

## V.

## Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Brompräparate.

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

---

Bei der vielfachen Controverse, welche sich in dem letzten Decennium über die Wirkung der Brompräparate entsponnen hat, und welche hauptsächlich darin culminirte, dass ein Theil der Autoren dem Bromcomponenten in den betreffenden Arzneimitteln jedwede Wirkung absprach, ein anderer für dieselbe eintreten zu müssen glaubte, schien es mir von Interesse, diesem Gegenstande ein eingehenderes Studium zu widmen, zumal mich meine Untersuchungen über das Bromalhydrat<sup>1)</sup> auf die Seite der eine Bromwirkung anerkennenden Forscher mit Nothwendigkeit gedrängt hatten. Die bisher zumeist mit Bromkalium und Bromnatrium zur Entscheidung dieser Frage angestellten Experimente waren in ihren Ergebnissen insofern nicht objectiv genug beurtheilt worden, als man nur den Unterschied der Kalium- und Natriumwirkung in ihnen betonte, die Vergleichung der Wirkung der Kaliumpräparate im Allgemeinen mit derjenigen des Bromkalium und ebenso der Natriumverbindungen mit derjenigen des Bromnatrium dagegen weniger berücksichtigte. Es haben aber gerade die Untersuchungen über das Bromkalium nicht unerhebliche Differenzen in der Wirkung dieses und derjenigen anderer Kaliumsalze ergeben.

So z. B. ist es auffallend, dass durchweg in den Blutdruckversuchen Schouten's mit Bromkalium<sup>2)</sup>, in welchen er eine nicht tödtliche Dosis angewendet hat, Erhöhung der Pulsfrequenz mit Herabsetzung des Blutdrucks einhergeht, während Traube,<sup>3)</sup> auch wenn er eine nicht tödtliche Dosis von Kali nitric. (0,1 Grm. in 8½ procentiger Lösung) in die Vena jug. eines mittelgrossen Hun-

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. L. S. 235. 1870. Ueber das Bromalhydrat und seine Wirkung auf den thierischen und menschlichen Organismus.

<sup>2)</sup> Arch. f. Heilkunde. XII. 2. 1872. S. 114.

<sup>3)</sup> Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie. Bd. I. S. 384. 1871.

des injicirte, den Blutdruck unter Abnahme der Pulsfrequenz steigen sah.

Kemmerich<sup>4)</sup> wendet ein: „Traube spritze die Salzlösung direct in die Vena jug. des Hundes, das Salz passire also nur den kleinen Kreislauf und werde mit wenig Blut vermischt durch die Coronararterien in die Herzmusculatur geschleudert. Die musculomotorischen Herzzapparate würden hierdurch plötzlich von relativ grosser Menge Kali getroffen, und es könne sehr leicht hierbei die Lähmung so rasch eintreten, dass die vorhergehende Erregung sich der Beobachtung entziehe.“ Diese Auffassung kann wohl die von Kemmerich beobachtete Erhöhung der Pulsfrequenz nach geringen Gaben der Kalisalze erklären, nicht aber auch dazu dienen, die von Schouten constatirte Differenz, dass Bromkalium den Blutdruck in denselben Dosen herabsetzt, wo andere Kalisalze ihn steigern, auszugleichen. Denn wenn nach Kemmerich die Beschleunigung der Herzaction in Folge von kleineren oder selbst mittleren Dosen der Kalisalze auf einer Erregung (cf. ibid. p. 69) der musculomotorischen Apparate des Herzens beruhen soll, so muss dieselbe sowohl Erhöhung der Quantität wie der Qualität der Pulse zu Folge haben, oder was gleichbedeutend hiermit ist, der arterielle Druck muss steigen, wie dies auch Kemmerich selbst (cf. ibid. p. 62), ebenso wie Traube constatirt hat.

So lange also Schouten nicht durch vergleichende Blutdrucksversuche mit Kali nitric. gezeigt hat, dass es in entsprechenden Dosen wie das Bromkalium Erhöhung der Pulsfrequenz mit Abnahme des Blutdruckes veranlasst, befindet er sich im Widerspruch mit Traube und Kemmerich, und die von diesen Autoren beobachtete Erhöhung des Blutdruckes (beim Kali nitric., Chlorkalium etc.), deutet eine noch nicht erklärte Verschiedenheit in der Wirkung des Bromkaliums und anderer Kalisalze an.

Schouten selbst kann sich nicht enthalten trotz seines entgegengesetzten Standpunktes, demzufolge in den Kaliumverbindungen nur Kalium zur Wirkung kommt, am Schlusse seiner gesammten Explication zu bemerken<sup>5)</sup>: „Ob es keinen Unterschied in der Wir-

<sup>4)</sup> Pflüger, Arch. f. Physiologie. II. S. 69. 1869. Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Fleischbrühe, des Fleischextracts und der Kalisalze des Fleisches. Dr. E. Kemmerich.

<sup>5)</sup> Schouten, ebendas. S. 112.

kung des Bromkalium's und der anderen Kalisalze giebt, kann ich nicht entscheiden seq.“

Meine Untersuchungen über das Bromalhydrat haben mich in der Wirkung dieses für die theoretische Pharmakologie höchst interessanten Körpers drei Stadien unterscheiden gelehrt, wie ich dies an der betreffenden Stelle meiner oben citirten Arbeit (S. 260) des Genauerer dargelegt habe. Zunächst kam ein Stadium der Aufregung zur Beobachtung, welches ich als Aldehydwirkung bezeichnet habe, dann ein hypnotischer Zustand mit Abnahme der Puls- und Respirationsfrequenz und endlich nach einer je nach der Grösse der Dosis längere oder kürzere Zeit anhaltenden Frequenzzunahme beider ein allmäliches Erlöschen der Respirations- und Herzthätigkeit, was ich als Stadium der Brom-, resp. Bromwasserstoffwirkung angesprochen habe.

Selbstverständlich sollte hiermit nicht gesagt sein, dass eine strenge und scharfe Sonderung der einzelnen Stadien constatirt worden sei; ich hatte vielmehr dieselben in einander übergehend gefunden, so dass das zweite und dritte Stadium bereits begann, bevor das nächstvorhergehende vollständig abgelaufen war.

Um zuvörderst meine Anschauung vom ersten Stadium der Bromalhydratwirkung zu begründen, war es nothwendig, was zu thun ich in meiner Arbeit bereits in Aussicht gestellt hatte, vergleichende Versuche mit Aldehyd anzustellen. Schon Nunneley und Simpson<sup>6)</sup> haben darauf aufmerksam gemacht, dass der Aldehyd seiner Erregung von Suffocationszufällen wegen zur Anästhesirung ungeeignet sei. Um dies Verhalten beim Kaninchen zu studiren, benutzte ich Aldehyd, den ich aus Aldehydammoniak durch Destillation mit Oxalsäure gewann und sah bei subcutaner Anwendung von einer Pravaz'schen Spritze reinen Aldehyds bei Kaninchen von 12 bis 1300 Grm. Körpergewicht nach 5 bis 7 Minuten die Respiration sistiren; etwa 10 bis 14 Minuten später konnte ich den Herzpuls vermittelst des Stethoskop's noch wahrnehmen, nachher aber war dies nicht mehr möglich, und die sogleich darauf ausgeführte Section ergab Stillstand des Herzens in Diastole. Kleinere Aldehyddosen, die rein oder mit destillirtem Wasser vermischt sub-

<sup>6)</sup> Cf. Handbuch der Toxikologie. Dr. Th. u. A. Husemann. Berlin 1862.  
S. 689.

eutan injicirt oder vermittelst des Katheters in den Magen gebracht wurden, verursachten bei Kaninchen von etwa eben so grossem Körpergewicht eine 7 bis 10 Minuten anhaltende Aufregung, wobei die Thiere unruhig umherliefen ohne zu schreien und eine mässige Verengerung der Pupillen zeigten, nachher aber ruhiger wurden.

Vergleicht man hiermit die Wirkungsweise des Bromalhydrat, so tritt als unterscheidendes Merkmal für dieses gegenüber dem Aldehyd: Vermehrte Secretion der Bindegliedmaut, Mund- und Nasenschleimhaut in die Erscheinung, Symptome, welche einige Zeit nach der Einverleibung anhalten und jedenfalls der örtlichen Wirkung der drei Atome Brom im Molekül ihre Entstehung verdanken; im Uebrigen aber dauert die Aufregung ebensolange und ist ebenso intensiv wie beim Aldehyd; ebenso sehen wir analog der Aldehydwirkung, wo eine dem Gewichte nach gleiche Quantität Bromalhydrat in wässriger Lösung subc. injicirt wurde <sup>7)</sup>), nachdem erst 7 Minuten nach der Injection verflossen sind, bereits Orthopnoë auftreten, zu einer Zeit, wo der Einfluss des Bromoforms noch kaum sichtbar war.

Ueberraschend tritt die Identität der Bromalhydrat- und Aldehydwirkung mit den oben angeführten Modificationen bei Meerschweinchen und Tauben zu Tage, denen eine tödtliche Dosis subcutan injicirt wird. Bei diesen erfolgt, wie die nachfolgenden Versuche zeigen, der Tod unter Convulsionen zu einer Zeit, wo eine Bromoform-Wirkung sich noch nicht geltend gemacht hat.

#### I. Versuch.

Mittelgrosses Meerschweinchen erhielt 2 Uhr 17 Min. subcutan 1,0 Grm. Bromalhydrat in 20procentiger Lösung unter die Rückenhaut injicirt.

2 Uhr 19 Min. Vermehrte Thränensecretion, enge Pupillen, vermehrtes Secret aus Mund und Nase.

2 Uhr 21 Min. Dyspnoë, Zuckungen, Puls schwer zu fühlen, nur zu hören.

2 Uhr 22 Min. Einzelne schnappende Respirationen, Tod unter Convulsionen.

Section unmittelbar nach dem Tode: Stillstand des Herzens, im linken Ventrikel einige Tropfen hellrothes Blut, seiner Configuration nach steht er in Systole, rechter Ventrikel enthält flüssiges, dunkelrothes Blut, während die Vorhöfe mit Blutgerinnseln angefüllt sind, Lungen- und Unterleibsorgane hyperämisch; sonst nichts Abnormes.

<sup>7)</sup> Cf. Bromalhydrat S. 240 Exper. I.

## II. Versuch.

Einer mittelgrossen Taube von 176 Grm. Körpergewicht werden um 2 Uhr 23 Min. subcutan an der rechten Seite unterhalb des Flügels 0,6 Grm. Bromalhydrat in 30procentiger Lösung injicirt.

2 Uhr 24 Min. Verengerung der Pupillen, Aufregung, Krämpfe;

2 Uhr 25 Min. schnappende Respiration;

2 Uhr 26 Min. todt.

*Section.* Die Muskeln reagiren beim Einschneiden. Das Herz steht still und zwar erscheint sein linker Ventrikel der Configuration nach contrahirt, aus demselben fließen aber beim Eröffnen, auch nachdem das Einfliessen von Blut aus dem linken Vorhof durch Absperrung mittelst einer Klemmpincette verbüdet wurde, etwa zwei Theelöffel voll hellrothes Blut. Lungen erscheinen blutig punctirt.

Die Begründung meiner Ansicht über das Bromoformstadium des Bromalhydrats ist von mir bereits so eingehend<sup>8)</sup> geliefert worden, dass ich vorläufig nur noch hinzuzufügen habe, dass in allen Versuchen, die ich seitdem mit Bromalhydrat wieder angestellt habe, sich constant Hypnose und, graduell nach der Dosis verschieden auch Anästhesie gezeigt hat, ohne dass die letztere einen kurz nachher erfolgenden Tod anzeigen, wie dies Dougall<sup>9)</sup> erklären zu müssen glaubte. Die Autoren, welche nach mir mit Bromalhydrat experimentirt haben: Dougall, Berti und Namias<sup>10)</sup> sowie Richardson,<sup>11)</sup> haben dies auch, wenn ich ihre Versuche analysire, vollständig bestätigt, auch haben sie gleich mir gefunden, dass Hypnose und Anästhesie durch die gleichzeitige Einverleibung von Bromalhydrat und Alkalien verstärkt wurde.

Eine Verwechselung dieses zweiten Stadiums mit demjenigen des Aldehyds und des Broms, wie dies Dougall<sup>12)</sup> gethan, ist dann vollständig unmöglich, wenn man vergleichende Versuche mit reinem Bromoform anstellt, welches man inhaliren lässt, oder in den Magen bringt oder auch subcutan injicirt. Solche Thiere zeigen nach kurzer Zeit ein continuirliches und schnelles Sinken der Re-

<sup>8)</sup> Bromalhydrat, S. 237.

<sup>9)</sup> On Bromal Hydrate. By John Dougall, M. B., C. M., Glasgow Medical Journal November 1870. p. 15.

<sup>10)</sup> Sul Bromalio Nota Dei Dottori A. Berti e G. Namias. Atti dell' Instituto stesso. Vol. XV. Serie III.

<sup>11)</sup> Richardson, Benjamin W., Report to the British association at Edinburgh in August 1871.

<sup>12)</sup> p. 16 et 17,

spirations- und Pulsfrequenz, wie diejenigen, welche sich im zweiten Stadium der Bromalhydratwirkung befinden.

Zur Begründung meiner Ansicht über das dritte Stadium der Bromalhydratwirkung<sup>13)</sup> war es nothwendig, da diese Annahme noch nicht hinreichend durch evidenten Nachweis von freiem Brom im Blute<sup>14)</sup> gestützt war, entscheidendere Beweise zu liefern.

Wenn es mir damals schon darum unwahrscheinlich war, dass die aus dem Bromosform abgespaltene Säuremenge<sup>15)</sup> als solche dadurch, dass dem Organismus Alkalien entzogen würden, einen so sehr schädlichen Einfluss auszuüben im Stande wäre, weil zu minimale Mengen derselben bei Bromhydrateinverleibung in Wirkung gelangten, so haben mich in dieser Ansicht Versuche mit den verschiedensten Säuren, die in angemessener Verdünnung in Anwendung gezogen wurden und verhältnissmässig geringe Symptome bei den Thieren hervorriefen, noch mehr bestärkt.

Es erübrigte demnach für mich noch die gesonderte Wirkung des Bromcomponenten in Betracht zu ziehen und ich wählte hierzu die Bromwasserstoffsäure, die gebromten Essigsäuren und von den aromatischen Körpern den gebromten Benzol und die Brombenzoësäure.

## A. Wirkung der Bromwasserstoffsäure.

### 1. Ihre Wirkung auf Kaltblüter.

Bei Fröschen, welchen ich Bromwasserstoffsäure zu 0,06 bis 0,3 Grm. in 5 bis 10prozentiger Lösung (eine grössere Concentration ist bei der localen Aetzungsfähigkeit dieser Säure nicht anzuwenden) subcutan injicirte, wurden nach 5 bis 15 Minuten die Respirationen und Herzpulsationen seltener und die Bewegungen der vorher sehr lebhaften Thiere schwerfälliger. Die abgezogenen Hinterextremitäten wurden nur dann wieder an den Leib gezogen, wenn man sie mit der Pincette kniff, auch das Umkehren der auf den Rücken gelegten Thiere ging nur langsam von Statten. Nach Verlauf von weiteren 15 bis 30 Minuten war dies überhaupt nicht mehr möglich, so dass die Thiere in jede beliebige Stellung ge-

<sup>13)</sup> Bromalhydrat S. 259.

<sup>14)</sup> Ibid. S. 263.

<sup>15)</sup> Ibid. S. 260.

bracht werden konnten, ohne dass sie es vermochten, dieselbe zu ändern. Weiterhin verloren auch die Conjunctiven ihre Reactionsfähigkeit und schliesslich sistirte sowohl die Respiration wie die Herzaction, während die Nervi ischiadici und die Musculi gastrocnemii, wenn sie mittelst eines Inductionsstromes gereizt wurden, auch nach einigen Stunden auf mittelstarke und am nächsten Tage auf starke Ströme noch reagirten.

Kleinere Dosen (0,02 bis 0,05) zeigten diese Symptome in einem etwas schwächeren Grade; besonders war zu Anfang die Herabsetzung der Respirations- und Pulsfrequenz nicht erheblich und hielt nur kurze Zeit an, zuweilen stiegen dann beide bis über die anfängliche Höhe; nach einigen Stunden aber sistirte auch bei diesen sowohl die Respirations- wie die Herzthätigkeit.

Aus einer grossen Reihe solcher Versuche mögen nur folgende zur Erläuterung des Gesagten hier aufgeführt werden:

#### I. Versuch.

Ein mittelgrosser, sehr lebhafter Frosch, bei dem nach einer Beobachtung von 15 Minuten (aus 10 Zählungen) im Mittel 62 Respirationen auf 30 Secunden kamen, erhielt um 10 Uhr 8 Min. Morgens 0,3 Grm. Bromwasserstoffssäure<sup>16)</sup> in 3 Ccm. Wasser subcutan am Rücken injicirt.

10 Uhr 11 Min. Respiration in 30 Secunden 41.

10	-	14	-	-	-	-	-	32.
----	---	----	---	---	---	---	---	-----

10 - 16 - - - - - 24. Der Frosch reagirt schwächer, lässt die Hinterextremitäten zwar abziehen, zieht sie aber wieder an den Leib; auf den Rücken gelegt, versucht er sich umzukeben, aber ohne Erfolg.

10 Uhr 19 Min. Respiration in 30 Secunden 15. Der Frosch zieht auf dem Rücken liegend die abgezogenen Extremitäten nicht mehr an den Leib; legt man ihn aber auf den Bauch, so zieht er sie an.

