

## XVIII.

# Vergleichend - experimentelle Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Ergotin Bonjean und des Ergotin Wiggers.

Von Dr. H. Köhler, Docent zu Halle.

(Hierzu Taf. X.)

Die hohe therapeutische Bedeutung des Mutterkorns wurde zu zahlreichen Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen desselben seitens der Pharmakologen Veranlassung. Nichtsdestoweniger müssen wir aber eingestehen, dass nur die botanische Seite der Frage gelöst, die chemische Zusammensetzung des Mutterkorns dagegen und die Art seiner Wirkung auf den Organismus noch immer höchst unvollständig erforscht ist. Unzweifelhaft ging unsere Unkenntniß in der einen Richtung mit der Unsicherheit unseres Wissens in der anderen Hand in Hand und war nicht die mangelhafte Untersuchungsmethode, deren sich Robert <sup>1)</sup>, Tessier <sup>2)</sup>, Parola <sup>3)</sup>, Dietz <sup>4)</sup>, Frank <sup>5)</sup>, Oslere <sup>6)</sup>, Yonatt <sup>7)</sup>, Bonjean <sup>8)</sup>, Arnal <sup>9)</sup>, und Wright <sup>10)</sup> bedienten, an den von ihnen erlangten, vielfach sich widersprechenden Resultaten allein Schuld, sondern auch die variable Beschaffenheit der Drogue <sup>11)</sup> und die nicht gegebene Möglichkeit, den wirksamen Bestandtheil derselben zu isoliren. Aller-

<sup>1)</sup> Frank's Magazin I. 611.

<sup>2)</sup> Tessier, Revue médic. XLIII. 140.

<sup>3)</sup> bei Wibmer: Wirkungen der Arzneim. u. Gifte. S. 85.

<sup>4)</sup> Dietz, Philadelph. Journ. of med. and phys. Sc. XI. p. 106.

<sup>5)</sup> Magazine für physiologische und klin. Arzneimittellehre. II. S. 507.

<sup>6)</sup> Oslere, Edinburgh med. and surg. J. 1842 January. p. 73.

<sup>7)</sup> bei Pereira: Elements of m. m. Edit. 1840. II. p. 601.

<sup>8)</sup> Traité théorique et prat. de l'Ergot de Seigle. Paris 1845.

<sup>9)</sup> Canstatt's Jahreshr. für 1848.

<sup>10)</sup> Frank's Magazin III. S. 527.

<sup>11)</sup> Kluge, ebenda I. S. 130.

*Hund.*

1.

*b*

*E.I.*

BD. 194.

BD. 176.

*Kaninchen.*

2.

*b'*

*E.I.*

BD. 124.

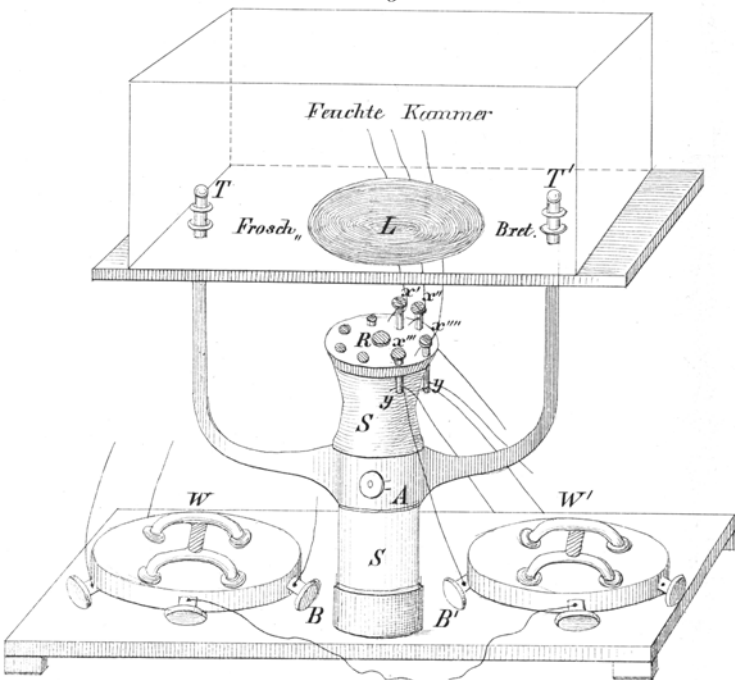
*Kaninchen.*

3.

BD. 144.

4.

*Fig.*



dings hatte Wiggers (1832)<sup>1)</sup> sein Ergotin, welchem er die toxischen Wirkungen des Mutterkorns vindicirte, darstellen gelehrt, und Bonjean ebenfalls ein Ergotin (*Extractum haemostaticum*) präparirt; doch ergiebt sich beim ersten Blick auf diese „Ergotin“ betitelten Substanzen, dass beide nichts weniger als rein dargestellte chemische Verbindungen (etwa dem Chinin, Morphin, etc. entsprechend?) sind, sondern Mischungen, von denen die eine alle in Wasser unlöslichen, in Alkohol dagegen löslichen (Ergotin; Wiggers), die andere dagegen alle in Wasser löslichen und in Alkohol unlöslichen Bestandtheile des Mutterkorns in sich begreift; (Ergotin Bonjean). Von beiden chemisch differenten, „Ergotin“ zubenannten Extracten liess sich a priori gewiss nicht voraussetzen, dass sie die nehmlichen physiologischen Wirkungen äussern würden; und in der That hat Bonjean behauptet, dass er das Ergotin von Wiggers durchaus unwirksam befunden habe. Die meisten Experimentatoren bedienten sich des wässerigen Auszuges und auch Wenzell<sup>2)</sup> beschrieb seine beiden an Ergotsäure gebundenen Alkaloide Ergotin und Echolin als im wässerigen Auszuge des Mutterkorns enthalten. Auch mit Entdeckung dieser Alkaloide war jedoch die Frage über die chemische Zusammensetzung der wirk-samen Bestandtheile des Mutterkorns nichts weniger, als erledigt, weil Wenzell's Angaben, wiewohl von Ganser<sup>3)</sup> bestätigt, von Manassewitsch<sup>4)</sup> und Haudelin<sup>5)</sup> rundweg bestritten wurden.

Wir befinden uns sonach auf dem alten Flecke und wissen mit Bestimmtheit nur, dass das Ergotin Wiggers der Summe aller in Wasser unlöslichen, das Ergotin Bonjean dagegen der Summe aller in Wasser löslichen Bestandtheile des Mutterkorns entspricht. Eine vergleichende Untersuchung über die Wirkungen beider Extracte anzustellen ist bisher Niemand eingefallen; gleichwohl konnte nur auf diesem Wege festgestellt werden, ob die physiologischen Wirkungen dieser Mischungen identisch sind und, wenn nicht, welche von beiden die in die Augen fallendsten Wirkungen der Droge repräsentirt, bez. ob vielleicht gewisse Wirkungen des Mutterkorns

<sup>1)</sup> Inquisitio in *Secale cornutum*. Gotting. 1836. Comm. r. p. ornat.

