uhr Nachmittags ist der Hund traurig und frisst nicht. Am Morgen des nächsten Tages fand man ihn todt.

Section. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle findet sich in derselben eine grosse Menge blutiger Flüssigkeit. Die Brusthöhle leer. Lungen zeigen an einzelnen Stellen Hämorrhagien. Am Herzen keine Ecchymosen vorhanden. Die Herzvenen stark injicirt. Das rechte Herz mit flüssigem, dunklem Blut gefüllt, das linke fast leer. An den Herzklappen sieht man eine deutliche sulzige Infiltration. Die Milz ist blutreich. Die Nieren zeigen unter der Kapsel keine Hämorrhagien. Die Harnblase ist contrahirt, enthält keinen Urin. Die Serosa des Magens zeigt an einzelnen Stellen keine Hämorrhagien; dieselben, aber nur unbedeutend, finden sich im Pancreas und im Netz. Die Schleimhaut des Magens zeigt eine rothe Verfärbung. Die Mesenterialdrüsen sind vergrössert und hämorrhagisch. Im ganzen Darmtractus sieht man punktförmige Ecchymosen zerstreut. Im Rectum sind sie sehr stark und in der Längsaxe angeordnet. Leber blutreich.

Nr. XVII. Einem Hunde von 5400 g wurden um 6 Uhr Nachmittags in die rechte Vena jugularis 0,05 g Sapotoxin in 5 ccm Wasser injicirt, nachdem dieses 1 Stunde lang mit Barythydrat gekocht und letzteres darauf entfernt worden war. An diesem Tage zeigte der Hund nichts Besonderes. Am Morgen des nächsten Tages war er traurig und frass nicht. Um 5 Uhr Nachmittags erfolgte der Tod.

Section gleich nach dem Tode. Das Herz ist mit dunklem, vollkommen flüssigem Blut überfüllt, besonders rechts, an demselben keine Ecchymosen. Die Lungen zeigen nichts Abweichendes. Milz, Nieren, Pancreas und Leber sind normal. Die Magenschleimhaut ist röthlich gefärbt. Im oberen Theil des Jejunums sieht man einzelne kleine Hämorrhagien; im Ileum dieselben nicht vorhanden. Ileocöcalklappe frei. Im Rectum längs den Falten starke Ecchymosen. Blase enthält gelblich gefärbten, klaren Urin; die Schleimhaut der Harnblase ist ziemlich stark injicirt. Die Trachea zeigt feine Gefässinjection.

Nr. XVIII. Einer Katze von 3500 g wurden in die Vena jugularis dextra um 1 Uhr Nachmittags 0,035 g Sapotoxin injicirt, nachdem dieses $3\frac{1}{2}$ Stunden lang mit Baryhydrat sehr stark gekocht und mehrere Mal, sogar bis zur Trockne eingedunstet und letzteres darauf entfernt worden war. Die Katze wurde mehrere Tage beobachtet, zeigte in ihrem Zustande keine Veränderung.

Nr. XIX. Einer Katze, 2200 g schwer, wurden um 10 Uhr Morgens in die Vena jugularis dextra 0,009 g Sapotoxin injicirt, nachdem dieses etwa 2 Stunden lang mit Natronlauge sehr stark gekocht und letztere durch Salzsäure neutralisirt worden war. Die Katze blieb vollständig gesund.

Nr. XX. Einem Kater von 2600 g wurde um 12 Uhr Mittags in die Vena jugularis 0,01 g Sapotoxin injicirt, nachdem dieses in wässriger Lösung $1\frac{1}{2}$ Stunden lang stark gekocht war. Am Abend dieses Tages ist das Thier schon traurig und frisst nicht. Am Morgen des nächsten Tages ist es todt. Die gleich nach dem Tode vorgenommene Section ergab nur unbedeutende Hämorrhagien in dem Darmtractus und in dem grossen Netz, sonst keine Veränderungen.

Nr. XXI. Einer Katze von 2650 g wurden um $4\frac{1}{2}$ Uhr Nachmittags in die rechte Vena jugularis 0,006 g Saponin von Christophsohn, welches bekanntlich nach der Barytmethode dargestellt worden war, injicirt. Die Katze wurde 5 Tage beobachtet und blieb ganz gesund.

Nr. XXII. Der Katze von Versuch XVIII wurden in die Vena jugularis sinistra 0,012 g Saponin von Christophsohn injicirt. Die Katze blieb vollständig gesund.

Nr. XXIII. Der Katze von Versuch XIX wurden in die linke Vena jugularis 0,028 g Lactosin injicirt. Das Thier blieb gesund.

Nr. XXIV. Hund von 4500 g. Die rechte Carotis wird mit dem Manometer in Verbindung gesetzt. Die VenenCanüle wird in die rechte Vena jugularis eingebunden. Der Hund bekommt in verschiedenen Zwischenräumen eine Spritze von je 1 ccm 3%iger Sapotoxinlösung, also je 30 Milligramm (!) Gift in die Vene.

Zeit.	Menge des injicirten Sapotoxins.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Bemerkungen.
12 ^h 23"	1 Spritze	60	90	Alle Blutdruckzahlen sind direct am Manometer abgelesen, müssen also verdoppelt werden.
" 25"		60	90	
" 28"		52	90	
" 29"		48	80	
" 30"	1 Spritze	52	80	Puls unregelmässig und klein.
" 31"		52	80	
" 33"		52	80	
" 35"		60	70—80	
" 36"	1 Spritze	60	70—80	

Zeit.	Menge des injicirten Sapotoxins.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Bemerkungen.
12 ^h 38"		52	70—80	
" 39"	1 Spritze	52	70	
" 41"		80	60—70	Puls sehr klein, fadenförmig.
" 43"		52	60—70	
" 44"	1 Spritze	48	60—70	
" 49"	1 Spritze	52	60—70	
" 54"		48	70—80	
" 58"		48	80	Puls ist aussetzend, unregelmässig.
1 ^h 2"	1 Spritze	68	80—90	
" 5"		52	70—80	
" 10"		48	70—80	Puls ist kaum fühlbar.
" 13"	1 Spritze	60	70—80	
" 17"		80	70—80	
" 22"	1 Spritze	60	70—80	
" 33"	1 Spritze	58	70—80	
" 37"		54	50—60	
" 42"		56	50—60	
" 50"		76	40—50	
" 53"		68	30—40	
" 55"		70	30—40	
2 ^h 0"		76	30—40	

Um 3 Uhr 50 Minuten wurden die Carotis und die Vena jugularis unterbunden und der Hund vom Operationstisch entfernt. Das Thier kann nicht stehen, die Athembewegungen sind sehr erschwert. Um 3 Uhr 60 Minuten sind die Extremitäten ganz steif, so dass man sie fast gar nicht biegen kann. Puls kaum fühlbar; Herzschlag unregelmässig, pochend. Um 4 Uhr beträgt die Pulsfrequenz 132 in der Minute. Die Athembewegungen sind äusserst erschwert, die Inspirationen sehr tief. In den vorderen Extremitäten clonische Krämpfe. Um 4 Uhr 10 Minuten sind in den Extremitäten die Krämpfe zeitweise äusserst stark. Die Athmung stockt zuweilen, dann beginnt sie wieder. Die Athempause dauert etwa $\frac{1}{2}$ Minute. Die Pausen werden immer grösser, die Krämpfe nehmen an Intensität zu. Um 4 Uhr 50 Minuten reagirt die Pupille nicht mehr; man kann das Thier mit der Nadel stechen, es erfolgt keine Reaction. Die Athmung sistirt schliesslich ganz, das Herz macht noch einzelne Bewegungen. Tod.

Section. Die Herzvenen sind sehr stark gefüllt, das Pericard glänzend, zeigt an mehreren Stellen verschieden grosse Ecchymosen. Das rechte Herz schlaff, enthält ziemlich grosse Mengen flüssigen, dunklen Blutes, welchem einige Blutgerinnsel beigemischt sind. Das linke Herz contrahirt, enthält nur geringe Quantität ganz flüssigen Blutes. Das Endocard ist spiegelnd, nur an den Klappen befinden sich zahlreiche sulzige, knötchenartige Infiltrationen. Unter dem Endocard sieht man grosse Hämorrhagien, welche die ganze Dicke des Herzfleisches durchsetzen. Die Lungen zeigen keine besonderen Veränderungen. In der Trachea und den Bronchien feine Gefässinjection. Die Blutgefässe der Serosa des Darmtractus

sind sehr stark injicirt. Auch sieht man eine solche Injection im grossen Netz und Mesenterium. Die Mesenterialdrüsen hyperämisch und angeschwollen. Milz blutreich. Nieren normal. Harnblase contrahirt, enthält keinen Urin. Die Schleimhaut derselben zeigt mehrere kleine Ecchymosen. Der Magen ist mit fester, etwas faseriger Masse angefüllt; auf der Höhe der Falten desselben zahlreiche Ecchymosen. Pancreas zeigt an einer Stelle eine etwa fünfkopekengrosse Hämorrhagie und ist sehr hyperämisch. In Duodenum, Jejunum und Ileum sind die Hämorrhagien so stark, dass die ganze Schleimhaut roth erscheint. Ausserdem ist die Schleimhaut etwas ödematös angeschwollen. Das Rectum ist mit festen Kothmassen gefüllt, zeigt zahlreiche Ecchymosen. Der übrige Darminhalt ist breiig und von grünlichgelber Farbe. Leber gross, von ganz dunkler Farbe, grossem Blutgehalte. Die Läppchenzeichnung verwischt.

2. Versuche an Warmblütern mit subcutaner Injection.

Nr. XXV. Einer Katze von 2030 g wurden am 20./IV. um 5 Uhr Abends 0,006 g Sapotoxin am Rücken unter die Haut injicirt. 21./IV. Die Katze ist traurig und matt, frisst ungerne. Die Injectionsstelle ist empfindlich, sonst keine Veränderung. 22./IV. Die injicirte Stelle ist äusserst schmerzhaft. Die Katze frisst nicht und liegt still im Käfig. 23./IV. Status idem. 24./IV. An der Injectionsstelle fühlt man eine leichte Fluctuation; die Schmerzen sind sehr heftig. Die Katze frisst nicht und magert sehr schnell ab. 25./IV. Das Thier ist sehr stark abgemagert, liegt ganz matt und hinfällig im Käfig und reagirt kaum. Gegen Abend dieses Tages ist es todt.

Section. Panniculus adiposus ganz geschwunden. An der Injectionsstelle befindet sich ein etwa handtellergrosser Abscess. Das rechte Herz schlaff, das linke contrahirt. Das Herz enthält ausser dem flüssigen Blute noch einzelne feste, weisse Gerinnsel. Im Dünn- und Dickdarm einzelne kleine Hämorrhagien. Die Leber ist blutreich. Andere Organe zeigen keine Veränderungen.

3. Versuche an Warmblütern mit stomachaler Application.

Nr. XXVI. Einem grossen Hunde wurde am 20./V. eine grössere Menge Extractum siccum Corticis Quillajae in Pillenform in den Magen eingeführt. Die Einführung war sehr schwer, da der Hund die Pillen sogleich ausspie. Doch gelangten ungeachtet dessen einige Pillen in den Magen. Nach etwa 5 Minuten erfolgte Erbrechen grosser Mengen schaumigen Schleims und anderen Mageninhalts. Das Erbrechen wiederholte sich mehrere Male. Nachdem es aufgehört hatte, wurde dem Hunde ein Klystier aus starkem Decoctum Corticis Quillajae verabfolgt. Nach 5 Minuten Entleerung fester Kothmassen. Das Thier bekommt starken Tenesmus und es entleeren sich noch mehrere Stühle, welche weniger fest sind. 21./V. Der Hund ist traurig, frisst nicht, trinkt nur viel und hat mehrere Mal erbrochen. Aus den Augen fliesst Eiter, aus dem Munde Speichel. Die Nasenschleimhaut scheint gereizt, da der Hund fortwährend schnuppert und die Nase an Gegenständen reibt. 22./V. Status idem. 23./V. Der Hund ist schon etwas munterer,

hat ein wenig gefressen, die Reizung der Nasenschleimhaut und die Conjunctivitis bestehen noch fort. 24./V. Der Zustand des Hundes ist bedeutend besser. Er frisst gut. Aus den Augen fliesst nicht mehr so viel Eiter und die Reizung der Nasenschleimhaut ist geringer. 28./V. Der Hund ist wieder vollständig gesund.

Nr. XXVII. Einem Hunde, 4560 g schwer, wurden am 8./V. um 4 Uhr Abends 200 g Decoctum Corticis Quillajae durch einen Katheter in den Magen eingeführt. Der Hund erbrach sogleich den grössten Theil. Das Erbrechen erfolgte an diesem Tage noch mehrere Male. 9./V. Der Hund ist munter, frisst das ihm dargebotene Futter gern, hat kein Erbrechen und zeigt überhaupt keine krankhaften Veränderungen. 10./V. Der Hund ist traurig, liegt still im Käfig und frisst nicht. Aus den Augen fliesst etwas Eiter. 11./V. Die Mattigkeit und Abgeschlagenheit sind noch stärker ausgeprägt. Auch die eiterige Conjunctivitis ist so stark, dass die Augenlider fast völlig verklebt sind. 12./V. Status idem. In der Nacht stirbt der Hund.

Section. Im Herzen flüssiges, dunkles Blut; ausserdem findet man an den Herzklappen weisse, sehr fest adhärente Gerinnsel. Die Klappen zeigen eine leichte sulzige Infiltration. Ecchymosen am Herzen nirgends vorhanden. Lungen normal. Magenschleimhaut sehr stark geröthet. Im Darmtractus einzelne zerstreute Ecchymosen, welche besonders stark an der Ileocöcalklappe und im unteren Theil des Rectums sind. Andere Organe zeigen keine Veränderungen.

Nr. XXVIII. Einem mittelgrossen Hasen wurden am 2./VII. in den Magen durch einen Katheter 0,39 g Sapotoxin eingeführt. Nach der Einführung zeigt das Thier keine Veränderung. 3./VII. Der Hase frisst Gras und säuft oft. Sein Zustand ist derselbe wie vor der Einführung. Er hat auch ein wenig festen Koth entleert, aber keinen Tropfen Urin. 4./VII. Status idem. 5./VII. Der Hase ist vollkommen gesund, frisst und säuft viel. Es werden ihm daher wieder 0,814 g Sapotoxin in den Magen durch einen Katheter eingeführt.

Mehrere Tage wird er beobachtet, aber sein Zustand bleibt ganz unverändert, normal. Nach einigen Tagen werden demselben Hasen 0,12 g Sapotoxin, in 3 ccm Wasser gelöst, in die Vena jugularis eingeführt. Etwa eine Minute nach der Injection stellen sich Krämpfe ein, Harn wird gelassen, der Athem sistirt. Tod.

Section. Herz beiderseits schlaff und besonders rechts mit dünnflüssigem, dunklem Blut erfüllt. Die Herzvenen stark injicirt. Lungen zeigen an einzelnen Stellen Ecchymosen. In der Trachea und den Bronchien sieht man feine Gefässinjection. Harnblase stark ausgedehnt und mit vollkommen klarem, flüssigem Urin gefüllt. Derselbe giebt auf Zusatz von concentrirter Schwefelsäure deutliche Saponinreaction. Magen und Gedärme, mit breiigen Massen gefüllt, zeigen keine Veränderungen. Leber blutreich.

4. Versuche an Fröschen.

Nr. XXIX. Einem mittelgrossen Frosch wurden um 3 Uhr 5 Minuten 0,02 g Sapotoxin, in 4 ccm Wasser gelöst, unter die Haut des Rückens injicirt. Während des Injicirens ist der Frosch sehr un-

ruhig. Unter eine Glasglocke gesetzt, wirft er sich unruhig hin und her, beruhigt sich jedoch zuletzt. Nach 3 Minuten reagiert er beim Kneifen in den Rücken nicht mehr, dagegen ruft das Kneifen an den Extremitäten heftige Sprünge hervor. Legt man den Frosch auf den Rücken, so kehrt er nur langsam in seine frühere Lage zurück. Um 3 Uhr 40 Minuten sind Bewegung und Empfindung vollkommen verschwunden. Dem Frosch wird die Brusthöhle und der Herzbeutel eröffnet. Das Herz arbeitet schwach. Um 3 Uhr 50 Minuten steht das Herz still in der Diastole. Bei der Application eines starken electrischen Stromes contrahiren sich die Muskeln der vorderen und hinteren Extremitäten.

Nr. XXX. Einem mittelgrossen Frosch wurden um 11 Uhr 50 Minuten 0,02 g Quillajasäure subcutan in den Rücken injicirt. Um 12 Uhr 55 Minuten wendet sich der Frosch, wenn man ihn auf den Rücken legt, nicht mehr um. Die Empfindlichkeit der Rückenhaut ist geschwunden, beim Kneifen an den Extremitäten erfolgt ein schwaches Zucken. Bauchathmen ist nicht vorhanden. Der Frosch wird gefenstert. Die Herzcontractionen sind schwach, aber rhythmisch, 32 in der Minute. Um 1 Uhr 30 Minuten steht das Herz still in der Diastole.

Nr. XXXI. Einem mittelstarken Frosch wurde eine subcutane Injection von 0,02 g Saponin von Merck um 3 Uhr Nachmittags in die Rückenhaut gemacht. Um 4 Uhr 6 Minuten wendet sich der Frosch, auf den Rücken gelegt, nicht mehr um. Bauchathmen fehlt. Der Frosch macht keine activen Bewegungen. Die Empfindlichkeit der Rückenhaut ist geschwunden, an den Extremitäten aber noch schwach erhalten. Der Frosch wird gefenstert. Herzcontractionen sind schwach, nur 15 in der Minute. Nach einigen Schlägen erfolgt eine lange Pause.

Nr. XXXII. 5 Minuten vor 12 Uhr Mittags wurden einem mittelgrossen Frosch 0,02 g Christophsohn'schen Saponins unter die Haut des Rückens injicirt. Nach 7 Minuten keine wahrnehmbare Veränderung weder der Motilität noch der Sensibilität. Um 12 Uhr 20 Minuten ist die Motilität schon geringer, auch die Sensibilität ist vermindert, an der Rückenhaut ist letztere vollkommen geschwunden. Um 12 Uhr 30 Minuten ist die Beweglichkeit noch geringer, dabei sind die vorderen Extremitäten ganz gelähmt; an den hinteren ist die Beweglichkeit erhalten, am linken Bein mehr als am rechten. Um 1 Uhr ist die Motilität ganz verschwunden. Um 2 Uhr Tod.

Nr. XXXIII. Bei einem mittelstarken Frosch wird um 6 Uhr 30 Minuten Nachmittags das Sternum entfernt und der Herzbeutel vorsichtig eröffnet. Um 6 Uhr 30 Minuten beträgt die Zahl der Herzcontractionen 74 in der Minute. Um 6 Uhr 40 Minuten werden unter die Rückenhaut 0,04 g Sapotoxin injicirt. Um 6 Uhr 45 Minuten macht das Herz nur 29 Schläge in der Minute, dabei dauert die Diastole lange und ist das Herz zu dieser Zeit stark ausgedehnt, dann folgt eine kurze Systole. Das Bauchathmen fehlt. Um 6 Uhr 50 Minuten beträgt die Frequenz der Herzschläge 26 in der Minute. Haut-

reflexe vorhanden. Um 6 Uhr 55 Minuten nur 15 Schläge in der Minute. Auf der Seite, wo die Injection gemacht wurde, ist der Frosch vollkommen gelähmt.

Nr. XXXIV. Einem starken Frosch wird um 6 Uhr 45 Minuten Nachmittags der Herzbeutel vorsichtig und möglichst hoch eröffnet und das Herz freigelegt. Um 6 Uhr 48 Minuten schlägt das Herz 63 Mal in der Minute. Um 6 Uhr 53 Minuten wird in die Bauchhöhle 0,02 g Sapotoxin mittelst einer Pravaz'schen Spritze eingeführt. Während des Einführens starke Herzverlangsamung, welche nach einigen Minuten schwindet. Um 6 Uhr 59 Minuten 27 Contractionen. Die Diastole dauert lange, das Herz füllt sich stark mit Blut, dann folgt eine kurze kräftige Systole. Bauchathmen fehlt. Um 7 Uhr 10 Minuten dauert die Diastole mehr als 30 Secunden, dann folgen wieder 31 Contractionen in der Minute. Um 7 Uhr 15 Minuten dauert die Diastole mehr als eine Minute, dann folgen 33 Contractionen in Form von peristaltischen Bewegungen, von der Spitze des Herzens ausgehend. Um 7 Uhr 20 Minuten fortwährende, unregelmässige, wellenförmige Contractionen, dann folgen sehr lange diastolische Pausen.

Nr. XXXV. Einem mittelgrossen Frosch wird um 5 Uhr 53 Minuten das Herz freigelegt. Die Zahl der Contractionen beträgt 70 in der Minute. Um 5 Uhr 55 Minuten wird auf das Herz etwas trockenes Sapotoxin gebracht. Fast im Moment der Application zuckt der Frosch am ganzen Körper krampfhaft, dabei bleibt das Herz in der Diastole stehen. Letztere dauert sehr lange; der Umfang des Herzens nimmt in Folge von Blutzufuss bedeutend zu, dann folgt eine kurze und sehr kräftige Systole. Das Herz fängt an sich ruckweise zu contrahiren. Bauchathmen und Kiemenathmen hören auf. Um 6 Uhr 2 Minuten 47 Contractionen, dabei arbeitet das Herz gleichmässiger. Um 6 Uhr 7 Minuten 48 Contractionen. Um 6 Uhr 10 Minuten wird wieder etwas Substanz applicirt. Die Erscheinungen sind dieselben wie bei der ersten Application. Um 6 Uhr 15 Minuten 42 Contractionen, dabei ist die Herzspitze sehr blass, während an den Stellen, wo die Substanz lag, rothe Pünktchen aufgetreten sind.

Nr. XXXVI. Ein mittelgrosser Frosch wird am Oberkiefer aufgehängt. Das Metronom ist auf 60 Schläge in der Minute eingestellt. Um die Reflexe zu prüfen, wird verdünnte Schwefelsäure (5 Tropfen concentrirter zu 30 ccm Wasser) genommen. Der Frosch entzieht die unteren Extremitäten beim 5. Schläge des Metronoms der Einwirkung der Säure. Unter die Haut der rechten Wade werden 0,010 g Sapotoxin gebracht. Nach einer Minute Einwirkung des Giftes lässt der Frosch das rechte Bein in der Flüssigkeit, während er das linke nach 6 Secunden herauszieht. Setzt man den Frosch frei, so hüpfte er, wobei er das rechte Bein, welches steif und gelähmt erscheint, nach sich zieht. Auf starkes Kneifen reagirt das rechte Bein nicht, auf starken electrischen Strom aber wohl. Um 2 Uhr 30 Minuten verhalten sich die Reflexe wie früher. Das rechte Bein ist angeschwollen und etwas röthlich verfärbt. Am anderen Tage zeigt der Frosch keine Veränderung; die Reflexe bleiben dieselben. Am dritten Tage wird er todt gefunden.

Section: Das Herz steht in der Diastole und ist mit Blut überfüllt. Die Unterleibsorgane sind auch blutreich. An den Muskeln des vergifteten Schenkels sieht man eine sehr unbedeutende Röthung.

Nr. XXXVII. Ein mittelgrosser aufgehängter Frosch zieht die beiden unteren Extremitäten aus der verdünnten Säure nach 4 Schlägen des Metronoms. In die rechte Wade werden subcutan 0,005 g Sapotoxin injicirt. Nach einer Minute Einwirkung reagirt das linke Bein auf Schwefelsäure nach 5 Schlägen, rechts aber erfolgt keine Reaction, weder auf Schwefelsäure, noch auf mechanische Reize.

Nr. XXXVIII. Ein kleiner Frosch wird aufgehängt. Die Reaction ist an den beiden unteren Extremitäten gleich, nach 2 Schlägen zieht sie der Frosch heraus. In die rechte Wade werden 0,0025 g Sapotoxin subcutan injicirt und sogleich darauf wird die Reaction geprüft. Es erweist sich, dass sie links nach 2, rechts nach 4 Schlägen erfolgt. Nach Verlauf von einer Minute links nach 2, rechts nach 15 Schlägen. Nach 3 Minuten findet die Reaction links wie früher statt, rechts aber gar nicht mehr.

Nr. XXXIX. Bei einem mittelstarken Frosch werden um 4 Uhr 30 Minuten die beiden Mm. gastrocnemii und die beiden Nn. ischiadici herauspräparirt. Sowohl die Muskeln als auch die Nerven reagiren beiderseits auf den electrischen Strom des Schlittenapparates bei 120 mm R.-A. Um 4 Uhr 35 Minuten werden 3 Tropfen einer 4 %igen Sapotoxinlösung in das Fleisch des rechten M. gastrocnemius injicirt. Gleich nach der Injection contrahirt sich der erwähnte Muskel stark, wird hart und blass wie Wachs. An der Injectionsstelle bildet sich eine dellenförmige Vertiefung. Eine Minute nach der Injection ist die Erregbarkeit des vergifteten Muskels auf 60 mm R.-A. herabgesunken, während der N. ischiadicus dieser Seite bei 110 mm R.-A. reagirt. Die Reaction auf der anderen Seite ist wie früher. Um 4 Uhr 45 Minuten zeigt der Muskel auch bei über einander geschobenen Rollen nur sehr schwache Contraktionen und zwar finden diese nur an einzelnen Bündeln statt, an anderen nicht. Bei der mikroskopischen Untersuchung des genannten Muskels sieht man an einigen Stellen, dass die Querstreifung verloren gegangen ist. Man sieht die einzelnen Fibrillen, welche aber nicht gerade, sondern wellenförmig verlaufen.

Nr. XL. Zwei Mm. gastrocnemii von ein und demselben Frosch wurden möglichst gleich weit von ihrer Insertions- und Ursprungsstelle abgeschnitten. Der eine von ihnen wurde in eine 0,75 %ige Lösung von Kochsalz, der andere in eine 4 %ige Sapotoxinlösung gelegt. Der in die Sapotoxinlösung gelegte Muskel wurde gleich blass, contrahirte sich und reagirte nicht einmal bei über einander geschobenen Rollen, während der sich in Kochsalzlösung befindliche bei 110 mm R.-A. sich ganz gut contrahirte.

Nr. XLI. Einem kleinen Frosch wurden die beiden Nn. ischiadici isolirt. Sie reagiren bei 170 mm R.-A. Um 3 Uhr 11 Minuten wurden unter die Haut der rechten Wade 0,02 g Sapotoxin eingeführt

und darauf der Nerv durch den electrischen Strom gereizt. Dabei ergibt sich folgendes Resultat. Es contrahiren sich die Schenkel:

Zeit	Das linke Bein	Das rechte Bein
3 ^h 12"	bei 170 mm R.-A.	bei 50 mm R.-A.
" 15"	" 170 " "	" 30 " "
" 17"	" 160 " "	nur bei über einander geschobenen Rollen.

Um 3 Uhr 20 Minuten, als rechts die Reizbarkeit des Nerven vollständig aufgehört hatte, wurde die Haut an den Waden durchschnitten und die unmittelbare Reizung der Mm. gastrocnemii ergab Folgendes; es contrahirten sich:

Zeit	Das linke Bein	Das rechte Bein
3 ^h 21"	bei 90 mm R.-A.	bei 80 mm R.-A.
" 25"	" 90 " "	" 70 " "
" 29"	" 90 " "	" 40 " "
" 31"	" 80 " "	" 0 keine Contraction.

Nr. XLII. Einem grossen Frosch wurden um 10 Uhr 30 Minuten beide Nn. ischiadici herauspräparirt und vermittelst Glasstäbchen von den Muskeln isolirt. Beide Nerven reagiren auf 200 mm R.-A. Um 10 Uhr 35 Minuten wurden unter die Haut der linken Wade 0,02 g Sapotoxin eingeführt, darauf wieder die Erregbarkeit der beiden Nerven auf den electrischen Strom geprüft. Es zeigte sich nun, dass Contractionen der Schenkel in folgenden Zeiten und bei folgender Stromstärke ausgelöst wurden:

Zeit	Das rechte Bein	Das linke Bein
10 ^h 37"	bei 200 mm R.-A.	bei 110 mm R.-A.
" 40"	" 200 " "	" 90 " "
" 42"	" 200 " "	" 70 " "
" 45"	" 200 " "	" 60 " "
" 50"	" 170 " "	" 0 " "

Um 10 Uhr 52 Minuten wurde der linke N. ischiadicus durchschnitten. Beim Reizen des peripheren Endes durch den electrischen Strom erfolgte keine Contration des betreffenden Schenkels, während beim Reizen des centralen Endes sofort Contractionen im rechten Bein erfolgten. Die Muskeln an dem vergifteten Bein waren gleichfalls reactionslos. Beim Entfernen der Haut von der linken Wade sah man unter ersterer eine röthlich gefärbte Flüssigkeit.

Nr. XLIII. Einem Frosch wurden beide Nn. ischiadici frei präparirt und am Austritt aus dem Becken durchschnitten. Beide hinteren Extremitäten werden am unteren Drittheil der Oberschenkel abgeschnitten. Darauf werden beide Unterschenkel in eine 0,75 %ige Kochsalzlösung gelegt, während der frei präparirte Nerv des einen Schenkels in 0,75 %iger Kochsalzlösung liegt, der des anderen Schenkels aber in 2 %ige Sapotoxinlösung gebracht wird. Nun giebt die Reizung mit dem electrischen Strom auf dem in Kochsalz liegenden Nerv eine geraume Zeit hindurch Contractionen der Schenkelmuskeln, während der in Sapotoxin getauchte Nerv schon nach 4 Minuten nur sehr wenig reagirt, nach 8 Minuten aber vollkommen reactionslos ist. Die Muskeln

beider Schenkel aber reagiren, wenn man auf sie den Reiz direct applicirt, gleich gut und gleich lange. Derselbe Versuch wird auch mit 2 %iger Lösung von Quillajasäure, von Merck'schem und von Christophsohn'schem Saponin gemacht. Das Resultat bleibt im Allgemeinen dasselbe, nur ist die Zeit, in welcher der Nerv reactionslos wird, bei den verschiedenen Agentien verschieden: bei der Quillajasäure nach 14 Minuten, beim Merck'schen Saponin nach 9 Minuten und beim Christophsohn'schen nach 21 Minuten.

Nr. XLIV. Einem starken Frosch wurde um 5 Uhr 5 Minuten vorsichtig die Rückenmarkshöhle eröffnet, die Dura mater entfernt und die Medulla spinalis freigelegt. Der Frosch macht ganz gute Bewegungen, sowohl mit den vorderen, als auch hinteren Extremitäten. Alle Reflexe sind erhalten. Kopf- und Bauchathmung normal. Um 5 Uhr 13 Minuten wurde auf die Medulla spinalis etwas trockene Substanz von Sapotoxin gelegt. Um 5 Uhr 15 Minuten fibrilläre Zuckungen in dem Oberschenkel, Unterschenkel und Füßen. Durch Kneifen und Application von verdünnter Schwefelsäure erfolgt keine Reaction in den hinteren Extremitäten, in den vorderen jedoch ist sie erhalten; es reagiren aber die Hinterbeine auf den elektrischen Strom. Bauch- und Kopfhathmen vorhanden. Um 5 Uhr 17 Minuten allgemeine fibrilläre Zuckungen der sämtlichen Musculatur, während welcher ein Anfall clonischer Krämpfe sowohl des Rumpfes als auch der Extremitäten erfolgt. Auf das Kneifen der vorderen Extremitäten erfolgen starke Zuckungen des ganzen Körpers. Um 5 Uhr 35 Minuten wird noch trockenes Sapotoxin auf die Medulla gelegt. Um 5 Uhr 37 Minuten reagiren auf mechanische Reize auch die vorderen Extremitäten nicht. Sie sind steif und in denselben sieht man zeitweise fibrilläre Zuckungen auftreten. Bauchathmen fehlt, Kopfhathmen vorhanden. Um 5 Uhr 43 Minuten sind die vorderen Extremitäten schlaff. Dasselbe Experiment wird zur Controlle mit einem Frosch von derselben Grösse gemacht, doch ohne dass man ihm das Rückenmark mit Sapotoxin bestreut. Derselbe lebt unter der Glasglocke tagelang, ohne die obengenannten pathologischen Erscheinungen zu zeigen.

Nr. XLV. Einem grossen Frosch wurde um 4 Uhr 10 Minuten die Schädelhöhle eröffnet und das Gehirn auf folgende Weise freigelegt. Es wird ein Dreieck aus der Schädeldecke ausgeschnitten, dessen Basis durch eine Linie gebildet wird, welche in der Mitte zwischen beiden Augenhöhlen liegt, während die gegenüberliegende Spitze in der Mittellinie nach vorne zu liegen kommt. Diese Stelle ist deshalb zur Eröffnung der Schädelhöhle geeignet, weil weiter nach hinten grössere Blutgefässe liegen, deren Verletzung eine Hirnblutung hervorrufen kann. Nach der Operation keine bemerkbaren Veränderungen. Reflexe, Beweglichkeit und Respiration sind vollkommen erhalten. Um 5 Uhr 30 Minuten werden auf das freigelegte Gehirn einige Tropfen einer 4 %igen Sapotoxinlösung gebracht. Der Frosch zeigt keine Veränderungen. Nach 5 Minuten wird trockenes Sapotoxin aufgestreut. Um 5 Uhr 40 Minuten ist der Frosch vollkommen gelähmt. Athmung fehlt. Die Hautreflexe sind erloschen; nur bei Application eines starken elektrischen Stromes contrahiren sich die Muskeln der Extremitäten und des Rumpfes.

Es wird das Herz freigelegt. Es erfolgen 30 Contractionen in der Minute; dabei macht das Herz lange diastolische Pausen, ist stark geröthet und mit Blut überfüllt. Um 5 Uhr 45 Minuten sind die diastolischen Pausen bedeutend länger, die Systolen unvollkommen, es contrahiren sich nämlich nur die Vorhöfe. Um 5 Uhr 47 Minuten ist das Thier todt. Das Herz steht in der Diastole still. Zum Controllversuch wurde ein anderer ebenso grosser Frosch genommen und ihm auf gleiche Weise die Schädelhöhle eröffnet, doch ohne Sapotoxin darauf zu streuen. Dieser lebte mehrere Tage und zeigte keine von den oben angeführten Erscheinungen.

Nr. XLVI. Einem starken Frosch wurden um 3 Uhr 25 Minuten mittelst einer Pravaz'schen Spritze, ohne Nadel, 0,04 g Sapotoxin in den Magen eingeführt. Gleich nach der Einführung macht der Frosch würgende Bewegungen, als ob er vomiren wollte. Die Mundhöhle ist etwa nach 4 Minuten mit einer röthlichen schleimigen Masse gefüllt. Um 4 Uhr 10 Minuten sind die Reflexe sehr schwach. Um 4 Uhr 15 Minuten ist auch die Beweglichkeit zum grössten Theil geschwunden. Der Frosch macht nur einzelne schnappende Bewegungen mit dem Maul. Auf den electrischen Strom reagiren sowohl die vorderen, als auch die hinteren Extremitäten. Mechanische Reize hingegen erzeugen keine Reflexe.

Es wird das Herz freigelegt. Der Ventrikel ist ziemlich blass; es arbeiten vorzugsweise nur die Vorhöfe. Die Arterien sind schwach, die Venen aber stark gefüllt. In der Mundhöhle zäher, blutig gefärbter Schleim. Magenschleimhaut aufgelockert, ödematös und stark gefaltet. Die Falten nicht ausgleichbar. Die Schleimhaut des Magens mit zähem Schleim bedeckt. In der Serosa des Magens deutliche Gefässinjection. Dicht unterhalb des Pylorus befindet sich eine etwa 2 cm lange, die ganze Dicke der Darmwand durchsetzende Hämorrhagie, welche bis auf die Serosa reicht. Auch an der letzteren sieht man deutliche Gefässinjection. Der übrige Dünndarm ist hyperämisch. Der Dickdarm ist normal.

5. Durchströmungsversuche an ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Versuch XLVII.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.	Bemerkungen.
Normales Blut.			
6 ^h 6"	44	7,5	
" 9"	43	8,0	
" 10"	43	8,5	
" 13"	43	8,5	
" 14"	Sapotoxin 0,006 : 25 ccm Blut.		
" 15"	49	8,5	
" 16"	56	6,5	
" 19"	0	0	Sehr starke Blutdurchlässigkeit des Herzfleisches und Stillstand während der Diastole.

Versuch XLVIII.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.	Bemerkungen.
Normales Blut.			
7 ^h 45"	45	5,0	
" 47"	45	5,5	
" 50"	45	5,5	
" 53"	Sapotoxin 0,0045 : 25 ccm Blut.		
" 54"	45	5,5	
" 56"	41	3,5	
" 58"	0	0,0	Herzcontractionen unregelmäßig, peristaltisch, die Durchlässigkeit ist sehr stark.
8 ^h 0"	0	0,0	
" 1"	0	0,0	Das Herz steht still in Diastole.

Versuch XLIX.

Normales Blut.			
5 ^h 24"	43	3,5	
" 25"	44	3,5	
" 26"	44	4,0	
" 27"	43	4,0	
" 30"	Sapotoxin 0,003 : 25 ccm Blut.		
" 32"	42	2,0	
" 35"	37	0,0	Starke Blutdurchlässigkeit des Herzfleisches. Es contrahiren sich nur die Vorhöfe, während der Ventrikel ganz schlaff bleibt.
" 37"	33	0,0	
" 45"	38	0,0	
" 50"	38	0,0	

Versuch L.

Normales Blut.			
4 ^h 10"	36	4,75	
" 11"	35	4,75	
" 13"	35	4,5	
" 15"	Sapotoxin 0,003 : 25 ccm Blut.		
" 17"	30	1,5	
" 18"	30	1,5	
" 21"	28	1,0	
" 22"	28	1,0	
" 23"	Normales Blut.		
" 26"	36	1,7	
" 28"	36	2,2	
" 31"	35	3,0	
" 34"	36	3,75	
" 36"	36	4,0	
" 40"	35	4,0	
" 43"	35	4,0	

Versuch LI.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.	Bemerkungen.
Normales Blut.			
3 ^h 40"	40	5,0	
" 43"	42	5,0	
" 46"	44	5,5	
" 48"	44	5,5	
" 49"	Saponin von Merck	0,004 : 25 ccm Blut.	
" 51"	45	6,0	
" 53"	46	6,0	
" 55"	48	6,5	
" 57"	49	6,5	
" 59"	49	6,5	
4 ^h 0"	Saponin von Merck	0,002.	
" 2"	48	6,5	
" 4"	48	6,5	Starke Durchlässigkeit.
" 6"	0	0,0	Stillstand in der Diastole.
" 7"	Normales Blut	— keine Veränderung.	

Versuch LII.

Normales Blut.			
11 ^h 1"	44	5,5	
" 4"	44	5,5	
" 7"	41	5,5	
" 9"	Saponin von Christophsohn	0,004 : 25 ccm Blut.	
" 11"	41	6,0	
" 14"	40	6,0	
" 17"	38	6,0	
" 20"	40	6,0	
" 22"	Saponin von Christophsohn	noch 0,004 zu demselben Blute.	
" 25"	40	6,0	
" 28"	38	6,0	
" 31"	37	6,0	
" 34"	40	6,0	
" 35"	40	6,0	
" 36"	Saponin von Christophsohn	noch 0,008 " " "	
" 39"	44	6,0	
" 41"	27	2,0	Durchlässigkeit des Herz-
" 44"	26	2,0	fleisches und Stillstand
" 45"	26	2,0	in der Diastole.
" 47"	0	0,0	
" 48"	Normales Blut	— keine Veränderung.	

Versuch LIII.

Normales Blut.		
5 ^h 18"	50	4,5
" 21"	49	4,5

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.	Bemerkungen.
5 ^h 24"	47	4,5	
" 27"	Mit Baryt behandeltes Sapotoxin 0,006 : 25 ccm Blut.		
" 29"	45	4,0	
" 32"	45	3,5	
" 35"	43	3,5	
" 39"	42	3,0	
" 42"	42	3,5	
" 44"	Noch Baryt-Sapotoxin 0,006 zu demselben Blute.		
" 47"	42	3,5	
" 51"	42	3,5	
" 55"	42	3,5	
" 57"	Noch Baryt-Sapotoxin 0,012 zu demselben Blute.		
6 ^h 0"	42	4,0	
" 5"	44	3,5	Durchlässigkeit.
" 7"	48	2,5	
" 10"	0	0,0	Stillstand in Diastole.
" 13"	Normales Blut — keine Veränderung.		

Versuch LIV.

Normales Blut.

6 ^h 32"	32	6,0	
" 34"	37	4,5	
" 36"	42	5,0	
" 38"	42	5,0	
" 39"	Sapotoxin nach Natronlaugenbehandlung 0,009 : 25 ccm Blut.		
" 42"	43	5,0	
" 44"	42	4,5	
" 46"	42	5,0	
" 48"	40	5,0	
" 50"	40	5,0	
" 52"	Noch 0,006 desselben Präparates.		
" 54"	37	5,0	
" 56"	35	5,0	
" 58"	34	5,0	
7 ^h 0"	33	5,0	
" 2"	33	5,0	
" 3"	Noch 0,003 desselben Präparates.		
" 5"	33	5,0	
" 7"	32	5,0	
" 9"	32	5,0	
" 11"	32	5,0	
" 13"	32	5,0	
" 14"	Noch 0,006 desselben Präparates.		
" 16"	30	4,5	Durchlässigkeit.
" 17"	33	5,0	
" 19"	30	4,5	Das Herz macht ziemlich grosse diastolische Pausen.
" 23"	Noch 0,003 desselben Präparates.		
" 27"	0	0,0	Stillstand in Diastole.

Versuch LV.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.	Bemerkungen.
Normales Blut.			
12 ^h 28"	44	3,0	
" 31"	44	3,0	
" 34"	44	3,0	
" 36"	Lactosin 0,008 : 25 ccm	Blut.	
" 39"	45	3,0	
" 44"	44	3,5	
" 47"	44	3,5	
" 50"	44	3,5	
" 52"	Lactosin 0,008.		
" 55"	44	3,5	
" 58"	44	3,5	
1 ^h 1"	43	3,5	
" 4"	42	3,5	
" 6"	Lactosin 0,006.		
" 9"	43	3,5	
" 12"	43	3,5	
" 15"	17	3,0	Herzthätigkeit unregelmässig.
" 17"	15	2,0	
" 19"	12	1,0	Das Herz macht lange diastolische Pausen.
" 20"	Normales Blut.		
" 22"	14	2,0	
" 24"	13	2,0	
" 26"	14	3,0	
" 28"	13	3,0	

Versuch LVI.

Herz eines sehr grossen Frosches; normales Blut.

11 ^h 31"	29	5,5	
" 33"	29	5,5	
" 35"	31	5,5	
" 38"	Quillajasäure 0,002 : 25 ccm	Blut.	
" 40"	33	6,0	
" 42"	33	6,0	
" 44"	33	6,0	
" 46"	35	6,0	
" 48"	35	6,0	
" 53"	34	6,0	
" 55"	Noch Quillajasäure 0,002.		
" 57"	32	6,0	
" 58"	23	6,0	
12 ^h 2"	34	6,5	
" 5"	35	7,0	
" 8"	35	7,0	
" 11"	34	7,0	

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.	Bemerkungen.
12 ^h 13"	Noch Quillajasäure	0,002.	
" 15"	35	7,0	
" 18"	35	6,5	
" 21"	42	6,0	
" 24"	43	6,0	
" 27"	43	6,0	
" 32"	Noch Quillajasäure	0,002.	
" 34"	40	6,0	
" 37"	40	6,0	
" 43"	40	6,5	
" 49"	40	6,5	
" 52"	39	6,5	
" 54"	Noch Quillajasäure	0,002.	
" 57"	39	6,5	
1 ^h 4"	39	6,5	
" 9"	40	6,5	
" 11"	Noch Quillajasäure	0,002.	
" 16"	39	6,5	
" 20"	40	6,5	
" 25"	41	6,5	
" 26"	Noch Quillajasäure	0,004.	
" 29"	46	6,6	
" 32"	50	3,5	Herzthätigkeit unregelmässig.
" 36"	50	1,5	
" 38"	0	0,0	Stillstand in Diastole.
" 49"	Normales Blut	— keine Veränderung.	

Versuch LVII.

Normales Blut.

4 ^h 15"	31	2,5	
" 17"	32	2,5	
" 21"	34	2,5	
" 22"	Quillajasäure	0,012 : 25 ccm Blut.	
" 24"	34	3,0	
" 26"	34	3,0	
" 28"	33	2,5	
" 30"	33	2,5	
" 31"	Noch Quillajasäure	0,002.	
" 34"	33	3,0	
" 36"	34	3,0	Herzthätigkeit unregelmässig.
" 40"	32	2,5	
" 42"	Noch Quillajasäure	0,002.	
" 44"	30	2,5	
" 47"	0	0,0	Stillstand in Diastole.