10 Uhr 23 Min. Respiration in 30 Secunden 13, auf Kneisen noch geringe Reaction.

10 Uhr 25 Min. Respiration nur sehr vereinzelt, erst nach minutenlanger Pause sieht man eine sehr flache Respiration.

10 Uhr 28 Min. Herz, durch einen kleinen Hautschnitt blossgelegt, pulsirt nicht mehr und befindet sich in Diastole; auf directen mechanischen oder electricischen Reiz mittelst des Inductionsstromes ist weder eine Contraction des Herzentrikels noch eine solche der Vorhöfe zu erzielen. Stannius'scher Versuch resultatlos, dagegen contrahiren sich alle Körpermuskeln bei mittelstarken Strömen, die jedesmalige electriche Reizung der Mm. genioglossi hat eine Respiration zur Folge.

<sup>16)</sup> HBr wurde in der bekannten Weise durch Zersetzung von Phosphorbromyd mit Wasser dargestellt.

Die Conjunctionen sind reactionslos, weder bei Betupfen der Schwimmhäute mit Essigsäure noch auf Kneifen der Extremitäten lösen sich Reflexbewegungen aus.

12 Uhr 10 Min. Die electrische Erregbarkeit der Muskeln und Nerv. ischiadici ist noch erhalten.

5 Uhr 30 Min. Nachmittags. Nur auf stärkere Ströme erfolgt eine Zuckung.

Am nächsten Tage 8 Uhr 10 Min. Morgens konnte nur noch mittelst sehr starker Ströme eine geringe Contraction der Muskeln erzielt werden.

## II. Versuch.

Mittelgrosser, sehr agiler Frosch.

8 Uhr 10 Min. Abends Respiration 48 in 30 Secunden

8 - 14 -	-	-	42	-	-	-
8 - 16 -	-	-	45	-	-	-
8 - 19 -	-	-	46	-	-	-
8 - 21 -	-	-	45	-	-	-

Summa 226 = 45,2 Resp. in 30 Secunden.

8 Uhr 28 Min. wird dem Frosch 0,1 Grm. Bromwasserstoffsaure in 1 Ccm. Wasser subcutan am Rücken injicirt, worauf er deutlichen Schmerz zeigt.

8 Uhr 33 Min. Respiration 7 in 30 Secunden; Frosch lässt die eine Hinterextremität zwar abziehen, zieht sie aber bald wieder an den Leib.

8 Uhr 36 Min. Resp. 9 in 30 Secunden; an der Injectionsstelle ist die Haut etwas weisslich verfärbt.

8 Uhr 40 Min. Resp. 9 in 30 Secunden; Frosch lässt sich zwar auf den Rücken legen, kehrt aber bald wieder in die normale Lage zurück.

8 Uhr 41 Min. Die vorsichtig abgezogenen Hinterextremitäten verbleiben in dieser Lage; kneift man dieselben aber mit der Pincette, so zieht sie der Frosch an den Leib. Cornea reagiren.

8 Uhr 45 Min. R. 9 in 30 Secunden.

8 - 51 - - 5 - -

8 - 59 - - 15 - - Frosch reagirt; die Bewegungen werden ihm aber sichtlich schwer, ebenso geht das Umkehren in die normale Lage, wenn er auf den Rücken gelegt wird, sehr langsam von Statten.

9 Uhr 3 Min. R. 18 in 30 Secunden.

9 - 6 - - 20 - - Der Frosch versucht, wenn er auf den Rücken gelegt wird, sich umzukehren, vermag es aber nicht und verbleibt in dieser Lage, wobei ihm auch die Hinterextremitäten abgezogen werden können, ohne dass er sie wieder an den Leib zieht; nur eine leichte Beugung im Kniegelenk wird sichtbar.

9 Uhr 11 Min. R. 19 in 30 Secunden; werden die Hinterextremitäten des Frosches, wenn sich derselbe in normaler Lage befindet, abgezogen, so zieht er sie nur sehr langsam wieder an den Leib.

So verhielt sich der Frosch bis Nachts 12 Uhr 10 Min., wo die Controle unterbrochen und das Thier in ein Gefäss mit wenig Wasser gesetzt wurde.

Am nächsten Morgen 8 Uhr 22 Min. liegt der Frosch mit geöffneten Augenlidern schlaff mit dem Bauche auf der Unterlage, lässt die Hinterextremitäten ab-

ziehen und zieht sie nicht wieder an den Leib; auf Kneifen der Extremitäten reagirt er erst nach einigen Secunden durch ein geringes Anziehen derselben. Bei Berührung der Corneaen nach wenigen Secunden Liderschluss. Legt man ihn auf den Rücken, so macht er keinen Versuch sich umzudrehen. Respirationen sind nicht mehr vorhanden, auch reflectorisch ist es unmöglich dieselben anzuregen. Betupft man die Schwimmhäute mit einer 30procentigen Essigsäure-Lösung so treten nach einigen Secunden schwache Contractionen an den Unterschenkel- und Oberschenkelmuskeln ein.

Das blossgelegte Herz zeigte dasselbe Verhalten, wie im vorigen Versuche.

Einen deutlicheren Einblick in die Wirkungsweise der Bromwasserstoffssäure auf das Herz gewähren folgende Versuche, in welchen bei den Fröschen soviel vom Sternum fortpräparirt wurde, dass man bequem die Herzbewegungen übersehen konnte. Um das Herz vor Vertrocknung zu schützen, wurde die Brustgegend mit einem feuchten Schwämmchen bedeckt.

### III. Versuch.

Ein grosser Frosch wird rücklings auf einem Brette fixirt um 10 Uhr 30 Min., das Herz in der beschriebenen Weise freigelegt und bis 10 Uhr 40 Min. je 56 Pulsationen p. Min. gezählt. Auf subcutane Injection von 0,15 Bromwasserstoffssäure in 2 Ccm. Wasser zeigt die Pulsfrequenz folgenden Gang:

10 Uhr 45 Min. Herzcontractionen	38	11 Uhr 40 Min. Herzcontractionen	16
10 - 47 -	-	30	11 - 50 -
10 - 50 -	-	28	12 - 0 -
10 - 53 -	-	22	1 - 10 -
11 - 6 -	-	20	1 - 20 -
11 - 11 -	-	20	1 - 30 -
11 - 16 -	-	21	1 - 40 -
11 - 30 -	-	16	1 - 50 -

### IV. Versuch.

Bei einem grossen Frosche, dessen Herz sich 10 Uhr 2 Min. Morgens 52mal p. Min. contrahirte, zeigte sich auf subcutane Injection von 0,04 Bromwasserstoffssäure in  $\frac{1}{2}$  Ccm. Wasser am Oberschenkel folgender Gang der Pulsfrequenz.

10 Uhr 7 Min. Herzcontractionen	40	2 Uhr 23 Min. Herzcontractionen	29
10 - 12 -	-	46	2 - 33 -
10 - 17 -	-	38	2 - 43 -
10 - 22 -	-	38	2 - 48 -
10 - 32 -	-	36	2 - 58 -
10 - 42 -	-	36	3 - 45 -

In gleicher Höhe hielt sich die Pulsfrequenz bis	3	-	55	-	-	17
	4	-	5	-	-	15
	4	-	15	-	-	12
	3	-	25	-	-	9

## V. Versuch.

Grosser Frosch, dessen Herz in derselben Weise, wie bei den früheren, freigelegt sich 40 mal p. Min. contrahirte, erhält subcutan um 10 Uhr 29 Min. am Oberschenkel 0,021 Bromwasserstoffsäure in  $\frac{1}{4}$  Ccm. Wasser und die Pulsfrequenz zeigt folgenden Gang:

10 Uhr 31 Min. Herzcontractionen	38	2 Uhr 31 Min. Herzcontractio-	42
10 - 34 -	36	2 - 41 -	41
10 - 37 -	34	2 - 51 -	44
10 - 39 -	30	3 - 0 -	48
10 - 40 -	30	3 - 8 -	47
11 - 0 -	30	3 - 15 -	48
11 - 46 -	26	3 - 35 -	52
In der gleichen Höhe hielt sich die Zahl der Herzcontractionen bis:	3	3 - 45 -	55
2 Uhr 11 Min. Herzcontractionen	44	und erst	
2 - 21 -	44	5 - 3 -	32

wonach die Zahl der Herzcontractionen, sowie diejenige der Respirationen, welche bis dahin immer analoge Veränderungen gezeigt hatte, allmählich abnahm, so dass Abends 11 Uhr 25 Min. nur 22 Herzcontractionen gezählt wurden.

Versuch IV, — in welchem die Zahl der Respirationen immer gleiche Veränderungen gezeigt hatte, wie diejenige der Herzcontractionen, — und V illustrieren zugleich die Wirkungsweise kleinerer Dosen der Bromwasserstoffsäure auf Herz- und Respirationsthätigkeit.

## 2. Wirkung der Bromwasserstoffsäure auf Warmblüter.

Kaninchen von 12 bis 1500 Grm. Körpergewicht, welchen Bromwasserstoffsäure zu 0,5 bis 1,0 Grm. in 15 bis 40prozentiger Lösung subcutan injicirt wurde, zeigten nach 10 bis 15 Minuten Sinken der Pulsfrequenz, während die Respirationsfrequenz etwas anstieg; zugleich machte sich ein auffallend ruhiges Verhalten an den Thieren bemerkbar. Sie blinzelten zeitweise mit den Augenlidern und tauwelten, wenn sie zum Gehen durch Austossen veranlasst wurden. Weiterhin wurde die Herzaction unregelmässig; es wechselten kräftige mit sehr schwachen Herzpulsen, die Zahl derselben stieg, die Respirationsfrequenz aber fiel unter die Höhe vor der Injection oder war zuweilen auch ebenso hoch. Die Thiere liessen den Kopf sinken, so dass sie mit der Schnauze die Unterlage berührten; den Hinterkörper konnte man umlegen und sie verblieben in dieser Lage. Nach etwa 1 bis  $1\frac{1}{2}$  Stunde, (bei Dosen, welche der oben ange-

gebenen niedrigsten Grenze am nächsten lagen, zuweilen erst nach 10 bis 15 Stunden), war der kurz vorher nur noch sehr kleine Puls für einige Minuten weder zu fühlen noch zu hören und die Respirationsfrequenz erheblich gesunken. Nach minutenlanger Pause hörte man für kurze Zeit einzelne Pulse des Herzens wieder und die allmählich bis auf eine sehr geringe Zahl in der Minute gesunkenen Respirationen sistirten gänzlich.

Die sogleich darnach vorgenommene Section zeigte diastolischen Herzstillstand.

Bei Dosen von 0,4 Grm. und darunter, welche in 5 bis 10prozentiger Lösung subcutan injicirt wurden, blieben die Thiere am Leben und zeigten die gleichen Symptome in einem geringeren Grade und in grösseren Zeitintervallen. Einige Stunden nach der Injection erschienen die Versuchsthiere dann wieder vollständig munter.

Wurde die Bromwasserstoffsäure in den Magen der Thiere gebracht, so beobachtete ich im Allgemeinen die gleichen Symptome; die Section ergab jedoch eine so intensive Auättzung der Magenschleimhaut, dass ich genöthigt war, um einigermaassen Sicherheit für den Uebergang der Bromwasserstoffsäure in's Blut zu gewinnen, nur 1 bis 2procentige Lösungen in Anwendung zu ziehen.

Zum Belege möge aus einer grossen Anzahl die Mittheilung folgender Versuche dienen:

#### I. Versuch.

Ein mittelgrosses Meerschweinchen, bei welchem nach einer Beobachtung von 20 Minuten durchschnittlich 54 Respirationen (R) und 168 Herzpulsationen (P) in 30 Secunden vorhanden waren, erhielt 1 Uhr 35 Min. subcutan am Rücken 1,0 Grm. Bromwasserstoffsäure in 6 Ccm. Wasser injicirt. Die nachfolgenden Zahlen der R. und P. beziehen sich gleichfalls auf einen Zeitraum von 30 Secunden.

- 1 Uhr 37 Min. R. 64, P. nicht fühlbar, nur zu auscultiren 162.
- 1 - 45 - - 72, - 60, das Thier blinzelt mit den Augenlidern.
- 1 - 48 - - 66, - 84.
- 1 - 53 - - 63, - 120.
- 1 - 55 - - 60, - 92, der Puls ist unregelmässig (der Höhe der Welle nach) und intermittirend.
- 2 Uhr 0 Min. R. 54, P. 108.
- 2 - 5 - - 56, - 104, das Meerschweinchen sitzt ruhig und taumelt, wenn man es durch Anstossen zum Gehen veranlasst.
- 2 Uhr 10 Min. R. 56, P. 120.
- 2 - 15 - - 52, - 120, noch immer Blinzeln mit den Augenlidern und der Kopf des Thieres beginnt zu sinken,

2 Uhr 20 Min. R. 46, P. 120, kräftige Pulse wechseln mit sehr schwachen ab.  
 2 - 25 - - 58, - 128, das Taumeln beim Gehen hat erheblich zugenommen.

2 Uhr 30 Min. R. 46, P. 156, die Pulse sind sehr klein und das Thier liegt mit der hinteren Körperhälfte auf der Seite.

2 Uhr 35 Min. R. 44, P. ist nicht mehr zu fühlen, auch mittelst des Stethoskops hört man nur sehr vereinzelte Schläge.

2 Uhr 37 Min. R. 22, P. item.

2 - 39 - - 14, - -

2 - 43 - - 16, - -

2 - 44 das Meerschweinchen stirbt unter leichten Convulsionen.

**Section.** Diastolischer Herzstillstand; sowohl durch mechanischen, wie electricischen Reiz können einzelne Contractionen des Herzens hervorgerufen werden; spontane Pulsationen sind jedoch nicht sichtbar und auch die künstliche Erregung derselben hört nach einigen Minuten vollständig auf; das Blut in beiden Herz-hälften ist gleichfarbig. Die Lungen erscheinen durchweg hyperämisch. An der Injectionsstelle subcutane Extravasate.

## II. Versuch.

Einem schwarzgrauen Kaninchen von 1377 Grm. Körpermengewicht, welches um 2 Uhr 8 Min. Mittags nach einer Beobachtung von 16 Min. durchschnittlich 63 mal in 30 Secunden respirirte und 132 Herzpulsationen zeigte, wurden um 2 Uhr 12 Min. 5 Spritzen einer 20prozentigen Lösung von Bromwasserstoffsaure subcutan am Rücken injicirt.

2 Uhr 15 Min. R. 69, P. 128.

2 - 20 - - 70, - 111, das Thier wird auffallend ruhig, bewegt sich aber lebhaft, wenn man es anstösst.

2 Uhr 25 Min. R. 61, P. 98, blinzelt mit den Augenlidern.

2 - 30 - - 65, - 101.

2 - 35 - - 60, - 105.

2 - 40 - - 57, - 112.

2 - 43 - - 59, - 116, das Kaninchen taumelt, wenn man es zum Laufen antreibt.

2 Uhr 53 Min. R. 56, P. 118.

2 - 59 - - 52, - 126.

3 - 8 - - 40, - 136.

3 - 12 - - 44, - 144.

3 - 18 - - 48, - 153, der Puls kann mittelst des Stethoskops gehört werden, während man ihn kaum noch fühlt.

3 Uhr 25 Min. R. 52, P. 157.

3 - 35 - - 51, - 162.

3 - 40 - - 54, - 145, kneift man das Kaninchen am Schwanz, so reagiert es erst nach längerer Zeit; es versucht zwar noch zu entfliehen, taumelt aber beim Gehen sehr erheblich und sinkt nach einigen Schritten zusammen.

3 Uhr 45 Min. R. 46, P. 136, sehr schwache Pulse wechseln mit solchen von höherer Welle.

3 Uhr 48 Min. R. 35, P. 142.

3 - 49 - das Kaninchen bekommt Convulsionen.

3 - 51 - R. 29, P. 128, der Pulst zeigt deutliche Intermissionen.

3 - 58 - die Convulsionen wiederholen sich; es folgen dann nur noch sehr vereinzelte Respirationen und Herzpulsationen und das Thier stirbt 4 Uhr 2 Min.

Das Resultat der Section war dasselbe wie bei dem vorhergehenden Versuche.

### III. Versuch.

Ein mittelgrosses Meerschweinchen, welches nach einer Beobachtung von 20 Minuten durchschnittlich 49 Respirationen und 133 Herzpulsationen in 30 Sekunden zeigte, erhielt um 2 Uhr 10 Min. subcutan am Rücken  $1\frac{1}{2}$  Spritzen einer 35prozentigen Lösung von Bromwasserstoffsaure injicirt und schrie darnach recht bestig, beruhigte sich aber bald wieder.

2 Uhr 20 Min. R. 58, P. 115; das Thier sitzt ruhig und blinzelt mit den Augenlidern.

2 Uhr 30 Min. R. 63, P. 94.

2 - 40 - 68, - 121; das Thier ist während der ganzen Zwischenzeit vollständig ruhig gewesen und hat häufig mit den Augenlidern geblinzelt.

3 Uhr 0 Min. R. 48, P. 147.

So blieb der Zustand des Thieres der gleiche bei geringen Schwankungen in der Zahl der Respirationen und Herzpulsationen bis Abends 7 Uhr 16 Min., wo es ihm schwer wurde zu laufen, wenn es dazu angetrieben wurde, und derart taumelte, dass es zuweilen halb zur Seite sank. R. 43, P. 155, Pulswelle sehr niedrig.

Am andern Morgen fand ich das Meerschweinchen, welches Nachts 12 Uhr 10 Min. noch gelebt und keine wesentliche Veränderung von seinem abendlichen Zustande dargeboten hatte, tot im Stalle.