<sup>2)</sup> Wittstein's Vierteljahrsschr. f. Pharmacie. XIV. 1864.

<sup>3)</sup> Archiv der Pharmac. 144. 3. 1870.

<sup>4)</sup> bei Haudelin, Diss. S. 11.

<sup>5)</sup> Ein Beitrag zur Kenntniss des Mutterkorns. Diss. Dorpat 1872.

an die Gegenwart der im wässerigen Extract enthaltenen Substanzen gebunden sind, während andere dem Vorhandensein der in den alkoholischen Auszug übergehenden ihre Entstehung verdanken. Von diesen Erwägungen geleitet schritt ich zur vergleichenden Prüfung der Wirkungen beider Arten „Ergotin“ auf Herzbewegung, Blutdruck, Temperatur, Respiration, Functionen des Nervensystems und der Muskeln. Die wehenerregende Wirkung zog ich nur indirect in den Kreis meiner Betrachtungen. Die Aenderungen, welche Blut und Secrete unter dem Einfluss des einen oder anderen in den Organismus gelangten Ergotin erfahren, zu studiren, scheint mir, so lange als wir die in diesen Extracten enthaltenen wirksamen Substanzen ihren Eigenschaften, wie ihrer chemischen Zusammensetzung nach nicht kennen, nicht an der Zeit zu sein. Ueber etwaige Aenderungen in den Functionen der Verdauungsorgane zu berichten, werde ich, da die Ergotinlösungen den Versuchsthieren direct in die V. jugularis injicirt wurden, keine Gelegenheit finden. Das Studium der durch Secalebestandtheile geübten örtlichen Wirkungen stand, da dieselben therapeutisch nicht verwehrt werden, bei mir in zweiter Linie. Als Versuchsthier dienten Frösche, Kaninchen und Hunde. Das Ergotin Wiggers habe ich von Hrn. Trommsdorf bezogen, während ich das Ergotin Bonjean der Güte des Hrn. Merck in Darmstadt verdanke. Bei einem Theil dieser Untersuchungen (Herzwirkung des Ergotin Bonjean) hat sich Hr. Dr. Eberty aus Berlin betheiligt und einige der von ihm und mir gemeinsam gesammelten Erfahrungen in seiner 1873 erschienenen Inaugural-Dissertation veröffentlicht. Diese Experimente werde ich durch den Zusatz Eberty neben der Versuchsnummer kenntlich machen. Die Versuche über das Ergotin Wiggers, die vergleichenden Prüfungen des Verhaltens der peripheren Nerven und die myographischen Untersuchungen wurden von mir allein ausgeführt, und kann ich es nicht unterlassen, Hrn. Dr. Bernheim hierselbst, welcher die Güte hatte, mir vielfach zu assistiren, an dieser Stelle meinen besten Dank zu sagen.

Bei der Wiedergabe der von mir erlangten Resultate werde ich die oben angegebene Reihenfolge der Wirkungen genannter „Ergotin“ getaufter Extracte 1) auf die Herzbewegung; 2) auf den Blutdruck; 3) auf die Körperwärme; 4) auf die Respiration; 5) auf die Functionen des Nervensystems und 6) auf die Muskeln beibehalten.

# 1. Versuche über die Herzbewegung

## a) mit Ergotin Bonjean.

Zu den einschläglichen Versuchen wurden kräftige Sommerfrösche verwendet. Die Injection des Ergotin geschah durch eine oben stumpfe in die äussere Bauchvene des gefensterten Frosches eingebundene Canüle.

### Versuch I (Eberty).

- 9 Uhr 30 Min. 36 Herzschläge.  
 9 - 40 - Injection von 0,1; danach sank die Zahl der Pulsschläge von 36 auf 6 in der Minute.  
 9 - 50 - Zweite Injection von 0,1: sofortiger Herzstillstand in Diastole; durch Kneipen, Stechen, chemische Reize und den inducirten Strom sind keine Herzcontractionen auszulösen. Die willkürlichen Muskeln sind durch electriche Ströme erregbar; die Reflexthätigkeit ist erloschen.

Die Controlversuche lasse ich fort. Die Obductionen ergaben stets eine auffallend dunkle Färbung der inneren Organe zufolge vermehrter Venosität des Blutes. Da verhältnissmässig grosse Mengen Flüssigkeit direct in die Blutbahn eingeführt worden waren, so lag der Einwand nahe, dass der Herzstillstand vielleicht durch eine Blutüberfüllung des genannten Gefässsystems, welche die Leistungsfähigkeit des Herzens übercompensire, hervorgerufen sei. Injectionen von genau derselben Menge 1 pCt. Chlornatriumlösung, nach welchem das Froschherz sich unabänderlich 36—42 Mal contrahirte, liessen indess diesen Einwand hinfällig erscheinen.

Obwohl eine erhebliche Herabsetzung der Pulsfrequenz von zahlreichen Beobachtern an Menschen und Thieren, welchen Ergotin einverleibt worden war, constatirt worden ist, so war doch dieser nach Injection grosser Ergotinmengen bei Fröschen auftretende diastolische Herzstillstand um so merkwürdiger, als das mechanisch, chemisch oder electricch gereizte Herz auch nicht eine einzige Contraction wahrnehmen liess. Beim Muscarinherzen löst jeder direct auf das Froschherz geübte Reiz eine Zusammenziehung aus, und gleichwohl konnte deren augenblicklich nach der Injection erfolgende Herzstillstand in Diastole nicht recht wohl anders, als auf eine Reizung der Hemmungsmechanismen bezogen werden. Die endgültige Entscheidung dieser Frage war in folgenden Experimenten gegeben:

## Versuch IV (Eberty).

Grosser Frosch; Vorbereitung wie bei I; das Herz macht 36 Contractionen.

- 11 Uhr 15 Min. wird das Thier decapitirt und Hals- und Rückenmark durch einen glühenden Draht sorgfältig zerstört; darauf 56 Pulsationen;  
 11 - 21 - wird 0,1 Ergotin durch die in die Bauchvene eingebundene Canüle in der Richtung nach dem Herzen zu injicirt und sofort  
 11 - 22 - erfolgt der diastolische Herzstillstand ganz so als wie beim intacten Thiere.

## (Control-) Versuch V (Verf.).

Vorbereitung eines sehr grossen Frosches wie bei IV; vor der Halsmarkzerstörung contrahirt sich das Herz 42 Mal in der Minute.

- 12 Uhr 10 Min.: Decapitation und Markzerstörung; danach 60 Herzschläge.  
 12 - 15 - Injection von 0,1 Ergotin durch die Canüle in der Bauchvene. Die Zahl der Herzcontractionen sinkt sofort auf die Hälfte der ursprünglichen Zahl (22 p. Min.) und ist  
 12 - 25 - auf 6 Contractionen p. Min. gesunken.  
 12 - 30 - erfolgt ebenfalls Herzstillstand in Diastole.