6. Versuche an Menschen.

Nr. LVIII. P. Sonberg, verabschiedeter Soldat, 65 a. n. Aufgenommen 25./I. Diagnose: Pleuritis chronica et Emphysema pulmonum. Ernährungszustand mangelhaft, Kräfte gesunken. Linke

Brusthälfte eingesunken. Linke Scapula tiefer. Am Morgen starker Husten mit reichlichem Auswurf. Ziemlich grosse Athemnoth. Gesicht aufgedunsen und cyanotisch. Die beiden unteren Extremitäten auch leicht angeschwollen. Percussionsschall überall hell, an einigen Stellen etwas tympanitisch. Lungengrenzen tiefer als normal. Absolute Herzdämpfung verkleinert, relative vergrössert. Herz nach rechts verschoben. Herztöne schwach. Athmungsgeräusch abgeschwächt und von feuchtem Rasseln fast verdeckt. Verordnung: Gegen den starken Husten Inf. Cort. Quillajae. 28./I. Der Zustand des Pat. ändert sich nicht, der Husten ist sogar stärker geworden. 30./I. Inf. Quillajae wird ausgesetzt und Inf. Fol. Digit. verordnet. 2./II. Die Oedeme sind etwas geringer. Auch der Husten quält den Pat. nicht so stark. Die Zahl der feuchten Rasselgeräusche hat abgenommen. 4./II. Die Oedeme an den Füßen sind ganz geschwunden. Pat. klagt nur über Athemnoth und Husten. Wieder Inf. Cort. Quillajae. 6./II. Pat. fühlt sich schlechter, Athemnoth grösser. Inf. Cort. Quillajae wieder ausgesetzt.

Nr. LIX. J. Stein, verabschiedeter Soldat, 75 a. n., aufgenommen 23./I. Diagnose: Emphysema pulmonum. Ernährungszustand schlecht. Schleimhäute cyanotisch. Percussionsschall überall hell, seine Verbreitung grösser als normal. Die absolute Herzdämpfung vermindert. Athmung erschwert. Auscultatorisch lassen sich verbreitete trockene Geräusche wahrnehmen. Athmungsgeräusch überall vesiculär, verschärft. Exspirium verlängert. Husten besonders stark in der Nacht. Auswurf am Tage spärlich, am Abend und in der Frühe bedeutender, von zäher, schleimig-eiteriger Consistenz. Verordnung: Inf. Cort. Quillajae. 26./I. Husten geringer. Auswurf leichter, dünnflüssiger. Sonst keine Veränderung. 28./I. Inf. Radic. Senegae. 1./II. Pat. fühlt sich ganz gut. Husten bedeutend geringer, Auswurf sehr leicht.

Nr. LX. J. Russak, Soldat, 25 a. n. Aufgenommen 25./I. Diagnose: Bronchitis putrida. Allgemeiner Ernährungszustand mässig. Pat. sieht blass aus. Percutorisch lässt sich vorn rechts oben eine geringe Dämpfung nachweisen; an anderen Lungenpartien ist der Percussionsschall überall hell. Auscultatorisch findet man überall Vesiculärathmen, nur ist dasselbe oben rechts wie links etwas verschärft. Rechts oben ist ausserdem noch ein hauchendes Exspirium wahrzunehmen. Auf der ganzen Brust hört man trockene Rasselgeräusche, am stärksten und deutlichsten rechts in der ganzen Ausdehnung von oben bis nach unten. Rechts oben auch hier und da feuchte Rasselgeräusche. Pat. klagt über Seitenstiche rechts, aber percutorisch lässt sich hier nichts Besonderes constatiren. Husten heftig, das reichliche, dünnflüssige, schleimig-eiterige Sputum enthält zeitweise Blutbeimengungen. Sein Geruch ist etwas stinkend. Elastische Fasern und Tuberkelbacillen nicht vorhanden. Verordnung: Pulv. Doveri 0,3 g p. d. 29./I. Pat. entleert mit dem Sputum eine grosse Menge Blutes. Sputum ist stinkend. Husten besteht fort. Allgemeinbefinden ist etwas schlechter. Temperatur erhöht. Sonst keine Veränderung. 1./II. Heute hat Pat. kein Blut mehr ausgehustet. Der Husten ist immer noch stark und Sputum reichlich und stinkend. Rechts oben vorn Bronchialathmen mit Rhonchi sonores. 2./II. Pat. bekommt Inf. Cort. Quillajae. 4./II.

Husten ist etwas geringer. Sputa reichlich und stinkend. Pat. fühlt sich sehr schwach. Das Athmungsgeräusch rechts oben vorn verschärft, vesiculär. Trockene Rasselgeräusche etwas geringer, auch feuchte. 6./II. Pat. hat mehrfach Blut im Sputum gehabt. Letzteres auffallend stinkend, auch die ausgeathmete Luft stinkt faulig. 8./II. Wieder mehrfach Blut im Sputum. Pat. ist bedeutend heruntergekommen, sieht ganz blass aus. Die mikroskopische Untersuchung der Sputa ergiebt in denselben massenhaft Eiterkörperchen, vereinzelte rothe Blutkörperchen, körnigen fettigen Detritus und hier und da einige Epithelzellen, meist fettig zerfallen. Auscultatorisch sind an einzelnen Stellen mittelgrossblasige Rasselgeräusche wahrzunehmen. Quillaja wird ausgesetzt und Morphinum gegeben. 10./II. Kein Blut im Sputum. Sonst keine Veränderung. 14./II. Dem Pat. werden gegen das stinkende Sputum Terpentininhalationen verordnet.

Nr. LXI. J. Thomson, Soldat, 23 a. n. Aufgenommen 24./IV. Diagnose: Phthisis pulmonum. Ernährungszustand sehr schlecht. Lippen und Mundschleimhaut leicht cyanotisch. Supra- und Infracaviculargruben beiderseits vertieft. Die oberen Lungenpartien beiderseits hinten und vorn gedämpft. Links vorn ist der Percussionsschall ausserdem tympanitisch. An der Dämpfungsstelle hört man bronchiales Athmen und zahlreiche, links auch klingende, feuchte Rasselgeräusche, besonders stark während des Expiriums. Es besteht starker Husten mit reichlichem schleimig eiterigem Auswurf. In der Nacht schwitzt Pat. sehr stark. Verordnung: 25./IV. gegen Schweisse Hyoscin, gegen Husten Pulv. Doweri 0,3 g p. d., gegen Fieber Chinin. 27./IV. Die Schwäche des Pat. nimmt immer zu. Husten besteht weiter, besonders quält er Pat. in der Nacht. 29./IV. Da der Husten immer quälend und Auswurf reichlich ist, wird dem Pat. verordnet: Inf. Quillajae. 1./V. Pat. fühlt sich sehr schwach; in der Nacht hat er etwas Blut ausgespien, daher wird Inf. Quillajae ausgesetzt und Morphinum verordnet. 4./V. Der Husten ist geringer, aber Pat. fühlt sich sehr schwach. 6./V. Der Husten ist fast verschwunden. Es besteht nur Schwäche und Nachtschweiss. Morphinum wird daher auch ausgesetzt und nur Hyoscin und Chinin gegeben.

Nr. LXII. A. Warnes, Arrestant, 43 a. n. Aufgenommen 4./II. Diagnose: Pneumonia crouposa migrans. Ernährungszustand gut. Pat. sieht etwas blass und cyanotisch aus. Hinten links von der Höhe des 4. Brustwirbels beginnend und bis zur rechten unteren Lungengrenze reichend, befindet sich eine Dämpfung, welche schräg nach unten und von da über die Axillarlinie hinweggeht. Im Bereich der Dämpfung ist ein deutliches Bronchialathmen. Temperatur Morgens 38,3. Hustenreiz ist ziemlich stark. Sputa spärlich, hellgelb. Pat. klagt über Stiche in der linken Seite. Verordnung Priessnitz, Pulv. Doweri 0,3 g p. d., Chinin. 8./II. Husten immer noch stark. Sputa spärlich. Temp. 39,3. Pectoralfremitus über der linken Lunge hinten verstärkt. 9./II. Dämpfung hat sich hinten auf die obersten Lungenpartien ausgebreitet, auch vorn oben ist der Percussionsschall gedämpft. Auscultation: Bronchialathmen und Knisterrasseln im Bereich der Dämpfung. Hustenreiz besteht noch immer. Expectoration sehr spärlich. 10./II. Hinten links

ist Knisterrasseln ausgiebiger, nebenbei auch mittel- und grossblasiges Rasseln zu hören. Fieber auf die Norm gesunken. 11./II. Dämpfung und Bronchialathmen hinten und vorn sind schon geringer. Knisterrasseln und mittelgrossblasiges Rasseln. Allgemeinbefinden sehr gut. 13./II. Dämpfung ist fast ganz verschwunden. Rasselgeräusche nur hinten. Husten immer noch vorhanden, aber nicht so stark wie früher. 15./II. Kein deutliches Bronchialathmen. Man hört nur verschärftes Inspirium, von Zeit zu Zeit Rasselgeräusche. Expectoration viel reichlicher. Verordnung: Inf. Cort. Quillajae. 17./II. Hustenreiz ist noch bedeutend, Expectoration viel reichlicher und leichter. 19./II. Expectoration reichlich mit einzelnen Blutbeimengungen. Vorn links besteht noch immer etwas kürzerer Percussionsschall, Athmungsgeräusch hier normal. 20./II. Rechts vorn verlängertes Exspirium mit bronchialem Charakter. Percussionsschall hier gedämpft und tympanitisch. Temp. 38,5. 21./II. Im Bereich der Dämpfung Bronchialathmen und während des In- und Expiriums kleinblasiges Rasseln. Temp. 39,0. 24./II. Die Temperatur wieder normal. Dämpfung mit Rasseln besteht noch immer. Hustenreiz nicht stark, Expectoration ziemlich leicht. 28./II. Die Dämpfung rechts fast ganz verschwunden, es besteht noch zeitweise Rasseln. Expectoration leicht. Husten sehr gering.

Nr. LXIII. W. Kriwzow, Schneider, 56 a. n. Aufgenommen 23./VII. Diagnose: Bronchitis chronica. Ernährungszustand ziemlich gut. Pat. klagt über geringe Athemnoth und sehr trockenen Husten, besonders in der Nacht. Percussionsschall überall hell. Bei der Auscultation hört man zahlreiche pfeifende und schnurrende Geräusche. Auswurf sehr gering und erschwert. Verordnung: Inf. Cort. Quillajae. 25./VII. Husten immer noch stark. Sputa sind reichlicher und kommen leichter heraus. 27./VII. Husten hat etwas nachgelassen, so dass Pat. ruhiger schlafen kann. Sputa sind ziemlich dünnflüssig, schleimig. 30./VII. Husten immer noch vorhanden, aber nicht so stark wie früher. Sputa werden bedeutend leichter expectorirt. 4./VIII. Pat. klagt über keine Beschwerden, Husten hat bedeutend nachgelassen. Athemnoth nicht mehr vorhanden. 6./VIII. Der Zustand des Pat. ist derselbe wie vor 2 Tagen. Es wird ihm weiter noch Inf. Cort. Quillajae verordnet.

Nr. LXIV. W. Rattasep, Soldat, 23 a. n. Aufgenommen 9./II. Diagnose: Phthisis pulmonum incipiens. Percussion: rechterseits vorn oben der Lungenschall kürzer wie linkerseits. Auscultation: ausgebreitetes verschärftes Inspirium auf beiden Seiten. Bronchiales Athmen rechts in der Fossa infraclavicularis. Rechts hinten in der Regio scapularis trockene Rasselgeräusche. Husten ziemlich quälend. Schleimig-eiteriges Sputum, mässig viel abgesondert, von zäher Consistenz. Elastische Fasern vorhanden. Behandlung: bis zum 12./II. Pulvis Doveri 0,3 g p. d. 12./II. Der Husten lässt nicht nach. Hinzutreten von Stichen in der linken Seite. Priessnitz und Inf. Cort. Quillajae 5,0 : 200,0, Tinct. Opii simpl. 2,0, Syr. simpl. 20,0. 2stündlich 1 Esslöffel. 14./II. An Stelle des Bronchialathmens verschärftes Inspirium. Husten geringer, lockerer. 21./II. Der Allgemeinzustand des Pat. bedeutend gebessert; Husten sehr gering. 24./II. Verschärftes Inspirium noch vorhanden. Percussionsschall heller. 28./II. Husten, Auswurf und Geräusche haben aufgehört. Quillajainfus wird ausgesetzt.

Nr. LXV. M. Pertelnik, Knecht, 54 a. n. Aufgenommen 4./VII. Diagnose: Emphysema pulmonum. Ernährungszustand gut. Geringe Athemnoth. Sputa eiterig-schleimig. Sehr starker Husten. Abgeschwächtes Inspirium und verlängertes Exspirium. Sehr verbreitete trockene Rasselgeräusche. Absolute Herzdämpfung verkleinert. Es wird verordnet: Inf. Quillajae. 6./VII. Die Sputa sind etwas reichlicher, dünnflüssiger und kommen leichter heraus. Husten immer noch sehr stark. 8./VII. Husten geringer, Rasselgeräusche nicht so zahlreich. Sputa werden leicht expectorirt. 12./VII. Husten bedeutend geringer. Athemnoth verschwunden. Es wird verordnet: Inf. Senegae ex 15,0:150, Syr. simpl. 20,0. 14./VII. Pat. klagt über sehr starkes Kratzen im Rachen und der Husten soll nach ihm wieder grösser sein, daher wird wieder Inf. Quillajae verordnet. 16./VII. Pat. fühlt sich wieder besser. Husten viel seltener, Sputa werden leicht expectorirt.

Nr. LXVI. H. Karja, verabschiedeter Soldat, Matrose, 75 a. n. Aufgenommen 10./III. Diagnose: Emphysema pulmonum. Sichtbare Schleimbäute nicht cyanotisch. Sehr starke Athemnoth. Heftiger Husten. Sputa wenig, eiterig-schleimig. Untere Lungengrenzen um einen Intercostalraum tiefer als normal. Percussionsschall überall hell. Absolute Herzdämpfung bedeutend vermindert. Ueberall verlängertes Exspirium, ausserdem links vorn einzelne feuchte und zahlreiche trockene Rasselgeräusche. Behandlung: Inf. Cort. Quillajae. 17./III. Husten geringer, Sputa sehr reichlich, werden leicht expectorirt. Geräusche nicht so zahlreich. 20./III. Athemnoth geringer, Sputa sehr reichlich, Husten bedeutend geringer. 27./III. Pat. fühlt sich ganz gut und klagt nur über unbedeutenden Husten. Sputa kommen viel leichter heraus und sind bedeutend flüssiger als früher.

Nr. LXVII. E. Jürgenson, Kaufmann, 31 a. n. Aufgenommen 8./IV. Diagnose: Pneumonia crouposa. Ernährungszustand gut. Pat. klagt über Stiche in der linken Brusthälfte. Athmen ist oberflächlich und beschleunigt. Links vorn eine Dämpfung, die in diejenige des Herzens übergeht. Hinten und seitlich auch Dämpfung vorhanden. Fremitus pectoralis ist an der linken Seite bedeutend verstärkt. An der Stelle der Dämpfung hört man Bronchialathmen und crepitirende Rasselgeräusche. Husten ist stark. Sputa rostfarben. Temp. 38,9. Behandlung: Wein und Priessnitz. 12./IV. Crepitirende Rasselgeräusche sind verbreiteter, Husten stark, Sputa sehr zäh, schleimig. Temp. Abends 38,2. Es wird verordnet: Inf. Cort. Quillajae. 14./IV. Die Dämpfung vorn und hinten geringer. Crepitirende Geräusche immer noch vorhanden. Husten nicht so heftig. Sputa etwas dünnflüssiger und kommen leichter heraus. 18./IV. Die Dämpfung und crepitirende Rasselgeräusche sind vorn verschwunden. Husten bedeutend geringer. Pat. fühlt sich ganz gut. 19./IV. Auch hinten ist keine Dämpfung mehr vorhanden. Husten hat nachgelassen, hinten hört man noch einzelne feuchte Rasselgeräusche.

Nr. LXVIII. J. Käggo, Feldarbeiter, 31 a. n. Aufgenommen 25./IV. Diagnose: Phthisis pulmonum. Ernährungszustand schlecht. Pat. sieht sehr anämisch aus. Die beiden Lungenpartien gedämpft, rechts oben stärker wie links. In der rechten Fossa infraclavicularis ist der Percussionsschall etwas tympanitisch und zeigt Wintrich'schen

Schallwechsel. Rechts wie links hört man sehr verbreitete feuchte Rasselgeräusche. Rechts haben sie einen klingenden Charakter. Husten stark. Sputa wenig, zäh, schmierig-eiterig. Elastische Fasern vorhanden. Fieber; in der Nacht Schweiss. Behandlung: Antifebrin und Inf. Cort. Quillajae. 28./IV. Sputa kommen bedeutend leichter heraus, sind viel dünnflüssiger. Husten quält den Pat. weniger. 30./IV. Die Zahl der Rasselgeräusche auch geringer. Pat. fühlt sich bedeutend besser. Husten immer vorhanden, aber nicht so stark wie früher. 1./V. Husten bedeutend geringer, Sputa werden leichter ausgehustet. Rasselgeräusche nur links vorn vorhanden. 5./V. Husten ist sehr gering. Pat. fühlt sich gut.

Nr. LXIX. J. Koplus, Feldarbeiter, 57 a. n. Aufgenommen 14./I. Diagnose: Emphysema pulmonum. Allgemeiner Ernährungszustand gut. Lippen etwas cyanotisch, Thorax fassförmig. Die auxiliären Athmungsmuskeln ein wenig hypertrophirt und gespannt. Untere Lungengrenzen tiefer als normal. Absolute Herzdämpfung verkleinert. Unterer Lebertrand unter dem Rippenbogen deutlich fühlbar. Percussionsschall voll, etwas tympanitisch. Das vesiculäre Athmungsgeräusch abgeschwächt. Ausgebreitete trockene Rasselgeräusche. 16./I. Husten sehr heftig. Sputa zäh, schleimig. Expectoration erschwert. Es wird verordnet: Inf. Rad. Senegae 15,0 : 200,0, Syr. simpl. 20,0. 22./I. Befinden gut, Expectoration weniger erschwert, Sputa aber noch ziemlich zähe. Pat. klagt über sehr bitteren Geschmack der Arznei und nimmt sie ungern. 26./I. Expectoration leichter. Rasselgeräusche haben abgenommen. Pat. bekommt Inf. Cort. Quillajae. 30./I. Pat. fühlt sich besser. Sputa sind dünnflüssiger und kommen leichter heraus. Die Rasselgeräusche nur hinten. 7./II. Rasselgeräusche nur in den unteren tieferen Lungenpartien hörbar. Husten wenig. Sputa reichlich und dünnflüssig.

Nr. LXX. J. Menjawsky, Soldat, 23 a. n. Aufgenommen 17./II. Diagnose: Bronchitis acuta. Pat. klagt über sehr starken trockenen Husten. Percussion: nichts Abnormes. Auscultation: gröbere schnurrende Geräusche. Temperatur am Abend etwas erhöht. 18./II. Da der Husten sehr stark und Sputa sehr schwer ausgehustet werden, bekommt Pat. Inf. Cort. Quillajae. 20./II. Husten geringer. Sputa kommen leichter heraus und sind dünnflüssiger. 22./II. Allgemeinbefinden des Pat. ist gut. Husten hat bedeutend nachgelassen, Sputa werden leicht expectorirt.

Nr. LXXI. Carl Deks, verabschiedeter Soldat, 60 a. n. Aufgenommen 11./II. Diagnose: Bronchitis chronica. Pat. ist äusserst kurzathmig, leidet an quälendem Husten und expectorirt reichliche Mengen eines zähen, gelblichen Sputums. Untere Lungenpartien etwas tiefer als normal. Auscultatorisch hört man abgeschwächtes Inspirium und verlängertes Expirium, einzelne feuchte und trockene Rasselgeräusche. 12./II. Pat. ist sehr kurzathmig, klagt über Schmerzen im Rücken und in der Brust, bekommt Priessnitz und Quillajainfus. 17./II. Athemnoth sehr beträchtlich, Pat. ist schwach, Husten etwas geringer, Sputa dünnflüssiger. 20./II. Pat. fühlt sich besser, Sputa kommen leichter heraus. Hustenreiz und Athemnoth geringer. 25./II. Husten hat nachgelassen und Pat. fühlt sich wohl.

II.

Ueber Senegin.

Von

Joseph Atlass aus Rumänien.

A. Chemischer Theil.

I. Historisches.

Nachdem Kobert gefunden hatte, dass die Quillajarinde zwei wirksame Glycoside, die Quillajasäure und das Sapotoxin, enthält, lag es sehr nahe, die Frage aufzuwerfen, ob sich nicht aus der Senegawurzel ebenfalls zwei, den oben genannten ähnliche oder identische Körper isoliren lassen. Kobert hat diese Frage ebenfalls in Angriff genommen und mir die Fortsetzung übertragen, nachdem er constatirt hatte, dass in der That auch hier zwei wirksame Glycoside vorhanden sind.

Die officinelle *Radix Senegae*, deren Anwendung in der Heilkunde, wie wir später sehen werden, seit mehr als einem Jahrhundert üblich ist, stammt von *Polygala Senega* L., einer zu den Polygaleen gehörenden und in mehreren Staaten von Nordamerika, wie Virginia, Kentucky, Tennessee, Georgia, Alabama und Texas, einheimischen Pflanze. Häufig ist sie aber verfälscht¹⁾ mit Wurzeln anderer Species. Besonders oft handelt es sich um eine Sorte, die von amerikanischer kompetenter Seite zwar als eine *Polygala* anerkannt wird, ohne jedoch *P. Senega* zu sein. (Siehe darüber auch im Nachtrag.)

Thomas Greenish²⁾, welcher zuerst die Aufmerksamkeit auf sie lenkte, fand die Abkochung derselben viel weniger scharf schmeckend, als die der wirklichen *Senega*. Er bildet einen Querschnitt dieser Pflanze ab und spricht sich dahin aus, dass sie möglicher Weise eine junge *Senegawurzel* ist.

¹⁾ Ob die beiden Varietäten *Polygala Senega albida* Michaux und *Polygala Senega rosea* Michaux chemische Verschiedenheiten darbieten, ist mir unbekannt; ich fand sie in der darauf bezüglichen Litteratur fast nie erwähnt.

²⁾ Thomas Greenish, *The microscope in materia medica*. Pharmac. Journ. and Trans. Bd. IX. 1878, 7. Sept. p. 193.

Geo Goebel¹⁾ unterzog diese Sorte einer erneuten Untersuchung und seine genauesten Nachforschungen ergaben nur, dass sie von den Southern States kommt. Er nennt sie daher südliche Senega, zum Unterschied von der Polygala Senega, die als nördliche bezeichnet wird.

Endlich gelang es Maish²⁾, die Species zu bestimmen: sie erwies sich als Polygala Boykinii Nuttall. Diese Species ist es auch, die Greenish abbildete und Goebel südliche Senega benannte. Eine genauere chemische Untersuchung derselben scheint bisher noch nicht angestellt worden zu sein.

Im Jahre 1804 entdeckte Gehlen³⁾ in der officinellen Senegawurzel einen eigenthümlichen Pflanzenstoff, den er als „Kratzstoff“ bezeichnete und den Gmelin Senegin benannte.

Später untersuchte Pechier⁴⁾ die Senegawurzel und entdeckte in derselben drei Körper: „eine in Alcohol lösliche Säure“, die er Polygalasäure nannte, „einen beim Verdünnen des alcoholischen Extractes mit Wasser sich ausscheidenden Körper“, den er Polygalin, und endlich „einen im Wasser löslichen Körper“, den er Isolusin benannte.

Im Jahre 1832 veröffentlichte Barth. Trommsdorf⁵⁾ eine Analyse — die älteste deutsche — der Senegawurzel und bezeichnete als wirksame Bestandtheile derselben „einen süsslich bitterlichen, kratzend schmeckenden Extractivstoff“, dem er die medicinische Wirksamkeit der Senega zuschreibt; nächst diesem glaubte er einem „ekelerregenden Weichharze“ und einem „kratzend schmeckenden festen Harze“ ebenfalls eine spezifische Wirksamkeit beimessen zu dürfen.

Die von Quévenne⁶⁾ einige Jahre später publicirte Arbeit über Polygala Senega giebt als wirksames Princip derselben eine im freien Zustande darin enthaltene Säure, die Polygalasäure, an. Auch sind von demselben Autor die chemischen, ja sogar theilweise auch die physiologischen Eigenschaften dieser Substanz geprüft worden.

Ausser den Analysen von Pechier, Quévenne und Trommsdorf existiren meines Wissens nur noch drei ältere Analysen der Senegawurzel, nämlich von Feneuille, Dulong⁷⁾ und Folchi⁸⁾. Nach Feneuille ist die wirksame Substanz der Wurzel ein „Bitterstoff“, nach Dulong ein „im Wasser und verdünnten Alcohol löslicher, stickstofffreier scharfer Stoff“ und nach Folchi „eine im Wasser unlösliche, im heissen Alcohol lösliche, im Halse Kratzen erregende Substanz“. Nach Strumpf⁹⁾ soll darin Ammoniak neben den genannten Agentien als wirksamer Stoff enthalten sein.

¹⁾ Geo Goebel, False and true Senega. The Americ. Journ. of Pharmacy. 1881, Juli. p. 321.

²⁾ Maish, False Senega. Ibid. p. 387.

³⁾ Ad. Fr. Gehlen, Berliner Jahrbuch für Pharmacie. 1804. Bd. 10. p. 112.

⁴⁾ H. Pechier (Genf), Analytische Untersuchung der Polygala-Senega-Wurzel. Repert. für die Pharmacie. Bd. 11. 1821. p. 158.

⁵⁾ B. Trommsdorf, Pharmac. Centralblatt v. 30. Juni 1832.

⁶⁾ T. Quévenne, Examen chimique de la racine du polygala de Virginie. Journal de Pharmacie. T. XXII et XXIII. 1836–1837.

⁷⁾ Dulong d'Astrafort, Journal de Pharmacie. T. XIII. 1827.

⁸⁾ Folchi, Giornale arcadico di Roma. 1830. Annali univ. di Milano. 1827, Dec.

⁹⁾ F. L. Strumpf, System. Handbuch der Arzneimittellehre. Bd. 1. 1848. p. 838. Es liegt dieser Angabe eine Analyse von Bouis zu Grunde, nach welcher

Was die chemische Natur des Senegins betrifft, so wurde dieselbe von Bolley¹⁾ zuerst richtig erkannt. Er fand, dass das Senegin, ebenso wie das Saponin, welche beide Körper er zuerst für vollkommen identisch erklärte, Glycoside sind, indem sie beim Behandeln mit verdünnten Säuren in Traubenzucker und Sapogenin zerfallen.

Schon Quévenne²⁾ fand, dass beim Kochen einer Lösung seiner Polygalasäure mit HCl oder KHO eine Spaltung vor sich gehe. Er untersuchte auch die chemischen Eigenschaften dieses Spaltungsproductes, das er „acide polygalique modifié“ benannte.

Die zuletzt über Senega erschienenen Arbeiten sind die von Christophsohn³⁾ und Schneider⁴⁾. Die Christophsohn'sche Arbeit, zu welcher das mit der Polygalasäure⁵⁾ identificirte Senegin nach der Barytmethode⁶⁾ dargestellt wurde, bringt die erste quantitative Bestimmung dieses Stoffes in der Pflanze. Ferner werden die Resultate der von Böhm mit Senegin an Thieren angestellten Versuche angeführt.

Die Schneider'sche Arbeit kommt zu folgenden Resultaten:

1. dass das Senegin (Polygalasäure) ein dem Saponin nahestehender, damit aber nicht identischer Körper ist;
2. dass die Senegawurzel drei wirksame Bestandtheile enthält, nämlich: Senegin (Polygalasäure), Weichharz und festes Harz und
3. dass nach der Christophsohn'schen quantitativen Seneginbestimmungsmethode die ganz dünnen Wurzeln oder noch besser die Rinde der Senegawurzel am meisten Senegin enthalten.

Christophsohn⁷⁾, der sich mit Buchholz⁸⁾, Pfaff⁹⁾ und Bolley¹⁰⁾ für die Identität des Senegins mit dem Saponin ausspricht, nimmt nach Analogie mit dem Saponin aus anderen Drogen an, dass bei der Spaltung des Senegins mit verdünnten Säuren 63—64 % Zucker und 35—36 % Spaltungsproduct entstehe.

Was die procentische Zusammensetzung des Senegins betrifft, so geben dafür an:

	Quévenne	Bolley	Christophsohn
C =	55,70 %	53,58 %	54,53 %
H =	7,52 „	6,23 „	8,25 „
O =	36,77 „	40,19 „	37,22 „

Christophsohn, der übrigens für das Senegasaponin keine besonderen Verbrennungsanalysen gemacht hat, spricht sich für die Formel

nicht nur in der Senega, sondern auch in der Seifenwurzel Ammoniak enthalten ist. Man vergl. Ann. de chim. et de phys. XXX. p. 333.

¹⁾ P. A. Bolley, Ueber Saponin und Senegin. Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 40. 1854. p. 211.

²⁾ l. c.

³⁾ Christophsohn, Vergleichende Untersuchungen über das Saponin der Wurzel von Gypsophila Struthium etc. Inaug.-Dissert. Dorpat 1874.

⁴⁾ C. Schneider, Ueber Radix Senegae. Archiv der Pharmacie. Bd. 207. 1875. p. 395.

⁵⁾ Ueberhaupt verschwindet von da ab die Polygalasäure spurlos aus der Litteratur.

⁶⁾ Vergl. darüber oben p. 3.

⁷⁾ l. c.

⁸⁾ Buchholz, Taschenbuch. 1811. p. 33.

⁹⁾ Pfaff, System der Materia med. Bd. 2. p. 110.

¹⁰⁾ l. c.

$C_{32}H_{58}O_{22}$ aus. Berechnet man aus den Angaben der genannten drei Autoren die Durchschnittswerthe, so erhält man $C = 54,60\%$ und $H = 7,34\%$, d. h. Werthe, welche sehr gut zu der von Kobert angegebenen Zusammensetzung der Quillajasäure $C_{19}H_{30}O_{10}$ stimmen, da diese Formel $C = 54,54\%$ und $H = 7,18\%$ verlangt.

II. Darstellung.

Ehe ich meine eigene Darstellungsmethode bespreche, muss ich auf die der genannten Autoren etwas näher eingehen.

Die von Gehlen¹⁾ angewandte Darstellungsweise seines Senegins bestand darin, dass er das weingeistige Extract der Senegawurzel durch Aether von Weichharz, dann durch Wasser von einer süssen und einer scharfen Materie befreite. Sein Senegin war demnach ein in Wasser und Aether unlöslicher, in Weingeist löslicher Stoff. Er ist grundverschieden von dem von mir dargestellten Senegin, welches in Wasser sehr leicht löslich, in Aether vollkommen unlöslich ist.

Nächst Gehlen war es, wie schon erwähnt, Pechier, der die Senegawurzel einer chemischen Untersuchung unterzog. Die Originalarbeit Pechier's hatte ich nicht in Händen, sondern nur folgendes Referat: „Senegadecoct, welches nicht sauer reagirt, giebt mit neutralem essigsaurem Blei einen Niederschlag, der nach dem Zersetzen und Eindunsten eine in Alcohol lösliche Säure liefert. Mit Thierkohle kann man sie farblos machen. Pechier nennt sie Polygalasäure. Polygalin nennt er einen Niederschlag, welcher beim Verdünnen des alcoholischen Extractes mit Wasser entsteht. Dieser Niederschlag schmeckt seifenartig und ist destillirbar. Der in Wasser lösliche Theil des alcoholischen Extractes schmeckt unangenehm kratzend und wird von Pechier Isolusin genannt. (Gehlen nannte diesen Körper Seifenstoff.)“

Die von Quévenne angewandte Darstellungsmethode seiner Polygalasäure ist folgende: Senegadecoct, welches sauer reagirt, wird eingedampft; nach dem Erkalten scheidet sich ein Niederschlag aus, der aus der „scharfen Materie“ und aus phosphorsauren und kohlensauren Salzen des Kalks und Eisens besteht. Die von diesem Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit wird mit neutralem essigsaurem Blei versetzt; es scheidet sich ein Niederschlag aus, der hauptsächlich aus Bleiverbindungen der Gerbsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Spuren des scharfen Stoffes besteht. Die von Bleizuckerniederschlag abfiltrirte Flüssigkeit wird mittelst H_2S entbleit, abfiltrirt und zur Trockene eingedampft. Das Residuum wird mit 30^oigem Alcohol behandelt. Die alcoholische Lösung wird eingedampft und man erhält ein in Wasser lösliches braunes Extract, das ausser dem scharfen Stoffe noch einen gelben Bitterstoff und Spuren von Kalksalzen und Essigsäure enthält. Vom Bitterstoff lässt es sich durch Behandlung mit Aether befreien. Das so vom Bitterstoff befreite Extract wird in Wasser gelöst und mit basisch-essigsaurem Blei versetzt. Der sich absetzende Niederschlag wird in Wasser suspendirt, mittelst H_2S ent-

¹⁾ l. c. Siehe ferner L. Gmelin-Kraut, Handbuch der Chemie. Bd. VII. 2. p. 1030.

bleit, vom PbS abfiltrirt, das Filtrat zur Trockene eingedampft, mit 36^oigem kochenden Alcohol behandelt; die Lösung heiss filtrirt. Beim Erkalten scheidet sich ein mehr weniger weisser Niederschlag aus, der die „scharfe Materie“ darstellt. Durch Thierkohle kann sie noch mehr entfärbt werden. Diesen „scharfen Stoff“ nennt Quévenne Polygalasäure.

In der im Jahre 1837 im Journal de Pharmacie erschienenen „Anmerkung“ zu seiner ersten Arbeit über Senegawurzel giebt Quévenne eine neue Vorschrift zur Darstellung der Polygalasäure. Sie lautet:

„Man erschöpfe Senegawurzelpulver mit 33^oigem Alcohol und destillire ihn ab. Den syrupösen Rückstand handle man mit Aether, um die Fette zu entfernen. Es bildet sich beim Stehen der Flüssigkeit ein Niederschlag. Man filtrire ihn ab und suspendire in Wasser. Zur trüben wässerigen Suspension setze man etwas Alcohol hinzu, um die Bildung eines weisslichen Bodensatzes zu erleichtern. Nach mehrtägigem Stehen trenne man die darüber schwimmende Flüssigkeit, die hauptsächlich aus Extractivstoffen und Spuren von Polygalasäure besteht, durch Decantiren vom Niederschlag ab. (Man kann den Verlust an Polygalasäure vermeiden, indem man sie mittelst der früher angegebenen Bleibehandlung wieder gewinnt.) Man löse nun den Niederschlag in heissem 36^oigem Alcohol und handle die Lösung mit Thierkohle. Heiss filtrirt, scheidet sich nach dem Erkalten der alcoholischen Lösung ein weisser pulveriger Niederschlag aus. Das ist die reine Polygalasäure.“

Das Verfahren, welches Christophsohn einschlug, um Senegin darzustellen, ist das folgende: Gröblich gepulverte Senegawurzel wurde wiederholt mit Wasser ausgekocht, die vereinigten wässerigen Decocte bis zum Extract eingedampft und dieses mit Alcohol von 83^o Tr. wiederholt ausgezogen. Die heiss filtrirten alcoholischen Decocte liessen beim Erkalten aber keine Flocken fallen, wie dieses bei den Seifenwurzeln der Fall war. Von den vereinigten alcoholischen Decocten wurde nun der Weingeist abdestillirt, der Rückstand in einer geringen Menge Wasser gelöst und mit gesättigtem Barytwasser versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde in Wasser vertheilt und längere Zeit mit Kohlensäure behandelt. Die Flüssigkeit wurde hierauf einige Stunden auf dem Dampfbade erwärmt und von dem ausgeschiedenen kohlensauren Baryt abfiltrirt. Das Filtrat wurde zur Trockene verdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst, vom kohlensauren Baryt abfiltrirt, die Flüssigkeit bis zur Syrupconsistenz abgedampft und wieder mit gesättigtem Barytwasser versetzt. Der ausgeschiedene Niederschlag von Seneginbaryt war jetzt bedeutend heller gefärbt wie der bei der ersten Fällung erhaltene; er wurde wieder in wässriger Lösung durch Kohlensäure zerlegt, hierauf wurde die Operation in derselben Weise ausgeführt, wie schon vorhin beschrieben; es war indess nöthig, dass noch ein 3. und 4. Mal die Barytfällung wiederholt wurde, bevor das letzte Product farblos zu erhalten war. Dieses wurde nach dem Abfiltriren des kohlensauren Baryts zur Trockene verdampft, hierauf in einen Kolben gebracht und mit Alcohol von 95^o Tr. ausgekocht. Beim Erkalten der heiss filtrirten alcoholischen Lösung schieden sich weisse Flocken von Senegin aus.

Die von mir angewandte Darstellungsmethode zerfällt in zwei Operationen:

1. Gewinnung meiner Polygalasäure und
2. Gewinnung meines Senegins.

Sie ist dieselbe, die Kobert und Pachorukow zur Darstellung von Quillajasäure und Sapotoxin benutzten.

1. Gewinnung der Polygalasäure. 100,0 g klein zerschnittener Senegawurzel wird mit der fünffachen Menge destillirten Wassers 3 Mal nach einander im Kessel auf freiem Feuer gekocht. Die vereinigten, sauer reagirenden Decocte werden mit neutralem essigsaurem Blei im Ueberschuss versetzt. Der dabei sich bildende grüngelbliche Niederschlag setzt sich sehr schnell und leicht ab. Ich will ihn mit P. bezeichnen. Er wird von der darüber stehenden, gelb gefärbten Flüssigkeit abfiltrirt und sehr sorgfältig mit bleiacetathaltigem Wasser auf dem Filter so lange gewaschen, bis das Filtrat bei probeweisem Zusatz von ammoniakalischer Bleiessiglösung keinen Niederschlag mehr giebt. Als dann wird der Niederschlag (P.) von dem grössten Theile des vorhandenen Bleies mittelst verdünnter Schwefelsäure befreit, mit etwas erwärmtem Wasser angerührt und nach Abfiltriren vom ausgefallenen schwefelsauren Blei der Rest des Bleies aus dem Filtrate durch Schwefelwasserstoff entfernt. Nach längerem Erwärmen auf dem Dampfbade und nach Zusatz von etwas Alcohol setzt sich das Schwefelblei ab. Das Filtrat vom Schwefelblei hat eine schön rothe Farbe. Es wird auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft und das Residuum in kochendem starken Alcohol gelöst. Diese Lösung, heiss filtrirt, scheidet beim Erkalten einen Niederschlag ab. Nun wird Aether so lange hinzugesetzt, als noch eine Fällung entsteht. Der Niederschlag ist hellrosaroth gefärbt. Durch wiederholtes Schütteln mit Aether resp. Auflösen in kochendem Alcohol und neues Füllen mit Aether lässt er sich von dem grössten Theile der Farbstoffe befreien. Unter der Luftpumpe getrocknet und zu einem feinen Pulver zerrieben, erhalten wir eine weissliche oder röthlichweisse Substanz. Diese nenne ich Polygalasäure.

Sie ist, wie ein Blick auf die früheren Auseinandersetzungen zeigt, mit der Polygalasäure von Quévenne nicht identisch, wohl aber mit der von Pechier, nur dass sie etwas reiner ist. Bei Quévenne ist sie mit den Worten „Spuren des scharfen Stoffes, welche vom neutralen Bleiacetat mit gefällt werden“, bezeichnet.

2. Gewinnung des Senegins. Das vom Niederschlage P. befreite Filtrat, welches gelb gefärbt ist, wird mit basisch essigsaurem Blei im Ueberschuss versetzt. Nach längerem Schütteln in einer Kolbenflasche und Erwärmen auf dem Dampfbade setzt sich ein reichlicher, klumpiger, gelb gefärbter Niederschlag ab. Auf ein Filter gebracht, wird er mit Alcohol gewaschen und dann zur Entfernung der Hauptmenge des Bleies mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und filtrirt. Das Filtrat vom ausgefallenen Bleisulfat wird mittelst Schwefelwasserstoff dann noch vollständig entbleit. Das Schwefelblei aus der Seneginlösung setzt sich im Gegensatze zu dem aus der Polygalasäurelösung ungemein leicht und rasch ab. Die Seneginlösung wird vom Schwefelblei abfiltrirt und auf dem Dampfbade zur Trockene eingedampft. Der Verdampfungsrückstand wird in kochendem starken Alcohol gelöst und heiss filtrirt. Beim Erkalten trübt sich das Filtrat. Man setzt Aether

so lange hinzu, als noch eine Fällung sich bildet. Der Niederschlag, der nur schwach gelblich gefärbt ist, wird zu wiederholten Malen in kochendem Alcohol gelöst, heiss filtrirt und aus dem Filtrate durch Aether gefällt. Auf diese Weise lässt er sich fast gänzlich von den anhaftenden Farbstoffen befreien. Der so gereinigte Niederschlag wird im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet und zu einem feinen weissen Pulver zerrieben. Diese Substanz ist mein Senegin. Es ist identisch mit der Polygalasäure von Quévenne.

Ich hatte zwei Sorten von Senegawurzel in Händen, die von Gehe & Co. verschrieben waren: die nördliche (*Polygala Senega*) und die südliche (*Polygala Boykinii*). Ausser diesen beiden Sorten hatte ich eine kleinere Quantität nördlicher Senegawurzel zur Verfügung, die viel älter als die von Gehe mir zugesandte zu sein schien. Indem ich die Polygalasäure- und Seneginmengen verglich, welche ich aus jeder dieser Senegawurzel erhielt, kam ich zur Ueberzeugung, dass die Seneginmengen bei allen dieselbe war. Für die nördliche Senega bestimmte ich die gewonnene Seneginmenge quantitativ und fand, dass aus 20,0 g Wurzel 0,328 g Senegin gewonnen war, was 1,64 % ausmacht.

Dasselbe gilt jedoch nicht von der Polygalasäure: trotz wiederholter sorgfältigster Verarbeitung der südlichen Senegawurzel konnte ich aus ihr nur Spuren von Polygalasäure gewinnen. Was die nördliche betrifft, so fand ich bei allen Bestimmungen in der älteren Sorte mehr Polygalasäure, als in der frischeren.

Ehe ich weiter fortfahre, möchte ich auf eine mir während der Darstellung oft vorgekommene auffallende Erscheinung aufmerksam machen. So oft ich die Bleiverbindungen der Polygalasäure und des Senegins, statt erst mit verdünnter Schwefelsäure und dann mit Schwefelwasserstoff, von Anfang an mit Schwefelwasserstoff von Blei zu befreien versuchte, erhielt ich jedes Mal nur Spuren meiner Substanzen. Es muss also die längere Einwirkung von Schwefelwasserstoff zerstörend oder verändernd auf Polygalasäure und Senegin einwirken.

Auch Christophsohn hat schon dieselbe Erfahrung gemacht. Auf p. 20 seiner Dissertation sagt er: „Ferner habe ich die Erfahrung gemacht, dass Saponin bei längerer Einwirkung von Schwefelwasserstoff fast ganz zersetzt wird.“ Für fernere Darstellungen merke man sich also, dass die Einwirkung des Schwefelwasserstoffes eine möglichst kurzdauernde sein muss. In welcher Weise dabei die beiden Glycoside chemisch verändert werden, darüber habe ich keine Versuche angestellt; mir genügt es, constatirt zu haben, dass sie als solche verschwinden.

III. Eigenschaften des Senegins.

Das mehrmals durch Umfällen gereinigte Senegin ist ein weisses, leichtes, geruchloses Pulver, welches sich unter dem Mikroskop als aus rundlichen Kugeln und Conglomeraten derselben bestehend erweist. Der Geschmack desselben ist unangenehm scharf und hinterlässt ein Kratzen im Halse; sein Staub erregt heftiges Brennen in der Nase und Niesen. In die Augen gerathen, verursacht es Thränenträufeln, Lichtscheu und Brennen.

Beim Erhitzen auf Platinblech bläht sich das Senegin zunächst zu einer voluminösen Kohle, welche dann vollkommen ohne Rückstand verbrennt. Auf 100° einige Tage lang erhitzt, wird es erst hellbraun, später dunkelbraun. Feuchter Luft ausgesetzt, nimmt es an Volumen zu, indem es eine grosse Menge Wasser absorbiert. Ich bestimmte den bei meiner Darstellungsart gewöhnlichen Wassergehalt des Senegins, indem ich eine bestimmte Menge der durch Aetherfällung dargestellten Substanz 4 Tage lang bei 100° bis zum constanten Gewichte trocknete. Ich fand dabei einen Gewichtsverlust von 6%.

Die Löslichkeitsverhältnisse sind folgende. Das Senegin ist sehr leicht und klar in Wasser löslich. Leicht löslich ist es auch in verdünntem Alcohol und zwar um so leichter, je wasserhaltiger der Alcohol ist. Schwer löslich ist es in kaltem 96°igen Alcohol; beim Erwärmen löst es sich ganz klar auf; die Lösung trübt sich aber beim Erkalten. Unlöslich ist das Senegin in absolutem kaltem Alcohol; in kochendem absoluten Alcohol löst es sich ganz klar auf, um beim Erkalten wieder auszufallen. In Chloroform, sowohl kaltem wie heissem, ist das Senegin sehr schwer löslich; leichter in einem Gemisch von Alcohol und Chloroform, am leichtesten in einem Gemisch von 1 Th. Alcohol und 4 Th. Chloroform. In kaltem Amylalcohol ist das Senegin völlig unlöslich, leichter in kochendem. Vollständig unlöslich ist das Senegin in Aether, Schwefelkohlenstoff, Benzin, fetten und ätherischen Oelen — sowohl in der Kälte, wie auch in der Wärme.