**Section.** Das Herz war in allen seinen Theilen mit theils flüssigem Blut, theils braunrothen Gerinneln gefüllt; Lungen und Unterleibsorgane zeigten mässigen Blutreichthum. An der Injectionsstelle in der Haut keine Extravasate, aber beträchtliche Hyperämie.

Vergleicht man die Wirkungsweise der Bromwasserstoffsaure bei Kalt- und Warmblütern, so ist die Uebereinstimmung nicht zu verkennen. Bei grossen wie kleinen Dosen macht sich vor Allem eine erhebliche Motilitätsstörung geltend, so zwar dass die Thiere ihren Bewegungstrieb behalten, aber nicht im Stande sind, denselben in ausreichender Weise Folge zu geben; außerdem wird die Herzaction und Respirationshäufigkeit wesentlich alterirt.

## B. Wirkung der gebromten Essigsäuren.

### 1. Wirkung der Monobromessigsäure<sup>17)</sup> auf Kaltblüter.

Frösche, denen die Monobromessigsäure in Dosen, wo die Essigsäure in gleicher Verdünnung eine irgendwie entsprechende Wirkung nicht zur Beobachtung kommen lässt, zu 0,005 bis 0,3 Grm. in 2 bis 20prozentiger Lösung subcutan injiziert wurde, zeigten nach Verlauf von 10 bis 30 Minuten eine Abnahme der Puls- und Respirationsfrequenz und dabei machte sich eine deutliche Schwächung der Motilität an den Thieren bemerkbar; wurden dieselben auf den Rücken gelegt, so bemühten sie sich zwar wieder in die normale Lage zu gelangen, vermochten es aber nicht. Weiterhin traten an den verschiedensten Körpermuskeln fibrilläre Zuckungen auf, die Reactionsfähigkeit nahm erheblich ab, die Respirationstätigkeit sistirte gänzlich und war nur reflectorisch noch erregbar. Der Ventrikel des in diesem Stadium freigelegten Herzens erschien in seinem Volumen verringert; auf 2 bis 3 und mehr Contractionen der Vorhöfe erfolgte nur eine des Ventrikels, der schliesslich im Zustande der Starre verharrte, während die Vorhöfe noch einzelne Contractionen auslösten. Inzwischen war jede Reactionsfähigkeit auch diejenige der Conjunctionen geschwunden, während die Erregbarkeit der Muskeln und Nerven für einige Zeit noch erhalten blieb. (Wie lange dies Letztere der Fall war, wird sich im Verlaufe dieser Untersuchungen aus speciell für diesen Zweck angestellten Experimenten ergeben.)

Zur Veranschaulichung des eben Gesagten mögen folgende Versuche dienen:

<sup>17)</sup> Die Monobromessigsäure ( $C_2H_3BrO_2$  oder  $CO \cdot CH_2Br\{O\}$ ) wurde in der Weise

dargestellt, dass eine Mischung gleicher Aequivalente Brom und krystallisirbarer Essigsäure (letztere im Ueberschuss) in starke Glasröhren eingeschmolzen und stundenlang auf  $150^{\circ}$  erhitzt wurde nach dem Verfahren von W. Perkin und B. F. Dupper (Chem. Soc. Qu. J. XI, 22 und Annal. d. Chem. und Pharmac. Bd. 108 S. 106 bis 113). Nach dem Erkalten wurde dann genau nach der von diesen beiden Autoren angegebenen Vorschrift die überschüssige Essigsäure, die Bromwasserstoffäsäure und die Dibromessigsäure entfernt. Es resultierte eine Säure, die in Rhomboëdern krystallisierte, sehr zerflisslich war, sich leicht in Wasser und Alkohol löste, und bei  $208^{\circ}C$ . siedete.

## I. Versuch.

Mittelgrosser sehr agiler Frosch

2 Uhr 25 Min. R. 34 in 30 Secunden

2	-	27	-	-	34	-	-
2	-	30	-	-	35	-	-
2	-	32	-	-	34	-	-
3	-	34	-	-	33	-	-
2	-	38	-	-	34	-	-

2 - 40 - - 34, erhält subcutan am Rücken 1 Ccm. einer 30prozentigen wässrigen Lösung von Monobromessigsäure und krümmt sich darnach sehr.

2 Uhr 43 Min. R. 24, tiefe Inspirationen, Frosch ist agil.

2 - 48 - - 20, die Respirationen erfolgen stossweise, die Hinterextremitäten lässt das Thier nicht abziehen und macht, wenn es gekniffen wird, einen Fluchtversuch.

2 Uhr 55 Min. R. 24, auf den Rücken gelegt versucht der Frosch sich umzukehren, vermag es aber nicht.

3 Uhr 2 Min. R. 20, die vorsichtig abgezogenen Hinterextremitäten zieht der Frosch nicht wieder an den Leib, reagirt nicht, wenn er gekniffen wird und zeigt fibrilläre Zuckungen der Bauchmuskeln.

3 Uhr 7 Min. R. 4, P. des im Pericardium freigelegten Herzens 0; jedoch löst die Berührung des Pericardiums mit der Pincette je eine Pulsation ohne Nachwirkung aus. Durch Druck auf die Extremitäten vermag man Respirationen aber nicht Contractionen des Herzens anzuregen.

Der Frosch wurde unter einem feuchtgehaltenen Trichter aufbewahrt und zeigte am Abende desselben und am Morgen des folgenden Tages weder Herz-contraction noch Respiration; auch reflectorisch vermochte man keine von beiden anzuregen. Der Herzenventrikel erschien blass und kleiner in seinem Volumen als am vorhergehenden Tage, die Vorhöfe waren mit Gerinnseln gefüllt.

## II. Versuch.

Mittelgrosser Frosch, der durchschnittlich nach einer Beobachtung von 21 Minuten 43 mal in 30 Secunden respirete, erhielt 8 Uhr 52 Min. subcutan am Rücken 0,05 Monobromessigsäure in 10prozentiger wässriger Lösung.

9 Uhr 0 Min. R. 26 in 30 Secunden,

9 - 5 - - 16 - -

9 - 7 - der Frosch lässt sich auf den Rücken legen, auf Kneifen der Extremitäten reagirt er nur schwach; deutlich dagegen reagirt er bei Berührung der Conjunctiven. Zuweilen zeigen sich noch sehr geringe spontane Bewegungen an den Extremitäten.

9 Uhr 10 Min. R. 8 in 30 Secunden.

9 - 13 - nur sehr vereinzelte Respirationen, erst nach Verlauf von 2 Minuten respiret der Frosch einmal; auch die Conjunctiven zeigen nur noch schwache Reaction, die Augenlidspalte ist aber noch geöffnet.

So verhielt sich der Zustand des Thieres bis 9 Uhr 27 Min., wo die Con-junctiven reactionslos wurden, Respirationsstillstand eintrat und das freigelegte Herz nicht mehr pulsirte.

Der Herzventrikel war blass im Zustande der Starre, während die Vorhöfe mit dunkelrothem Blut erfüllt waren; nur letztere lösten nach jedesmaliger mechanischer oder electrischer Reizung je eine Contraction aus.

### III. Versuch.

Ein grosser Frosch, der nach einer 10maligen Zählung in 16 Minuten durchschnittlich 42 mal in 30 Secunden respirirte, erhielt 9 Uhr 20 Min. subcutan am Rücken 0,005 Monobromessigsäure in 5procentiger wässriger Lösung injicirt.

9 Uhr 23 Min. R. 28 in 30 Sec.	9 Uhr 52 Min. R. 26 in 30 Sec.
9 - 37 - 24 - -	9 - 57 - 25 - -
9 - 47 - 30 - -	10 - 2 - 24 - -

10 - 5 - der Frosch lässt die Extremitäten abziehen und zieht sie nicht wieder an den Leib.

10 Uhr 9 Min. R. 22 in 30 Secunden, der Frosch lässt sich auf den Rücken legen und verbarrt in dieser Lage, kneift man die Extremitäten, so reagirt er nur schwach.

10 Uhr 14 Min. R. 22 in 30 Sec.	10 Uhr 19 Min. R. 18 in 30 Sec.
10 - 24 - 15 - -	10 - 29 - 13 - -
10 - 34 - 10 - -	10 - 39 - 7 - -

10 - 42 - nur sehr vereinzelte Respirationen, bei Berührung der Cornea Liderschluss, sonstige Reaction aber gering; das freigelegte Herz pulsirt 6 mal in 30 Secunden.

Der Zustand des Thieres blieb darauf der gleiche bis 12 Uhr 3 Min., wo Reactionslosigkeit der Conjunctiven, Respirations- und Herzstillstand eingetreten war; auf mechanischen oder electrischen Reiz war es dann bis 12 Uhr 13 Min. noch möglich einzelne Respirationen und Contractionen der Vorhöfe des Herzens hervorzurufen, dann aber gelang dies nicht mehr.

Der Herzventrikel erschien leer, eckig und rosenrot, während die Vorhöfe dunkelrothes Blut enthielten.

Um den Einfluss der Monobromessigsäure auf die Herzthätigkeit genauer verfolgen zu können, wurde bei Fröschen in der oben (S. 73) geschilderten Weise das Herz freigelegt, so dass seine Bewegungen bequem übersehen werden konnten.

### IV. Versuch.

Ein mittelgrosser Frosch wird rücklings auf dem Fröschenbrett fixirt, das Herz 8 Uhr 40 Min. freigelegt und bis 9 Uhr 5 Min. durchschnittlich je 40 Pulsationen p. Min. gezählt.

9 Uhr 7 Min. wurden dem Frosche 0,3 Grm. Monobromessigsäure in  $\frac{1}{2}$  Ccm. Wasser subcutan am linken Oberschenkel injicirt und die Pulsfrequenz zeigte folgenden Gang:

9 Uhr 11 Min. Herzcontractionen	40	9 Uhr 41 Min. Herzcontractionen	18
9 - 16 -	40	9 - 46 -	18
9 - 21 -	36	9 - 48 -	11
9 - 26 -	36	9 - 51 -	2
9 - 29 -	33	9 - 56 -	2
9 - 52 -	28	10 - 4 -	2
9 - 46 -	24	10 - 11 -	2

## V. Versuch.

Ein anderer mittelgrosser Frosch, dessen Herz 46 Contractionen p. Min. machte, erhielt 9 Uhr 9 Min. unter die Schenkelhaut 0,15 Monobromessigsäure in  $\frac{1}{4}$  Ccm. Wasser:

9 Uhr 11 Min. Herzcontractionen	40	9 Uhr 41 Min. Herzcontractionen	16
9 - 16 -	36	9 - 46 -	23
9 - 21 -	36	9 - 51 -	16
9 - 26 -	36	9 - 56 -	6
9 - 31 -	29	9 - 59 -	5
9 - 36 -	22	10 - 11 -	4

## VI. Versuch.

Ein grosser Frosch, dessen Herz 56 Contractionen p. Min. machte, erhielt 3 Uhr 16 Min. subcutan am linken Oberschenkel 0,05 Monobromessigsäure in  $\frac{1}{5}$  Ccm. Wasser:

3 Uhr 21 Min. Herzcontractionen	56	3 Uhr 56 Min. Herzcontractionen	36
3 - 26 -	56	4 - 1 -	34
3 - 31 -	45	4 - 6 -	28
3 - 36 -	40	4 - 8 -	16
3 - 41 -	42	4 - 11 -	9
3 - 46 -	40	4 - 16 -	6
3 - 51 -	38	4 - 20 -	3

## VII. Versuch.

Ein grosser Frosch, dessen Herz 55 Contractionen p. Min. machte, erhielt 9 Uhr 20 Min. subcutan am rechten Oberschenkel 0,02 Monobromessigsäure in 5procentiger Lösung:

9 Uhr 22 Min. Herzcontractionen	48	10 Uhr 15 Min. Herzcontractionen	32
9 - 27 -	42	10 - 20 -	28
9 - 32 -	40	10 - 25 -	29
9 - 37 -	40	10 - 30 -	32
9 - 42 -	40	10 - 35 -	20
9 - 47 -	38	10 - 40 -	16
9 - 55 -	36	10 - 45 -	8
10 - 0 -	36	10 - 50 -	8
10 - 5 -	35	10 - 57 -	3
10 - 10 -	32	11 - 8 -	2

## VIII. Versuch.

Ein mittelgrosser Frosch, dessen Herz 40 Contractionen p. Min. machte, erhielt 8 Uhr 34 Min. subcutan am rechten Oberschenkel 0,01 Monobromessigsäure in derselben Concentration wie der vorhergehende:

	8 Uhr 40 Min. Herzcontractionen	40	9 Uhr 55 Min. Herzcontractionen	28
8 - 50 -	-	40	10 - 0 -	32
9 - 0 -	-	36	10 - 10 -	32
9 - 5 -	-	32	10 - 15 -	28
9 - 10 -	-	28	10 - 20 -	20
9 - 15 -	-	24	10 - 25 -	18
9 - 25 -	-	28	10 - 30 -	16
9 - 30 -	-	28	10 - 35 -	14
9 - 40 -	-	28	10 - 43 -	12
9 - 45 -	-	32	10 - 55 -	8
9 - 50 -	-	28	11 - 3 -	5

## IX. Versuch.

Ein grosser Frosch, dessen Herz sich 36mal p. Min. contrahirte, erhielt 9 Uhr 20 Min. subcutan am rechten Oberschenkel 0,005 Monobromessigsäure in  $\frac{1}{10}$  Ccm. Wasser (5procentige Lösung):

	9 Uhr 25 Min. Herzcontractionen	36	10 Uhr 30 Min. Herzcontractionen	32
9 - 30 -	-	36	10 - 35 -	28
9 - 35 -	-	32	10 - 45 -	28
9 - 40 -	-	32	10 - 50 -	28
9 - 45 -	-	32	10 - 55 -	35
9 - 50 -	-	30	11 - 0 -	34
9 - 55 -	-	28	11 - 5 -	36
10 - 0 -	-	29	11 - 17 -	24
10 - 5 -	-	32	11 - 25 -	13
10 - 10 -	-	32	11 - 30 -	10
10 - 15 -	-	29	11 - 35 -	6
10 - 20 -	-	32	11 - 40 -	2
10 - 25 -	-	28		

## X. Versuch.

Ein kleiner Frosch, dessen Herz 32 Contractionen p. Min. machte, erhielt 9 Uhr 18 Min. subcutan in der Regio hypogastr. 0,005 Monobromessigsäure in derselben Concentration wie der vorhergehende:

	9 Uhr 23 Min. Herzcontractionen	32	10 Uhr 16 Min. Herzcontractionen	16
9 - 36 -	-	28	10 - 21 -	24
9 - 46 -	-	28	10 - 26 -	16
9 - 56 -	-	24	10 - 31 -	14
10 - 6 -	-	20	10 - 36 -	12
10 - 11 -	-	20	10 - 46 -	4

Wie sich aus den angeführten Versuchen VII bis X ergiebt, wird die Herzaction bei den kleineren Dosen, bevor es zum constanten Sinken der Pulsfrequenz kommt, unregelmässig.

## 2. Wirkung der Monobromessigsäure auf Warmblüter.

Bei Kaninchen von 800 bis 1800 Grm. Körpergewicht, welchen Monobromessigsäure zu 0,5 bis 1,0 Grm. — in Dosen, welche von der Essigsäure bei gleichschweren Thieren angewendet unwirksam sind, — in 20 bis 30procentiger Lösung subcutan injicirt oder in grösserer Verdünnung in 3 bis 5procentiger Lösung mittelst eines elastischen Katheters in den Magen gebracht wurde, trat vorübergehend ein mässiges Sinken der Pulsfrequenz ein, während die Respirationsfrequenz zuweilen stieg, zuweilen auch in gleicher Weise abnahm. Darnach wurden sowohl die Respirationen wie die Herzcontraktionen unregelmässig; bald war ihre Zahl, ohne dass die Thiere Bewegungen machten, erhöht, bald gesunken. Die Kaninchen blinzelten mit den Augenlidern, ihre Extremitäten glitten aus, ihre Schnauze sank auf die Unterlage, während sie auf Kneifen noch reagirten. Inzwischen war der Puls zeitweise intermittirend; die Thiere ruhten mit dem Rumpfe vollständig auf der Unterlage und nach Verlauf von  $1\frac{1}{4}$  bis  $1\frac{1}{2}$  Stunden vermochten grössere Kaninchen, kleinere schon viel früher, nicht mehr sich aufzurichten; jeder Versuch zum Laufen, auch wenn sie dazu angetrieben wurden, war vergeblich. Die Zahl der Respirationen und der Herzcontraktionen sank erheblich und innerhalb 10 bis 20 Minuten wurden die Thiere, deren Corneaen kurz zuvor noch deutlich reagirten, dyspnoëtisch, bekamen Convulsionen und starben.

Die sogleich nach dem Respirationsstillstande gemachte Section zeigte das Herz entweder in Diastole; es erfolgten noch vereinzelte unvollständige Contractionen und nach wenigen Minuten verblieb der linke Ventrikel in Starre, während die Vorhöfe sich noch einige Zeit contrahirten, oder die Starre des linken Ventrikels war bereits eingetreten, wenn das Herz bei der sogleich nach dem Tode gemachten Section zu Tage kam.

Auch kleinere Dosen der Monobromessigsäure, zu 0,15 bis 0,4 in derselben Concentration wie die grösseren subcutan injicirt oder in den Magen gebracht, wirkten in gleicher Weise; nur waren die Erscheinungen weniger intensiv und folgten erst in grösseren

Zeitintervallen aufeinander; der Tod trat frühestens nach sechs Stunden ein.

Grössere Thiere von 2 Kilogramm Körpergewicht und darüber erholten sich bei den kleinsten Dosen nach einigen Tagen wieder, gingen aber, wenn ihnen dann eine zweite gleichgrosse Gabe, wie das erste Mal, beigebracht wurde, unter den oben angegebenen Symptomen zu Grunde.

