

nemo fuerit infectus. Potest enim scalpellum vel malitiose intoxicari, vel, cum tam inhumanum facinus in neminem cadere existimem, cum ab infecto ad sanum balneator transiit, eodemque scalpello, virulenta labe adhuc sordido, ipsum vulneravit, illius sanguinem per contagium corrumpi, qui postquam corruptus fuerit, alios etiam potuit inficere, contagio in infinitum sic serpente etc."

Idem ad Horstium, 17. December 1627: „De Boxbateri methodo cur. nihil habeo dicere, cum ante biennium ex hac vita excesserit — originem harum infectionum indaganti, haec mihi causa sese offert, quod scilicet, scalpella, quibus balneator ad scarificationem usus fuit, infecta fuerint sanguine alicujus morbo gallico laborantis — Windshemii ne suspicio quidem ulla veneficii orta fuit etc."

Wie in Franken, so kam auch anderwärts dieselbe Verbreitungsweise der Syphilis vor und sei noch schliesslich erwähnt, dass sie (nach Horst. opp. med. II. 319) im Jahre 1622 in Ulm auftrat: „Lues gallica Ulmae post scarificationem in balneo publico contracta“. Hiefür suchte unser Autor keine Begründung in der Berührung mit Zwiebelsaft, oder Mäuse-, Kröten- und Schwabepulver, sondern spricht sich p. 434 vernünftiger dahin aus: „Hanc infectionem textoris absque malitia, casu potius, quod instrumenta scarificationis cuidam lue affecto fortassis inscienter adhibita fuerint, subsecutam facile credo“.

## XVI.

### Ueber die physiologische Wirkung des Bebeerins und Ilicins.

Von Prof. J. F. H. Albers in Bonn.

**E**s ist nicht ohne Werth für den practischen Arzt, sich die Frage zu beantworten, worin wohl die gemeinsame physiologische Wirkung begründet sei, welche der therapeutischen Anwendung jener Mittel zu Grunde liegen mag, die gegen ein und dasselbe Leiden mit Erfolg in Anwendung gebracht sind. Es wird aus einem Vergleich der physiologischen Wirkung solcher Mittel ersichtlich, welche

organische Umänderung ihrem Eindringen und Einwirken in den Organismus und in die organische Thätigkeit desselben zu Grunde liegt und als Nothwendigkeit folgt. Ob die befreiende, reizende, tonische oder beruhigende, oder irgend welche andere Wirkung hier besteht, und dem Organismus in der Bekämpfung seines Leidens helfend wird, muss aus dem vergleichenden Verhalten der Wirkung solcher Mittel sich zunächst ergeben. Halten wir die Mittel im Auge, welche zur Bekämpfung des kalten Fiebers verwendet werden, so ist es bis jetzt nicht gelungen, der Chinarinde, dem Chinin oder irgend einem anderen China-Alkaloid oder Salz nachzuweisen, was es denn eigentlich ändert in den Geweben und der organischen Thätigkeit des fieberkranken Organismus, um als ein fieberbekämpfendes Mittel in seine nähere Wirkung Einsicht zu gewähren. Wir wissen aus den Versuchen von Waldorf, dass das Chinin in Leber und Rückenmark eine Ablagerungsstätte erhielt; wir wissen aus den Beobachtungen Rauschenbusch's, dass die Chinarinde lange Zeit fortgenommen und in grösseren Gaben endlich Entzündung veranlasst, in dem Applicationsorgan, oder, wie die Anwendung in Krankheiten zeigt, in jedem Organ, welches der Krankheit verfallen ist, wie dieses auch die tägliche Erfahrung des Arztes lehrt, und gewiss sichtbar wird, wenn in organischen Erkrankungen irgend eines Theils die Chinarinde längere Zeit hindurch fortgebraucht wird. Aber aus allen solchen Beobachtungen lässt sich nicht die physiologische Wirkung genügend erweisen, aus der sich die therapeutische, das Wie der Heilung genügend ersehen lässt. Es möchte vielleicht eher gelingen, über dieses Verhältniss Aufschluss zu erlangen, wenn man die Mittel einer näheren vergleichenden Prüfung unterwirft, welche eine der Chinarinde nahe kommende Wirkung gegen das kalte Fieber besitzen. Von diesem Gedanken geleitet, habe ich bereits den rohen Caffé und das Caffein einer Prüfung an Thieren unterworfen, und fand dabei jene merkwürdige Reihenfolge tetanischer Krämpfe, und zwar in einer solchen Weise sich ausbildend, eine solche Andauer und Stärke zeigend, wie sie bei keinem anderen ähnlich wirkenden Mittel vorkommen. Die Streckkrämpfe, welche das Caffein bei Fröschen und Kaninchen bewirkt, sind viel mehr ausgebildet als die, welche dem Brucin