Wässerige Seneginlösungen reagiren neutral; beim Schütteln erzeugen sie reichlichen Schaum wie Seifenwasser. Beim Stehen am Licht werden die anfangs kaum merkbar gelben concentrirten Lösungen immer dunkler gefärbt. Wässerige, nicht sterilisirte, aber vollkommen klare Seneginlösungen trüben sich nach 1—2 wöchentlichem Stehen in Flaschen, indem sich fadenförmige Flocken ausscheiden. An der Oberfläche kommt es zur Bildung von Pilzrasen.

Wässerige Lösungen des Senegins besitzen nur im geringen Grade die Eigenschaft, feine Partikelchen, wie z. B. Schwefelblei, in Suspension zu erhalten, und unterscheiden sich dadurch sehr wesentlich von Sapotoxinlösungen. Werden wässerige Seneginlösungen nach Zusatz von verdünnten Säuren gekocht, so trüben sich nach einiger Zeit die klaren Lösungen, indem sich ein gallertiger Niederschlag ausscheidet. Die vom Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit reducirt Fehling'sche Lösung. Es erfolgt demnach eine Spaltung des Senegins in eine Saponinart und eine reducirende Substanz, höchstwahrscheinlich eine Glycose, aber wohl kaum Traubenzucker.

Ich prüfte auch die Wirkung der wässerigen Seneginlösung auf Milch, wie es Tufanow¹⁾ mit dem Cyclamin that, konnte aber keine Wirkung meines Senegins auf die Fettabcheidung der Milch constatiren.

Vom Verhalten des Senegins zu einigen Reagentien ist Folgendes vielleicht bemerkenswerth.

Conc. Schwefelsäure löst Senegin erst mit gelblicher Farbe klar auf, die Farbe wird allmählig rothgelb, beim Erwärmen geht sie in Dunkelroth und endlich in Violett über. Werden einige Tropfen der violett verfärbten Lösung in Wasser eingeträufelt, so scheidet sich

¹⁾ cf. weiter unten in Abschnitt III dieses Bandes.

ein schwarzer Niederschlag aus. Zusatz von Kaliumbichromat zur Lösung des Senegins in Schwefelsäure lässt an der Berührungsstelle einen intensiv grünen Ring entstehen.

Conc. Salpetersäure löst Senegin mit goldgelber Farbe klar auf; beim Erwärmen entstehen keinerlei Farbenveränderungen. Kaliumbichromatzusatz erzeugt in der Kälte keinerlei Farbenwechsel; beim Erwärmen tritt eine Grünfärbung ein.

Conc. Salzsäure löst Senegin klar auf; giebt beim Erwärmen weder Trübung noch Verfärbung. Erst beim Abkühlen scheidet sich ein weisser gelatinöser Niederschlag aus. Zusatz von Kaliumbichromat giebt eine Grünfärbung beim Erwärmen.

Conc. Essigsäure löst Senegin leicht auf; beim Erwärmen keinerlei Veränderung. Kaliumbichromatzusatz erzeugt auch beim Erwärmen keinerlei Farbenwechsel.

Conc. Phosphorsäure löst Senegin in der Kälte schwer, erwärmt löst sie es vollkommen und klar. Kaliumbichromatzusatz macht keinerlei Veränderung.

Verdünnte Säuren lösen das Senegin in der Kälte leicht, beim Kochen scheidet sich ein flockiger gelatinöser Niederschlag aus; eine Ausnahme hiervon bildet die Phosphor- und Essigsäure.

Ammoniak löst Senegin mit goldgelber Farbe leicht in der Kälte auf. Beim Kochen keinerlei Veränderung. Auf Zusatz von verdünnten Säuren schwindet die gelbe Farbe; sonst keine Veränderung.

Natronlauge, Kalilauge, Alkalicarbonat verhalten sich in jeder Beziehung wie Ammoniak.

Ferridcyankaliumlösung löst Senegin gar nicht,

Ferrocyanalkaliumlösung dagegen beim Erwärmen leicht.

Basisch-essigsäures Blei erzeugt in wässriger Seneginlösung einen reichlichen Niederschlag, der in Essigsäure und Salpetersäure löslich ist.

Salpetersaures Silber wird beim Kochen mit einer wässrigen concentrirten Seneginlösung reducirt; das farblose Gemisch wird zunächst gelb, dann gelbbraun und endlich scheiden sich schwarze feinste Partikelchen aus.

Sublimatlösung erzeugt mit wässriger Seneginlösung erwärmt eine ganz leichte Trübung.

Kalt gesättigtes Barythydrat giebt in wässriger Seneginlösung einen gelblichen Niederschlag, der in Wasser löslich ist. Von Salpeter- und Essigsäure wird der Niederschlag ebenfalls gelöst.

Conc. Gerbsäurelösung erzeugt in wässriger Seneginlösung einen im Ueberschuss des Fällungsmittels löslichen Niederschlag.

Zinnchlorid erzeugt zu wässriger Seneginlösung hinzugesetzt in der Wärme einen weissen Niederschlag.

Salpetersaures Quecksilberoxydul giebt mit wässriger Seneginlösung einen weissen Niederschlag.

Frisch bereitetes Fröhde'sches Reagens erzeugt mit Senegin eine schöne Blaufärbung; auf Wasserzusatz entsteht an der Berührungsstelle eine Rothfärbung; beim Umrühren schwindet dann die Blaufärbung gänzlich, und die Lösung erscheint dann roth gefärbt.

Kaliumpermanganat wird durch Seneginlösung entfärbt.

Vorsichtiges Kochen einer alkalischen Kupferoxydlösung mit Senegin erzeugt keinerlei Fällung.

Pikrinsäure

Neutrales essigsaures Blei

Eisenchlorid

Schwefelsaures Eisenoxydul

Platinchlorid

Bariumchlorid

Kaliumbichromat

Essigsaures Kupfer

} verändern wässrige
Seneginlösungen nicht.

Vergleicht man diese Reactionen mit denen, welche Pachorukow für Sapotoxin anführt, so könnte man, da auch die Darstellung beider Körper die gleiche ist, wohl veranlasst werden, sie für identisch zu halten. Ich werde jedoch weiter unten zeigen, dass sie sich in der Giftigkeit unterscheiden, so dass ich die Frage bis dahin offen lassen muss und, wie ich vorher bemerke, dort mit nein beantworten werde.

IV. Eigenschaften der Polygalasäure.

Die Polygalasäure ist ein immer noch trotz wiederholter Reinigung röthlich gefärbtes, leichtes, lockeres, geruchloses Pulver, das sich unter dem Mikroskop ebenfalls wie das Senegin aus Kugeln und Kugelconglomeraten bestehend erweist. Der Geschmack der Polygalasäure ist wie der des Senegins unangenehm widrig, scharf und ruft ein Kitzelgefühl im Rachen und Husten hervor; sein Staub erregt Niesen. Beim Erhitzen auf Platinblech bläht sich die Polygalasäure zunächst zu einer voluminösen Kohle auf, die dann verbrennt und einen Rückstand hinterlässt. Derselbe erweist sich hauptsächlich aus Kalksalzen bestehend. Vollkommen aschenfrei wie beim Senegin gelang es mir nicht, die Polygalasäure darzustellen. Dieselbe hält eben vermöge ihrer Säurenatur energisch Basen zurück. Ebenso wie Senegin nimmt die Polygalasäure, der feuchten Luft ausgesetzt, an Volumen zu, indem sie viel Wasser absorbirt.

In Wasser ist die Polygalasäure leicht und klar löslich. Ihr Verhalten gegen verdünnten und absoluten Alcohol, gegen Chloroform, Chloroform-Alcoholgemisch, Amylalcohol, Aether, Schwefelkohlenstoff, Benzin, fette und ätherische Oele — sowohl in der Kälte, als beim Erwärmen — unterscheidet sich in nichts von dem des Senegins. Dass sie sich gegen Alcohol ebenso verhält wie Senegin, ist bemerkenswerth; bekanntlich unterscheiden sich Sapotoxin und Quillajasäure in dieser Beziehung von einander sehr wesentlich.

Wässrige Polygalasäurelösungen reagiren im Gegensatz zu denen des Senegins deutlich sauer. Sie schäumen beim Schütteln ebenso stark wie Seneginlösungen. Beim Stehen zersetzen sich wässrige Polygalasäurelösungen noch leichter als Seneginlösungen: sie trüben sich, und ihre Oberfläche zeigt Bildungen von Pilzrasen. Auch die dunklere Verfärbung unter dem Einflusse des Lichts geht bei den Polygalasäurelösungen rascher vor sich als bei den Seneginlösungen.

Werden wässrige Polygalasäurelösungen nach Zusatz von verdünnten Säuren gekocht, so scheidet sich ein flockiger Niederschlag aus, und die vom Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit reducirt Feh-

ling'sche Lösung. Es ist demnach die Polygalasäure gleich der Quilajäsäure ein saures Glycosid. Da die saure Reaction bei beiden Glycosiden eine überaus schwache ist, so könnte man versucht sein zu glauben, dass dieselbe vielleicht nur von anhaftender Essigsäure, die von der Darstellung her beigemischt ist, herrühre. Aber ich konnte die Polygalasäure umfällen aus Alcohol so oft ich wollte, die saure Reaction blieb sich immer gleich. Für die saure Natur spricht auch die Fällbarkeit durch neutrales Bleiacetat, wodurch kein einziges neutrales Glycosid gefällt wird. Auch das hartnäckige Zurückhalten von Kalksalzen spricht, wie schon erwähnt, für den sauren Charakter des in Rede stehenden Glycosides. Freilich ist die Säure so schwach, dass man die Carbonate des Calciums und Bariums damit nicht zersetzen kann, aber mit anderen glycosidischen Säuren wie z. B. mit der von Zweifel entdeckten Ergotinsäure gelingt dieses ebenfalls nicht.

Das Verhalten der Polygalasäure zu Reagentien ist naturgemäss dem des Senegins sehr ähnlich.

Conc. Schwefelsäure löst Polygalasäure mit rothgelber Farbe auf, die allmählig in Roth, Dunkelroth und beim Erwärmen in Dunkelviolett übergeht. Kaliumbichromatzusatz lässt an der Berührungsstelle einen intensiv grünen Ring entstehen.

Conc. Salpetersäure löst Polygalasäure mit rubinrother Farbe; Zusatz von mehr Salpetersäure lässt die Farbe heller und heller bis hellgelb werden. Zusatz von Kaliumbichromat erzeugt nur beim Erwärmen eine Grünfärbung.

Conc. Salzsäure löst Polygalasäure mit goldgelber Farbe auf; beim Erwärmen treten keinerlei Farbenveränderungen ein. Zusatz von Kaliumbichromat giebt eine Grünfärbung nur beim Erwärmen, wobei die anfangs klare Flüssigkeit beim Erkalten sich trübt.

Conc. Phosphorsäure löst Polygalasäure mit goldgelber Farbe in der Kälte schwer, in der Wärme leicht auf, wobei keinerlei Farbenveränderungen zu bemerken sind.

Conc. Essigsäure verhält sich wie conc. Phosphorsäure.

Verdünnte Säuren lösen Polygalasäure leicht auf; beim Kochen scheidet sich ein flockiger Niederschlag aus; eine Ausnahme hiervon bildet Phosphor- und Essigsäure.

Ammoniak löst Polygalasäure mit goldgelber Farbe auf; beim Erwärmen keine Veränderung; auf Zusatz von verdünnten Säuren schwindet die gelbe Farbe und die Lösung wird farblos.

Kalilauge, Natronlauge und Alkalicarbonat verhalten sich in jeder Beziehung gleich dem Ammoniak.

Neutrales essigsaures Blei } erzeugen in
Basisch essigsaures Blei }
wässerigen Polygalasäurelösungen einen in Salpeter- und Essigsäure löslichen Niederschlag.

Ferrocyankaliumlösung löst Polygalasäure nur beim Erwärmen; in der Kälte sehr wenig.

Ferridcyankaliumlösung löst Polygalasäure gar nicht.

Salpetersaures Silber, zu einer wässerigen Polygalasäurelösung hinzugesetzt, erzeugt keinen Niederschlag; erwärmt wird die Mischung gelb, braun und es zeigen sich ganz feine schwarze Partikelchen von reducirter Silberverbindung. Wird aber zur wässerigen Polygalasäure-

lösung etwas Alkali hinzugefügt, so erzeugt Silbernitratlösung in der Kälte einen schwarzen Niederschlag, der am stärksten ist, wenn Kalilauge, am schwächsten, wenn Ammoniak hinzugefügt war.

Essigsaures Kupfer erzeugt sowohl in wässerigen als auch in alkalischen Polygalasäurelösungen keinen Niederschlag.

Dasselbe gilt von Eisenchlorid und Eisenvitriol.

Salpetersaures Quecksilberoxydul bildet in wässerigen Polygalasäurelösungen einen weissen Niederschlag.

Zinnchlorid erzeugt in der Wärme einen weissen, in Salpeter- und Essigsäure löslichen Niederschlag.

Kalt gesättigtes Barythydrat giebt einen im Ueberschuss des Barythydrats unlöslichen, in Salpeter- und Essigsäure löslichen Niederschlag.

Conc. wässerige Gerbsäurelösung erzeugt einen im Ueberschuss des Fällungsmittels löslichen Niederschlag.

Frisch bereitetes Fröhde'sches Reagens giebt eine im Augenblick der Einwirkung violette Färbung, aber weder eine Blau-, noch bei Wasserzusatz eine Rothfärbung. Nach einiger Zeit wird die Lösung braunroth.

Pikrinsäure	}	erzeugen in wässerigen Polygalasäurelösungen keine Fällung.
Platinchlorid		
Bariumchlorid		
Kaliumbichromat		

Vergleicht man die chemischen Eigenschaften der Polygalasäure und des Senegins unter einander, so treten uns folgende Unterschiede entgegen, die ich für nicht unwichtig halte.

1. Die wässerige Lösung der Polygalasäure reagirt, wenn auch schwach, so doch stets sauer, während die des Senegins, wenn es sorgfältig gereinigt wird, eine neutrale Reaction aufweist;

2. die Polygalasäure besitzt in viel höherem Masse, als das Senegin, die Eigenschaft unlösliche Pulver in Suspension zu halten und

3. wird die Polygalasäure aus wässriger Lösung auch durch neutrales essigsaures Blei gefällt, während das Senegin nur mit basisch-essigsaurem Blei einen Niederschlag giebt.

Ich kann daher denjenigen Autoren nicht Recht geben, welche Senegin und Polygalasäure identificiren.

Was das chemische Verhalten der Polygalasäure im Vergleich zu dem der Quillajasäure betrifft, so finden wir zwischen beiden Körpern fast vollkommene Identität: beide sind saure Glycoside, beide liefern mit Barythydrat und Bleiacetat Niederschläge; das Verhalten gegen die verschiedenen Lösungsmittel und Reagentien ist bei beiden Körpern das gleiche; aber im kalten absoluten Alcohol ist die Polygalasäure ziemlich unlöslich, während Quillajasäure sich darin löst.

Kobert hat die beiden Säuren für identisch gehalten; ich muss dies so lange bezweifeln, bis Analysen mich vom Gegentheil überzeugen. Zur pharmakologischen Untersuchung reichten die ausserordentlich geringen Mengen von Polygalasäure, welche ich bei meinen Darstellungen erhielt, leider nicht aus, so dass ich über etwaige Unterschiede der Wirkung der Polygalasäure und der Quillajasäure nichts auszusagen vermag. Diese Lücke muss später ergänzt werden.

B. Pharmakologischer Theil.

I. Historisches.

Das Senegin gehört zur pharmakologischen Gruppe des Saponins¹⁾.

Die ersten Versuche mit einem Saponin, und zwar mit dem aus der Monesiarinde gewonnenen, stellten 1841 Derosne, Henry und Payen²⁾ an. Sie fanden, dass ihr Saponin (Monesin), auf Continuitätstrennungen der Haut oder der Schleimhäute gebracht, starke Schmerzen mit nachfolgender Absonderung eines plastischen Exsudates erzeugt. Es bildet sich auf der Wundoberfläche ein graues Häutchen, welches beim Monesin fester als das durch Saponaria-Saponin erzeugte aufsitzt.

Eine weitere pharmakologische Untersuchung über ein Saponin stammt von Malapert und Bonneau³⁾. Diese Forscher wurden auf dasselbe durch eine zufällig stattgehabte Vergiftung von 16 Hausvögeln mit Kornradesamen enthaltendem Mehle aufmerksam gemacht. Sie experimentirten an Hunden und Vögeln mit dem aus den Kornradesamen gewonnenen Saponin, indem sie 8 g desselben in den Magen der Versuchsthiere einführten und nachher die Speiseröhre unterbanden. Als typisch für die Wirksamkeit ihres Saponins führen Malapert und Bonneau folgende Beobachtung an: 1½ Stunden nach der Einführung des Saponins bemerkte man ein Zittern, das besonders stark in den hinteren Partien des Körpers ausgeprägt war; 2 Stunden später heftige Brechbewegungen mit Dyspnoë und Beschleunigung der Herzaction; nach weiteren 2 Stunden Kräfteverfall, Motilitätsstörungen, Durchfall. Nach weiteren 5 Stunden kam es zu vollständigem Coma und 20 Stunden nach der Einführung des Giftes zum Tode. Die Section ergab Verdickung und Auflockerung der Magen- und Dünndarmschleimhaut; die Peyer'schen Plaques waren geschwellt, aber nicht geschwürig.

Malapert und Bonneau hielten die von ihnen aus den Kornradesamen gewonnene Substanz für identisch mit dem gewöhnlichen Saponaria-Saponin. In Wirklichkeit aber experimentirten die genannten Forscher mit Githagin, welches, wie aus den späteren Untersuchungen von Natanson⁴⁾ und Pelikan⁵⁾ ersichtlich, viel stärker als das Saponin wirksam ist. Durch die Arbeit von Natanson angeregt, untersuchte Pelikan verschiedene zur Saponingruppe gehörende Körper. Er experimentirte mit:

1. käuflichem Saponin von unbekannter Abstammung,
2. Saponin aus Quillaja Saponaria,
3. Senegin und
4. Githagin.

¹⁾ Die historischen Notizen, welche schon bei Pachorukow angeführt sind, sind hier weggelassen.

²⁾ Derosne, Henry und Payen, Exam. chim. et méd. du Monesia 1841. (Schmidt's Jahrbüch. 1841. p. 287.)

³⁾ Annales d'hyg. publ. et médecine lég. T. XLVII. 1852. p. 350.

⁴⁾ Натансонъ, О сѣменахъ полевого куколя. Дисс. С. Пбгъ 1867.

⁵⁾ Pelikan, Berl. klin. Wochenschrift. 1867. Nr. 36. p. 186 und Bull. d. Kais. Acad. z. St. Petersb. Bd. 12. 1867. p. 253.

Seine Experimente, welche sich fast ausschliesslich auf Frösche beziehen, ergaben folgende Resultate:

1. Sowohl das käufliche Saponin, als das Githagin und Senegin bringen qualitativ gleiche Wirkungen hervor; der einzige Unterschied ist der, dass dem Githagin die stärkste, dem Senegin die schwächste Wirksamkeit zukommt.

2. 5—6 Minuten nach der Injection von 1—2 Tropfen einer conc. Saponinlösung unter die Haut des Unterschenkels des Frosches tritt totale Lähmung des Unterschenkels ein.

3. Die Reflexbewegungen des vergifteten Fusses hören auf; selbst Amputation ist nicht im Stande, die geringsten Zeichen von Bewegungen oder Gefühl zu erzeugen.

4. Die Erregbarkeit des Nervus ischiadicus sinkt und hört bald ganz auf, so dass die stärksten Inductionsströme durch den Nerv geleitet gar keine Muskelcontractionen hervorrufen; Reizung des Ischiadicus entfernt von der Intoxicationsstelle erzeugt normale Contractionen in denjenigen Muskeln, die nicht vom Gifte berührt worden sind; es treten auch Reflexbewegungen ein; die erhaltene Sensibilität thut sich durch Schmerzensäusserung kund.

5. Durchschneidung des Ischiadicus verzögert, Unterbindung der Gefässe beschleunigt den Eintritt der Lähmung des Fusses.

6. Bei directer Reizung des Muskels ergiebt es sich, dass die Reizbarkeit des Muskels länger andauert. Diejenigen Stellen des Muskels, an denen der Nerv eintritt, zeichnen sich durch eine grössere (im Vergleich zur übrigen Masse des Muskels) Reizbarkeit aus.

7. An curarisirten Fröschen ergiebt directe Muskelreizung auch keine Zuckung.

8. Bei grösseren Quantitäten des Giftes (4—5 Tropfen) bemerkt man einige Stunden nach Eintritt der beschriebenen örtlichen Paralyse auch in anderen Körpertheilen paralytische Wirkungen: Sinken der Empfindlichkeit, Aufhören der Reflexe und Stillstand des Herzens. Der Herzstillstand, selbst bei directer Application des Saponins aufs Herz, tritt immer erst nach dem Schwinden der Reflexerregbarkeit ein.

Auf Grund dieser Resultate kommt Pelikan zu den Schlüssen:

a) dass das Saponin zu den Muskelgiften gehört, noch mehr, dass es ein locales Anæstheticum ist;

b) dass die in den Muskeln befindlichen Uebertragungsorgane zwischen Nerven und Muskel später oder vielleicht gar nicht gelähmt werden und

c) dass das Saponin eine wichtige Rolle in der Therapie zu spielen berufen ist.

Pelikan schliesst seinen Artikel mit den Worten: „Einige Experimente an Kaninchen haben bewiesen, dass das Saponin auch bei diesen Thieren, bei subcutaner Application, eine locale Anästhesie erzeugt; in das Auge gebracht, verengert es bedeutend die Pupille und erzeugt eine heftige Conjunctivitis.“

Im Jahre 1873 erschien die Monographie von Köhler ¹⁾: „Die locale Anästhesirung durch Saponin“, worin derselbe die Resultate seiner sehr zahlreichen Experimente an Fröschen, Hunden und Kaninchen veröffentlichte.

¹⁾ Köhler, Die locale Anästhesirung durch Saponin. Halle 1873.

Die in Bezug auf Frösche gewonnenen Resultate bestätigen vollkommen die entsprechenden Beobachtungen von Pelikan; besonders in Betreff der örtlichen Wirkungen des Saponins stimmen sie bis in die kleinsten Details mit den von Pelikan gewonnenen überein. Er experimentirte an Kalt- und Warmblütern.

Die Wirkung des Saponins bei directer Application auf das Herz von Fröschen beruht nach Köhler auf Lähmung der Beschleunigungsnerven und nicht auf Reizung der Vagusenden. Der Tonus der Vagusendigungen ist aufgehoben. Die in der Herzmusculatur eingebetteten Ganglien, sowie die Musculatur selbst functioniren anfangs noch, schliesslich erfolgt auch Lähmung dieser Gebilde. In analoger Weise bringt die directe Application des Saponins auf die Bauchorgane Paralyse der musculösen Theile und ihrer Nerven hervor. Bei localer Application auf das Gehirn des Frosches tritt Lähmung der Bewegung und Empfindung ein, die sich rasch vom Centrum zur Peripherie weiter verbreitet. Die Capillaren an der Injectionsstelle verengern sich bedeutend, ebenso die grösseren Gefässe, wie V. cava und Aorta abdominalis, bei directer Application.

Die Versuchsreihe in Bezug auf die Saponinwirkung bei Warmblütern, wobei das Gift mittelst Injection in die V. jugularis dem Körper einverleibt wurde, ergab im Wesentlichen: Sinken der Herzfrequenz, mit endlichem Stillstand des Herzens in der Systole, wobei die Arbeit der Ventrikel früher als die der Vorhöfe sistirt, Sinken des Blutdrucks nach primärer Steigerung, Sinken der Temperatur und der Athemfrequenz. Die Lähmung des Blutdrucks und der Respiration betrifft hierbei das Centrum dieser Functionen im Gehirne. Das Rückenmark und die peripheren Nerven werden bei der Injection in die Venen nicht gelähmt.

Bei Einführung von Saponin in den Magen sinken ebenfalls Blutdruck, Puls-Athemfrequenz und Temperatur, wenn auch langsam. Lähmungen der Extremitäten traten, wie bei Injection in die Venen, nicht ein. Aenderungen in der Qualität und Quantität der Excrete wurden nicht beobachtet.

In einer zweiten Arbeit bespricht Köhler¹⁾ den Antagonismus der physiologischen Wirkungen des Saponins und Digitalins. Aus derselben soll hervorgehen, dass bei kleinen Dosen, die in das Blut der Frösche eingeführt werden, folgender Antagonismus zwischen beiden Giften bestehe: die durch Saponin zum Sinken gebrachte Herzfrequenz werde zur Norm gehoben durch die Einführung von Digitalin in den Körper und auch umgekehrt. Bei grossen Dosen aber verschwinde dieser Antagonismus und im Gegentheil trete nun der Tod durch die vereinte Wirkung beider Gifte rascher ein, als durch die Wirkung eines jeden derselben für sich.

Ich habe die Arbeiten von Pelikan und Köhler deshalb genauer besprochen, weil sie für die Kenntniss der Saponinwirkung die grundlegenden gewesen sind. Die Pelikan'sche Arbeit berührt ausserdem die uns hier interessirenden physiologischen Wirkungen des Senegins.

Ausser den schon besprochenen Arbeiten existirt eine grosse Reihe

¹⁾ Ueber den Antagonismus der physiologischen Wirkungen des Saponins und Digitalins. Archiv f. exp. Path. u. Pharmakologie. 1873. Bd. 1. H. 2. p. 138.

von Untersuchungen, die sich auf die physiologischen Wirkungen, sowohl des gewöhnlichen Saponins, als auch anderer zur Saponingruppe gehörenden Körper bezieht. Es sind dies die Arbeiten von Schroff¹⁾, Eulenburg²⁾, Buchheim und Eisenmenger³⁾, Scharling⁴⁾, Dragendorff und Böhm⁵⁾, Fedotow⁶⁾, Przybyszewsky⁷⁾, Keppler⁸⁾, Lautenbach⁹⁾, Scherschewitsch¹⁰⁾, Loque Marius¹¹⁾, Lhomme¹²⁾, Kobert¹³⁾, Tufanow¹⁴⁾, Pachorukow¹⁵⁾.

Die durch Pelikan entdeckte und von Köhler bestätigte anästhesirende Wirkung des Saponins wurde später von Eulenburg, Przybyszewsky und Keppler auch an Menschen untersucht. Keppler, der durch eine Selbstinjection von 0,1 g Handelssaponin nach 6tägigem Krankenlager fast ums Leben gekommen war, entschied die Frage über die praktische Anwendbarkeit des Saponins im negativen Sinne. Aus seinem lebensgefährlichen Selbstversuche erfolgt, dass, abgesehen von den durch Resorption des Saponins erzeugten Allgemeinerscheinungen, das Saponin auch an der Injectionsstelle hochgradigste Entzündungserscheinungen bedingt, und „dass daher dem Saponin kein Platz unter den chirurgisch verwertbaren Anästheticis gebührt“.

Was die von Pelikan und Köhler betonte muskellähmende Wirkung des Saponins betrifft, so wurde dieselbe von Buchheim und Eisenmenger, Przybyszewsky, Fedotow, Lhomme genauer untersucht und bestätigt.

Auf die zerstörende Wirkung des Saponins auf rothe Blutkörperchen machten zuerst Fedotow und Przybyszewsky aufmerksam. Besonders genau wurde das Saponin in dieser Beziehung von Scherschewitsch studirt.

Mit der Wirkung des Saponins auf das Herz beschäftigten sich

¹⁾ Schroff, Lehrb. d. Pharmakologie. Wien 1868.

²⁾ Eulenburg, Die hypodermatische Injection der Arzneimittel. 3. Aufl. p. 261.

³⁾ Buchheim und Eisenmenger, Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungcurve des Froschmuskels. Eckhard's Beitr. z. Anat. und Physiol. Bd. 5. 1870. p. 139.

⁴⁾ Scharling, Verh. d. Kgl. dänischen Ges. d. Wissenschaften. 1849. Nr. 5—6.

⁵⁾ Christophsohn, Vergleichende Untersuchungen über das Saponin etc. Diss. Dorpat. 1874.

⁶⁾ cf. p. 12 dieses Bandes.

⁷⁾ Przybyszewsky, Einige Versuche über die äussere Wirkung des Saponins. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 5. 1876. p. 137.

⁸⁾ Keppler, Ueber die acute Saponinvergiftung und die Bedeutung des Saponins als locales Anästheticum. Berl. klin. Wochenschrift. Bd. 14. 1878. Nr. 32—34.

⁹⁾ B. F. Lautenbach, Saponin in its relations to physiology. Journ. of nerv. and ment. diseases. 1879. April and Juny.

¹⁰⁾ cf. p. 13 dieses Bandes.

¹¹⁾ Loque Marius, De la saponaire et de la saponine; thèse de l'École supérieur de pharmacie. Paris 1882.

¹²⁾ Lhomme, Étude expérimentale sur l'action physiologique de la Saponine. Thèse pour le doctorat en méd. Paris 1883.

¹³⁾ Kobert, Tageblatt der 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. Schluss der Sitzung vom 19. Sept. 1885. Derselbe, Ueber Quillajasäure. Ein Beitrag zur Kenntniss der Saponingruppe. Arch. f. exp. Path. und Pharmak. Bd. 23. 1887. p. 233. Derselbe, Ueber ein Ersatzmittel der Senega. Klinisches Centralbl. 1885. Nr. 30. p. 505.

¹⁴⁾ cf. weiter unten.

¹⁵⁾ cf. p. 1 dieses Bandes.

ausser Pelikan und Köhler auch Böhm, Fedotow, Marius, Lhomme.

Wie aus dem Mitgetheilten ersichtlich, ist eine ganze Reihe von Wirkungen des bis dahin so genannten Saponins auf die verschiedenen Organe des Körpers bekannt.

Nun war aber schon von Böhm¹⁾ die Behauptung ausgesprochen, dass reines Saponin weniger energisch wirke wie unreines. Es lag die Annahme nahe, dass nicht vollkommen reines Saponin noch einen zweiten Körper enthalte, dem die Giftigkeit in grösserem Masse zukommt. Durch Stütz²⁾ einerseits und Kobert³⁾ andererseits wurde dann diese Frage in der Weise entschieden, wie sie oben in der Arbeit von Pachorukow dargestellt worden ist.

Eine auf die Wirkungen der Polygalasäure direct bezügliche Litteratur giebt es gar nicht und über die physiologische Wirkung speciell des Senegins existiren nur wenige Untersuchungen.

Quévenne fütterte Hunde mit dieser, von ihm bekanntlich Polygalasäure genannten Substanz und constatirte, dass bei einer Dosis von 0,2 g nach 5—10 Minuten Erbrechen, und bei einer Dosis von 0,4 g ausser Erbrechen und Erschwerung der Respiration nach 3 Stunden der Tod eintrat. Ferner injicirte Quévenne Hunden 0,1 g der Substanz in die Vena jugularis und konnte ausser Erbrechen bis zum Tode der Thiere, der nach 2 1/2 Stunden zu erfolgen pflegte, keine anderen Erscheinungen constatiren. Subcutane Injectionen von 0,2 und sogar von 0,4 g verliefen ohne jeglichen Effect. Die Obductionen der gestorbenen Thiere ergaben: Ueberfüllung des rechten Ventrikels mit dunklem flüssigen Blute, während der linke leer war. In der Trachea und den Bronchien reichliche Mengen von Schleim, ebenso wie im Magen und im Oesophagus. Die Schleimhäute des Oesophagus, Magens, Duodenums und Jejunums zeigten starke Injection.

Pelikan, der mit Senegin an Fröschen experimentirte und dessen Wirkung er mit derjenigen der anderen von ihm untersuchten Saponinkörper verglich, konnte nur einen quantitativen Unterschied constatiren. Die Resultate seiner Untersuchung habe ich schon oben mitgetheilt.

Schroff⁴⁾ untersuchte die physiologische Wirkung des Senegins am Menschen. Er wandte das Senegin zu 0,02, 0,1 und zu 0,2 g an und fasst die dabei gewonnenen Resultate in folgende Worte zusammen: „Geschmack ekelhaft, etwas bitter, die Empfindung des Kratzens im Halse erzeugend; die grösseren Gaben bewirkten Hustenreiz, eine vermehrte Absonderung von Schleim in den Luftwegen durch mehrere Stunden; auf die Hautausdünstung und Harnabsonderung waren sie ohne Einfluss, ebenso wenig auf die übrigen Verrichtungen des Körpers.“

Böhm prüfte die physiologischen Wirkungen des von Christophsohn dargestellten Senegins und fand dasselbe ganz unwirksam. „Die Verunreinigungen resp. die noch nicht genügend mit Baryt behandelten Saponine zeigten deutliche Herzwirkung. 1 ccm der conc. wässerigen Lösung bewirkte Herzstillstand in der Systole; nach 1 1/2 Stunden war der Frosch todt.“

¹⁾ Siehe bei Christophsohn.

²⁾ Stütz, Ueber das Saponin. Liebig's Annal. der Chemie. Bd. 218. p. 231.

³⁾ Kobert. Siehe das Citat auf der vorhergehenden Seite.

⁴⁾ Schroff, Lehrbuch der Pharmakologie. Wien 1868. p. 390—392.

Wie aus der kurzen historischen Uebersicht der physiologischen Untersuchungen über Senegin hervorgeht, sind die pharmakologischen Wirkungen desselben auf den Thierkörper sehr wenig bekannt. In nachfolgenden Seiten will ich die Resultate meiner Versuche niederlegen, wobei ich mir vollkommen bewusst bin, dass dieselben den Gegenstand keineswegs allseitig beleuchten.

II. Wirkung des Senegins bei localer Application.

1. Wirkung auf Schleimhäute.

Das Senegin schmeckt unangenehm scharf und hinterlässt ein Kratzen im Halse; sein Staub erregt heftiges Brennen und Niesen. Pinselt man sich den Rachen mit einer 2—3% igen wässerigen Lösung des Senegins ein, so entsteht ein langanhaltendes Räuspern, Speien und Husten. Bringt man eine Spur der Substanz in Staubform oder einen Tropfen der 2—3% igen Lösung in den Conjunctivalsack einer Katze, so werden die Lider sofort stark zusammengekniffen; nach kurzer Zeit röthet sich die Conjunctiva und es fließen reichlich Thränen. Nach 6 Stunden erscheint die Conjunctiva ödematös geschwellt und sie secernirt ein zähes trübes Secret. Die Pupille ist hochgradig verengt. Am nächsten Tage wird jedoch das Secret schon flüssiger und nimmt an Menge ab; auch die Röthung und Schwellung wird geringer und am dritten Tage ist das Auge vollkommen normal.

2. Wirkung auf den Muskel.

Um die Wirkung des Senegins auf den Muskel zu studiren, verfuhr ich in der Weise, dass ich den isolirten Muskel des Frosches mit Seneginlösungen verschiedener Concentrationen in Contact brachte. Ich benutzte dazu fast ausschliesslich den *Musc. sartorius*. Derselbe wurde mit möglichster Schonung aus dem lebenden Frosche herauspräparirt, von seinen Insertionspunkten abgelöst und in Seneginlösung untergetaucht.

Da ich mit ziemlich verdünnten Seneginlösungen experimentirte, so konnte ich zu diesen Experimenten nicht gewöhnliche Lösungen von Senegin in destillirtem Wasser benutzen, weil destillirtes Wasser an und für sich auf den Muskel giftig wirkt. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, stellte ich mir Lösungen von Senegin in 0,75% iger Kochsalzlösung dar. Nachdem der Muskel in solche Seneginkochsalzlösungen hineingelegt worden war, untersuchte ich seine Erregbarkeit gegen den faradischen Strom. Gleichzeitig hatte ich einen zweiten *Musc. sartorius* des Frosches zur Controlle in reine 0,75% ige Kochsalzlösung gelegt.

Während der Controllmuskel, der, wie gesagt, in 0,75% ige Kochsalzlösung untergetaucht war, stundenlang seine Erregbarkeit gegen den faradischen Strom beibehält und keinerlei Veränderung in Bezug auf seine Länge und Farbe aufweist, bemerkt man, dass der andere Muskel sofort nach der Eintragung in die Seneginkochsalzlösungen von verschiedener Concentration sich plötzlich verkürzt; gleichzeitig verändert er dabei seine natürliche Farbe und wird blasser, seine Consistenz scheint erhöht. Wird der Muskel in eine 1% ige Senegin-

kochsalzlösung gethan, so verliert er sofort seine Erregbarkeit: selbst die stärksten faradischen Ströme vermögen keine Zuckung hervorzurufen. So verhalten sich Seneginlösungen von 1% bis 0,1%. Erst bei einer Concentration von 0,05% beobachtet man ein nur allmähliges Sinken der Erregbarkeit gegen den faradischen Strom: zuerst verschwinden die Zuckungen bei der Application von schwachen Strömen und nach drei Minuten sind auch die stärksten Ströme nicht im Stande, Zuckungen hervorzurufen. Bei einer Concentration von 0,01% dauert die Erregbarkeit des Muskels 10 Minuten.

Untersucht man mikroskopisch den abgestorbenen Muskel und betrachtet die zerzupften Muskelbündel, so sieht man, dass die Querstreifung fast vollkommen verschwunden ist, die Längsstreifung dagegen deutlicher hervortritt. Wo eine Querstreifung erhalten ist, zeigt dieselbe nicht das gewöhnliche Bild: die Querlinien verlaufen wellenförmig, sind verbogen, stellenweise ganz unterbrochen. Der Muskelinhalt ist getrübt und weist eine feine Körnung auf.

Werden 3 Tropfen einer 1%igen wässerigen Seneginlösung in die Oberschenkelmuskulatur des Frosches injicirt, so erscheint, nach 3 Minuten, diese Extremität vollkommen gelähmt. Bei Bewegungen wird das gelähmte Bein nachgeschleppt; die Reflexerregbarkeit ist erloschen: weder mechanische, chemische noch electriche Reize erzeugen die geringsten Bewegungen. Das nicht vergiftete Bein reagirt auf die geringsten Reize. Die Muskeln, die vom Gift erreicht worden sind, erscheinen blasser und härter, als die übrigen; ihre mikroskopische Structur ist vollständig verändert: keine Spur von Querstreifung, der Muskelinhalt getrübt und körnig.

Aus allem Obigen geht hervor, dass das Senegin ein Gift ist, welches bei directem Contacte mit den Muskeln in nur 0,01% iger Lösung die Vitalität derselben aufhebt. Beim Sapotoxin ist dies zwar auch der Fall, aber erst bei weit stärkerer Concentration.

Versuch I.

Es werden die *Musc. sartorii* aus einem lebenden Frosche mit möglichster Schonung herauspräparirt. Der eine *Musc.* wird in eine Lösung von 0,2 g Senegin auf 20,0 ccm Kochsalzlösung (0,75%), der andere zur Controlle in eine reine 0,75%ige Kochsalzlösung untergetaucht; sofort nach dem Eintauchen des Muskels in die Senegin-NaCl-Lösung verkürzt er sich, wird blass und verliert seine Erregbarkeit selbst gegen den stärksten faradischen Strom. Der Controllmuskel bleibt viele Stunden lang erregbar.

Versuch II.

Anordnung des Versuches wie oben. Die Seneginkochsalzlösung wird 10fach mit 0,75% iger Kochsalzlösung verdünnt. Dasselbe Resultat. Erst bei einer abermaligen Verdünnung mit der doppelten Menge NaCl-Lösung tritt ein allmähliges Sinken der Muskelerregbarkeit gegen den faradischen Strom auf. Zuerst verschwinden die Zuckungen bei der Application von schwachen Strömen und nach 3 Min. bleiben auch die stärksten Ströme ohne Erfolg.

Versuch III.

Einem Frosche werden 3 Tropfen einer 1%igen Seneginlösung in die Oberschenkelmuskulatur des rechten Beines injicirt. Nach Verlauf von 3 Minuten erscheint das rechte Bein vollkommen gelähmt; selbst die stärksten faradischen Ströme sind nicht im Stande, Zuckungen in diesem Beine hervorzurufen. Das linke Bein reagirt auf den schwächsten faradischen Strom.

3. Wirkung auf den peripheren Nerven.

Zur Untersuchung der Seneginwirkung auf den peripheren Nerven verfuhr ich nach demselben Princip, wie bei der Untersuchung auf den Muskel. Als Untersuchungsobject diente mir ausschliesslich der Nerv. ischiadicus des Frosches, welchen ich mit möglichster Meidung von Quetschung und Zerrung in möglichst grosser Ausdehnung freilegte und so abtrennte, dass er mit der Unterschenkelmuskulatur in Zusammenhang blieb. Darauf durchschnitt ich den Oberschenkel dicht oberhalb des Kniegelenkes. Der Nerv wurde in Seneginkochsalzlösungen verschiedener Concentrationen untergetaucht, während der Unterschenkel und Fuss, die von Haut bedeckt blieben, in reine 0,75%ige Kochsalzlösung gethan wurden. Dann wurde die Erregbarkeit des Nerven gegen den elektrischen (faradischen) Strom geprüft.

In einer 2%igen Seneginkochsalzlösung trat vollständiger Verlust der Erregbarkeit des Nerven nach 10 Minuten ein: selbst die stärksten faradischen Ströme waren nicht im Stande, die geringsten Zuckungen im zugehörigen Unterschenkel zu erzeugen. Das Sinken der Erregbarkeit ging allmählig von Statten: nach der achten Minute blieben schwache Ströme, durch den Nerv durchgeleitet, ohne Erfolg, während starke noch Zuckungen im zugehörigen Unterschenkel hervorriefen.

Auch bei diesen Versuchen stellte ich ein ähnliches Präparat zur Controlle auf, wobei der Nerv auch in reine 0,75%ige Kochsalzlösung kam. Der Nerv dieses Controllpräparates blieb viele Stunden lang selbst gegen die schwächsten faradischen Ströme empfindlich.

Bei einer 1%igen Seneginkochsalzlösung blieb der Nerv 20 Min., bei einer 0,5%igen 1 Stunde 20 Min. und endlich bei einer 0,05%igen 4 Stunden lang lebensfähig. Die mikroskopische Untersuchung des Nerven, selbst desjenigen, der mit der 2%igen Lösung in Contact gewesen war, ergab keinerlei Veränderungen.

Aus den angegebenen Versuchen erfolgt, dass das Senegin die Lebensfähigkeit nicht nur der Muskeln, sondern auch der Nervenstämme, selbst noch bei einer Verdünnung von 1:2000, aufzuheben im Stande ist. Die Wirkung auf den Muskel ist aber eine raschere und energischere als die auf den Nervenstamm. Ob die der Scheide entbehrenden Endorgane der Nerven schneller gelähmt werden als der Stamm, weiss ich nicht.

Versuch IV.

Der Nerv. ischiadicus eines lebenden Frosches wird mit möglichster Schonung und in möglichst grosser Ausdehnung so heraus-

präpariert, dass er mit dem Unterschenkel und Fusse in Zusammenhang bleibt.

Die Extremität, von Haut bedeckt, kommt in ein Schälchen mit 0,75%iger NaCl-Lösung, der Nerv in ein anderes mit einer Lösung von 0,4 g Senegin auf 20,0 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

5 Min. nach dem Eintauchen rufen schwache faradische Ströme durch den Nerven geleitet schwache, starke Ströme — starke Zuckungen in der Extremität hervor.

8 Min. nach dem Eintauchen. Schwache Ströme bleiben ohne Erfolg, starke — rufen nur schwache Zuckungen hervor.

10 Min. nach dem Eintauchen. Auch der stärkste Strom erzeugt keine Reaction in der Extremität.

Versuch V.

Anordnung des Versuches wie früher. Der Nerv wird in eine Lösung von 0,2 g Senegin auf 20,0 ccm einer physiologischen NaCl-Lösung untergetaucht.

Auch hier allmähliges Sinken der Nervenregbarkeit. 20 Min. nach dem Eintauchen erlischt die Nervenregbarkeit vollkommen.

Versuch VI.

Die Seneginlösung wird halb so schwach genommen, wie oben (0,1 g Senegin auf 20,0 ccm NaCl-Lösung). Nach 1 Stunde 20 Min. erlischt die Nervenregbarkeit. Bei einer 10fachen Verdünnung der Seneginkochsalzlösung (0,1 g Senegin auf 200,0 ccm NaCl-Lösung) erlischt die Nervenregbarkeit nach 4 Stunden.

4. Wirkung auf das Herz.

Diese kann man durch folgenden, allerdings groben Versuch sehr rasch und einfach sichtbar machen.