Zum Belege folgende Versuche:

#### I. Versuch.

Ein graues Kaninchen von 1500 Grm. Körpergewicht, das von 1 Uhr 16 Min. bis 1 Uhr 30 Min. festgebunden, ruhig auf dem Tische sitzend, durchschaettlich in  $\frac{1}{2}$  Minute 43 Respirationen (R.) und 146 Herzpulsationen (P.) zeigte, erhielt 1 Uhr 33 Min. 1,0 Monobromessigsäure in 20 Cem. Wasser per Katheter in den Magen.

- 1 Uhr 37 Min. R. 50, P. 148.
- 1 - 38 - sehr enge Pupillen, Blinzeln.
- 1 - 40 - R. 66, P. 134, die Pupillen werden weiter.
- 1 - 42 - - 68, - 130, die Vorderextremitäten des Kaninchens gleiten aus.
- 1 - 44 - - 74, - 180, die Pupillen sind normal, das Kaninchen ruht mit dem Rumpfe auf der Unterlage.

1 Uhr 46 Min. R. 98, P. 142, K. versucht, wenn man es anstösst fortzulaufen, sinkt jedoch zusammen und lässt einige Secunden lang die Hinterextremitäten seitlich gespreizt liegen.

1 Uhr 49 Min. R. 112, P. 126, der Kopf beginnt auf die Unterlage zu sinken, das Thier erhebt ihn jedoch wieder.

1 Uhr 50 Min. R. 84, P. 124, der Kopf sinkt beträchtlicher, das Thier vermag ihn aber immer wieder zu erheben.

1 Uhr 53 Min. R. 70, P. 128, die Pupillen des Kaninchens erscheinen abnorm weit; auf Kneifen des Schwanzes reagirt es.

1 Uhr 57 Min. R. 44, P. 122, nicht mehr zu fühlen, nur noch zu auscultiren; die Schnauze des Thieres berührt die Unterlage.

2 Uhr 1 Min. R. 42, P. weder zu fühlen noch zu hören; das Kaninchen fällt auf die Seite, versucht sich wieder zu erheben, vermag es aber nicht.

2 Uhr 3 Min. tonische und klonische Krämpfe und zwei Minuten später stirbt das Thier.

**Section.** Der linke Ventrikel des Herzens erscheint contrahirt und enthält nur wenig flüssiges Blut; rechter Ventrikel und Vorhöfe mit flüssigem dunkelrothem Blute gefüllt. Der mechanische oder electriche Reiz vermag keine Contraction des Herzens hervorzubringen. Die hyperämischen Lungen können leicht aufgeblasen werden; die Bronchien sind injicirt aber leer. Die Oesophagus schleimhaut normal; die Schleimhaut des Magens im Fundus stark hyperämisch. Leber tiefbraunroth. Urinblase leer. Das Gehirn zeigt nichts Abnormes.

## II. Versuch.

Ein gelbweisses Kaninchen von 1653 Grm. Körpergewicht, das ruhig sitzend innerhalb 10 Minuten beobachtet in je 30 Secunden 68 Respirationen und 158 Herz-contraktionen zeigte, erhielt 1 Uhr 50 Min. 1,0 Monobromessigsäure in 30prozentiger Lösung subcutan auf dem Rücken eingespritzt.

1 Uhr 53 Min. R. 64, P. 144.  
 1 - 57 - - 54, - 146.  
 2 - 2 - - 50, - 136.  
 2 - 5 - - 50, - 134, K. blinzelt mit den Augenlidern.  
 2 - 10 - - 66, - 126.  
 2 - 13 - - 68, - 146.  
 2 - 16 - - 60, - 146, die Extremitäten des Thieres gleiten aus.  
 2 - 19 - - 44, - 128.  
 2 - 22 - - 66, - 156.  
 2 - 25 - - 48, - 142.  
 2 - 28 - - 46, - 134, K. sinkt mit dem Rumpf auf die Unterlage.  
 2 Uhr 31 Min. R. 52, P. 150.  
 2 - 34 - - 42, - 150.  
 2 - 37 - - 52, - 164.  
 2 - 42 - - 56, - 152, die Schnauze des Thieres sinkt und der Herz-puls intermisst.

2 Uhr 45 Min. R. 68, P. 142, die Schnauze sinkt noch mehr; kneift man den Schwanz, so richtet sich das Kaninchen auf und läuft einige Schritte, sinkt aber dann wieder zusammen; die Gefässe der Ohrmuschel erscheinen weniger gefüllt.

2 Uhr 48 Min. R. 76, P. 148.  
 2 - 51 - - 56, - 134; das Sinken des Kopfes nimmt stetig zu, das Kaninchen streckt beide Vorderextremitäten von sich; Rumpf und Schnauze ruhen vollständig auf der Unterlage.

2 Uhr 54 Min. R. 50, P. 134. 2 Uhr 57 Min. R. 56, P. 136.  
 3 - 0 - - 46, - 132, das Thier hat kalte Ohrmuscheln.  
 3 - 3 - - 46, - 146. 3 Uhr 6 Min. R. 42, P. 114. die Intermissionen des Pulses treten häufiger auf, das Thier vermag sich nicht mehr aufzurichten.

3 Uhr 9 Min. R. 36, P. 108, der Puls ist nicht mehr zu fühlen, kann nur noch auscultirt werden.

3 Uhr 12 Min. R. 27, P. 68.  
 3 - 15 - - 26, - ist nicht mehr zu hören.  
 3 - 18 - - 24, bei Berührung der Cornea Liderschluss, Kopfdyspnoë.  
 3 - 22 - Convulsionen und nur noch einzelne Respirationen.  
 3 - 26 - Respirationsstillstand.

Section. Nach Eröffnung des Thorax steht das Herz in Diastole; es folgen dann noch etwa 2 Minuten lang einzelne Contractionen, worauf die Ventrikel in systolischem Stillstande verharren, während die Vorhöfe sich noch für einige Zeit kontrahiren. Der übrige Befund war von demjenigen in dem vorhergehenden Versuche nicht verschieden. An der Injectionsstelle mässige Hyperämie.

## III. Versuch.

Ein schwarzes Kaninchen von 887 Grm. Körpergewicht, das 12 Uhr 15 Min. bis 12 Uhr 29 Min. beobachtet aus 7 Zählungen im Durchschnitt 36 Respirationen und 108 Pulsationen des Herzens in je einer halben Minute darbot, erhielt 12 Uhr 30 Min. 0,7 Monobromessigsäure in 20prozentiger Lösung subcutan am Rücken injicirt.

12 Uhr 32 Min. R. 30, P. 100, K. sitzt ruhig und hat weite Pupillen.

12 - 38 - - 40, - 100, die Vorderextremitäten des Thieres gleiten aus.

12 - 42 - - 28, - 142.

12 - 48 - - 26, - 128, der Puls intermittirt zuweilen; das Kaninchen verhält sich sehr ruhig, schliesst die Augenlider theilweise und lässt den Kopf sinken; es ist zwar leicht zu erwecken, kehrt aber bald wieder in seinen halbwachenden Zustand zurück.

12 Uhr 55 Min. R. 22, P. 93, Puls nur zu auscultiren. Bei halbgeöffneten Augen lässt das Thier den Kopf derartig sinken, dass die Schnauze die Unterlage berührt; in diesem Augenblicke erhebt es aber den Kopf wieder, vermag ihn jedoch nur für einige Secunden aufrecht zu erhalten.

1 Uhr 0 Min. R. 28, P. 72, das Gehen wird dem Thiere sehr schwer, wenn es dazu angetrieben wird; nachdem es einige Schritte vorwärts gekommen ist, sinkt es zusammen und fällt auf die Seite.

1 Uhr 5 Min. R. 16, P. 70. 1 Uhr 10 Min. R. 12, P. 68.

1 - 14 - tonische und klonische Convulsionen.

1 - 18 - stirbt das Kaninchen.

Section. Linker Ventrikel des Herzens fest contrahirt und leer, der rechte und die Vorhöfe mit dunkelrothem Blute gefüllt. Der übrige Befund wie in den früheren Versuchen.

## IV. Versuch.

Ein weisses Kaninchen von 1410 Grm. Körpergewicht, das dem Durchschnitte aus 10 Zählungen gemäss, in je 30 Secunden 64mal respirirte und 134 Herz-contraktionen zeigte, erhielt 3 Uhr 0 Min. subcutan am Rücken 0,5 Monobromessigsäure in 20prozentiger Lösung injicirt.

3 Uhr 10 Min. R. 68, P. 118, K. zeigt Hyperänie und vermehrte Secretion der Nasenschleimhaut, es zwinkert mit den Augenlidern; seine Augen thränen, die Extremitäten gleiten aus, der Rumpf ruht auf der Unterlage.

3 Uhr 20 Min. R. 90, P. 126, das Thier streckt die Hinterextremitäten von sich, sein Kopf sinkt, sodass die Schnauze die Unterlage berührt, und es taumelt, wenn es zum Laufen angetrieben wird. Hyperästhesie bei mässigem Kneifen der Extremitäten oder des Schwanzes.

3 Uhr 38 Min. R. 68, P. 128, das Kaninchen macht vergebliche Laufversuche, sein Kopf sinkt zur Seite, sodass er die Unterlage berührt; jedoch vermag es das Thier, ihn wieder zu erheben. Die Extremitäten sind gespreizt.

3 Uhr 42 Min. das Kaninchen liegt auf der Seite bei vollkommen geöffneten Augenlidern; die Respirationszahl hat erheblich abgenommen, der Herzschlag ist weder zu fühlen noch zu hören.

3 Uhr 43 Min. Convulsionen und kurz darauf der Tod.  
Sectionsbefund wie in dem vorhergehenden Versuche.

#### V. Versuch.

Ein graues Kaninchen von 1407 Grm. Körpergewicht, welches nach einer Beobachtung von 1 Uhr 40 Min. bis 2 Uhr 0 Min. durchschnittlich 125 Respirationen und 146 Herzcontraktionen in  $\frac{1}{2}$  Minute zeigte, erhielt 2 Uhr 3 Min. 0,35 Monobromessigsäure in 25procentiger Lösung subcutan am Rücken injicirt.

2 Uhr 18 Min. R. 128, P. 134, die Pulswelle erscheint kleiner als vor der Injection.

2 Uhr 28 Min. R. 135, P. 130. 2 Uhr 38 Min. R. 114, P. 128.

2 - 48 - 106, - 122, Kaninchen blinzelt mit den Augenlidern.

2 - 58 - 108. - 130. 3 Uhr 8 Min. R. 104, P. 116.

3 - 18 - 106, - 106.

3 - 28 - 96, - 120, der Kopf des Kaninchens fängt an zu sinken, aber nur für kurze Zeit; denn das Thier erhebt ihn bald wieder.

3 Uhr 35 Min. das Sinken des Kopfes wird deutlicher und anhaltender.

3 - 38 - R. 82, P. 120.

5 - 30 - 30, - 110, das Thier taumelt, wenn es zum Laufen angetrieben wird, spreizt die Extremitäten, ruht mit dem Rumpfe auf der Unterlage und ist hyperästhetisch auch bei nicht sehr intensivem Kneifen des Schwanzes und der Extremitäten.

Von dieser Zeit an verhielt sich das Thier auffallend ruhig, die Zahl der Respirationen und Herzactionen nahm continuirlich ab, und um 8 Uhr 2 Min. macht es auf der Seite liegend noch vereinzelte schnappende Respirationen und stirbt.

Section. Beide Herzventrikel fest contrahirt und leer, die Vorköpfe mit dunkelrothem Blute angefüllt. Oedem an den Bauchdecken. Der sonstige Befund wie in den vorhergehenden Versuchen.

#### VI. Versuch.

Ein weisses Kaninchen von 2010,5 Grm. Körpergewicht, welches nach einer Beobachtung von 20 Minuten 44 Respirationen und 124 Herzcontraktionen in 30 Secunden zeigte, erhielt 1 Uhr 30 Min. subcutan am Rücken 0,15 Monobromessigsäure in 20procentiger Lösung.

1 Uhr 40 Min. R. 52, P. 120. 1 Uhr 50 Min. R. 42, P. 116.

2 - 0 - 45, - 111. 2 - 30 - 49, - 110.

3 - 0 - 52, - 110. 3 - 10 - 26, - 110.

3 - 20 - 46, - 115, das Kaninchen macht zwar, wenn man es kneift, einen Fluchtversuch, ist aber langsam und unsicher in seinen Bewegungen.

In demselben Zustande befand sich das Thier auch Abends 7 Uhr 55 Min., wo 38 R. und 114 P. in 30 Secunden gezählt wurden.

Am nächsten Tage war das Thier sehr unruhig, zeigte aber ausserdem nichts Abnormes; die Respirationsfrequenz hielt sich in den Grenzen von 38 bis 72, die Pulsfrequenz von 110 bis 132.

Am 4. Tage nach der ersten Einverleibung von Monobromessigsäure wurden demselben Thiere 0,15 dieser Säure in 5procentiger Lösung in den Magen gebracht; es zeigte darnach dieselben Symptome wie nach der ersten Injection, starb aber innerhalb 48 Stunden unter allmählicher Abnahme der Zahl der Respirationen und Herzcontraktionen, und der Sectionsbefund unterschied sich nicht von demjenigen in den früheren Versuchen.

Die Monobromessigsäure rief also, bei Warm- und Kaltblütern übereinstimmend, wenn das oben bei den einzelnen Thierspecies Gesagte verglichen wird, entsprechend der Bromwasserstoffsäure eine Schwächung der Motilität und eine intensive Alteration der Herz- und Respirationsthätigkeit bis zu deren vollständigem Erlöschen hervor.

Auch die Bibromessigsäure,<sup>18)</sup> welche ich in das Bereich meiner Untersuchungen gezogen habe, wirkt in gleicher Weise wie die Monobromessigsäure, nur muss sie ihrer örtlich heftig ätzenden Wirkung wegen sehr verdünnt werden; außerdem aber hat das Experimentieren mit derselben das Missliche, dass man, da sie sich leicht zersetzt, eine irgendwie sichere Schätzung dafür nicht gewinnen kann, in welcher Quantität sie zur Resorption gelangt ist. Diesem Umstände ist es wohl auch zuzuschreiben, dass sich nach den kleinsten Dosen der Bibromessigsäure weniger prägnante Erscheinungen entfalten, als nach den gleichen Dosen der Monobromessigsäure.

Die Tribromessigsäure<sup>19)</sup> wirkt zwar weniger intensiv, im Uebrigen aber analog dem Bromalhydrat; es Walten in der Wirkung dieser beiden Körper dieselbe Beziehung ob, wie O. Liebreich sie zwischen dem Chloralhydrat und der Trichloressigsäure, was ich einer persönlichen Mittheilung entnehme, gefunden hat.

Die Tribromessigsäure zerfällt beim Erwämen mit überschüssigen Alkalien in Kohlensäure und Bromoform nach der Gleichung:



sie wird demnach auch im alkalischen Blute diese Zersetzung ein-

<sup>18)</sup> Bei der Darstellung der Monobromessigsäure wurde die Bibromessigsäure ( $\text{C}_2\text{H}_2\text{Br}_2\text{O}_2$  oder  $\text{CO} \cdot \text{CHBr}_2 \{ \text{O}$ ) jedoch nur in kleineren Mengen als Nebenproduct gewonnen. In grösseren Quantitäten ist sie schwer darstellbar und zersetzt sich ungemein leicht (cf. Perkin und Dupper *ibid.*).

<sup>19)</sup> Die Tribromessigsäure ( $\text{O}_2\text{HBr}_3\text{O}_2$  oder  $\text{CO} \cdot \text{CBr}_3 \{ \text{O}$ ) wurde bei der Darstellung des Bromalhydrat als Nebenproduct gewonnen oder auch direct aus Bromalhydrat durch Oxydation mit rauchender Salpetersäure etc. dargestellt,

gehen müssen. Auf diese dahin einschlagenden Thierversuche hier, wo wir uns mit der Wirkung des Bromcomponenten beschäftigen, des Genauerer einzugehen, scheint mir deshalb nicht zutreffend, weil bei der Wahrscheinlichkeit, dass Bromoform und Kohlensäure als Spaltungsproducte ihren Einfluss gleichzeitig entfalten, die Aufgabe, die einzelnen Wirkungen von einander zu sondern, für jetzt noch eine zu schwierige sein dürfte.

Das Natronsalz der Monobromessigssäure, welches hygroskopisch und sehr unbeständig ist, wirkt analog der Monobromessigsäure; nur mussten, wie dies von vornherein zu erwarten war, erheblich grössere Dosen angewendet werden, bevor eine tödtliche Wirkung eintrat.

Das bibromessigsaure Natron zersetzte sich so schnell, dass es zu Experimenten nicht benutzt werden konnte, während das Natron-salz der Tribromessigsäure beständiger war und in seiner Wirkungsweise der Tribromessigsäure entsprach; jedoch verhielten sich die wirkenden Quantitäten etwa wie 1:2, auf den Säuregehalt berechnet.

Nach diesen Ergebnissen hatten wir also sowohl in der Bromwasserstoffssäure wie in den gebromten Essigsäuren Körper vor uns, welche, wenn sie in den thierischen Organismus gebracht wurden, neben einer Schwächung der Motilität die Respiration und Herzaction beeinflussten, und es war nunmehr fraglich, ob die Alteration der Respiration oder diejenige der Herzaction das Primäre sei. Zunächst war daher zu untersuchen, ob man durch künstliche Respiration den Tod der vergifteten Thiere würde verhüten können.

Zu diesem Behufe wurden eine grössere Anzahl Versuche ange stellt, von denen nur einige hier Erwähnung finden mögen.