und Strychnin ihre Entstehung verdanken, wenn auch die Empfindung nicht in dem Maasse alterirt und erhöht ist, als dieses bei den letzteren Mitteln beobachtet wird. Der tetanische Krampf ist beim Caffein andauernder als beim Strychnin und Brucin; die Empfindlichkeit ist dagegen bei diesen mehr erhöht als bei jenem. Der ganze Zustand der Wirkung des Brucins und Strychnins im Krampf und erhöhter Empfindlichkeit geht viel schneller zu Ende als dieses in der Caffeinwirkung der Fall ist. Diese dauert Stunden lang, die jener beiden Mittel ist in Zeit von  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde vorüber, wo sie tödlich endet.

Unter die Mittel, welche die neuere Zeit als gegen das intermittirende Fieber wirksam zur Kenntniss hat gelangen lassen, gehören die Beberurinde, das africanische Mittel gegen das Wechselieber und sein Alkaloid, das Bebeerin. Sie kommt her von *Nectandra Rodiaei*, in Demerara einheimisch und hier Bebeeru genannt. Die Rinde wird vom Stamme genommen, ist ziemlich flach gross, 1—2 Fuss lang, 2—6 Zoll breit, etwa 4 Linien dick. Die Oberfläche uneben, hat Vertiefungen und ist mit einer dünnen, schmutzig gelb-weissen, weichen Epidermis versehen. Die Unterfläche bräunlich, fein längsfurchig, der dicke Rindenkörper aber dunkelbraun, stellenweise zimmtartig, fast hart, auf dem Bruch faserig, körnig und rauh, ohne Geruch, aber von sehr bitterem Geschmack, der adstringirend, aber nicht gewürzhaft und scharf ist. In Demerara braucht man dieses Holz unter dem Namen Greenheart als Bauholz. Es ist ziemlich fest und schwer, wenn es alt geworden, und gleicht dann dem altgewordenen Mahagonyholz.

Rodie, ein englischer Wundarzt, der sich 1824 im brittischen Guyana niedergelassen hatte, fand diesen Baum und in seiner Rinde eine Pflanzenbase, die sich mit Schwefelsäure zu Salzen verband. Diese bewährten sich als ein vortreffliches Surrogat der Chinasalze bei intermittirendem Fieber. Rodie nannte sie Bebeerin. MacLagon bestätigte das Vorkommen dieser Basis und fand noch eine zweite darin, welche er mit dem Namen Sipeerin belegte, welche jedoch nach Tilley nur unreines Bebeerin ist. Eine von Tilley und MacLagon ausgeführte Untersuchung hat ergeben, dass das Bebeerin mit Morphin dieselbe Zusammensetzung besitzt und mit

diesem isomer ist. Das Bebeerin ist nämlich  $= \text{NH}^3 + \text{C}^{35} \text{H}^{34} \text{O}^5$  und sein schwefelsaures Salz  $= \text{C}^{35} \text{H}^{34} \text{O}^5 + \text{NH}^4 \text{S}$ . Es darf nicht übersehen werden, dass diese Pflanze eine Laurinee ist, in denen man bis jetzt noch keine Pflanzenbase gefunden hat. Das Bebeerin, welches ich benutzte, hat eine gelbliche Farbe, ist wie kleine Klumpen Thon zusammengetrocknet, die sich aber leicht zerreiben lassen, löst sich in Wasser nur sehr schwer, ebenso im Serum des Blutes, besteht aus kleinen Körnern. Auf den organischen Flächen und in Wunden unter die Haut gebracht, kann man es noch nach Stunden theilweise wiederfinden, zum Beweise, dass dieses Bebeerin nicht leicht in der serösen Wundflüssigkeit gelöst wird und nicht so leicht, wie andere lösliche Alkaloide zur Aufsaugung gelangt. In den Magen eingeführt, tritt seine Wirksamkeit nicht minder langsam und meist nur unvollständig bei Thieren ein.