Wird einem Frosche das Herz freigelegt und tropfenweise eine 1%ige wässrige Seneginlösung auf dasselbe geträufelt, so beobachtet man beim dritten Tropfen eine Verlangsamung der Herzfrequenz. Mit jedem nächsten Tropfen fällt die Herzfrequenz und mit dem 18. Tropfen bleibt das Herz in der Systole still stehen. Gleichzeitig mit dem Sinken der Herzfrequenz gehen anderartige Veränderungen in der Ventrikelarbeit des Herzens einher. Die diastolische Ausdehnung des Ventrikels wird kleiner und kleiner. Man sieht, wie die in den Ventrikel einströmende Blutmenge geringer wird, indem die Blutsäule, die in ihn hineindringt, sich allmählig verschmälert und endlich ganz verschwindet. Während die Kammer sich anfangs gleichmässig ausdehnt und contrahiert, sieht man bald, dass die Arbeit nicht mehr von allen Abschnitten derselben gleichmässig geliefert wird: einige Abschnitte des Ventrikels dehnen sich in der Diastole nicht mehr aus, so dass die Herzoberfläche wellenförmig wird. Die sich noch ausdehnenden Partien der Kammer werden immer geringer und endlich bleibt der Ventrikel in toto contrahiert. Die Vorhöfe arbeiten immer kräftiger und länger, als der Ventrikel.

Die mikroskopische Untersuchung eines solchen Herzens ergibt

vollständigen Schwund der Querstreifung, Trübung und Körnung des Muskelinhaltes.

Ganz dieselben Veränderungen, nur langsamer eintretend, beobachtet man, wenn man einem Frosch 12 mg Senegin unter die Rückenhaut injicirt und darauf durch Fensterung das Herz freilegt.

Schöner verläuft der Versuch, wenn man das herausgeschnittene normale Froschherz am Williams'schen Apparate arbeiten lässt. Als Durchströmungsflüssigkeit benutzte ich dabei ein Gemisch aus 1 Th. Blut : 4 Th. 0,75%iger Kochsalzlösung. Mit dieser Flüssigkeit durchströmte ich das Froschherz so lange, bis die Herzfrequenz und die pro Minute gelieferte Blutmenge constant blieben. Sobald diese Constanz sich eingestellt hat, liess ich das mit Senegin versetzte Blut durchströmen.

Wurde der Durchströmungsflüssigkeit 0,02 g Senegin (auf 25 ccm des oben angegebenen Blutkochsalzgemisches) hinzugesetzt, so trat nach 1½ Minuten vollkommener Herzstillstand in der Systole ein. Die Arbeit des Herzens ist auf Null gesunken. Während vor dem Seneginzusatz zur Durchströmungsflüssigkeit das Herz 5,0 ccm Blut pro Minute lieferte, wird jetzt, nach der Vergiftung, auch nicht ein Tropfen in das Gefäss getrieben.

Die dem vollkommenen Herzstillstand vorausgehenden Veränderungen in der Ventrikelarbeit sind dieselben, wie beim Aufträufeln der Seneginlösung auf das freigelegte Froschherz. Auch hier sehen wir, wie die diastolische Ausdehnung der Kammer immer kleiner und kleiner wird; wie dann nur einzelne Abschnitte an der Diastole Theil nehmen, während andere im contrahirten Zustande verharren, so dass die Oberfläche des Ventrikels in Falten gelegt erscheint, und wie endlich das Herz in toto contrahirt bleibt und für immer starr ist. Mit der Digitalinsystole hat die Seneginsystole natürlich nichts Aehnliches.

Ganz anders verläuft das Vergiftungsbild, wenn das Gift in gleichbleibenden kleinen Dosen allmählig bis zum Herzstillstand der Durchströmungsflüssigkeit hinzugesetzt wird. Ich fing gewöhnlich mit 4 mg Senegin (auf 25 ccm Blut) an und beobachtete die Herzfrequenz und die pro Minute gelieferte Blutmenge während 10 Minuten. Nach je 10 Minuten Beobachtung setzte ich neue 4 mg hinzu. Immer trat der Herzstillstand bei mittelgrossen Herzen erst bei einer Gesamtdosis von 12 mg ein, während beim Sapotoxin dazu schon 3 mg genügen. Die ersten 4 mg bedingten hier im Gegentheil eine Vermehrung der Herzarbeit, so stieg z. B. im Versuch VIII die vor der Vergiftung gelieferte Blutmenge von 5,5 ccm pro Minute auf 7,0. Die Pulsfrequenz blieb fast unverändert. Bei einer folgenden Vergiftung mit 4 mg sehen wir ein geringes Sinken der Herzarbeit eintreten und bei der dritten Vergiftung mit 4 mg fällt die Herzarbeit mit einem Schlage auf Null. Ein bedeutendes Sinken der Herzfrequenz tritt erst ganz zuletzt auf.

Die mikroskopische Untersuchung sämtlicher durchströmten Froschherzen zeigte eine totale Zerstörung der feineren Structur des Herzmuskels.

Aus allem Obigen ergiebt sich, dass das Senegin sowohl bei directer Application auf das freigelegte Froschherz, sowie auch bei Durchströmung des Herzens mit vergiftetem Blute

die Arbeitsleistung des Herzens nach vorausgegangener Steigerung herabsetzt, ja aufhebt. Die Insufficienz des Herzmuskels ist wahrscheinlich bedingt durch Coagulation des Myosins.

Die Frequenz der Herzcontractionen verändert sich im Anfang der Vergiftung nur wenig, erst bei hochgradig ausgeprägter Insufficienz des Herzmuskels tritt ein bedeutendes Sinken derselben ein.

Versuch VII.

Zeit.	Herzfrequenz pro Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.
Normales Blut.		
1. Minute	50	5,0
2. "	48	5,0
3. "	48	5,0
Senegin 0,02 : 25,0 Blut.		
4. Minute	40	0,3
5. "	0	0,0

Versuch VIII.

Normales Blut.		
1. Minute	44	4,5
3. "	46	5,5
6. "	47	5,5
9. "	46	5,5
Senegin 0,004 : 25,0 Blut.		
3. Minute	45	6,5
6. "	44	7,0
9. "	44	7,0
Noch Senegin 0,004 : 25,0 Blut.		
3. Minute	41	6,5
6. "	41	6,5

Zeit.	Herzfrequenz pro Minute.	Menge des gelieferten Blutes in ccm.
9. Minute	41	6,5
Noch Senegin 0,004 : 25,0 Blut.		
3. Minute	34	1,0
6. "	0	0,0

Versuch IX.

Normales Blut.		
1. Minute	48	6,5
3. "	45	6,0
6. "	45	6,0
9. "	45	6,0
Senegin 0,004 : 25,0 Blut.		
3. Minute	44	7,0
6. "	46	8,0
9. "	48	9,0
Noch Senegin 0,006 : 25,0 Blut.		
3. Minute	46	8,5
6. "	44	7,0
9. "	40	6,0
Noch Senegin 0,002 : 25,0 Blut.		
1. Minute	32	4,0
2. "	30	0,5
3. "	0	0,0

5. Wirkungen auf das Blut.

Wird zu etwa 5 ccm defibrinirten Blutes 1 ccm einer 2%igen Seneginlösung hinzugesetzt und lässt man durch vorsichtiges Schütteln beide gut mit einander sich mischen, so sieht man sofort eine Veränderung im Blute eintreten. Dasselbe erscheint im auffallenden Lichte schwarz, im durchfallenden — in dünner Schicht oder mit 0,75%iger Kochsalzlösung verdünnt — schön rubinroth. Das Hämoglobin hat sich vom Stroma getrennt, im Blutserum aufgelöst und die entfärbten Stromata haben sich zu Boden gesenkt. Das Blut ist lackfarben geworden.

Die spektroskopische Untersuchung des mit Senegin versetzten Blutes zeigt die zwei für Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen, die nach Zusatz von reducirenden Agentien zu einem verschmelzen, welcher aber relativ breit ist.

Um nun zu bestimmen, wie gross die zerstörende Kraft des Senegins auf die rothen Blutkörperchen ist, verfuhr ich in folgender Weise.

In je ein Reagensglas wurde 1 ccm defibrinirten Blutes mit 18 ccm 0,75%iger Kochsalzlösung verdünnt und dann je 1 ccm wässriger Seneginlösung verschiedener Concentrationen zugesetzt, die Mischung gut durchgeschüttelt und ruhig stehen gelassen.

Zur Controlle wurde ein Reagensglas, das 1 ccm Blut mit 19 ccm der Kochsalzlösung verdünnt enthielt, aufgestellt.

Nr. des Glases.	Menge des einge- tragenen Senegins in Gramm.	Verdünnungszahl.	Vollständige Auflösung des Blutes trat ein nach:
I.	enthält die Controllportion.		
II.	0,0200	1 : 1000	2 Minuten.
III.	0,0100	1 : 2000	35 Minuten.
IV.	0,0050	1 : 4000	1 Stunde 19 Minuten.
V.	0,0025	1 : 8000	20 Stunden.
VI.	0,0012	1 : 16000 }	Auch nach 24 Stunden keine völlige Auflösung bemerkbar, wohl aber eine theilweise.
VII.	0,0005	1 : 32000 }	

Wie aus der vorstehenden Tabelle ersichtlich ist, tritt eine vollständige Auflösung nur in den Gläsern II—V ein; in den übrigen (VI und VII) konnte man selbst nach 24 Stunden nur Spuren von Auflösung bemerken. In drei weiteren Gläsern (VIII—X) hatten sich die gefärbten Blutkörperchen zu Boden gesenkt und das darüber befindliche Serum unterschied sich in nichts von der Färbung des Serums im Controllglase. Wir sind demnach berechtigt, aus diesem Versuche den Schluss zu ziehen, dass das Senegin bis zu einer Verdünnung von 1 : 8000 eine vollständige Trennung des Hämoglobins vom Stroma zu Wege zu bringen im Stande ist.

Um die Details der Einwirkung des Senegins auf die rothen Blutkörperchen zu studieren, verfuhr ich in der Weise, dass ich von einem lebenden Frosche etwas Blut in 0,75%iger Kochsalzlösung aufging und einen Tropfen von dieser gut durchgeschüttelten Mischung auf einen Objectträger brachte. Dicht an den Blutropfen legte ich einen schmalen Streifen Filtratpapier. Das Deckgläschen wurde nun so auf den Papierstreifen gelegt, dass die eine Hälfte desselben den Blutropfen bedeckte. Liess man jetzt von der anderen Seite unter das Deckgläschen einen Tropfen einer Seneginlösung laufen, so kam dieselbe erst allmählig mit dem Blute in Contact, da sie durch den Papierstreifen hindurchfiltriren musste. So liessen sich die durch das Senegin an den Blutkörperchen erzeugten Veränderungen bequem beobachten. Fixirt man ein Blutkörperchen, so sieht man zunächst eine Veränderung in der Form desselben eintreten: das länglich elliptische Blutkörperchen verwandelt sich in ein kugeliges Gebilde; gleichzeitig sieht man eine Quellung der Blutzelle sich vollziehen. Darauf bläst sie mehr und mehr ab und der Kern wird äusserst deutlich. Das Stroma wird endlich so blass, dass nur ein kernartiges Gebilde sichtbar bleibt, welches fast wie ein weisses Blutkörperchen aussieht, sich aber von den normalen Leucocyten durch seinen kleinen Umfang unterscheidet.

Die Zone der veränderten Blutkörperchen schreitet vom Rande des Papierstreifens weiter vor: ein Blutkörperchen wird nach dem anderen ergriffen und bald erscheint das ganze Gesichtsfeld von einer Menge von Kernen und Körnchenhaufen eingenommen; von Stroma ist kaum noch etwas zu bemerken.

III. Wirkung des Senegins bei intravenöser Injection.

Zur Untersuchung der Wirkung des Senegins vom Blute aus benutzte ich fast ausschliesslich Katzen und nur in wenigen Fällen Hunde. Das Gift wurde den Thieren in die Vena jugularis eingespritzt. Gleich nach der Injection mittlerer Dosen (6—8 mg pro Kilo) von Senegin, wonach der Tod des Thieres 20—40 Stunden später eintreten pflegte, zeigen die Thiere nichts von der Norm Abweichendes: sie sind ebenso munter wie vor der Injection und verhalten sich im Ganzen wie gesunde Thiere.

Das erste Symptom der Vergiftung ist der meist 8—10 Stunden nach der Injection sich einstellende Appetitmangel. Der Durst der Thiere ist ein ungemein grosser. Sonst liegen sie ganz ruhig in ihren Käfigen. Bald darauf stellen sich Nausea und Erbrechen ein. Das Erbrochene besteht aus zähen schleimigen, gelb gefärbten Massen, denen Speisereste beigemischt sind. Durchfall wurde kein einziges Mal beobachtet.

5—6 Stunden vor dem Tode zeigt sich eine Schwäche in den Extremitäten. Auf die Beine gestellt, hält sich das Thier zwar noch, ermüdet aber sehr schnell. Die ausgeführten Gehbewegungen zeichnen sich durch Unbeholfenheit aus. Diese Schwäche nimmt allmählig zu und 1—2 Stunden vor dem Tode liegt das Thier vollkommen bewegungslos. Auf die Beine gestellt, können sich jetzt die Thiere gar nicht mehr halten, sie fallen sofort um.

Die Respiration wird erst gegen das Ende zu beschleunigt, und 1—2 Stunden vor dem Tode wird sie mühsam und oberflächlich.

Der Herzschlag wird zu dieser Zeit unregelmässig. Auf eine Reihe rasch auf einander folgender Contractionen treten einige langsamere Herzschläge ein; bald stellen sich zwischen einige Pulse erst kürzere, dann längere Pausen ein.

Der Tod tritt unter den Erscheinungen hochgradiger Dyspnoë ein. Krämpfe sah ich nur in einem Falle eintreten.

Nie konnte ich eine Aenderung in der Harnsecretion constatiren: weder quantitativ noch qualitativ war der Harn jemals verändert.

Die Leichenstarre war in allen Fällen stark ausgesprochen und trat sehr bald nach dem Tode ein.

Die durch intravenöse Seneginvergiftung bewirkten anatomischen Veränderungen im Organismus der Versuchsthiere tragen im Allgemeinen die Charaktere der Erstickung und Blutaflösung.

Die Venen waren in allen zur Section gekommenen Fällen strotzend mit dunkel gefärbtem, flüssigem Blute gefüllt, während die grösseren Arterien vollkommen leer waren.

In der Pericardialhöhle fand sich ein Erguss nur dann, wenn

den Thieren grosse Dosen Senegin ins Blut eingeführt wurden. In einem Falle war der Erguss röthlich tingirt. Bei mittleren Gaben war die Pericardialhöhle immer leer.

Das Pericardium viscerales zeigte fast in allen Fällen multiple Ecchymosen, besonders in der Gegend des rechten Herzohres und des Sulcus transversus cordis.

Das Herz war gewöhnlich mit Blut gefüllt, reichlicher rechterseits, als linkerseits. Auch hier zeigte das Blut dieselben Charaktere wie in den Venen: dunkle Färbung und Fehlen von Gerinnseln.

Im Herzmuskel fanden sich sehr oft Blutergüsse, besonders in den Papillarmuskeln.

Das Endocardium zeichnet sich durch starke Trübung aus. Die Valvulae bicuspidales zeigten in allen Fällen ohne Ausnahme eine sulzige, röthliche Imbibition ihrer freien Ränder. Dasselbe gilt von den anderen Klappen des Herzens, doch fand sich dieser Befund an ihnen nicht so regelmässig wie an der Bicuspidalis. Diese röthliche, sulzige Imbibition der freien Klappenränder erscheint wie für Quillajasäure und Sapotoxin so auch für Seneginvergiftung geradezu pathognomonisch, denn keine einzige Veränderung trat mit einer solchen Constanz wie diese auf. Seltener schon fanden sich Blutergüsse in die Substanz der Klappen.

An den Lungen derjenigen Thiere, die durch kleine und mittlere Senegingaben vergiftet wurden, fanden sich keinerlei makroskopische Abweichungen von der Norm, ausser vereinzelt subpleuralen Ecchymosen.

Bei grösseren Dosen zeigten sich die hinteren Partien der unteren Lappen ödematös und hyperämisch. In einem Falle ergab der untere Lappen der kranken Lunge das Bild einer croupösen Pneumonie (Versuch X).

Die Schleimhaut der Bronchien erschien bei grossen Dosen hyperämisch und ödematös durchtränkt und ihr Lumen mit einem röthlichen Schleime gefüllt; bei mittleren Gaben fehlten diese Veränderungen.

Die Milz zeichnete sich durch Hyperämie und Vergrösserung aus; die Zeichnung derselben war undeutlich.

Auch die Leber erwies sich stark hyperämisch, vergrössert, und ihre Läppchenzeichnung verwischt.

Charakteristische Veränderungen fanden sich im Darm der zur Section gekommenen Fälle. Diese Veränderungen kamen ebenso constant vor wie die am Klappenapparat des Herzens beschriebenen.

In allen Fällen erwies sich der Dünndarm in seiner ganzen Ausdehnung stark contrahirt, während der Dickdarm aufgetrieben erschien.

Die Schleimhaut des ganzen Darmtractus, vom Pylorus bis zum Rectum, war verdickt, oft um das 2—3fache. Wo der Tod nach kleinen Dosen erfolgte, fand sich die Schleimhaut nur hyperämisch und leicht ödematös. Die Hyperämie trat in Streifen und Flecken auf und war namentlich stark auf den Höhen der Falten, wo solche sind, ausgesprochen.

Trat der Tod nach mittleren oder grossen Gaben ein, so gesellten sich zum Oedem und der Hyperämie, in grösserer oder geringerer

Zahl, je nach der Menge des eingeführten Giftes, Ecchymosen in der Schleimhaut hinzu. Dieselben erschienen fast immer in Reihen, parallel der Längsaxe des Darmrohrs angeordnet; besonders stark ausgeprägt waren sie im unteren Abschnitte des Dickdarms, wo sie hauptsächlich die Höhen der Falten einnahmen.

Bei den grössten Dosen erscheint die Mucosa dicht von Ecchymosen durchsetzt, von einem röthlich tingirten Schleime bedeckt, aufgelockert und so morsch, dass sie sich mit dem Messer in grossen Fetzen abstreifen lässt. Untersucht man mikroskopisch den abgestreiften Schleim, so zeigt er sich aus einer Unmasse desquamirter, gequollener Epithelzellen und veränderter rother Blutkörperchen bestehend; weisse Blutkörperchen fanden sich auch, jedoch nicht in auffallender Zahl.

Auch die Submucosa erwies sich in allen Fällen hyperämisch und bei grösseren Dosen des Giftes von Ecchymosen durchsetzt. Diese merkwürdigen Darmveränderungen sind ebenso pathognomonisch für Seneginvergiftung wie die Befunde am Herzen. Die Veränderungen im Darm erinnern auffallend an die von Kobert für die Quillajasäure und von Pachorukow für Sapotoxin beschriebenen Befunde.

Subseröse Blutergüsse fand ich in keinem einzigen Falle.

Die Mesenterialvenen waren stets strotzend mit flüssigem dunklen Blute gefüllt. Constant fanden sich die Mesenterialdrüsen geschwellt und sobald Blutaustritte in der Darmmucosa vorhanden waren, fehlten solche auch in ihnen fast niemals.

Die Magenschleimhaut zeigte sich stark gefaltet, verdickt und ödematös durchtränkt. Nur bei grossen Dosen traten auch in ihr, hauptsächlich auf den Höhen der Falten, Ecchymosen auf.

Das Oedem der Darmwand setzte sich bei den grössten Dosen, ganz wie bei der Quillajasäure, auf den Gallengang und selbst auf die Gallenblase continuirlich fort.

Die Nieren zeigten ausser einer starken Hyperämie, die sich überhaupt in allen Unterleibsorganen vorfand, keine andere makroskopisch sichtbare Abweichung von der Norm.

Die Blase war in fast allen Fällen stark contrahirt; ihr Inhalt, wenn solcher da war, von normaler Farbe und Klarheit. Wo der Tod nach grossen Dosen eintrat, fanden sich auch in der Blaseschleimhaut, auf den Höhen der Falten, streifenförmige Ecchymosen.

Die Section der Kopfhöhle ergab keine merkbaren Abweichungen von der Norm.

Versuch X.

Hund von 18 kg. Injection von Senegin 0,28 g in die V. jugularis um 12 Uhr 55 Min. Respiration erschwert. 3 Uhr: Das Thier liegt apathisch im Käfig. Angerufen erhebt es sich und macht einige unbeholfene Gehbewegungen, ermüdet aber schnell. Nausea. Erbrechen eines zähen, schleimigen, mit Speiseresten untermischten Mageninhaltes. Vollkommener Appetitmangel. Wasser trinkt das Thier begierig. 5 Uhr: Abermaliges Erbrechen. Auf die Füsse gestellt, hält sich der Hund nur mit grosser Mühe aufrecht. 7 Uhr: Das Thier liegt bewegungslos im Käfige. Auf die Füsse gestellt, vermag sich der Hund gar nicht mehr aufrecht zu halten. Athmung beschleunigt und mühsam. Der Herzschlag aussetzend. Speichelfluss. 10 Uhr: Tod.

Die Section ergibt: Leichenstarre stark ausgeprägt. Die Hautvenen reichlich mit dunklem, flüssigem Blute gefüllt.

Die Pericardialhöhle enthält etwas blutig gefärbte Flüssigkeit. Pericardium viscerales von multiplen Ecchymosen durchsetzt, besonders reichlich längs des Sulcus transversus cordis und in der Gegend des rechten Herzohres. Das Herz gross. Der rechte Ventrikel strotzend mit flüssigem dunklen Blute gefüllt. Dasselbe gilt vom rechten Vorhofe und den Hohlvenen. Der linke Ventrikel leer. Die Pulmonalklappen röthlich imbibirt. Die Tricuspidalis ebenfalls röthlich imbibirt; ihre freien Ränder sulzig infiltrirt. Unter dem getrübten Endocard Ecchymosen. Die Aortenklappen zeigen denselben Befund wie die Pulmonalklappen. Die Bicuspidalis hochgradig verändert: durchweg röthlich imbibirt, die freien Ränder zeigen starke sulzige Infiltrationen, in der Substanz der Klappe ein haselnussgrosser Bluterguss. Im Muskelfleische, besonders in den Papillarmuskeln, Blutergüsse.

Die rechte Lunge von hellrother Farbe und polsterartiger Consistenz. Der Durchschnitt zeigt keinerlei Abnormitäten. Blutgehalt normal. Die linke Lunge im oberen Abschnitte lufthaltig und von normaler Consistenz; im unteren Abschnitte von derber, leberartiger Consistenz; luftleer und stark bluthaltig. Die Bronchien mit Schleim gefüllt. Die Schleimhaut ödematös, hyperämisch. Gefässinjection deutlich. Die Tracheal- und Laryngealschleimhaut zeigt feinste capillare Injection.

Milz vergrössert und stark hyperämisch. Die Leber hyperämisch; Zeichnung undeutlich. Der Magen stark contrahirt. Die Schleimhautfalten lassen sich nicht abflachen. Auf der Höhe der Falten, weniger zwischen ihnen, streifige Ecchymosen. Im Pylorustheile ein grosser submucöser Bluterguss. Die Schleimhaut ödematös und geschwellt. Die Serosa des Darmes zeigt eine rosaroth Verfärbung. Der Dünndarm stark contrahirt, der Dickdarm aufgetrieben. Im Dünndarm ein blutig-schleimiger Inhalt. Die Schleimhaut geschwellt, ödematös. In der ganzen Ausdehnung bis zur Bauhin'schen Klappe sitzen dicht an einander gereiht zahlreiche submucöse Blutergüsse von beträchtlicher Grösse. Im Dickdarm und im Proc. vermicularis zeigen sich folgende Veränderungen: entsprechend der Höhen der Längsfalten in parallel der Längsaxe des Darmrohres angeordneten Reihen sitzen schwarzrothe submucöse Ecchymosen in der ganzen Ausdehnung von der Bauhin'schen Klappe an bis zum Anfange des Rectums. Zwischen den Falten zahllose punktförmige Ecchymosen. Die Harnblase stark contrahirt. Die Schleimhaut in Falten gelegt. Kein Inhalt. Submucöse Blutergüsse auf den Höhen der Falten, einzelne Ecchymosen auch zwischen den Falten. Mesenterialvenen stark mit flüssigem dunklen Blute gefüllt. Mesenterialdrüsen vergrössert, ihre Substanz von Blutergüssen durchsetzt. Die Nieren hyperämisch, sonst keine makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen. Die Schleimhaut der Gallenausführungsgänge und der Gallenblase verdickt und ödematös.

Versuch XI.

Katze. Gewicht 2200 g. Injection von 0,024 g Senegin in die V. jugularis. Zeit der Injection 10 Uhr. Sofort nach der Injection keine

Veränderung im Verhalten des Thieres. 12 Uhr: Stat. idem. Dem Thiere wird Essen vorgesetzt. 3 Uhr: Das Essen blieb unberührt. Wasser trinkt die Katze begierig. Sonst nichts Abnormes. 5 Uhr: Das Thier hat erbrochen. Das Erbrochene besteht aus zähem schleimigen Mageninhalt. Die Gehbewegungen sind unbeholfen und unsicher. Das Thier ermüdet sehr schnell. 7 Uhr: Die Katze liegt bewegungslos. Auf die Füße gestellt, vermag sie sich nur kurze Zeit zu halten. Die Respiration ist beschleunigt. Der Puls frequent. 8 Uhr: Das Thier ist völlig kraftlos. Auf den Beinen vermag es sich gar nicht zu halten, Respiration beschleunigt und mühsam. Puls aussetzend. 9 Uhr: Tod.

Die Section ergibt: Stark ausgeprägte Leichenstarre. Halsvenen strotzend mit dunklem flüssigen Blute gefüllt. Pericardialhöhle etwas blutig tingirte Flüssigkeit enthaltend. Längs des Sulcus transversus cordis und in der Gegend des rechten Herzohres subpericardiale multiple Ecchymosen. Rechtes Herz mit flüssigem dunklen Blute gefüllt. Das linke fast leer. Das Endocard zeigt braune Imbibitionsverfärbung. Sowohl im rechten wie auch im linken Ventrikel einzelne Ecchymosen unter dem Endocard. Die freien Ränder der Bi- und Tricuspidalklappen sulzig infiltrirt. Die Lungen kissenartig aufgetrieben, blutleer; nur in den unteren und hinteren Partien blutreich und ödematös.

Die Leber blutreich, Läppchenzeichnung undeutlich. Die Schleimhaut des Magens gallig imbibirt und ödematös. Der Dünndarm stark contrahirt; der Dickdarm aufgetrieben. Die Darmschleimhaut verdickt, ödematös; im Dünndarm vereinzelte, im Dickdarm zahlreichere submucöse Ecchymosen. Nieren blutreich. Blase enthält eine geringe Menge klaren Urins. Mesenterialvenen stark gefüllt. Mesenterialdrüsen vergrößert und ihre Substanz von Blutergüssen durchsetzt.

Versuch XII.

Katze. Gewicht 2,37 kg. Injection von 0,02 g Senegin in die V. jugularis. Zeit der Injection 6 Uhr Abends. Sofort nach der Injection keinerlei Abweichungen vom normalen Verhalten des Thieres. 8 Uhr: Stat. idem. 9 Uhr Morgens: Das Thier hat nichts gefressen, zeigt aber grossen Durst. Es liegt traurig in seinem Käfige. Erbrechen. 11 Uhr: Die Katze, auf die Beine gestellt, vermag sich kaum zu halten. Respiration beschleunigt. Puls frequent, aber regelmässig. 1 Uhr: Das Thier liegt vollkommen bewegungslos. Auf die Beine gestellt, fällt es sofort um. Die Respiration beschleunigt und mühsam. Der Puls arrhythmisch. 2 Uhr: Hochgradigste Dyspnoë. Krämpfe. Tod.

Die Section ergab: Pericardialhöhle leer. Einzelne subpericardiale Ecchymosen. Rechtes Herz schlaff und dunkles flüssiges Blut enthaltend. Linkes Herz contrahirt. Das Endocard getrübt. Die freien Ränder der Bicuspidalis weisen sulzige Infiltration auf. Die Lungen normal. In der Schleimhaut des Magens und des Dickdarmes einige submucöse Ecchymosen. Leber hyperämisch, Zeichnung undeutlich. Milz etwas vergrößert, blutreich. Mesenterialdrüsen geschwellt. In der Blase klarer Urin. Die Nieren zeigen keine makroskopisch wahrnehmbaren Abweichungen von der Norm.

Versuch XIII.

Kleiner Hund von 2,25 kg Gewicht. Injection von 0,012 g Senegin in die V. jugularis. Tod nach 60 Stunden. Sectionsbefund wie im vorigen Versuche.

Versuch XIV.

Katze von 3 kg Gewicht. Injection von 18 mg Senegin in die V. jugularis. Tod nach 40 Stunden.

Die Section ergibt: Todtenstarre stark ausgeprägt. Im Herzbeutel kein Inhalt. Das Pericard glänzend. Ecchymosen fehlen. Rechtes Herz schlaff, linkes contrahirt. Im rechten Herzen eine grosse Quantität eines dunkel gefärbten, flüssigen Blutes, im linken kein Inhalt. An den freien Rändern der Klappen, hauptsächlich aber der Bicuspidalis eine röthliche sulzige Infiltration. Unter dem getrübbten Endocard einzelne Ecchymosen. Die rechte Lunge erweist sich in ihren unteren und besonders hinteren Partien hyperämisch. Die Consistenz der unteren Lappen ist im Vergleich zu der der oberen erhöht. Die letzteren zeigen deutliches Randemphysem. Auf dem Durchschnitte des unteren Lappens entleert sich eine grosse Menge blutiger, schaumiger Flüssigkeit. Die linke Lunge zeigt denselben Befund. Die Leber hyperämisch. Zeichnung undeutlich. Der Magen zeigt nichts Abnormes. Die Darmserosa röthlich durchscheinend. Der Dünndarm stark contrahirt, der Dickdarm aufgetrieben. Die Schleimhaut des Dünndarmes verdickt, ödematös, zeigt ausgebreitete submucöse Blutsuffusionen. Auf den Höhen der Dickdarmfalten Ecchymosen. Die Mesenterialvenen strotzend mit Blut gefüllt. Die Mesenterialdrüsen vergrössert. Nieren und Blase zeigen keine Abnormitäten.

Versuch XV.

Katze. Gewicht 2050 g. In die V. jugularis werden 8 mg Senegin injicirt. Zeit der Injection 4^h. Am Tage darauf keine Abnormitäten vom normalen Verhalten, ausser Appetitlosigkeit und starken Durst. Am 3. Tage nach der Injection eine geringe Schwäche in den hinteren Extremitäten des Thieres: beim Gehen werden dieselben etwas nachgeschleppt. Am 4. und den folgenden Tagen nach der Injection verhält sich das Thier vollkommen wie ein normales.

Wir ersehen aus dem vorstehenden Capitel, dass die Erscheinungen in vita und die Befunde post mortem bei der Vergiftung mit Senegin und Sapotoxin sich recht ähnlich sind. Nichtsdestoweniger unterscheiden sich diese beiden Intoxicationen in einer Beziehung sehr wesentlich, nämlich in der Höhe der tödtlichen Dose. Um dies recht anschaulich zu machen, stelle ich die Resultate der darauf bezüglichen Versuche in zwei Tabellen einander gegenüber.

Lau- fende Nr.	Thierart.	Intravenös pro kg Thier eingespritzte Giftmenge in mg.	Zeitdauer bis zum Tode.	Besondere Bemerkungen.
----------------------	-----------	--	----------------------------	------------------------

I. Sapotoxin.

1	Katze	76,9	2 Minuten	Krämpfe. Zuckungen.
2	Kaninchen	30,7	5 Minuten	
3	Katze	3,2	2 Stunden	Tod erfolgte über Nacht. " Thier bleibt gesund.
4	Katze	3,1	3 Stunden	
5	Katze	2,2	ca. 6 Stunden	
6	Katze	1,9	ca. 6—12 Stdn.	
7	Hund	1,9	ca. 6—12 Stdn.	
8	Katze	1,3	27 Stunden	
9	Hund	1,0	ca. 18 Stunden	
10	Hund	0,8	5 Tage	
11	Hund	0,7	ca. 18 Stunden	
12	Hund	0,49	3 Tage	
13	Katze	0,49	4 Tage	
14	Katze	0,31		

II. Senegin.

1	Hund	15,5	9 Stunden	Thier zeigt nur vorüber- gehende Schwäche.
2	Katze	10,9	11 "	
3	Katze	8,7	20 "	
4	Katze	6,0	40 "	
5	Hund	5,4	60 "	
6	Katze	3,8		

Ein Blick auf diese Tabellen zeigt uns, dass die beiden Glycoside, welche nach gleichen Methoden und mit gleicher Sorgfalt, beide beinahe aschefrei dargestellt worden waren, nicht identisch sein können, denn das Sapotoxin wirkt gerade 10 Mal so giftig als das Senegin.

IV. Wirkung des Senegins bei Einführung in den Magen.

Wie aus dem Obigen ersichtlich, ist das Senegin, ins Blut eingeführt, bei nicht zu kleinen Dosen (5 mg pro Kilo) ein absolut tödtliches Gift. Ganz anders verhält es sich dagegen, sobald es in den Magen eingeführt wird.

Versuch XVI.

Ich führte mittelst Sonde einem Kaninchen von 1200 g mit einem Male 500 mg Senegin in den Magen. Weder sofort, noch nach Tagen zeigte das Thier eine Spur irgend welcher Krankheitserscheinung.

Versuch XVII.

Eine kleine Katze von 1,2 kg erhielt 600 mg Senegin in den Magen. Sofort nach der Application wurde das Thier äusserst unruhig, fing sich die Schnauze zu belecken an und wischte sich mit der Pfote die Zunge ab. Diese Unruhe dauerte eine halbe Stunde. Nachdem verhielt sich die Katze ganz ruhig, und erst 3 Stunden nach der Einfuhr des Senegins in den Magen stellten sich Brechneigungen und später Erbrechen ein. Das Erbrochene bestand aus zähem Schleim, dem Speisereste beigemischt waren und das ungemein stark schäumte. Nach einer Stunde nochmals Erbrechen. Von nun an zeigten sich keine Krankheitserscheinungen mehr, und das Thier blieb vollkommen gesund.

Wir sehen also, dass eine Dosis von 500 mg pro Kilo, auf stomachalem Wege dem Thiere einverleibt, ausser Erbrechen keine Wirkung hervorzurufen im Stande war. Noch prägnanter ist der erste Versuch, wo eine Dosis von 415 mg pro Kilo bei einem Thiere, das nicht erbricht (Kaninchen), keinerlei Störungen bedingte. Diese auffallende Erscheinung können wir uns gar nicht anders erklären, als nur so, dass das Senegin ganz wie die Quillajasäure nach Kobert's Versuchen und das Sapatoxin nach denen von Pachorukow von der Magendarmschleimhaut gar nicht resorbirt oder von ihr unschädlich gemacht wird. Freilich ist dabei eine Intactheit der Magendarmschleimhaut vorauszusetzen. Wie sich das Gift verhalten würde, wenn es mit einer lädirten Stelle der Schleimhaut des Verdauungstractus in Contact kommen würde, darüber habe ich keine Erfahrung. Höchst wahrscheinlich erscheint jedoch die Annahme, dass unter solchen Umständen der Resorption ins Blut keine Hindernisse entgegengesetzt werden und dass dann das Gift seine schädliche Wirkung im vollen Masse entfalten kann.

V. Wirkung des Senegins bei subcutaner Application.

1. Versuche an Fröschen.

Die Subcutanapplication des Giftes wurde zunächst an Fröschen geprüft. Injectionen von 1—5 mg unter die Rückenhaut des Frosches bewirken überhaupt keinerlei Erscheinungen; erst bei einer Dosis von 6 mg traten bei mittelstarken Fröschen Allgemeinerscheinungen auf, denen jedoch der Tod folgte. Am schönsten treten die Allgemeinerscheinungen bei einer Dosis von 12 mg auf.

Sofort nach der Injection sind die Thiere ungemein erregt, bald jedoch beruhigen sie sich und 10 Minuten nach der Injection (von 12 mg) kann man ein Sinken der Reflexerregbarkeit bemerken: die durch mechanische Hautreize hervorgerufenen Bewegungen wurden träge und traten später als vor der Injection auf. Besonders träge und unbeholfen waren die Bewegungen der hinteren Extremitäten. Nach einer halben Stunde schienen die willkürlichen Bewegungen gänzlich erloschen zu sein; die Thiere lagen platt auf dem Bauche

mit ausgestreckten Extremitäten; in die Rückenlage gebracht, machten sie keinerlei Anstalten, dieselbe zu ändern. Die Reflexe auf mechanische Reize hörten jetzt ganz auf; der elektrische Reiz rief zwar noch Reflexzuckungen hervor, jedoch waren dieselben sehr schwach, und der Reiz musste länger einwirken als früher. Nach weiteren 10 Minuten blieben die auf die Rückenhaut applicirten electrischen Reize ganz ohne Erfolg, während sie von der Haut der Extremitäten aus noch Zuckungen, wenn auch schwache, hervorzurufen im Stande waren. Immer erwiesen sich die Bewegungen der hinteren Extremitäten schwächer als die der vorderen. Bald darauf wurde die Lähmung der hinteren Extremitäten eine complete, worauf sie sich auch auf die vorderen erstreckte. Nie waren Krämpfe aufgetreten.

Die Herzcontractionen wurden allmählig schwächer, die diastolische Erweiterung der Kammer immer unbedeutender und endlich trat Herzstillstand in Systole ein. Selbstverständlich hat diese „Erstarrungssystole“ mit der „Reizungssystole“ nach Digitalin nichts gemein.

Die Respiration, die anfangs beschleunigt ist, wird verlangsamt und hört schliesslich ganz auf. Der Respirationsstillstand ging immer dem Herzstillstand voraus.

Das Vergiftungsbild war bei mittleren und grossen Dosen immer dasselbe, nur verlief es bei letzteren viel rascher als bei ersteren.

Wir sehen also, dass die durch Subcutanapplication des Senegins bei Fröschen erzeugten Wirkungen sich in Aufhören der Willkürbewegungen und der Reflexerregbarkeit sowie in Respirationsstillstand und endlich in Herzstillstand äussern.

Die Wirkung des Senegins auf die Reflexerregbarkeit untersuchte ich weiter nach der Methode von Türk.

Versuch XVIII.

Mittelgrosser Frosch. Reflexbewegungen von beiden Füßen aus treten nach gleicher Anzahl von Metronomschlägen (das Metronom auf 60 Schläge in der Minute gestellt) und zwar nach 3 Metronomschlägen ein. Unter die Haut des linken Unterschenkels werden 0,02 g Senegin injicirt.

1 Minute nach der Injection tritt Reflexbewegung im vergifteten Beine nach 119, im gesunden nach 3 Metronomschlägen ein.

3 Minuten nach der Injection erfolgt vom vergifteten Beine auch nach 250 Secunden keine Bewegung, während das gesunde Bein, wie früher, nach 3 Metronomschlägen aus der Säurelösung herausgezogen wird.

Die electrische Erregbarkeit des N. ischiadicus und der Muskel sind im vergifteten Beine noch erhalten.

Versuch XIX.

Mittelgrosser Frosch. Reflexbewegung tritt am linken und rechten Fusse nach 3 Secunden ein. Injection von 0,01 g Senegin unter die Haut des linken Unterschenkels. Die Reflexbewegung tritt ein:

nach der Injection					
in der 1. Minute			im vergifteten Beine nach	95 Sekunden,	
" " 3.	"		" " "	188	"
" " 5.	"		" " "	auch nach 250	"
				nicht mehr.	

Das gesunde Bein wird nach wie vor nach 3 Sekunden aus der Säurelösung herausgezogen.

Versuch XX.

Mittelstarker Frosch. Reflexbewegung tritt normaliter beiderseits nach 2 Metronomschlägen ein. Injection von 0,005 g Senegin, gelöst in 1 ccm Wasser, unter die Haut des linken Unterschenkels.

Die Reflexbewegung tritt ein:

nach der Vergiftung	im vergifteten Beine nach	im gesunden Beine nach
1 Minute(n)	5 Sekunden	2 Sekunden
3 "	47 "	15 "
5 "	96 "	7 "
7 "	182 "	7 "
9 " auch nach 250	" nicht	9 "

Wie aus den angeführten Versuchen ersichtlich, bedingt das Senegin, selbst in sehr verdünnten Lösungen subcutan applicirt, an der zu der Injection benutzten Extremität ein progressives Sinken der Reflexerregbarkeit bis zum vollkommenen Schwunde derselben; der letztere tritt um so rascher auf, je grösser die injicirte Menge des Senegins ist.

2. Versuche an Warmblütern.

Gehen wir zu den bei Warmblütern nach der Subcutanapplication des Senegins beobachteten Erscheinungen über, so ist von vornherein zu betonen, dass das Senegin bei ihnen, bei dieser Methode der Beibringung, nur locale Wirkungen entfaltet, was uns nach den Versuchen an Fröschen kaum wundern kann. Wenn auch Allgemeinerscheinungen auftreten, so hängen dieselben nicht direct mit der Seneginwirkung zusammen sondern werden durch die an der Applicationsstelle erzeugten secundären Veränderungen bedingt.

Versuch XXI.

Einer Katze wurden 200 mg Senegin unter die Rückenhaut injicirt. Sofort stellten sich beim Thiere Schmerzäusserungen ein, die nach etwa 2 Stunden allmählig ganz aufhörten. An der Injectionsstelle trat jetzt eine vollkommene Anästhesie auf: mechanische Reize an der Injectionsstelle und ihrer nächsten Umgebung applicirt, blieben gänzlich ohne Erfolg.

4 Stunden nach der Injection trat eine Röthung auf, die sich in einer Entfernung von 4 cm im Durchmesser um die Injectionsstelle herum erstreckte. Die Palpation des entzündeten Terrains war jetzt äusserst schmerzhaft. Sehr bald zeigte sich dort Fluctuation und im

Centrum trat eine gelbliche Verfärbung auf. 8 Stunden nach der Injection war die Peripherie der Injectionsstelle in einen von einem Entzündungshof umgebenen Eiterherd verwandelt.

Das Thier litt schreckliche Schmerzen: es konnte weder fressen noch saufen und magerte sichtlich ab. Störungen der Bewegung waren nicht zu constatiren. Um den Qualen ein Ende zu machen, wurde der Eiterherd eröffnet, wobei sich eine Menge grünlichgelben Eiters entleerte. Die Wunde wurde mit Sublimat gewaschen, unterbunden und nach 2 Wochen verheilte sie fast vollständig. Das Thier blieb am Leben.

Wir sehen aus diesem Versuche, dass die subcutane Senegin-application bei Warmblütern keine Allgemeinerscheinungen bedingt sondern nur locale Wirkungen entfaltet, die in einer hochgradigen eiterigen Entzündung bestehen. Diese Erscheinung ist ein neuer Beweis für die schwere Resorbirbarkeit des Senegins. Ob bei sehr strenger Antisepsis die Eiterung ausbleibt, weiss ich nicht. Ich vermochte jedenfalls mit den mir zu Gebote stehenden Mitteln dieselbe nicht zu vermeiden.

VI. Wirkung des entgifteten Senegins.

Auf p. 3 dieses Buches wurden schon die von Kobert in seiner Abhandlung „Ueber Quillajasäure“ festgestellten Resultate über die Wirkung der Barytbehandlung auf die Giftigkeit des Saponins erwähnt. Wir wissen, dass „die Methode der Reinigung des Saponins durch Barytfällung pharmakologisch werthlos ist, denn sie hebt die Wirksamkeit des Saponins mehr oder weniger auf“.

Es galt diesen Satz in Bezug auf Senegin zu prüfen, was um so wichtiger erschien, als dadurch — wenn er sich bestätigen würde — eine Erklärung der von Böhm ¹⁾ gemachten Erfahrung, dass das reine Senegin vollkommen unwirksam ist, gewonnen wäre. Das von Böhm untersuchte Senegin war eben nach der Barytfällungsmethode dargestellt und mehrmals nach einander gereinigt worden. Um die Wirkung der Barytbehandlung auf die Giftigkeit des Senegins zu untersuchen, verfuhr ich in der Weise, dass ich eine bestimmte Menge des Senegins, von dessen Giftigkeit ich mich durch intravenöse Injectionsversuche an Katzen überzeugt hatte, mit überschüssigem, heiss gesättigten Barythydrat versetzte und während 5 Stunden damit kochte. Der Barytniederschlag wurde dann durch verdünnte Schwefelsäure zerlegt, vom Bariumsulfat abfiltrirt, der auf dem Filter zurückgebliebene Niederschlag mit etwas Schwefelsäure enthaltendem Wasser ausgewaschen, das Filtrat, welches schwach sauer reagirte, durch Sodazusatz neutralisirt und auf ein kleines Volumen vorsichtig eingedampft.

Von dem so behandelten Senegin wurde einem Hunde in die V. jugularis die 10fach tödtliche Dosis injicirt. So erhielt ein Hund von 3,8 kg 0,2 g mit Baryt behandeltes Senegin, also 52 mg pro kg Körpergewicht. Weder sofort, noch nach mehreren Tagen zeigte das Thier die geringsten Krankheitserscheinungen.

¹⁾ Christophsohn, Vergleich. Unters. über das Saponin etc. Inaug.-Diss. Dorpat 1884. p. 50.