#### I. Versuch.

Schwarzes Kaninchen, 1489 Grm. schwer, wird 1 Uhr 45 Min. auf dem Kaninchenhalter rücklings befestigt und respirirte darnach 20mal in  $\frac{1}{2}$  Minute, während sich das Herz in derselben Zeit 146mal contrahirte. Es wurde die Tracheotomie gemacht und darauf 1 Uhr 53 Min. R. 20, P. 140 gezählt.

1 Uhr 56 Min. werden dem Kaninchen 0,6 Monobromessigsäure in 30procentiger Lösung subcutan injizirt.

1 Uhr 59 Min. R. 20, P. 148. 2 Uhr 0 Min. R. 24, P. 148, K. zittert.

2 - 1 - 30, - 150. 2 - 2 - 34, - 156.

2 - 3 - 34, - 160. 2 - 5 - 32, - 146.

2 - 7 - 32, - 146. 2 - 10 - 38, - 156, K. macht sehr tiefe Inspirationen,

2 Uhr 14 Min. R. 46, P. 164.	2 Uhr 15 Min. R. 48, P. 164.
2 - 16 - - 62, - 150.	2 - 18 - - 60, - 148, der Puls wird unregelmässig.
2 Uhr 19 Min. R. 46, P. 160.	2 Uhr 21 Min. R. 38, P. 162.
2 - 22 - - 34, - 156.	2 - 24 - - 30, - 146.
2 - 27 - - 30, - 146.	2 - 30 - - 32, - 160.
2 - 34 - - 34, - 144.	2 - 38 - - 34, - 130.

So blieb der Zustand bis 3 Uhr 2 Min., wo das Kaninchen dyspnoetisch wurde, heftig zitterte und der Puls eine bedeutend niedrigere Welle zeigte, während 44 Resp. gezählt wurden. Die Zahl der Respirationen nahm dann continuirlich ab, so dass um 4 Uhr 2 Min. nur 8 bis 10 R. in  $\frac{1}{2}$  Minute sichtbar wurden; die Pulsquelle war stetig niedriger geworden, während die Pulszahl nur wenig abgenommen hatte. 4 Uhr 4 Min. Respirationsstillstand; künstliche Respiration nach den Schlägen eines Metronoms 60mal in einer Minute eine Stunde lang fortgesetzt blieb ohne Erfolg.

Sectionsbefund: Linker Ventrikel leer und contrahirt; der rechte Ventrikel und die Vorhöfe mit dunkelrothem Blute gefüllt.

## II. Versuch.

Graues Kaninchen von 1617 Grm. Körpergewicht 12 Uhr 48 Min. aufgespannt, R. 42, P. 139 in 30 Secunden, 1 Uhr 0 Min. R. 42, P. 138.

1 Uhr 8 Min. Tracheotomie beendet.

1 - 9 - R. 56, P. 120.

1 - 15 - werden dem Kaninchen 0,8 Monobromessigsäure in 25procentiger Lösung subcutan am Rücken injiziert.

1 Uhr 17 Min. R. 52, P. 132. 1 Uhr 22 Min. R. 52, P. 140.

1 - 26 - - 56, - 146. 1 - 30 - - 62, - 148.

1 - 36 - - 54, - 150, der Puls ist schwer zu fühlen, dagegen deutlich zu hören.

1 Uhr 38 Min. R. 80, P. 152. 1 Uhr 42 Min. R. 68, P. 152.

1 - 45 - - 64, - 144, der Puls ist sehr unregelmässig.

1 - 49 - - 44, - 120. 1 Uhr 51 Min. R. 42, P. 100.

1 - 53 - - 38, - 120. 1 - 55 - - 24, - 111.

1 - 56 - es wird die künstliche Respiration in derselben Weise, wie im vorhergehenden Versuche eingeleitet; trotz derselben war jedoch um 2 Uhr 10 Min. bereits jede Reflexion erloschen und der Puls des Herzens weder fühlbar noch hörbar. Die künstliche Respiration wurde dann noch eine Stunde lang fortgesetzt, blieb aber erfolglos.

Die Section zeigte den linken Ventrikel leer und contrahirt, während der rechte und die Vorhöfe mit dunkelrotem Blute gefüllt waren.

## III. Versuch.

Weisses Kaninchen, 1244 Grm. schwer, welches, nachdem es auf dem Kaninchenhalter befestigt ist, 26 R. und 160 P. in  $\frac{1}{2}$  Minute zeigte, wurde tracheo-

tomirt und nach Beendigung derselben 1 Uhr 52 Min. die künstliche Respiration in der früheren Weise eingeleitet.

2 Uhr 0 Min. wurden demselben Thiere 0,6 Monobromessigsäure in 20proc. Lösung subcutan injicirt.

2 Uhr 2 Min. P. 160.	2 Uhr 10 Min. P. 92.
2 - 5 - - 140.	2 - 13 - - 144.
2 - 8 - - 124.	2 - 19 - - 122.

Der Puls intermittennt. Das Thier reagirt sowohl auf Kneifen wie bei Berührung der Cornea.

2 Uhr 27 Min. P. 91, der Puls kann nur noch auscultirt werden.

2 - 29 - der Puls des Herzens ist nicht mehr hörbar.

Die künstliche Respiration, welche noch bis 3 Uhr 40 Min. fortgesetzt wurde, blieb auch hier erfolglos.

Nach Eröffnung des Thorax zeigte der rechte Vorhof, als die Vena cav. sup. dextr. angestochen wurde, noch vereinzelte Contractionen, während das übrige Herz stillstand. Die linke Herzhälfte enthält flüssiges hellrothes, die rechte dunkelrothes Blut.

Die mit künstlicher Respiration angestellten Versuche zeigten also, dass der tödtliche Ausgang durch dieselbe nicht aufgehalten werden konnte, sei es, dass sie bei tracheotomirten Thieren vor der Einverleibung des Giftes nach den Schlägen eines Metronoms eingeleitet und nach derselben in gleichem Modus unterhalten wurde, oder dass die Vergiftung vorausging und die künstliche Respiration erst dann instituirt wurde, wenn die willkürliche Respiration in ihrer Frequenz abzunehmen anfing oder unmittelbar nach dem vollständigen Erlöschen derselben. Die Vergiftungssymptome wurden durch dieselbe weder irgendwie verändert noch der tödtliche Ausgang verzögert.

Es war also hieraus ersichtlich, dass wir es in den gegebenen Körpern mit Herzgiften zu thun hatten, und zwar konnte die Verlangsamung und der Stillstand der Herzcontractionen hervorgerufen worden sein: 1) durch Reizung der Nervi vagi — sei es durch Erregung ihrer Ursprünge in der Medulla oblong. (des so genannten spinalen Hemmungscentrums), oder ihrer im Herzen selbst gelegenen Endigungen (des sog. cardialen Hemmungscentrums) —, 2) durch Lähmung des im Herzen gelegenen excitomotorischen Centrums oder 3) durch eine Lähmung des Herzmuskels selbst.

Es war daher der Einfluss, welchen Vagusdurchschneidungen auf den Verlauf der Vergiftungerscheinungen bei Kalt- und Warmblütern auszuüben im Stande sein würden, zunächst klar zu legen, und hierzu wurde eine Reihe von Versuchen angestellt, von wel-

chen ich einige hier folgen lasse, die sich jedoch ausschliesslich auf die Monobromessigsäure beziehen, weil diese ihrer weniger ätzenden Wirkung wegen zu mehr sicheren Schlüssen über die resorbirte Menge des angewandten Brompräparates berechtigte, was bei der Bromwasserstoffäsüre und Dibromessigsäure nicht der Fall war.

#### I. Versuch.

Einem grossen Frosch, dessen Herz nach einer Beobachtung von 10 Minuten sich durchschnittlich 31mal p. Min. contrahirte, wurden 3 Uhr 27 Min. durch Entfernung des Schultergürtels die Nn. vagi beiderseits freigelegt und durchschnitten. Das Herz machte nun 27 bis 28 Contractionen.

3 Uhr 32 Min. wurden dem Frosche subcutan am Oberschenkel 0,025 Monobromessigsäure in 5proc. Lösung injicirt und es zeigte sich darnach folgende Abnahme der Herzpulsationen:

	3 Uhr 35 Min. Herzcontractionen	27	4 Uhr 20 Min. Herzcontractionen	15
3 - 37	-	26	4 - 25	-
3 - 45	-	24	4 - 30	-
3 - 48	-	23	4 - 40	-
3 - 53	-	21	4 - 50	-
3 - 55	-	22	5 - 5	-
4 - 0	-	20	5 - 10	-
4 - 3	-	19	5 - 15	-
4 - 8	-	17	5 - 20	-
4 - 12	-	18	5 - 25	-
4 - 15	-	16	5 - 30	-

#### II. Versuch.

Einem anderen grossen Frosch, dessen Herz sich nach einer Beobachtung von 12 Minuten durchschnittlich 38mal in der Minute contrahirte, wurden wie im vorhergehenden Versuche die Nn. vagi freigelegt und durchschnitten um 2 Uhr 40 Min. Das Herz contrahirte sich dann bis 2 Uhr 50 Min. 31 bis 34mal p. Min.

Um 2 Uhr 53 Min. wurden ihm 0,05 Monobromessigsäure in 5proc. Lösung unter die Schenkelhaut injicirt:

	2 Uhr 56 Min. Herzcontraktionen	25	3 Uhr 10 Min. Herzcontraktionen	14
2 - 58	-	23	3 - 12	-
3 - 1	-	20	3 - 15	-
3 - 4	-	19	3 - 18	-
3 - 8	-	16	3 - 21	-

3 Uhr 23 Min. pulsirten die Vorhöfe zwar noch zweimal in der Minute, der Ventrikel aber verblieb in diastolischem Stillstande, und konnte auch durch electrischen Reiz nicht zur Contraction gebracht werden.

3 Uhr 27 Min. erschien der Ventrikel blass und in seinem Volumen verringert, und auch die Vorhöfe contrahirten sich weder spontan noch reagirten sie auf electrischen Reiz.

## III. Versuch.

Einem mittelgrossen Frosch, dessen Herz nach einer Beobachtung von 10 Minuten durchschnittlich sich 36mal p. Min. kontrahirte, wurde 1 Uhr 54 Min.  $\frac{1}{4}$  Pravaz'sche Spritze ( $= \frac{1}{4}$  Ccm.) einer Lösung von Nicotin, die in 10 Ccm. dest. Wasser einen Tropfen Nicotin enthielt, in die Bauchhöhle gespritzt, worauf nach wenigen Secunden das Herz in Diastole stehen blieb; dann aber stieg die Zahl der Herzschläge in folgender Weise:

1 Uhr 55 Min. P. 16 per Min. fibrilläres Muskelzittern, Stillstand der Respiration.  
1 Uhr 57 Min. P. 20, 2 Uhr 0 Min. P. 33, 2 Uhr 5 Min. P. 34, 2 Uhr 10 Min. P. 34.

2 Uhr 15 Min. wurden dem Frosche 0,03 Monobromessigsäure in 10prozentiger Lösung unter die Schenkelhaut injicirt.

	2 Uhr 17 Min. Herzcontractionen	36	3 Uhr	0 Min. Herzcontractionen	12
2 - 23	-	32	3 - 5	-	11
2 - 26	-	30	3 - 10	-	8
2 - 31	-	27	3 - 15	-	8
2 - 38	-	24	3 - 20	-	5
2 - 43	-	23	3 - 25	-	3
2 - 48	-	21	3 - 30	-	2
2 - 53	-	19	3 - 47	-	0

Wie wir aus diesen Versuchen ersehen, blieb bei Fröschen, wenn die Nn. vagi durchschnitten oder ihre cardialen Ausbreitungen durch Nicotin gelähmt wurden, das Sinken der Pulsfrequenz nicht aus. Auch bei Kaninchen, welchen die Vagi vor der Vergiftung durchschnitten wurden, waren die Vergiftungssymptome in keiner Weise verändert, der tödtliche Ausgang erfolgte nur schneller, wie dies bei der nach Vagusdurchschneidung eintretenden mangelhaften Respiration, welche sich zu der Schädlichkeit der Giftwirkung hinzufügt, a priori zu erwarten war.

Wurde nach Durchschneidung der Vagi und nach der Einverleibung der Monobromessigsäure die künstliche Respiration eingeleitet, so blieben die Thiere ganz ebensolange am Leben wie diejenigen, welche Monobromessigsäure erhalten hatten, ohne dass ihnen vorher die Nn. vagi durchschnitten worden waren.

## I. Versuch.

Graues Kaninchen, 1347 Grm. schwer, wird 1 Uhr 0 Min. aufgespannt und respirirt bis 1 Uhr 12 Min. durchschnittlich 42mal in  $\frac{1}{2}$  Minute, während 164 Pulse gezählt wurden. 1 Uhr 13 Min. der rechte und um 1 Uhr 17 Min. auch der linke N. vagus durchschnitten. Bis 1 Uhr 30 Min. durchschnittlich 24 R. und 192 P. in  $\frac{1}{2}$  Minute.

1 Uhr 32 Min. werden subcutan 2 Ccm. einer 30prozentigen Monobromessigsäurelösung injicirt.

1 Uhr 34 Min. R. 22, P. 200.	1 Uhr 36 Min. R. 24, P. 198.
1 - 38 - 22, - 200.	1 - 39 - 22, - 168.
1 - 40 - 24, - 160.	1 - 41 - 26, - 156.
1 - 42 - 28, - 153.	1 - 43 - 29, - 154.
1 - 44 - 30, - 149.	1 - 45 - 30, - 152.
1 - 49 - 40, - 147.	1 - 52 - 29, - 143.

Der Puls intermittirt, ist von sehr niedriger Welle und kann nur durch Auscultiren wahrgenommen werden; die Respiration ist sehr oberflächlich.

1 Uhr 55 Min. Convulsionen, Reactionslosigkeit und kurz darauf stirbt das Thier.

Section. Beide Herzventrikel blass und contrahirt, die Vorhöfe contrahiren sich noch; der rechte Vorhof hat eine dunkelblaurothe, der linke eine hellrothe Farbe.

2 Uhr 6 Min. Die Vorhöfe contrahiren sich immer noch, während die Ventrikel bei mechanischer oder electrischer Reizung ihre Configuration in keiner Weise ändern.

2 Uhr 11 Min. Der linke Vorhof steht spontan still, durch einen leichten Druck mit der Pincette kann man jedoch einzelne Contractionen auslösen.

2 Uhr 14 Min. Der rechte Vorhof contrahirt sich zwar noch, aber seltener; 2 Uhr 25 Min. vollständiger Stillstand beider Vorhöfe, bei denen auch durch künstliche Reizung sowie bei den Ventrikeln keine Contraction hervorgerufen werden kann.

Die Lungen erscheinen nur mässig hyperämisch, die grösseren und kleineren Bronchien sind leer und wenig injicirt.

## II. Versuch.

Weisses Kaninchen von 1335 Grm. Körpermengewicht, welches nach einer Beobachtung von 20 Minuten durchschnittlich 34 Respirationen und 146 Herzcontractionen in  $\frac{1}{2}$  Minute zeigte, erhielt 12 Uhr 10 Min. subcutan am Rücken 0,3 Monobromessigsäure in 30procentiger Lösung.

12 Uhr 18 Min. R. 58, P. 134 in  $\frac{1}{2}$  Minute.

12 - 23 - werden beide Nn. vagi durchschnitten.

12 - 28 - R. 27, P. 161. 12 Uhr 33 Min. R. 33, P. 168.

12 - 38 - 35, - 160. 12 - 43 - 39, - 140.

12 - 47 - 29, - 135. 12 - 52 - 31, - 150.

12 - 55 - 26, - 144. 12 - 59 - 24, - 131.

1 - 0 - Der Kopf des Kaninchens sinkt, sodass die Schnauze die Unterlage berührt.

1 Uhr 13 Min. R. 20, P. 126.

1 - 5 - Das Thier bekommt Convulsionen, sinkt zur Seite, macht einzelne schnappende Respirationen und stirbt.

Section. Beide Herzventrikel fest contrahirt und leer, die Vorhöfe sind prall mit dunkelrothem Blute gefüllt und zeigen noch vereinzelte und schwache Contractionen bis 1 Uhr 35 Min.

## III. Versuch.

Schwarzes Kaninchen, 1253 Grm. schwer, wird 1 Uhr 25 Min. aufgespannt und zeigt bis 1 Uhr 50 Min. durchschnittlich 22 R. und 130 P. in  $\frac{1}{2}$  Minute.

1 Uhr 53 Min. wird die Tracheotomie gemacht, hierauf beide Nn. vagi durchschnitten. Nach Vollendung dieser Operation 1 Uhr 55 Min. R. 14, P. 145 in  $\frac{1}{2}$  Minute.

1 Uhr 57 Min. R. 16, P. 148. 2 Uhr 0 Min. R. 15, P. 152.

2 - 5 - - 15, - 159. 2 - 10 - - 16, - 162.

2 - 15 - - 16, - 165. 2 - 20 - - 16, - 168,

es werden dem Thiere 0,8 Monobromessigsäure in 30proc. Lösung subcutan injicirt

2 Uhr 21 Min. R. 16, P. 156. 2 Uhr 22 Min. R. 18, P. 156.

2 - 25 - - 18, - 152. 2 - 28 - - 18, - 150.

2 - 32 - - 18, - 151, das Kaninchen zeigt einzelne unwillkürliche Zuckungen in den Hinterextremitäten.

