

## XV.

Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen  
Instituts zu Berlin.Ueber das Bromalhydrat und seine Wirkung auf den thierischen  
und menschlichen Organismus.

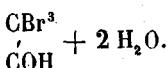
Von Dr. E. Steinauer, pract. Arzt in Berlin.

Die Untersuchungen O. Liebreich's über das Chloralhydrat (dieses Archiv Bd. XLVII. S. 155. Das Chloralhydrat ein neues Hypnoticum und Anaestheticum und dessen Anwendung in der Medicin. Dr. Oscar Liebreich. Berlin 1869) haben gelehrt, dass es nicht zutreffend sei, den Effect nach der Darreichung eines Arzneimittels in allen Fällen demselben als einem Ganzen, im chemischen Sinne als Molekül, zuzuschreiben, dass vielmehr auf die Wirkung differenter Spaltungsproducte der in den Organismus eingeführten Substanzen Rücksicht genommen werden müsse. Dass beim Chloralhydrat eine Spaltung der C-Atome im chemischen Molekül bei dessen Umwandlung sowohl einerseits durch die alkalische Reaction als andererseits durch die oxydirenden Vorgänge des Organismus eintritt, ist theoretisch von Liebreich (Chloralhydrat S. 16) auseinandergesetzt.

Im Bromal haben wir eine vollständige chemische Analogie mit dem Chloral, das Molekül ist dasselbe, wenn wir uns Chlor durch Brom ersetzt denken. Das Bromalhydrat unterscheidet sich vom Chloralhydrat nur dadurch, dass es ein Molekül Wasser mehr enthält<sup>1)</sup>.



Bromal.

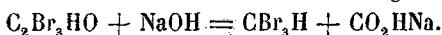


Bromalhydrat.

Auch im Bromal und Bromalhydrat sitzen die 3 Atome Brom am Kohlenstoff, sind also eine innigere Verbindung eingegangen. Beim Behandeln mit Alkalien in wässriger Lösung zerfällt das

<sup>1)</sup> Dr. Herm. Kolbe, Lehrb. der organ. Chemie. Bd. I. S. 738.

Bromalhydrat ebenfalls entsprechend dem Chloralhydrat in ameisen-saures Alkali und Bromoform nach der Gleichung:



Als von Bedeutung für Versuche an Thieren und Menschen ist auch hier hervorzuheben, dass das Bromalhydrat in Wasser leicht löslich ist und alle Eigenschaften zur schnellen Resorption besitzt; es unterscheidet sich hierin von dem in Aq. unlöslichen Jodal, das deshalb zur experimentellen Prüfung dieser Art theoretischer Heilmittelbetrachtungen als ungeeignet zu bezeichnen ist. Das Brom ist im Bromal gleichsam maskirt und nicht wie in den Bromiden direct nachweisbar.

#### Darstellung und Eigenschaften des Bromalhydrat.

Das Bromalhydrat wurde zuerst von Löwig im Jahre 1832 dargestellt <sup>1)</sup>). Diese Methode liefert jedoch eine zu geringe Ausbeute, um für einen einigermaassen grösseren Bedarf ausreichend zu sein. Es wurde deshalb ein anderes gut zum Ziele führendes Verfahren angewandt. Während nehmlich Löwig das Brom direct dem Alkohol zufügte, wurde dem auf 0° abgekühlten Alkohol durch einen ganz langsamem Strom von Kohlensäure Brom zugeführt, eine Operation, die mit gewöhnlichem Cautschouk-Verschluss nicht zu ermöglichen ist, jedoch sehr gut und ohne Belästigung von Statten geht, wenn sämmtliche Verschlüsse durch Kitt bewirkt werden. Sobald die Bromwasserstoff-Entwickelung aus dem Alkohol nachgelassen hat und Bromdämpfe entweichen, wird derselbe allmählich, zuletzt bis zum Sieden erhitzt und noch so lange mit dem Brom-Strom fortgefahrene, bis keine Bromwasserstoffsäure mehr entweicht. Der Prozess vollendet sich auf diese Weise bei 300 Grm. Alkohol in etwa 6 bis 8 Tagen. Das Rohproduct schüttelt man mit Wasser und destillirt die concentrirte wässrige Lösung, nachdem vorher mit concentrirter Schwefelsäure das Wasser möglichst entfernt ist. Das über 104° C. übergehende Destillat wird in Schalen zur Krystallisation aufgestellt. Man erhält auf diese Weise centimeter-lange oder aus concentrirteren Lösungen nadelförmige Krystalle, die bis zu ihrer vollkommenen Reinheit 4 bis 5mal umkristallisiert werden müssen. Die zuerst gewonnenen Krystalle nehmlich

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. III. S. 305.

reizen die Augen zu Thränen und haben einen ungemein penetranten Geruch, der von einem anderen beigemengten bromirten Körper herzurühren scheint; die mehrmals gereinigten Krystalle aber riechen nur leicht stechend aromatisch. Beim Auflösen in Wasser darf kein unlöslicher öliger Rückstand bleiben, die Reaction der Lösung muss neutral sein und mit salpetersaurem Silber keinen Niederschlag von Bromsilber geben. Bei Zusatz von Natronlauge muss eine Trübung entstehen, die sich zu einem Tropfen [klaren Bromoforms am Boden sammelt.

#### Versuche an Thieren.

Bei dem Bromalhydrat war in erster Reihe in Betracht zu ziehen, ob eine Abspaltung des Bromoforms im Organismus schon durch das freie Alkali im Blute stattfinden könne, und ferner, ob das gebildete Bromoform als solches den Organismus passirt oder bis zu den Bromiden oxydirt wird. In diesem letzteren Falle musste das Bromalhydrat für die Theorie der Wirkung der Brompräparate ein ganz besonderes Interesse in Anspruch nehmen.

Dass sich in der That Bromoform im Blute abspaltet, wurde durch folgende Versuche nachgewiesen:

Es wurde Kaninchen und Hunden Bromalhydrat subcutan injizirt und nach Verlauf von 1 bis 1½ Stunden das aus der Vena jug. ext. oder V. cruralis gelassene Blut defibrinirt und in einen Kolben gebracht, aus dessen zweifach durchbohrtem Kork 2 Röhren hervorgingen, von denen die eine mit einem Gasometer in Verbindung stand, die andere in eine Porzellanröhre führte. Wurde letztere glühend gemacht, bierauf der Kolben auf 42 bis 45° C. erwärmt und dann ein schwacher Luftstrom aus dem Gasometer durch denselben geleitet, so entstand nach 25 bis 30 Minuten in einer salpetersauren Silberlösung, in welche die Dämpfe aus der Porzellanröhre gelangten, eine Trübung, welche sich als Bromsilber erwies. Die Trübung wurde stärker, wenn noch etwas Natronlauge zu dem Blute hinzugefügt wurde. Dass es nicht Bromalhydratdämpfe gewesen, welche in die glühende Röhre durch den Luftstrom geführt und dort oxydirt Bromwasserstoff abgegeben hatten, dessen hatte ich mich durch Vorversuche vergewissert. Die Bromsilberreaction entstand nehmlich nicht, wenn ich Bromalhydrat, in Aq. gelöst, in den Kolben brachte, wohl aber trat sie zu Tage,

wenn der Bromalhydratlösung etwas Natronlauge beigemischt wurde. Auch defibriniertes Säugethierblut, mit Bromalhydrat versetzt, ergab bei gleichem Verfahren Bromsilberreaction, welche durch Hinzufügung von Alkali zum Blute noch verstärkt wurde. Aus diesen Versuchen ging hervor, dass Bromalhydrat innerhalb des Organismus, im Blute, in Bromoform etc. gespalten wurde, dass aber auch noch ungespaltenes 1 bis  $1\frac{1}{2}$  Stunden nach der Einverleibung im Blut vorhanden war. Wie lange auch nachher noch Bromalhydrat im Blute nachweisbar ist, sollen weitere Versuche zeigen.

Wichtig ist für dieses Verfahren, welches schon früher zum Nachweis von Chloroform im Blute geführt, und mittelst dessen insbesondere Personne nach Einführung von Chloralhydrat in den thierischen Organismus Chloroform im Blute nachgewiesen hat, dass die Porzellanröhre vollständig zum Glühen gebracht wird, bevor man den Kolben erwärmt, weil sonst leicht Bromoform unzersetzt in die Argent. nitric.-Lösung gelangen und dann nicht reagiren würde.

Dass eine Umsetzung des Bromoforms in Bromide im Organismus stattfindet, eruirte ich in folgender Weise: Es wurde ein Kaninchen, dem ich 0,05 Grm. Bromalhydrat, in 1 Ccm. Aq. gelöst, subcutan injicirt hatte, in einen zum Auffangen des Urins geeigneten Stall gebracht. Der Harn dieses Thieres liess am nächsten Tage mittelst  $CS_2$  und Chlorwasser die Anwesenheit von Brom erkennen, welches bei Vorhandensein von Brömal und Bromoform durch dieses Verfahren direct nicht nachweisbar ist.

Was nun die Wirkung auf den thierischen Organismus anlangt, so hätte man gemäss diesem Nachweise von Bromoform im Blute nach Einverleibung von Bromalhydrat eine dem Bromoform entsprechende erwarten müssen, welches, wie wir durch Richardson<sup>1)</sup> wissen, eine ebenso sichere, aber mehr allmähliche Narcose wie Chloroform hervorruft, falls nicht etwa eine gleichzeitige Bromwirkung die Symptome änderte.

Um nun zunächst die allgemeinen Symptome nach Bromalhydrat an Fröschen kennen zu lernen, machte ich folgende Versuche:

#### I. Experiment.

Einem mittelgrossen sehr agilen Frosch wird um 1 Uhr 51 Min. 0,01 Grm. Bromalhydrat, in 1 Ccm. Aq. dest. gelöst, subcutan am Rücken injicirt.

<sup>1)</sup> Richardson Benjamin W., Ueber die Einheit der allgem. u. localen Anästhesie. Med. Times and Gaz. Sept. 28. 1867.

- 1 Uhr 55 Min. Das Thier ist sehr unruhig und springt wiederholt nach dem Deckel des Gefässes.
- 2 - - - Der Frosch liegt ruhig, öffnet zeitweise den Mund; bei Betupfen der Mundschleimhaut und der Schwimmhäute mit Essigsäure reagirt er nicht; er lässt die Extremitäten vom Körper abziehen und zieht sie erst nach einigen Secunden wieder an den Leib.
- 2 - 11 - Schneidet man Stücke von den Extremitäten ab, so reagirt der Frosch nicht, auch dann nicht, wenn die Wundflächen mit Essigsäure betupft wurden.
- 2 - 15 - Kurze Zeit anhaltender Opisthotonus; bei Eröffnung des Thorax Stillstand des Herzens in Diastole. Das in den Vorhöfen und dem Ventrikel mit Blut gefüllte Herz pulsirt nach Herausnahme aus dem Thorax noch einige Secunden; schneidet man die Sinus nach dem Stillstande des Herzens ab und drückt die Atrioventriculargegend mit der Pincette, so lösen sich einzelne Contractionen des Ventrikels aus; bald darauf aber tritt Starre ein.

Bei diesem Thiere hatte also 0,01 Bromalbydrat 4 Minuten nach der subcutanen Injection Unruhe, 9 Minuten nach derselben Hypnose und Anästhesie hervorgerufen und der Stillstand des Herzens war nach 24 Minuten erfolgt. Die Section hatte einen pralsten mit Blut gefüllten Ventrikel gezeigt.

## II. Experiment.

Ein mittelgrosser sehr agiler Frosch, der in der halben Minute 18mal respirirt und bei Betupfen der Schwimmhäute mit Essigsäure entspringt, erhält 1 Uhr 5 Min. subcutan 0,008 Bromalhydrat in  $\frac{1}{2}$  Ccm. Aq. dest. gelöst unter die Oberschenkelhaut injicirt.

- 1 Uhr 11 Min. Bei Betupfen der Schwimmhäute mit Essigsäure bleibt das Thier ruhig sitzen.
- 1 - 15 - Der Frosch zieht die abgezogenen Extremitäten erst nach einigen Secunden wieder an den Leib, lässt sich aber nicht auf den Rücken legen.
- 1 - 20 - Das Thier bleibt vollständig unbeweglich bei Betupfen der Mund- und Nasenschleimhaut mit Essigsäure.
- 1 - 25 - Stat. idem. R. 8 in  $\frac{1}{2}$  Min.
- 1 - 30 - Auf Kneipeu der Vorderextremitäten reagirt er.
- 1 - 48 - Bei Betupfen der Vorderextremitäten mit Essigsäure keine Reaction.
- 2 - 20 - Der Frosch lässt seine Hinterextremitäten abziehen und verharret in dieser Lage.
- 2 - 40 - Das Thier versucht, wenn man es auf den Rücken legt, sich wieder umzudrehen, vermag es aber nicht. Betupfen mit Essigsäure an den verschiedensten Theilen des Körpers verursacht keine Reaction.
- 3 - - - Der Frosch ist todt. Der Ventrikel des Herzens ist contrahirt und enthält nur wenig Gerionsel, die Vorhöfe sind ausgedehnt und mit Blut gefüllt.

## III. Experiment.

Einem mittelgrossen Frosch werden um 2 Uhr 38 Min. 0,002 Bromalhydrat, in 1 Ccm. Aq. dest. gelöst, in den Mund gespritzt; er versucht es von der Zunge abzuwischen, es schmerzt ihn augenscheinlich.

- 2 Uhr 44 Min. Der Frosch reagirt sehr wenig auf Stich und Kneipen, liegt schlaff und somnolent da.
- 2 - 49 - Er respirirt sehr selten, die Extremitäten lässt er nicht abziehen.
- 2 - 54 - Stat. idem.
- 3 - 8 - Der Frosch reagirt etwas auf Stich, respirirt aber noch sehr selten. Am nächsten Tage ist er agil und reagirt auf Stich und Kneipen.

Die Frösche wurden, wie wir aus diesen Experimenten ersehen, kurze Zeit nach der subcutanen Injection von 0,002 bis 0,01 Grm. Bromalhydrat in Aq. unruhig und gaben eine gewisse Erregtheit durch häufiges Anspringen gegen den Deckel des Gefässes zu erkennen, einige Minuten nachher trat nur durch grössere oder geringere Zeitintervalle zwischen den einzelnen Symptomen von einander verschiedenen Schlaf ein, der jedoch nicht so tief war, dass der Frosch sich dauernd auf den Rücken legen liess, hierauf sehr ausgesprochene Anästhesie, so zwar, dass ich Stücke von den Extremitäten nach einander abschneiden konnte, ohne dass das Thier reagirte, auch dann nicht, wenn die Wundflächen mit Essigsäure betupft wurden; zuweilen erfolgte dann Opisthotonus, oder das Thier starb ohne Krämpfe, nachdem die Respirationsfrequenz schon längere Zeit vorher bedeutend gesunken war.