Erster Versuch. Einem ziemlich grossen Frosche wurde am 20. Januar 1859 um 10 Uhr 20 Minuten  $\frac{1}{2}$  Gr. Bebeerin als Pulver unter die Haut des Oberschenkels gebracht. — Schon 2 Minuten nach dem Einbringen, dieses in dem Blutserum sich nur wenig lösenden und daher meist als Pulver oder Brei die Wundfläche deckenden Mittels beobachtete man starkes Aufblähen des Bauches. Sieben Minuten vor 11 Uhr wird der Kopf sehr stark in die Höhe gehoben und rückwärts gebogen, die vorderen Glieder werden ebenfalls in zitternder Bewegung so rückwärts gebogen, dass sie wie die Flossen eines Fisches an dem Bauch abwärts gestreckt liegen. Der Frosch blieb auf dem ausgedehnten Bauch liegen, und bewegte Kopf und hintere Glieder ohne sich von der Stelle bewegen zu können, offenbar weil die vorderen Glieder dem Willen nicht mehr gehorchten und keine Stützkraft für den oberen Theil des Körpers mehr besaßen. 10 Minuten nach 11 Uhr öffnete das Thier den Mund stark, streckte dann die hinteren Glieder sehr krampfhaft aus. Nach  $\frac{1}{4}$  Minute liess der Krampf nach, und das hintere Glied, in dessen Oberschenkel das Bebeerin eingeführt war, blieb gelähmt ausgestreckt liegen und wurde nicht an den Unterleib gezogen, wie mit dem anderen geschah. Als das Thier etwas hin und her gezogen ward, zog es zuletzt beide Glieder an den Leib. Es machte jetzt einige kriechende Bewegungen, ohne sich vom Platz entfernen zu können, indem die vorderen Glieder stets ruhig blieben. Die Pupille war verengt, der Bauch aufgetrieben. Etwas später traten an dem Schenkel, an welchem das Bebeerin eingebracht wurde, Zuckungen ein. Kneipen, Zerren veranlasste das Thier, welches mit vorwärts gebogenem Kopf auf Bauch, Hals und Kopf liegt, mit den neben liegenden unbeweglichen vorderen Gliedern zu kriechen, die rückwärts flossenartig gestreckt liegen, wobei die Pfote stark zusammengezogen ist. Wenn das Thier auch einige Bewegungen mit den hinteren Gliedern ausübt, so bleiben die vorderen doch

unbeweglich liegen. Wenn man eine Stelle der Haut sticht, so erfolgt nur Bewegung des unmittelbar darunter liegenden Muskels, selten der Muskelgruppe. Sticht man den Rücken, so erfolgen nur Zuckungen der Bauchmuskeln jener Seite, welche berührt wird. 3 Minuten später sperrt das Thier den Mund auf und macht Brechbewegungen. Nach dieser war der Unterleib dünner geworden, wurde aber bald wieder aufgebläht; es erschienen in den vorderen Gliedern klonische und in den hinteren tonische Krämpfe auf  $\frac{1}{2}$  Minute, dann erfolgt wieder Ruhe. Der Frosch wurde in Papier gewickelt aus dem bisherigen Beobachtungslocal in ein anderes getragen. Als er hier ankam, waren die Glieder an den Leib gezogen, die Pupille weit, der Leib aufgeblähet, und das Athmen sehr kurz, und seine kurzen Bewegungen nur an dem Halse und Nasenlöchern wahrnehmbar. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde, während welcher er so ruhig ineinander gezogen gesessen hatte, bewegte er wieder die hinteren Glieder, wenn ein Stoss an den Tisch geschah, auf dem er sass; ebenso bei einem starken Aufwerfen eines Buchs. Es wurde dieses zuerst an den vorderen und dann an den hinteren Gliedern beobachtet; sowie alle Erscheinungen zuerst in den vorderen und erst einige Zeit nachher in den hinteren Gliedern beobachtet wurden. Um 1 Uhr beobachtete man ein kurzes, kaum merkliches, abgestossenes Brustathmen: die vorderen Glieder werden bei der Berührung nur noch etwas bewegt.  $1\frac{1}{2}$  Uhr, der Stoss auf den Tisch macht in allen Gliedern Zuckungen, Athemzüge noch kleiner, nur an den Nasenlöchern und am Halse bemerkbar; um  $4\frac{1}{2}$  Uhr war das Thier verschieden.

Da das Bebeerin nach den Angaben von MacLagon mit dem Morphin isomer ist, so wurden beide Stoffe zu gleicher Zeit, jeder Stoff aber einem besonderen Frosche beigebracht, um die Wirkung auf diese Thiere zugleich, aber gesondert zu beobachten.