Wir sehen aus diesem Versuche, dass die Reinigung des Senegins durch Barytfällung die Wirksamkeit desselben vollkommen aufzuheben im Stande ist. Bedenken wir nun, dass das von Böhm untersuchte Christophsohn'sche Senegin 3 und 4 Mal durch Barytfällung gereinigt wurde, so wird es uns jetzt verständlich, wie Böhm zu dem scheinbar paradoxen Resultate kam, dass „das Senegin um so wirksamer ist, je unreiner es ist“.

Vergleichen wir zum Schluss dieses Abschnittes die Resultate der pharmakologischen Untersuchung des Senegins mit denen des Sapotoxins, so kommen wir zu der Ueberzeugung, dass beide Substanzen qualitativ zwar ähnlich, quantitativ aber sehr verschieden wirken, so dass die nach den Resultaten der chemischen Untersuchung denkbare Identität beider entschieden in Abrede gestellt werden muss.

C. Therapeutischer Theil.

Ich gebe zunächst eine kurze historische Uebersicht über die interne Verwendung der Senega in der Therapie.

Die Senegawurzel wurde 1735 von Tennent¹⁾, einem in Virginien wohnenden schottischen Arzte, dem Heilmittelschatze einverleibt. Er sah, dass die Seneka-Indianer sich dieser Wurzel gegen den Biss der Klapperschlange bedienten und nannte sie *seneka rattle-snake root*. (Siehe hierüber auch im Nachtrag.) Die Indianer wandten sie sowohl als äusserliches Mittel, indem sie die gekaute Wurzel oder ein aus derselben bereitetes Cataplasma auf die Wunde applicirten, wie auch innerlich in Form eines milchigen Decoctes an. Tennent hatte die Gelegenheit, zwei von Klapperschlangen gebissene Individuen zu beobachten, die die Symptome einer schweren Lungenentzündung zeigten, und die durch Senegawurzel geheilt wurden. Diese Beobachtung führte ihn auf den Gedanken, die Wurzel gegen Pneumonie und ähnliche Affectionen zu versuchen. Er sandte daher 1736 eine Probe der Senegawurzel der virginischen Regierung und begleitete diese Sendung mit einem Schreiben, worin er die guten Erfolge bei der Anwendung des Mittels gegen Pneumonien und ähnliche Affectionen betont. Er hebt ferner hervor, dass manchmal die Senegawurzel Erbrechen, manchmal aber auch Durchfall erzeugt. In einem ferneren, im Jahre 1742 an Dr. R. Mead gerichteten Briefe²⁾ lobt Tennent die guten Wirkungen der Senegawurzel bei Pleuritis und Pneumonie; ferner hebt er „die wunderbare Wirkung der Seneka-Klapperschlangenzurzel gegen Krankheiten, die durch Veränderung

¹⁾ Physical disquisitions. T. II. London 1735. Essays on the pleurisy, Philadelphia 1736. Pennsylvania Gazette 1739. Nr. 555.

²⁾ An epistle to Dr. R. Mead concerning the Epidemical diseases and the efficacy of seneka snake root. Edinburgh 1742. Das Citat stammt aus einer in Europa nicht existirenden und auch in Amerika sehr seltenen Schrift, welche Miss Chevalier in New-York so freundlich war, zum Zweck dieser Arbeit zu besorgen.

und Eindickung des Blutes bedingt sind“, hervor. Er spricht die Hoffnung aus, dass diese Wurzel eine Verwendung in der Medicin, wie sie keinem anderen Mittel der ganzen *Materia medica* zukommt, finden wird, besonders gegen Nervenaffectionen, gegen hectisches Fieber, gegen Phthisis, Podagra, Rheumatismus, Wassersucht und Malaria. Die Versuche mit diesem Mittel in Amerika und England bestätigten Tennent's Erfahrungen und zogen die Aufmerksamkeit der Aerzte ¹⁾ auf dasselbe. Nun wurde die Senega nicht nur gegen die von Tennent bezeichneten Krankheiten, sondern in einer ganzen Reihe anderer angewandt. Sie wurde Modemittel. In einem verhältnissmässig kurzen Zeitraum erschien eine ganze Menge von Arbeiten und Dissertationen über die Senega, z. B. von Siemerling ²⁾, Kiernander ³⁾, Burchard ⁴⁾, Keilhorn ⁵⁾ und Helmuth ⁶⁾.

Sie wurde in diesen Publicationen als Sialagogum, Vomitorium, Purgans, Diureticum, Diaphoreticum und Expectorans gepriesen. Jedoch obenan stellte man ihre specifische Wirkung gegen den Schlangenbiss. Linné ⁷⁾ beschreibt einen Fall, wo ein von einer Natter gebissenes Mädchen unter den stürmischsten Erscheinungen erkrankt war und von ihm „*duabus unice dosibus Senegae*“ geheilt wurde. Als Specificum gegen den Schlangenbiss theilte die Senegawurzel lange Zeit ihren Ruhm nur noch mit der Aristolochiawurzel.

Richter ⁸⁾ sagt: „Die Aehnlichkeit der nach dem Schlangenbisse entstehenden Zufälle mit entzündlichen Brustaffectionen wurde wohl die erste Veranlassung, sie gegen Pneumonien zu versuchen. Durch kein anderes einheimisches Mittel kann sie hier ersetzt werden. In der rein entzündlichen Brustentzündung passt sie nach hinreichenden Blutentziehungen, wenn späterhin der Auswurf nicht gehörig erfolgen will, sehr zähe ist, stockt oder wenigstens schwer heraufgebracht wird und hiervon der Grund in einem beginnenden Schwächezustand liegt. Hier ist ihre Wirkung, um den Auswurf in den Gang zu bringen, ausgezeichnet und kann sie namentlich den unglücklichen Ausgang in Lungenlähmung und Stickfluss verhüten. Bei den gleich von Anfang an mit Schwächezustand verbundenen Brustentzündungen, von denen alte Individuen befallen werden, wo man sehr vorsichtig antiphlogistisch verfahren und namentlich Blut ausleeren muss, passt natürlich die Senega besonders früh, selbst wohl gleich zu Anfang. Je mehr überhaupt bei entzündlichen Zuständen der Lungen die Verzweigungen der

¹⁾ In Frankreich wurde das Mittel 1744 allgemein bekannt; cf. M. P. Bouvard, *Mémoire sur le sénéka*; Acad. des sciences, Paris 1744, nachdem allerdings Lémery, de Jussien und du Hamel (*Mém. de l'Ac. d. sc.* 1739, p. 135) schon vorher darauf hingewiesen hatten. In Deutschland berichtete über ihre heilsamen Wirkungen zuerst Chr. Jak. Trew, in Italien Mich. Sarcone (*Storia ragion. d. mali osservati in Napoli*. T. I. p. 70).

²⁾ C. Siemerling, *Dissert. de Seneca*. Rostochiae 1749.

³⁾ Jonas Kiernander, *Rad. Senegae*. Diss. Upsalae 1749; in Caroli Linnaei *Amoenit. acad.* Vol. II. 1751. Nr. 22. p. 139.

⁴⁾ Joh. Jac. Burchard, *Dissert. de rad. Senecae*. Argent. 1750. cf. *Gründliche Auszüge aus medic. Dissertationen*. Stück 3. Stuttgart 1752.

⁵⁾ G. Sim. Keilhorn, *Dissert. de rad. Senegae et Jalap*. Freft. ad Viadr. 1765.

⁶⁾ L. Chrph. Helmuth, *Dissert. de rad. Senegae*. Erlangen 1782 u. 1792.

⁷⁾ Linnaeus, *Amoen. acad.* Vol. VI. p. 214.

⁸⁾ Richter, *Ausf. Arzneimittellehre*. Bd. 2. p. 135.

Bronchien leiden, desto eher scheint die Senega zu passen.“ Auch Thilenius sprach sich in diesem Sinne aus.

Aber nicht nur gegen acute, sondern auch gegen chronisch-entzündliche Processe in der Lunge wurde Senega warm empfohlen. So sollte sie nach „geendigten Anfällen des Blutspeiens nützlich werden, wenn wegen Lungenatonie der Auswurf nicht gehörig erfolgen will“. Ja, Richter ¹⁾ sagt sogar: „Man will durch sie (täglich zu 1 Scrupel mit Süßholzpulver) Lungenknoten aufgelöst haben.“ Schon Tennent meinte gute Erfolge bei der Behandlung der Phthisis mit Senega erzielt zu haben.

Ausser der Lungenaffection war es der Croup, bei dem die Senega gute Dienste leisten sollte. Marker ²⁾ rühmte den grossen Nutzen der Senega gegen diese Krankheit. „Selbst in späteren Zeiträumen der häutigen Bräune, wenn die Respiration sehr schwer und röchelnd wird, die zähen Gerinnsel nur äusserst schwer ausgeworfen werden, kann sie mit Nutzen gegeben werden, zumal wenn schon viel Calomel verbraucht wurde und man dieses aus irgend einem Grunde nicht mehr weiter geben will oder kann.“ Archer ³⁾ meinte, dass die Senega, im Anfang des Croups gegeben, seinen weiteren Fortgang sistiren könne. Valentin ⁴⁾ erklärte die guten Erfolge der Senega bei der Croupbehandlung durch die brechenenerregende, abführende und diaphoretische Wirkung dieser Pflanze. Brétonneau ⁵⁾, der beim Croup die Senega in Pulverform zu 4—5 g pro Dosis stündlich gab, heilte viele Fälle dieser Krankheit. Freilich wandte er gleichzeitig auch Calomel an. Der Senega schreibt er hauptsächlich die Fähigkeit zu, die Bildung der Croupmembranen zu verhindern: in richtiger Dosis gegeben, erzeuge sie bei Kindern heftiges Erbrechen, wobei die Membranen losgelöst und ausgestossen werden.

Wegen ihrer local reizenden Wirkung fand die Senega Verwendung als Anthelminthicum; so führt sie deswegen noch 1848 Strumpf ⁶⁾ an.

Ferner wurde die Senega gegen acute Exantheme, wie Blattern, Masern, Scharlach, angewandt. Jahn ⁷⁾ will sie hier nützlich gefunden haben, „wenn das blasse, missfarbige Exanthem nicht recht hervorbrechen will, selbst wohl wieder verschwindet, und wenn Aengstlichkeit, kurzer Athem, Husten vorliegt“.

Wegen ihrer diaphoretischen und diuretischen Wirkungen fand die Senega eine weite Anwendung gegen Wassersucht durch Mackenzie ⁸⁾, Milman ⁹⁾ und Wendt ¹⁰⁾. Oberteuffer ¹¹⁾ rühmte ihre diuretische

¹⁾ Richter, Spec. Therapie. Bd. 4. p. 613.

²⁾ Marker, Hufel. Journ. Bd. 19. St. III. p. 128.

³⁾ Archer, Samml. auserles. Abh. z. Gebrauch f. pract. Aerzte. Bd. 20. p. 308.

⁴⁾ L. Valentin, Recherches hist. et prat. sur le croup. p. 671. Ferner Lettre au docteur Bouriat sur le sénéka dans le croup; Journ. gén. de méd. T. XXIII. 25.

⁵⁾ Brétonneau, Traité de la Diphthérie. p. 271.

⁶⁾ Ferd. Ludw. Strumpf, System. Handbuch der Arzneimittellehre. Bd. 1. 1848. p. 564.

⁷⁾ Jahn, Arzneimittellehre. Bd. 2. p. 521.

⁸⁾ Mackenzie, Medic. observat. et inquisitiones. II. p. 288.

⁹⁾ Milman, Animadversiones de natura hydropis ejusque curatione. p. 114.

¹⁰⁾ Wendt, Erlanger Krankenhauseinrichtungen. 5 u. 6. p. 26.

¹¹⁾ Oberteuffer, Hufel. Journ. Bd. 9. St. III. p. 104.

Wirkung, aber er wandte die Senega als Diureticum immer in Verbindung mit alkalischen und neutralen Salzen an. Schmidtman¹⁾ führt einen Fall an „von entzündlicher Wassersucht, der mit pneumonischen Zufällen eintrat“, wo die Senega vollkommene Heilung zu Stande brachte. Auch Oedeme, die nach Intermittens als Nachkrankheit auftreten, sollten durch grosse Dosen Senega zur Resorption gebracht werden. So wird von Bluff²⁾ die Senega gleich neben dem Chinin da verordnet, wo die Wechselfieberkranken an Oedemen litten.

Eines grossen Ruhmes erfreute sich die Senega als Mittel gegen die verschiedensten Erkrankungen des Auges. Hauptsächlich war das Hypopyon diejenige Krankheit, wo die Senega Wunder that. Schon Pfeiffer³⁾ beschreibt zwei Fälle von Hypopyon, die durch innerlichen Senegagebrauch geheilt wurden. In den meisten älteren Lehrbüchern der Pharmakologie wird der Anwendung der Senega bei Hypopyon und überhaupt „eiterigen Augenentzündungen“ Erwähnung gethan und dieselbe warm empfohlen. Gute Dienste sollte die Senega gegen eiterige Keratitiden leisten; selbst gegen Leukome und Cataracte wurde sie als wirksames Mittel empfohlen⁴⁾.

Das sind die hauptsächlichsten Fälle, in welchen die innerliche Anwendung der Senega allgemein indicirt war. Ausser den genannten gab es aber noch eine Unmenge von Krankheiten, gegen welche die Senega gelegentlich empfohlen worden ist. So sagt Richter⁵⁾: „Die Beobachter wollen ausserdem die Senega noch in vielen anderen Krankheitsformen nützlich gefunden haben, z. B. in Schleimfiebern mit venösen oder lymphatischen Congestionen, in allen möglichen Entzündungen, wenn es bei ihnen darauf anzukommen scheint, die Thätigkeit der einsaugenden Gefässe und Schleimmembranen zu erhöhen und dadurch Stockungen, Ausschwitzungen, überhaupt Producte der Entzündung wegzuschaffen; bei Nierensteinen (Cartheuser), bei Blenorrhöen und Verschleimungen der Urinwerkzeuge, der Leber, des Darmkanales, etwa dadurch bedingt werdenden Wechselfiebern, Anomalien der Menstruation, in der Helminthiasis, in der Gicht, bei Krämpfen, Lähmungen, überhaupt allen möglichen Nervenaffectionen, denen lymphatische Ausschwitzungen, schleimige Stockungen, überhaupt irgend welche materielle Ursachen zu Grunde liegen, oder bei denen man von einem starken Gegenreize im gesammten Lymphgefässsystem Nutzen hofft. Sie hat indessen in allen diesen Krankheiten als internes Mittel nichts Ausgezeichnetes und kann in ihnen durch einheimische Mittel ersetzt werden.“

Aber auch als externes Mittel fand die Senega Anwendung.

¹⁾ Schmidtman, Hufel. Journ. Bd. III. p. 522.

²⁾ Bluff, Ueber Rad. Senegae, als Diureticum v. Gräfe's und v. Walther's Journ. (Schmidt's Jahrb. Bd. 16. 1837.)

³⁾ Pfeiffer, Diss. de Hypopyo. Erl. 1784.

⁴⁾ Schmidt's Jahrb. 1834, Nr. 1; 1836, Bd. 11; 1842, Bd. 35; 1848, Bd. 60. Ferner F. A. v. Ammon, Ueber die Anwendung und den Nutzen der Rad. Polyg. Senegae in mehreren Augenkrankheiten; Heidelberger klin. Annalen 1826, Bd. 2, p. 220 und Bd. 5, 1829, p. 231. Eine ganz gute Zusammenfassung der Erfahrungen Ammon's findet sich bei Carol. Angelstein, De senega radice, remedio ophthalmiatrico praestantissimo; specimen pharmacologico-therapeuticum. Berol. 1831.

⁵⁾ Richter, Arzneimittellehre. Berlin 1827. p. 138.

Haneckroth und Göden¹⁾ empfahlen sie gegen Brandwunden der Haut. Sie erklärten die gute Wirkung der Senega in solchen Fällen durch ihre antiphlogistische Eigenschaft. „Sie beschränkt die Entzündung dadurch, dass sie Blut und feste Theile zusammenzieht.“ Weiter sagen diese Autoren: „Die Entzündung kann von vier Seiten bekämpft werden, je nach den vier integrierenden Momenten derselben, Röthe, Hitze, Schmerz und Geschwulst. Durch Aderlass greift man sie in ihrer Totalität an, durch Kälte bekämpft man sie von Seiten der Hitze; durch Narcotica — von Seiten des Schmerzes. Von Seiten der Geschwulst — durch die Senega.

Selbstverständlich sind in den letzten Jahrzehnten die meisten der eben aufgezählten Indicationen wieder in Wegfall gekommen, ja es fehlt jetzt sogar nicht an Klinikern, welche mit Unrecht die Senega sowie alle „saponinhaltigen“ Mittel aus dem Arzneischatze gestrichen sehen wollen. Ich führe im Gegensatz zu diesen als richtig urtheilend Nothnagel und Rossbach²⁾ an, welche sagen: „Die Senega ist heute nur noch als Expectorans in Gebrauch. Bedingung für die Anwendung ist ein normaler Zustand des Verdauungsapparates, namentlich guter Appetit; wenn kleine Gaben die Verdauung auch nicht sofort beeinträchtigen, so wirken dieselben doch bei schon vorhandener Appetitlosigkeit ungünstig ein. Eine andere Bedingung ist keine oder nur geringe Temperaturerhöhung. Senega als Expectorans soll bei Phthisikern vermieden werden — das ist ein Erfahrungssatz.“

In neuester Zeit schlug Kobert³⁾ vor, statt der Senegawurzel die Quillajarinde (von Quillaja Saponaria Molin.) zu benutzen. Er geht von der Betrachtung aus, die ich durchaus bestätigen muss, dass:

1. die Quillajarinde ebenfalls 2 Glycoside, wie die Senegawurzel, enthält, aber in erheblich grösserer, etwa der 5fachen Quantität;
2. dass die Quillajarinde mehr als 10 Mal billiger als die Senegawurzel ist, und demnach die gleiche Menge wirksamer Substanz 50 Mal billiger zu stehen kommt;
3. dass der Gehalt der Quillajarinde an den wirksamen Substanzen ein recht constanter ist;
4. dass der Geschmack des Quillajadecoctes ein viel angenehmerer, als der des Senegadecoctes ist.

Die Quillajarinde wurde daraufhin von vielen Seiten statt der Senega angewandt und liegen schon recht zahlreiche, zu Gunsten der Quillajarinde sprechende Resultate vor. Ich will jedoch auf diese Frage nicht näher eingehen, da die diesbezüglichen Untersuchungen bereits von Pachorukow⁴⁾ besprochen sind.

Ich habe vielmehr nur Folgendes zu bemerken: Die Vermuthung Kobert's, dass die beiden Glycoside aus der Senega mit denen aus der Quillaja identisch sind, hat sich nach meinen Unter-

¹⁾ Haneckroth und Göden, Wirkungsweise der Senega. Med. Zeitschr. Herausg. von d. Vereine f. Heilk. in Preussen. 1842. Nr. 13. (Schmidt's Jahrb. Bd. 35. 1842.)

²⁾ Nothnagel und Rossbach, Handbuch der Arzneimittellehre. 5. Aufl. Berlin 1884. p. 817.

³⁾ Kobert, Ueber ein Ersatzmittel der Senega. Centralblatt für klin. Med. Nr. 30. 1885. Ferner: Practitioner. 1886, Jan. p. 19.

⁴⁾ Siehe oben, p. 29.

suchungen nicht bestätigt; sie wirken nur qualitativ gleich, aber nicht quantitativ; nichtsdestoweniger soll damit absolut nicht gesagt sein, dass die Senega sich in der Praxis nicht durch die Quillaja ersetzen lasse; im Gegentheil möchte ich zu ernster Prüfung dieser Frage von Neuem Anlass geben. Auf den Einwand, welchen man wohl machen wird, dass die Quillajarinde bedeutend giftiger ist als die Senegawurzel, möchte ich schon im Voraus erwidern, dass die Wirksamkeit beider als Expectorans wohl der Giftigkeit proportional sich herausstellen dürfte.

Vergleichende Analysen (Verbrennungen und Spaltungen) des Senegins und Sapotoxins, welche natürlich auch dringend wünschenswerth sind, muss ich der Kostspieligkeit wegen späteren Arbeiten des Dorpater pharmakologischen Institutes überlassen.

Nachtrag.

Zu vorstehender Arbeit über die Senega und ihre Bestandtheile möchte ich einige ergänzende Notizen zufügen, welche dem Verfasser entgangen sind.

Die Senegapflanze erwähnt schon Joh. Ray in seiner *Historia plantarum* vom Jahre 1688. Die erste Abbildung lieferte 1734 Jacob Treu¹⁾ aus Nürnberg. Ein Jahr später wurde die Wurzel dieser Pflanze durch den in Virginien lebenden schottischen Arzt John Tennent als Geheimmittel gegen Schlangenbiss erkannt und von ihm nach den Seneka-Indianern *Seneka rattle-snake root*, verkürzt *Seneka-root* genannt. Das Wort Senega von snake herleiten zu wollen, wie Quévenne²⁾ will und der sonst etymologisch so wohl erfahrene G. C. Wittstein³⁾ ihm nachspricht, erscheint mir unzulässig. Uebrigens stimmen mir darin Dulong d'Astafort⁴⁾, Flückiger⁵⁾, Jacob D. Wells⁶⁾ und O. Linde⁷⁾ bei.

Die erste anatomische Untersuchung der Wurzel lieferten 1851 O. Berg⁸⁾ und G. Walpers⁹⁾. Eine 1856 von Wigand¹⁰⁾ gegebene weicht von denen der Voruntersucher in mehreren Punkten ab, so dass 1857 Berg¹¹⁾ sich veranlasst sah, von Neuem und zwar diesmal sehr eingehend sich mit der Wurzel zu beschäftigen. 1862 wurden die Berg'schen Angaben in einigen Punkten von Wigand¹²⁾ und 1867 von Flückiger

¹⁾ Geiger, *Pharmac. Botanik*. 2. Aufl. p. 1554.

²⁾ *Journ. de Pharmacie*. 1836. T. XXII. p. 449. *Arch. der Pharmacie*. 1836. Bd. 8 der 2ten Reihe. p. 78.

³⁾ *Etymologisch-botanisches Handwörterbuch*. Erlangen 1856. p. 808.

⁴⁾ *Journ. de Pharm.* 1827. T. XIII. p. 567.

⁵⁾ *Pharmakognosie des Pflanzenreichs*. 2. Aufl. 1883.

⁶⁾ *Proceedings of the American Pharm. Association*. 1876. p. 516.

⁷⁾ *Flora*. 1886. Jahrgang 69. p. 1.

⁸⁾ *Handbuch der pharmac. Botanik*. II. Theil. p. 57.

⁹⁾ *Botanische Zeitung*. 1851. p. 297.

¹⁰⁾ *Flora*. 1856. Jahrgang 39. p. 675.

¹¹⁾ *Botanische Zeitung*. 1857. p. 49.

¹²⁾ *Arch. d. Pharmac.* 1862. Bd. 111. p. 238.

berichtigt. Neuerdings hat endlich Otto Linde vortreffliche Beiträge zur Anatomie der Senegawurzel (mit Abbildungen) geliefert. Nach letzterem Autor ist das Vorkommen getrennter Holzkörper in der Senegawurzel zuerst von Döbereiner¹⁾ bemerkt worden.

Etwa seit dem Jahre 1876, d. h. seit die echte Senegawurzel anfang seltener zu werden, kommt eine andere Sorte der Drogue im Handel vor, welche als südliche Senegawurzel bezeichnet wird. Nach Linde heisst die echte im Gegensatz dazu nicht nördliche, sondern westliche. Auf diese neue Sorte machte zuerst Saunders²⁾ aufmerksam. Erst dann folgt die auf p. 57 dieses Buches erwähnte Mittheilung von Th. Greenish vom Jahre 1878, wonach sie von jungen, unreifen Exemplaren der echten Pflanze stammen soll. 1880 wies auch ein Deutscher, E. Siebert³⁾, auf die Verfälschung hin und warnte vor ihr. 1881 wurde Greenish von Göbel widerlegt und als Stammpflanze der südlichen Wurzel von Maish die *Polygala Boykinii* festgestellt. J. U. Lloyd und C. H. Lloyd⁴⁾ dagegen behaupteten auf der Versammlung der American Pharmaceutical Association des Jahres 1881, die im Handel als südliche Senega bezeichnete Drogue komme ebenso in den westlichen als in den östlichen und nördlichen Staaten vor und repräsentire die Wurzel von *Polygala Senega* var. *latifolia* L. Die Wurzeln dieser Varietät und der nicht variirten *Polygala Senega* L. würden beim Einsammeln ihrer grossen Aehnlichkeit wegen gar nicht unterschieden und ein solches Gemisch bilde die officinelle Drogue. Dagegen sprächen jetzt die Händler von einer aus dem Nordwesten, namentlich aus Wisconsin und Minnesota kommenden, erst seit 10 Jahren überhaupt bekannten anderen billigeren Sorte, welche kurzweg als falsche oder nördliche Senega bezeichnet werde und gewöhnlich des für die südliche Senega sehr charakteristischen gekielten Rückens entbehre. Diese Wurzel sei ferner nicht so gewunden und verzweigt wie die südliche Senega, sondern breit und dick. Die Stammpflanze derselben scheine eine zwischen *Polygala Senega* und *Polygala latifolia* stehende Varietät zu sein. Der Name weisse Senega passe auf diese Wurzel aber gar nicht, da sie nicht heller gefärbt sei als die anderen Sorten.

Nach O. Linde unterscheidet sich die südliche Senega von der westlichen dadurch, dass sie der Hauptmasse nach aus dünneren, fast gelben, wesentlich helleren und längeren Wurzeln besteht als jene. Die hellere Farbe träte nach dem Einweichen in Wasser noch deutlicher hervor. Dazwischen fänden sich aber auch anscheinend ältere, dickere Wurzeln von bräunlicher Farbe. Der Geschmack sei weniger scharf als bei der westlichen.

Während alle früheren Untersucher nach Linde's Meinung darin übereinstimmen, dass die südliche Wurzel ohne Kiel sei, und dass ihr Holzkörper auf dem Querschnitt überall eine regelmässige, runde oder ovale Form zeige, dass demnach breite Markstrahlen ihr fehlen, kann Linde dies nicht bestätigen. Er giebt zwar zu, dass wenigstens

¹⁾ Deutsches Apothekerbuch. 1842. I. p. 259.

²⁾ Proceedings of the American Pharmaceutical Association. 1876. p. 661.

³⁾ Pharmac. Zeitung. 1880. Nr. 28. p. 207. Pharmac. Centralhalle. 1880. Nr. 19. p. 155.

⁴⁾ Americ. Journ. of Pharm. 1881. Oct.

an den dünnen Wurzeln der Waare sowohl der Kiel als die Wülste weniger auffällig sind als an der westlichen Waare; befreie man aber die Wurzeln nach dem Aufweichen in Wasser von der Rinde, so könne man sich überzeugen, dass breite Markstrahlen hier ebenso gut vorkämen wie an jener, wenn auch weniger häufig; man finde sie aber an jeder einzelnen Wurzel. Es gelang Linde überhaupt nicht, zwischen südlicher und westlicher Senega einen durchgreifenden anatomischen Unterschied zu constatiren, weder im Bau der einzelnen Gewebselemente noch dem der Rinde, des Holzkörpers, der Markstrahlen noch des Kieles. Nur die Korkschicht, welche die Rinde bedeckt, erwies sich wenigstens an den dünneren Wurzeln der südlichen Waare dünner als an der westlichen und nur wenige Zellen stark. Dies ist zugleich die Ursache des helleren Aussehens der Wurzeln. Weiter auf die Angaben Linde's einzugehen, habe ich hier keine Veranlassung.

Eine fernere, von Atlass unerwähnt gelassene Thatsache ist, dass wässerige Auszüge der Senegawurzel, besonders wenn sie Jahre lang gelegen hat, einen charakteristischen Geruch besitzen. Hager nennt ihn in seinem Commentar ölig-ranzig, Dorvault schwach ekelhaft, Flückiger und Hanbury eigenthümlich ranzig. Langbeck¹⁾ fand ihn bei einer 3 Jahre alten Wurzel so auffallend an Wintergrünöl erinnernd, dass er eine wässerige Destillation vornahm und in der That im Destillat die charakteristische Violettfärbung bei Eisenchloridzusatz erhielt. Durch Vergleichung der Intensität der Färbung mit derjenigen einer wässerigen Lösung von Salicylsäuremethyläther von bekanntem Gehalt bestimmte er die Menge des Oeles auf 0,2%. Das Destillat einer 12 Monate alten Wurzel gab mit Eisenchlorid nur schwache Reaction. Das Decoct der älteren Wurzel, mit Fehling'scher Lösung gekocht, zeigte einen nicht unbedeutenden Zuckergehalt, das der jüngeren dagegen einen sehr geringen. Bernbeck ist hiernach der Ansicht, dass das Senegin in langsamer beständiger Zersetzung begriffen ist und dass die Zersetzungsproducte aus Zucker und Salicylsäuremethyläther bestehen. Die von Atlass untersuchte Spaltung des Senegins beim Erhitzen mit Säuren ist natürlich eine ganz andere.

Auf das Zweckmässige des Ersatzes der Senegawurzel durch die Quillajarinde machte, angeregt durch meine Publicationen, Frederick B. Power²⁾ bei einer Versammlung der Wisconsin Pharmaceutical Association 1886 aufmerksam. Ob vielleicht die neuerdings von Maish³⁾ beschriebene *Polygala mexicana* als ein Ersatzmittel unserer Senega mit Erfolg wird importirt werden können, bleibt abzuwarten. Ich möchte es zunächst noch bezweifeln.

K o b e r t.

¹⁾ Pharm. Zeitung. 1881. p. 261.

²⁾ Pharmaceut. Rundschau. 1886. Sept. p. 195.

³⁾ Americ. Journ. of Pharmacy. 1886. p. 72.

III.

Ueber Cyclamin.

Von

Nicolai Tufanow aus Livland.

A. Chemischer Theil.

I. Historisches.

In den Knollen von *Cyclamen europaeum* L., dem Alpenveilchen, einer zur Familie der Primulaceen gehörigen und in Mittel-, Ost- und Südeuropa vorkommenden, scharf schmeckenden Pflanze, wurde 1830 der wirksame Bestandtheil von Saladin¹⁾ entdeckt und mit dem Namen Arthanitin²⁾ belegt; auch sind von demselben Autor die Eigenschaften dieser Substanz und das Verhalten derselben gegen Reagentien geprüft worden. Wahrscheinlich ist derselbe Stoff auch noch in *Cyclamen persicum* Mill. und verschiedenen anderen Species enthalten, die seit den ältesten Zeiten therapeutisch verwendet wurden. Ich komme auf diesen Punkt im therapeutischen Theile zu sprechen. 1831 haben Buchner und Herberger³⁾ weitere Untersuchungen über diese Substanz angestellt und ihr den jetzt üblichen Namen Cyclamin gegeben. Bei den Spaltungsversuchen, welche in neuerer Zeit von de Luca⁴⁾ und A. Klinger⁵⁾ mit Cyclamin gemacht worden sind, hat sich dasselbe als ein Glycosid erwiesen, während man bis dahin geneigt war, dasselbe nach Saladin für ein Alkaloid zu halten.

Die für das Cyclamin aufgestellte Formel lautet nach de Luca

¹⁾ Journ. de chimie méd. VI. p. 417.

²⁾ Arthanita ist der arabische Name des Alpenveilchens. Ich komme auf die Deutung desselben weiter unten noch zurück.

³⁾ Buchner's Repert. f. d. Pharmacie. XXXVII. p. 36.

⁴⁾ Compt. rend. XLIV, p. 723; XLVII, p. 295 u. 328; LXXXVII, p. 287. Journ. de Pharm. XXXI, p. 427; XXXIV, p. 353. Neues Rep. Pharm. VI, p. 326; VIII, p. 58. Chemisches Centralbl. 1878. p. 660.

⁵⁾ Mittheil. der physik.-med. Societät zu Erlangen. II. p. 23.

C_2H_4O , nach Klinger und Mutschler¹⁾ $C_{20}H_{34}O_{10}$. Mutschler gelang die Darstellung der Substanz in Krystallen.

Bei der Spaltung des Cyclamin mit verdünnten Säuren erhielt Klinger 20,07 % Zucker und 65,38 % Spaltungskörper, Mutschler dagegen 35,58 % Spaltungskörper und 50,32 % Zucker. Den Spaltungskörper nennt Klinger Cyclamiretin und giebt ihm die Formel $C_{14}H_{24}O_5$; nach Mutschler lautet die Formel $C_{15}H_{22}O_2$. Den Zucker hielt man für Traubenzucker.

Während den Angaben de Luca's zufolge bei Einwirkung von schmelzendem Kalihydrat auf Cyclamin unter Wasserstoffentwicklung eine eigenthümliche, im Wasser schwer lösliche Säure, und bei Salpetersäureeinwirkung saure Verbindungen entstehen, hat Mutschler in beiden Fällen nicht krystallisirbare Körper erhalten, deren nähere Zusammensetzung er nicht anzugeben vermag.

Das Cyclamin ist nach Mutschler kein aromatischer Körper, sondern gehört der Fettreihe an.

II. Darstellung.

Das Cyclamin ist zwar zuerst von Saladin aber wohl nicht ganz rein dargestellt worden; später beschäftigten sich mit der Gewinnung desselben de Luca und Th. W. C. Martius²⁾, und diese Autoren haben Methoden angegeben, nach welchen die Reindarstellung und Ausbeute an Cyclamin nichts zu wünschen übrig lassen.

Nach de Luca werden 4 kg der Knollen von Cyclamen mit Aq. destill. abgewaschen, in kleine Stücke geschnitten und nebst 4 l rectificirtem Weingeist in eine geräumige Flasche gebracht. Das Ganze wird während 45 Tagen an einem dunklen Orte stehen gelassen und nach dieser Zeit der Alcohol abgegossen. Die Knollen werden dann in einem Mörser zerquetscht, mit 3 l Alcohol in dieselbe Flasche gebracht und nach einem Monate der Alcohol durch Auspressen getrennt. Den Rückstand verwandelt man in einen Teig und lässt diesen wiederum mit 2 l Alcohol 20 Tage lang in Berührung; der Alcohol wird durch Auspressen getrennt und mit den beiden vorigen Tincturen vereinigt, filtrirt und der grösste Theil des Alcohols durch Destillation im Wasserbade wiedergewonnen. Der dabei erhaltene Rückstand von gelatinösem Aussehen wird, vor dem Lichte geschützt, in einer Porzellanschale im Wasserbade zur Trockene verdampft und dann mit kaltem, rectificirtem Weingeist ausgezogen. Die alcoholischen Lösungen von dieser Behandlung werden ebenfalls vereinigt, filtrirt, in eine Schale gegossen und 40 Tage lang an einem dunklen kühlen Orte der freiwilligen Verdunstung überlassen. Die nach dieser Zeit auf dem Boden der Schale in Form kleiner Anhäufungen sich findende weissliche, amorphe Substanz wird sorgfältig gesammelt, mehrere Male mit kaltem Alcohol abgewaschen und darauf in siedendem Alcohol gelöst. Diese alcoholische Lösung setzt beim Erkalten den aufgelösten Stoff immer wieder in derselben Form kleiner, amorpher Häufchen ab; dies ist das Cyclamin, welches man vor dem Lichte geschützt im luftleeren Raume neben Schwefelsäure trocknet.

Das Verfahren, dessen Martius zur Darstellung des Cyclamins sich bediente, besteht darin, dass man 6 Pfund getrocknete und gröblich zerstossene Knollen mit 18 l Alcohol von 97° Tr. in einer kupfernen Blase übergiesst, 4—5 l Alcohol abdestillirt und erkalten lässt. Den überdestillirten Weingeist bringt man in die Blase zurück und wiederholt das Verfahren durch Abdestillation noch 2—3 Mal. Erkalte, presst man den weingeistigen Auszug aus, filtrirt und bringt das Filtrat wieder in die vorher gereinigte Blase. Man destillirt so lange, bis

¹⁾ Annalen der Chemie. Bd. 185. p. 214.

²⁾ Neues Rep. Pharm. VIII. p. 388.

etwa noch 2 l Flüssigkeit in der Blase befindlich sind, welche man nach dem Erkalten in eine weithalsige Flasche giesst. Mit dem Pressrückstande wird dieselbe Procedur nochmals vorgenommen und das concentrirte Filtrat den früher erhaltenen beigemischt. Die Flüssigkeit lässt man an einem kühlen Orte stehen. Nach etwa 3–10 Wochen wird das ausgeschiedene Cyclamin auf ein Filter gebracht und langsam, aber anhaltend mit kaltem Alcohol gewaschen, bis das Abtropfende kaum mehr gelb erscheint. Das noch feuchte Cyclamin wird nun mit thierischer Kohle kochend in Alcohol gelöst und heiss filtrirt. Durch Abkühlen der durchgelaufenen Flüssigkeit und durch Rühren mittelst eines Glasstabes bewirkt man die Ausscheidung des Cyclamins in kleinen weissen, flockigen Körnern. Auf ein Filter gebracht, über Nacht stehen gelassen und dann anhaltend mit kaltem Alcohol abgewaschen, wird das nun reine Cyclamin dicht in Filtrirpapier eingeschlagen und an der Luft dem Trocknungsprocess überlassen.

Diese beiden Darstellungsmethoden sind sehr einfach, haben aber das Missliche, dass bis zur vollständigen Ausscheidung des Cyclamins aus dem Extract Monate nöthig sind. Dieser Umstand zwang mich, den anfangs gefassten Entschluss, das zu meinen Versuchen nöthige Cyclamin selbst darzustellen, aufzugeben; ich bezog daher dasselbe von Merck in Darmstadt. Dasselbe war nach Martius aus trockenen Knollen dargestellt. Einige Versuche wurden auch angestellt mit einem Präparate, welches von Prof. Kobert aus frischen, von Gehe & Comp. gütigst gelieferten italienischen Knollen angefertigt und von ihm mir zur Verfügung gestellt worden war.

III. Eigenschaften.

Das Cyclamin in Substanz ist ein blendend weisses, undurchsichtiges, zerreibliches, lockeres und geruchloses Pulver, welches sich unter dem Mikroskop als aus rundlichen Kugeln und Conglomeraten derselben bestehend zeigt. Mutschler giebt an, unter günstigen Umständen Cyclamin erhalten zu haben, welches Körner aufwies, die aus einem Haufwerk von um einen Punkt gruppirten Krystallnadeln bestanden, ein Befund, welcher nach de Luca ¹⁾ zu Stande kommt, wenn coagulirtes oder in Wasser gelöstes Cyclamin sich spontan zersetzt, wobei unkrystallisirbare Glycose und krystallisirbarer Mannit auftreten sollen; unzersetzt Cyclamin ist nach diesem Forscher unkrystallisirbar.

Der Geschmack des Cyclamins ist unangenehm widrig, scharf und hinterlässt ein Kratzen im Halse; sein Staub erregt heftiges Niesen.

Beim Erhitzen auf Platinblech giebt das Cyclamin eine voluminöse Kohle, welche vollkommen ohne Rückstand verbrennt. Beim Erhitzen auf 200° färbt es sich braun und schmilzt bei 236°. Feuchter Luft ausgesetzt, nimmt es an Volumen zu, indem es eine grosse Menge Wasser absorbiert. Mit wenig Wasser angerührt, giebt es eine schmierige, klebrige, durchsichtige Gallerte, aber keineswegs eine vollkommene Lösung.

Das Cyclamin ist klar löslich in Wasser bei einer Verdünnung von 1:300; gesättigtere Lösungen sind stark opalisirend; eine 2%ige Lösung ist schon mehr als eine Suspension von Cyclamin in Wasser zu bezeichnen; beim Stehen setzt sich nämlich ein Theil des unge-

¹⁾ Compt. rend. T. LXXXVII. 1878. p. 287.

lösten Cyclamins zu Boden, und die Lösung muss daher jedesmal vor dem Gebrauche umgeschüttelt werden. Das Cyclamin löst sich ferner leicht in verdünntem, weniger gut in absolutem Alcohol; Essigsäurezusatz erhöht die Löslichkeit in dem letzteren. Ferner löst es sich mehr weniger leicht in Methylalcohol, in Glycerin und Essigäther; unlöslich ist es in Aether, Chloroform, Amylalcohol, Schwefelkohlenstoff, Benzol, Petroleumäther, Terpentinöl und anderen ätherischen Oelen.

Eine interessante, für den Nachweis nicht unwichtige Erscheinung bietet das Verhalten des Cyclamins zu einer schwachen alcoholischen Salicylsäurelösung. Fügte ich nämlich zu 1—2 ccm einer derartigen Lösung etwa 5 mg Cyclamin in Substanz und erwärmte, so löste sich das Cyclamin darin klar auf, um nach dem Erkalten eine homogene gelatinöse Masse zu bilden, welche so fest wurde, dass beim Umkehren des Glases nichts herausfloss. Erwärmte ich dasselbe wiederum oder setzte ein Alkali oder eine Säure hinzu, so löste sich die Masse im Augenblicke auf. Ueber andere Reactionen siehe weiter unten.

Wässrige Cyclaminlösungen reagiren weder sauer noch alkalisch und erzeugen beim Schütteln reichlichen Schaum, wie Seifenwasser. Sie coaguliren, wenn man sie einer Temperatur von 60—75° aussetzt, aber es löst sich das Gerinnsel nach dem Erkalten und nach mehrtägiger Ruhe in der Mutterlauge wieder auf.

Beim Stehen am Licht zersetzen sich wässrige Cyclaminlösungen leicht, während an dunklen Orten aufbewahrte Lösungen sich lange Zeit unverändert halten.

Werden wässrige Cyclaminlösungen nach Zusatz von Säuren gekocht, so erleidet das Cyclamin unter Aufnahme von Wasser eine Spaltung in Zucker und Cyclamiretin. Am leichtesten und vollständigsten soll nach Mutschler diese Spaltung zu Stande kommen bei Anwendung von Salzsäure. Ich habe sowohl die Salzsäure als auch die Schwefelsäure zu einer Reihe von Spaltungen benutzt und habe bei beiden nur wenig differirende Werthe erhalten. Die Trockensubstanz, bei 85° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, wurde jedesmal in ca. 30 ccm destillirtem Wasser zu einer 1%igen Lösung gelöst und zu derselben in einer Reihe der Spaltungsversuche je 1 ccm officinelle Salzsäure, in einer anderen je 2 ccm derselben Säure und in einer dritten je 2 ccm einer concentrirten Schwefelsäure zugesetzt. Diese Lösungen wurden 7 Stunden lang auf dem Wasserbade in einer verschlossenen Flasche gekocht und darauf die Menge des Zuckers und des Spaltungskörpers chemisch bestimmt. Ueber die Natur des Zuckers habe ich keine Untersuchungen angestellt. Es ist höchst wahrscheinlich eine Glycose eigener Art, die übrigens nicht mit der von G. Michaud¹⁾ in den Knollen von *Cyclamen europaeum* kürzlich neben Cyclamin gefundenen Zuckerart, der Cyclamose, zu verwechseln ist.

Für die 1. Versuchsreihe erhielt ich im Mittel von 7 Spaltungen: 41,06% Zucker, berechnet als Traubenzucker, und 41,13% Cyclamiretin; im Ganzen 82,19%.

¹⁾ Chemical News. 1886. p. 232. Bullet. Paris. T. XLVI. 20. Sept. 1886. p. 305. Chemisches Centralbl. 1886. p. 836.

Für die 2. Versuchsreihe erhielt ich im Mittel von 2 Spaltungen: 61,13 % Zucker und 38,51 % Cyclamiretin; im Ganzen 99,64 %.

Für die 3. Versuchsreihe erhielt ich im Mittel von 3 Spaltungen: 59,98 % Zucker und 37,61 % Cyclamiretin; im Ganzen 97,59 %.

Aus den erhaltenen Resultaten glaube ich den Schluss ziehen zu können, dass vermehrter Gehalt an Säure in der zu spaltenden Flüssigkeit einen grösseren Ertrag an Zucker liefert, und dass sowohl Salzsäure wie Schwefelsäure gleich leicht die Spaltung herbeiführen, obwohl Mutschler der Schwefelsäure eine nur geringe Spaltungskraft vindicirt. Die bisher über diese Spaltung aufgestellten Formeln sind nach meinen Spaltungsversuchen entschieden unrichtig; es gelang mir jedoch nicht, aus meinen Werthen eine neue einfache Spaltungsformel abzuleiten.

Die Zersetzung des Cyclamins wird, wie bereits Mutschler gezeigt hat, ausserdem noch herbeigeführt durch mehrere Tage lang dauerndes Kochen von Cyclaminlösungen ohne Säurezusatz, in fest verschlossenen Flaschen und durch Bierhefe. Mit Emulsin habe ich bei meinen Versuchen die Spaltung des Cyclamins nicht bewerkstelligen können, obgleich Mutschler eine solche erreicht zu haben angiebt. Ebenfalls ungeeignet zur Cyclaminspaltung haben sich mir der Speichel, der Magensaft und der Pankreassaft erwiesen.