Ein nicht wesentlich von diesem verschiedenes Bild gewährten warmblütige Thiere, wenn ihnen Bromalhydrat in Lösung subcutan injicirt oder in den Magen gespritzt wurde. Aus einer grossen Anzahl erlaube ich mir nur folgende Versuche hier mitzutheilen.

#### I. Experiment.

Von einer Bromalhydratlösung (1,0 Grm. Bromalhydrat : 2 Ccm. Aq. dest.) wird um 2 Uhr Mittags einem grossen grauen Kaninchen 1 Ccm. = 0,5 Bromalhydrat subcutan auf dem Rücken injicirt. Das Thier wird sehr unruhig und schreit nach einigen Secunden; die Pupillen verengern sich.

- 2 Uhr 2 Min. Es wird noch 1 Ccm. dieser Lösung subcutan injicirt.
- 2 - 4 - Das Thier reibt sich mit den Vorderextremitäten häufig die Nase und knirscht mit den Zähnen.
- 2 - 6 - Das Kaninchen blinzelt, sinkt mit dem Körper zusammen, lässt die Hinterextremitäten aber nicht umlegen.
- 2 - 7 - Orthopnoë mit sehr frequenter Respiration. Cyanose. Es fliest ein schleimiges Secret aus dem Munde. Reaction auf Kneipen und Stich geringer.
- 2 - 11 - Das Kaninchen sitzt mit zusammengesunkenem Rumpfe ruhig da.
- 2 - 22 - Das Kaninchen lässt sich umlegen und richtet sich erst nach einigen Secunden wieder auf.
- 2 - 28 - Das Kaninchen wird sehr unsicher in seinen Bewegungen, die

Pupillen, welche bisher nur die Grösse eines Stecknadelkopfes hatten, erweitern sich etwas.

- 2 Uhr 50 Min. Das Kaninchen sinkt mit der Nase auf die Unterlage und verbleibt einige Minuten in dieser Stellung; auf Stich an allen Körpertheilen, selbst an der Nasenscheidewand, und ebenso auf Kneipen des Schwanzes keine Schmerzäusserung; Reflexion ist noch vorhanden.  
 2 - 55 - Das Kauinchen lässt sich erwecken, kehrt aber bald wieder in seinen früheren soporösen Zustand zurück.

In der gleichen Weise verhielt sich das Kaninchen bis 3 Uhr 50 Minuten, wo es unter Convulsionen starb.

Die Section ergab: Kleine Corrosionen der Magenschleimhaut, besonders im Fundus, Abdominalorgane sehr hyperämisch; in beiden schlaffen Ventrikeln des Herzens flüssiges dunkelrothes Blut, ebenso in den prall gefüllten Vorhöfen. Lungen stellenweise sehr blutreich.

1,0 Bromalhydrat hatte also, einem grossen Kaninchen subcutan injicirt, fast unmittelbar nach der Injection Unruhe und Pupillenverengerung bewirkt, und nach 4 Minuten Reizung der Mund- und Nasenschleimhaut, nach 6 Minuten beginnende Hypnose, nach 7 Min. Orthopnoë, Cyanose, vermehrte Secretion, beginnende Anästhesie, nach 20 Minuten Unsicherheit in den Bewegungen; Pupillenerweiterung, nach 50 Min. vollständige Anästhesie und mehr ausgesprochene Hypnose, nach 1 Std. 50 Min. den Tod unter Convulsionen zur Folge gehabt. Die Section hatte Füllung beider schlaffen Ventrikeln des Herzens ergeben.

## II. Experiment.

Grosses, sehr lebhaftes, weisses Kaninchen erhält 2 Uhr 55 Min. 0,12 Grm. Bromalhydrat in 1 Ccm. Aq. dest. subcutan injicirt.

- 2 Uhr 57 Min. Pupillen verengern sich.  
 3 - - - Das Kaninchen läuft aufgeregter umher.  
 3 - 2 - Das Kaninchen erhält noch 0,12 Grm. Bromalhydrat subcutan.  
 3 - 4 - Das Thier wird sehr unruhig, seine Pupillen verengern sich bis auf Stecknadelkopfgrösse, es reibt sich mit den Vorderpfoten die Nase und schreit heftig.  
 3 - 8 - Das Kaninchen wird ruhiger, ist unempfindlich auf Stich, reagirt nicht auf Kneipen des Schwanzes, bei Berührung der Cornea aber Liderschluss, legt man es auf die Seite, so kehrt es erst nach einigen Minuten in seine normale Stellung zurück.  
 3 Uhr 14 Min. Das Kaninchen ist noch immer vollständig anästhetisch, auch auf Stiche an die Nasenscheidewand reagirt es nicht, seine Pupillen erweitern sich etwas. Leichte Hyperämie der Mund- und Nasenschleimhaut, jedoch keine Hypersecretion.  
 3 - 20 - Das Thier schläft minutenlang und lässt sich auf die Seite legen. Das Thier gewährt dann dasselbe Bild, wie das in dem 1. Experimente und stirbt nach einer Stunde unter Convulsionen.

Auch die Section liefert dasselbe Resultat wie bei dem Thiere des vorhergehenden Experimentes.

0,24 Grm. Bromalhydrat hatten, wie wir gesehen haben, bei einem grossen Kaninchen also nach 13 Min. Anästhesie, nach 25 Min. Hypnose und nach 1 Std. 20 Min. den Tod zur Folge gehabt, und die Section ergab Füllung beider Ventrikel des Herzens.

### III. Experiment.

1 Uhr 53 Min. 0,17 Grm. Bromalhydrat, in 1 Cem. Aq. dest. gelöst, wird einem mittelgrossen weissen Kaninchen am Rücken injicirt.

1 Uhr 55 Min. Das Thier wird sehr unruhig, seine Pupillen verengern sich, es blinzelt mit den Augenlidern.

1 - 58 - Das Kaninchen schliesst die Augenlider, schrickt dann plötzlich auf, schreit heftig und reibt sich mit den Vorderextremitäten wiederholt an der Nase.

2 - 1 - Das Kaninchen sinkt mit dem Rumpfe zusammen und zieht den Kopf in den Nacken. Mund- und Nasenschleimhaut sind sehr hyperämisich.

2 - 4 - Das Thier versucht zu schlafen, schrickt aber immer von selbst wieder auf. Aus der Mund- und Nasenhöhle fliesst eine bedeutende Menge trüber, schleimiger Flüssigkeit. Das Kaninchen lässt die Vorderextremitäten einzeln vom Körper abziehen und zieht sie nicht bald wieder zurück.

2 - 7 - Das Kaninchen lässt die Hinterextremitäten umlegen und verharrt in dieser Stellung.

2 - 11 - Pupillen erweitern sich, das Thier schläft, auch wenn es an den Vorderextremitäten in die Höhe gehoben wird, weiter. Auf Berührung der Conjunctiva bulbi und Cornea Liderschluss.

2 - 22 - Auf Stiche mit der Nadel am Rumpfe, an den Extremitäten und an den Ohrmuscheln keine Reaction.

2 - 27 - Auf Kneipen der Hinterextremitäten keine Reaction. Das Thier sinkt mit der Nase auf die Unterlage. Die Hypersecretion der Nasen- und Mundschleimhaut nimmt ab, die Pupillen werden noch weiter.

2 - 37 - Das Thier lässt sich nicht mehr umlegen; die Respiration wird mühsam und schnarchend.

2 - 47 - Empfindlichkeit auf Stich und Kneipen noch immer gering, die sehr frequente, schnarchende Respiration sistirt zuweilen einige Minuten.

Unter allmählicher Abnahme der Respirations- und Pulsfrequenz stirbt das Thier ohne Convulsionen 9 Uhr 22 Min.

Section: Linker Ventrikel des Herzens contrahirt, nur wenige dunkelrothe Ge- rinnsel enthalten, rechter Ventrikel vollständig mit dunkelrothem Blutgerinnel aus- gefüllt. Die Vorhöfe des Herzens enthalten dunkelrothes flüssiges Blut.

0,17 Grm. hatten demgemäß bei einem mittelgrossen Kaninchen nach 5 Min. beginnende Hypnose, nach 18 Min. Anästhesie, nach 44 Min. Dyspnoë und nach 7 Std. 29 Min. den Tod des Thieres zur Folge gehabt, und die Section ergab Contraction des linken Ventrikels.

## IV. Experiment.

Mittelgrosses weissgraues Kaninchen.

- 9 Uhr 30 Min. Morgens zählte ich bei demselben 64 Respirationen in  $\frac{1}{2}$  Minute. Das Thier ist lebhaft, hat weite Pupillen, reagirte überall auf Stich und besonders auf Kneipen des Schwanzes.
- 9 - 36 - erhält es 0,06 Grm. Bromalhydrat in  $\frac{1}{2}$  Ccm. Aq. dest. gelöst subcutan am Rücken injicirt, wird darauf sehr unrubig und läuft rückwärts.
- 9 - 38 - Pupillen werden enger. Das Thier zwinkert mit den Augenlidern, reibt sich die Nase und sinkt mit dem Körper zusammen. Resp. 69 in  $\frac{1}{2}$  Min.
- 9 - 41 - Das Kaninchen gleitet mit den Vorderextremitäten aus.
- 9 - 43 - Resp. 65 in  $\frac{1}{2}$  Min. Pupillen sehr eng. Das Kaninchen schliesst zeitweise auf einige Secunden die Augenlider, auch seine Hinterextremitäten gleiten aus.
- 9 - 48 - Resp. 70 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Kaninchen reagirt auf Stich.
- 9 - 53 - Resp. 65 in  $\frac{1}{2}$  Min. Pupillen werden weiter, während der ganzen Zeit keine vermehrte Secretion der Mund- und Nasenschleimhaut.
- 9 - 58 - Reflexerregbarkeit erhalten, Hypnose nur angedeutet, dagegen deutliche Muskelerschlaffung. Resp. 57 in  $\frac{1}{2}$  Min.
- 10 - 3 - Das Thier reagirt nur an einzelnen Stellen des Rückens auf Stich, seine Nasenschleimhaut und Lippen sind auf Stich unempfindlich.
- 10 - 8 - Pupillen von normaler Weite. Resp. 50 in  $\frac{1}{2}$  Min.
- 10 - 13 - Resp. 50 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Thier zittert und hat kalte Ohrmuscheln.
- 10 - 23 - Stat. idem.
- 11 - 20 - Resp. 48 in  $\frac{1}{2}$  Min.
- 1 - 30 - Resp. 45 in  $\frac{1}{2}$  Min., sonst Stat. idem.
- 4 - 55 - Das Thier lässt sich nicht umlegen, ist aber nur sehr wenig empfindlich auf Stich und Kneipen, reagirt nicht auf Stiche in die Nasenscheidenwand, seine Pupillen sind weit. Resp. 40 in  $\frac{1}{2}$  Min.

Diese herabgesetzte Empfindlichkeit war am nächsten Morgen verschwunden, auch die Respirationsfrequenz nahm zu, und 57 Stunden später reagirte das Thier auf Stich und Kneipen, ich zählte dann 77 Respirationen in der halben Minute.

Um diese Zeit 6 Uhr 10 Min. Abends injicirte ich demselben Thiere 0,12 Grm. Bromalhydrat in 1 Ccm. Aq. dest. gelöst, subcutan.

6 Uhr 14 Min. Pupillen verengern sich. Das Kaninchen reibt sich mit den Vorderpfoten die Nase.

- 6 - 16 - Resp. 68 in  $\frac{1}{2}$  Min. Pupillen sehr eng, die Vorderextremitäten gleiten aus. Das Thier zwinkert mit den Augenlidern, reagirt auf Kneipen des Schwanzes und der Ohrmuscheln, ebenso überall auf Stiche. Der Rumpf sinkt zusammen.
- 6 - 21 - Resp. 78 in  $\frac{1}{2}$  Min. Empfindung noch vorhanden; das Thier lässt die Hinterextremitäten abziehen und beharrt in dieser Lage.
- 6 - 26 - Resp. 84 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Kaninchen lässt sich nicht auf die Seite legen, reagirt auf Stich und Kneipen.
- 6 - 31 - Resp. 83 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Kaninchen zittert.
- 6 - 36 - - 83 - - Pupillen erweitern sich.
- 6 - 41 - - 84 - -
- 6 - 46 - - 84 - -

6 Uhr 51 Min.	Resp.	62	in $\frac{1}{2}$ Min.	Pupillen von normaler Weite.
6 - 56	-	60	-	Das Kaninchen lässt die Extremitäten nicht mehr abziehen.
7 - 1	-	55	-	- reagirt schwächer auf Stich und Kneipen.
7 - 6	-	64	-	- reagirt wenig auf Stich in die Nasenscheidewand.
7 - 11	-	72	-	Bei Kneipen des Schwanzes versucht das Kaninchen zu laufen, ist aber schwer beweglich.
7 - 21	-	76	-	
7 - 31	-	73	-	
7 - 41	-	75	-	
7 - 51	-	80	-	

Das Thier wurde hierauf sehr unruhig, so dass die Respirationen nicht mehr gezählt werden konnten, verhielt sich aber in seiner Empfindlichkeit auf Stich und Kneipen wie um 7 Uhr 6 Min. und starb in der Nacht.

Section am anderen Morgen. Kleine Corrosionen der Magenschleimhaut, besonders im Fundus. Abdominalorgane nicht abnorm blutreich; linker Ventrikel des Herzens ist contrahirt, enthält sowie der rechte dunkelrothe Gerinnung und die Vorhöfe zeigen sowohl Gerinnung wie flüssiges dunkelrothes Blut, die Lungen sind stellenweise sehr blutreich.

Dieses Thier zeigte also nach einer Dose von 0,06 Bromalhydrat nach 7 Min. beginnende Hypnose und Steigerung der Respirationsfrequenz, nach 22 Min. Muskelerschlaffung und Sinken der Respirationsfrequenz, nach 27 Min. beginnende, nach 43 Min. vollständige Anästhesie. Der gleiche Zustand besteht circa 4½ Std., wobei die Respirationsfrequenz immer mehr sinkt. Dann wird das Thier wieder empfindlich, seine Respirationsfrequenz nimmt zu und nach 57 Std. ist das Kaninchen wieder vollkommen normal. Auf eine abermalige Dose von 0,12 Grm. Bromalhydrat subcutan wiederholt sich dieselbe Symptomenreihe. Das Sinken der Respirationsfrequenz dauert aber nur 15 Min. und macht dann einem continuirlichen Steigen derselben Platz. Das Thier stirbt circa 4 Std. später, ungefähr 6 Std. nach der zweiten Injection.