Da der mehrerwähnte diastolische Herzstillstand nach Einverleibung von Ergotin auch bei Ausschliessung des Vaguscentrum im Hirn und der Medulla oblongata zu Stande kommt, so kann er seinen Ursprung auch nicht der Reizung der genannten Hirnabschnitte durch das Ergotin verdanken und lag die weitere Frage nahe, ob die Vagusendigungen im Herzen den Angriffspunkt für die Ergotinwirkung bilden. Nachstehende Versuche dürften diese Frage endgültig entschieden haben.

## Versuch VI (Eberty).

Einem grossen mit Canüle versehenen gefensterten Frosche wurden zwei feine Elektroden spitzen in die Medulla oblongata eingestochen und die Leitungsdrähte mit Dubois'schem Schlüssel und Schlitten verbunden. Durch Einleitung eines Inductionsstromes bei 100 Rollenabstand, welche Herzstillstand in Diastole zur Folge hatte, konnten wir uns von der Erregbarkeit und Hemmungswirkung des Vagus überzeugen.

- 11 Uhr 53 Min. zeigte das freigelegte Herz 40 Contractionen p. Min.  
 11 - 55 - Injection von 0,5 Grm. einer Atropinlösung (0,05 in 100 Aq.) in die Bauchvene;  
 11 - 56 - Vagusreizung bei 100 Rollenabstand bringt das Herz nicht mehr zum Stillstand; nach wie vor 40 Pulsationen.  
 11 - 58 - Aermalige Injection, jedoch nur von  $\frac{1}{4}$  Spritze Atropinlösung; durch wiederholte electriche Reizung des Vagus, welches auf die Schlagzahl und Schlagfolge des Herzens ohne Einfluss ist, kann

man sich davon überzeugen, dass die dauernde Paralysisirung des Herzvagus durch Atropin erreicht ist.

- 12 Uhr 1 Min. Injection von 0,2 Grm. der Ergotinlösung in Absätzen ausgeführt. Es tritt kein diastolischer Stillstand ein und auch nach der Reizung der Medulla oblong. schlägt das Herz 40 Mal in der Minute.
- 12 - 15 - Die Zahl der Herzschläge beträgt 30 p. Min.

Die Controlversuche lasse ich fort. Umgekehrt wurde zuerst Ergotin (0,1) eingespritzt und später Atropin; das Resultat war folgendes:

#### Versuch VIII (Eberty).

Vorbereitung des Frosches wie bei VI; das freigelegte Herz zeigte

- 12 Uhr 20 Min. nur 30 Contractionen in 1 Minute.
- 12 - 25 - Injection von 0,1 Ergotin durch die Canüle in der Bauchvene; die Ergotinwirkung machte sich sofort geltend, indem die Pulszahl auf 12 p. Min. absank.
- 12 - 27 - noch immer 12 Pulsationen.
- 12 - 32 - Injection einer Viertelspritze Atropinlösung (die Zahl der Herzcontractionen nimmt rasch zu: 26 p. Min. und ist
- 12 - 35 - wieder die bei Beginn des Versuches constatirte: 30.

Auch dieser Versuch wurde von Hrn. Eberty und mir mehrfach wiederholt. Aus dem bisher Mitgetheilten folgt,

- 1) dass Ergotin Bonjean eine hochgradige Reizung der Vagusendigungen im Herzen bedingt, welche sich beim Frosch bis zum Eintritt von diastolischem Herzstillstande steigern kann;
- 2) dass die reizende Wirkung des Ergotin auf die Hemmungsmechanismen nicht zur Geltung kommt, wenn diese zuvor durch Atropin gelähmt wurden; und
- 3) dass dagegen die paralyisirende Wirkung des Atropin auf die genannten Mechanismen die reizende des Ergotin zu übercompensiren vermag.

Warmblütige Thiere (Kaninchen und Hunde) anlangend, so beweisen die beigelegten Kymographioncurven-Abschnitte, dass auch bei ihnen nach Ergotinbeibringung Pulsverlangsamung eintritt (Curve I bei b; II bei b'). Auch hier werden wir die Ursache dieser Retardation der Herzbewegungen durch das Ergotin auf die Hemmungsmechanismen geübten Reiz zu suchen berechtigt sein.

Von dieser Wirkung auf die Hemmungscentren des Herzens abgesehen übt Ergotin aber auch auf die Herzmusculatur einen

paralysirenden Einfluss. Nach Beibringung zu Einleitung des diastolischen Herzstillstandes ausreichender, grösserer Ergotindosen, wurde die Herzmusculatur für electriche Reize unerregbar ange-  
troffen und dieselbe Beobachtung findet sich in zahlreichen Berichten  
älterer Autoren über Vergiftungsversuche mit *Secaleinfusum* an  
Thieren verzeichnet. Ein weiterer Beweis dafür, dass Ergotin den  
Herzmuskel afficirt und schliesslich lähmt ist in der Entstehung  
arrhythmischer Kymographioncurven gegeben (Curve III).  
Dass die Arrhythmie einer vorübergehenden Paralysirung der muscu-  
lomotorischen Ganglien (cardiotonischen: Aubert) ihre Entstehung  
verdankt und bei Substanzen, welche, wie Calabar, den Herzmuskel  
bis zum Tode intact lassen, nicht auftritt, habe ich an einem anderen  
Orte nachgewiesen <sup>1)</sup>).

#### b) Versuche mit Ergotin Wiggers.

##### Versuch XVIII.

Einem kräftigen gefensterten und mit Canüle in der angegebenen Weise ver-  
sehenen Frosche, welcher 56 Herzpulsationen zeigte, wurde

10 Uhr 24 Min. allmählich eine Spritze voll der Lösung von Ergotin Wiggers in  
38 pCt. Spiritus in die Bauchvene injicirt; es trat weder Herzstill-  
stand, noch irgend eine Aenderung der Zahl oder Schlagfolge der  
Herzcontractionen ein.

10 - 35 - abermals Injection einer Spritze Ergotinlösung <sup>2)</sup>. Zahl der Herz-  
schläge nach wie vor 56. Auffallend an dem Frosche war seine  
Unbeweglichkeit; losgebunden und auf den Rücken gelegt, blieb er  
steif und starr wie ein Brett liegen; der freigelegte Wadenmuskel  
contrahirte sich bei Einleitung sehr schwacher Inductionsströme.  
Eine Aenderung des Verhaltens der Pupille war nicht wahrzu-  
nehmen. Das freigelegte Herz verhielt sich genau wie jedes nor-  
male Froschherz. Bis gegen Abend wurde das Thier in der feuchten  
Kammer aufbewahrt; die Zahl der Herzschläge blieb unverändert.

##### Versuch XIX.

Vorbereitung des Frosches wie bei XVIII; auch hier betreffs des Herzens, bez.  
Herzstillstandes oder Verlangsamung der Herzschläge dasselbe negative Resultat; die  
Schlagzahl war vor wie nach der Injection des Ergotin Wiggers 60.

Auf das analoge Verhalten bei Warmblütern werde ich ge-  
legentlich der Betrachtung der Blutdruckverhältnisse nach Ergotinbei-  
bringung zurückzukommen Gelegenheit finden.

<sup>1)</sup> Archiv f. experim. Pathologie und Pharmacologie. I. 1873.