Am 21. Januar Morgens 10 Uhr 5 Minuten wurde einem ziemlich grossen Frosche  $\frac{1}{2}$  Gr. Bebeerin in eine Schenkelwunde unter der Haut eingebracht. Zehn Minuten später wurde das Athmen sehr rasch, und gestaltete sich nach und nach zum deutlichen Bauchathmen. Nach 25 Minuten wurden die vorderen Gliedmaassen steif, und die hinteren Gliedmaassen, an denen das Mittel eingeführt war, wurden von dem Thiere nicht mehr so rasch angezogen, wie die unverletzten anderen. Es blieb aufgeblähet auf dem Bauch liegen. Die Bewegung wird nach und nach kriechend, Zuckungen am Kopf und an den vorderen Gliedmaassen, auf die das Thier sich nicht mehr so gut stützen kann. So dauerte dieser Zustand 2 Stunden, worauf allmählig der ganze Zustand verschwand. Am anderen Tage war die frühere Beweglichkeit wieder vorhanden, die vor der Einführung des Bebeerins bestanden hatte.

Das zu derselben Zeit und in gleicher Weise einem Frosche unter die Schenkelhaut geschobene Morphin pur. zu  $\frac{1}{4}$  Gr. hatte lange Zeit hindurch keine sichtliche Wirkung. Nach einiger Zeit wurde die Bewegung schwächer. Das Glied, an dem das Morphin eingeführt war, ward nicht mehr so rasch angezogen als das andere und lahnte sichtlich. Bald darauf lag das Thier auf dem Leib mit angezogenen Gliedern; kurz gestossenes Bauchathmen, das sich allmählig steigerte, dann

liessen die Schmerzen ganz nach. Nach 2 Stunden hatte das Thier seine normale Beweglichkeit wiedererlangt.

Es traten in diesem Versuche die Erscheinungen, welche die Wirkung des Morphinum bei dem Frosche auszeichnen, nicht vollständig und deutlich auf. Wenn man nicht längere Zeit und oft wiederholte Beobachtungen anwendet, um die Wirkung des Morphinums bei diesen Thieren kennen zu lernen, so kann man durch solche Versuche, in denen die Erscheinungen undeutlich auftreten, zu völligem Missverständniss der Morphinumwirkung verleitet werden. Es ist mir dieses beim Beginn der Untersuchungen über die Wirkungen dieses Alcaloids beim Frosche wirklich so ergangen. Ich glaubte aus derselben annehmen zu müssen, dass das Morphinum eine direkt lähmende Wirkung auf die berührten Theile und Nerven ausübe, und fand erst, als ich mit einiger Andauer und grösserer Geduld die Versuche wiederholte, dass dieses keineswegs der Fall ist. Ich habe für mancherlei Zwecke bereits gegen 45 Versuche angestellt, um die Wirkung des Morphinums an Fröschen festzustellen. Sie zeigt sich aber ganz anders, als man gewöhnlich annimmt. In allen Versuchen trat die Wirkung erst sehr spät, gewöhnlich nach Ablauf von 1—2 Stunden nach der Einführung des Morphinum aceticum oder Morph. muriaticum ein. Auch bedarf es einer ziemlich grossen Gabe, um die Wirkung vollständig herbeizuführen. Ich erzähle aus den vielen Versuchen nur einige.

Am 28. Juli d. J. ward einem ziemlich grossen Frosch  $1\frac{1}{2}$  Gr. Morph. acet. an dem Schenkel unter die Haut geschoben. Die Einführung geschah um 4 Uhr 45 Minuten. Die erste Wirkung erschien um 5 Uhr 30 Minuten, und zwar erschien der Schenkel, an welchem das Morphinum eingeführt ward, viel empfindlicher bei der Berührung als der andere unverletzte. Um 6 Uhr konnte der verletzte Schenkel den Bewegungen des Thieres nicht mehr vollständig folgen. Bewegte sich das Thier, so blieb er in steiferer Haltung zurück und gerieth bei der Berührung in Zuckungen, welche mehr und mehr die Form des Streckkrampfes annahmen, aber sehr bald wieder nachliessen. Nicht lange nachher verbreitete sich dieser Krampf und diese gesteigerte Empfindlichkeit auch über die übrigen Glieder. Jede Berührung führte den ersten herbei, während das Athmen kurz abgestossen, vollständiges Bauchathmen geworden war, und das auf den Rücken gelegte Thier sich nicht mehr auf die Unterleibsseite und auf die Füsse wenden konnte, und die Augen sehr weit hervorgestossen wurden bei weiter Pupille. Jede Berührung der vorderen wie der hinteren Glieder verursachte in gleicher Weise den Krampf, der in seiner bald nachlassenden gestreckten Art sich stets ganz gleichmässig verhielt.