Auf den Rath des Herrn Prof. Kobert prüfte ich die Wirkung des Cyclamins auf die Kuhmilch und erhielt ein ganz überraschendes Resultat, welches ich im Folgenden mittheile:

Fügt man zu etwa 5 ccm Kuhmilch 1 ccm 2 %ige Cyclaminlösung und lässt beide gut mit einander sich mischen, so bemerkt man bereits nach einer halben Stunde beim Halten des Reagensglases gegen das Licht eine Zersetzung der Milch, indem in einer hell erscheinenden Flüssigkeit dunkle, gleichmässig vertheilte Flocken auftreten. Nach einer Stunde etwa beginnt eine scharfe Trennung der Milch in eine helle und eine dunkle, d. h. undurchsichtige Partie, und zwar nimmt mit der Zeit die helle untere Schicht an Grösse zu, während die obere dementsprechend abnimmt und eine undurchsichtige homogene Masse bildet.

In einer der Milchproben, welche ich zu meinen Versuchen benutzte, betrug das Volumen der dunklen Schicht nach 1 Stunde vom Beginn des Versuches an gerechnet 5 ccm; nach 1 Stunde 15 Minuten 4 ccm; nach 2 Stunden 30 Minuten 3 ccm; nach 12 Stunden 2 ccm; das letztere Volumen blieb von nun an constant. 5 ccm derselben Milch ohne Cyclaminzusatz setzten nach 12stündigem Stehen kaum $\frac{1}{3}$ ccm Rahm ab.

Um zu sehen, in welcher Weise das Cyclamin die Milch beeinflusst, wurde zu einem Tropfen der Milch auf dem Objectträger vom Rande des Deckgläschens aus etwas von der Cyclaminlösung zugelassen. In demselben Augenblicke erfolgte eine Veränderung im mikroskopischen Bilde. Die sonst getrennt stehenden Fettkügelchen vereinigten sich zu Haufen, verklebten an ihrer Peripherie mit einander und flossen schliesslich zu unförmlichen Klumpen zusammen. Es scheint also offenbar durch Einwirkung des Cyclamins auf die Milch der normale Zustand derselben aufgehoben zu werden, indem die sonst von einander getrennt stehenden, in einer eiweisshaltigen Flüssigkeit suspendirten

Fettkügelchen anfangs zu Flocken und Klumpen zusammentreten, um darauf eine homogene Fettmasse an der Flüssigkeitsoberfläche zu bilden.

In meinen Versuchen benutzte ich 2 cm im Durchmesser haltende Reagensgläser, an deren Aussenfläche eine Theilung nach Cubikcentimeter angebracht war. In jedes derselben wurde 1 ccm destillirtes Wasser, welches 0,02 g Cyclamin enthielt, gebracht, so dass die Flüssigkeitsoberfläche genau der ersten Marke, vom Boden des Glases gerechnet, entsprach. Der übrige Raum bis zur 6. Marke wurde mit der zu prüfenden Milch gefüllt, das Glas mehrmals vorsichtig geschwenkt, damit die beiden Flüssigkeiten gut mit einander sich mischten und darauf bei einer Temperatur von ca. 20° C. der Ruhe überlassen. In den auf diese Weise hergerichteten Milchproben betrug nach 12stündigem Stehen die ausgeschiedene Fettschicht 2,25 ccm, während 5 ccm von derselben Milch ohne Cyclaminzusatz kaum $\frac{1}{2}$ ccm Fett abgesetzt hatten.

Um zu erfahren, ob alles in der Milch befindliche Fett durch Cyclamin ausgeschieden wird, machte ich nach der von H. Klinger¹⁾ neuerdings angegebenen Methode die Fettbestimmung sowohl der durch Cyclamin ausgeschiedenen Masse, als auch der im Controllglase befindlichen unversetzten Milch und erhielt in beiden Fällen die gleiche Menge Fett, welche sich für die Versuchsmilch approximativ zu 5% berechnen liess.

Damit ist also der Beweis geliefert, dass durch Cyclamin alles Fett der Milch an ihre Oberfläche abgesetzt wird.

Nach diesem Versuche entsprächen 0,5 ccm der nach 12 Stunden durch Cyclamin ausgeschiedenen Fettschicht einem Fettgehalt der Milch von 1%.

Dieselbe Milch zur Hälfte mit Wasser verdünnt und mit Cyclamin versetzt, gab genau nur halb so viel Fett als wie bei der unverdünnten.

Dank der gütigen Erlaubniss des Directors der hiesigen geburts-hülflichen Klinik, des Herrn Prof. Dr. Runge, wurde es mir möglich, auch den Fettgehalt der Milch zweier Wöchnerinnen mit Cyclamin zu bestimmen. Die Milch der einen gab nach 12stündigem Stehen 1,75 ccm, die der anderen 1,25 ccm Fett; procentisch berechnet etwa 3,5% und 2,5% Fett.

Mit diesen Versuchen will ich gezeigt haben, dass dem Cyclamin die Eigenschaft zukommt, die ganze in der Milch enthaltene Fettmenge zur Ausscheidung zu bringen, deren Volumen nach 12stündigem Stehen für eine und dieselbe Milchprobe constant ist.

Wie aber die Grösse des Volumens zum Procentgehalt der Milch an Fett sich verhält, kann ich jetzt mit Bestimmtheit nicht angeben, weil dazu eine grössere Reihe von Beobachtungen und Bestimmungen gehört, als von mir ausgeführt worden ist. Ich hoffe darüber in nächster Zeit Näheres mittheilen zu können.

¹⁾ Chemiker-Zeitung. 1886. Nr. 31. Rep. anal. Chem. 1886. 6, 545.

IV. Reactionen.

Concentrirte Schwefelsäure giebt mit Cyclamin erst eine gelbe, dann eine gelbrothe Färbung, welche beim Erwärmen in Dunkelroth und schliesslich in Violettroth übergeht. Auf Zusatz von viel Wasser verschwindet diese Farbe, und es entsteht ein weisser Niederschlag. Kaliumbichromatzusatz lässt an der Berührungsstelle eine intensiv grüne Färbung eintreten.

In concentrirter Salpetersäure löst sich das Cyclamin ohne Farbenveränderung. Bichromatzusatz giebt eine Grünfärbung beim Erwärmen.

In concentrirter Salzsäure löst sich das Cyclamin klar auf; erwärmt, tritt eine Trübung ein, darauf ein weisser Niederschlag. Zusatz von Bichromat giebt zu keinerlei Farbenreaction Anlass.

Concentrirte Essigsäure löst Cyclamin leicht. Auch hier bedingt Bichromatzusatz keine Farbenänderung.

Phosphorsäure löst das Cyclamin in der Kälte nicht auf; erwärmt löst es sich in derselben ohne nachfolgende Zersetzung.

Gallussäure coagulirt das Cyclamin.

Verdünnte Säuren lösen das Cyclamin leicht und lassen beim Kochen einen flockigen Niederschlag entstehen. Eine Ausnahme hiervon bilden die Essigsäure und die Phosphorsäure.

Ammoniak löst das Cyclamin leicht auf; Essigsäurezusatz lässt die Lösung klar. Ebenso wie Ammoniak verhalten sich Natronlauge, Kalilauge und die Alkalicarbonate.

Durch Galläpfeltinctur wird das Cyclamin nicht beeinflusst.

Ferrocyankaliumsolution löst das Cyclamin erst beim Erwärmen und scheidet es nach dem Erkalten flockig aus; Ferridcyankalium löst das Cyclamin bei gleicher Versuchsanstellung nicht.

Durch Jodkaliumlösung wird das Cyclamin in der Wärme ohne Farbenänderung gelöst.

Kaliumbichromat, Pikrinsäure, Barythydrat, Bleizucker, essigsaures Zink, Eisenchlorid, arsenige Säure, Platinchlorid, Chlorbarium und salpetersaurer Baryt verändern wässrige Cyclaminlösungen nicht.

Bleiessig lässt in einer Cyclaminlösung einen Niederschlag entstehen, welcher in Essigsäure und Salpetersäure löslich ist.

Beim Kochen mit alkalischer Kupferoxydlösung entsteht ein weisser Niederschlag; eine Abscheidung von Kupferoxydul findet dabei nicht statt.

Kaliumpermanganat wird durch Cyclaminlösungen reducirt.

Chlorzinn giebt mit Cyclaminlösungen in der Wärme einen weissen Niederschlag.

Salpetersaures Silber wird beim Kochen mit einer Cyclaminlösung gelbbraun gefärbt.

Quecksilberchlorid erzeugt mit Cyclaminlösungen erwärmt eine leichte Trübung.

Cyclaminlösungen nehmen Brom- und Chlordämpfe leicht auf und coaguliren dabei.

Ueber die Salicylsäurereaction habe ich schon p. 103 gesprochen.

V. Ueber Cyclamiretin.

Das Cyclamiretin ist ein weisser amorpher Körper, geruch- und geschmacklos, löslich in Alcohol und Aether, unlöslich in Wasser, Kali- und Natronlauge, Ammoniak, kohlensauren Alkalien und Barytwasser.

Mit concentrirter Schwefelsäure färbt sich das Cyclamiretin violettroth.

In concentrirter Salpetersäure löst es sich in der Kälte nur schwer; erwärmt geht die Lösung leicht vor sich unter Gelbfärbung, und es entwickeln sich dabei gelbbraune Dämpfe.

Concentrirte Salzsäure löst das Cyclamiretin nicht, während concentrirte Essigsäure dasselbe leicht mit blassgelber Farbe löst.

VI. Verhalten im Organismus.

Ob das Cyclamin als solches oder zersetzt im Organismus zurückgehalten oder durch die Niere oder den Darm ausgeschieden wird, darüber kann ich nichts aussagen. Alle meine Bemühungen, das Cyclamin oder dessen Spaltungsproducte im Harn und Koth mit Cyclamin vergifteter Thiere mit den mir zu Gebote stehenden Mitteln aufzufinden, waren erfolglos.

B. Pharmakologischer Theil.

I. Historisches.

Das Cyclamin gehört zur pharmakologischen Gruppe des Saponins, zu welcher ausser der Quillajasäure und dem Sapotoxin noch das Senegin, das Digitonin und das Parillin oder Smilacin gerechnet werden. Nach Harnack ¹⁾ zeigen diese Substanzen viel Aehnlichkeit in ihrem Verhalten gegen den thierischen Organismus. Am stärksten wirksam erweise sich das Cyclamin, am schwächsten das Parillin. Ihre Wirkung sei theils local, indem sie an der Applicationsstelle Reizung und Entzündung hervorrufen, theils allgemein, indem sie vom Blute aus besonders das Nerven- und Muskelsystem afficiren. Die unverehrte äussere Haut werde durch dieselben kaum beeinflusst; nur wenn sie auf verletzte Hautstellen oder in das Unterhautzellgewebe gebracht werden, dann riefen sie heftige Entzündung hervor. Auf die Schleimhaut sei die Wirkung dieselbe und in Folge dessen komme es zu verschiedenen reflectorischen Bewegungen, wie Niesen, Husten, Erbrechen. Ueber ihr Verhalten im Blute sei noch wenig bekannt: das Cyclamin zerstöre in concentrirter Lösung die Blutkörperchen. In das Blut gebracht, zeigten sie eine Wirkung auf die Herzaction und die Respiration; ebenso auf die Muskeln und schliesslich auch auf die verschiedensten Theile des Nervensystems.

¹⁾ Harnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1883. p. 787.

Speciell auf Cyclamen und Cyclamin bezüglich sind folgende Angaben.

Nach de Luca bedienen sich die Sicilianer und besonders die Calabreser der Wurzelknollen des Alpenveilchens, um Süßwasserfische zu fangen. Sie zerdrücken zu diesem Behufe die Knollen zu einem Teig, welcher in einen starken Sack gefüllt und um die Mittagszeit bei starker Hitze und wolkenlosem Himmel in die Mitte eines Flusses gelegt wird. Ein Mann tritt alsdann den Sack mit den Füßen, so dass sich der herausquellende Saft mit dem Flusswasser mischt und dasselbe schäumend macht. Durch das so vergiftete Wasser werden die Fische betäubt und kommen an die Oberfläche des Wassers, zuerst die kleinen, welche starr erscheinen, während die grossen zunächst noch bewegungsfähig sind und unter heftigen Anstrengungen das Ufer zu erreichen suchen, wo man sie mit Leichtigkeit fängt. Für besondere Fälle bindet man an das Ende eines langen Stockes ein derartiges Säckchen und bringt es in die Felsenspalten unter dem Wasser. Die Fische werden dadurch gezwungen, aus ihren Schlupfwinkeln hervorzukommen und gehen in die ihnen vorher gestellten Netze.

De Luca stellte mit dem frisch ausgepressten Saft folgende Versuche an. Ein Kaninchen, welches 10 g davon in den Magen erhielt, war den Tag über etwas unruhig und verweigerte die Nahrung, wurde bis zum andern Morgen aber wieder ganz gesund und frass ordentlich. Dasselbe Thier erhielt zwei Tage später die doppelte Dose und bekam nur dieselben Erscheinungen.

Das Unwirksambleiben einer so grossen Dose von 20 g steht in Einklang mit der bekannten uralten Erfahrung, dass die Schweine die Alpenveilchenknollen mit Vorliebe fressen und dabei ganz gesund bleiben. Darum heisst das Alpenveilchen auch Saubrot, italienisch pamporcino, spanisch pan de puerco, französisch pain de porc-eau, englisch sowbread, ceylanisch ururu (von uru = Schwein). Ja selbst der uns von Dioscorides¹⁾ aufbewahrte altägyptische Name *ῥέον* bedeutet nach der Uebersetzung von Rossius Schweinekraut²⁾. Ich komme auf dieses Unwirksambleiben des genossenen Saftes weiter unten bei Besprechung der Wirkung des reinen Cyclamins auf den Darm zurück.

Auf Fische dagegen wirkte bei de Luca's Versuchen der Cyclamensaft stark toxisch. 1 ccm tödtete nach einigen Minuten drei kleine Fische, die vorher in einem Gefässe mit 2 l Wasser munter umherschwammen. Ebenso verhielten sich Fische, welche in eine sehr dünne Auflösung von reinem Cyclamin gesetzt wurden. Ganz ähnliche Resultate erhielt C. Schroff an kleinen Schmerlen.

Claude Bernard³⁾ stellte mit dem Cyclamensaft folgende Versuche an. 2 g einem Grünfinken in den Kropf gespritzt tödteten diesen bald; 4 g einem Kaninchen in die Luftröhre gespritzt, tödteten dieses binnen 10 Minuten unter Convulsionen; 1 g einem Grünfinken unter die Haut gespritzt, verursachte Convulsionen, an denen das Thier

¹⁾ Dioscorides Lib. II. cap. 193.

²⁾ Strumpf, System. Handbuch d. Arzneimittellehre. Bd. 2. Berlin 1858. p. 196.

³⁾ Leçons sur les effets des substances toxiques. Paris 1857. p. 304.

nach 20 Minuten starb. Ein Frosch, welcher auf dieselbe Weise 2 g erhielt, starb nach zwei Minuten unter Herzstillstand.

Eugen Pelikan¹⁾, welcher mit reinem, ihm von de Luca geschenktem Cyclamin an Fröschen experimentirte, gelangte zu dem Resultate, dass das Cyclamin zu den reizenden Giften gehöre, indem es in der Mundhöhle, dem Schlunde und Magen immer die Symptome der Entzündung hervorrufe, und in erster Linie weder auf das Herz, noch auf die Muskeln und motorischen Nerven wirke, und dass die von ihm als das constanteste Symptom beobachtete rasch verminderte Stärke und das schnelle gänzliche Verschwinden der Reflexbewegungen als untergeordnete Erscheinungen aufgefasst werden müssten.

C. Schroff²⁾ benutzte zu seinen Versuchen mit Cyclamin ausser Fischen Kaninchen, denen er die Substanz subcutan, in den Magen, in die Luftwege, in den Mastdarm und in die Peritonealhöhle brachte. Auf Grund der dabei erhaltenen Resultate behauptet er, dass das Cyclamin bei unmittelbarer Einwirkung auf die Respirations- und die Darmschleimhaut Entzündung hervorrufe. Ein Einfluss auf das Cerebrospinalsystem finde dabei nicht statt. Im Magen bewirke das Gift keine Entzündung, wohl aber Uebelkeit und Erbrechen. Eine besondere specifische Beziehung zu den einzelnen Organen komme ihm nicht zu, ausser zu den Speicheldrüsen, deren Absonderung auch dann vermehrt werde, wenn das Gift mit denselben in keinen unmittelbaren Contact gelange, woraus auf den Uebergang des Cyclamins in das Blut geschlossen werden müsse. In das Unterhautzellgewebe gebracht, verursache das Cyclamin heftige, in Brand endende Entzündung, welche jedoch keine allgemeinen Vergiftungserscheinungen veranlasse. Ausserdem giebt Schroff an, dass das Cyclamin wie auch der frische Saft zwar einen wesentlichen Theil der Wirkung der Cyclamenknolle besitze, jedoch nicht die ganze Wirkung derselben. Weder Cyclamin, noch der frische Saft der Wurzel vermöchten eine Gastritis zu erzeugen, wohl aber der Genuss der frischen und getrockneten Wurzel und des aus ihr bereiteten alcoholischen Extractes. Es sei also das Cyclamin ein Remedium acre, welches locale Entzündung verursache und habe nicht die geringste Aehnlichkeit mit Curare, welche Cl. Bernard gefunden haben wollte.

Harnack³⁾ vergleicht die muskellähmende Wirkung des Cyclamins mit der des Apomorphins, durch welches nach kleinen Dosen (1—5 mg) eine bedeutende Herabsetzung der Muskelerregbarkeit, nach grösseren Gaben complete Lähmung hervorgerufen werde, ohne jedoch, wie das Coffein es thue, den Muskel starr zu machen.

Die vielleicht wichtigste Arbeit, welche mir leider im Original gar nicht und in einem äusserst kurzen Referate erst nach dem Schluss meiner Versuche zugänglich wurde, stammt von Chirone⁴⁾. In dieser

¹⁾ Beiträge zur gerichtlichen Medicin, Toxikologie und Pharmakodynamik. Würzburg 1858. p. 184.

²⁾ Cyclamin und der Wurzelstock von *Cyclamen europaeum* L. Zeitschr. Wiener Aerzte. 1859. Nr. 21—22

³⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 2. 1874. p. 301.

⁴⁾ Vincenzo Chirone, Ricerche sperimentali sull' azione biologica della cyclamina, eseguite nel laboratorio farmacologico di Napoli. Il Morgagni 1877,

tritt der Autor der in Italien üblichen Anschauung entgegen, das Cyclamin wirke nur local reizend; er beschreibt vielmehr ausführlich die Allgemeinwirkungen desselben. Subcutan injicirt veranlasst es zunächst nur Gangrän und ausgedehnte Ulcerationen, welche jedoch meist unter völliger Genesung des Thieres ausheilen. Eine wirkliche Cyclaminvergiftung komme dabei in den ersten Tagen gar nicht zu Stande. Die Erscheinungen des wirklichen Cyclamismus, der, wie gesagt, erst spät eintritt, sind nach Chirone Stupor, Hyperästhesie, bisweilen zu spontanen Convulsionen gesteigert, Sinken der Temperatur, Schwäche und Beschleunigung der Herzbewegungen, bisweilen Zunahme, in anderen Fällen aber auch Abnahme der Athemfrequenz und Dyspnoë. Der Tod erfolgt unter Steigerung dieser Erscheinungen und rapidem Sinken der Temperatur, häufig nach Auftreten seröser und hämoglobinhaltiger Transsudate. Die Action des Cyclamins träte im Ganzen langsam ein in Folge träger Resorption und dauere 2—4 Tage. Die Allgemeinwirkung des Giftes ist nach Chirone bedingt durch eine specifische Beeinflussung des Blutes, welches in Contact mit Cyclamin sofort dunkel wird und die beiden Streifen des Oxyhämoglobins verliert, während der Streifen des reducirten Hämoglobins erscheint. Mehrere Tage behält übrigens das so veränderte Blut die Fähigkeit, beim Schütteln mit Luft Sauerstoff aufzunehmen, bei; alsdann geht es in Hämatin über, charakterisirt durch drei Streifen im Spectrum. Chirone lässt die Möglichkeit zu, dass das Cyclamin als Ferment aufs Blut wirkt, neigt sich jedoch mehr der Ansicht zu, dass es aus dem Hämoglobin durch directes Eingehen einer Verbindung mit Globulin Hämatin frei macht. Das durch Einwirkung von Cyclamin auf Blut entstehende Präcipitat ähnelt in vielen Stücken dem Cyclamin selbst. Das Hämoglobin fauligen Blutes wird durch Cyclamin leichter zersetzt als das des frischen. Die Reizbarkeit der Nerven und der Muskeln wird durch Cyclamin nicht aufgehoben.

Wie sich aber das Cyclamin, unmittelbar ins Gefäßsystem gebracht, zum Organismus verhalten soll, darüber liegen bis jetzt, falls Chirone seine Injectionen subcutan machte, fast keine Angaben vor. Es findet sich darüber nur eine Mittheilung von Schroff, wo er sagt:

„Um mich noch mehr zu überzeugen, dass die Wirkung des Cyclamins vorzugsweise eine örtliche, auf das Applicationsorgan beschränkte ist, und dass das Cerebrospinalsystem jedenfalls keinen Antheil daran nimmt — es müsste denn das Cyclamin unmittelbar in den Blutstrom übergeführt werden, in welchem Falle, wie ich mich durch einen Versuch überzeugt habe, in etwa 2 Minuten der Tod unter Convulsionen erfolgte, wie dies übrigens nach den mannigfaltigsten selbst indifferenten in das Blut unmittelbar eingebrachten Stoffen so oft der Fall ist — stelltz ich etc. . . .“

Da nun Erfahrungen in Bezug auf die Wirkung des Cyclamins auf den thierischen Organismus nach intravasculärer Application so gut wie gar nicht vorliegen und solche zu besitzen es doch nach Analogie mit den Quillajagiften wünschenswerth sein musste, so nahm

ich den Vorschlag des Prof. Kobert, das Cyclamin in dieser Richtung zu prüfen, mit Freuden an und theile im Folgenden die Ergebnisse meiner Untersuchungen mit. Es kam mir dabei hauptsächlich darauf an, festzustellen, ob das Cyclamin qualitativ gerade so wirkt wie Sapotoxin und Quillajasäure, oder nicht, und ich bin bei diesen meinen Untersuchungen, wie ich gleich im Voraus bemerken will, zu dem Resultate gekommen, dass zwischen der Wirkung des Cyclamins und der Quillajagifte ganz wesentliche Unterschiede bestehen.

II. Wirkung des Cyclamins bei intravenöser Application.

Versuch I.

Hündin von 18 kg. Injection von 0,4 g Cyclamin in eine Hautvene des rechten Fusses. Dauer der Injection 3 Minuten. Während derselben beschleunigtes Athmen. Gegen Ende derselben Dyspnoë und Tod.

Die sofort nach dem Tode ausgeführte Section ergab Folgendes: Herz stillstehend, nicht erregbar; beiderseits mit geronnenem Blute von dunkelviolettrother Farbe gefüllt; rechts die Menge der Coagula doppelt so gross wie links. Endocard beiderseits wie mit einem weissen Flor bedeckt. Die freien Ränder der Atrioventrikularklappen mit einer gelbröthlichen Sulze infiltrirt. Die arteriellen Gefässe des Herzens leer; die Venen bis in die feinsten Verzweigungen prall gefüllt mit geronnener Blutmasse, welche so fest ist, dass bei Entfernung der Coagula aus dem rechten Vorhof zugleich auch der Inhalt der Vena cava inf. im Zusammenhange sich herausziehen lässt. Lungen normal; in den Venen flüssiges Blut; die Arterien leer; den Inhalt der Bronchien bildet gelbröthlich gefärbter Schaum. Milz blutreich, Trabekelzeichnung undeutlich, Malpighische Körperchen gross. Nieren blutreich von gleichmässig dunkelrother Farbe. Blase leer. Magen und Darm noch in Bewegung; von rother Imbibitionsverfärbung. Leber gross, blutreich; in den durchschnittenen Gefässen geronnenes Blut.

Versuch II.

Katze von 1000 g erhält 2 ccm des frischen Saftes von *Cyclamen europaeum* in die rechte Jugularvene. Dauer der Injection 2 Minuten. Während der Injection Tod unter Dyspnoë und Krämpfen.

Die sogleich nach dem Tode ausgeführte Section ergab ganz denselben auffallenden Befund wie in Versuch I.

Versuch III.

Hund von 7900 g. Injection von 0,06 g Cyclamin in eine kleine Vene des rechten Fusses um 11 Uhr 30 Min. Sofort erschwertes Athmen. 12 Uhr 15 Min.: Entleerung eines dunkelviolettroth gefärbten, klaren Harnes. Fibrilläre Zuckungen am ganzen Körper. 2 Uhr: die Herzcontractionen arrhythmisch. Respiration etwas beschleunigt. 4 Uhr 45 Min.: Plötzliches Auftreten hochgradiger Dyspnoë von kurzer Dauer, darauf Tod.

Die sogleich nach dem Tode des Thieres vorgenommene Section ergab: Herz gross; rechts entleeren sich ca. 150 ccm eines dunkelviolettrothen flüssigen Blutes und nur wenige weiche Gerinnsel. Extra corpus gerinnt das Blut sofort; in der linken Herzhälfte ca. 20 ccm eines ebenso beschaffenen Blutes wie rechts; das Endocard beiderseits stark getrübt, fast weiss. In der Substanz der Valv. bicuspidalis in einer Reihe dicht neben einander stehende linsengrosse hämorrhagische Heerde von violettrother Farbe. Die arteriellen Gefässe leer; die Venen bis in die feinsten Verzweigungen mit flüssigem Blute prall gefüllt. Lungen lufthaltig, hellroth; die Venen mit flüssigem Blute gefüllt, Schleimhaut der Bronchien mit gelbröthlichem Schaum bedeckt; Trachea röthlich imbibirt. Milz blutreich; Follikel deutlich, Trabekelzeichnung undeutlich. Nieren gross, blutreich; auf dem Durchschnitt von gleichmässig schwarzrother Farbe; die Grenze zwischen Subst. corticalis und medullaris geschwunden; beide deutlich gestreift. Blase enthält ca. 50 ccm eines dunkelviolettrothen klaren Harnes; Schleimhaut gefaltet, von röthlicher Imbibitionsverfärbung. Magen klein, Schleimhaut stark in Falten gelegt; auf der Höhe der letzteren neben dunkelrother Imbibition Ecchymosen. Das Duodenum und Jejunum contrahirt, mit einer chocoladeähnlichen, schmierigen Masse gefüllt, nach deren Entfernung die Schleimhaut stark aufgelockert, sammtartig, von weissgrauer Farbe erscheint und mit Ecchymosen besetzt ist, die in der Längsrichtung des Darmes in Streifen angeordnet sind. Der Inhalt des Ileums ist heller gefärbt; die Schleimhaut von der eben beschriebenen Beschaffenheit, die Ecchymosirung schwächer. Im Dickdarm geringe Mengen festen Koths; die Schleimhaut ebenfalls aufgelockert, röthlich imbibirt und Ecchymosen im Rectum. Aeusserlich ist der ganze Darm röthlich imbibirt. Leber gross, blutreich; Zeichnung undeutlich.

Versuch IV.

Hündin von 6550 g. Injection von 0,0065 g Cyclamin (1 mg pro kg) in die rechte Jugularvene. Das Thier bleibt danach gesund und bei gutem Appetite. Der Harn zeigt keine Abweichungen vom Normalen.

10 Tage darauf Injection von 0,01 g Cyclamin (1,5 mg pro kg) in eine Vene des rechten Fusses.

7 Stunden nach der Injection Entleerung eines dunkelroth gefärbten Harnes; in demselben sind Eiweiss, Cylinder, Zucker und rothe Blutkörperchen nicht nachzuweisen; der filtrirte Harn zeigt spectroscopisch die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins, welche nach Zusatz von Schwefelammonium in den breiten Streifen des reducirten Hämoglobins übergehen. Ebenso gelingt der Nachweis von Blutfarbstoff vermittelt der Guajactinctur. Bei der Darstellung der Häminkrystalle erhält man mandel- und wetzsteinartige Gebilde. In dem am folgenden Tage gelassenen Harn kein Hämoglobin, nur geringe Mengen Eiweiss. Das Thier ist ruhiger als sonst, frisst jedoch gut. Erbrechen und Kothentleerung nicht beobachtet. Das Thier erholt sich vollständig.

8 Tage darauf Injection von 0,015 g Cyclamin (2,3 mg pro kg) in eine Vene des linken Fusses.

Das Thier liegt danach ruhig, frisst ungern und nur wenig.

Respiration und Puls zeigen nichts von der Norm Abweichendes. 7 Stunden nach der Injection Entleerung eines dunkelroth gefärbten Harnes; derselbe zeigt Hämoglobinreaction, enthält aber kein Eiweiss. An den 3 folgenden Tagen wird hämoglobinhaltiger Harn entleert. Das Thier frisst nichts, zeigt aber grossen Durst; liegt ruhig in seinem Käfige. Aus demselben herausgenommen und auf den Fussboden gesetzt, bewegt es sich mit Unlust und setzt sich gleich nieder. Nur selten erfolgt Entleerung festen Kothes. Am 4. Tage nach der Injection trüber eiweisshaltiger Harn, in welchem Hämoglobin nicht mehr nachweisbar ist. Am 5. Tage nach der Injection liegt das Thier wie todt da, ist stark abgemagert, die Augen tief eingesunken; die Respiration ist etwas beschleunigt und mühsam. Auf den Füßen vermag sich das Thier nicht zu halten und sinkt sofort um; die Bemühungen, sich zu erheben, sind erfolglos. Starker Durst. Das in grossen Mengen genossene Wasser wird bald ausgebrochen. Bis dahin ist kein Erbrechen beobachtet worden. Am 6. Tage nach der Injection früh am Morgen wird das Thier todt gefunden. Leichenstarre stark ausgeprägt. Die Augen tief eingesunken. Zahnfleisch und Lippen cyanotisch.

Section: Herz links wie rechts mit einem derben zusammenhängenden Gerinnsel von schwarzrother Farbe ausgefüllt, rechts ist dieses noch einmal so gross wie links; an den Valv. bicuspidalis und tricuspidalis Zeichen einer frischen Endocarditis; Endocard beiderseits stark getrübt. Arterielle Kranzgefässe leer, die Venen bis in die feinsten Verzweigungen mit geronnenem Blute vollständig ausgefüllt. Lungen blassrosa, die Ränder emphysematös; aus den durchschnittenen Gefässen lassen sich derbe Gerinnsel auspressen; in den Bronchien gelbröthlicher Schaum. Trachea und Kehlkopf frei. Milz dunkelroth; in den Gefässen geronnenes Blut; Zeichnung undeutlich. Niere lässt auf dem Durchschnitt die Grenze zwischen Subst. medullaris und corticalis nicht scharf erkennen; beide Substanzen dunkelroth gefärbt, die letztere gestreift; in den durchschnittenen Gefässen Blutgerinnsel. Blase röthlich tingirt, contrahirt, leer; ihre Schleimhaut stark gefaltet. Magen klein; Schleimhaut verdickt, stark gefaltet, ödematös; die Falten lassen sich nicht ausgleichen; auf der Höhe derselben ausgedehnte Ecchymosen; an verschiedenen Stellen oberflächliche und tiefere Substanzdefecte; die ganze Schleimhaut mit einer schwarzgrünen Sulze bedeckt. Der Darm contrahirt; Schleimhaut desselben ebenfalls verdickt, ödematös, mit einer gelbroten schmierigen Masse belegt. Duodenum und Jejunum stark sugillirt; einzelne oberflächliche und tiefere Substanzdefecte der Schleimhaut vorhanden. Im Ileum und Anfangstheile des Dickdarms weniger ausgedehnte, zerstreute Blutaustritte, welche im unteren Theile des letzteren an Umfang zunehmen. Im Rectum fester Koth. Leber gross, blutreich; Läppchenzeichnung undeutlich; Blutgerinnsel in den Gefässen.

Versuch V.

Hund von 10,7 kg. Injection von 0,065 g Cyclamin in eine kleine Vene des linken Fusses.

Nach der Injection das Thier stiller als vor derselben; mässiger

Appetit. Am Tage darauf Hämoglobinurie. Das Thier geniesst nur geringe Quantitäten Milch, die bald nach der Aufnahme ausgebrochen werden. Durst vorhanden; sonst ruhiges Verhalten.

Am 3. Tage nach der Injection liegt der Hund ruhig in seinem Käfige, frisst nichts, trinkt sehr viel, erbricht im Laufe des Tages mehrmals. Auf den Fussboden gesetzt, lässt er sich nur schwer zum Gehen bewegen; geht er, so schleppt er dabei die Füsse nach und taumelt wie ein Betrunkener.

Am 4. Tage nach der Injection liegt der Hund in seinem Käfige ausgestreckt und bewegt sich auf Anrufen nicht. Die Extremitäten sind steif und lassen nur schwer eine Beugung in den Gelenken zu. Das gebeugte Glied kehrt nur ganz allmählig in die Streckstellung zurück. Mühsames Athmen. Heftige Pulsation im Abdomen. Auf den Fussboden gestellt, vermag das Thier nicht sich aufrecht zu halten; es sinkt um. Hochgradige Dyspnoë. Tod gegen Mittag. Kothentleerung während der ganzen Zeit selten und fest.

Die sofort nach dem Tode des Thieres vorgenommene Section ergab Folgendes: Herz stillstehend, unerregbar, beiderseits mit flüssigem Blute von violettrother Farbe gefüllt; links weniger als rechts. Endocard stark getrübt. An den Valv. bicuspidalis und tricuspidalis Zeichen einer frischen Endocarditis; ebenso auch an den Aortenklappen. Aorta gelb tingirt, leer. Die Venen des Körpers mit flüssigem Blute strotzend gefüllt. Lungen lufthaltig, mit stecknadelkopf- bis erbsengrossen Ecchymosen besetzt; die Lungenränder emphysematös. Bronchien röthlich imbibirt. Lungenvenen mit flüssigem Blute gefüllt; Arterien leer. Milz blutreich; Zeichnung undeutlich. Nieren blutreich, gleichmässig dunkelroth gefärbt; Grenze zwischen Subst. medullaris und corticalis undeutlich, die letztere gestreift. Oesophagus verdickt, ödematös. Magen contrahirt; Schleimhaut in Falten gelegt, dieselben violettroth tingirt; enthält eine schmutzigröthliche Flüssigkeit, mit schwarzem Bodensatz, welcher die Schleimhaut fest anhaftet. Duodenum äusserlich violettroth; enthält eine schmierige Masse, deren oberflächliche Schichten schwärzlich, die der Schleimhaut anliegenden weissgrau erscheinen. Die Schleimhaut selbst stark gequollen, sammetartig, weissgrau; mit oberflächlichen und tiefen Geschwüren besetzt. Die Submucosa in ihrer ganzen Dicke mit blauschwarzer Sulze infiltrirt. Jejunum mit chocoladeähnlicher Masse gefüllt; Schleimhaut ebenfalls gelockert, ödematös; Substanzdefecte; zahlreiche Hämorrhagien und röthliche Imbibitionsverfärbung. Derselbe Befund, nur weniger stark ausgeprägt, im Ileum. Im Dickdarm feste Kothmassen. Schleimhaut gequollen, vereinzelte Ecchymosen. Schleimhaut des Rectums stark gefaltet, mit ausgedehnten Ecchymosen bedeckt; keine Substanzdefecte. Leber gross, blutreich; Zeichnung verwachsen.

Fassen wir die Resultate der angeführten Versuche, welche übrigens keineswegs die einzigen waren, welche angestellt wurden, zusammen, so ergibt sich nachstehendes Resultat.

Gleich nach der Einspritzung mittlerer Gaben (5—6 mg pro kg) von Cyclamin bei Warmblütern, wonach der Tod in 1—2 Mal 24 Stunden

zu erfolgen pflegt, zeigen die Thiere nichts von der Norm Abweichendes, ausser dass sie ruhiger werden, als sie vor der Injection waren.

Das erste Symptom der Vergiftung ist die nach 7—10 Stunden auftretende Hämoglobinurie resp. Methämoglobinurie¹⁾. Der Harn zeigt eine prachtvoll violettrothe Farbe, ist etwas trübe und erinnert, nachdem er filtrirt ist, an Rothwein. Im Harnsediment sind mikroskopisch farblose Blutkörperchen, Epithelien und feinkörniger Detritus nachzuweisen. Rothe Blutkörperchen sind nicht vorhanden. Spectroskopisch zeigt der Harn die für das Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsbänder, welche nach Zusatz von Schwefelammonium in ein breites, nämlich das des reducirten Hämoglobins übergehen. Eiweiss ist im Harn nur wenig vorhanden. Zucker fehlt.

Der Appetit ist meist am zweiten Tage geschwunden, dafür aber hat das Thier grossen Durst. Das Genossene wird sehr sehr bald nach der Aufnahme ausgebrochen.

Erbrechen wurde in allen Fällen beobachtet, nur tritt dasselbe bald früher bald später ein. Das Erbrochene besteht aus schleimigen mit Schaum untermischten Massen von schmutzig-schwarzgrüner Farbe, denen Speisereste, wenn solche vorhanden waren, beigemischt sind.

Durchfälle wurden selten beobachtet und dann meist während eines Brechactes. Die Kothausscheidung ist nicht vermehrt. In einzelnen Fällen wurde überhaupt kein Koth entleert.

Schwäche in den Extremitäten, welche die Thiere zum Stehen und ordentlichen Gehen unfähig macht, tritt sehr deutlich erst vor dem Tode ein. Diese Schwäche wird immer hochgradiger, so dass die Thiere, wenn sie zum Gehen gezwungen werden, umfallen, und alle Bemühungen, sich zu erheben, fruchtlos sind, ein Zustand, welcher dem durch Curare hervorgerufenen in gewisser Beziehung allerdings ähnlich sieht. Gewöhnlich liegen oder sitzen die Thiere in ihren Käfigen ruhig und reagiren beim Anrufen nur durch langsame Bewegungen mit dem Kopfe.

Die Respiration wird gegen das Ende hin beschleunigt und erschwert, während sie zu Anfang normal ist.

Die Herzpulsation wird 2—3 Stunden vor dem Tode sehr arrhythmisch. Es erfolgen meist zwei Schläge hinter einander, darauf eine längere Pause, dann wieder zwei Schläge oder auch nur ein einziger auf einmal.

Der Tod erfolgt unter hochgradiger Dyspnoë; bisweilen treten Krämpfe hinzu. Die Thiere sind stark abgemagert und cyanotisch. Bei Injection kleiner Mengen (2—3 mg pro kg) erfolgt der Tod in 4—6 Tagen unter den genannten Krankheitserscheinungen.

Grosse Mengen (0,02 g pro kg) bewirken den Tod noch während oder gleich nach der Injection unter den Zeichen der Erstickung.

In allen Fällen ist die Leichenstarre stark ausgeprägt und tritt sehr bald nach dem Tode ein; besonders ist dieses letztere der

¹⁾ Es ist mir wohl bekannt, dass nach Hoppe-Seyler gelöstes Hämoglobin beim Durchgang durch die Niere in Methämoglobin umgewandelt und als solches im frischen Harn erscheint. Es gelang mir jedoch nie, im Harn meiner Versuchsthiere, auch wenn derselbe ganz frisch war, das Methämoglobinspectrum nachzuweisen. Es beruht dies wohl darauf, dass im Harn sich das Methämoglobin leicht wieder in Hämoglobin zurückverwandelt.

Fall bei Thieren, welche längere Zeit krank gewesen sind. Bei Vögeln war schon während des Lebens eine gewisse Steifigkeit in den Extremitäten auffallend.

Kommen wir nun zur näheren Betrachtung der Sectionsbefunde, wobei ich von Herrn Dr. Krysinski in liebenswürdigster Weise unterstützt wurde.

Das Herz wird auch in den sofort nach dem Tode zur Section gekommenen Fällen völlig stillstehend und durch Reize nicht erregbar angetroffen; es ist mit Blut gefüllt, welches bald geronnen, bald flüssig ist, rechterseits reichlicher als linkerseits. Makroskopisch nimmt man an demselben Folgendes wahr. Herzmuskel blass. Endocardium stark getrübt. Valv. bicuspidalis an ihrem freien Rande in allen Fällen mit röthlicher Sulze infiltrirt; in einem Falle zahlreiche linsengrosse Hämorrhagien in der Substanz der Klappe (Vers. III). Kranzgefässe zum Theil mit geronnenem, zum Theil mit flüssigem Blute gefüllt. Die grossen Gefässe gelblich tingirt. Mikroskopisch untersucht, erscheint die Muskelsubstanz degenerirt. Die Querstreifung fehlt stellenweise; an deren Statt sind Längsstreifen vorhanden, bestehend aus an einander gelagerten kleinen stark lichtbrechenden Körnchen. Dann aber giebt es sogar Stellen, an denen von Muskelsubstanz nichts mehr zu sehen ist; dieselbe ist in eine klumpige Masse verwandelt, in welcher massenhaft kleine stark lichtbrechende Körnchen sich befinden. Während der mikroskopischen Untersuchung der Musculatur eines frischen, sogleich nach dem Tode zur Section gekommenen Herzens (Vers. I) konnte die Gerinnung des verflüssigten Sarcolemminhaltes gut beobachtet werden.

Die Lunge ist eher blutarm als blutreich zu bezeichnen, meist ecchymosirt, ihr Gewebe lufthaltig. Die Lungenränder emphysematös. Venen mit meist flüssigem Blute gefüllt; Arterien leer. Bronchien enthalten gelbröthlich gefärbten Schaum. Mikroskopisch zeigen die Lungen das Bild einer Bronchopneumonie. Die Bronchien, deren Epithel noch erhalten ist, mit einer feingranulirten Masse ausgefüllt; die Alveolarsepta stark verdickt und durch das unregelmässig aufgelagerte Epithel verbreitert. Auch in den Lumen der Alveolen sind mehr weniger veränderte Epithelien aufzufinden. In einzelnen Fällen sind die Alveolen mit gut erhaltenem Blute angefüllt.

Die Milz erweist sich makroskopisch diffus dunkelroth gefärbt; Zeichnung undeutlich; in den Gefässen bald geronnenes, bald flüssiges Blut. In einem Falle zeigte die Milz unter dem Mikroskop neben einer bedeutenden Ectasie ihrer Gefässe in denselben nussbraune Gerinnsel, welche nicht das ganze Gefäss ausfüllten, sondern in Stücke gebrochen zu sein scheinen. In einem anderen Falle waren die Veränderungen weit tiefer; die ganze der Kapsel anliegende Parenchymzone in der Breite von 210 μ stellte eine braune, homogene, geronnene Masse dar. Die Pulpa war stellenweise gänzlich geschwunden und durch ein feingranulirtes farbloses Gerinnsel ersetzt, in welchem nur hier und da einzelne Zellen liegen. Durch die ganze Milz ziehen sich nach allen Richtungen hin die oben beschriebenen Gerinnsel, welche auf den ersten Blick für zahlreiche und ganz unregelmässig angeordnete Trabekel gehalten werden könnten.

Die Niere vergrössert, auf dem Durchschnitt von gleich-

mässig dunkelrother Farbe; in den Gefässen theils geronnenes, theils flüssiges Blut; Grenze zwischen Subst. medullaris und corticalis undeutlich oder vollständig geschwunden; die letztere gestreift. In allen mikroskopisch untersuchten Fällen zeigen die Nieren einen ausgesprochenen Charakter der parenchymatösen, desquamativen Nephritis, welche in einigen Fällen mit einer Glomerulo-Nephritis combinirt ist. Die Trübung des Epithels der Harncanälchen ist in verschiedenen Fällen eine verschieden hochgradige. In der Mehrzahl der Fälle ist sie so stark, dass weder die Zellgrenzen noch die Zellkerne mehr unterscheidbar sind. Das in den Harncanälchen liegende Epithel und die dieselben ausfüllende Masse ist granulirt; die in dieser Masse liegenden Kerne, wenngleich gut färbbar, nicht begrenzt. In einem Falle (Vers. V) waren die gewundenen Harncanälchen fast durchweg mit einer grobkörnigen, nussbraunen, stark lichtbrechenden Masse ausgefüllt, welche sich auch bei der schwächsten Vergrößerung von dem übrigen Parenchym deutlich abhob, indem eine gelbe Schlingelung in dem blassen Parenchym sichtbar war. Die Hauptveränderung jedoch in allen untersuchten Fällen besteht in der Einlagerung einer hyalinähnlichen, wohl aus Methämoglobin bestehenden nussbraunen Masse in die geraden Harncanälchen und in die aufsteigenden Aeste der Henle'schen Schleifen, ein Befund, welcher besonders deutlich ausgeprägt war im Vers. IV. Die Veränderungen in der Kapsel der Glomeruli sind viel weniger ausgesprochen und bestehen in der Ansammlung eines gerinnbaren Exsudates, welches der Kapselwand anhaftet. Das interstitielle Bindegewebe ist sehr spärlich, scheint fast geschwunden zu sein und die Harncanälchen vielleicht daher etwas von einander entfernt. Die Gefässe sind strotzend mit Blut gefüllt und die Blutkörperchen in denselben unverändert. Man hätte von vornherein erwarten können, dass die Cyclamin-Niere der Kalichloricum-Niere ¹⁾ sehr ähnlich sein würde. Die genauere mikroskopische Untersuchung hat jedoch, wie Obiges zeigt, nicht unwesentliche Differenzen ergeben.