<sup>2)</sup> Diese Lösung enthielt auf 1 Ccm. Alkohol von 30 pCt. 0,01 Grm. Ergotin W.



Die im Vorstehenden wiedergegebenen Versuche, welche aus einer grösseren Zahl ausgewählt sind, berechtigen zu der für die Therapeutik nicht unwichtigen Annahme, dass diejenigen Bestandtheile, denen *Secale cornutum* seine pulsverlangsamende und auf den Herzmuskel influencirende Wirkung verdankt, in Wasser löslich sind und in das Ergotin Bonjean (nicht aber in das Ergotin Wiggers) übergehen.

## 2) Versuche über das Verhalten der Arteriolen und den Blutdruck.

### a) mit Ergotin Bonjean.

Schon Brown-Séguard und nach ihm Holmes, Briese-mann (Diss. Rostock 1869), Patrick Nicol und Isaac Mis-sop<sup>1)</sup> und in neuester Zeit Wernich haben Contractionen der Capillaren, der Froschschwimmhaut, der Froschzunge, der Retina, des Hirns und Rückenmarks nach Einverleibung von Ergotin wahrgenommen, und nach Wernich erscheint es plausibel, dass die Uterincontractionen beim Gebrauch von *Secale cornutum* einem anämischen Reize des oberhalb des 5. Rückenwirbels belegenen Rückenmarksabschnittes ihre Entstehung verdanken. Versuche, welche Herr Eberty an der Schwimnhaut curarisirter Frösche, denen Ergotin Bonjean in den Lymphsack am Rücken injicirt wurde, anstellte, bestätigten die Richtigkeit dieser Angaben auf's Neue und wiesen zugleich nach, dass den in den wässrigen Auszug des Mutterkorns übergehenden Bestandtheilen des letzteren diese gefässverengende Kraft innewohnt. Die Details dieser Versuche glaube ich aus den eben angedeuteten Gründen übergehen zu dürfen.

Von Wichtigkeit wird diese Contraction der Arteriolen nach Ergotinbeibringung dadurch, dass sie das unter gleichen Bedingungen kymographisch nachweisbare Ansteigen des Blutdrucks und Höherwerden der Pulswelle erklärt. An Fröschen lässt sich die Zunahme des arteriellen Seitendruckes mit Hülfe eines kleinen, von Herrn Balzer in Leipzig gefertigten Froschkymographion sehr schön demonstrieren, wie nachfolgender Versuch beweist.

<sup>1)</sup> Brit. and foreign med.-chir. Review. L. p. 200 (No. 99). July 1872.

## Versuch IX (Eberty).

Einem sehr grossen gefensterten Frosche wurde der Herzbeutel, ohne das denselben durchsetzende Gefäss zu verletzen, eröffnet und beide Aorten freigelegt. Nach Abschnürung des aus dem Herzen seinen Ursprung nehmenden centralen Theiles derselben wurde die eine Aorta incidirt und die feine zum Schreibmanometer gehörige, mit Natronlösung gefüllte Canüle eingebunden, das andere Ende der Canüle durch Kautschukverschluss mit dem Manometer in Communication gesetzt und schliesslich, nachdem der Frosch in der erforderlichen Stellung fixirt worden war, die Ligatur am Bulbus aortae gelockert. Sofort stieg das Quecksilber im Froschmanometer, schwankte auf und ab und war

- 5 Uhr 55 Min. der mittlere Blutdruck des Versuchsfrosches auf 46 Mm. Hg zu bestimmen;  
 6 - - - wurde 1 Spritze Ergotinlösung subcutan injicirt; sofort stieg der Blutdruck um 10 Mm. Hg an: auf 56. Später fiel derselbe ganz allmählich auf die ursprüngliche Höhe. Da der sehr sorgfältig präparirte Frosch gar kein Blut verloren hatte, so konnte die Beobachtung ohne Verstopfung der Canüle sehr lange fortgesetzt werden. Um  
 6 - 20 - war der Blutdruck wieder auf 46 Mm. Hg gesunken;  
 6 - 24 - wurde nochmals 0,1 Ergotin (1 Spritze) subcutan injicirt und ein nochmaliges Wiederansteigen des Blutdrucks um 6 Mm. Hg erzielt. Wir kommen auf diesen Versuch nochmals zurück.

## Versuch XX (Vrf.).

beweist, dass Injection von Ergotin Bonjean auch im venösen System Blutdrucksteigerung nach sich zieht. Die Vorbereitung war wie bei dem vorigen Versuche; nur wurde die Vena cava mit der Canüle des Schreibmanometer verbunden, die Klemmen geöffnet und der mittlere venöse Druck beim Frosch zu 4 Mm. Hg bestimmt. Nachdem diese Vorbereitungen beendet waren, wurden allmählich 0,2 Grm. Ergotin subcutan injicirt. Demzufolge stieg der Blutdruck in der V. cava um 3 Mm. Hg.

Die Controlversuche lasse ich fort. Das Verhalten des Blutdrucks bei Warmblütern ist dem bei Fröschen beobachteten durchaus conform; auch bei Kaninchen und Hunden tritt, wie wir übereinstimmend mit Klebs und im Widerspruch mit Haudelin (a. a. O. S. 31) wiederholt beobachteten, nach der Ergotineinspritzung stets Blutdrucksteigerung ein (allerdings zuweilen nach vorweggegangenem temporären Absinken derselben). Unter den gesammelten Versuchsprotokollen wähle ich folgendes aus:

## Versuch XII (Eberty).

Kaninchen von 1670 Grm.

- 4 Uhr 54 Min. wurde an dem Versuchsthiere, dessen Carotis mit dem Manometer des Kymographion verbunden, die V. jugularis mit einer Injections-

- canüle versehen und der eine N. vagus freipräparirt war, beobachtet: Temp. 38,0°; P. 230; R. 72; Blutdruck 130 Mm. Hg.
- 5 Uhr — Min. wurde 0,1 Ergotin in die Vena jugularis injicirt: T. 37,6°; P. 234; R. 66; Blutdruck 150 Mm. Hg im Mittel. Letzterer war um
- 5 - 3 - bereits wieder auf 130 Mm. Hg gefallen; es wurde eine zweite Spritze Ergotinlösung injicirt, worauf der Blutdruck wieder auf 150 im Mittel anstieg T. 37° (im Anus); Respir. 44; P. 204.
- 5 - 6 - Reizung des Stumpfes des einen durchschnittenen N. vagus bei 110 Rollenabstand (1 Daniel); Abfall des Blutdrucks von 140 auf 80; T. 36,8°; P. 222; R. 60.
- 5 - 8 - es wurde zum dritten Male 0,1 Ergotin in die Vene injicirt; danach T. 36,3°; P. 192; R. 54, und Wiederansteigen des zuvor auf 120 gefallenen Blutdrucks auf 140 Mm. Hg;
- 5 - 10 - Bei Reizung des Vagusstumpfes durch den Inductionsstrom fiel der Blutdruck von 140 auf 100, um sofort nach Unterbrechung des Stromes wieder anzusteigen.
- 5 - 20 - T. 36,2°; P. 216; R. 54; Blutdruck 138 Mm. Hg.
- 5 - 25 - Injection der vierten Spritze; hiernach fiel der Blutdruck momentan von 138 auf 110 Mm. Hg, um auf 154 anzusteigen und bei der
- 5 - 30 - bewirkten Vagusreizung auf 80 zu fallen. Nach Unterbrechung des Stromes stieg der Blutdruck weit über den Stand vor der Reizung, beinahe bis 200 Mm. Hg an;
- 5 - 32 - wurde das fünfte Mal 0,1 Ergotin injicirt; der Blutdruck fiel von 130 erst auf 114, um auf 144 anzusteigen; T. 36,0°; R. 60; Vagusreizung hatte wieder Absinken des Drucks von 120 auf 80 zur Folge.
- 5 - 35 - Injection des sechsten 0,1 Ergotin; der auf 104 gefallene Blutdruck stieg wieder auf 120; der Herzvagus erwies sich nach wie vor als erregbar.
- 5 - 40 - Injection des siebenten 0,1 Grm. Ergotin; Temp. 35,8° C. Der nach der Vagusreizung fallende Blutdruck stieg wieder auf 180 Mm. Hg an; jedoch nur auf kurze Zeit;
- 5 - 48 - wurde die achte Injection von 0,1 Ergotin bewerkstelligt, der Blutdruck fiel erst von 120 auf 112, um auf 130 anzusteigen; Vagusreiz wirkte nach wie vor.