Die Section zeigt den linken Ventrikel des Herzens contrahirt.

Um zu eruiren, ob nach Darreichung von Bromalhydrat bei Thieren cumulative Wirkung eintritt, machte ich folgenden Versuch:

#### V. Experiment.

Ein mittelgrosses schwarzgraues Kaninchen erhält am 20. December v. J. 0,06 Grm. Bromalhydrat, in 1 Ccm. Aq. dest. gelöst, subcutan injicirt um 2 Uhr 10 Min. Mittags, wird darauf sehr unruhig und schreit.

2 Uhr	12 Min.	Das Kaninchen reagirt lebhaft auf Stich, seine Pupillen verengern sich.				
2	- 15	-	Beginnende Hypnose.			
2	- 25	-	Resp. 45 in $\frac{1}{2}$ Min. Das Thier gleitet mit den Vorderextremitäten aus.			
2	- 30	-	58	-		
2	- 35	-	-	56	-	
2	- 40	-	-	62	-	
2	- 46	-	-	60	-	Das Kaninchen reagirt auf Stich und Kneipen des Schwanzes, seine Pupillen erweitern sich schon wieder etwas.
2	- 51	-	Resp. 60 in $\frac{1}{2}$ Min.			Das Thier wird in einen zum Auffangen des Urins geeigneten Stall gebracht.

Am nächsten Tage ergab der aufgefangene Urin Bromreaction.

21. Dec. Mittags 1 Uhr 45 Min. Das Thier ist munter, hat weite Pupillen, reagirt überall am Körper auf Stich und Kneipen. Resp. 64 in  $\frac{1}{2}$  Min.

1 Uhr 50 Min. Resp. 68 in  $\frac{1}{2}$  Min.

1 - 52 - Dem Thiere werden 0,06 Grm. Bromalhydrat subcutan injicirt.

1 - 57 - Resp. 74 in  $\frac{1}{2}$  Min.

2 - 2 - - 69 -

2 - 7 - - 63 - Das Thier gleitet mit den Vorderextremitäten aus.

2 - 12 - - 56 - Pupillen verengern sich etwas.

2 - 19 - - 58 -

2 - 26 - - 65 -

2 - 33 - - 54 -

2 - 40 - - 58 -

2 - 45 - - 54 -

2 - 50 - - 50 -

3 - - - - 48 -

3 - 15 - - 48 -

} Das Thier sass während dieser Zeit ruhig.

22. Dec. 2 Uhr 3 Min. Mittags. Das Thier reagirt auf Stich und Kneipen.

Resp. 36 in  $\frac{1}{2}$  Min.

2 Uhr 35 Min. Resp. 34 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Thier erhält 0,06 Bromalhydrat subcutan.

2 - 50 - - 72 -

2 - 59 - - 77 - Das Kaninchen ist weniger empfindlich auf Stich und Kneipen, seine Pupillen sind sehr eng. 3 Uhr 14 Min. Resp. 64 in  $\frac{1}{2}$  Min.

23. Dec. Das Kaninchen ist apathisch, frisst wenig, sitzt mit halbgeschlossenen Augenlidern und ist unempfindlich.

12 Uhr 49 Min. Mittags Resp. 22 in  $\frac{1}{2}$  Min.

Es werden dem Thiere 0,06 Grm. Bromalhydrat subcutan injicirt.

12 Uhr 58 Min. Resp. 29 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Kaninchen schliesst die Augenlider.

1 - 1 - - 29 - seine Pupillen verengern sich.

1 - 3 - - 25 -

1 - 10 - - 21 -

Das Kaninchen ist unempfindlich auf Kneipen des Schwanzes.

1 - 18 - - 22 -

Das Kaninchen zittert und ist somnolent.

2 - - - - 21 -

24. Dec. Das Thier ist todt.

Section. Leichenstarre. Der linke Ventrikel des Herzens contrahirt und leer, im rechten Ventrikel befinden sich mässige Gerinnsel, in beiden Vorhöfen flüssiges Blut.

Dieses Thier hatte in vier auf einander folgenden Tagen täglich 0,06, also im Ganzen 0,24 Grm. Bromalhydrat subcutan injicirt erhalten und ging daran zu Grunde; es hatten sich demgemäss die Wirkungen der einzelnen täglichen nicht tödtlichen Dosen zu einem resultirenden tödtlichen Ausgange summirt, und es zeigte sich bei der Section der linke Ventrikel des Herzens contrahirt.

#### VI. Experiment.

Kleines weisses Kaninchen erhält 4 Uhr 53 Min. 0,06 Grm. Bromalhydrat subcutan injicirt.

- 4 Uhr 55 Min. Das Thier wird sehr unruhig, schreit und seine Pupillen werden sehr eng.
- 4 - 59 - Das Kaninchen blinzelt mit den Augenlidern, legt sich hin wie um zu schlafen, springt jedoch zeitweise wie aus dem Schlaf auf. Hypersecretion der Mund- und Nasenschleimhaut.
- 5 - 1 - Auf Kneipen der Ohrmuscheln keine Reaction.
- 5 - 4 - Das Kaninchen lässt den Hinterkörper umlegen und verharrt in dieser Lage.
- 5 - 8 - Das Kaninchen lässt sich vollständig auf die Seite legen, hält die Augenlider geschlossen, reagirt nicht auf Kneipen des Schwanzes.
- 5 - 12 - Auch das stärkste Kneipen des Schwanzes ruft keine Schmerzäusserung hervor.
- 5 - 23 - Das Thier bekommt Convulsionen, dann Opisthotonus, wird dyspnoëtisch, es tritt ihm blutiger Schaum vor den Mund und es stirbt.

Die Section zeigt Füllung beider Ventrikel.

#### VII. Experiment.

Grosses weisses Kaninchen, welches sehr empfindlich auf Stich und Kneipen ist, erhält 1 Uhr 44 Min. 0,06 Grm. Bromalhydrat subcutan injicirt.

- 1 Uhr 46 Min. Es schreit heftig, seine Pupillen verengern sich.
- 1 - 52 - Conjunctivae bulbi des Thieres stark injicirt, die Corneaen springen prall hervor, die Respiration ist sehr frequent, die Empfindlichkeit normal.

2 - 20 - Pupillen weit. Das Thier ist munter.

Die beiden Experimente VI. und VII. zeigen die Verschiedenheit der Wirkung der gleichen Dose von 0,06 Bromalhydrat je nach der Grösse des Versuchsthiere des derselben Species. Während ein kleines Kaninchen nach dieser Dose eine deutliche Anästhesie zeigte und unter Convulsionen starb, blieb das grosse am Leben und hatte nur ein sehr deutliches Reizstadium erkennen lassen.

#### VIII. Experiment.

Ein mittelgrosses sehr agiles und empfindliches Meerschweinchen, bei dem ich um 2 Uhr 17 Min. 69 Resp. in  $\frac{1}{2}$  Min. zählte, erhält 2 Uhr 19 Min. 0,06 Grm. Bromalhydrat in 1 Ccm. Aq. dest. am Rücken subcutan injicirt, schreit heftig und geht rückwärts.

- 2 Uhr 27 Min. Das Thier reibt sich mit den Vorderextremitäten die Nase, seine Pupillen verengern sich.
- 2 - 32 - sinkt es mit dem Bauch auf die Unterlage.
- 2 - 35 - ist es weniger empfindlich. Resp. 72 in  $\frac{1}{2}$  Min.
- 2 - 45 - zwinkert es mit den Augenlidern; es werden ihm noch 0,06 Grm. Bromalhydrat subcutan injicirt.
- 2 - 47 - Das Thier ist anästhetisch auf Stich und Kneipen, wankt im Gehen und hält die Augenlider secundenlang geschlossen. Resp. 93 in  $\frac{1}{2}$  Min.
- 2 - 52 - Resp. 82 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Thier liegt auf der Seite, zeigt Zuckungen um den Mund, reagirt nur sehr wenig auf Stiche in der Nasenscheidewand, während auf Stiche an den übrigen Körpertheilen überhaupt keine Reaction eintritt.
- 3 - 3 - Resp. 40 in  $\frac{1}{2}$  Min., das Meerschweinchen versucht sich zu erheben, fällt aber wieder zurück.
- 3 - 9 - Resp. 36 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Thier zeigt fibrilläre Zuckungen und stirbt unter Convulsionen.

Bei der Section erscheinen beide Ventrikel des Herzens gefüllt.

#### IX. Experiment.

Ein grosses Meerschweinchen, das sehr empfindlich auf Stich und Kneipen ist, erhält um 10 Uhr Morgens 0,01 Grm. Bromalhydrat subcutan injicirt und wird darnach sehr unruhig.

- 10 Uhr 48 Min. Pupillen des Thieres eben so weit wie vor der Injection.
- 10 - 51 - es ist noch sehr empfindlich auf Kneipen.
- 11 - - - Empfindlichkeit und Pupille normal.
- Am Abend des nächsten Tages 5 Uhr 45 Min. ist das Thier noch vollständig munter.
- 5 Uhr 47 Min. Das Meerschweinchen erhält 0,03 Grm. Bromalhydrat subcutan injicirt.
- 5 - 49 - es knirscht mit den Zähnen und schreit ein wenig.
- 5 - 54 - es reagirt auf Stich und Kneipen.
- 6 - 3 - erhält es wiederum 0,03 Grm. Bromalhydrat subcutan, schreit hierauf und wird sehr unruhig.
- 6 - 8 - reagirt auf Kneipen und Stich.
- 6 - 16 - Pupillen normal.
- 6 - 25 - Das Thier zittert und blinzelt mit den Augenlidern, ist auf Stich und Kneipen etwas weniger empfindlich, seine Mund- und Nasenschleimhaut zeigt nichts Abnormes.

Am Morgen des nächsten Tages, wo das Thier wieder vollständig normal sich verhielt, auf Stiche und Kneipen an allen Körpertheilen reagirte, wurden ihm 9 Uhr 8 Min. 0,06 Grm. Bromalhydrat subcutan injicirt, worauf es wieder zu schreien anfängt und unruhig wird.

- 9 Uhr 10 Min. Es blinzelt mit den Augenlidern,
- 9 - 15 - lässt sich nicht umlegen,
- 9 - 18 - zittert und hält secundenlang die Augenlider geschlossen;
- 9 - 22 - es werden ihm noch 0,03 Grm. Bromalhydrat subcutan injicirt.
- 9 - 24 - Das Meerschweinchen blinzelt und ist auf Stich weniger empfindlich;
- 9 - 30 - es reagirt nur wenig auf Stich und Kneipen und wird hypnotisch.
- 9 - 45 - Stat. idem.

Abends 6 Uhr ist das Thier noch sehr träge, unempfindlich auf Stich und Kneipen, läuft nur, wenn man es vorwärts stößt, seine Pupillen sind normal. Am Tage hat es wenig gefressen.

Das Meerschweinchen starb in der darauf folgenden Nacht.

Section am nächsten Morgen. Leichenstarre. Seröse Durchtränkung der Pectoral- und Bauchmuskeln. Lungen gut retrahirt, keine subpleuralen Ecchymosen. Der linke Ventrikel des Herzens ist contrahirt und enthält wenige dunkelrothe Gerinnsel, der rechte Ventrikel und die Vorhöfe sind schlaff und mit flüssigem Blut und dunkelrothen Gerinnseln gefüllt.

Die beiden Experimente VIII. und IX. bestätigen an Meerschweinchen das in Betreff der Bromalhydrat-Wirkung bereits an Kaninchen Beobachtete; in gleicher Weise geschieht dies durch nachfolgenden Versuch an einem Hunde.

#### X. Experiment.

Weiss- und graugefleckter mittelgrosser Hund, der 2983 Grm. schwer ist, respiret um 2 Uhr 30 Min. 12mal in einer halben Minute und ich zähle 40 Pulse in der gleichen Zeit.

- 2 Uhr 45 Min. erhält er subcutan am Rücken injicirt 0,9 Grm. Bromalhydrat in 2 Cm. Aq. dest. gelöst und winseth darnach.
- 2 - 45 - winseth noch immer.
- 2 - 58 - Resp. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Thier sitzt mit geschlossenen Augenlidern schlafend da und gleitet mit den Extremitäten aus.
- 3 - - - Der Hund liegt auf der Seite und bekommt Dyspnoë. Resp. 11 und Puls 27 in  $\frac{1}{2}$  Minute.
- 3 - 4 - Er reagirt auf Stich nur an der Nasenscheidewand und zwar auch hier nur in sehr geringem Grade; zwischen den einzelnen Respirationen sind secundenlange Pausen.
- 3 - 7 - Resp. 7 und Puls 20 in  $\frac{1}{4}$  Min. Puls intermittirend; an der Halskette in die Höhe gehoben, fällt der Hund wie ein Cadaver bei Nachlass des Zuges zurück.
- 3 - 10 - Das Thier reagirt auch an der Nasenscheidewand nicht mehr auf Stich, die sehr heftige Dyspnoë ist zeitweise mit beträchtlichen Einziehungen des Abdomens verbunden.
- 3 - 15 - schnappende Respirationen 5 in  $\frac{1}{2}$  Min., der Puls ist nicht mehr zu fühlen.
- 3 - 16 - Das Thier ist todt.

Section. Subpleurale Ecchymosen, beide dilatirte Herzventrikel sind mit dunkelrothem Blut gefüllt.

Nach einer Dose von 0,9 Bromalhydrat war demgemäss nach 13 Min. die Respirationsfrequenz gesunken und es hatte sich Hypnose eingestellt, nach 15 Min. war Dyspnoë eingetreten und nach 19 Min. Anästhesie mit weiterem Sinken der Respirations- und Pulsfrequenz. Der Tod war nach 31 Min. in Folge von Herzparalyse erfolgt.

Für die Bromalhydrat-Wirkung bei Einverleibung dieses Mittels durch den Magen möge folgender Versuch als Beispiel dienen:

#### XI. Experiment.

Grosses graues Kaninchen, hat 1 Uhr 55 Min. 43 Resp. in  $\frac{1}{2}$  Min. und erhält 0,12 Grm. Bromalhydrat in 10 Ccm. Aq. dest. gelöst durch einen Katheter in den Magen gespritzt.