Erst gegen 6 $\frac{1}{4}$  Uhr wurden die Athembewegungen ziemlich seltener und langsamer und gegen 7 $\frac{1}{2}$  Uhr waren sie verschwunden. Der Nervus ischiadicus jenes Schenkels, an welchem das Morphinum eingeführt war, ward an den electrischen Draht gebracht, und rief nur äusserst geringe Muskelzuckungen, viel geringere als in dem anderen Schenkel hervor. Auch blieb der Nerv nur noch kurze Zeit nachher reizbar; es erfolgten nach galvanischer Reizung des Nerven beim Schliessen der Kette keine Zuckungen mehr. Diese Reizbarkeit war viel früher erloschen als es bei dem Caffein, Thein und Bebeerin der Fall zu sein pflegt. Das Herz klopfte noch bis 7 $\frac{1}{2}$  Uhr, hörte aber dann auf und zeigte eine blässere Farbe.

Ein anderer Versuch ward am 30. Juli angestellt. Um 4 Uhr 18 Minuten ward 1 $\frac{1}{2}$  Gr. Morphinum acet. unter die Haut des Schenkels geschoben in trockenem Pulverzustand. Um 4 Uhr 45 Minuten liess der Frosch in seinen lebhaften Bewegungen nach und blies sich stark auf; das Bauchathmen wurde häufiger und kürzer. Gegen 5 $\frac{1}{4}$  Uhr ward der verletzte und vergiftete Schenkel empfindlicher und blieb bei den Bewegungen zurück. Wenn man ihn berührte, so erfolgten eher Bewegungen, als wenn man einen anderen Theil der Körperfläche anfasste oder stach. Gegen 5 $\frac{1}{2}$  Uhr stellte sich Steifigkeit in diesem Schenkel ein. Gegen 6 Uhr war der ganze Körper von der erhöhten Empfindlichkeit und den darauf folgenden zitternden Streckkrämpfen befallen. Besonders waren die unteren Flächen der vorderen Füsse und der hintere Schenkel empfindlich, und veranlassten in leiser Berührung schon einen andauernden mit ungewöhnlicher Steifigkeit verbundenen Zitterkrampf, eigentlich einen Mittelzustand zwischen klonischem und tonischem Krampf. Neben diesem Krampf blieb durchgehends die gesteigerte Empfindlichkeit. Der Nerv. ischiadicus des verletzten Schenkels reagierte anfangs auf den galvanischen Reiz, und hatte Muskelzuckungen zur Folge, die jedoch an Stärke geringer waren, als jene, welche der ebenso gereizte Nerv des unverletzten Schenkels zeigte. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde war schon die Reizbarkeit erloschen. Das Herz klopfte nach dem Aufhören des Athmens noch deutlich, doch waren 1 $\frac{1}{2}$  Stunden später schon seine Bewegungen erloschen; seine Farbe war in den Kammertheilen viel blässer als in dem der Vorhöfe.

Diese Versuche wurden noch zweimal mit demselben Erfolge wiederholt.

Beachtet man die gesteigerte Empfindlichkeit, welche die Versuche mit Morphinum zeigten, so ist allerdings eine gewisse Verschiedenheit vorhanden zwischen der Wirkung des Bebeerins und des Morphiums. Krämpfe kommen in beiden vor, allein in den Versuchen mit Bebeerin sind die rein tonischen vorwaltend, in den Versuchen mit Morphinum erscheinen eigentlich clonische Krämpfe, die zum tonischen hinneigen, ein tonischer Zitterkrampf. Den Erscheinungen des Morphiums allein gehört die gesteigerte Empfindlichkeit, die besonders in den Handflächen der vorderen Glieder

so sehr entwickelt ist. Weder in den voranstehenden, noch in den nachstehenden Versuchen mit Bebeerin ergab sich davon eine Andeutung.