2 Uhr 35 Min. R. 15, P. nur mittelst des Stethoskops wahrzunehmen, 146 in  $\frac{1}{2}$  Min. 2 Uhr 39 Min., das Kaninchen bekommt Convulsionen, das Herz pulsirt nur noch sehr selten, Respirationen können nur reflectorisch hervorgerufen werden und es wird deshalb die künstliche Respiration in der oben erwähnten Weise eingeleitet. Das Thier reagirt bis 3 Uhr 28 Min. noch auf Kneifen der Extremitäten und bei Berührung der Cornea, ebenso können die Herzcontraktionen wiewohl schwach aber doch deutlich mittelst des Stethoskops auf durchschnittlich 119 in  $\frac{1}{2}$  Minute gezählt werden, so zwar, dass eine Unregelmässigkeit in der Frequenz sowohl wie in der Energie der Herzschläge unverkennbar ist; dann aber steht das Herz plötzlich still und das Kaninchen ist vollständig reactionslos.

**Section.** Das Herz kann durch mechanischen oder durch electrischen Reiz zu keiner Contraction gebracht werden; bei seiner Eröffnung fliesst aus der linken Herzhälften hellrothes, aus der rechten dunkelrothes flüssiges Blut; im Uebrigen wird nichts Abnormes an dem Thiere sichtbar.

#### IV. Versuch.

Bei einem schwarzen Kaninchen von 1347 Grm. Körpergewicht, welches nach einer Beobachtung von 15 Minuten, wo es bereits auf dem Kaninchenhalter befestigt war, durchschnittlich 28 R. und 130 P. in  $\frac{1}{2}$  Minute dargeboten hatte, wird 1 Uhr 20 Min. die Tracheotomie gemacht; unmittelbar nachher werden beide Nn. vagi durchschnitten.

1 Uhr 23 Min. R. 21, P. 160. 1 Uhr 30 Min. R. 21, P. 163.

1 - 28 - - 22, - 165. 1 - 33 - - 22, - 161.

1 - 35 - wird die künstliche Respiration in derselben Weise wie im vorhergehenden Versuche eingeleitet und 1 Uhr 38 Min. erhält das Thier 0,6 Monobromessigsäure in 30prozentiger Lösung subcutan injicirt.

1 Uhr 40 Min. P. 160. 1 Uhr 45 Min. P. 156. 1 Uhr 50 Min. P. 152.

1 - 55 - - 153. 2 - 0 - - 149. 2 - 5 - - 150.

2 - 10 - - 145. 2 - 15 - - 143. 2 - 20 - - 162.

2 - 25 - - 164. 2 - 30 - - 141. 2 - 35 - - 150.

2 - 40 - - 144. 2 - 45 - - 161. 2 - 50 - - 159.

2 - 53 - Die Pulswelle ist zwar sehr niedrig, man ist jedoch noch im Stande den Herzschlag zu fühlen.

2 Uhr 57 Min. P. 130.	3 Uhr 2 Min. P. 165.	3 Uhr 7 Min. P. 158.
3 - 12 - - 142.	3 - 17 - - 135.	3 - 22 - - 171.
3 - 27 - - 152.	3 - 37 - - 149.	3 - 47 - - 138.

Bei gleichmässig fortgesetzter künstlicher Respiration verhielten sich die Herzcontraktionen sowohl ihrer Zahl wie ihrer Energie nach in gleicher Weise unregelmässig bis 4 Uhr 42 Min., wo keine Herzcontraktionen durch Palpation und Auscultation mehr wahrgenommen werden konnten, und die Section Herzstillstand ergab. Auch hier war es nicht möglich durch mechanischen oder electrischen Reiz Contractionen hervorzurufen. Die linke Herzhälft enthielt hellrothes, die rechte dunkelrothes Blut. Die Lungen erschien normal; ebenso wenig war an den Centralorganen etwas Abnormes zu finden.

Wenn schon das verhältnissmässig rapide Erlöschen der Erregbarkeit des Herzmuskels auf electricchen Reiz nach Eintritt des spontanen Herzstillstandes bei den mit Bromwasserstoffsaure (vgl. S. 71 bis 73 Vers. I. u. II.) und mit Monobromessigsäure (vgl. S. 79 u. 80 Vers. II. u. III.) vergifteten Früschen es unwahrscheinlich gemacht hatte, dass eine Affection der Nn. vagi vorliege, so haben die S. 92 bis 95 angeführten Versuche I. bis III. unwiderleglich dargethan, dass, wenn der Einfluss des spinalen, in der Medulla oblong. gelegenen Hemmungscentrums durch Durchschneidung der Nn. vagi eliminiert wurde, die herzlähmende Wirkung der Monobromessigsäure nicht fehlte, dass dieselbe also nicht auf einer Erregung der Vagusursprünge in der Medulla oblong. beruhen konnte, und ferner dass auch dann die Herzthätigkeit eine Verlangsamung erfuhr, wenn die Vagusendigungen im Herzmuskel vor der Vergiftung durch Nicotin gelähmt worden waren.

Um jedoch keinen Zweifel darüber vorwalten zu lassen, dass das Nicotin in der That eine Lähmung der intracardialen Vagusendigungen vor der Einverleibung des Giftes bewirkt hatte, wurden die hier einschlagenden Versuche noch dahin vervollständigt, dass die Medulla oblong. und die Nn. vagi nach der Nicotininjection in der bekannten Weise tetanisiert wurden, und erst dann die sube. Injection der Monobromessigsäure gemacht wurde, wenn die Tetanisirung sowohl der Medulla oblong wie der Vagi keinen Herzstillstand und auch sonst keine Veränderung der Herzthätigkeit nach sich zog. Der Erfolg war der gleiche; es trat Verlangsamung der Herzaction mit schlüsslichem Herzstillstande ein. Die Vagusendigungen im Herzen selbst konnten also durch die Monobromessigsäure keine Reizung erfahren haben.

Demnach konnte nur entweder das excitomotorische Herzcentrum, oder der Herzmuskel selbst, oder es konnten auch beide zugleich gelähmt sein.

Zur Entscheidung dieser Fragen war zunächst wichtig, eine Schätzung für die Energie der Herzthätigkeit nach Einverleibung der Monobromessigsäure zu gewinnen, und es war deshalb zu untersuchen, welche Veränderung der Blutdruck nach jener Intoxication erleidet.

Derartige Versuche stellte ich an curaresirten Kaninchen und Hunden, bei welchen die künstliche Respiration vor der Curaresirung eingeleitet worden war, in der Weise an, dass das Manometer mit dem centralen Ende der Art. cruralis oder Art. carotis verbunden, d. h. der Blutdruck in der Art. iliaca comm. oder anonyma bestimmt wurde.

Von vornherein will ich bemerken, dass die Monobromessigsäure nur durch subcutane Injection oder durch den Magen beigebracht werden konnte, da sie, als Säure, in das Blut direct gespritzt, Coagulation bewirkt hätte.

#### I. Versuch.

Schwarzes Kaninchen, 1543 Grm. schwer, wird tracheotomirt, bierauf die künstliche Respiration eingeleitet und darnach curaresirt.

Zeit	Puls-frequenz in 1 Min.	Mittlerer Blutdruck in Mm.	Zeit	Puls-frequenz in 1 Min.	Mittlerer Blutdruck in Mm.
2 Uhr 15 Min.	208	156	2 Uhr 54 Min.	148	88
2 - 19 -	211	156	2 - 55 -	150	80
subcutan 0,6 Monobromessigsäure.			2 - 56 -	147	77
2 - 22 -	237	135	2 - 58 -	140	75
2 - 25 -	224	128	3 - 0 -	160	71
2 - 28 -	220	122	3 - 3 -	160	70
2 - 29 -	224	108	3 - 8 -	136	66
2 - 30 -	224	102	3 - 11 -	136	67
2 - 32 -	220	107	3 - 16 -	128	64
2 - 35 -	220	105	3 - 21 -	124	56
2 - 37 -	222	106	3 - 26 -	124	52
2 - 39 -	220	103	3 - 31 -	124	48
2 - 41 -	220	101	3 - 37 -	120	48
2 - 43½ -	188	96	3 - 42 -	112	36
2 - 46 -	168	96	3 - 49 -	108	30
2 - 47 -	184	93	3 - 56 -	108	28
2 - 50 -	182	90	4 - 7 -	74	20
2 - 51½ -	184	88	4 - 10 -	Puls verschwunden.	7

## II. Versuch.

Mittelgrosser, kräftiger Hund wird tracheotomirt und, nachdem die künstliche Respiration eingeleitet ist, curaresirt.

Zeit	Puls- frequenz in 1 Min.	Mittlerer Blutdruck in Mm. Quecksilber		Zeit	Puls- frequenz in 1 Min.	Mittlerer Blutdruck in Mm. Quecksilber	
2 Uhr 29 Min.	96	153		2 Uhr 47 Min.	92	54	
2 - 35 -	-	-		2 - 48 -	80	42	
subcutan 2,0	Monobromessigsäure.			2 - 51 -	92	38	
2 - 37 -	108	146		2 - 55 -	96	28	
2 - 38 -	144	145		2 - 59 -	148	26	
2 - 39½ -	160	132		3 - 1 -	158	24	
2 - 40 -	156	100		3 - 4 -	112	22	
2 - 41 -	156	72		3 - 8 -	120	20	
2 - 42 -	160	89		3 - 11 -	98	16	
2 - 43 -	130	88		3 - 17 -	120	16	
2 - 45 -	168	66		3 - 20 -	Puls verschwunden.		

## III. Versuch.

Graues Kaninchen von 1613 Grm. Körpergewicht wird tracheotomirt und nach Einleitung der künstlichen Respiration auch curaresirt.

Zeit	Puls- frequenz in 1 Min.	Mittlerer Blutdruck in Mm.		Zeit	Puls- frequenz in 1 Min.	Mittlerer Blutdruck in Mm.	
2 Uhr 15 Min.	235	125		2 Uhr 39 Min.	192	72	
2 - 23 -	-	-		2 - 40 -	188	71	
subcutan 1,0	Monobromessigsäure.			Der Puls wird sehr unregelmässig.			
2 - 26 -	249	112		2 - 41 -	175	48	
2 - 28 -	253	92		2 - 42 -	162	46	
2 - 33 -	251	88		2 - 43 -	0		
2 - 36 -	206	88					

## IV. Versuch.

Schwarzes Kaninchen, 1724 Grm. schwer, wird tracheotomirt und nach Einleitung der künstlichen Respiration curaresirt.

Zeit	Puls- frequenz in 1 Min.	Mittlerer Blutdruck in Mm.		Zeit	Puls- frequenz in 1 Min.	Mittlerer Blutdruck in Mm.	
2 Uhr 19 Min.	264	163		3 Uhr 34 Min.	320	116	
2 - 24 -	-	-		3 - 35 -	300	112	
Durchschneidung des rechten Vagus.				3 - 36 -	308	108	
2 - 25 -	335	164		3 - 37 -	311	104	
2 - 26 -	-	-		3 - 38 -	303	93	
Durchschneidung des linken Vagus.				3 - 39 -	240	56	
2 - 28 -	-	-		3 - 40 -	225	49	
subcutan 1,0	Monobromessigsäure.			3 - 41 -	198	34	
2 - 29 -	319	153		3 - 42 -	156	28	
2 - 30 -	316	122		3 - 42½ -	106	24	
3 - 33 -	299	124		3 - 44 -	0	—	

Unter der Einwirkung der Monobromessigsäure haben sowohl den vorstehenden wie den noch in grösserer Anzahl angestellten aber hier nicht aufgeföhrten Versuchen gemäss die Pulsfrequenz und die Spannung des Aortensystems folgende Veränderungen gezeigt, welche in drei Stadien gesondert werden konnten: Im ersten Stadium stieg die Pulsfrequenz, oder blieb unverändert, während der Blutdruck zu sinken begann; im zweiten wechselte Erhöhung mit Abnahme der Pulszahl, der Blutdruck aber sank continuirlich weiter; im dritten nahm auch die Pulszahl sowie der Blutdruck stetig ab und es kam allmählich zum Stillstande des Herzens.

Bei den grösseren Dosen fehlte zuweilen das dritte Stadium; der Blutdruck war bereits im zweiten sehr erheblich gesunken, und während kurz zuvor noch eine ansehnliche Pulszahl registriert wurde, stand das Herz plötzlich still.

Zur Controle habe ich es nicht unterlassen, auch mit der Essigsäure in den entsprechenden Dosen Blutdrucksversuche anzustellen und habe zu constatiren Gelegenheit gehabt, dass sowohl die Pulsfrequenz wie der Blutdruck nur vorübergehende und geringe Schwankungen unter ihrem Einflusse zeigten.

Blutdrucksversuche mit Durchschneidung der Nn. vagi (cf. Versuch IV S. 98) zeigten sowohl, wenn die Monobromessigsäure vor der Vagus-Durchschneidung als nach derselben beigebracht wurde, keine Abweichung von den eben erwähnten Veränderungen der Pulsfrequenz und des Blutdruckes mit Ausnahme derjenigen, welche die Durchschneidung an sich zur Folge hat.

Ebensowenig habe ich in Blutdrucksversuchen, in welchen, um das vasomotorische Centrum zu eliminiren, das Rückenmark zwischen dem ersten und zweiten Halswirbel bei Hunden zerquetscht worden war, eine Abweichung von der Monobromessigsäurevergiftung, so weit sie die Pulsfrequenz und den Blutdruck betrifft, constatiren können; während die bekannten Folgen jener Operation, wie sie auch bei unvergifteten Thieren auftreten, nicht ausblieben.

Obgleich die Erniedrigung des Blutdruckes, welche ich durchweg auch bei solchen Versuchstieren beobachtete, bei denen, da sie nicht curaresirt waren, es der künstlichen Respiration nicht bedurfte, ebensowohl durch eine von dem Gifte hervorgerufene allmähliche Lähmung des excitomotorischen Herznervencentrums wie durch eine schwächende Wirkung auf den Herzmuskel selbst bedingt

sein konnte, so war doch aus dem Zusammentreffen einer primären Pulsbeschleunigung oder einem Unverändertsein der Pulsfrequenz mit einer Erniedrigung des Blutdruckes und aus der verhältnissmässig schon früh beobachteten Arythmie der Herzcontraktionen mit Wahrscheinlichkeit zu schliessen, dass eine Lähmung des Herzmuskels vorliege.

Inwieweit aber auch das excitomotorische Herznervenzentrum hierbei afficirt sei, suchte ich bei Kaltblütern annäherungsweise folgendermaassen zu eruiren:

Bei Fröschen, denen mittelgrosse Dosen subcutan injicirt waren, wurde in dem Stadium, in welchem eine Herabsetzung der Pulsfrequenz eingetreten war, der Stannius-Munk'sche Herzversuch angestellt. Wäre das excitomotorische Herznervenzentrum von dem Gifte unbeeinflusst geblieben, so hätte zu der Zeit, wo die Zahl der Herzcontraktionen bereits abgenommen, der Herzmuskel aber noch Contractionen auszulösen im Stande war, nach einer Ligatur an der Atrioventriculargrenze (nach Stannius), die Zahl der Herzcontraktionen zunehmen, oder wenn nach Munk<sup>20)</sup> der vom Sinus abgetrennte und dadurch zum Stillstande gebrachte Ventrikel in der Nähe der Atrioventriculargrenze links vom Bulb. aortae mit einer Nadel gestochen wurde, derselbe mehrere rhythmische Pulsationen machen müssen, was jedoch, wie die nachfolgenden Versuche zeigen, nicht der Fall war; die Stannius'sche Ligatur bewirkte eine Herabsetzung der Pulszahl und jeder Reiz mit der Nadel hatte nur je eine Contraction des Ventrikels zur Folge. Es war daher eine Affection des excitomotorischen Herznervenzentrums nicht auszuschliessen.

#### I. Versuch.

Ein mittelgrosser Frosch erhält 2 Uhr 44 Min. subcutan an der Rückenfläche des linken Oberschenkels 0,05 Monobromessigsäure in 10procentiger Lösung.

2 Uhr 51 Min. Der Frosch lässt die Hinterextremitäten abziehen und bringt sie erst noch einigen Secunden wieder an den Leib,

2 Uhr 56 Min. Wird der Frosch auf den Rücken gelegt, so versucht er es sich umzukehren, vermag es aber nicht.

3 Uhr 7 Min. Der Frosch reagirt auf Kneifen der Extremitäten und Berührung der Corneaen merklich weniger. Das Herz wird in der früher angegebenen Weise freigelegt und pulsirt 14mal in  $\frac{1}{2}$  Minute.

<sup>20)</sup> J. Bernstein, Untersuchungen über den Erregungsvorgang im Nerven- und Muskelsysteme. Heidelberg 1871. S. 218.

3 Uhr 10 Min. P. 14. 3 Uhr 12 Min. P. 12, nach der 3. und 7. Pulsation ist eine längere Pause zu beobachten. 3 Uhr 14 Min. P. 11. Intermissionen nach der 5. und 8. Pulsation. Auf Kneifen der Hinter- und Vorderextremitäten reagirt der Frosch erst nach etwa einer Minute.

3 Uhr 18 Min. P. 11, Die Intermissionen werden häufiger.

3 - 20 - wird ein Faden um die Atrioventriculargrenze gelegt 3 Uhr 21 Min. P. 9. 3 Uhr 22 Min. P. 6. 3 Uhr 23 Min. P. 5.

3 Uhr 24 Min. wird der Faden wieder gelöst, und darnach pulsirt das Herz 9mal in  $\frac{1}{2}$  Minute.

3 Uhr 29 Min. P. des Ventrikels 9, der Vorhöfe 13. Der Stannius'sche Versuch wird wiederholt, ohne ein von dem vorhergehenden abweichendes Resultat zu ergeben.

## II. Versuch.

Ein grosser Frosch erhielt 3 Uhr 18 Min. 0,02 Monobromessigsäure in 5 prozentiger Lösung subcutan injicirt.