- 1 Uhr 56 Min. Pupillen werden enger.  
 1 - 58 - Resp. 52 in  $\frac{1}{2}$  Min., die Extremitäten gleiten aus.  
 2 - - - Es werden dem Kaninchen noch 0,15 Grm. Bromalhydrat in 10 Ccm. Aq. dest. gelöst in gleicher Weise innerlich gegeben.  
 2 - 5 - Die Respiration des Thieres wird schnarchend.  
 2 - 10 - Resp. 20 in  $\frac{1}{2}$  Min., bedeutende Dyspnoë.  
 2 - 20 - Das Kaninchen hat blasigen Schaum vor dem Munde, seine Pupillen sind sehr eng.  
 2 - 25 - Die Backen werden segelförmig aufgetrieben, Resp. 17 in  $\frac{1}{2}$  Min. Reflexion ist vorhanden, bei Kneipen des Schwanzes reagirt es, auf Stiche ist es unempfindlich.  
 2 - 38 - Resp. 13 in  $\frac{1}{2}$  Min., sehr tiefe Inspirationen.  
 2 - 51 - Das Kaninchen lässt sich umlegen, gleitet mit den Extremitäten aus, ist sehr dyspnoëtisch.  
 3 - 1 - Resp. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Kaninchen ist vollkommen anästhetisch.

Am nächsten Tage 2 Uhr 50 Min. Resp. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Thier ist immer noch dyspnoëtisch und hat Schaum vor dem Munde.

Am darauf folgenden Tage ist es todt.

**Section.** Gehirn anämisch und etwas hart. Darm blass, Leber hyperämisch. Der Magen zeigt an der kleinen Curvatur und der Cardia hyperämische Stellen mit kleinen Suggillationen, ebenso der untere Theil des Oesophagus. Die Lungen sind blutreich und enthalten eine seröse schaumige Flüssigkeit. Der linke Ventrikel des Herzens ist blass, leer und contrahirt, der linke Vorhof mit dunkelrothen Gerinnseln gefüllt, die sich in die Lungenvenen verfolgen lassen. Der rechte Ventrikel ist mit theils flüssigem Blute, theils dunkelrothen Gerinnseln gefüllt, ebenso verhält sich der rechte Vorhof und die Vena cava sup. et inf. In der Arteria pulmonalis ist ein dunkelrothes Gerinnsel, das sich bis in die Lungenäste verfolgen lässt. Die Nieren sind nur in ihrer Corticalsubstanz hyperämisch.

Wie aus diesen Experimenten ersichtlich ist, rießen Dosen von 0,12 bis 1,0 Grm. Bromalhydrat subcutan injicirt bei grossen und mittelgrossen Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden, bei letzteren bis zu 3 Kilogramm. Körpergewicht, folgende nur durch grössere oder geringere Zeitintervalle zwischen den einzelnen Symptomen von einander verschiedene Erscheinungen hervor:

Es trat Unruhe und Pupillenverengerung fast unmittelbar nach der Injection ein, nach einigen Minuten wurde die Mund- und Na-

senschleimhaut hyperämisch, hierauf zwinkerte das Thier mit den Augenlidern, glitt mit den Extremitäten aus, hielt auch bisweilen secundenlang die Augenlider geschlossen, verfiel jedoch nie in einen vollkommenen Schlaf, es sprang häufig von selbst wie aus dem Traume auf. Dann floss bei einzelnen Versuchstieren aus Mund und Nasenhöhle vermehrtes Secret. Die Thiere wurden anästhetisch, die Respiration wurde sehr frequent und es folgte Dyspnoë und Cyanose. Die Pupillen erweiterten sich wieder, die Bewegungen des Thieres wurden unsicher und die Hypnose etwas mehr ausgesprochen. Das Thier sass mit zusammengesunkenem Rumpfe, liess sich umlegen und kehrte erst nach einigen Secunden in seine normale Stellung zurück. Die Anästhesie wurde jetzt derartig, dass auf Kneipen des Schwanzes und Stiche mit der Nadel an allen Körpertheilen keine Reaction eintrat, Reflexaction dagegen war erhalten. Die Dyspnoë wurde immer heftiger und das Thier starb entweder unter Convulsionen oder die Respirations- und Pulsfrequenz sank allmählich bis zum Tode, und zwar war der kürzere Zeit nach der Injection eintretende Tod häufiger von Krämpfen begleitet. Die Anästhesie erschien bei mittleren Dosen gewöhnlich längere Zeit vor dem Beginn der Dyspnoë, bei grösseren dagegen zuweilen gleichzeitig, zuweilen auch erst nach der beginnenden Dyspnoë.

Das Bromalhydrat ist, wie wir hieraus ersehen, in seiner Wirkung weit differenter als das Chloralhydrat, sein chemisches Analogon. Kleine Kaninchen und Meerschweinchen starben sogar nach subcutaner Injection von 0,09 bis 0,06 Bromalhydrat, während diese Dosen bei grösseren Kaninchen und Meerschweinchen die oben geschilderte Symptomenreihe in geringerem Grade zur Erscheinung brachte und die Thiere wieder in den normalen Zustand zurückkehren liess. Bei der Einspritzung von Bromalhydratlösung in den Magen der warmblütigen Thiere war, wie wir gesehen haben, die Wirkung eine etwas langsamere und die Dosen mussten, um tödtlich zu werden, etwas (um 0,03 bis 0,1 Grm.) grösser sein.

Am meisten überrascht bei diesen Versuchen der Sectionsbefund, welcher sowohl bei Warmblütern als bei Kaltblütern je nach der Grösse der angewandten Bromalhydratdosis ein verschiedener war. In der einen Reihe von Fällen erschienen bei warmblütigen Thieren beide Ventrikel des Herzens und die Vorhöfe schlaff, mit theils dunkelrothen mussigen Gerinnseln, theils flüssigem Blut ge-

füllt. Bei Fröschen war analog der Ventrikel schlaff und so, wie der Vorhof, mit Blut und Gerinnseln gefüllt.

In der anderen Reihe war der linke Ventrikel bei Warmblütern contrahirt, blutleer und enthielt nur zuweilen wenige müssige Gerinnsele, während der rechte Ventrikel und die Vorhöfe schlaff und mit Blut und Gerinnsele gefüllt waren. Zuweilen sogar konnte ich, wenn ich unmittelbar nach dem Tode die Section machte, den rechten Ventrikel und die Vorhöfe des Herzens sich noch contrahiren sehen, während der linke Ventrikel bewegungslos, tetanisch contrahirt war. Bei Fröschen war in gleicher Weise der Ventrikel tetanisch contrahirt, blutleer, enthielt nur zuweilen etwas Gerinnsele, während der Vorhof prall gefüllt war.

Woher dieser doppelte Sectionsbefund bei Anwendung desselben Mittels? Warum tritt, fragte ich mich, das eine Mal Lähmung, das andere Mal Tetanus des Ventrikels ein?

Um die Wirkung auf das Herz nach Einverleibung von Bromalhydrat genauer kennen zu lernen, machte ich nunmehr Versuche an Fröschen mit freigelegtem Herzen und beobachtete vornehmlich die Puls- und Respirationsverhältnisse.

Aus einer grossen Reihe solcher Versuche sei es mir gestattet, nur folgende hier aufzuführen:

#### I. Experiment.

Bei einem mittelgrossen Frosch, bei dem ich um 9 Uhr 45 Min. 16 Respirationen in  $\frac{1}{2}$  Minute zählte, legte ich um 9 Uhr 53 Min. durch Entfernung des Proc. xiphoid. das Herz im Pericardium soweit frei, dass die Pulsationen desselben deutlich zu übersehen waren; das Thier befand sich auf einem Brett aufgespannt.

9 Uhr 55 Min.	Puls. des Herzens	6	und	Resp.	11	in	$\frac{1}{2}$	Min.	
10	-	-	-	-	6	-	-	10	-
10	-	2	-	-	6	-	-	10	-
10	-	7	-	-	6	-	-	10	-

10 Uhr 10 Min. werden dem Thiere am Oberschenkel 0,03 Grm. Bromalhydrat in  $\frac{1}{4}$  Cem. Aq. dest. subcutan injicirt, es wird darauf unruhig.

10 Uhr 14 Min.	Puls. des Herzens	6	und	Resp.	10	in	$\frac{1}{2}$	Min.	
10	-	19	-	-	4	-	-	7	-
10	-	21	-	-	4	-	-	6	-
10	-	24	-	-	2	-	-	5	-

Die Herzcontraktionen sind unvollständig.

10 Uhr 26 Min. Puls. des Herzens 1 und in  $\frac{1}{2}$  Min. Resp. nicht sichtbar.

10 - 28 - - - 1 - Resp. 2 in  $\frac{1}{2}$  Min.

10 - 30 - - - 1 - - nicht sichtbar,

10 Uhr 32 Min.	Puls. des Herzens	1	in	1	Min.	Resp.	0.		
10 - 34 -	-	-	-	1	in	$\frac{1}{2}$	-	und Resp. 0.	
10 - 37 -	-	-	-	1	in	1	-	-	0.
10 - 40 -	-	-	-	1	in	2	-	-	0.

Der Ventrikel des Herzens steht in Diastole still.

10 Uhr 45 Min. Auf reflectorischem Wege, i. e. auf Kneipen einer Vorderextremität lösen sich einzelne Respirationen, aber keine Contractionen des Herzens aus.

10 Uhr 47 Min. Auch auf dem Wege des Reflexes lösen sich keine Respirationen mehr aus. Der pralle Ventrikel sowie die Vorhöfe enthalten flüssiges Blut.

Der Frosch hatte, wie sich aus diesem Versuche ergibt, in Folge subcutaner Injection von 0,03 Bromalhydrat nach 9 Min. ein Sinken der Puls- und Respirationsfrequenz, nach 14 Min. unvollständige Herzcontractionen, nach 16 Min. intermittirende Respiration und nach  $\frac{1}{2}$  Std. Stillstand des Ventrikels in Diastole gezeigt.

## II. Experiment.

Ein grosser Frosch, der, wie der vorige, auf einem Brett aufgespannt ist, macht 9 Uhr 45 Min. 13 Respirationen in  $\frac{1}{2}$  Min., eben so viele 9 Uhr 56 Min.

9 Uhr 57 Min. Das Herz wie in der früheren Weise im Herzbeutel freigelegt.

10 Uhr 2 Min.	Puls. des Herzens	9	und	Resp.	13	in	$\frac{1}{2}$	Min.
10 - 5 -	-	-	-	9	-	-	13	-
10 - 8 -	-	-	-	9	-	-	13	-
10 - 12 -	-	-	-	9	-	-	13	-

10 Uhr 13 Min. Der Frosch erhält 0,01 Grm. Bromalhydrat in  $\frac{1}{8}$  Ccm. Wasser unter die Oberschenkelhaut injicirt.

10 Uhr 16 Min.	Puls. des Herzens	9	und	Resp.	13	in	$\frac{1}{2}$	Min.
10 - 18 -	-	-	-	9	-	-	14	-
10 - 20 -	-	-	-	9	-	-	15	-
10 - 22 -	-	-	-	9	-	-	15	-
10 - 25 -	-	-	-	9	-	-	14	-
10 - 28 -	-	-	-	9	-	-	14	-
10 - 30 -	-	-	-	8	-	-	15	-
10 - 33 -	-	-	-	8	-	-	12	-
10 - 35 -	-	-	-	8	-	-	11	-
10 - 38 -	-	-	-	8	-	-	9	-
10 - 42 -	-	-	-	8	-	-	8	-
10 - 45 -	-	-	-	8	-	-	8	-
10 - 50 -	-	-	-	8	-	-	8	-
10 - 55 -	-	-	-	8	-	-	10	-

Vorher hatte die Respiration  $\frac{1}{2}$  Minute lang sistirt.

11 Uhr — Min. Puls. des Herzens 8 und Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min.

Die Contractionen des Ventrikels sind ungleichmässig.

11	Uhr	5	Min.	Puls.	des	Herzens	7	und	Resp.	12	in	$\frac{1}{2}$	Min.					
11	-	10	-	-	-	-	7	-	-	13	-	-	-					
11	-	15	-	-	-	-	6	-	-	13	-	-	-					
11	-	20	-	-	-	-	7	-	-	12	-	-	-					
11	-	23	-	-	-	-	7	-	-	11	-	-	-					
11	-	28	-	-	-	-	7	-	-	11	-	-	-					
11	-	38	-	-	-	-	6	-	-	11	-	-	-					
11	-	48	-	-	-	-	5	-	-	11	-	-	-					
11	-	58	-	-	-	-	5	-	-	9	-	-	-					
12	-	20	-	-	-	-	5	-	-	8	-	-	-					
1	-	30	-	-	-	-	5	-	-	7	-	-	-					
1	-	40	-	-	-	-	5	-	-	7	-	-	-					
2	-	-	-	-	-	-	4	-	-	5	-	-	-					
2	-	15	-	-	-	-	4	-	-	nicht	sichtbar.	-	-					
2	-	18	-	das	Thier	bewegt	sich,	atmet	wieder,	lässt	aber	nur	einzelne	Respirationen	aus.			
2	-	20	-	Puls.	des	Herzens	3	in	$\frac{1}{2}$	Min.	Respirations	stillstand.	-	-	-			
3	-	20	-	-	-	-	3	-	-	einzelne	tiefe	Inspir	-	-	ationen	nach	minutenlanger	Pause.
5	-	30	-	Stillstand	des	Herzens	und	der	Respiration.	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Im Ventrikel, der weich und schlaff erscheint, befindet sich etwas flüssiges Blut.

Hier war nach 0,01 Bromalhydrat bei einem grossen Frosche nach 7 Min. die Respirationsfrequenz gestiegen, während nach 17 Min. die Pulsfrequenz zu sinken angefangen hatte. Nach 20 Min. sank auch die Respirationsfrequenz 27 Min. lang, bis ungleichmässige Ventrikelkontraktionen eintraten. Fast gleichzeitig hiermit wurden die Respirationen etwas zahlreicher 15 Min. lang; dann traten Intermissionen in der Respiration nach 4 Std. 2 Min. ein, während die Pulsationen des Herzens continuirlich abnahmen und es erfolgte der Tod mit schlafem Ventrikel nach 7 Std. 17 Min.

### III. Experiment.

Ein grosser Frosch wird in der obigen Weise befestigt.

Morgens 9 Uhr 30 Min. Resp. 23 in  $\frac{1}{2}$  Min.

9 - 34 - - 25 - -

9 - 36 - - 24 - -

9 Uhr 40 Min. erhält der Frosch subcutan 0,0025 Grm. Bromalhydrat in  $\frac{1}{2}$  Cem. Wasser.

9 Uhr 46 Min. Das Herz wird, nachdem das Thier befestigt worden ist, freigelegt und befindet sich ausserhalb des Herzbeutels.