Die beigegebenen Curvenabschnitte zeigen das Ansteigen des Blutdruckes bei EJ sehr deutlich. Zuweilen und in dem mitgetheilten Versuche besonders regelmässig, ging diesem Ansteigen des Blutdruckes nach Ergotininjection ein temporäres Absinken voran. Holmes<sup>1)</sup> hat nachgewiesen, dass dieses Absinken auf vorüber-

<sup>1)</sup> Archives de physiol. normale et pathologique p. p. Brown-Séquard, Charcot Vulpian III No. 3: Mai-Juin 1870.

gehende Contraction der Lungengefässe, welcher zufolge kein oder zu wenig Blut aus dem rechten ins linke Herz gelangen und die Quecksilbersäule des mit der Carotis des Versuchstieres verbundenen Manometers fallen muss, zurückzuführen ist. Diesem Absinken des Blutdrucks folgt aber stets Ansteigen desselben und nur wenn sehr grosse Dosen Ergotin auf einmal injicirt werden, z. B. 0,3 Grm. und mehr, tritt stetiges Sinken des arteriellen Drucks und Tod unter Herzparalyse ein. Versuchsprotokolle, welche zum Beleg hierfür dienen, lasse ich, da sie sonst kein Interesse darbieten, fort.

Ausser der Zunahme des Blutdrucks ist aber, namentlich in von Hunden gewonnenen Kymographioncurven, die Zunahme der Höhe der Pulswelle unverkennbar (man vergl. Curve I bei b). Diese Zunahme des Blutdrucks und der Höhe der Pulswelle bei Abnahme der Frequenz der Herzpulsationen charakterisirt die nach Injection von Ergotin Bonjean zu gewinnenden Kymographioncurven. Bei Kaninchen sah ich auch arhythmische Curven, von denen oben bereits die Rede war, entstehen.

Fragen wir nun nach der Ursache der Blutdrucksteigerung nach Einverleibung des Ergotin Bonjean, so haben Klebs u. A. dieselbe auf die durch das genannte Mittel bewirkte Contraction der Arteriolen zurückgeführt und eine Reizung des peripheren vasomotorischen Nerven (resp. Wirkung auf die Gefässmuskeln) seitens des mit dem Blute circulirenden Ergotin statuirt. Abgesehen nun von der Möglichkeit, dass lediglich eine gesteigerte Herzarbeit diese Blutdrucksteigerung verurachen könnte, ist auch noch die dritte Möglichkeit, dass dieselbe centralen Ursprungs, d. h. durch Reizung des Gefässnervencentrum in der Medulla oblongata hervorgerufen ist, vorhanden.

Versuche an Fröschen, welche die letztere Möglichkeit zur Gewissheit erhoben, wurden in folgender Weise angestellt. Gehen wir nochmals auf

#### Versuch IX (Eberty).

zurück, so hatten wir um

6 Uhr 24 Min. den Blutdruck beim Frosch nach Injection von Ergotin Bonjean zu 52 Mm. Hg bestimmt.

6 - 28 - wurde der Frosch decapitirt und das Halsmark sorgfältig mit einem glühenden Draht zerstört. Hierauf fiel der Blutdruck auf 30 Mm. Hg. Als nun

6 Uhr 30 Min. nochmals 0,2 Grm. Ergotin subcutan injicirt wurden, blieb das Wiederanstiegen des Blutdrucks, welches, falls das Ergotin auf die peripheren vasomotorischen Nerven wirkte, hätte eintreten müssen, aus.

Die Thatsache, dass die Blutdrucksteigerung nach der Ergotisirung centralen Ursprungs und von Reizung des peripheren vasomotorischen Nervens sowohl, als von Steigerung der Leistungen der Herzarbeit unabhängig ist, erhellt auch aus den beiden folgenden Versuchen.

#### Versuch XIII (Eberty).

Vorbereitung des Versuchsfrosches wie bei IX.

- 10 Uhr 15 Min. Blutdruck ist 40 Mm. Hg; der Frosch wird decapitirt und verlängertes Mark etc. mittelst des weissglühenden Drahtes zerstört. Der Blutdruck sinkt unter Schwankungen auf 18 Mm. Hg;  
 10 - 30 - wurden allmählich 0,2 Grm. Ergotin (2 Spritzen) injicirt; der Blutdruck stieg nicht mehr an, sondern sank stetig und war  
 10 - 56 - gleich 8 Mm. Hg und  
 11 - — - gleich 6 Mm. Hg.

Die auf einmal gereichte Dosis Ergotin war ausreichend gewesen das Herz zu lähmen.

#### Versuch XIV.

- 11 Uhr 21 Min. wurde der arterielle Seitendruck bei einem sehr grossen Frosche zu 42 Mm. Hg bestimmt;  
 11 - 25 - wurde der Frosch decapitirt; beim ersten Scheerenschnitt stieg der Blutdruck sehr bedeutend und trat, da der Vagusursprung gereizt worden sein musste, temporärer Herzstillstand ein. Nach einiger Zeit jedoch pulsirte das Herz wieder und der Blutdruck betrug nach der Halsmarkzerstörung 30 Mm. Hg;  
 11 - 40 - wurde 0,1 Ergotin subcutan injicirt; der Blutdruck stieg danach nicht nur nicht, sondern sank sogar erst auf 24 Mm. Hg und  
 11 - 50 - nach einer nochmaligen Injection von 0,1 Ergotin auf 16 Mm. Hg.

Hiermit ist bewiesen, dass die durch Injection von Ergotin Bonjean beim Frosch bewirkte Blutdrucksteigerung centralen Ursprungs, d. h. durch Reizung des Gefässnervencentrum in der Medulla oblongata hervorgerufen ist.