3 Uhr 48 Min. konnte der Frosch auf den Rücken gelegt werden, ohne dass er sich umzudrehen vermochte.

3 Uhr 55 Min. reagirte er sichtlich weniger und das freigelegte Herz pulsirte 12mal in  $\frac{1}{2}$  Minute.

4 Uhr 6 Min. P. 8. Das Herz wird ausgeschnitten und pulsirt in derselben Frequenz weiter; darauf wird es vom Sinus getrennt und contrahirt sich nicht mehr spontan; dagegen erfolgt auf Stich der oben erwähnten Munk'schen Stelle der Atrioventriculargrenze eine einmalige Contraction ohne Nachwirkung. Nach mehrmaliger Wiederholung dieses Stiches erfolgt keine Contraction des Ventrikels mehr; er sieht blassroth aus, ist eckig und scheint sich bereits in Starre zu befinden.

## III. Versuch.

Ein kleiner Frosch erhält 3 Uhr 15 Min. 0,01 Monobromessigsäure in 10prozentiger Lösung subcutan in den Rückenlymphsack injicirt.

3 Uhr 45 Min. Die Bewegungen der Extremitäten fangen an kraftloser zu werden.

3 - 50 - P. des freigelegten Herzens 32 in  $\frac{1}{2}$  Min. Der Frosch vermag sich nicht mehr umzudrehen, wenn er auf den Rücken gelegt wird.

3 Uhr 55 Min. P. 30. 3 Uhr 58 Min. P. 27. 4 Uhr 6 Min. P. 25.

4 - 18 - - 22. 4 - 19 - - 20. 4 - 22 - - 20.

4 - 24 - - 20. Das ausgeschnittene Herz pulsirt 12mal in  $\frac{1}{2}$  Minute.

Wird dasselbe, nachdem es durch Trennung vom Sinus zum Stillstande gebracht war, an der Munk'schen Stelle mit der Nadelspitze gereizt, so erfolgt bis 4 Uhr 32 Min. auf eine jedesmalige Reizung je eine Ventrikelcontraction ohne Nachwirkung. (An normalen Fröschen habe ich durch Reizung der beschriebenen Stelle an der Atrioventriculargrenze mit der Nadelspitze auch nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden noch jene rhythmischen Pulsationen des Ventrikels eintreten sehen.)

Wie bereits früher (S. 71 u. 78) erwähnt wurde, überdauert die Erregbarkeit der Nerven und der von ihnen innervirten Muskeln auf mechanischen oder electrischen Reiz bei Kaltblütern nach In-

jection der Bromwasserstoffssäure wie der gebromten Essigsäuren das Erlöschen der Reflexerregbarkeit. Um zu entscheiden, ob diese Organe einer directen Einwirkung des Giftes nicht ausgesetzt sind, war es nothwendig, wie es in den nachfolgenden Versuchen geschehen ist, sich über die Dauer der conservirten Reizbarkeit der peripherischen Nerven und Muskeln zu vergewissern.

#### I. Versuch.

Mittelgrosser Frosch; beide Nn. ischiadici werden 2 Uhr 42 Min. freigelegt und vor Vertrocknung geschützt. Beide Ischiadici lösen bei 45,8 Cm. Abstand der secundären Spirale eines Du Bois'schen Schlitzenapparats von der primären noch deutliche Muskelzuckung aus, während bei directer Muskelreizung der Abstand 22,4 nicht überschreiten durfte, wenn noch Contraction eintreten sollte.

3 Uhr 0 Min. werden 0,005 Monobromessigsäure in 2 procentiger Lösung subcutan injicirt.

4 Uhr 23 Min. deutliche Intoxicationserscheinungen, Reaction der Muskeln und Nerven unverändert.

8 Uhr 15 Min. Reaction der Nn. ischiadici bei 41, der Muskeln direct bei 20 Rollenabstand.

Am nächsten Tage waren um 12 Uhr 25 Min. Mittags die Muskeln und Nerven electricisch unerregbar, während sie noch um 8 Uhr 45 Min. Vormittags keine wesentliche Abweichung von dem am Abende vorher notirten Besunde gezeigt hatten.

#### II. Versuch.

Grosser Frosch; beide Nn. ischiadici präparirt etc.

2 Uhr 20 Min. die Nerven reagiren bei 40 Cm. Rollenabstand, die Muskeln auf directen Reiz bei 18 Cm.

2 Uhr 55 Min. werden subcutan am Rücken 0,03 Monobromessigsäure in 10procentiger Lösung injicirt.

3 Uhr 14 Min. deutliche Vergiftungerscheinungen, Nerven- und Muskelerregbarkeit aber ungestört.

9 Uhr 10 Min. Abends. Eine Abnahme der Nerven- und Muskelerregbarkeit nicht zu constatiren.

8 Uhr 20 Min. des nächsten Tages; Reaction der Nerven bei 33 und der Muskeln bei 14 Cm. Rollenabstand.

2 Uhr 0 Min. Nachmittags wird selbst auf die stärksten Ströme keine Contraction mehr ausgelöst.

#### III. Versuch.

Mittelgrosser Frosch; 2 Uhr 20 Min. werden die Nn. ischiadici präparirt und ebenso vor Vertrocknung geschützt.

Reaction der Nerven bei 44,9 Cm. Rollenabstand noch deutlich aber schwach,

Reaction der Muskeln direct bei 18 Cm. Rollenabstand.

2 Uhr 35 Min. subcutan am Rücken 0,05 Monobromessigsäure in 5prozentiger Lösung.

2 Uhr 48 Min. der Frosch lässt sich auf den Rücken legen und vermag es nicht mehr sich umzukehren.

2 Uhr 53 Min. der Frosch zieht die abgezogenen Hinterextremitäten nicht wieder an den Leib, versucht es auch nicht sich umzukehren, wenn er auf den Rücken gelegt wird.

Electriche Reaction der Nerven und Muskeln hat keine Veränderung bis dahin erfahren.

8 Min. 50 Min. Abends. Reaction der Nerven bei 39,5, der Muskeln bei 16,2 Cm. Rollenabstand.

Am andern Morgen waren sowohl die Nerven wie die Muskeln unerregbar.

Aus solchen in grösserer Anzahl angestellten Versuchen ergab sich, dass die Nerven- und Muskelerregbarkeit in maximo nur 24 Stunden sich erhalten hatte, sodass selbst die stärksten Inductionsströme keine Reaction mehr auslösten, während die Erregbarkeit in Parallelversuchen mit unvergifteten Fröschen mehrere Tage constatirt werden konnte. Auch die peripherischen Nerven und Muskeln waren demnach von dem Einfluss des Giftes nicht verschont geblieben.

Wurde, wie in den nachfolgenden Versuchen, die Gifzufuhr zu einer Hinterextremität dadurch, dass um diesen Körpertheil mit Ausschluss des Nerven eine Draht- oder Faden-Ligatur gelegt wurde, abgeschnitten, so zeigte die mittelbare und unmittelbare electriche Reizung durch mittelstarke Ströme Muskelzuckung in der unterbundenen vom Gifte nicht getroffenen Extremität mindestens 48 Stunden lang; meist aber noch länger, wenn stärkere Ströme angewendet wurden.

War aber die Gifzufuhr zu beiden Extremitäten möglich und nur vor der Vergiftung der Nerv. ischiad. einer Extremität durchschnitten worden, so war die Reaction auch in der operirten Extremität nach höchstens 24 Stunden vollständig erloschen.

#### IV. Versuch.

Mittelgrosser Frosch. Beide Ischiadici werden freigelegt und die rechte Hinterextremität im oberen Dritttheil des Oberschenkels mit einer Drahtligatur derartig umgeben, dass sich der Nerv. ischiad. ausserhalb derselben befindet. Auf beiden Seiten erfolgte Zuckung vom Nerven aus noch bei 46 Cm. Rollenabstand, auf directe Reizung des Muskels bei 21 Cm.

3 Uhr 20 Min. werden 0,015 Monobromessigsäure in 10prozentiger Lösung subcutan am Rücken injicirt.

3 Uhr 38 Min. der Frosch zeigt bereits alle Vergiftungsscheinungen,

5 Uhr 27 Min. die electrische Erregbarkeit ist auf beiden Seiten gleich und zeigt im Allgemeinen noch keine Abnahme.

9 Uhr 10 Min. Reaction in der linken Hinterextremität vom Nerven aus bei 38 Cm., auf directe Muskelreizung bei 16 Cm. Rollenabstand.

Reaction in der rechten vom Nerven aus bei 45,5 Cm., auf directe Muskelreizung bei 21 Cm. Rollenabstand.

Am andern Tage Morgens 7 Uhr 30 Min. Reaction in der linken Hinterextremität vom Nerven aus bei 26 Cm., auf directe Muskelreizung bei 11 Cm. Rollenabstand; in der rechten Hinterextremität vom Nerven aus bei 38,5 Cm., auf directe Muskelreizung bei 18 Cm. Rollenabstand.

1 Uhr 30 Min. Nachmittags in der linken Hinterextremität weder vom Nerven aus noch bei directer Muskelreizung selbst bei sehr starken Strömen irgendwelche Reaction; in der rechten Hinterextremität vom Nerven aus Zuckung bei 32 Cm. Rollenabstand, auf directe Muskelreizung bei 14,5 Cm.

Auch noch am dritten Tage trat in der rechten Hinterextremität vom Nerven aus bei 23 Cm., auf directe Muskelreizung bei 10 Cm. Rollenabstand eine schwache Zuckung ein.

#### V. Versuch.

Mittelgrosser Frosch; beide Nn. ischiadici freigelegt, die linke Hinterextremität wie im vorhergehenden Versuche mit Schonung des Nerven unterbunden.

3 Uhr 0 Min. Reaction bei electrischer Reizung beider Nn. ischiadici noch bei 42,5 Cm. Rollenabstand; auf directe Muskelreizung erfolgte erst Zuckung, wenn die secundäre Spirale der primären bis auf 19 Cm. genähert wurde.

3 Uhr 15 Min. wird subcutan am Rücken des Frosches 0,01 Monobromessigsäure in 5procentiger Lösung injicirt.

3 Uhr 45 Min. die Vergiftungserscheinungen sind deutlich ausgeprägt; die electrische Erregbarkeit in beiden Hinterextremitäten hat sich noch nicht verringert.

5 Uhr 35 Min. Status idem.

10 Uhr 30 Min. Abends. Reaction in der rechten Hinterextremität vom Nerven aus bei 36 Cm., auf directe Muskelreizung bei 15,5 Cm. Rollenabstand; in der linken Hinterextremität hat sich die Erregbarkeit noch nicht verändert.

Um 8 Uhr 35 Min. des nächsten Tages trat in der rechten Hinterextremität auf electrische Reizung vom Nerven aus bei 23 Cm., auf directe Muskelreizung bei 9 Cm. Rollenabstand eine schwache Zuckung ein; in der linken Hinterextremität war die Zuckung noch kräftig und der Rollenabstand bei Reizung vom Nerven aus betrug 38 Cm., bei directer Muskelreizung 16,4 Cm.

2 Uhr 22 Min. in der rechten Hinterextremität weder vom Nerven aus, noch auf directe Muskelreizung selbst bei Anwendung der stärksten Ströme eine Reaction; während in der linken Hinterextremität die Erregbarkeit nur wenig abgenommen hatte. Auch am dritten Tage war durch mittelstarke, am vierten Tage durch starke Ströme eine schwache Zuckung in der linken Hinterextremität zu erzielen.

#### VI. Versuch.

Mittelgrosser Frosch, dessen beide Ischiadici freigelegt waren, zeigte in beiden Hinterextremitäten vom Nerven aus bei 44,9 Cm., auf directe Muskelreizung bei

19,2 Cm. Rollenabstand Muskelzuckung. Der rechte N. ischiadicus wird 2 Uhr 18 Min. durchschnitten.

2 Uhr 30 Min. Nachmittags erhält der Frosch subcutan am Rücken 0,05 Monobromessigsäure in 10prozentiger Lösung injicirt.

2 Uhr 47 Min. der Frosch lässt sich auf den Rücken legen, ohne dass er versucht in die normale Lage zurückzukehren; die abgezogene linke Hinterextremität zieht er nicht wieder an den Leib.

2 Uhr 53 Min. die electrische Erregbarkeit in beiden Hinterextremitäten ist noch vollständig unverändert erhalten.

5 Uhr 27 Min. die electrische Erregbarkeit hat in den Hinterextremitäten noch keine Einbusse erfahren.

9 Uhr 35 Min. Vom Nerven aus in beiden Hinterextremitäten Zuckung bei 36 Cm., auf directe Muskelreizung bei 14,8 Cm. Rollenabstand

10 Uhr 5 Min. Vormittags am darauffolgenden Tage Reaction vom Nerven aus in beiden Hinterextremitäten bei 21 Cm., auf directe Muskelreizung bei 9 Cm. Rollenabstand.

1 Uhr 3 Min. Nachmittags. Auch mittelst der stärksten Ströme ist in beiden Hinterextremitäten keine Zuckung hervorzubringen.

#### VII. Versuch.

Grosser Frosch, beide Nn. ischiadici freigelegt. Vom Nerven aus in beiden Hinterextremitäten Muskelzuckung bei 43,9 Cm., auf directe Muskelreizung bei 20,5 Cm. Rollenabstand.

2 Uhr 50 Min. Nachmittags. Der rechte N. ischiadicus wird durchschnitten.

3 - 22 - Nachdem vorher constatirt war, dass die electrische Erregbarkeit noch in keiner Weise verändert war, werden dem Frosche 0,03 Monobromessigsäure in 10prozentiger Lösung subcutan injicirt.

3 Uhr 52 Min. Die Intoxicationserscheinungen sind deutlich zu Tage getreten.

7 - 55 - Abends. Die electrische Erregbarkeit in beiden Hinterextremitäten ist noch unverändert.

Am Morgen des nächsten Tages 8 Uhr 25 Min. erfolgte Muskelzuckung vom Nerven aus beiderseitig bei 33,8 Cm., auf directe Muskelreizung bei 17,5 Cm. Rollenabstand.

\* 2 Uhr 58 Min. Nachmittags war jedwede Erregbarkeit auch auf die stärksten Ströme in beiden Hinterextremitäten erloschen.

#### Wirkung auf das Centralnervensystem.

Dass eine Wirkung der hier in Betracht gezogenen Brompräparate auf das Rückenmark stattfinde, ging schon aus dem mehrfach bei den Froschversuchen erwähnten Vergiftungssymptome hervor, dass nach Einverleibung der Bromwasserstoffssäure sowohl wie der gebromten Essigsäuren die Empfänglichkeit auf tactilen (Berührung und Kneipen) und chemischen Reiz (Betupfung mit Säuren), wie dies

aus speciell hierfür angestellten Versuchen hervorging, auch nach Eliminirung des Willeneinflusses auf die Bewegung durch Trennung des Grosshirns vom Rückenmark mittelst eines zwischen Hinterhaupt und erstem Wirbel geführten Querschnittes vollständig erloschen war, zu einer Zeit, wo mechanische oder electrische Reizung der Nerven und der von ihnen innervirten Muskeln noch Zuckungen auslöste. Aus dem letzteren Umstände war unmittelbar zu entnehmen, dass der reflexlähmende Einfluss weder auf Affection der motorischen Nerven noch der von ihnen innervirten Muskeln zurückgeführt werden könnte.

Um jedoch dem Einwande zu begegnen, dass vielleicht aus einer Lähmung der sensiblen Nerven jener reflexlähmende Einfluss resultire, unterband ich in der bekannten Weise die Art. iliaca der einen Seite, trennte das Gehirn vom Rückenmark und hing nach der Türk'schen Methode die Thiere an den Oberkiefern an einem Stativ auf; tauchte alsdann ihre Hinterextremitäten in eine verdünnte Schwefelsäurelösung und bestimmte mit Hülfe eines Metronoms die Zeit, welche vom Eintauchen in die Säure bis zum reflectorischen Herausziehen aus derselben verging. Hierauf injicirte ich Monobromessigsäure etc. in den mittleren Dosen, wie sie in den früheren Versuchen in Anwendung gekommen waren, und fand dann constant, dass nach etwa 15 bis 20 Minuten sowohl die vergiftete wie die von der Giftzufuhr abgeschnittene Hinterextremität erst nach längerer Zeit und nach Verlauf von 30 Minuten überhaupt nicht mehr herausgezogen wurden. Es hatte sich demnach auch in der nicht vergifteten Extremität anfänglich Herabsetzung und später Lähmung der Reflexerregbarkeit gezeigt, und es musste aus der Gesamtheit dieser Erscheinungen geschlossen werden, dass das Erlöschen der Reflexthätigkeit centralen Ursprungs sei, und durch Herabsetzung der Erregbarkeit und schliessliche Lähmung der reflexvermittelnden Ganglien des Rückenmarks hervorgerufen werde.

Daraus aber, dass die Thiere lange Zeit ihren Bewegungstrieb behielten und verhältnissmässig erst spät Somnolenz, Anästhesie und Reactionslosigkeit der Conjugentiven eintrat, ging hervor, dass der Einfluss jener Präparate auf die Centren des Gehirns nicht zu den primären Wirkungen derselben gehörte.

Dass nach Einverleibung der Monobromessigsäure  $\left( \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Br} \\ | \\ \text{COOH} \end{array} \right)$

nicht die Glycolsäure  $\left( \begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{COOH} \end{array} \right)$ , welche durch die oxydirenden

Vorgänge im Organismus aus der Monobromessigsäure vielleicht entstanden sein konnte, jene Symptome hervorgerufen habe, davon hatte ich mich durch entsprechende Controlversuche mit der Glycolsäure überzeugt. Diese bewirkte selbst in grösseren Dosen durchaus keine Erscheinungen, welche mit den oben von der Monobromessigsäure geschilderten Aehnlichkeit hatten und darf im Allgemeinen als wenig different bezeichnet werden.