9 Uhr 48 Min. Puls. des Herzens 12 und Resp. 17 in  $\frac{1}{2}$  Min.

9 - 54 - - - 12 - - 15 - -

10 - 2 - - - 12 - - 15 - -

10 Uhr 11 Min. Puls. des Herzens 11 und Resp. 15 in  $\frac{1}{2}$  Min.

10	-	23	-	-	-	11	-	-	15	-	-
10	-	33	-	-	-	11	-	-	17	-	-
10	-	43	-	-	-	11	-	-	20	-	-
10	-	53	-	-	-	11	-	-	20	-	-
11	-	6	-	-	-	12	-	-	22	-	-
11	-	36	-	-	-	13	-	-	22	-	-
12	-	6	-	-	-	15	-	-	23	-	-
12	-	16	-	-	-	16	-	-	25	-	-
12	-	26	-	-	-	16	-	-	25	-	-
12	-	46	-	-	-	17	-	-	27	-	-
1	-	6	-	-	-	19	-	-	29	-	-
1	-	11	-	-	-	19	-	-	29	-	-
1	-	16	-	-	-	19	-	-	29	-	-
6	-	1	-	-	-	20	-	-	29	-	-
6	-	6	-	-	-	20	-	-	29	-	-
6	-	11	-	-	-	21	-	-	32	-	-
6	-	21	-	-	-	21	-	-	32	-	-
6	-	31	-	-	-	20	-	-	33	-	-
6	-	41	-	-	-	23	-	-	33	-	-
Abends	11	-	51	-	-	20	-	-	35	-	-
	11	-	56	-	-	20	-	-	31	-	-
	12	-	1	-	-	20	-	-	30	-	-
	12	-	6	-	-	20	-	-	33	-	-

## Zweiter Tag.

Morgens 9 Uhr 25 Min. Puls. des Herzens 16 und Resp. 25 in  $\frac{1}{2}$  Min.

9	-	30	-	-	-	16	-	-	30	-	-
10	-	45	-	-	-	16	-	-	31	-	-
11	-	-	-	-	-	16	-	-	32	-	-
1	-	-	-	-	-	17	-	-	30	-	-
3	-	-	-	-	-	17	-	-	30	-	-
5	-	40	-	-	-	17	-	-	32	-	-
5	-	45	-	-	-	17	-	-	30	-	-
5	-	50	-	-	-	17	-	-	32	-	-
5	-	55	-	-	-	17	-	-	31	-	-
Abends	11	-	53	-	-	16	-	-	30	-	-
	11	-	58	-	-	17	-	-	31	-	-
	12	-	3	-	-	17	-	-	30	-	-
	12	-	8	-	-	16	-	-	31	-	-

## Dritter Tag.

Morgens 8 Uhr 50 Min. Puls. des Herzens 14 und Resp. 25 in  $\frac{1}{2}$  Min.

10	-	40	-	-	-	13	-	-	25	-	-
1	-	25	-	-	-	14	-	-	26	-	-
5	-	32	-	-	-	16	-	-	26	-	-

Abends 11 Uhr 8 Min. Puls. des Herzens 17 und Resp. 28 in  $\frac{1}{2}$  Min.

11	-	13	-	-	-	17	-	-	28	-
11	-	18	-	-	-	18	-	-	25	-
11	-	23	-	-	-	18	-	-	24	-

Vierter Tag.

Morgens 10 Uhr 20 Min. Puls. des Herzens 11 und Resp. 15 in  $\frac{1}{2}$  Min.

Pulsationen wie Resp. sehr schwach.

1	-	46	-	-	-	11	-	-	16	-
---	---	----	---	---	---	----	---	---	----	---

Fünfter Tag.

Morgens 9 Uhr 20 Min. Der Frosch ist todt.

Der Ventrikel des Herzens ist contrahirt und leer, die Vorhöfe mit Gerinnsel und flüssigem Blut gefüllt.

Bei diesem Thiere, das 0,0025 Bromalhydrat erhalten hatte, war die Zahl der Pulsationen und Respirationen 1 Std. 7 Min. lang gesunken, stieg dann circa 12 Std. lang, worauf das Stadium der Erschöpfung folgte. Der Tod trat bei contrahirtem Ventrikel ein.

#### IV. Experiment.

Ein grosser Frosch, welcher unbefestigt 15mal in  $\frac{1}{2}$  Minute respirirte, wird aufgespannt und das Herz im Herzbeutel freigelegt.

9 Uhr 43 Min. Puls. des Herzens 9 und Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min.

9	-	45	-	-	-	9	-	-	11	-
9	-	47	-	-	-	9	-	-	10	-
9	-	50	-	-	-	9	-	-	10	-

10 Uhr 3 Min. Der Frosch erhält 0,0016 Grm. Bromalhydrat in der früheren Weise subcutan.

10 Uhr 7 Min. Puls. des Herzens 8 und Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min.

10	-	12	-	-	-	7	-	-	12	-
10	-	17	-	-	-	8	-	-	11	-
10	-	23	-	-	-	7	-	-	12	-
10	-	33	-	-	-	7	-	-	11	-
10	-	38	-	-	-	7	-	-	12	-
10	-	43	-	-	-	6	-	-	11	-
10	-	48	-	-	-	7	-	-	13	-
11	-	3	-	-	-	7	-	-	15	-
11	-	18	-	-	-	7	-	-	13	-
11	-	28	-	-	-	7	-	-	15	-
1	-	20	-	-	-	14	-	-	19	-
1	-	23	-	-	-	15	-	-	19	-
1	-	28	-	-	-	14	-	-	20	-
1	-	33	-	-	-	15	-	-	21	-
5	-	8	-	-	-	Das Thier ist sehr unruhig.				
5	-	22	-	-	-	Puls. des Herzens 16 und Resp. 22 in $\frac{1}{2}$ Min.				
5	-	37	-	-	-	16	-	-	24	-

6 Uhr 34 Min. Puls. des Herzens 18 und Resp. 26 in  $\frac{1}{2}$  Min.

6 - 49 - - - 17 - - 25 -

Abends 11 - 5 - - - 18 - - 23 -

Der Frosch ist sehr unruhig.

11 - 10 - Puls. des Herzens 18 und Resp. 23 in  $\frac{1}{2}$  Min.

11 - 15 - - - 16 - - 23 -

11 - 20 - - - 17 - - 22 -

#### Zweiter Tag.

Morgens 9 Uhr 55 Min. Puls. des Herzens 13 und Resp. 22 in  $\frac{1}{2}$  Min.

10 - - - - 13 - - 22 -

#### Dritter Tag.

Morgens 9 Uhr 21 Min. Puls. des Herzens 6 und Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min.

9 - 31 - - - 6 - - 9 -

Abends 7 - 7 - - - 8 - - 8 -

7 - 12 - - - 8 - - 8 -

#### Vierter Tag.

9 Uhr 30 Min. Puls. des Herzens 8 und Resp. 6 in  $\frac{1}{2}$  Min.

Hierauf war der Frosch einige Minuten respirationslos; durch einmaliges Comprimiren des Abdomen wurde die Respiration auf reflectorischem Wege angeregt und es konnten 5 tiefe Inspirationen in  $\frac{1}{2}$  Min. gezählt werden.

9 Uhr 36 Min. Puls. des Herzens 8 und 1 tiefe Inspir. in  $\frac{1}{2}$  Min.

Abends 5 - - - - 6 in  $\frac{1}{2}$  Min., respirationslos.

#### Fünfter Tag.

9 Uhr 45 Min. Der Frosch ist todt.

Section. Der Ventrikel des Herzens ist contrahirt, blass und leer, die Vorhöfe gefüllt.

Hier hatten wir also bei einem grossen Frosche nach subcutaner Injection von 0,0016 Bromalhydrat circa 1 Std. 15 Min. lang Sinken der Puls- und Respirationsfrequenz, dann circa 24 Std. lang Steigen derselben und darauf folgende Erschöpfung.

Die Section hatte einen contrahirten, leeren Ventrikel ergeben.

#### V. Experiment.

Ein kleiner Frosch wird wie oben befestigt, und ich zählte 9 Uhr 45 Min.

15 Resp. in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Herz wird freigelegt.

9 Uhr 51 Min. Puls. des Herzens 13 und Resp. 15 in  $\frac{1}{2}$  Min.

9 - 53 - - - 13 - - 15 -

9 - 55 - - - 13 - - 15 -

10 - - - - 13 - - 15 -

10 Uhr 6 Min. erhält derselbe 0,0016 Grm. Bromalhydrat subcutan injicirt.

10 Uhr 8 Min. Puls. des Herzens 13 und Resp. 15 in  $\frac{1}{2}$  Min.

10 - 10 - - - 13 - - 15 -

10	Uhr	15	Min.	Puls.	des	Herzens	12	und	Resp.	15	in	$\frac{1}{2}$	Min.
10	-	17	-	-	-	-	12	-	-	16	-	-	-
10	-	19	-	-	-	-	12	-	-	16	-	-	-
10	-	21	-	-	-	-	12	-	-	16	-	-	-
10	-	30	-	-	-	-	12	-	-	17	-	-	-
10	-	35	-	-	-	-	11	-	-	9	-	-	-
10	-	38	-	-	-	-	11	-	-	9	-	-	-

Die Respirationen werden unregelmässig.

10	Uhr	43	Min.	Puls.	des	Herzens	10	und	Resp.	8	in	$\frac{1}{2}$	Min.
----	-----	----	------	-------	-----	---------	----	-----	-------	---	----	---------------	------

Das Thier bewegt sich.

11	Uhr	—	Min.	Puls.	des	Herzens	10	und	Resp.	9	in	$\frac{1}{2}$	Min.
11	-	5	-	-	-	-	10	-	-	7	-	-	-
11	-	10	-	-	-	-	11	-	-	13	-	-	-
11	-	15	-	-	-	-	11	-	-	16	-	-	-
11	-	17	-	-	-	-	11	-	-	16	-	-	-
11	-	19	-	-	-	-	11	-	-	16	-	-	-
11	-	25	-	-	-	-	11	-	-	16	-	-	-
11	-	30	-	-	-	-	11	-	-	16	-	-	-
11	-	40	-	-	-	-	11	-	-	13	-	-	-
11	-	49	-	-	-	-	11	-	-	18	-	-	-
11	-	59	-	-	-	-	12	-	-	18	-	-	-
12	-	4	-	-	-	-	12	-	-	19	-	-	-

Der Frosch ist sehr unruhig.

12	Uhr	14	Min.	Puls.	des	Herzens	12	und	Resp.	19	in	$\frac{1}{2}$	Min.
----	-----	----	------	-------	-----	---------	----	-----	-------	----	----	---------------	------

Der Frosch ist immer noch sehr unruhig, die Respiration pausiert minutenlang.

1	Uhr	38	Min.	Puls.	des	Herzens	11	und	Resp.	18	in	$\frac{1}{2}$	Min.
1	-	41	-	-	-	-	11	-	-	18	-	-	-
3	-	5	-	-	-	-	8	-	-	15	-	-	-
3	-	15	-	-	-	-	8	-	-	15	-	-	-
Nachts	12	-	15	-	-	-	5	-	-	14	-	-	-
	12	-	20	-	-	-	5	-	-	14	-	-	-
	12	-	25	-	-	-	5	-	-	13	-	-	-
	12	-	30	-	-	-	5	-	-	14	-	-	-

#### Zweiter Tag.

Morgens	8	Uhr	45	Min.	Puls.	des	Herzens	4	und	Resp.	0	in	$\frac{1}{2}$	Min.
minutenlange Respirationspause.														

8	Uhr	50	Min.	Puls.	des	Herzens	4	und	Resp.	11	in	$\frac{1}{2}$	Min.
9	-	5	-	-	-	-	4	-	-	14	-	-	-
9	-	30	-	-	-	-	5	-	-	12	-	-	-
9	-	35	-	-	-	-	4	-	-	14	-	-	-
	11	-	41	-	-	-	5	-	-	23	-	-	-

Nachm	5	-	38	-	-	-	4	-	-	17	-	-	-
-------	---	---	----	---	---	---	---	---	---	----	---	---	---

#### Dritter Tag.

Morgens	10	Uhr	33	Min.	Stillstand	des	Herzens	und	der	Respiration	;	auf	dem
Wege des Reflexes lösen sich noch einzelne Pulsationen und Respirationen aus.													

10	Uhr	38	Min.	Puls.	des	Herzens	4	und	Resp.	8	in	$\frac{1}{2}$	Min.
----	-----	----	------	-------	-----	---------	---	-----	-------	---	----	---------------	------

Nachm	5	-	4	-	-	-	4	-	-	respirationslos	,	nach	minutenlanger Pause erfolgen einzelne tiefe Inspirationen.
-------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-----------------	---	------	--

#### Vierter Tag.

9	Uhr	42	Min.	Morgens.	Der	Frosch	ist	todt.	Der	Ventrikel	ist	contrahirt	,	blass

Dieses Experiment zeigte die Wirkung von 0,0016 Grm. Bromalhydrat auf Circulation und Respiration eines kleinen Frosches. Nach 9 Min. sank die Puls- und stieg die Respirationsfrequenz, nach 24 Min. nahm auch die letztere gleichzeitig mit der ersteren 35 Min. lang ab. Die Zahl der Pulsationen und Respirationen stieg dann circa  $3\frac{1}{2}$  Std. lang, worauf Erschöpfung eintrat. Bei der Section erschien der Ventrikel contrahirt und leer.

Fassen wir die Resultate dieser Experimente zusammen, so ergibt sich:

Nach subcutaner Injection von 0,01 bis 0,03 Grm. Bromalhydrat, in Aq. dest. gelöst, stieg Anfangs die Respirationsfrequenz, dann sank die Puls- und etwas später auch die Respirationsfrequenz; es traten ungleichmässige Contractionen des Ventrikels ein, während die Respiration entweder vollständig sistirte, oder zuweilen noch einige Minuten lang frequenter wurde, um bald in ihrer Zahl zugleich mit der sinkenden Pulsfrequenz continuirlich abzunehmen.

Bei der Section fanden sich der Ventritel sowie die Vorhöfe schlaff und mit Blut oder Gerinneln gefüllt.

Injicirte ich Dosen von 0,0016 bis 0,0033 Grm. Bromalhydrat in Aq. dest. grossen oder kleinen Fröschen, so sank nach einigen Minuten die Pulsfrequenz, während die Respirationsfrequenz stieg, dann sank auch diese. Soweit also waren die Verhältnisse genau dieselben, wie bei den grossen Dosen. Nach circa 1 Std. oder später aber stieg Puls- und Respirationsfrequenz und das Thier wurde zeitweise sehr unruhig. Dieses Stadium dauerte gewöhnlich mehrere Stunden; dann sank sowohl die Puls- wie die Respirationsfrequenz, und es war deutlich zu erkennen, dass die Excursionen des Ventrikels und sein Volumen bedeutend kleiner geworden waren. Der Ventrikel stand schliesslich bereits still, während sich die Vorhöfe noch contrahirten.