Nach den von Bernheim und Bernstein im hiesigen physiologischen Institut jüngst vorgenommenen<sup>1)</sup> Versuchen paralysirt Amylnitrit nicht, wie Lauder Brunton behauptete, die periphe-

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv VII. 253. 1873.

ren vasomotorischen Nerven, sondern wirkt lähmend auf das Gefäßnervencentrum ein. *Secale cornutum* (bez. Ergotin Bonjean), welches genanntes Centrum reizt und Amylnitrit, welches dasselbe lähmt, wären sonach in dieser Richtung Antagonisten, und liesse sich, falls sich Warmblüter den Fröschen analog verhielten, annehmen, dass Ergotin die durch Amylnitrit erweiterten Arteriolen verengen und den tief gesunkenen Blutdruck in die Höhe treiben würde. Versuche an Kaninchen haben diese Voraussetzung tatsächlich bestätigt. Wir wählen folgendes Beispiel:

#### Versuch XV (Eberty).

Kaninchen von 806 Grm. Tracheotomie. Künstliche Respiration. Manometercanüle in die Carotis, Injectionsanüle in die V. jugularis eingebunden. Beide Vagi präparirt und später durchschnitten, N. saphenus dexter präparirt und angeschlungen. 6 Uhr 8 Min. Blutdruck 120 Mm. Hg.

- 6 - 9 - Injection von 0,25 Ergotin Bonjean; der Blutdruck steigt auf 140.
- 6 - 10 - war der Blutdruck bereits wieder 120. Nach der Vagusdurchschneidung und bei Unterbrechung der künstlichen Respiration 20 Athemzüge.
- 6 - 20 - Es wurden nochmals 0,15 Ergotin injicirt; der Blutdruck stieg auf 130 und
- 6 - 21 - nachdem allmählich noch 0,5 Ergotin injicirt worden waren, auf 144, dann auf 164 Mm. Hg;
- 6 - 24 - schwankte der Blutdruck zwischen 124 und 120 Mm. Hg;
- 6 - 26 - nach Inhalation von 2 Tropfen Amylnitrit sank der Blutdruck unter 60;
- 6 - 27 - betrug der Blutdruck sogar nur 48 Mm. Hg.
- 6 - 28 - Nach allmählicher Injection von nochmals 0,5 Ergotin schwankte der Blutdruck wieder zwischen 110 und 100. Reizung des N. saphenus durch Inductionsströme hatte weiteres Ansteigen des Blutdrucks zur Folge;
- 6 - 34 - nach Inhalation von 1 Tropfen Amylnitrit fiel der Blutdruck auf 50;
- 6 - 38 - wurde nochmals 0,5 Ergotin injicirt und der Blutdruck auf 100 Mm. Hg in die Höhe gebracht. Saphenusreizung wirkte noch.

Von da ab trat stetiges Fallen des Blutdrucks ein; das Thier, offenbar moribund, wurde getödtet.

Fassen wir die Resultate der über das Verhalten des Blutdrucks nach Injection von Ergotin Bonjean angestellten Versuche zusammen, so ergibt sich die Thatsache, dass das genannte Ergotin Verengung der Arteriolen und bedeutende Blutdrucksteigerung durch Reizung des Gefäßnervencentrum in der Medulla oblongata bedingt und die durch Amylnitrit hervorgebrachte Paralysisirung des

gen. Centrum aufzuheben vermag. Ergotin seinerseits ruft auch bei lethalen (toxischen) Dosen, wie die Blutdrucksteigerung nach Reizung peripherer sensibler Nerven beweist, niemals Lähmung des Gefässnervencentrum hervor.

Endlich verdient noch hervorgehoben zu werden, dass bei keinem einzigen Versuchsthier Zuckungen zur Beobachtung kamen.

#### b) Versuche mit Ergotin Wiggers.

Da sämtliche Versuche betreffs der Gefässverengerung und Blutdrucksteigerung negativ ausfielen, so lassen wir nur an der Wiedergabe je eines Frosch- und eines Kaninchenversuches genügen und bemerken nur noch, dass auch die Leichenöffnungen der mit Ergotin Wiggers vergifteten Kaninchen, Hunde und Frösche durchweg negatives Resultat ergaben.

#### Versuch XXII.

Die Schwimmbaut eines curarisirten Frosches wurde unter dem mit Zeichenapparat versehenen Mikroskop ausgespannt und ein grösseres Gefäss nebst abgehenden Aesten gezeichnet. Hierauf wurde 1 Spritze Ergotin Wiggers subcutan injicirt. Es trat keine Aenderung im Lumen der Arteriolen der Froschschwimmbaut ein. Ein anderer Frosch wurde gefenstert, der Herzbeutel vorsichtig und ohne Blutung geöffnet, der Bulbus aortae abgeklemmt und eine mit Natronlösung gefüllte Canüle in die eine Aorta eingebunden. Nach Verbindung der Canüle mit dem Froschkymographion und Lösung der Klemme entsprach der Blutdruck beim Frosch 26 Mm. Hg.

Hierauf wurde in die zuvor in die Bauchvene eingebundene Canüle 1 Spritze der Lösung von Ergotin Wiggers injicirt; der Blutdruck sank danach um 6 Mm. Hg, aber nur kurze Zeit, um wieder den ursprünglichen Stand zu erreichen. Ein Ansteigen, wie bei Ergotin Bonjean, trat nicht ein, wohl aber die bei den früheren Versuchen erwähnte bretartige Steifheit des Rumpfes und der Gliedmaassen; Zuckungen, wie bei Kaninchen zu erwähnen sein werden, fehlten. Die Pupille war anfänglich sehr erweitert und später verengt.

#### Versuch XXIV.

Kaninchen von 1574 Grm. Eine in die Carotis eingebundene Canüle wurde mit dem Schreibmanometer verbunden; eine zweite Canüle befand sich in der V. jugularis; der N. saphenus war freigelegt und angeschlungen.

11 Uhr 42 Min. Blutdruck 110; Puls 234; Resp. 130; Temp. 37,8°.

11 - 45 - Allmähliche, absatzweise Injection von 3 Grm. der Wiggers'schen Ergotinlösung; die Arretirung der Kymographiumtrommel gelöst; Blutdruck, Höhe der Pulswelle, Frequenz der Herzschläge blieben unverändert; die vor und nach den Injectionen aufgezeichneten Kymographioncurven waren nicht von einander zu unterscheiden.

Nur die Athemfrequenz sank auf 66 und ebenso die Temperatur.