1. Am 28. Januar 1857 wurde einem mässig grossen Frosche  $\frac{1}{2}$  Gr. Bebeerin, welches sich von dem, das früher angewendet ward, nicht unterschied, unter die Schenkelhaut geschoben. 25 Minuten später wurde das Bauchathmen sichtbarer und beschleunigt; 10 Minuten später wurden die früher grösseren Sprünge kleiner und matter. 15 Minuten später wurden die Bewegungen der Glieder kriechend, wobei das Thier zeitweise mit zusammengezogenen Gliedern minutenlang stille sass, die Athmenbewegungen des Bauches kürzer und beschleunigt wurden; Aufblähung. Dann folgten Zuckungen der Muskeln des rückwärtsgehobenen Kopfes und der Glieder. Das Athmen wurde hierauf aussetzend. Der Frosch blieb über eine Stunde ruhig und zusammengezogen sitzen. Am anderen Tage hatte sich das Thier vollständig erholt.

2. Am 10. December 1859 wurde einem Frosche 2 Gr. Bebeerin unter die Schenkelhaut gebracht. Eine halbe Stunde später wurde das Athmen beschleunigt und das Thier ruhiger. Nach Ablauf einer Stunde wurden die Glieder, zuerst und am meisten dasjenige, an welchem das Alkaloid eingeführt war, von tonischen Krämpfen befallen, welche von Zeit zu Zeit sich wiederholten, und nach 3 Stunden schwanden, während das Athmen nach und nach regelmässiger wurde.

3. Den 20. Februar 1858 wurde um 10 Uhr 5 Minuten 1 Gr. Bebeerin unter die Haut des rechten Schenkels eines mässig grossen Frosches eingeführt. Eine halbe Stunde später war das Athmen vorzugsweise Bauchathmen, kurz und beschleunigt. 12 Minuten später waren die Glieder steif, gestreckt und von deutlichem tonischen Krampf befallen, zumeist der Schenkel, an welchem das Alkaloid eingeführt war.

4. Am 24. Februar 1859 wurde einem ziemlich grossen Frosche 3 Gr. Bebeerin unter die Haut des linken Oberschenkels geschoben. Nach  $\frac{3}{4}$  Stunde, während der Frosch in der vorangehenden Zeit sich ebenso, wie in den früheren Versuchen verhalten hatte, erschienen deutliche Zuckungen der Muskeln an den Gliedern, während Kneipen und Zerren ihn nicht zur Bewegung veranlassten. Der Kopf wurde stark aufwärts und rückwärts gebogen und die vorderen Glieder ebenfalls rückwärts in dem Krampf gedreht. Das Thier kann diese Glieder nicht bewegen und sich nicht auf dieselben stützen. Die Berührung der Haut hat nur Zuckung eines Muskels zur Folge, welcher unter derselben Stelle liegt. Das Thier sperrt das Maul weit auf und macht Brechbewegung. Das Aufblähen des Thieres nimmt zeitweise zu und ab. — Dann erschienen an den vorderen Gliedern tetanische Krämpfe, während an den hinteren klonische erscheinen. Um  $12\frac{1}{2}$  Uhr ( $2\frac{1}{2}$  Stunden nach Einführung des Bebeerins) lag das Thier auf dem Bauch und den fast erlahmten Gliedern. Noch  $\frac{1}{2}$  Stunde später bewegte es wieder die hinteren Glieder, wenn man sehr stark auf den Tisch klopfte, auf welchem das Thier lag. Zeitweise Zuckungen; geringe Athembewegungen an den Nasenlöchern



und am Halse wahrnehmbar.  $6\frac{1}{2}$  Stunden nach dem Einbringen des Mittels war das Thier todt.

5. An demselben Tage und zu derselben Zeit wurde einem Frosche  $\frac{1}{2}$  Gr. Bebeerin eingeführt unter der Haut des Rückens. Nach einer halben Stunde erfolgte beschleunigtes Athmen und starkes Aufblähen. Eine Stunde nach der Einführung erschienen deutliche Streckkrämpfe, wobei die Bewegungen, wenn der Krampf nachliess, kriechend wurden. Vordere und hintere Glieder wurden ganz gleichmässig befallen. Nach 3 Stunden liessen die Krämpfe nach und am Abend hatte sich das Thier vollständig erholt.