Die Blase stark contrahirt; in ihrer ganzen Dicke röthlich tingirt; leer oder mit roth gefärbtem Harn gefüllt; die Schleimhaut blass und stark getrübt.

Mikroskopisch zeigen die Muskelbündel der Blase im Ganzen eine normale Anordnung. Die einzelnen Fibrillen scheinen mehr oder weniger coagulirt, so dass sie sich nur schwer von einander unterscheiden lassen. Diese Veränderung scheint gegen das Collum hin bedeutend zuzunehmen. Während am Scheitel einzelne Fibrillen noch deutlich Kerne und Begrenzung zeigen, sind diese in tieferen Partien nicht mehr zu sehen. Die Gefässe mit Blut gefüllt. Die Schleimhaut ist stellenweise ganz abgehoben und zeigt eine starke Infiltration und Coagulation der Epithelien.

Der Magen contrahirt; die Schleimhaut stark gefaltet, röthlich imbibirt und mit missfarbigem Schleim reichlich bedeckt; auf der Höhe der Falten Hämorrhagien.

Der Darm zeigt in seinen einzelnen Abschnitten verschieden

¹⁾ Virchow's Archiv, Bd. 77, p. 455 und Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 22, 1886 und Bd. 23, 1887.

hochgradige Veränderungen. Ueberall ist er contrahirt und röthlich imbibirt; die Wandung stark verdickt; die Schleimhaut gequollen, sammetartig. Während im Ileum und in dem oberen Abschnitt des Dickdarms zu der erwähnten Beschaffenheit noch eine spärliche Ecchymosirung hinzutritt, sind die Veränderungen im Duodenum, Jejunum und Rectum viel hochgradiger. Die Schleimhaut mit einer grauweissen schmierigen Masse belegt, mit oberflächlichen und tiefen Geschwüren besetzt; ferner finden sich diffuse Hämorrhagien, die meist auf der Höhe der Falten sitzend, bandartig in der Längsrichtung des Darmes angeordnet sind. Den Inhalt des Dünndarms bildet eine chocoladeähnliche schmierige Masse, welche gegen das Ileum hin gelbgrün gefärbt ist; im Rectum befindet sich meist fester Koth. Die Mesenterialgefässe stark gefüllt. Bei der mikroskopischen Untersuchung erweist sich die der Schleimhaut anhaftende Schmiere als eine coagulierte Masse, welche an einigen Stellen an die Stelle der Zotten und der Lieberkühn'schen Krypten getreten ist; an anderen Stellen sind die Zotten ziemlich frei. In der Muscularis dieser Theile sind die Veränderungen weniger ausgesprochen als bei der Blase. Die Submucosa zeigt eine deutliche Quellung und nussbraune Färbung.

Die vergrösserte, dunkelroth gefärbte und blutreiche Leber zeigt mikroskopisch im Wesentlichen das Bild einer acuten parenchymatösen Hepatitis. Die Leberzellen sind stark getrübt, zusammengedrängt; die Leberbalken weit aus einander stehend. Die Capillaren erscheinen unverändert; die portalen und die meisten Centralvenen sind mit geronnenem Blute ausgefüllt. Die Gallengänge zeigen im Wesentlichen keine Veränderung. — In einem der Fälle (Vers. IV) sieht man in den grösseren Zweigen der Pfortader in geronnenes Blut eingelagert nussbraune hyalinähnliche, verschieden lange, etwa 33 μ breite, stäbchenartige Gebilde, welche Bruchstücke eines grösseren Stabes zu sein scheinen und den in der Niere beschriebenen Gerinnseln sehr ähnlich sehen.

Die Gefässe des Körpers, und zwar die grossen arteriellen leer; die Innenhaut gelblich tingirt; die kleinen enthalten bisweilen geronnenes Blut. Mikroskopisch ist vom Endothel nichts zu sehen. In den mit einer $\frac{1}{2}$ %igen Lapislösung ausgespritzten und auf die gewöhnliche Weise behandelten Gefässen sieht man, dass die Silberkörnchen recht weit in die Intima eingedrungen und selbst bis in die elastische Membran derselben abgelagert sind. In der Art. femoralis einer Katze, die theils mit wohlerhaltenem Blute, theils mit geronnener feingranulirter Masse gefüllt war, konnte man ebenfalls die oben beschriebenen nussbraunen, hyalinähnlichen Stäbe deutlich wahrnehmen.

Die Venen strotzend mit Blut gefüllt, welches in vielen Fällen zu festen Coagulis geronnen in toto aus dem Gefäss gezogen werden kann; in anderen Fällen findet sich neben derben Gerinnseln auch flüssiges Blut, welches sogleich ausserhalb des Gefässes gerinnt. Das aus den Coagulis ausgepresste Serum ist violettroth gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung des Blutes zeigt, je nachdem in wie kurzer Zeit der Tod erfolgt ist, bald eine grössere, bald eine geringere Zerstörung der Blutkörperchen. Die rothen Blutkörperchen sind entweder gequollen, blassgrün gefärbt, oder sie stellen

kaum wahrnehmbare farblose Scheiben dar; diesen Zuständen entsprechend findet sich auch das Serum mehr weniger gelb gefärbt. Falls die rothen Blutkörperchen nur gequollen sind, machen sie den Eindruck von Kugeln. Dies konnte ich am Säugethierblut sehr oft wahrnehmen. An Froschblut konnte ich dieses Stadium der Veränderung auch wahrnehmen; jedoch dauert es hier immer nur kurze Zeit. Die farblosen Blutkörperchen sind theils stark granulirt mit deutlich sichtbarem Kern, theils in die einzelnen Elemente aufgelöst.

Die Musculatur des Rumpfes und der Extremitäten in vielen Fällen blassröthlich, getrübt; in anderen Fällen ganz normal. Bei der Untersuchung eines noch zu besprechenden Falles (Vers. VII) waren die Veränderungen sehr ausgeprägt. Man sieht dann bei mikroskopischer Untersuchung vollständig geschwundene Querstreifung der Muskelsubstanz; daneben auch solche Partien, wo dieselbe kaum angedeutet erscheint oder auch anscheinend ganz normal ist. Jedoch ist die Veränderung in der feineren Structur der Muskelsubstanz des Rumpfes und der Extremitäten stets geringer als die des Herzens.

Der makro- und mikroskopische Befund in den Organen und Geweben der nach intravenöser Cyclaminapplication verstorbenen Thiere ergiebt demnach, dass ausser einer hochgradigen Entzündung der beschriebenen Organe überall Veränderungen anzutreffen sind, welche auf Blutzersetzung, d. h. Trennung des Hämoglobins von den grösstentheils zerfallenen rothen Blutkörperchen und auf Gerinnung des Blutes und des Myosins der quergestreiften wie der glatten Musculatur *intra vitam* zu beziehen sind.

Was die ausgebreiteten Entzündungen betrifft, so werden dieselben in diesen Fällen wohl kaum Todesursache gewesen sein, zumal bei den oben angeführten Erscheinungen; es muss dieselbe vielmehr in den drei Momenten: der Blutzersetzung, der Blut- und Muskelgerinnung zu suchen sein.

Die ausnahmslos beobachteten Veränderungen des Blutes machten es wünschenswerth, darüber besondere Versuche anzustellen, welche besprochen werden sollen, sobald wir die Versuche mit Application in den Darmcanal und unter die Haut erledigt haben werden.

Es bedarf wohl kaum der besonderen Erwähnung, dass sowohl die Symptome *in vita* als der Befund nach dem Tode die Vergiftung durch Quillajasäure, Sapotoxin und Senegin einerseits und die durch Cyclamin andererseits scharf unterscheiden.

III. Wirkung des Cyclamins bei Application in den Intestinaltractus.

1. Versuche mit stomachaler Application.

Versuch VI.

Ein Hund von 8500 g erhält durch die Schlundsonde 0,04 g Cyclamin in den Magen. Es erfolgt darauf kein Erbrechen, der Hund bleibt munter, frisst gut. Auch Durchfall tritt nicht ein.

Am andern Tage wird dem Hunde auf dieselbe Weise 0,06 g

Cyclamin beigebracht. Nach 5 Minuten einmaliges Erbrechen. Danach ist der Hund munter, bellt; frisst von den vorgelegten Speisen. Kein Erbrechen mehr. Durchfall nicht vorhanden.

Einige Tage darauf erhält derselbe Hund vermittelt der Magensonde 5 Mal im Laufe des Tages je 0,02 g Cyclamin. Erbrechen erfolgt nicht. Bei der letzten Verabreichung geräth ein Theil der Cyclaminlösung in die Luftwege. Bald darauf heftige Hustenanfälle. Grosse Prostration. In den folgenden Tagen heftige Hustenanfälle mit Expectoration von röthlich gefärbten zähschleimigen Sputa. In 8 Tagen ist jedoch der Hund wieder vollständig gesund.

Es wird ihm nun 5 Mal des Tages je 0,04 g Cyclamin in den Magen applicirt. Nach der 4. und 5. Gabe erfolgt Erbrechen.

Am folgenden Morgen der Hund ganz munter. Wiederholung des Versuches vom vorhergehenden Tage mit demselben Erfolg. Dabei frisst das Thier sofort nach dem Erbrechen. Der Harn normal. Durchfälle nicht vorhanden.

Die am nächstfolgenden Tage vorgenommene 9malige Verabreichung von 0,02 g Cyclamin jede halbe Stunde ist von keinen Erscheinungen begleitet und das Thier nach derselben vollständig gesund.

Auch die Dosis von 0,03 g Cyclamin 8 Mal im Laufe des Tages gegeben, ruft absolut keine Veränderung in dem Befinden des Hundes hervor.

In den nun darauffolgenden Tagen wird dem Hunde in gesteigerter Dosis 0,2 g, 0,4 g und 0,8 g Cyclamin auf einmal in den Magen gebracht. Jedes Mal trat einige Minuten nach der Application mehrmaliges heftiges Erbrechen ein. Der Hund wurde darauf etwas ruhiger, jedoch nach einer halben Stunde frass er von den ihm vorgelegten Speisen und war ebenso munter wie zuvor. Alteration in der Harn- und Kothabsonderung trat nicht ein.

Versuch VII.

Taube von 130 g zeigte nach Gaben von je 0,01 g Cyclamin in Pillen, 10 Mal und 15 Mal des Tages gereicht, keine Vergiftungserscheinungen. Dieselbe Taube erhält einige Tage später um 9 Uhr 45 Min. 0,2 g Cyclamin in Lösung mit der Pipette durch die Mundhöhle in den Kropf. 11 Uhr: Sie sitzt ruhig; frisst nichts. Auf den Tisch gesetzt verliert sie leicht das Gleichgewicht und stützt sich mit dem Schwanze. 12 Uhr: Sie liegt auf dem Bauche und vermag nicht mehr aufrecht zu stehen. Auf den Rücken gelegt, bleibt sie auf demselben ruhig liegen; die Bemühungen, sich umzudrehen, sind fruchtlos. Mit dem Kopfe werden normale Bewegungen ausgeführt. Die Extremitäten an den Leib angezogen. Werden dieselben gestreckt, so gehen sie nur ganz allmählig in die Flexionsstellung zurück. Respiration mühsam und beschleunigt. 12 Uhr 10 Min.: Hochgradige Dyspnoë und Krämpfe. 12 Uhr 13 Min.: Tod.

Die sogleich nach dem Tode ausgeführte Section ergab Folgendes. Herz stillstehend, nicht erregbar; der linke Ventrikel contrahirt, nur wenig flüssiges Blut in demselben. Der rechte Ventrikel sowie der rechte Vorhof und die grossen Venen strotzend mit dickflüssigem Blute, welches ausserhalb der Blutgefässe sofort gerinnt, gefüllt. Endocard stark getrübt. Valv. bicuspidalis mit röthlicher Sulze

infiltrirt. An den Lungen keine Abweichung von der Norm. Oesophagus röthlich imbibirt, mit Ecchymosen besetzt. Der Kropf stark gefaltet, ecchymosirt; grauweiss verfärbt. Darm zeigt äusserlich röthliche Imbibitionsverfärbung und starke Füllung der Mesenterialgefässe. Den Inhalt bildet eine flüssige, zum Theil breiige gelbgrünliche Masse. Die Schleimhaut aufgelockert, verdickt, durchweg mit Ecchymosen besetzt; besonders stark sind dieselben im Duodenum und Jejunum und im Dickdarm, schwächer im Ileum. Leichenstarre schon während der Section stark ausgeprägt.

Versuch VIII.

Nachdem eine Nebelkrähe von 150 g, welcher mit der Pipette durch die Mundhöhle 0,1 g Cyclamin in Lösung beigebracht worden war, keine Vergiftungserscheinungen dargeboten hatte, wurde ihr am folgenden Morgen 9 Uhr 40 Min. 0,2 g Cyclamin auf die erwähnte Weise in den Kropf applicirt. 12 Uhr: Tod unter denselben Erscheinungen wie im Vers. VII.

Auch die sofort nach dem Tode ausgeführte Section ergab keine Abweichung von dem Befunde des Vers. VII.

Auf p. 108 wurde erwähnt, dass Schweine ungestraft Cyclamenknollen fressen können, sowie, dass auch Kaninchen relativ grosse Dosen des frisch ausgepressten Saftes gut vertragen.

Aus dem Vers. VI geht hervor, dass das Cyclamin in kleinen, selbst häufig wiederholten Dosen in den Magen von Hunden applicirt, keine nennenswerthen Störungen im Wohlbefinden des Hundes hervorruft. Der Hund frisst von den ihm vorgelegten Speisen; ist munter wie zuvor; in der Koth- und Harnabsonderung keine Abnormitäten. Grössere Gaben, 1 Mal gereicht, sind ebenso wirkungslos, während dieselben in halbstündigen Pausen, mehrmals applicirt, Erbrechen bewirken, ohne nachfolgende Verdauungsstörung. Grosse Dosen bewirken auch nach einmaliger Verabreichung Erbrechen, jedoch ist auch hierauf von einer üblen Nachwirkung nichts zu bemerken.

Gaben, welche bei Hunden sofortiges Erbrechen hervorrufen, sind bei Vögeln (Huhn, Taube, Dohle) vollständig wirkungslos. Werden dieselben aber noch gesteigert, so tritt, wie aus den Vers. VII und VIII ersichtlich ist, der Tod in einigen Stunden unter den für Hunde bereits besprochenen Vergiftungserscheinungen ein, nur fehlt das Erbrechen.

Hieraus folgt, dass das Cyclamin in kleinen Mengen vom Verdauungstractus ohne Schaden ertragen wird; das Mittel scheint dann wie ein Gewürz die Magendarmschleimhaut schwach zu reizen. Grosse Mengen werden entweder ausgebrochen, ohne den Organismus weiter zu schädigen; oder aber sie werden nicht ausgebrochen und führen dann in Folge des theilweisen Ueberganges des Cyclamins ins Blut die bekannten Vergiftungserscheinungen und den Tod herbei.

Das eben Gesagte bezieht sich jedoch nur auf Thiere mit intactem Verdauungstractus. Wie es sich verhält bei Thieren, welche lädirte Magendarmschleimhaut haben, darüber habe ich keine Erfahrung, muss aber vermuthen, dass verletzte Stellen der Magendarm-

schleimhaut einen directen Uebergang des Cyclamins ins Blut möglich machen können.

Jedenfalls ähnelt das Cyclamin in seiner Wirkung vom Magen aus dem Sapotoxin und Senegin.

2. Versuche mit Application in den Mastdarm.

Schroff hat einem Kaninchen 10,2 g Cyclamin durch den After in den Mastdarm injicirt und sah darnach Entleerung reichlicher Excremente erfolgen. Er tödtete das Thier 24 Stunden nach der Injection und fand die durch Cyclamin unmittelbar beeinflusste Partie des Mastdarms entzündet und ecchymosirt, während die weiter nach oben liegenden Theile mit festem Koth gefüllt waren und normalen Befund zeigten.

Versuch IX.

Ich injicirte einem Hunde von 8500 g 0,2 g Cyclamin in den Mastdarm. Nach 2 Minuten entleerte derselbe die injicirte Menge nebst einer Quantität dicklichen Koths. Nach einer halben Stunde wurde ihm dieselbe Quantität zum zweiten Male beigebracht: nach 10 Minuten entleerte der Hund abermals die in den Mastdarm eingespritzte Cyclaminlösung nebst einer beträchtlichen Menge Koth. Das Thier wurde weiter beobachtet; die später erfolgten Ausleerungen blieben jedoch durchaus normal und der Hund vollständig gesund.

Das Cyclamin besitzt also, wenn es in grösserer Menge in den Mastdarm applicirt wird, eine local reizende Wirkung, wodurch die unmittelbar gereizte Darmpartie ihres Inhalts sich entledigt. Gelangt es dagegen vom Magen aus in den Darm (Vers. VI), so findet dabei keine Alteration in der Kothausscheidung statt, vielleicht weil es dann schon durch die Fermente des Darmcanals zerlegt oder sonstwie unwirksam gemacht worden ist.

IV. Wirkung des Cyclamins bei subcutaner Application.

Versuch X.

Taube von 150 g. Injection mit der Pravaz'schen Spritze subcutan an der Brust an 3 Stellen von im Ganzen 0,06 g Cyclamin.

Am folgenden Tage die Injectionsstelle grünlich verfärbt, von einer rothen entzündeten Zone umgeben, bei Berührung schmerzhaft. Die Taube zeigt keine Vergiftungserscheinungen. Nach 5 Tagen an der Injectionsstelle Bildung von festen grünlichen Borken, die von Granulationsgewebe eingefasst sind.

Nach 14 Tagen lassen sich die Borken leicht entfernen und es hinterbleibt eine rothe rinnenartige Vertiefung.

Während dieser ganzen Zeit verhielt sich das Thier wie ein gesundes.

Wie dieser eine Versuch an der Taube, so verliefen auch andere an anderen Thierarten, deren Anführung ich wohl unterlassen kann.

Wird also Cyclamin in das Unterhautzellgewebe beliebiger Thiere gebracht, so bedingt es an der injicirten Stelle heftige Entzündungserscheinungen. Die injicirte Stelle ist äusserst schmerzhaft bei Berührung und die Umgebung derselben ist geröthet. Nach einigen Tagen tritt bei Thieren mit derber Oberhaut, wie bei Hunden, die Bildung von Abscessen auf, welche die Haut in grossem Umkreise unterminiren. Sind dieselben nicht zu ausgedehnt, so erfolgt nach regelrechter Behandlung derselben Heilung. Eine Cyclaminwirkung auf den Gesamtorganismus ist hierbei nicht zu constatiren. Bei Thieren mit zarter Oberhaut, wie bei den Vögeln, beobachtet man einige Tage nach der Injection an der Applicationsstelle die Bildung von missfarbigen derben Borken, die vom reichlichen Granulationsgewebe eingefasst sind. Dieselben lassen sich nach Ausheilung entfernen mit Hinterlassung einer dem Umfange der Borke entsprechenden Vertiefung im Gewebe. Auch bei diesen Thieren konnten dabei eine Aufnahme des Giftes ins Blut und daraus resultirende Allgemeinerscheinungen nicht wahrgenommen werden.

V. Wirkung des Cyclamins auf das Blut.

1. Wirkung auf defibrinirtes Blut.

Fügt man in ein Reagensglas zu etwa 5 ccm defibrinirtem Blut 0,02 g Cyclamin und lässt durch vorsichtiges Schütteln beide gut mit einander sich mischen, so tritt eine Veränderung des Blutes ein, indem das Hämoglobin die rothen Blutkörperchen verlässt, im Blutserum sich löst und die entfärbten Stromata sich zu Boden senken.

Solches Blut erscheint in auffallendem Lichte kohlschwarz, im durchfallenden Lichte — in dünner Schicht oder mit 0,75%iger Kochsalzlösung verdünnt — prachtvoll dunkelroth mit einem Stich ins Violette. Dasselbe besitzt eine syrupöse, dickflüssige Beschaffenheit, ist stark klebrig und geht schnell in Fäulniss über unter Pilzbildung auf seiner Oberfläche. Auf eine Glasplatte gegossen und eingetrocknet ist das Cyclaminblut durchscheinend, lackfarben, himbeerroth und lässt sich nach dem Eintrocknen schwer durch Schaben vom Glase entfernen; zugleich bleibt auf dem Glase eine weisse Masse zurück. Das normale oder das mit Quillajasäure versetzte Blut färbt sich bald dunkler und lässt sich leicht von der Glasplatte wieder entfernen, ohne irgend etwas zurückzulassen. Spectroskopisch untersucht, zeigt das Cyclaminblut die zwei für Oxyhämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen, welche nach Zusatz von reducirenden Substanzen zu einem breiten verschmelzen, welcher dem des reducirten Hämoglobins entspricht. Das Blut wird hiernach durch Cyclamin ebenso wie durch Gefrieren und Wiederaufthauenlassen oder durch Schütteln mit Aether oder durch Zusatz von Sapotoxin oder Senegin lackfarben gemacht.

Wie gross die zerstörende Kraft des Cyclamins auf die rothen Blutkörperchen ist, möge folgender Versuch mit Rinderblut zeigen.

Versuch XI.

Es wurde in je ein Reagensglas zu 18 ccm einer 0,75%igen Kochsalzlösung 1 ccm Blut und 1 ccm einer Cyclaminlösung von verschiedener Concentration zugesetzt, alles gut durchgemischt und ruhig stehen gelassen. Daneben wurde ein Glas mit 19 ccm der Kochsalzlösung und 1 ccm Blut ohne Cyclamin zur Controlle hingestellt.

Nr. des Glases.		Absolute Menge des Cyclamins in Grammen.	Verhältniss des Giftes zur Lösung.	Zeitdauer bis zur völligen Auflösung.
I	enthielt	0,0200	1 : 1000	sofort.
II	"	0,0100	1 : 2000	"
III	"	0,0050	1 : 4000	"
IV	"	0,0025	1 : 8000	"
V	"	0,0020	1 : 10000	"
VI	"	0,0010	1 : 20000	nach einigen Minuten.
VII	"	0,0005	1 : 40000	
VIII	"	0,00025	1 : 80000	nach 15 Min.
IX	"	0,00020	1 : 100000	nach 30 Min.
X	"	0,00010	1 : 200000	überhaupt keine völlige Lösung.
XI	"	0,00007	1 : 285714	

Im Glase X hatten sich nach 12stündigem Stehen die noch gefärbten Blutkörperchen zu Boden gesenkt und das darüber befindliche Serum war nicht wie im Controllglase gelb, sondern stark roth gefärbt. Es hatte also eine Auflösung stattgefunden, aber nur eine partielle. Bei noch weiterer Verdünnung nimmt die Färbung des Serums immer mehr ab, und bei 0,00007 g Cyclamin zu 20,0 Blutkochsalzlösung ist eine nur eben noch wahrnehmbare Färbung des Serums zu constatiren.

Demnach tritt eine vollständige Auslaugung der Blutkörperchen durch Cyclamin ein bei einer Verdünnung von 1:100000, während dieselbe zwar unvollständig bleibt, aber doch noch nachweisbar ist, indem wenigstens ein Theil des Hämoglobins frei wird, bei einer Verdünnung von 1:285714.

Nach 12stündigem Stehen hat sich in den Gläsern I—IX ein hellgefärbter Bodensatz gebildet, aus entfärbten Stromata bestehend. Die Menge der abgesetzten Stromata war in den ersten neun Proben schliesslich eine gleich grosse. Dies ist, wie wir bei der Wirkung auf undefibrirtes Blut noch näher erörtern werden, principiell wichtig.

Ebenso auflösend auf die rothen Blutkörperchen wie Cyclamin wirkt die obengenannte Quillajasäure, nur etwas schwächer. Wird im obigen Versuch anstatt Cyclamin Quillajasäure als Natronsalz zur Blutkochsalzlösung zugesetzt, so ist im I. Glase die Auflösung wenn nicht sofort vollständig, so doch nach einigen Minuten. Im II. Glase ist die Blutprobe erst nach einer halben Stunde vollständig klar gelöst. Pachorukow ¹⁾ fand bei derselben Concentration eine völlige Auflösung sogar erst nach 49 Minuten. Zur Erklärung dieser Differenz der Angaben merke man sich, dass die Temperatur des Zimmers auf die Schnellig-

¹⁾ cf. p. 15 dieses Buches.

keit der Auflösung von Einfluss ist. Im III. und IV. Glase ist anfangs von einer Auflösung nichts wahrzunehmen, indessen wird sie nach mehreren Stunden doch noch vollständig. In den übrigen Gläsern setzen sich die Blutkörperchen, wie im Controllglase, zu Boden, ohne vollständig gelöst zu werden; das darüber befindliche Serum ist aber noch bei 0,0002 g Quillajasäure zu 20,0 Blutkochsalzlösung gefärbt. Die durch die Quillajasäure bewirkte Trennung des Farbstoffs von den rothen Blutkörperchen geht demnach in Uebereinstimmung mit der Angabe Kobert's¹⁾ noch bei einer Verdünnung von 1:100000 vor sich.

Aether löst die angegebene Blutmischung vollkommen erst auf Zusatz von 2 ccm zu 20 oder 1,5 g zu 20, d. h. bei einer 7500 Mal stärkeren Concentration als Cyclamin mit klarer hellrother Farbe, während der Zusatz geringerer Mengen eine hellrothe, undurchsichtige, einen dunklen Bodensatz bildende Flüssigkeit liefert.

Auffallend ist, dass die eben erwähnten Substanzen bei ihrer Einwirkung aufs Blut die Farbe des Blutfarbstoffs verschieden nüanciren: durch Cyclamin wird die Farbe dunkelrothviolett; durch die Quillajasäure orange; durch Aether hellroth.

Wie bereits angedeutet, lassen sich bei mikroskopischer Untersuchung des Blutes der an Cyclaminvergiftung verstorbenen Thiere verschiedene Grade der Zerstörung der rothen Blutkörperchen constatiren. Um den Vorgang der Zerstörung in allen seinen Stadien beobachten zu können, verfuhr ich nach folgender, auch von Pachorukow und Atlass benutzten, aber von mir zuerst angewandten Methode.

Von einem lebenden Frosche wurde etwas Blut direct in einer 0,75%igen Kochsalzlösung aufgefangen und ein Tropfen hiervon auf den Objectträger gebracht, welcher durch einen schmalen Streifen Filtrirpapier der Quere nach in zwei Hälften getheilt war, so dass der Bluttropfen dem Streifen dicht anlag. Wurde nun das Deckgläschen so aufgelegt, dass der Streifen auch dieses in zwei Hälften theilte, und darauf dasselbe mit Wachs an den Objectträger befestigt, so hatte man jetzt im Gesichtsfelde den Papierstreifen und auf der einen Seite desselben die unveränderten Blutkörperchen. Liess man jetzt von der anderen Seite unter das Deckgläschen einen Tropfen einer Cyclaminlösung zufließen, so mischte sie sich mit Blut nur ganz allmählig, da sie ja durch den Papierstreifen von demselben getrennt war, und es liess sich auf diese Weise bequem die Veränderung der rothen und weissen Blutkörperchen beobachten.

Der erste Grad der dabei wahrgenommenen Veränderung der rothen Blutkörperchen besteht in der Quellung zur Kugelform. Darauf nehmen sie die Gestalt einer kreisrunden Scheibe an, werden farblos, oft so, dass die schärfer hervorgetretenen Kerne von einem kaum sichtbaren Hofe umgeben erscheinen. Die Kerne verlassen ihre centrale Stellung und bewegen sich gegen die Peripherie des farblosen Stromas oder verlassen dasselbe auch vollständig.

Die farblosen Blutkörperchen sind anfangs stark granulirt; darauf wird der Kern deutlich sichtbar und schliesslich zerfällt das

¹⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23. 1887. p. 259.

Körperchen molecular. Nach längerer Einwirkung des Cyclamins sieht man im gelbgrünen Felde eine Menge Kerne und Körnchenhaufen; und bei genauerem Durchforschen des Gesichtsfeldes die als kaum wahrnehmbare Ringe erscheinenden Stromata der rothen Blutkörperchen.

Was die Darstellung der Teichmann'schen Krystalle aus mit Cyclamin versetztem Blute betrifft, so erhielt ich in fast allen Fällen, wenn sie sowohl in der Wärme als auch in der Kälte dargestellt wurden, mandel- oder wetzsteinförmige Gebilde, welche ausserordentliche Neigung zur Splitterung zeigten. Schöne grosse langgestreckte sechseckige Tafeln erhielt ich bisweilen beim Erwärmen. Gut ausgebildete rhombische Tafeln waren selten zu beobachten; meist waren auch diese stark gesplittert oder zeigten eine Anordnung in Garben.

Hiernach bin ich geneigt, anzunehmen, dass das Cyclamin in irgend einer noch unbekannten Weise das Hämoglobin modificirt oder gar chemisch umändert.

2. Wirkung auf nicht defibrinirtes Blut.

Die Beschaffenheit des Blutes in den Leichen der an Cyclamin verstorbenen Thiere, welches theils bereits geronnen war, theils ausserhalb der Gefässe sofort gerann, erregte den Verdacht, es müsse das Cyclamin eine die Gerinnung befördernde Eigenschaft besitzen.

Versuch XII.

Ich stellte Gerinnungsversuche an, indem ich natives Blut von verschiedenen Thieren aus der Carotis durch ein knieförmig gebogenes Glasrohr in Glasgefässe bis zu einer vorher angebrachten Marke fliessen liess. Die meisten Gefässe enthielten je 1 ccm einer verschieden starken Cyclamin-, Coffein- oder Quillajasäurelösung, ein letztes endlich war leer. In jedes Gefäss wurden nun 5 resp. 10 ccm Blut gebracht.

Nr. der Versuchsreihe.	Angewandte Substanz.	Thier-species.	Menge des angewandten Blutes.	Dauer bis zur vollständigen Gerinnung in Minuten.						
				Bei normalem Blute.	Bei Blut mit Zusatz nachfolgender Substanzmengen.					
					α 0,02 g	β 0,01 g	γ 5 mg	δ 2,5 mg	ε 1 mg	ζ 0,5 mg
1	Cyclamin	Schaf	10 ccm	13	16	8	4	4	—	—
2	Cyclamin	Schaf	10 "	18	24	9	4,5	4	2,5	2
3	Cyclamin	Pferd	5 "	45	120	93	22	17	13	10
4	Cyclamin	Hund	5 "	10	—	25	25	9	3	3
5	Coffein	Pferd	5 "	13	—	—	7	6	6	—
6	Quillajasäure	Pferd	5 "	7	—	7	7	7	—	—

Das Resultat dieser Gerinnungsversuche, welches in beistehender Tabelle zusammengestellt ist, berechtigt zu dem Schlusse, dass das Cyclamin, in geringer Quantität dem Blute zugesetzt, eine enorme, die Gerinnung befördernde Eigenschaft besitzt, während grössere Mengen die Gerinnung verzögern.

Während nach längerem Stehen in den Gefässen α , β , γ das Gerinnsel den Wänden des Glases dicht anlag, schied sich in den Gefässen δ , ε , ζ neben dem geschrumpften Blutkuchen noch reichlich dunkelroth gefärbtes Serum aus.

Die bei den Versuchsreihen 5 und 6 gewonnenen Resultate mit Coffein und Quillajasäure zeigen, dass Coffein, wie Cyclamin, auf das Blut gerinnungsbefördernd wirkt, Quillajasäure dagegen ohne Einfluss ist.

Aehnliche Versuche wie mit Blut, habe ich auch mit frisch dargestelltem Myosin aus Froschmuskeln ausgeführt und glaube aus denselben, obwohl sie nicht zahlreich sind, schliessen zu dürfen, dass kleine Dosen Cyclamin die Gerinnung des Myosins begünstigen, grosse sie verlangsamen, dass mithin eine bemerkenswerthe Uebereinstimmung in der Einwirkung des Cyclamins auf die Blut- und Myosingerinnung besteht.

Für das Coffein ist dieselbe Wirkung auf den Froschmuskel zuerst von Schmiedeberg¹⁾ angegeben, durch Klemptner's²⁾ Untersuchungen bestätigt und von Kügler³⁾ auch am Säugethiermuskel nachgewiesen worden. Von Cyclamin behauptet Schmiedeberg, dass dasselbe die Erregbarkeit des Muskels vernichte, ohne ihn starr zu machen. Ich komme auf diese Wirkung weiter unten noch zurück.

Die Quillajasäure dagegen hat also auf die Fibringerinnungsvorgänge im Blute keinen Einfluss. Dass sie bei Anwendung viel grösserer Mengen die sämtlichen Eiweisskörper des Blutes coagulirt, wie Pachorukow fand⁴⁾, soll damit keineswegs bestritten werden.

Dass das Cyclamin nicht in Folge Auflösung der rothen Blutkörperchen Gerinnungen macht, kann ausser durch den Nachweis der nicht zerstörten Stromata auch geführt werden an Gerinnungsflüssigkeiten, welche von vornherein überhaupt keine Blutkörperchen enthalten. Der folgende Versuch soll dies zeigen.

Versuch XIII.

Es wurden je 2,5 ccm in der Kälte filtrirten Pferdeblutplasmas theils rein, theils mit Cyclamin versetzt zur Beobachtung hingestellt und ergaben Folgendes. In der Kälte filtrirtes Pferdeblutplasma ergab

- a) für sich allein vollkommene Gerinnung in 60 Min.,
- b) versetzt mit 0,1 mg Cyclamin vollkommene Gerinnung in 50 Min.,
- c) versetzt mit 1,0 mg Cyclamin vollkommene Gerinnung in 70 Min.

Man ersieht aus diesem Versuche, dass das Cyclamin auch bei vollständiger Abwesenheit rother Blutkörperchen in Flüssigkeiten, in welchen die Fibringeneratoren und das Fibrinferment vorhanden sind, in geringen Mengen zuge-

¹⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 2. 1874. p. 68.

²⁾ Ueber die Wirkung des destillirten Wassers und des Coffeins auf die Muskeln. Inaug.-Dissert. Dorpat 1883.

³⁾ Ueber die Starre des Säugethiermuskels. Inaug.-Dissert. Dorpat 1883.

⁴⁾ Siehe darüber oben p. 16.

setzt die Gerinnung beschleunigt, in grösseren dieselbe verzögert.

Dass das Cyclamin hierbei nicht als Ferment auftritt, lässt sich auf folgende Weise nachweisen.

Versuch XIV.

Es wurde eine Lösung des Schmidt'schen Salzplasmas¹⁾, welches nur bei Zufügung von Fibrinferment gerinnt, mit einer Cyclaminlösung zusammengebracht. Auch nach mehrtägigem Stehen trat in dieser Mischung keine Gerinnung ein, natürlich auch nicht in einer Controllportion ohne Cyclamin. Fügte ich aber beiden Gläsern 0,0025 g Fibrinferment hinzu, so ergab sich Folgendes.

- a) 0,5 ccm der Salzplasmalösung (1 Salzplasma zu 7 Aq. destill.) + 4 ccm Aq. destill. + 0,0025 Fibrinferment zeigten vollkommene Gerinnung nach 30 Min.
- b) 0,5 ccm der Salzplasmalösung (1 Salzplasma zu 7 Aq. destill.) + (4 ccm Aq. destill. + 0,5 mg Cyclamin) + 0,0025 Fibrinferment zeigten vollkommene Gerinnung nach 15 Min.

Aus allem Obigen ergibt sich: Das Cyclamin kann nicht die Rolle des Fibrinfermentes vertreten, ist also selbst kein Ferment. Aber es begünstigt schon in sehr kleinen Dosen (1:2000) die Gerinnung von Flüssigkeiten, welche die beiden Fibringeneratoren enthalten.

Diese Begünstigung kommt nicht dadurch zu Stande, dass es irgend welche sichtbare Formelemente zerstört (z. B. rothe Blutkörperchen) und dadurch den Wooldridge'schen Körper²⁾ frei macht, sondern es wirkt an sich wie dieser. Dass die rothen Blutkörperchen nicht zerstört, sondern nur ausgelaugt werden, habe ich oben p. 124 ausdrücklich hervorgehoben.

VI. Wirkung des Cyclamins auf die Gefässe.

Die Wirkung des Cyclamins auf die Gefässe prüfte ich nach der von Kobert³⁾ und seinem Schüler Thomson benutzten Durchströmungsmethode sowohl an Fröschen, als auch an überlebenden Theilen des Warmblüters. Ich unterlasse es daher, die von mir zu den Durchströmungsversuchen angewandten Apparate zu beschreiben, sowie die Art der Vorbereitung der Thiere zu denselben besonders anzugeben, da alles dieses in den genannten Arbeiten, sowie auch bei A. Sohrt⁴⁾

¹⁾ Siehe darüber bei Klemptner. p. 16.

²⁾ Du Bois-Reymond's Arch. 1886. p. 397. Ferner: Beiträge zur Physiologie, Festschrift für Carl Ludwig. 1887. p. 221. In der ersten Mittheilung bezeichnet Wooldridge seinen Körper als ein Gemisch oder vielleicht eine Verbindung von Eiweiss und Lecithin; in der zweiten Mittheilung redet er von zwei Körpern, A- und B-Fibrinogen, auf denen die Gerinnung des Blutes beruhen soll. Die Schmidt'schen Ansichten über Blutgerinnung seien ganz unrichtig. Fr. Krüger (Zeitschr. f. Biol. Bd. 24. 1887. p. 189) hat jedoch die Unhaltbarkeit dieser Wooldridge'schen Behauptung dargethan.

³⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22. 1886. p. 77.

⁴⁾ Inaug.-Dissert. Dorpat 1886. Pharmakotherapeutische Studien über das Hyoscin. Ferner: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22. p. 396.

einer ausführlichen Besprechung unterzogen worden ist und mein Verfahren dabei mit dem ihrigen in allen Punkten genau übereinstimmt.

Ich gebe daher im Folgenden kurz die bei den Durchströmungsversuchen erhaltenen Resultate.

1. Durchströmungsversuche an Fröschen.

Als Normalflüssigkeit benutzte ich eine Mischung der von Ringer angegebenen Flüssigkeit mit einer 0,75%igen Kochsalzlösung in dem Verhältnisse von 25:100.

Die Mischung liess ich durch die Gefäße des Frosches so lange durchströmen, bis die Ausflussmenge constant blieb, und leitete dann die mit Cyclamin versetzte Ringer'sche Mischung durch.

Versuch XV.

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	7 ccm
2. "	7 "
3. "	7 "

Cyclamin 0,02 + 100 Normalflüssigkeit.

1. Minute	5 ccm
2. "	2 "
3. "	2 "
4. "	1 "

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	2 ccm
2. "	2 "
3. "	2 "
4. "	2 "
5. "	2 "

Versuch XVI.

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	24 ccm
2. "	24 "
3. "	24 "

Cyclamin 0,01 + 100 Normalflüssigkeit.

1. Minute	22 ccm
2. "	10 "
3. "	10 "
4. "	10 "

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	12 ccm
2. "	12 "
3. "	12 "
4. "	12 "

Versuch XVII.

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	8 ccm
2. "	8 "
3. "	8 "

Cyclamin 0,02 + 100 Normalflüssigkeit.

1. Minute	5 ccm
2. "	3 "
3. "	2 "

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	2 ccm
2. "	2 "
3. "	2 "
4. "	2,5 "

Versuch XVIII.

(Bei zerstörtem Rückenmarke.)

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	13 ccm
2. "	13 "
3. "	13 "

Cyclamin 0,02 + 100 Normalflüssigkeit.

1. Minute	2 ccm
2. "	2 "
3. "	2 "

Reine Normalflüssigkeit.

1. Minute	2 ccm
2. "	2 "
3. "	2 "

Wie aus diesen Versuchen zu ersehen ist, trat sofort eine bedeutende Verminderung der Ausflussmenge ein. In nachstehender Tabelle ist dieselbe procentisch ausgerechnet.

Nr. des Versuches.	Pro-mille-Gehalt der Flüssigkeit an Cyclamin.	Dauer der Einwirkung in Minuten.	Erzielte grösste Veränderung der Ausflussgeschwindigkeit in %.	Durchgeströmte absolute Menge von Cyclamin in mg.
XV	0,2	3	—86	2,0
XVI	0,1	4	—58	5,2
XVII	0,2	3	—75	2,0
XVIII	0,2	3	—85	1,2

Durch erneutes Zuströmenlassen der Normalflüssigkeit gelang es so gut wie gar nicht, die durch Cyclamineinwirkung erzielte Ausflussmenge wieder zu vermehren, selbst nicht im Versuch XVIII, in welchem dem Frosch vor Beginn des Versuches das Rückenmark zerstört worden war.

Das Cyclamin verengert also die Gefässe des Frosches und zwar hochgradiger als alle pharmakologischen Agentien mit Ausnahme der Stoffe der Digitalingruppe, und es lässt sich diese Verengung, ganz einerlei, ob das Rückenmark zerstört wird oder nicht, beim Wiederdurchleiten der Normalflüssigkeit nicht mehr beseitigen, so dass angenommen werden muss, dass die Ursache der bewirkten Verengung nicht im Nerveneinfluss zu suchen ist, sondern in einer Veränderung der contractilen Substanz der Gefässwände oder in einer Nachgerinnung.

2. Durchströmungsversuche an überlebenden Theilen von Warmblütern.

Versuch XIX.

Rinderfuss, mit unverdünntem Blute desselben Thieres durchströmt.

Normales Blut.

1. Minute	8 ccm
2. "	8 "
3. "	8 "

Cyclamin 0,02 + 120 Blut.

1. Minute	8 ccm
2. "	6 "
3. "	6 "
4. "	6 "

Normales Blut.

1. Minute	6 ccm
2. "	6 "

3. Minute 6 ccm

4. " 6 "

Versuch XX.

Rinderfuss, ebenso durchströmt.

Normales Blut.

1. Minute	8 ccm
2. "	8 "
3. "	8 "

Cyclamin 0,04 + 120 Blut.

1. Minute	7 ccm
2. "	6 "
3. "	5 "
4. "	4 "
5. "	4 "

Normales Blut.	
1. Minute	4 ccm
2. „	5 „
3. „	5 „
4. „	4 „

Versuch XXI.

Rinderfuss, ebenso durchströmt.

Normales Blut.	
1. Minute	22 ccm

2. Minute	22 ccm
3. „	22 „
Cyclamin 0,04 + 120 Blut.	

1. Minute	18 ccm
2. „	10 „
3. „	10 „

Normales Blut.

1. Minute	10 ccm
2. „	10 „
3. „	10 „

Aus den Versuchen XIX, XX, XXI ist ersichtlich, dass das Cyclamin auch auf die Gefässe der Warmblüter verengernd oder verstopfend einwirkt, und dass durch die darauffolgende Durchströmung mit normalem Blute fast keine Wiedererweiterung erzielt werden kann.

Jedoch ist der durch Cyclamin auf die Gefässe des Warmblüters erzeugte Effect im Verhältniss zu demjenigen auf die Gefässe des Frosches ein geringerer, wie aus folgender Tabelle zu ersehen ist.

Nr. des Versuches.	Pro-mille-Gehalt der Flüssigkeit an Cyclamin.	Dauer der Einwirkung in Minuten.	Erzielte grösste Veränderung der Ausflussgeschwindigkeit in %.	Durchgeströmte absolute Menge von Cyclamin in mg.
XIX	0,16	4	—25	4,3
XX	0,33	5	—50	8,6
XXI	0,33	3	—45	8,6

3. Versuche mit Beobachtung der Schwimmhautgefässe des Frosches unter dem Mikroskop.

Versuch XXII.

Ein möglichst pigmentarmer Frosch ¹⁾ wurde auf ein gefensteretes Brettchen in folgender Weise aufgebunden. Ein Hinterbein wurde durch eine eigens dazu hergerichtete Korkschiene an das Brettchen so befestigt, dass der Fuss auf das mit einer Korkeinfassung versehene Fenster zu liegen kam, während die Schiene das Bein am Knie und Hüftgelenk immobil machte. Mit feinen Nadeln wurde nun die nicht zu stark gespannte Schwimmhaut am Rande des Fensters befestigt und durch sorgfältige Irrigation mit Wasser die Schwimmhaut feucht erhalten.

Nachdem ich durch eine längere Zeit fortgesetzte Beobachtung mich überzeugt hatte, dass die Circulation überall vorhanden und gleich-

¹⁾ Es wurden immer nur Temporarien benutzt, da Esculenten in Dorpat nicht vorkommen.

mässig war, wurden 3—4 Tropfen einer 2%igen Cyclaminlösung in der Nähe der Schwimnhaut subcutan mit einer Pravaz'schen Spritze beigebracht. Schon einige Augenblicke darauf sah man die Capillaren und die grösseren Gefässe sich verengern und zugleich die Circulation in den grösseren Gefässen langsamer werden, ja in den Capillaren vollständig stocken. Die Blutkörperchen legten sich dachziegelartig an einander und füllten die Gefässe vollständig aus. Nach etwa 5 Minuten stockte die Circulation in sämtlichen Gefässen; nur hier und da liess sich ein Blutkörperchen wahrnehmen, welches sich von einer grösseren Scholle losgelöst hatte und eine freigebliebene Capillare passirte, um dann wieder irgendwo stecken zu bleiben. Der Inhalt der Gefässe machte den Eindruck, als sei er geronnen. Eine Auswanderung der farblosen Blutkörperchen durch die Gefässwand war nicht zu constatiren.