Bei der Section erschien der Ventrikel leer, blass contrahirt, während die Vorhöfe prall gefüllt waren.

Gemäss diesem doppelten Sectionsbefunde unterscheide ich als wesentlich von einander verschiedenen eine schnelle und eine mehr allmähliche Vergiftung mit Bromalhydrat. Bei der schnellen Vergiftung wird der Tod höchst wahrscheinlich bewirkt durch das in etwas bedeutenderer, in statu nascenti tödtlicher Menge von aus dem Bromalhydrat abgespaltenem Bromoform, das entsprechend dem Chloroform Lähmung des Herzens zur Folge hat.

Um zur Erklärung des zweiten Befundes zu gelangen, möchte ich noch einmal auf das Chloralhydrat zurückkommen. Das nach der Darreichung von Chloralhydrat abgespaltene Chloroform wird ganz allmählich im Organismus oxydirt, und da die Chloride in derjenigen Quantität, in welcher sie hierbei gebildet werden, auf den Organismus keine wesentliche Wirkung üben, geht der Vorgang ohne merklichen Einfluss vorüber. Anders verhält es sich beim Bromalhydrat. Das abgespaltene Bromoform ist ein leicht oxydierbarer Körper, sodass reines wasserklares Bromoform zu den grössten Seltenheiten gehört; es erscheint gewöhnlich bräunlich tingirt und trübe von abgeschiedenem Brom und Bromwasserstoff. Bei der schnellen Umsetzung des Bromoform im Organismus werden 3 Atome Brom, resp. Bromwasserstoff frei, und zwar in *statu nascenti*. Falls nun die Bromide nicht so unwirksam sind, wie Eulenburg und Guttmann in ihren Untersuchungen über Bromkalium<sup>1</sup>) behaupten, so müsste sich entweder eine Bromwirkung oder eine Wirkung in Folge der Beraubung des Blutes an freiem Alkali von Seiten der drei freiwerdenden Atome Brom geltend machen. Die Experimente, welche Eulenburg und Guttmann<sup>2</sup>) mit Brom an Fröschen und Kaninchen, wo es sich bei Einathmungen oder subcutaner Einspritzung von wässrigen Lösungen selbst in grösseren Dosen fast unwirksam zeigte, gemacht haben, scheinen mir nicht beweisend zu sein. Es ist, glaube ich, nicht zutreffend, Brom in seiner Wirkung mit Bromkalium zu vergleichen, man muss vielmehr Bromwasserstoffsäure und Bromkalium einander gegenüberstellen, welche sich in der That in ihrer chemischen Structur entsprechen. — Versuche dieser Art habe ich bereits in Angriff genommen und werde dieselben später veröffentlichen. Als deren Resultat kann ich jedoch jetzt bereits mittheilen, dass die Respiration und Herzthätigkeit sowie der Sectionsbefund bei Fröschen, denen ich Bromwasserstoffsäure in wässriger Lösung subcutan injicirte, sich ganz analog dem verhielten, welchen ich bei der allmählichen Bromalhydratvergiftung beschrieben habe, vorausgesetzt, dass die Bromwasserstoffsäure nur in solchen Quantitäten angewandt wurde, die denen entsprechen, welche aus dem aus dem Bromalhydrat abgespaltenen Bromoform

<sup>1</sup>) Ueber die physiologische Wirkung des Bromkalium. Von Dr. Alb. Eulenburg und Dr. Paul Guttmann. Dieses Archiv Bd. XI.

<sup>2</sup>) ibid. S. 16.

sich bilden. Letztere Bedingung muss erfüllt werden, weil sonst die sich nur vorübergehend geltend machende Säurewirkung das Uebergewicht gewinnt und gradezu ihrerseits die Respirations- und Pulsfrequenz zum Sinken bringt. —

Besonders scheint es mir, dass der Versuch, die Wirkung des Broms in den Brompräparaten aus der Einführung von Bromwasser in den Organismus erschliessen zu wollen, nicht zum Ziele führen kann, ebensowenig nehmlich wie man im Stande sein würde, für die Wirkung der Chlorverbindungen eine Erklärung zu finden, wenn man dem Organismus Chlorwasser einverleibte. Nach einem solchen Versuche müssten die Chloride sehr different wirkende Körper sein.

Was bei der allmählichen Vergiftung in Folge von Bromalhydrat noch besonders als eine Bromwirkung angesprochen werden muss, ist die Thatsache, dass die aus dem Bromoform sich abspaltende Säure-Menge eine zu minimale ist, als dass sie als solche einen so deletären Einfluss auf den Organismus auszuüben im Stande wäre.

Unter allen Umständen, sei es, dass eine Bromwirkung oder dass eine Wirkung durch Alkaliberaubung stattfindet, zeigt sich hier das interessante Beispiel der Wirkung eines zweiten Componenten nach Einverleibung eines Arzneimittels. Das erste Stadium der Erregung, welches beim Bromalhydrat besonders stark ausgesprochen ist, kann dadurch hervorgerufen werden, dass es in erster Reihe unzerlegt, also als Aldehyd wirkt. Dass auch beim Chloralhydrat eine solche Aldehydwirkung, jedoch nicht unter normalen Verhältnissen, eintreten kann, wurde mir aus folgendem pathologischen Falle, den ich beobachtete, klar. Ein Urarthritiker, dem ich gegen seine Schlaflosigkeit 3 Grm. (hypnotische Dose) Chloralhydrat verordnet hatte, wurde danach ungemein aufgeregt und kam nicht zur Ruhe. Eine Erklärung hierfür konnte ich nur in den theoretischen Ausführungen des Herrn Liebreich (Chloralhydrat S. 16) finden. Daselbst heisst es, dass die Spaltung des Chloralhydrats im Blute nur allmählich erfolgt, und zwar wahrscheinlich deshalb, weil das Blut im Moment der Einführung von Chloralhydrat nicht dasjenige Quantum freies Alkali enthält, welches ausreicht, eine sofortige vollständige Spaltung hervorzubringen. Das verbrauchte Alkali ersetze sich jedoch im circulirenden Blute immer von Neuem. Es musste hier daran gedacht werden, dass der Mangel des urarthritischen Blutes an freiem Alkali bei diesem Patienten die Spaltung des Chloralhydrats in Chloroform etc. mög-

icherweise verhindert, dass das Chloralhydrat daher als solches, i. e. als Aldehyd, zur Wirkung gekommen und Aufregung statt Hypnose hervorgerufen hatte. Von diesem Gesichtspunkte aus wurde dem Kranken kohlensaures Natron zu 1,5 Grm. täglicher Dosis, 8 Tage hindurch gegeben und die dann verabreichte Dosis von 3 Grm. Chloralhydrat wirkte hypnotisch, ohne aufzuregen.

Den experimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung liefern folgende Versuche bei Thieren:

#### I. Experiment.

Einem mittelgrossen grauen Kaninchen, bei dem ich um 1 Uhr 8 Min. 43 Resp. in  $\frac{1}{2}$  Min. zählte, spritzte ich 2,0 Grm. kohlensaures Natron in Wasser um 1 Uhr 13 Min. mittelst eines Katheters in den Magen. Das Thier zeigte biernach keine besondere Veränderung.

- 2 Uhr 30 Min. werden demselben Kaninchen subcutan 0,12 Grm. Bromalhydrat in 1 Ccm. dest. Wasser am Rücken injicirt, worauf es etwas unruhig wurde.  
 2 - 38 - Die Pupillen verengern sich.  
 2 - 46 - Das Thier zwinkert mit den Augenlidern und schläft secundenlang. Resp. 72 in  $\frac{1}{2}$  Min.  
 3 - — - Die Pupillen erweitern sich wieder. Resp. 63 in  $\frac{1}{2}$  Min.  
 3 - 25 - Das Thier gleitet mit den Vorderextremitäten aus und zeigt geringere Empfindlichkeit auf Stich und Kneipen. Resp. 64 in  $\frac{1}{2}$  Min.

#### Zweiter Tag.

Das Thier ist vollkommen munter, reagirt auf Stich und Kneipen, und ich zählte um 1 Uhr 30 Min. Mittags 44 Resp. in  $\frac{1}{2}$  Min.

2 - 45 - - 42 - -

#### Dritter Tag.

Das Kaninchen frisst und ist vollkommen munter.

1 Uhr 50 Min. Resp. 43 in  $\frac{1}{2}$  Min.  
 2 - 50 - - 45 - -  
 3 - 45 - - 43 - -

#### Vierter Tag.

Stat. idem. 2 Uhr 45 Min. Resp. 43 in  $\frac{1}{2}$  Min.  
 3 - 10 - - 44 - -

Ebenso verhielt sich das Thier am 5. und 6. Tage nach Beginn des Experimentes.

#### II. Experiment.

Einem mittelgrossen grauen Kaninchen werden um 1 Uhr 45 Min. 2,0 Grm. kohlensaures Natron in Wasser in den Magen gespritzt und es bleibt darnach vollkommen munter.

- 2 Uhr 30 Min. erhält das Thier subcutan 0,18 Grm. Bromalhydrat und wird in Folge dessen etwas unruhig.  
 2 - 32 - Die Pupillen verengern sich, das Kaninchen zwinkert mit den Augenlidern, schliesst dieselben secundenlang und gleitet mit den Vorderextremitäten aus.  
 2 - 33 - Resp. 36 in  $\frac{1}{2}$  Min.

- 2 Uhr 36 Min. Das Thier schlägt, lässt sich aber nicht umlegen, sitzt mit zusammengesunkenem Rumpfe.
- 2 - 40 - Der Kopf des Kaninchens ist nach hinten in den Nacken gebengt; die Vorderextremitäten gleiten noch mehr aus; die geröthete Nasenschleimhaut liefert ein schleimig-wässriges Secret.
- 2 - 45 - Resp. 56 in  $\frac{1}{2}$  Min. Auf Kneipen des Schwanzes reagirt das Thier nicht, Reflexion ist erhalten, bei Berührung der Cornea erfolgt Liderschluss.
- 2 - 50 - Resp. 84 in  $\frac{1}{2}$  Min. Vollständige Anästhesie, die Hypnose ist etwas weniger ausgesprochen.
- 2 - 56 - Schnarchende oberflächliche Respiration, Frequenz derselben 82 in  $\frac{1}{2}$  Min. Die Hypersecretion der Nasenschleimhaut nimmt ab.
- 3 - 30 - Stat. idem.

Zweiter Tag.

- 12 Uhr 30 Min. Mittags. Das Thier frisst und ist nur etwas ruhiger wie sonst.
- 1 - 40 - - - Resp. 49 in  $\frac{1}{2}$  Min.

Dritter Tag.

Das Thier gewährt dasselbe Bild, wie am vorhergehenden Tage.

Vierter Tag.

- 1 Uhr 20 Min. Mittags. Das Kaninchen ist an allen Körpertheilen unempfindlich auf Stiche mit der Nadel, reagirt aber auf Kneipen des Schwanzes. Resp. 91 in  $\frac{1}{2}$  Min.
- 2 - 45 - - - Resp. 95 in  $\frac{1}{2}$  Min.

Fünfter Tag.

Das Thier ist in voriger Nacht gestorben. Beide Ventrikel des Herzens erscheinen bei der Section contrahirt; der linke ist stärker contrahirt als der rechte und vollkommen leer. Der rechte Ventrikel enthält wenig, beide Vorhöfe viel müssiges, dunkelrothes Gerinnsel. Im Magen zeigen sich, besonders im Fundus, kleine ver einzelte submucöse Ecchymosen. Der Mageninhalt reagirt sauer.

Zunächst geht aus diesen beiden Experimenten hervor, dass durch die Combination von kohlensaurem Natron mit Bromalhydrat die so deutlich ausgesprochene Aufregung, welche nach blossem Bromalhydrat aufzutreten pflegte, fast vollständig fehlte, abgesehen von einer vorübergehenden Unruhe der Thiere in Folge des localen Reizes der subcutanen Injection. Es blieb deshalb das Stadium der Aldehydwirkung (vgl. oben S. 260) aus, weil die Spaltung des Bromalhydrat in Bromoform etc. im Organismus bei genügend vorhandenem Alkali schneller vor sich gehen konnte. Das kohlensaure Natron vermochte aber nicht die primäre und secundäre Bromoformwirkung zu alteriren. Wir sahen bei beiden Kaninchen Hypnose und Anästhesie etc. in höherem oder geringerem Grade; das erste Thier erholt sich von dieser Narcose, das zweite aber stirbt an Tetanus des linken Ventrikels, wie bei der allmählichen Vergiftung.

Dass es nicht die aus dem Bromoform sich abspaltende Säure

als solche ist, welche den Tetanus des Ventrikels bewirkt, geht, wie wir bereits oben gesehen haben, schon daraus hervor, dass sie in zu minimaler Quantität vorhanden ist, und ergibt sich ferner aus dem Umstände, dass das kohlensaure Natron, welches die Beraubung des Blutes am Alkali verhinderte, die allmähliche Vergiftung nicht zu beseitigen im Stande war. Die letztere muss demgemäß aller Wahrscheinlichkeit nach als eine Bromwirkung gedeutet werden.

Der Beweis, dass sich freies Brom, worunter ich Bromide verstehe, im Organismus bildet, ist schon früher (vgl. oben S. 238) durch das Auffinden desselben in dem Urin geliefert worden; es kann die weitere Umsetzung des Bromoforms selbstverständlich sowohl im Blute wie in den Geweben stattfinden. Den directen Nachweis freien Broms im Blute bromalirsirter Thiere versuchte ich in folgender Weise: Das Blut eines Kaninchens, das stundenlang vorher Bromalhydrat bekommen hatte, wurde mit einigen Tropfen Schwefelsäure in siedendem Wasser coagulirt, filtrirt und das Filtrat, zu welchem mit oder ohne Hinzufügung von Salpetersäure etwas  $CS_2$  gesetzt war, mit Chlorwasser geschüttelt. Es entstand eine Trübung, wahrscheinlich von eiweissartigen Körpern, die sich bromirt hatten. Sehr deutliche Bromreaction erhielt ich aber, wenn ich das Blut nach Zusatz von einigen Tropfen Schwefelsäure abdampfte, den Rückstand glühte, hierauf in Aq. dest. kochte, filtrirte, das Filtrat mit HCl ansäuerete, dann einige Tropfen  $CS_2$  zusetzte und mit Chlorwasser schüttelte.

Dieser Versuch macht zwar das Vorhandensein von freiem Brom schon im Blute wahrscheinlich, lässt aber noch den Einwand zu, dass es von in der Glühhitze zersetzm Bromalhydrat oder Bromoform herrühre. Nach den bisherigen Methoden ist es jedoch unmöglich, den Nachweis stringenter zu führen.