- 11 Uhr 49 Min. Die 4. und 5. Spritze Ergotinlösung werden injicirt; der Blutdruck sinkt vorübergehend auf 90 und bleibt bei 100 constant; Pulszahl unverändert.
- 11 - 57 - Injection der 6. Spritze; es treten heftige Zuckungen auf, während derer der Blutdruck etwas steigt; nachdem Ruhe eingetreten, werden 240 Pulsschläge und 48 Athemzüge gezählt; T. 36,8°; Blutdruck schwankt zwischen 90 und 100, und ist somit eher gefallen, als gestiegen. Die an Fröschen bemerkte brettartige Steifheit der Gliedmaassen ist auch am Kaninchen bemerklich. Die Pupillen sind weit.
- 12 - 2 - Bei Reizung des N. saphenus (110 Rollenabstand) steigt der Blutdruck auf 120; die Leitung durch das Rückenmark und das vasomotorische Centrum sind somit intact; die Nervenreizung hat abermaligen Ausbruch von Zuckungen zur Folge; Pulszahl und Respiration bleiben unverändert; die Temperatur ist auf 36,2° gefallen;
- 12 - 5 - ist der Blutdruck (wie im Anfange) wieder 110 Mm. Hg. Bei der weiteren Injection der 7. und 8. Spritze tritt ein kleiner Abfall des Blutdrucks um 6 Mm. Hg ein; alsbald erhebt sich die Höhe der Quecksilbersäule im Manometer jedoch wieder auf 110. Es treten
- 12 - 10 - nach Injection der 9. Spritze wieder heftige Zuckungen, während welcher der Blutdruck auf 120 steigt, ein;
- 12 - 12 - ist der Blutdruck wieder 110, die Pulszahl 210, die der Athemzüge 36 und die Temperatur auf 35,6° gesunken.
- 12 - 20 - Injection der 10. Spritze Ergotinlösung; wieder heftige Zuckungen; beim Nachlass derselben Puls unverändert; Respir. 46 und der Blutdruck 106; Pupillen noch weit. Die Canülen wurden aus den unterbundenen Halsgefässen entfernt und das Kaninchen losgebunden; auf den Tisch gesetzt, fiel es auf die Seite, streckte sich lang und wurde mehrfach von heftigen Convulsionen erschüttelt. Diese führten den Tod herbei. Die Reaction auf Reizung des freigelegten Saphenus erfolgte träg und schwach. Vor dem Tode erschien die Pupille enger, als in der Norm, ein Befund, welcher auch in mehreren Beobachtungen über Mutterkornvergiftung, z. B. den von Frank (Magazin II, 507) zusammengestellten, aufgezeichnet worden ist. Muskelzittern, wovon ebenfalls vielfach die Rede ist, habe ich weder an diesem, noch an anderen mit Ergotin Wiggers vergifteten Kaninchen zu constatiren Gelegenheit gehabt.

Aus dem Mitgetheilten folgt, dass die in Alkohol löslichen Bestandtheile des Mutterkorns (Ergotin Wiggers) das Gefässnervencentrum in der Medulla oblongata zu reizen, Contraction der Arterien und Blutdrucksteigerung zu bedingen nicht im Stande sind,



wie sie auch Zahl und Schlagfolge der Herzpulsationen nicht im geringsten zu ändern vermögen<sup>1)</sup>.

### 3) Verhalten der Körpertemperatur.

Sowohl nach Injection des Ergotin Bonjean, als des Ergotin Wiggers tritt eine schnelle Abnahme der Körpertemperatur ein. Eine temperaturvermindernde Wirkung ist sonach sowohl den in Wasser, als den in Alkohol löslichen Bestandtheilen des Mutterkorns eigen. Ein Blick auf die im Vorstehenden mitgetheilten Versuche ergibt das constante Zustandekommen dieser Wirkung in der überzeugendsten Weise.

### 4) Verhalten der Respiration.

Im Allgemeinen wird dieselbe nach Injection beider Arten Ergotin verlangsamt, und zwar vom Ergotin Wiggers weit mehr, als vom Ergotin Bonjean. Eine Ausnahme macht betreffs des letzteren nur der Hund. Hier wird die Respiration nach Injection des Ergotin Bonjean so ausserordentlich frequent, dass, wenn man auf derselben beruhten Trommel oben den Stift des Schreibmanometers des Kymographion und darunter den eines Polygraph Marey, dessen Kautschoukrohrsansatz in kurzer Entfernung von dem einen Nasenloche des aufgebundenen Hundes mittelst eines kleinen Stativs befestigt ist, aufzeichnen lässt, auf eine Herzcontraction 2—3 Athemzüge kommen.

### 5) Verhalten des centralen und peripheren Nervensystems.

Die Veränderungen, welche das Lumen und der Blutgehalt der Capillaren des Hirns und Rückenmarks nach Gebrauch von *Secale cornutum* erfährt, sind in jüngster Zeit besonders von Wernich eingehender studirt (dieses Archiv Bd. LII. 1872) und gewürdigt worden. Sie werden nach dem Vorstehenden auf die Wirkung des

<sup>1)</sup> Auch Haudelin (a. a. O. S. 19), welcher mit dem in Wasser löslichen Theile des alkoholischen Mutterkornextractes (mit Wiggers Ergotin nicht identisch) an Hunden und Katzen experimentirte, konnte keine Wirkung von den Bestandtheilen des alkoholischen Extractes auf das Herz constatiren. Dieselben per os beigebracht, erzeugten Speichelfluss, Erbrechen, Koth und Harnentleerung.

in Wasser löslichen Theiles der Bestandtheile des Mutterkorns zu beziehen sein, da dem im Alkohol löslichen jeder Einfluss auf Herzbewegung und Blutverhältnisse abgeht.

Wie die hier nicht ausführlicher zu erörternden Epidemien der convulsiven Form des Ergotismus älteren wie neueren Datums und die in der Literatur niedergelegten Beschreibungen von Intoxicationen durch sehr grosse (30,0 Grm. und mehr) Dosen Mutterkorn beweisen, kommen letzterem, wenn die medicamentösen Gaben weit überschritten werden, auch in Funkensehen, Schwindel, Klopfen der Carotiden, Gesichts- und Gehörshallucinationen, Amblyopie, Rückenschmerzen, tonischen Krämpfen (besonders der Beugemuskeln), Muskelzittern und convulsivischen Zuckungen der Glieder ausgesprochene Wirkungen auf Hirn und Rückenmark zu. Brettartige Steifheit der Rumpf- und Gliedermuskeln und Zuckungen wurden von mir bei Fröschen und Kaninchen nur nach Einverleibung des Ergotin Wiggers beobachtet und auch v. Schroff's Versuchspersonen klagten 2 Stunden, nachdem sie 0,3—0,5 Grm. Ergotin Wiggers genommen, über Kopfschmerz, Erweiterung der Papille u. s. w. Bonjean spricht es geradezu aus, dass das Mutterkorn einen toxischen und einen medicamentösen Bestandtheil enthalte und nur letzterer in sein als „Ergotin“ bezeichnetes, wässriges Extract übergehe, während ersteres zurückbleibe und als fettes Oel nur von Alkohol aufgenommen werde. Parola, Manassewitsch (a. a. O.) und Aran meinen, dass dieses Oel nur durch einen Gehalt an Harz toxisch wirke, und wenn es mit alkoholischer Ammoniaklösung geschüttelt werde, seine giftigen Eigenschaften einbüsse. Wir werden also, ohne uns über die chemische Natur dieser Bestandtheile eine irgendwie klare Vorstellung machen zu können, zu der Annahme gedrängt, dass im wässrigen Extracte des Mutterkorns ein auf Herzbagus und vasomotorisches Centrum im Hirn reizend wirkender Bestandtheil enthalten sei, während ein zweiter, die Eigenschaften einer sog. *Narcoticum acre* zeigender nur von Alkohol aufgenommen wird<sup>1)</sup>. Ersteres Princip würde das Ergotin Bonjean, letzterer das Ergotin Wiggers charakterisiren, wobei jedoch zu betonen ist, dass weder das eine, noch das andere, als chemisches Individuum gedacht werden