Die von Zweifel¹⁾ gegen derartige Versuche erhobenen Bedenken halte ich für berechtigt, glaube sie aber umgangen zu haben. Man hätte diesen Versuch ja auch nach der Thoma-Zeller'schen Methode²⁾ mit Aufträufelung einer Cyclaminlösung auf die mikroskopisch beobachtete Froschschleimhaut anstellen können, jedoch sah ich der starken local irritirenden Wirkung wegen davon absichtlich ab.

Wurde ein auf die eben beschriebene Weise präparirter und unter dem Mikroskop befindlicher Frosch mit dem Durchströmungsapparat in Verbindung gesetzt, so konnte nach anfänglicher Durchleitung der mit Methylenblau gefärbten Ringer'schen Mischung durch darauffolgendes Zuströmenlassen ebenso gefärbter mit Cyclamin versetzter Ringer'scher Mischung eine Verengerung und Verlegung der Schwimnhautgefässe noch deutlicher wahrgenommen werden.

Sowohl die Messung der Ausflussmenge bei Durchströmung von ganzen Fröschen oder Füssen von Rindern, als die directe Beobachtung der Schwimnhautgefässe des lebenden oder des durchströmten Frosches führt also zu dem Schlusse, dass Cyclamin die Gefässe ausserordentlich unwegsam macht und zwar nicht durch einen nervösen Reiz, sondern durch eine anatomische Veränderung.

VII. Wirkung des Cyclamins auf das Herz.

Versuch XXIII.

Ein Frosch erhält 1 Uhr 5 Min. 0,02 g Cyclamin subcutan am Rücken. Grosse Unruhe. 1 Uhr 10 Min.: Das Bauchathmen fehlt. 1 Uhr 20 Min.: Auf mechanische Reizung reagiert das Thier durch Forthüpfen; die Bewegungen sind jedoch träger als sonst. 1 Uhr 30 Min.: Das Thier sitzt ruhig mit nach vorn gebeugtem Rücken. Reflexbewegungen werden noch ausgeführt.

Der Frosch wird gefenstert. Das Herz steht in Diastole still. Reizt man jedoch dasselbe, so macht es einige rhythmische Contractionen, bleibt aber bald wieder in der Diastole stehen. Dabei be-

¹⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 4. 1875. p. 393.

²⁾ Virchow's Arch. Bd. 66.

merkt man, dass das Herz auffallend klein ist und in die Herzhöhle bei der Diastole nur ganz geringe Quantitäten Blut einströmen, die dann in der Systole nur mühsam ausgepresst werden. Bei wiederholter Reizung kehrt dasselbe Bild wieder, bis schliesslich der Herzmuskel auf Reizung sich gar nicht mehr contrahiert.

Versuch XXIV.

Ein kleiner Frosch erhält nach Freilegung des Herzens 10 Uhr 45 Min. 0,02 g Cyclamin subcutan im Rücken. 10 Uhr 48 Min.: Die rhythmischen Contractionen des Herzens werden sehr mühsam. Das Herz verkleinert sich augenscheinlich. Die Contraction der einzelnen Ventrikelabschnitte ungleichmässig. Der Frosch bewegt sich und macht schnappende Bewegungen. 10 Uhr 52 Min.: Das Bauchathmen fehlt. Das Herz stark verkleinert und füllt sich mit nur wenig Blut. Hierbei sind die Contractionen jedoch noch rhythmisch. Die Vorhöfe arbeiten stark und sind mit Blut prall gefüllt. 11 Uhr: Volumzunahme des Herzens während der Diastole kaum wahrzunehmen. Herz klein und blass. Die Diastole ist nur angedeutet durch eine vorübergehende Farbenänderung des Herzens. Bei der Systole nur stellenweise Contraction des Herzmuskels sichtbar. 11 Uhr 10 Min.: Herz steht in der Diastole still. Herzmuskel mechanisch nicht erregbar. Reflexerregbarkeit der Hinterextremitäten noch vorhanden.

Versuch XXV.

Ein Frosch erhält 0,005 g Cyclamin subcutan am Rücken. Das Thier anfangs sehr erregt, darauf ruhig mit nach vorn gebeugtem Rücken.

Am Abend des folgenden Tages werden die Abwehrbewegungen auf vorhandene Reize nur träge ausgeführt. Herzpulsation durch die Haut kaum sichtbar. Bauchathmen unregelmässig beschleunigt, zeitweise vollständig fehlend.

Nach 2 Tagen der Frosch ödematös; reagiert nur noch schwach. Auf den Rücken gelegt, gelingt es ihm nicht mehr, sich umzukehren. Herzpulsation am freigelegten Herzen kaum noch angedeutet. Spontane Bewegungen werden nicht ausgeführt.

Am 4. Tage der Zustand derselbe. Der Frosch wird getötet.

Versuch XXVI.

Einem kleinen Frosch wird 10 Uhr 7 Min. ein Tropfen einer 2%igen Cyclaminlösung, also etwa 1 mg Gift, auf das freigelegte Herz geträufelt. 10 Uhr 8 Min.: Bedeutende Verkleinerung des Ventrikels. Puls 40, wie vorher. 10 Uhr 10 Min.: Ungleichmässige Contractionen der einzelnen Ventrikelabschnitte. Es tritt keine ergiebige Dilatation und Contraction des Ventrikels ein. In den Ventrikel gelangt immer nur wenig Blut. Der Frosch macht lebhaftere Bewegungen mit dem ganzen Körper, wobei sich das Herz passiv vergrössert. Puls 38. 10 Uhr 11 Min.: Volumveränderung des stark verkleinerten Ventrikels während der Pulsphasen kaum wahrnehmbar. Es tritt nur eine geringe Menge Blut in den Ventrikel, Puls 36. Der Frosch bewegt sich noch heftig. Bauchathmen fehlt. 10 Uhr 15 Min.: Der Ventrikel

klein, geröthet; verändert sein Volumen nicht mehr und wird nur durch die Contraction der Vorhöfe noch mitbewegt, Puls 36. Die Vorhöfe mit Blut prall gefüllt. Reflexerregbarkeit erhalten. 10 Uhr 20 Min.: Status idem. Die mikroskopische Untersuchung des Herzmuskels ergibt eine vollständige Destruction desselben.

Ich glaube, dass diese aus einer grösseren Anzahl ausgewählten vier Versuche bereits genügen, um die Beeinflussung des Herzens durch das Gift zu demonstrieren. Wird einem Frosch das Herz freigelegt (Vers. XXVI) und nur ein Milligramm Cyclamin auf dasselbe geträufelt, so tritt nach kurzer Zeit eine auffallende Veränderung in der Ventrikelarbeit des Herzens ein. Bei nahezu gleichbleibender Anzahl der Contractionen in der Minute wird die Formveränderung in den einzelnen Ventrikelabschnitten eine ungleichmässige, indem einzelne Partien des Ventrikels sich mehr contrahiren, andere weniger. Zugleich wird der Ventrikel in toto kleiner und schwillt in der Diastole nicht mehr so an wie ein normaler. Sehr bald sieht man nur eine dünne Blutsäule in den Ventrikel einströmen, welche anfangs noch wieder entfernt wird, schliesslich aber im Ventrikel verbleibt. Reizt man jetzt das Herz oder bewegt sich das Thier heftig, so schwillt das Herz ein wenig an, macht einige mühsame Contractionen und steht dann wieder still. Dieses gelingt einige Male, dann aber reagirt das Herz auf nichts mehr. Die Vorhöfe contrahiren sich zu dieser Zeit noch lebhaft und bewegen den Ventrikel mit; sie sind stark ausgedehnt, und die Systole ist an ihnen nicht vollständig, nach mehr oder minder langer Zeit stellen auch sie ihre Arbeit ganz ein.

Wird ein solches Herz mikroskopisch untersucht, so ist von einer Querstreifung des Muskels nichts mehr zu sehen; im Gesichtsfelde befindet sich eine klumpige Masse durchsetzt von kleinen, stark lichtbrechenden Körnchen. Dieselben Veränderungen am Herzen können beobachtet werden, wenn man einem Frosch subcutan am Rücken 0,02 g Cyclamin injicirt.

Am besten jedoch lässt sich die durch Cyclamin hervorgerufene Veränderung des Herzmuskels studiren beim Durchleiten einer Cyclaminlösung durch das ausgeschnittene Froschherz am Williams'schen Apparat¹⁾.

Bei einem Frosche wird nach Freilegung des Herzens die Vena cava inf. dicht an der Leber abgebunden und das Gefäss zwischen der Ligatur und der Leber durchtrennt. Nun wird das Herzbändchen gelöst und das Herz nach allen Seiten hin von den ihm anhaftenden Faserzügen des Herzbeutels vorsichtig getrennt, so dass das Organ sammt den Vorhöfen nur noch an den grossen Gefässen hängt und eine über das Herz und die Vorhöfe gezogene Fadenschlinge alle vier grossen Gefässe oberhalb der Vorhöfe in sich aufnehmen kann. Jetzt wird der Bulbus aortae der Quere nach vorsichtig angeschnitten und eine gebogene Canüle durch den Schlitz in den Ventrikel geführt. Man hat jetzt nur noch die erwähnte Fadenschlinge auf den Rand

¹⁾ Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 13. 1881. Rio Schiro Maki, Ueber den Einfluss des Camphers, Coffeins und Alcohols aufs Herz. Inaug.-Dissert. Strassburg 1884.

des Bulbusschlitzes zu schieben und dieselbe fest zuzuziehen; auf diese Weise befinden sich jetzt in der Schlinge die grossen Gefässe, manchmal ein Stück von jeder Lunge und die im Ventrikel steckende Canüle. Oberhalb der zugezogenen Schlinge wird dann Alles durchschnitten und es befindet sich das Herz an der Canüle, welche nun dem Williams'schen Apparate angefügt wird.

Anfangs benutzte ich als Durchströmungsflüssigkeit ein Gemisch aus 1 Theil Blut zu 2 Theilen 0,75% iger Kochsalzlösung. Späterhin bereitete ich mir, da ja die Auflösung der rothen Blutkörperchen hätte störend wirken können, durch Centrifugiren der Blutkochsalzmischung ein Salzserum, welches die Froschherzen sehr gut vertragen. Ich durchströmte damit das Froschherz so lange, bis die Herzarbeit und der Rhythmus der Contractionen constant blieb und leitete dann die mit Cyclamin versetzte Durchströmungsflüssigkeit durch.

Versuch XXVII.

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Serums in Tropfen.
Normales Blut.		
1. Minute	36	—
2. "	—	56
3. "	36	—
4. "	—	56
Cyclamin 0,02 + 10 ccm Blut.		
5. Minute	36	—
6. "	—	0
7. "	36	—
8. "	—	0

Versuch XXVIII.

Serum.		
1. Minute	44	—
2. "	—	50
3. "	44	—
4. "	—	—
Cyclamin 0,002 + 10 ccm Serum.		
5. Minute	44	—
6. "	—	44
10. "	44	—
11. "	—	0

Versuch XXIX.

Serum.		
1. Minute	50	—
2. "	—	107
3. "	50	—
4. "	—	107
Cyclamin 0,0005 + 10 ccm Serum.		
5. Minute	50	—
6. "	—	73

Zeit.	Anzahl der Pulse in der Minute.	Menge des gelieferten Serums in Tropfen.
7. Minute	50	—
8. "	—	73
25. "	46	—
26. "	—	58
30. "	45	—
31. "	—	42
35. "	45	—
36. "	—	22
40. "	35	—
41. "	—	3
45. "	35	—
46. "	—	0
50. "	35	—
51. "	—	0

Versuch XXX.

Serum.		
1. Minute	38	—
2. "	—	80
3. "	38	—
4. "	—	80
Cyclamin 0,0005 + 10 ccm Serum.		
5. Minute	38	—
6. "	—	80
7. "	36	—
8. "	—	60
15. "	33	—
16. "	—	10
20. "	30	—
21. "	—	1
25. "	30	—
26. "	—	0
30. "	30	—
31. "	—	0

Vers. XXX zeigt, dass selbst in einer Verdünnung von 1 : 20000 das Cyclamin auf den Herzmuskel binnen 15 Minuten so deletär einwirkt, dass das Pulsvolumen fast Null wird. Bei einer Concentration von 1 : 500 wird sogar, wie Vers. XXVII zeigt, schon nach einer Minute keine Arbeit vom Herzmuskel mehr geleistet; es wird auch nicht ein Tropfen Blut in das Gefäss getrieben, während das Herz doch anfangs 56 Tropfen in der Minute lieferte. Seine Bewegungen sind fast gleich Null; man sieht nur eine oberflächliche fibrilläre Contraction der einzelnen Muskelpartien. Der Ventrikel ist geschrumpft, klein; Reizung desselben ruft keine Veränderung hervor. Die Vorhöfe contrahiren sich jedoch noch eine Zeit lang fort, und in der Frequenz der Contractionen ist keine Veränderung eingetreten. Auch in den Vers. XXVIII—XXX trat Sinken des Pulsvolumens auf Null, d. h. Leistungsunfähigkeit des Herzmuskels ein, aber erst nach einer gewissen Zeit. Je concentrirter eben die Giftlösung, desto früher sinkt die Herzarbeit; bei einer Concentration von 1 : 500 sofort; bei 1 : 5000 nach 10 Minuten; bei 1 : 20000 nach 25—45 Minuten; ebenso werden bei gleich concentrirten Giftlösungen kleinere Froschherzen eher afficirt als grössere. Bei der allmählig eintretenden Functionseinstellung des Herzmuskels ist auch eine, aber viel langsamer eintretende Abnahme der Pulsfrequenz zu bemerken, was wohl auf eine consecutive Störung des nervösen Apparates im Herzen zu beziehen sein wird.

Die mikroskopische Untersuchung sämtlicher auf diese Weise durchströmter Froschherzen zeigte eine vollständige Zerstörung der feineren Structur des Herzmuskels.

Aus dem Obigen resultirt, dass das Cyclamin bei unmittelbarer Application auf den Muskel des Froschherzens resp. bei Durchströmung des Herzens mit vergiftetem Blute, denselben in einer gewissen Zeit leistungsfähig macht und zwar durch mikroskopisch sichtbare Coagulation des Myosins. Derselbe Effect wird erzielt beim Frosche bei subcutaner Application des Cyclamins, wenn auch erst in etwas längerer Zeit. Die Frequenz der Herzcontractionen ¹⁾ nimmt erst bei hochgradig ausgeprägter anatomischer Veränderung des Herzmuskels ab; mithin dürfte die primäre Störung die Veränderung der Muskelzellen sein, der erst viel später auch eine Erkrankung der Ganglienzellen folgt.

VIII. Wirkung des Cyclamins auf die Körpermusculatur.

Die eben besprochenen schweren Veränderungen des Herzmuskels machten ein genaueres Studium des Verhaltens der übrigen Musculatur dringend wünschenswerth. Um die Wirkung des Cyclamins auf die Muskeln der Extremitäten zu studiren, injicirte ich Cyclaminlösungen sowohl unter die Haut als auch in die Substanz des Muskels selbst und prüfte dann die Erregbarkeit des Muskels an der Injectionsstelle.

Versuch XXXI.

Ein Frosch erhält 0,02 g Cyclamin subcutan am Rücken. 11 Uhr 15 Min.: Injection. Frosch sehr erregt. 11 Uhr 35 Min.: Das Thier

¹⁾ Ueber das Verhalten des Pulses warmblütiger Thiere siehe in Abschnitt IX.

verhält sich ruhig. Respiration unregelmässig, beschleunigt. 11 Uhr 45 Min.: Bauchathmung hat aufgehört. 12 Uhr: Auf tactile Reize führt das Thier nur träge Bewegungen aus. Pulsation des Herzens bei unverletztem Thorax kaum sichtbar. 12 Uhr 15 Min.: Die Muskeln reagiren bei 120 mm R.-A. 12 Uhr 30 Min.: Auf den Rücken gelegt vermag das Thier nicht, sich umzudrehen. Die Muskeln reagiren erst bei 80 mm R.-A. 1 Uhr: Frosch liegt wie todt da. Die Muskeln des Rumpfes reagiren selbst bei über einander geschobenen Rollen nicht mehr, die der Extremitäten nur sehr wenig.

Section. Herz steht in der Diastole still und ist von schwarz-rother Farbe. Beim Einschneiden entleert sich zum Theil geronnenes, zum Theil flüssiges Blut. Vorhöfe und Venen strotzend mit Blut gefüllt; Arterien leer. Magen und Darm zeigen äusserlich eine röthliche Imbibitionsverfärbung. Schleimhaut derselben ecchymosirt.

Versuch XXXII.

Ein Frosch erhält 4 Tropfen einer 2%igen Cyclaminlösung subcutan an der unteren Ansatzstelle des *M. gastrocnemius*. Der Muskel reagirt vor der Injection bei einem R.-A. von 150 mm.

11 Uhr 15 Min.: Injection. 11 Uhr 20 Min.: Reaction bei 130 mm R.-A. Bei mechanischer Reizung der Haut an der Injectionsstelle äussert das Thier Schmerzen durch reflectorische Bewegung mit dem ganzen Körper. 11 Uhr 35 Min.: Reaction bei 110 mm R.-A. 11 Uhr 50 Min.: Reaction bei 70 mm R.-A. 12 Uhr: Auch bei über einander geschobenen Rollen keine Contraction des Muskels in toto; nur die unmittelbar gereizte Stelle zeigt eine schwache fibrilläre Zuckung. Die Nerven und Muskeln des Rumpfes reagiren bei 140 mm R.-A.

Versuch XXXIII.

Einem Frosch werden 4 Tropfen einer 2%igen Cyclaminlösung in die Substanz des *M. gastrocnemius* injicirt. Sehr bald darauf der Muskel röthlich imbibirt. Die Erregbarkeit des Muskels an der Injectionsstelle auf 70 mm R.-A.; nach 5 Min. ist dieselbe vollständig geschwunden und der Muskel zeigt auch bei über einander geschobenen Rollen keine Contraction mehr.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Erregbarkeit des Muskels an der Injectionsstelle schnell abnimmt und zwar am schnellsten bei Application des Cyclamins in die Muskelsubstanz selbst. Der mikroskopische Befund solcher mit Cyclamin vergifteter Muskeln bietet eine verschieden hochgradige Zerstörung der Structur des Muskels dar. Meist ist von einer Querstreifung nichts zu sehen, und es bildet die Muskelsubstanz eine zusammenhängende helle, hie und da mit dunklen körnigen Partien versehene Masse. Dann sieht man auch einzelne Fibrillen wohl erhalten und daneben solche, welche die Querstreifung undeutlich erscheinen lassen und anstatt derselben unregelmässige dunkle Querlinien aus Körnchen bestehend aufweisen.

Entnimmt man einem lebenden unvergifteten Frosche ein Stückchen Muskel, bringt dasselbe auf den Objectträger und, nachdem man sich von seiner Integrität überzeugt hat, einen Tropfen einer 2%igen

Cyclaminlösung dazu, so kann man während einer kurzen Beobachtung alle Stadien der Degeneration des Muskels studiren. Anfangs wird die geradlinig verlaufende Querstreifung unregelmässig wellen- oder treppenförmig, darauf sieht man auf einem hellen Grunde eine Menge stark lichtbrechender Körnchen unregelmässig zerstreut oder in Längslinien gruppiert auftreten, bis schliesslich eine klumpige, gewundene, die Contouren der Fibrillen zeigende oder auch ganz formlose Masse entsteht, durchsetzt von einer Menge kleiner Körnchen.

Es ist also klar, dass das Cyclamin auf die Muskelsubstanz nicht nur des Herzens, sondern auch der Skelettmuskeln so einwirkt, dass das Myosin gerinnt.

Beweisend dafür ist auch das meist schnelle Eintreten der Todtenstarre bei allen mit Cyclamin vergifteten Thieren. So sind z. B. die Frösche, welche zu den Durchströmungsversuchen benutzt werden, nach dem Abbinden vom Froschbrettchen vollkommen starr.

IX. Wirkung des Cyclamins auf Blutdruck und Respiration.

Versuch XXXIV.

Bei einem Hunde von 7500 g wurde die rechte Carotis blossgelegt und eine Canüle in dieselbe eingeführt. Die letztere wurde mittelst einer mit Natriumbicarbonat gefüllten Bleiröhre mit einem Quecksilbermanometer verbunden, dessen Schwimmer die Höhe des Blutdruckes sowie die Pulse auf die rotirende Trommel eines Ludwig'schen Kymographions aufzeichnete. Zur Injection des Giftes war eine Canüle in eine Vene des rechten Fusses eingebunden.

Zeit.	Puls in der Minute.	Blutdruck.	Respiration in der Minute.	Bemerkungen.
11 ^h 30"	70	70—90 ¹⁾	18	
11 ^h 35"	88	70—100	18	
11 ^h 36"	—	—	—	Injection von 60 mg Cyclamin.
12 ^h 00"	88	75—100	20	Entleerung eines dunkel-violettroth gefärbten klaren Harnes.
12 ^h 20"	70	80—100	20	
1 ^h 00"	60	85—100	16	
2 ^h 00"	54	78—93	22	
4 ^h 30"	54	78—88	32	
4 ^h 45"	36	55—65	00	Der Puls am Herzen sehr arrhythmisch; meist 2 Schläge nach einander, darauf eine verschieden lange Pause. Pro Minute 88 Schläge. Plötzlich auftretende hochgradige Dyspnoë von etwa 2 Minuten langer Dauer; darauf Tod.

Wie man aus der Tabelle ersieht, nahm 5 Minuten nach der Injection von 60 mg Cyclamin die Pulsfrequenz erst zu, um etwa

¹⁾ Die hier gegebenen Zahlen wurden direct am Manometer abgelesen; sie müssen also zur Verwerthung des Versuches verdoppelt werden.

eine Stunde nach der Injection die normale Pulszahl wieder zu erreichen und dann bis zum Tode allmählich abzunehmen. Die in der Tabelle verzeichneten Pulszahlen sind am Manometer abgelesen. Etwa 2 Stunden vor dem Tode des Thieres trat aber der Fall ein, dass man beim Zählen des Pulses am Herzen ca. 88 Schläge erhielt, während zu derselben Zeit am Manometer nur 54 Schläge abgelesen wurden. Dieser Umstand lässt vermuthen, dass in Folge der Läsion des Herzmuskels die einzelnen Herzabschnitte ihre Fähigkeit der synchronischen Contraction eingebüsst haben, dass also ein Herzdikrotismus bestand. Ebenso wird auch die allmähliche Abnahme der Pulsfrequenz in der beginnenden Leistungsunfähigkeit des Herzmuskels zu suchen sein. Die Form der Pulscurven anlangend ist zu merken, dass sie allmählich flacher werden.

Wie bereits oben dargelegt, tritt nach Cyclaminbeibringung eine Verschmälerung des Gesamtquerschnittes der Gefässe ein; in Folge dessen wäre eine Steigerung des Blutdruckes zu erwarten. Gleich nach Injection von Cyclamin steigt auch wirklich der Blutdruck in der Masse, als die Gefässe sich verengern (und zwar im Ganzen um 25 mm Hg) und das Herz seine Functionsfähigkeit noch nicht verloren hat. Mit der beginnenden Insufficienz des Herzmuskels aber sinkt der Blutdruck allmählich wieder, bis er kurz vor dem Tode einen Stand erreicht, der weit unter dem Normalen liegt.

Von der Respiration kann man sagen, dass ihre Frequenz anfangs nur ganz unbedeutend gesteigert ist, während mit dem Eintritt der Insufficienz des Herzmuskels die Frequenz eine merkliche dyspnoische Steigerung erfährt; kurz vor dem Tode ist die Anzahl der Athemzüge nahezu doppelt so gross als normal.

Es bewirkt hiernach das Cyclamin beim Hunde eine geringe Verlangsamung des Pulses, eine anfängliche Blutdrucksteigerung mit darauffolgendem Sinken des Blutdruckes unter die Norm und eine Beschleunigung der Respiration.

X. Wirkung des Cyclamins auf die Haut.

Nach den Angaben von Saladin und Schroff zeigt der frische Saft der Cyclamenknolle, wenn er in die unverletzte Haut eingerieben wird, keine Wirkung. Nach C. Landerer¹⁾ dagegen wird die Haut beim Aufbinden von frischen Cyclamenscheiben erst roth, dann schmerzhaft und zuletzt kommt es zu einem Pustelausschlag. Man benutzt daher noch jetzt im Peloponnes das Mittel allgemein in dieser Form bei Rheumatismus und Arthritis.

Ich habe Cyclamin mit nur wenig Wasser angerührt mir auf die äussere Haut gebracht und mehrere Stunden lang auf dieselbe einwirken lassen, aber ohne irgend welchen Erfolg.

Anders ist es, wenn die Haut verletzt ist. Es ereignete sich einige Male, dass bei Injectionsversuchen in eine Fussvene bei Thieren die Cyclaminlösung mit dem von der Haut entblösten Subcutangewebe in Contact gerieth und durch die jedesmalige desinficirende Ausspülung

¹⁾ Buchner's Repert. Bd. 92. 1846. p. 252.

der Wunde nicht vollständig entfernt wurde. Dann bildete sich regelmässig nach einigen Tagen an dieser Stelle ein Abscess, welcher jedoch keine Neigung zeigte, sich weiter auszubreiten.

Hieraus folgt, dass das Cyclamin bei mehrstündiger Berührung die intacte äussere Haut des Menschen nicht beeinflusst, an verletzten Stellen derselben dagegen eiterige Entzündung hervorruft. Beim Aufbinden von Cyclamenscheiben werden durch die Reibung wohl minimale Hautverletzungen entstehen, von denen aus das Cyclamin dann eindringt und entzündungserregend wirkt.

XI. Wirkung des Cyclamins auf die Speichelsecretion.

Schroff's Angaben zu Folge ruft das Cyclamin bei innerlicher Anwendung constant eine Vermehrung der Speichelsecretion hervor, auch wenn dasselbe durch Einhüllung in eine Oblate nicht in directe Berührung mit den Geschmackswärzchen gekommen ist.

Ich habe an Thieren, welche ich auf verschiedene Weise mit Cyclamin behandelte, eine solche Wirkung des Cyclamins nicht beobachten können. Auch an mir und dem Diener des pharmakologischen Institutes, einem jungen Burschen, war nach Gebrauch von Cyclaminpillen eine vermehrte Speichelabsonderung nicht zu constataren, obgleich im Laufe von 4 Stunden 0,24 g Cyclamin genommen worden war.

Höchst wahrscheinlich ist die von Schroff beobachtete Vermehrung der Speichelsecretion nach Cyclamin eine reflectorische, vom Magen aus erzeugte, da er dieselbe nach Gaben von 0,05 g, 0,1 g und 0,2 g, auf einmal gegeben, erzielte, welche Ekel und heftige Brechneigung erzeugten.

Meine Beobachtungen berechtigen mich zu dem Schlusse, dass dem Cyclamin keine specifische directe Wirkung auf die Speicheldrüsen zugeschrieben werden kann, während ich eine reflectorische von der Mundschleimhaut aus schon für kleine Dosen und eine eben solche von der Magenschleimhaut aus für grosse Dosen nicht in Abrede stellen will.

XII. Wirkung des Cyclamins auf das Nervensystem.

Weder Pelikan noch Schroff haben bei ihren Versuchen mit Cyclamin eine Wirkung desselben auf das Nervensystem beobachtet; doch nimmt Letzterer eine solche Wirkung an, wenn das Cyclamin direct in das Blut applicirt wird.

Aus meinen in den früheren Abschnitten angeführten Versuchen geht hervor, dass das Cyclamin weder auf das centrale noch auf das peripherische Nervensystem eine primäre Wirkung ausübt, und dass die zuweilen vor dem Tode beobachteten Convulsionen mit Erstickung und die Bewegungsschwäche mit der deletären Einwirkung des Cyclamins auf die Muskelsubstanz in Zusammenhang zu bringen sind. In dieser Beziehung unterscheidet sich das Cyclamin also sehr von Sapotoxin, Senegin und der Quillajasäure, welche ausgesprochene Nervengifte sind.

C. Toxikologischer Theil.

Ich habe im Vorstehenden die Giftwirkungen des Cyclamins so vollständig abgehandelt, dass ein besonderer toxikologischer Theil eigentlich überflüssig ist. Ich will nur im Interesse derjenigen Leser, welche lediglich für praktische Toxikologie Interesse haben, das Wichtigste hier nochmals zusammenfassen.

Das Cyclamin ist ein heftig wirkendes Gift, welches, in genügender Quantität in die Blutbahn gelangt, unbedingt den Tod wohl aller höheren Thiere durch Erstickung in Folge von Herzlähmung zur Folge hat.

1 mg pro kg in die Vene eines Hundes injicirt, ruft noch keine Vergiftungserscheinungen hervor.

Nach 1,5 mg pro kg tritt nur eine vorübergehende Hämoglobinurie ein, ohne dass die übrigen Vergiftungssymptome zu Tage treten. Die Thiere erholen sich nach dieser Dosis vollständig.

Erst 2,3 mg pro kg bewirken vom Blute aus das Auftreten sämtlicher Vergiftungssymptome. Die Thiere erholen sich nach dieser Gabe nicht mehr, sondern es erfolgt darnach unbedingt der Tod im Laufe von 4—6 Tagen.

Gesteigerte Gaben führen den Tod in diesen entsprechender kürzerer Zeit herbei, so dass nach 0,02 g Cyclamin pro kg der Exitus letalis noch während der Injection oder gleich nach der vollendeten Application der ganzen Menge eintritt. Die hierbei auftretenden Vergiftungserscheinungen sind bereits im pharmakologischen Theil der Arbeit besprochen worden.

Grosse Dosen in den Magen gebracht, scheinen bei Menschen und Thieren, die leicht erbrechen, nicht zur Wirkung zu gelangen, da sie grösstentheils ausgebrochen werden und der etwa zurückgebliebene Theil zu gering ist, um bei intacter Schleimhaut nennenswerthe Störungen hervorzurufen. Wird aber das gereichte Cyclamin nicht ausgebrochen (wie bei Huhn, Taube, Dohle) und ist dasselbe in genügender Quantität vorhanden, so tritt auch bei unverletzter Magendarmschleimhaut ein Uebergang des Cyclamins ins Blut ein, und das Thier stirbt unter allen Zeichen der Cyclaminvergiftung. Ist die Magendarmschleimhaut durch geschwürige Processe u. dergl. verletzt, so ist es nicht von der Hand zu weisen, dass an diesen Stellen dem Eindringen des Cyclamins schon bei kleinen Dosen Thür und Thor geöffnet sein kann und dann verhältnissmässig geringe Mengen (2—3 mg pro kg) genügend sind, den Tod des Thieres herbeizuführen.

Soviel ich mich in der Litteratur umgesehen und dieselbe mir zu Gebote stand, ist kein Fall einer Vergiftung von Menschen mit Cyclamenpräparaten oder Cyclamin bis jetzt genauer verzeichnet; nur ganz im Allgemeinen sagt Boerhaave, die Knolle mache heftigen Brechdurchfall und müsse daher zu den scharfen Giften gerechnet werden, und Buillard¹⁾ giebt an, dass in Frankreich bei Landleuten,

¹⁾ Plantes vénéneuses. CV.

welche sich ihrer als Hausmittel bedienten, oft kalte Schweisse, Schwindel, Convulsionen, starker blutiger Durchfall, Erbrechen, ja selbst der Tod vorgekommen sei.

D. Therapeutischer Theil.

Die Cyclamenknolle ist seit den ältesten Zeiten als Arzneimittel und Gift angewandt worden.

Schon in der orphischen Argonautenfahrt ¹⁾ wird der Κυκλαμής ²⁾ Erwähnung gethan und von derselben erzählt, dass sie der damaligen Herrscherfamilie in Kolchis als Zaubermittel diene, indem dieselbe die Kraft besass, jedes schwangere Weib, welches sie überschritt, um die Frucht ihres Leibes zu bringen, dem Getranke beigemischt Liebe zu erzeugen und das Gift der Schlangen und Giftkräuter unschädlich zu machen. Nach Sprengel ³⁾ handelt es sich hier übrigens nicht um *Cyclamen europaeum* L., sondern um *Cyclamen hederacifolium* Ait.

Bei Hippokrates findet dieselbe Species der Erdscheibe Anwendung bei der Lungenschwindsucht ⁴⁾, bei *Suppressio mensium* und bei allen möglichen Uteruskrankheiten ⁵⁾. Die Verordnungsweise war eine verschiedene, bald als Weinmaceration innerlich gereicht oder als Waschung, bald in Form von Fomenten.

Bei Theophrastos von Eresos ⁶⁾, einem Schüler des Aristoteles, findet sich das Cyclamen als Abortivum und als den Kopf reinigendes Mittel verzeichnet.

Nach Dioscorides ⁷⁾ und Plinius ⁸⁾ treibt das Cyclamen, mit Honigwasser genossen, Schleim und Wasser; getrunken oder aufgelegt befördert es die Menses; wenn ein schwangeres Weib über die Wurzel schreitet, erfolgt Abort; angebunden (an die Vaginalportio) beschleunigt das Cyclamen die Geburt; aufgelegt ist es gut gegen Schlangenbiss; ebenso auch bei der Gelbsucht; ferner zur Reinigung des Kopfes; mit Wolle in den After gebracht, führt es ab; um den Nabel eingerieben wirkt es als Abführmittel und Abortivum; weiter heilt es Hautausschläge, Wunden, Luxationen, Podagra, Fussgeschwüre und Frostbeulen.

Der im ersten Jahrhundert vor unserer Zeitrechnung lebende Scholiast des Theokrit ⁹⁾, Amarant, kennt die Anwendung bei Frostbeulen ebenfalls schon.

Galen ¹⁰⁾ spricht über die Cyclamenknolle ungefähr folgendermassen: Die Wirkung dieses Arzneimittels, welches bei Gelbsucht be-

¹⁾ Orph. argon. I. 916, 917.

²⁾ Die Prosaiker nennen sie Κυκλάμινος.

³⁾ Vers. einer pragmat. Gesch. d. Arzneikunde. 3. Aufl. Bd. 1. 1821. p. 47.

⁴⁾ Hippokrates, De morb. II. 476. cf. Dierbach, Arzneim. d. Hippokrates. p. 149.

⁵⁾ Hippokrates, De superfoetatione. 265, 266. De morb. mul. II. 658. De natur. mul. 565, 566. De morb. mul. I. 612.

⁶⁾ Theophrastos von Eresos. Lib. 7. cap. 9, 4. Lib. 9. cap. 9, 1 u. 3.

⁷⁾ Medicorum graecorum opera von C. Kühn. Vol. XXV. Leipzig 1829. Dioscorides, ed. Sprengel, lib. II. cap. 194, 303.

⁸⁾ Plinius, Hist. nat. lib. XXV. cap. 67—68.

⁹⁾ Idyll V. Vers 123.

¹⁰⁾ Galen, lib. VII.

sonders empfehlenswerth ist, ist eine „reinigende“, denn es abstergirt, öffnet, zieht an und zertheilt. Der Saft der Knolle öffnet die Mündungen der im After befindlichen Gefässe und reizt heftig zum Stuhlgang, wenn Wolle mit dem Saft verbunden in den Mastdarm eingebracht wird. In den Unterleib gerieben macht es Durchfall und tödtet den Fötus. Die Samen wirken auch.

Alexander von Tralles¹⁾ führt Cyclamen als Niesmittel und als Klystier an. Als Niesmittel stellt er es neben zwei andere Mittel der Saponingruppe, nämlich neben Nigella (I. p. 492) und Struthium (II. p. 102). Die Anwendung ist die, dass die Knolle getrocknet, zu feinem Pulver zerrieben und dann durch ein Rohr in die Nase geblasen wird. Als Bestandtheil abführender Klystiere nennt er Cyclamen neben Aloë und Terpentin.

Paulus von Aegina²⁾ erkennt diese Indicationen durchaus an, setzt aber (III. p. 201) noch hinzu, dass es bei localer Anwendung Hämorrhoidalknoten eröffnet und Anschwellungen zertheilt.

Bei den arabischen Aerzten spielt das Mittel Arthanita ebenfalls eine grosse Rolle, so bei Avicenna³⁾, Rhazes, Mesue⁴⁾, Serapion junior⁵⁾ und Anderen, namentlich aber bei Ebn Baithar⁶⁾. Die abortive Wirkung wird von Allen betont, daneben aber auch alle genannten Indicationen wiederholt. Hinsichtlich der Deutung von Arthanita als Cyclamen sind übrigens nicht alle Autoren einig. Ebn Baithar hält diese Deutung für selbstverständlich, Kohen de Lara dagegen deutet es auf Struthium; nach Immanuel Löw⁷⁾ wird es von vielen syrischen und arabischen Forschern für Leontice Leontopetalum und von Gabriel für Senecio vulgaris gehalten. Die Deutung als Leontice und als Struthium ist insofern leicht verständlich, als auch diese beiden Pflanzen einen zur Saponingruppe gehörigen Stoff enthalten, der dieselben Indicationen bedingt wie das Cyclamin. Unter Arthanita dagegen Senecio vulgaris verstehen zu wollen, ist vom pharmakologischen Standpunkt aus unmöglich, denn diese Pflanze entfaltet überhaupt keine Wirkungen. Jedenfalls ist die gewöhnliche Auffassung, dass Cyclamen und Arthanita identisch sind, noch jetzt die berechtigtste.

Durch die Araber kam die Erdscheibe in den Arzneischatz aller europäischen Culturvölker. So finden wir z. B. in dem dem 17. Jahrhundert angehörigen Frank'schen Lexicon⁸⁾ der üblichsten Arzneipflanzen unter der Bezeichnung Cyclamen, Cyclaminus, Arthanita, Umbilicus terrae, Panis porcinus, Erdapfel, Saubrot und als Wirkung derselben: incidit, aperit, abstergit, est errhinum, cit calculos, menses, foetum mortuum, discutit strumas. Von Präparaten werden Radix, Succus und Decoctum genannt.

¹⁾ Alex. von Tralles, herausg. von Th. Puschmann, 2 Bde. Wien 1878.

²⁾ The seven books of Paulus Aegineta by Francis Adams. Sydenham society. London 1844. In three volumes.

³⁾ II. 2, 6, 61, 271.

⁴⁾ De simpl. XXVI.

⁵⁾ cap. 249. p. 165.

⁶⁾ Ebn Baithar, übers. von J. Sontheimer. Stuttgart 1840. Bd. 1. p. 123.

⁷⁾ Aramäische Pflanzennamen. Leipzig 1881. Bei Engelmann.

⁸⁾ Georgi Franci, Lexicon vegetabilium usualium in usum medicinae etc. Argentorati 1672. p. 32.

Nach dem Gesagten kann es uns nicht Wunder nehmen, wenn das Mittel in fast alle Pharmacopöen übergang. So findet es sich z. B. im Braunschweigischen Dispensatorium von 1777, in der Würzburger Pharmacopöe von 1796, in der Württembergischen Pharmacopöe von 1798, im Pariser Codex medicamentarius von 1818 und in der Ferrarischen Pharmacopöe von 1825. In Jourdan's Pharmacopoea universalis (Weimar 1829) heisst es: frisch führt sie gelinde ab; Gabe des Pulvers eine Drachme. Auch Strumpf führt sie noch 1855 in seiner Arzneimittellehre als locales Irritans an. Das Onguent d'Arthanita, ein Gemisch aus frischem Cyclamensaft mit ca. 17 anderen Mitteln, sowie die frische Wurzel in Dosen von 20—40 g bei Erwachsenen und 5—6 g bei Kindern innerlich wurde noch im Anfange des zweiten Dritttheils unseres Jahrhunderts in Frankreich ganz allgemein zum Gebrauch empfohlen¹⁾. Nach Landerer²⁾ ist Rad. Cyclaminis ein in Constantinopel sehr gerühmtes Mittel gegen Epilepsie. Die Knolle heisst dort jer somunu d. h. Erdenbrot und wird in leicht geröstetem Zustande verwandt, wobei die Schärfe des Geschmacks schwindet³⁾. Nach den Angaben desselben Autors wird das Cyclamen, wie ich früher schon erwähnt habe, im frischen Zustande im Peloponnes gegen Rheumatismus und Arthritis äusserlich gebraucht.

Die Homöopathen⁴⁾ haben Cyclamen gleich anfangs in ihren Arzneischatz aufgenommen. Der mit gleichen Theilen Alcohol gemischte Saft wird in der millionfachen Verdünnung angewandt und soll folgende Wirkungen haben: Jucken an verschiedenen Theilen des Körpers, Mattigkeit, Unlust zu sprechen und zu jeder Arbeit; Fieberzufälle mit Frostgefühl; Schwindel, Stumpfheit des Gedächtnisses; Appetitlosigkeit, Aufstossen, Erbrechen; der Stuhl ist dabei breiartig oder auch gar nicht vorhanden.

Neuerdings hat A. van Renterghem⁵⁾, der den Homöopathen nahe steht, auf Grund seiner Versuche an Menschen vorgeschlagen das reine Cyclamin statt des Saftes als Abführmittel in Gebrauch zu ziehen. Er giebt an, abführende Wirkung bei Erwachsenen nach 12—20maliger Darreichung von 0,02 g Cyclamin in halbstündlichen Pausen erzielt zu haben. Bei einem vierjährigen Kinde erzielte er dieselbe Wirkung nach 10maliger Gabe von 5 mg. In keinem dieser Fälle waren die Ausleerungen verknüpft mit dyspeptischen Erscheinungen und Magenbeschwerden.

Nach dem, was ich von der Wirkung des Cyclamins auf den thierischen Organismus beobachtet und bereits mitgetheilt habe, lassen sich alle oben genannten Indicationen der Erdscheibe und ihres Gly-

¹⁾ Dictionnaire universel de matière médicale par F. J. Merat et A. J. de Lens. Bruxelles 1837. Tome II.

²⁾ Landerer, Ueber Cyclamen europaeum. Buchner's Repert. Bd. 59. 1837. p. 246.

³⁾ So erklärt sich wohl auch der von Ebn Baithar uns überlieferte Name mancher afrikanischen Völkerschaften, welche die Knolle „das Brot der Alten“ nennen. Offenbar wurde sie zu einem Nahrungsmittel für Menschen erst durch das Rösten auf glühenden Kohlen.

⁴⁾ Kurze Uebersicht der Wirkungen homöopathischer Arzneien von E. Rückert. Leipzig 1834. p. 277.

⁵⁾ Compendium de Médecine dosimétrique. Paris 1886. p. 398.

cosides wohl verstehen, aber ich möchte keine derselben für unsere jetzige Zeit empfehlen.

Direct in das Blut gebracht, ist es ein starkes Gift und tödtet durch Herzlähmung; subcutan angewandt, führt es zu localer eiteriger Entzündung; ebenso, nur schwächer, wirkt es bei energischer Anwendung percutan; bei innerlicher Darreichung ist entweder überhaupt keine Wirkung nachzuweisen oder es tritt Uebelkeit und Erbrechen ein, ohne dass Störungen im Wohlbefinden des Thieres eintreten. Eine vermehrte Speichelabsonderung und eine abführende Wirkung kommt nicht in Beobachtung.

Ich habe selbst, wie bereits erwähnt, Cyclaminpillen innerlich genommen, um zu sehen, wie das Cyclamin auf den Menschen wirkt. Dieselben bestanden aus Cyclamin und Argilla; jede Pille enthielt 0,01 g Cyclamin. Sie waren ganz frisch und weich, so dass an ein unverdautes Abgehen derselben nicht zu denken war. Von diesen Pillen nahm ich jede halbe Stunde eine Pille, im Laufe des Tages 20 Mal: es trat hiernach keine Abweichung in den normalen Verrichtungen des Organismus ein. Mit demselben Resultat nahm ich 2 Pillen à 0,01 g Cyclamin jede halbe Stunde 10 Mal des Tages. Darauf nahm ich 3 Pillen à 0,01 Cyclamin jede halbe Stunde; bei der 8. Dosis trat ein deutliches Wärmegefühl im Magen ein. Ich hörte hier mit der Einnahme auf. Hierauf trat weder vermehrte Speichelsecretion noch Stuhl ein.

Schroff hat bei seinen Versuchspersonen bei einmaligen Gaben von 0,05, 0,1 und 0,2 g Cyclamin nur Brechwirkung erzielt. Es wäre dieses also noch die einzige Wirkung des Cyclamins, welche verwerthet werden könnte und zwar ohne Schaden für den Organismus, aber nur bei intacter Magendarmschleimhaut; bei lädirter Magendarmschleimhaut werden solche Gaben ausser der Brechwirkung höchst wahrscheinlich noch sehr ernste Folgen nach sich ziehen.

Ich glaube demnach vor dem Gebrauche des Cyclamins zu therapeutischen Zwecken nur warnen zu müssen. Wir haben für alle Indicationen, welche jemals für die Knolle der Erdscheibe aufgestellt sind, bessere und sicherere Mittel. Von der Senegawurzel und der Quillajarinde wirkt das Cyclamin so verschieden, dass an eine Identificirung der activen Principien gar nicht gedacht werden kann, obwohl sie ohne Frage alle zu ein und derselben pharmakologischen Gruppe gehören.