Es sind die hier beobachteten Muskelkrämpfe in vieler Hinsicht ähnlich jenen, welche man beim Frosche bei der Wirkung des Caffeins beobachtet, nur sind sie schwächer und nie von jener Dauer, wie sie hier vorkommen. Auch beim Caffein ist der andauernde tetanische Krampf nicht von einer erhöhten Empfindlichkeit begleitet, wenigstens haben Stoss und Erschütterungen des Tisches keinen sichtlichen Einfluss auf Erregung und Verstärkung des Krampfes, wie dieses beim Strychnin und Brucin beobachtet wird. Kneipen und Zerren vermögen ebenfalls nur in geringem Maasse den Krampf anzuregen. Man kann den unter der Caffein-Wirkung befindlichen Frosch nach allen Seiten bewegen und legen, ohne dass man eine sichtliche Steigerung des tonischen Krampfes wahrnimmt, der ihn steif wie einen Stock macht, und ohne äusseres Zuthun allein durch die Einwirkung des Giftes andauert, wächst und fortbesteht, was alles sich bei dem Strychnin, wo die Empfindlichkeit so sichtlich gesteigert ist, ganz anders verhält. — Die Krämpfe in der Bebeerin-Vergiftung gleichen denen des Caffeins und bestehen ohne sichtliche Zunahme der gesteigerten Empfindung.

Es ist in der Wirkung der Alkaloide überhaupt erkennbar, dass diese sich nach derselben in zwei Reihen ordnen: die einen zeichnen sich durch Erregung von clonischen und tonischen Krämpfen oder Lähmung und eine gleichzeitige Veränderung der Empfindung aus, die anderen haben die Entwicklung der Krämpfe zu ihren vorzugsweisen Erscheinungen. So weit ich jetzt die seit Jahren von mir angestellten Versuche an Thieren übersehe, an denen man allein die vollständige Entwicklung der Erscheinungen beobachten kann, da man ihnen so grosse Gaben der Mittel geben darf, um die vollständige Wirkung zur Erscheinung gelangen zu lassen, so

gehören zu den ersten die narcotischen Alkaloide, zu den zweiten dagegen Caffein, Thein, Bebeerin und mehrere andere, welche man nicht unbedingt zu den narcotischen Arzneien rechnen darf. Unter den letzteren habe ich bis jetzt noch keines gefunden, welches lähmt und die Empfindung wenig verändert, während unter den narcotischen Arzneien mehrere solche Lähmer vorkommen. Alle bisher von mir in ihrer Wirkung genauer untersuchten Alkaloide, welche allein die Bewegung verändern, waren offenbar Erreger und verursachten Krampf gewöhnlich tonischer Art. Es scheint zwar, dass das Rückenmark die Einwirkung dieser Stoffe vorzugsweise erfährt, indess wird der Krampf nicht allein durch die Reizung des Rückenmarks durch das Alkaloid erregt, sondern jeder Theil des peripherischen Nerven, welcher ein Gebiet versorgt, das in Krampf geräth, wirkt ebenso selbstständig als das Rückenmark, indem er direkt aus dem Blute das Gift aufnimmt. Dafür zeugen 1) dass der Theil des Schenkels, in welchem das Gift eingeführt ward, zuerst und vorherrschend in den Krampf versetzt wird. Wirkte das Alkaloid, wie hier das Bebeerin, nur durch das Rückenmark krampferregend, so müssten alle vom Rückenmark mit Nerven versorgten Theile zugleich in den Krampf versetzt werden, was nicht der Fall ist. 2) Sieht man erst Krämpfe in den Theilen eintreten, welche das Alkaloid nicht aufgenommen hatten, in einer viel späteren Zeit, nachdem die Resorption des Alkaloids erfolgt ist. Man hat bei der Einwirkung krampferregender Mittel überhaupt eine dreifache Wirkungsweise für die Entstehung des Krampfes zu unterscheiden, welche zuweilen sich alle bei einem und demselben Stoffe vorfinden, nachdem er seine Wirkung im Organismus vollständig entfaltet und verbreitet hat,

1) zunächst der Resorptionskrampf, welcher nach Aufsaugung des Stoffes (z. B. Giftes) und seiner Uebergänge in das Blut und dessen Umherführung im ganzen Körper oder seinen Theilen entsteht. Applicationskrampf tritt oft früher auf in dem Applications-theile als in anderen ein, und beweist, dass die Resorption hier stattfindet und das resorbierte Mittel auf Nerven und Muskeln wirkt, bevor es noch in entferntere, von dem Applicationsorte entlegenere Theile gelangt ist.