Wenn demnach den Ergebnissen der obigen Versuche gemäss eine Wirkung des Bromcomponenten in der Bromwasserstoffsäure wie in den gebromten Essigsäuren nicht bezweifelt werden konnte, so durfte es doch nicht unterlassen werden, die Wirkungsfähigkeit des Bromatoms auch in solchen chemischen Verbindungen zu untersuchen, wo dasselbe im Molekül fester gebunden ist, und zwar in den gebromten aromatischen Körpern.

Da es mir vor Allem darauf ankam, solche Körper zu den Thierversuchen zu benutzen, deren physikalische Eigenschaften eine Resorption in's Blut erwarten liessen, so wählte ich den einfach gebromten Benzol und das brombenzoësaure Natrium.

Das bromfreie Benzol sowohl wie die bromfreie Benzoësäure wirken erst in grösseren Dosen auf Kaninchen tödtlich und insofern mussten die gebromten analogen Körper recht geeignet sein, einen Aufschluss darüber zu geben, welchen Einfluss das substituirte Bromatom auszuüben im Stande sein würde.

Benzol bewirkt, wie wir durch die Untersuchungen von Snow, Nunneley und Simpson<sup>21)</sup> wissen und wie ich durch Controlversuche bestätigen konnte, Zittern, Muskelzucken und Convulsionen, wenn es bis zu 5,0 subcutan injicirt oder in den Magen gebracht wurde, erst bei noch grösserer Dosis starben Kaninchen unter Athemnoth und sehr heftigen Convulsionen.

Monobrombenzol<sup>22)</sup> tödtete in geringerer Dosis; Kaninchen

<sup>21)</sup> Cf. Husemann, Toxikologie S. 690.

<sup>22)</sup> Die Darstellung des Monobrombenzol's (Phenylbromid  $C_6H_5Br$ ) geschah nach Kekulé's Vorschrift (Organische Chemie von Dr. A ug. Kekulé. Erlangen 1866 Vol. II. S. 551) indem ein Gemenge von Brom und Benzol 8 bis 14 Tage bei zerstreutem Tageslichte stehen gelassen, dann freies Brom und unverändertes Benzol durch Destillation entfernt, hierauf mit Kalilauge geschüttelt

starben, wenn ihnen 2 Cem. = 2,5 Grm. rein oder mit destillirtem Wasser vermischt subcutan injicirt oder in den Magen gebracht wurden nach 24 Stunden und zeigten Taumeln und Schwerbeweglichkeit beim Gehen, während convulsivisches Zittern und Muskelzuckungen kaum angedeutet waren. Das Herz der Thiere befand sich bei der unmittelbar nach dem Tode gemachten Section meist in gelähmtem Zustande, wie bei Benzolvergiftung; in einzelnen Fällen aber war der linke Herzventrikel leer und contrahirt.

Die Monobrombenzoësäure<sup>23)</sup> war wegen ihrer vollständigen Unlöslichkeit in kaltem Wasser zu Experimenten an Thieren nicht geeignet; ich stellte daher das Natronsalz derselben dar und dieses zeigte sich wesentlich gleichartig in seiner Wirkung mit dem benzoësauren Natrium. Kaninchen bis zu 2 Kilo Körpergewicht starben asphyctisch, wenn ihnen monobrombenzoësaures Natrium, welches in Wasser sehr leicht löslich ist, zu 4,0 auf einmal oder zu je 2,0 in zwei aufeinander folgenden Tagen in den Magen gebracht oder auch subcutan injicirt wurde, indem sie Anfangs auffallend ruhig und sehr unsicher in ihren Bewegungen wurden; weiterhin aber auf einer Seite lagen und sich nicht mehr aufzurichten vermochten.

Dosen zu 1,0 wurden von Kaninchen, ohne deren Befinden zu stören, vertragen; auch zeigte sich, wenn täglich demselben Thiere die gleiche Dosis beigebracht wurde, in den ersten 7 bis 8 Tagen keine cumulative Wirkung; dann aber magerten die Thiere sehr bedeutend ab und gingen gewöhnlich nach der zehnten Application zu Grunde. In den Controlversuchen mit benzoësaurem Natrium habe ich vollständig dieselben Verhältnisse (auch die Abmagerung) constatiren können.

Es lag nahe diese offbare Verschiedenheit in der Wirkung des Bromcomponenten sich dadurch zu erklären, dass wie im Bromal-

und rectificirt wurde. Die ölige Flüssigkeit siedete bei 154° und gab mit salpetersaurem Silber keinen Niederschlag.

<sup>23)</sup> Brombenzoësäure ( $C_6H_4Br \cdot CO_2H$ ) wurde im Wesentlichen nach den Vorschriften von A. Reinicke dargestellt. 1 Mol. Benzoësäure mit 1 Mol. Brom (abgerundet 3 Gewichtsth. Benzoësäure mit 4 Th. Brom) wurden mit möglichst viel Wasser in zugeschmolzenem Rohre mehrere Tage auf 130° bis 160° C. erhitzt, Bromwasserstoff und Brom durch Destillation entfernt, die Säure getrocknet und destillirt. Bei 280° C. ging Brombenzoësäure über; ihr Schmelzpunkt lag bei 153° C.

hydrat<sup>24)</sup> auch in den gebromten Essigsäuren die Möglichkeit der Abspaltung von Brom oder Bromwasserstoffsäure gegeben ist. Sollte diese Annahme begründet sein, so musste nach Einverleibung derselben Körper, wo eine Bromwirkung sich entfaltete, freies Brom im Harn nachweisbar sein.

Da es nicht gelingt, geringe Quantitäten von Brom im Harn direct, d. h. ohne ihn abzudampfen und zu veraschen, mittelst  $\text{CS}_2$  und Chlorwasser, des sonst genauesten Reagens auf Brom, nachzuweisen, und es mir darauf ankam, das Vorhandensein von Brom, resp. Bromiden festzustellen, welche nicht erst dadurch freigeworden waren, dass die im Harn möglicherweise unzersetzt ausgeschiedenen gebromten Essigsäuren oder bromirten aromatischen Körper bei der Veraschung zersetzt wurden, wählte ich zum Bromnachweis die von Fresenius angegebene Methode der Bromsilberfällung. Zu diesem Behufe wurde der Harn mit Salpetersäure schwach angesäuert, bierauf mit Silbernitrat gefällt, filtrirt und gut ausgewaschen. Der Rückstand wurde alsdann getrocknet, mit kohlensaurem Natron verrieben und zusammengeschmolzen. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser ausgelaugt, filtrirt und dann die Reaction mit  $\text{CS}_2$  und Chlorwasser gemacht.

Wie ich mich durch Controlversuche überzeugt hatte, war es möglich in 50 Cem. Harn, welchem 0,01 Bromnatrium probeweise zugesetzt war, mittelst dieser Methode noch deutliche Bromreaction zu erhalten.

Zunächst untersuchte ich, ob bei der niedrigsten noch wirksamen Bromalhydratdosis der Nachweis freien Brom's im Harn gelingen würde.

Einem 1653 Grm. schweren Kaninchen wurden 3 Uhr 20 Min. Nachmittags 0,05 Bromalhydrat, in  $\frac{1}{2}$  Cem. destillirtem Wasser gelöst, subcutan am Rücken injicirt. Es zeigte darnach nicht allzu intensive aber deutliche Intoxicationserscheinungen. Das Thier wurde in einen zum Auffangen des Harns geeigneten Stall gebracht.

Am nächsten Tage, 1 Uhr Nachmittags, wurden die aufgesammelten 55 Cem. Harn auf freies Brom in der geschilderten Weise untersucht und es ergab sich deutliche Bromreaction. Auch am darauffolgenden Tage, im Harn der zweiten 24 Stunden also, war noch schwache Bromreaction nachzuweisen.

<sup>24)</sup> Dieses Archiv Bd. 50 S. 259.

Ebenso erhielt ich eine deutliche Bromreaction, als ich die in 24 Stunden aufgesammelte Harnmenge eines 1870 Grm. schweren Kaninchens, welches am vorhergehenden Tage 0,1 Monobromessigsäure subcutan injicirt erhalten hatte, in der gleichen Weise behandelte.

Bevor ich sie in Anwendung gezogen, hatte ich nicht unterlassen, sowohl die Bromalhydrat- wie die Monobromessigsäurelösung auf freies Brom zu untersuchen und hatte weder mit  $\text{CS}_2$  und Chlorwasser Bromreaction erhalten, noch hatten diese Lösungen mit salpetersaurem Silber einen Bromsilberniederschlag gegeben.

Freies Brom war auch im Harn derjenigen Thiere zu finden, denen monobromessigsaurer Natrium, Bibromessigsäure, Tribromessigsäure und deren Natronsalz einverleibt worden war; dagegen habe ich in dem Harn von Kaninchen, welchen Monobrombenzol zu 0,5 bis 5,0, oder monobrombenzoësaures Natrium allmählich bis zu 10,0 einverleibt worden war, freies Brom nicht nachweisen können.

Es fragte sich nun, in welcher Form diese beiden Körper im Harn wiederauftreten, da das Vorhandensein einer gebromten Verbindung in demselben nach Einverleibung sowohl von Monobrombenzol wie von monobrombenzoësaurem Natrium dadurch sichergestellt war, dass, nachdem der Harn verascht war, Brom in den Aschenbestandtheilen sich vorfand.

Für das Monobrombenzol war die Frage, ob es unverändert im Harn wiedererscheinen würde, oder nicht, von um so höherem Interesse, als in neuerer Zeit bekanntlich Hoppe-Seyler<sup>25)</sup> die Angabe von Schultzen und Naunyn<sup>26)</sup>, dass das Benzol zum Theil als Phenol im Harn wiedererscheine, als nicht hinreichend sicher erwiesen bezeichnet hat. Um hierüber also Klarheit zu gewinnen wurde der Harn eines Kaninchens gesammelt, welchem dreimal innerhalb 8 Tagen je 1,3 Monobrombenzol mit 30 Ccm. destillirtem Wasser vermischt in den Magen gebracht worden war. Der Harn roch sehr intensiv nach Bromphenol; er wurde destillirt, und im Destillat, welches, wie ich mich an einer Probe überzeugt hatte, kein freies Brom enthielt, befanden sich einzelne ölige Tropfen am Boden des Gefäßes. Durch Zusatz von Bromwasser entstand ein

<sup>25)</sup> Cf. Pflüger, Arch. f. Physiologie. Vol. V. S. 474.

<sup>26)</sup> Arch. f. Anat. u. Phys. 1867. S. 349.

Niederschlag von krystallinischer Structur. Nach 24 Stunden wurde filtrirt und der Rückstand mit Natriumamalgam einige Zeit digerirt, worauf ein deutlicher Phenolgeruch wahrzunehmen war. Um auch auf Phenol reagiren zu können, wurde abermals destillirt und das Destillat mit Ammoniak und Chlorkalk versetzt, worauf eine schwache aber deutliche bläuliche Färbung eintrat.

Dass es in Wirklichkeit Bromphenol war, ergab schon der demselben eigenthümliche Geruch; um jedoch jeden etwaigen Zweifel darüber zu beseitigen, wurde der Harn eines anderen Kaninchens, welchem eine etwas grössere Quantität Monobrombenzol beigebracht worden war, mit Weinsäure angesäuert und destillirt. Ein Theil des Destillats, in welchem sich zahlreiche ölige Tropfen am Boden befanden, wurde mit Bromwasser versetzt, und es entstand ein deutlicher Niederschlag von Tribromphenol; ein anderer Theil des Destillats, in welchem salpetersaures Silber keinen Niederschlag ergab, wurde, um Brom aus Bromphenol frei zu machen mit Natriumamalgam einige Tage digerirt<sup>27)</sup>). Hierauf wurde die vom Quecksilber abgegossene Flüssigkeit mit Salpetersäure angesäuert und salpetersaures Silber hinzugefügt; es entstand ein Niederschlag, der nach dem Filtriren getrocknet, mit kohlensaurem Natrium verrieben und zusammengeschmolzen wurde. Nach dem Erkalten wurde der Inhalt des Tiegels mit destillirtem Wasser aufgenommen, filtrirt und in dem Filtrate zeigte sich nach dem Zusatze von  $\text{CS}_2$  und Chlorwasser eine starke Bromreaction.

Die Bildung von Bromphenol aus Brombenzol im Organismus des Kaninchens war also ausser allem Zweifel.

In welcher Form die Monobrombenzoësäure im Harn wiedererscheint, wurde in folgender Weise eruiert. Der Harn eines Kaninchens, dem monobrombenzoësaures Natrium zu 1,0 täglich in 5 aufeinanderfolgenden Tagen beigebracht worden war, wurde zur Verhütung der Fäulniss in einer mässigen Quantität Alkohol aufgesammelt, abgedampft und zum Rückstande einige Tropfen Salzsäure hinzugefügt, worauf ein Niederschlag erfolgte. Nach 24 Stunden wurde filtrirt und der Niederschlag, nachdem er mit kohlensaurem Natrium neutralisirt war, zur vollständigen Reinigung mit Thierkohle heiss filtrirt. Durch Zusatz von etwas Salzsäure zum erkalteten Filtrat wurde die

<sup>27)</sup> Cf. Fresenius, Quant. chem. Analyse S. 617. §. 190.

in kaltem Wasser vollständig unlösliche Säure wieder ausgeschieden. Diese Operation wurde so lange wiederholt, bis die Säure fast vollkommen weiss erschien; ihr Schmelzpunkt lag, wenn sie vorher hinreichend getrocknet war, bei  $153^{\circ}$  C. entsprechend demjenigen der Monobrombenzoësäure.

Es musste daran gedacht werden, dass die Alcalescenz des Kaninchenharns es vielleicht bewirkt haben könnte, dass die Monobromhippursäure im Harn nicht als solche sondern als Brombenzoësäure auftrat. Es wurde deshalb ein Kaninchen einige Tage lang mit enthülltem Weizen gefüttert, bis der ausgeschiedene Harn schwachsaure Reaction zeigte, dann ihm eine neutral reagirende Lösung von monobrombenzoësaurem Natrium in gleicher Quantität wie dem vorigen beigebracht, der täglich in verdünntem Alkohol gesammelte Harn abgedampft und der Rückstand in derselben Weise wie der frühere behandelt; die ausgeschiedene Säure zeigte jedoch denselben Schmelzpunkt ( $153^{\circ}$  C.).

Zur Controle unterliess ich es nicht, den Harn eines Kaninchens, dem benzoësaures Natrium in gleicher Quantität einverleibt worden war, zur Darstellung von Hippursäure in der gleichen bekannten Weise zu behandeln und erhielt eine in Nadeln krystallisirende Säure, die bei  $185^{\circ}$  C. schmolz, also Hippursäure war.

Dies ging auch aus der Silberbestimmung des aus dieser Säure dargestellten Silbersalzes hervor: 0,2595 des Silbersalzes enthielten 0,098 Silber = 37,8 pCt., berechnet enthält dasselbe 37,7 pCt.; während 0,290 des Silbersalzes der aus dem Harn gewonnenen gebromten Säure 0,1023 Silber enthielten = 35,27 pCt., der Silbergehalt des monobromsauren Silbers ergiebt berechnet 35,06 pCt., während der Silbergehalt des monobromhippursauren Silbers 29,59 pCt. hätte betragen müssen. Die ausgeschiedene Säure war demnach Monobrombenzoësäure; es hatte also jene Umwandlung der Benzoësäure resp. des benzoësauren Natrium's im Organismus durch Aufnahme von Glycocoll in Hippursäure überzugehen, nach Einverleibung des monobrombenzoësauren Natrium's nicht stattgefunden.

Führen wir uns die Wirkung der Brompräparate noch einmal im Zusammenhange vor, so müssen wir Folgendes als Ergebniss unserer Versuche betrachten:

I. Der Bromcomponent zeigt eine prägnante Wirkung auf den thierischen Organismus nur in denjenigen chemischen Verbindungen, in welchen die Möglichkeit der Abspaltung freien Brom's oder Bromwasserstoffsaure von vornherein gegeben ist.

Solche Präparate bewirken

1. bei Kaltblütern

- a) eine Lähmung des Herzmuskels und des excito-motorischen Herznervenzentrums und setzen
- b) die Erregbarkeit der Rückenmarksganglien sowie der peripherischen Nerven und Muskeln herab;

2. bei Warmblütern rufen sie im Wesentlichen die gleichen Symptome wie bei den Kaltblütern hervor und führen den Tod derselben durch eine Lähmung des Herzens, und zwar vornehmlich des Herzmuskels, herbei.

II. In denjenigen Bromverbindungen, wo diese Möglichkeit der Abspaltung nicht gegeben ist, bewirkt das substituirte Bromatom eine Alteration der Vorgänge, welchen die analogen bromlosen Verbindungen im Organismus unterworfen sind und modifizirt, wie z. B. im Bromkalium und Monobrombenzol die Wirkung des anderen Componenten.

Die im Vorstehenden angeführten Versuche habe ich in dem chemischen Laboratorium des hiesigen pathologischen Instituts angestellt. Nachdem ich sie bereits in Angriff genommen, als Herr Prof. O. Liebreich dem Laboratorium noch vorstand, habe ich sie mit gütiger Erlaubniss des Herrn Dr. E. Salkowsky daselbst fortgeführt und sage den genannten Herrn für die Bereitwilligkeit, mit welcher sie mir die Mittel des Laboratoriums zur Verfügung gestellt haben, meinen aufrichtigsten Dank.

Berlin, im Juni 1873.