Das kohlensaure Natron vermochte, wie wir gesehen haben, bei seiner Combination mit Bromalhydrat nur einer „chemischen“ (wenn ich es so nennen darf) Indication zu genügen. Es verhinderte nehmlich die Aldehydwirkung des Bromalhydrat dadurch, dass es seine schnellere Spaltung bewirkte. Dem physiologischen Effect der allmählichen Vergiftung auf das Herz, dem Tetanus desselben, zugleich entgegen zu wirken, dazu bedurfte es eines Alkali, welches, wenn es allein angewandt wird, Paralyse des Herzens zur Folge hat. Beiden Indicationen mussten demgemäß die Kalisalze entsprechen. Ich combinirte deshalb kohlensaures Kali mit Bromalhydrat in folgender Weise:

Einem mittelgrossen grauen Kaninchen spritzte ich 1,5 Grm. kohlensaures Kali in Aq. in den Magen und injicirte ihm gleichzeitig 0,12 Grm. Bromalhydrat subcutan. Das Thier zeigte ausser Hypnose und Anästhesie keine drohenden Erscheinungen, auch nicht Dyspnoë, und wurde nach circa 10 Stunden vollkommen munter. Als ich demselben Thiere einige Tage später 2,5 Grm.  $K_2CO_3$ , in Wasser gelöst, in den Magen spritzte und subcutan wiederum 0,12 Grm. Bromalhydrat injicirte, starb es mit allen Erscheinungen einer Kalivergiftung; beide Ventrikel des Herzens zeigten sich bei der Section prall und mit Blut gefüllt. Ein anderes Kaninchen, dem ich 0,8 Grm. kohlensaures Kali in Wasser in den Magen spritzte und 0,12 Grm. Bromalhydrat eine halbe Stunde später subcutan injicirte, zeigte alle Symptome von Bromalhydrat, wenn es in der entsprechenden Dosis allein angewandt wurde, etwas schwächer und starb am nächsten Tage. Der Ventrikel befand sich im Tetanus.

Aenderte ich die Applicationsweise dieser beiden Mittel insoweit, dass ich einem Kaninchen 0,15 Bromalhydrat, in Aq. dest. gelöst, in den Magen spritzte und eine Stunde später 0,5  $K_2CO_3$  subcutan injicirte, so zeigte sich zwar auch Hypnose, vollständige Anästhesie, aber keine Dyspnoë. Das Thier zitterte nur zeitweise, blieb aber am Leben und vollkommen munter.

Diese Experimente werden demnächst von mir weiter fortgeführt werden. Aus den bereits angestellten ergibt sich, dass Kalium in einer noch zu eruirenden Quantität ein Antidot gegen die Bromwirkung abgibt, und es wird deshalb in Erwägung gezogen werden müssen, ob nicht die beiden Bestandtheile des Bromkalium sich in ihrer Wirkung auf den thierischen Organismus in der Weise compensiren, dass der in grösserer Dose vorhandene Component die Superiorität in der Wirkung behält. So allein nur scheint es erklärlich, dass Eulenburg und Guttmann den Bromkaliumtod in der Diastole<sup>1)</sup>, Damourette und Pelvet<sup>2)</sup> nur ausnahmsweise in der Diastole, gewöhnlich im Zustande der Contraction des Ventrikels erfolgen sahen.

Diese von mir vorläufig nur hypothetisch hingestellte Wirkung des Bromkalium wird erst durch weitere genauere Untersuchungen, welche ich bereits begonnen habe, soweit wie möglich in's Klare gebracht werden müssen. Ebenso sollen weitere Experimente ergeben, ob und in welcher Weise der Nervus vagus durch Bromalhydrat afficirt wird, und wie sich die Verhältnisse bei künstlicher Respiration gestalten.

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 6.

<sup>2)</sup> Schmidt'sche Jahrb. Bd. 137. S. 161 u. Bull. de Ther. LXXIII. S. 241, 289. Sept. 30. Oct. 15. 1867.

Nicht unerwähnt will ich lassen, dass im Verlaufe meiner Untersuchungen in der Gazette hebd. No. 43 vom vorigen Jahre eine Mittheilung von Rabuteau erschien, worin er angab, Bromal und Bromalhydrat dargestellt zu haben. Er beschreibt die Eigenschaften dieser Körper ganz wie Löwig<sup>1)</sup> und erwähnt, dass 5 Tropfen einer wässrigen Lösung von Bromalhydrat, die er einer Ratte subcutan injicirte, dieselbe nach wenigen Minuten in Schlaf versetzten. Eine genauere Dosirung hielt er, wie es scheint, nicht für nöthig. Man ersieht somit nicht, in welcher Quantität er es angewandt hat, und noch weit weniger vermag ich es einzusehen, wie er das so differente Bromalhydrat als ganz analog in seiner Wirkung mit dem Chloralhydrat hinstellen kann. Seit jener Mittheilung im October v. J. ist bis jetzt nichts Weiteres von ihm darüber erschienen.

Wiewohl die Erfahrungen an Thieren über die Wirkung eines Arzneimittels sich nie direct auf den Menschen übertragen lassen, so schien mir doch eine gewisse Vorsicht bei der Anwendung des Bromalhydrat bei Menschen geboten. Dazu berechtigt hielt ich mich aber es bei letzteren anzuwenden, weil es Eigenschaften besitzt, ich erinnere an die Anästhesie und allmähliche Hypnose, wodurch es dem Bromkalium hinsichtlich der sedativen Wirkung nicht blos an die Seite gestellt werden kann, sondern sogar dasselbe übertrifffen muss. Bei allen Krankheiten des Nervensystems, wo diese sedative Wirkung gewünscht wird, müsste sich deshalb das Bromalhydrat therapeutisch verwerthen lassen. Ausserdem gewinnt aber seine Anwendung in der Therapie noch eine ganz besondere Bedeutung dadurch, dass möglicherweise durch dasselbe ein Aufschluss gewonnen wird über die Wirkung des Brom im Bromkalium.

Die therapeutischen Versuche begann ich bei einer seit 9 Jahren epileptischen 25jährigen Person, Anna S., die in ihrer frühesten Jugend Masern und in ihrem 13. Lebensjahre Scharlach durchgemacht hatte und nachträglich gesund gewesen war. In ihrem 15. Lebensjahre wurde sie zum ersten Male menstruirt. Die Menses waren seitdem regelmässig vierwöchentlich, aber schwach. Im 16. Lebensjahre hatte sie sich während der Regel mit kaltem Wasser die Füsse gewaschen und bekam Abends desselben Tages einen epileptischen Anfall. (Durch diese Unvorsichtigkeit allein glaubt sie ihr Leiden acquirirt zu haben, bei genauerem Examiren erfuhr ich jedoch, dass die Mutter ihres Vaters an epileptischen Krämpfen gelitten hat.) Seitdem hat sie mit zeitweise jahrelangen Unterbrechungen zuweilen

<sup>1)</sup> Chemische Annal. Bd. 3. S. 315.

täglich mehrere Anfälle gehabt. Im Jahre 1869, wo mich die Pat. im Januar consultirte, brauchte sie auf meine Anordnung 6 Wochen lang Bromkalium ohne merklichen Erfolg. Seit einem halben Jahre hatte sie allwöchentlich mindestens 1 zuweilen 2 Anfälle.

Am 4. Januar d. J. Nachmittags 5 Uhr 28 Min. gab ich ihr 0,06 Gr. Bromalhydrat in Aq. dest. et Syr. Cortic. Aurant. ää 30,0, nachdem ich um 3 Uhr 8 Min. bei ihr 38 Pulse und 11 Resp. in  $\frac{1}{2}$  Minute gezählt hatte; ihre Pupillen waren weit. Die Pat. hatte nach dem Einnehmen des Medicaments das Gefühl, als hätte sie etwas Pfeffer verschluckt.

5 Uhr 33 Min. Puls 38 u. Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Gefühl von Brennen im Magen hat sich verloren.

5 - 38 - -	38 - -	11 -	Pat. verspürt ein innerliches Frösteln.
5 - 43 - -	36 - -	10 -	Pupillen während der ganzen Zeit normal.
5 - 48 - -	36 - -	11 -	Pat. verspürt etwas säuerlichen Geschmack im Munde.
5 - 53 - -	36 - -	11 -	Pat. wird etwas müde und schlaftrig, muss häufig mit den Augenlidern zwinkern und fühlt noch etwas Frösteln.
5 - 58 - -	42 - -	10 -	Pulswelle kleiner.
6 - 3 - -	42 - -	10 -	
6 - 8 - -	38 - -	10 -	
6 - 13 - -	40 - -	10 -	
6 - 18 - -	36 - -	10 -	Pat. wird etwas müde und schlaftrig, muss häufig mit den Augenlidern zwinkern und fühlt noch etwas Frösteln.
6 - 23 -	Puls 38 und Resp. 9 in $\frac{1}{2}$ Min.	Der Puls ist noch etwas schwächer, Pat. versucht zu schlafen und schläft.	
6 - 28 -	Puls 40 und Resp. 9 in $\frac{1}{2}$ Min.	Pat. wird durch mein Fühlen des Pulses erweckt.	
6 - 33 -	Pat. klagt über Brennen in den Augen, die Secretion scheint darstellt etwas vermehrt, Pupillen normal.		
6 - 43 -	Puls 36 und Resp. 10 in $\frac{1}{2}$ Min.	Das Brennen in den Augen hat aufgehört, auch erscheinen dieselben nicht mehr feucht.	
6 - 53 -	Puls 36 und Resp. 10 in $\frac{1}{2}$ Min.	Pat. gibt an, dass sie das Frösteln während der ganzen Zeit von der Magengegend nach unten ausstrahlend und besonders in den Beinen gefühlt hat.	
6 - 59 -	Pat. schläft ein und erwacht nach einigen Minuten, sie gibt an recht ruhig geschlafen zu haben.		
7 - 7 -	Puls 38 und Resp. 10 in $\frac{1}{2}$ Min.		
7 - 9 -	Pat. schläft ein und erwacht nach 3 Minuten.		
7 - 13 -	Puls 42 und Resp. 9 in $\frac{1}{2}$ Min.		
7 - 23 -	- 38 - - 10 -	Pat. urinirt, der Harn zeigte, als ich ihn am nächsten Tage prüfte, Bromreaction.	
	5. Januar 1870.		
9 - 15 -	Morgens. Pat. hat die vorige Nacht gut geschlafen und erwachte heut ohne Uebelbefinden. Puls 38 und Resp. 10 in $\frac{1}{2}$ Min.		
5 - 15 -	Nachmittags. Pat. hatte heut am Tage das Gefühl, als sollte sie einen epileptischen Anfall bekommen, es ist aber ein solcher nicht eingetreten. Puls 39 und Resp. 10 in $\frac{1}{2}$ Min.		

5 Uhr 22 Min. erhält sie 0,09 Grm. Bromalhydrat innerlich in der obigen Weise, verspürt wieder etwas Brennen im Halse und Magen, das jedoch bald wieder vorübergeht.

5 - 32 - Puls 40 u. Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min.

5 - 42 - - 38 - 10 - Pat. hat einen säuerlichen Geschmack im Monde.

6 - 15 - - 40 - 10 - Pupillen während der ganzen Zeit von normaler Weite.

#### 6. Januar.

8 Uhr 56 Min. Morgens. Pat. erzählt: „Gestern Abend 7 Uhr schlief ich, als ich nach Hause kam, auf  $\frac{1}{2}$  Stunde ein, wurde geweckt und war dann so „taumlig“, dass ich kaum gehen konnte. Um  $8\frac{1}{2}$  Uhr Abends hatte ich ein kurze Zeit anhaltendes Fröstelgefühl; um circa  $9\frac{1}{2}$  Uhr hatte ich das Gefühl, als sollte ich einen epileptischen Anfall bekommen, das jedoch wieder vorüberging. Um 10 Uhr schlief ich wieder ein und erwachte erst heut des Morgens 6 Uhr, während ich sonst höchstens bis 3 Uhr schlafen kann.“ Pat. hatte 38 Pulse und respirierte 10mal in  $\frac{1}{2}$  Min.

5 Uhr 11 Min. Abends. Puls 40 und Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min. Pat. fühlte sich am Tage wohl; sie erhält innerlich 0,12 Grm. Bromalhydrat und zeigt bis 6 Uhr 30 Min. wiederum keine besondere Veränderung der Puls- und Respirationsfrequenz.

#### 7. Januar 1870.

Pat. ist gestern Abend um  $7\frac{1}{2}$  Uhr eingeschlafen, wie sie mir heut erzählt; eine Stunde später erwachte sie und begab sich um  $10\frac{1}{2}$  Uhr zu Bett. In der Nacht erwachte sie mehrmals mit Kopfschmerz; auch heut Morgen stand sie mit Kopfschmerz auf, der bis 12 Uhr Mittags anhielt, wo sie einen epileptischen Anfall bekam.

4 Uhr 44 Min. Nachmittags. Pat. hat keinen Kopfschmerz mehr, fühlt sich nur noch etwas matt. Puls 44 und Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min.

4 - 46 - legte ich der Pat. das Thermometer in die Achselhöhle und constatirte um 5 Uhr 4 Min. eine Temperatur von  $37,1^{\circ}$  C.

5 - 5 - erhält Pat. 0,12 Grm. Bromalhydrat innerlich.

5 - 15 - Puls 36 u. Resp. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min.

5 - 35 - - 36 - 9 - es wird das Thermometer in die Achselhöhle gelegt.

5 - 50 - - 34 - 9 - Temp.  $36,8^{\circ}$  C.

6 - 5 - - 36 - 9 - Puls etwas schwächer, Pupillen normal.

6 - 20 - - 36 - 9 - Der Puls hat sich gehoben; Thermometer wird in die Achselhöhle gelegt.

6 - 45 - - 36 - 9 - Temp.  $36,6^{\circ}$  C. Pat. wird schlaftrig.

#### 8. Januar 1870.

Pat. hat in voriger Nacht gut geschlafen und befindet sich heut sehr wohl.

5 Uhr 26 Min. Nachmittags. Puls 40 und Resp. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min. Temp.  $37,4^{\circ}$  C.; Pat. erhält innerlich 0,18 Grm. Bromalhydrat in Aq. dest. etc.

5 - 46 - Puls 40 u. Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min., saurer Geschmack.

6 - 6 - - 40 - 10 - Thermometer wird eingelegt.

6 - 26 - - 40 - 9 - Temp.  $37,1^{\circ}$  C.

6 - 46 - - 48 - 10 - Pat. fühlt etwas „Brennen“ in den Augen.