2) Der Krampf, welcher entsteht, indem das Rückenmark oder die Hirntheile, welche der Bewegung vorstehen, durch das zu ihnen geführte Mittel gereizt wird, und dadurch in seinem motorischen Gebiete den Krampf bedingt. Zuweilen kann man ihn erregen, indem man direkt das Mittel (Gift) auf das Rückenmark streuet, in diesem Theile zur Aufsaugung gelangen lässt. Bei jenen Mitteln, welche wie das Bebeerin langsam zur Aufsaugung gelangen, somit sich nur allmählig eine grössere Menge desselben im Blut und in den entlegenen Theilen anhäufen kann, bis diese ausreichend ist, den Krampf zu erregen, kann man deutlich beobachten, wie zu dem Krampfe am Theile, an dem das Mittel angewendet wird, allmählig der Krampf hinzutritt, der vom Rückenmark angeregt wird. Es wird dann der Krampf in diesem Theil stärker und andauernder und zugleich tritt ein schwächerer Krampf in anderen Theilen auf, die vom Rückenmark beherrscht werden.

3) Der Reflexkrampf, welcher eine ungewöhnlich gesteigerte Empfindung in der Regel voraussetzt. Am deutlichsten beobachtet man ihn bei Strychnin, Brucin und Morphinumvergiftung an Fröschen. Er tritt periodisch ein oder verstärkt periodisch den stets fortbestehenden Krampf. Er ist auch nur deutlich entwickelt, wenn das Arznei- oder Giftmittel vollständig zur Aufsaugung gelangt ist. Er ist bei den verschiedenen Mitteln sehr verschiedengradig ausgebildet. Nicht alle scheinen in gleichem Maasse die Empfindung jener Theile zu steigern, in denen sich die erregte Empfindung in Bewegung umsetzt.

Es lassen sich diese drei genetisch verschieden entstandenen Krampfformen nicht bloss bei den Arzneien, sondern in gleichem Maasse auch bei pathologischen Verhältnissen nachweisen. Es giebt auch hier 1) örtlich bedingte Krämpfe, deren Entstehung über den Ort ihres Sitzes nicht hinausliegt, 2) Krämpfe, welche vom Rückenmark und Gehirn aus angeregt werden, Excitationskrämpfe, deren Zahl und Vorkommen sehr häufig sind und 3) Reflexkrämpfe, zu denen viele Formen des Tetanus gehören. Die Unterscheidung dieser Formen ist für die Behandlung eben so wichtig, als die Unterscheidung jener Krampfformen bei der Gift- und Arzneiwirkung von grossem physiologischen Werthe. Indem ich mich hier

mit dieser Andeutung hierüber begnüge, hoffe ich, an einem anderen Orte Gelegenheit zu finden, auf dieses Verhältniss zurückzukommen. Ich sehe, dass Brown-Sequard in seinen neulich gehaltenen, in der Lancet veröffentlichten Vorlesungen auf eben diese Unterscheidung der Krämpfe zurückkommt. Ich kann ihm nur beistimmen, wenn er diese Unterscheidung als eine solche betrachtet, welche für die richtige Beurtheilung pathologischer Verhältnisse von grosser Bedeutung ist, und die jetzt noch nicht überall gleichmässig und hinreichend erkannt ist. Während die obigen Versuche mit dem Bebeerin zur Ausführung gelangten, kam mir durch die hiesige Chemicalien-Handlung von Marquardt das Ilcin zu, welches er seiner Angabe nach von Tromsdorf in Erfurt bezogen hatte. Es war eine schwarze, dickflüssige Masse, in der man keinerlei Körner oder Substanz unterscheiden konnte, welche den Geruch und Geschmack von *Ilex aquifolium* hatte. Wie sie gewonnen, war nicht bekannt. Es schien mir kein reines Alkaloid zu sein. Einem ziemlich grossen Frosche wurden in eine Wunde auf dem Rücken 2 Gr. dieser Flüssigkeit eingebracht, und so viel als möglich unter die Haut geschoben. Die Einführung geschah 10 Uhr 30 Minuten. Um 11 Uhr lag das Thier auf dem Bauch und machte nur kriechende Bewegungen, während es früher sehr munter gewesen war. Um 11½ Uhr waren die Glieder steif gestreckt, somit vom tonischen Krampf ergriffen, vorzugsweise die hinteren. Um 12½ Uhr hatte sich das Thier wieder erholt, und um 3 Uhr war sein Verhalten fast so, wie es vor der Zeit war, als der Versuch angestellt ward. In anderen Versuchen, welche an demselben und an dem nächsten Tage angestellt wurden, erhielt ich dieselben Ergebnisse, stand aber von ferneren Versuchen ab, weil das von mir benutzte Präparat mir nicht rein genug schien und ein anderes reineres nicht zu erlangen war.

---