6 Uhr 55 Min. Pat. gähnt öfter und schlafst einige Minuten.

7 - 6 - Puls 42 u. Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min. Thermometer wird eingelegt.  
7 - 26 - - 40 - 10 - Temp. 37,3° C.

## 9. Januar 1870.

Pat. ist gestern Abend um 10 $\frac{1}{2}$  Uhr eingeschlafen und hat die ganze Nacht „auffallend ruhig und gut geschlafen“.

9 Uhr 15 Min. Morgens. Puls 40 u. Resp. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min. Thermometer wird eingelegt.  
9 - 35 - Puls 40 u. Resp. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min. Temp. 37,2° C. Pat. erhält 0,24 Grm. Bromalhydrat innerlich.  
9 - 45 - - 40 - 10 -  
10 - 15 - - 40 - 10 - Puls schwächer, Thermometer wird eingelegt.  
10 - 35 - - 42 - 10 - Temp. 36,9° C.  
10 - 50 - - 42 - 10 - Der Puls hat sich gehoben.  
11 - 15 - - 38 - 9 -  
11 - 30 - - 38 - 10 - Thermometer wird eingelegt.  
11 - 50 - - 38 - 10 - Temp. 36,7° C.

## 10. Januar 1870.

Pat. hat in voriger Nacht gut geschlafen.

5 Uhr 35 Min. Nachmittags. Puls 40 und Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min.  
5 - 45 - Temp. 37,5° C. Pat. erhält 0,3 Grm. Bromalhydrat in der früheren Weise innerlich.  
6 - 5 - Puls 40 u. Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min., saurer Geschmack.  
6 - 35 - - 40 - 10 -  
7 - 5 - - 38 - 10 - Temp. 36,9° C.  
7 - 35 - - 38 - 9 -

## 11. Januar 1870.

Pat. fühlte sich gestern Abend auf dem Wege nach Hause matt und schlaftrig; sie schlieft die ganze Nacht recht ruhig und erwachte heut Morgen 2 Stunden später, als sonst, mit gutem Appetit.

4 Uhr 57 Min. Nachmittags. Puls 50 u. Resp. 12 in  $\frac{1}{2}$  Min.  
5 - 45 - Puls 52 und Resp. 11 in  $\frac{1}{2}$  Min. Temp. 37,5° C. Pat. erhält 0,5 Grm. Bromalhydrat in Aq. dest. et Syr. simpl. à 45,0.  
6 - 30 - Puls 50 u. Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min.  
6 - 45 - - 54 - 9 - Temp. 36,8° C. Pat. klagt über Brennen im Verlauf des Oesophagus.  
7 - 45 - - 42 - 9 -  
8 - 3 - - 42 - 10 - Puls schwächer.  
8 - 18 - - 44 - 9 - Puls hat sich gehoben. Pat. erwartet ihre Menses.

## 12. Januar 1870.

9 Uhr 28 Min. Morgens. Puls 50 und Respir. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min.

Pat. hat in voriger Nacht gut geschlafen und erwachte heut ohne Kopfschmerz.

9 Uhr 55 Min. Puls 44 u. Resp. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min. Temp. 36,8° C.  
Nachmittags 5 - 15 - - 44 - 10 -

13. Januar 1870.

Pat. hat gut geschlafen.

5 Uhr 6 Min. Nachmittags. Puls 42 und Resp. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min. Temp. 36,6° C.

14. Januar 1870.

5 Uhr 18 Min. Nachmittags. Puls 44 und Resp. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min. Temp. 37,3° C.

Pat. erhält 0,75 Grm. Bromalhydrat innerlich wie früher.

5 Uhr 45 Min. Puls 46 u. Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min.

6 - 40 - - 42 - - 10

15. Januar 1870.

Pat. war gestern Abend sehr schlaff, und schlief in der Nacht etwas unruhig, heut erwachte sie mit gutem Appetit und ohne Kopfschmerz. Im Laufe des Tages hatte sie das Gefühl, als sollte sie einen epileptischen Anfall bekommen, ohne dass ein solcher eintrat.

4 Uhr 50 Min. Nachmittags. Puls 46 u. Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min. Temp. 37,3° C.

16. Januar 1870.

Pat. hat ihre Menses bekommen.

4 Uhr 50 Min. Nachmittags. Puls 44 und Resp. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min.

19. Januar 1870.

Ungefähr 1 Stunde nach Aufhören der Menses bekam Pat. heut einen epileptischen Anfall.

4 Uhr 55 Min. Nachmittags. Puls 40 und Resp. 9 in  $\frac{1}{2}$  Min.

Um zu erfahren, wie lange im Urin dieser Patientin Brom gefunden werden würde, wurde ihr kein Bromalhydrat für jetzt gegeben und es stellte sich heraus, dass Brom circa 3 Wochen, wie ich dies bereits bei Kaninchen constatirt hatte, auch im Harn dieser Kranken nachzuweisen war.

Am 5. Februar a. c. zählte ich bei der Pat. 5 Uhr 35 Min. Nachmittags 44 Pulse und 9 Respirationen in  $\frac{1}{2}$  Minute und gab derselben um 5 Uhr 40 Min., wo das Thermometer in der Achselhöhle 37,3° C. zeigte, 1,0 Grm. Bromalhydrat in Aq. dest. et Syr. simpl.  $\ddot{\text{a}}$  45,0 innerlich.

5 Uhr 45 Min. Puls 48 u. Resp. 7 in  $\frac{1}{2}$  Min. Das Gesicht der Pat. ist etwas gerötet.

6 - - - 48 - 9 - Pupillen normal.

6 - 15 - - 48 - 9 -

6 - 35 - - 56 - 10 - Temp. 37,1° C.

7 - - - 48 - 10 -

7 - 30 - - 44 - 10 - Pat. hat sich während der ganzen Zeit etwas schlaftrig und matt gefühlt; geringere Empfindlichkeit der Haut auf Stich etc. habe ich nicht bei ihr beobachtet.

6. Februar 1870.

Pat. schlief gestern Abend 9 Uhr unwillkürlich ein, hat in der Nacht gut geschlafen, erwachte heut ohne Kopfschmerz und fühlt sich nicht mehr matt; eine herabgesetzte Empfindlichkeit ist nicht vorhanden.

9 Uhr 15 Min. Morgens. Puls 40 und Resp. 10 in  $\frac{1}{2}$  Min. Temp. 37,2° C.

5 - 15 - Nachmittg. - 40 - - 11 - Pat. fühlt sich wohl.

7. Februar 1870.

4 Uhr 45 Min. Nachmittags. Puls 40 und Resp. 11 in  $\frac{1}{2}$  Min. Pat. fühlte im Laufe des Tages Beängstigungen in der Präcordialgegend, der Herzictus ist stärker als sonst.

8. Februar 1870.

5 Uhr 12 Min. Nachmittags. Puls 46 und Resp. 11 in  $\frac{1}{2}$  Min. Stat. idem.

9. Februar 1870.

4 Uhr 55 Min. Nachmittags. Puls 56 und Resp. 11 in  $\frac{1}{2}$  Min. Pat. schließt in vergangener Nacht gut, die Beängstigungen treten schwächer und seltener auf.

10. Februar 1870.

4 Uhr 54 Min. Nachmittags. Puls 54 und Resp. 11 in  $\frac{1}{2}$  Min. Guter Schlaf, Präcordialangst nicht mehr vorhanden; Pat. klagt heut über Kopfschmerz.

11. Februar 1870.

5 Uhr 15 Min. Nachmittags. Puls 48 und Resp. 11 in  $\frac{1}{2}$  Min. Pat. fühlt sich wohl.

14. Februar 1870.

Pat. bekam „nach einem grossen Ärger“ heut einen epileptischen Anfall.

Bei dieser Patientin waren in der Zeit vom 4. Januar bis 14. Februar, in welcher sie Bromalhydrat mit Unterbrechungen von einigen Tagen und einmal von 3 Wochen im Ganzen in einer Quantität von 3,36 Grm. verbrauchte, nur drei epileptische Anfälle aufgetreten, während sie vorher gewöhnlich deren zwei mindestens aber einen wöchentlich hatte. Außerdem war ihr Schlaf während der Kur weniger durch aufregende Träume beunruhigt. Sie betonte hauptsächlich, dass sie nach den letzten beiden epileptischen Anfällen nur eine Stunde schwach gewesen sei, während sie sonst noch 5 bis 6 Stunden lang nach einem Anfalle sich kraftlos gefühlt habe und wegen allgemeiner Schlaffheit unthätig bleiben musste. Auch der Kopfschmerz, der eine ihrer Hauptbeschwerden früher gewesen war, sei, wie sie meint, geringer geworden.

Bei einem 11jährigen Mädchen — das bereits psychisch krank war — und einem 14jährigen Knaben, die beide an Epilepsie litten, konnte ich ebenfalls bei einer Bromalhydratbehandlung in gleichen Dosen ein Seltnerwerden der epileptischen Anfälle constatiren. Nach 0,5 Bromalhydrat in Aq. dest. et Syr. simpl. aa 45,0, erbrach die selbst von ihrer Mutter als „gefrässig“ bezeichnete 11jährige Patientin eines Tages; es hatte dies wohl darin seinen Grund, dass sie kurze Zeit zuvor eine beträchtliche Quantität Hülsenfrüchte zu sich genommen.

Von der ferneren subcutanen Injection einer Bromalhydratlösung bei Menschen glaubte ich nach einem ersten gemachten Versuche abstehen zu müssen. Die Lösung des Bromalhydrat ver-

ursachte subcutan injicirt einen nicht unbedeutenden Schmerz, und eine Neutralisation auch nur durch geringe Mengen Alkali muss deshalb hier unterbleiben, weil sie eine sofortige Spaltung des Bromalhydrat in Bromoform etc. zur Folge hat.

Während ich diese Erfahrungen am Menschen gesammelt hatte, waren die Experimente an Thieren von mir angestellt worden, wo Bromalhydrat mit Natr. carbon. combinirt war, und ich versuchte nun diese Combination auch bei meinen Patienten, um die Spaltung des Bromalhydrat in Bromoform im Organismus möglichst zu erleichtern und die vielleicht sich einstellende aufregende Bromalhydratwirkung, als Aldehyd, zu verhüten. Um dem unangenehmen brennenden Gefühl, welches die innerlich genommene Bromalhydrat-mixtur bewirkte, zu begegnen, liess ich Pillen anfertigen, welche Bromalhydrat zu 0,05 bis 0,1 Grm. und als Constituens Succ. Liquirit. und Pulv. rad. Alth. enthielten, ausserdem aber noch, um den aromatischen Geruch derselben etwas zu verdecken, mit folio argenteo oder Gelatina obducirt waren.

Die oben erwähnte Epileptische Anna S. nahm 8 Tage hindurch täglich 1,5 Grm. Natr. bicarbon., bekam in der Zwischenzeit einen heftigen Anfall, litt viel an Kopfschmerz und hatte sehr unruhige Nächte. Sie erhielt dann am 9. Tage der wieder begonnenen Kur 0,2 Grm. Bromalhydrat in Pillen, schließ die darauf folgende Nacht sehr gut und erwachte ohne Kopfschmerz. Die gleiche Dosis bekam sie bis jetzt täglich drei Wochen lang, und zwar in der Weise, dass sie Morgens und Mittags einen halben Theelöffel eines Pulvers aus Natr. bicarb. Sacch. alb.  $\overline{\text{a}}$  30,0 Grm. Elaeosach. Menth. pip. 7,5 in Zuckerwasser und Abends 2 oder 4 Pillen, deren jede 0,05 oder 0,1 Bromalhydrat enthielt, nahm. Sie hat seitdem zweimal das Gefühl gehabt, als sollte sie einen epileptischen Anfall bekommen, ein solcher trat jedoch nicht ein.

Mit der weiteren Anwendung dieser Combination bei Epileptischen bin ich eben beschäftigt, so bei einem Mädchen von 8 Jahren, die seit 2 Jahren nach einem Fall auf den Kopf an epileptischen Krämpfen leidet. In den letzten Wochen hatte sie täglich 4 bis 5 Anfälle und litt viel an Kopfschmerz. Seit nunmehr 14 Tagen braucht sie täglich Morgens und Mittags einen halben Theelöffel der erwähnten Natr. bicarb.-Mischung und Abends 1 Pille von 0,05 Grm. Bromalhydrat und hat seitdem nur einen Anfall gehabt.

In gleicher Weise behandle ich auch gegenwärtig noch zwei an Tabes dorsalis leidende Männer, von denen der eine 47 Jahre alte und seit 15 Jahren kranke Patient gegen seine heftigen excentrischen Schmerzen und Schlaflosigkeit seit 1½ Jahren bis zu 0,18 Grm. Morph. acet. gebraucht hat, um einigermaassen Erleichterung zu bekommen. Er nimmt seit drei Wochen Früh und Mittag einen halben Theelöffel von dem oben angegebenen Natr. bicarb.-Pulver und Abends 1 Pille von 0,05 oder 0,1 Grm. Bromalhydrat, schläft seitdem in der Nacht und nahm nur in der ersten Woche gegen seine Schmerzen noch täglich 0,03 Grm. Morph. acet. In den letzten beiden Wochen hat er auf meine Veranlassung das Morphium vollständig ausgesetzt, schläft gut und ist zuweilen ganz frei von Schmerzen.

Der andere seit 14 Monaten an Tabes dorsalis leidende 41-jährige Mann wird von mir seit 4 Wochen ebenso mit Natr. bicarb. und Bromalhydrat behandelt und hat jetzt das Bedürfniss auch am Tage zu schlafen, was seit Beginn der Krankheit nie bei ihm der Fall war. Er gab wiederholt an, dass seine Schmerzen beträchtlich abgenommen haben. In der Nacht schläft er gut und hat nicht die unruhigen Träume wie sonst.

Aus diesen Thatsachen ist allerdings vorläufig ein maasgebendes Urtheil besonders darüber, ob oder welche Wirkung das Bromalhydrat bei Epileptischen hat, noch nicht zu gewinnen, für ein solches wird es erst weiterer Erfahrungen bedürfen. Nicht verfrüht scheint mir jedoch der Schluss, dass das Bromalhydrat in kleinen Dosen combiniert mit Natr. bicarb. auch bei Epilepsie mindestens als Sedativum verwendbar sein wird.

Inwieweit die anästhetische Wirkung des Bromalhydrat auch für den Menschen sich wird verwerthen lassen, kann erst aus der Darreichung grösserer Gaben, welche ich jetzt in Glycerin oder in Capsulis operculat. nehmen lasse, erkannt werden.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Dr. O. Liebreich auch öffentlich für die mir durch seinen Rath gewährte Unterstützung bei diesen Untersuchungen meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Berlin, im April 1870.