<sup>1)</sup> Das Vorhandensein des Trimethylamins, von welchem es nicht feststeht, ob es im Mutterkorn präformirt enthalten ist, oder erst durch Gährungsvorgänge entsteht, lassen wir absichtlich ausser Betracht.

darf, und wir in beiden Mischungen vor uns haben. Leider haben sich alle Bemühungen, aus diesen Mischungen den wirksamen Körper zu isoliren und chemisch rein darzustellen, erfolglos bewiesen; nichts desto weniger aber liegt es, wie wir am Schlusse dieser Abhandlung noch näher begründen werden, im therapeutischen Interesse, beide, gleich unpassend als „Ergotin“ bezeichnete Extracte, das wässrige und das alkoholische, streng auseinander zu halten, weil die Indicationen für die therapeutische Anwendung zweier, ihren physiologischen Wirkungen nach durchaus heterogener Substanzen, selbstverständlich ebenfalls vollständig verschiedene sein müssen.

Ueber das Verhalten der peripheren, motorischen und sensiblen Nerven nach Ergotin-Injection war in exacter Weise bislang nichts ermittelt worden. Ich habe auch über diesen Punkt vergleichende Experimente mit beiden Arten Ergotin angestellt und dabei wenigstens ein bemerkenswerthes unerwartetes Resultat erlangt.

Der zu diesem Behuf zu befolgenden Methode ist von Böhm der Vorwurf einer so grossen Unzuverlässigkeit gemacht worden, dass sich stichhaltige Resultate damit überhaupt nicht erreichen liessen, und lässt sich allerdings nicht in Abrede stellen, dass bei Benutzung des Bezold'schen Apparates zur Prüfung der Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven, wobei nach einseitiger Ligature en masse der Schenkelgefässe und subcutaner Injection des Giftes in die intacte Körperhälfte der beiderseits freipräparirte Ischiadicus im oberen Drittheil durchschnitten und bald mit dem peripheren Stumpf, bald in der Mitte des Unterschenkelabschnittes auf Kupferelektroden gelegt und electrisch gereizt wurde, nicht nur Zerrung der Nerven beim Auf- und Abnehmen von den Elektroden, sondern auch Vertrocknung des Froschpräparates unvermeidlich war. Mit Hülfe von vier Paar Elektroden mit Haltern und Stativen und 2 Pohl'schen Wippen konnte man allerdings dieses Auf- und Abheben der Nerven von den Elektroden vermeiden und diese unverändert auf den entsprechenden Elektroden lassen; allein damit war für das Austrocknen noch immer kein Schutz gewonnen, trotzdem dass die 4 Elektrodenträger mit Stativen, wozu Froschbrett, Schlüssel, Schlitten und Elemente kamen, einen gewöhnlichen Experimentirtisch vollständig bedeckten. Darum habe ich mir einen leicht transportablen, compendiösen Apparat, welcher den Frosch, ohne die angelegten Platinelektroden auch nur einen Augenblick verschieben zu müssen, vom

Momente der Injection an in der feuchten Kammer zu beobachten und den grössten Rollenabstand, bei welchem die Minimalzuckungen erfolgt, festzustellen gestattete, in folgender Weise construirt.

Auf dem Fussbrette  $BB'$  sind 2 Pohl'sche Wippen  $W$  und  $W'$  befestigt; in der Mitte zwischen den Wippen ist die etwa zwei Finger starke runde Glasstange  $SS$ , an welcher eine die gabelförmig abgehenden Träger für das Froschbrett abgebende Messinghülse  $A$  durch eine Schraube höher und niedriger stellbar befestigt ist, eingelassen. Die Glasstange  $SS$  ist oben mit einer etwa guldengrossen Scheibe (Härtgummi) von  $\frac{1}{2}$  Cm. Dicke, in welcher in gleichen Abständen 8 Messingsäulen oder Zwingen, je mit 2 Schrauben, eingelassen sind ( $xy$ ) versehen. Bei  $x$  sind, den 8 Zwingen entsprechend, 8 stärkere Platindrähte von der Länge eines Zeigefingers und bei  $y$  8 weitere überspinnene Kupferdrähte, erstere in der Richtung nach oben, letztere in der nach unten eingeschoben. Die 8 Kupferdrähte sind ihrerseits wieder mit den Zwingen an 2 Pohl'sche Wippen dergestalt verbunden, dass man durch je 4 genau bezeichnete, nebeneinander liegende Drähte beliebig den Inductionsstrom lenken kann, je nachdem die Wippen gestellt sind. Von den vier gezeichneten Klemmen nehmen  $x'$  und  $x''$  die Drähte, welche als Elektrodenpaar für den einen Unterschenkel  $N$  bestimmt sind, auf, während sich das Elektrodenpaar für den Unterschenkelnerven der anderen Seite aus den in  $x'''$  und  $x''''$  eingeschobenen Platindrähten constituirt. Die 4 Klemmen der anderen Seite sind in gleicher Weise verworther, und liegt es nun klar am Tage, dass je nach Stellung der Wippen der Strom nur in die Drähte in  $x' x'' x''' x''''$  oder in die entsprechenden der anderen Seite, also entweder in die Unterschenkel oder in die Oberschenkelnerven, treten wird. Ebenso ist es selbstverständlich, dass der erregbarere der beiden Nerven, wenn von grösseren zu kleineren Rollenabständen fortgeschritten wird, bei weiterem Rollenabstand die minimale Zuckung auslösen wird, als der minder erregbare, man also zur Vergleichung nur die beiden Rollenabstände, bei welcher die Zuckungen jederseits erfolgten, zu notiren braucht. Hat man dieses für die beiden Oberschenkelabschnitte des Froschnerven gethan, so wird die Wippe umgestellt und das Verfahren auf der anderen Seite wiederholt. Dazu ist indess nöthig, dass die in  $x'x''$  etc. eingeschraubten Platindrähte unter die entsprechenden Nervenabschnitte des auf dem mit dem

Loche L in der Mitte versehenen Froschbrette präparirten und so fixirten Frosches, dass die fleetirten Ober- und Unterschenkel etwa vier Sehnen der vier durch doppelte Halbierung des kreisförmigen Loches gebildeten Kreisbögen darstellen, ohne sich selbst und den Muskel zu berühren, eingeschoben werden, nachdem das Froschbrett auf die Gabel bei T und T' aufgeschraubt und durch Tieferstellung der Hülse A am Glasständer dem Gummi R soweit genähert worden ist, dass L den Ring R nebst Zwingen vollständig deckt, und nur die 8 Platindrähte, bez. 4 Elektrodenpaare, für die beiderseitigen Froschnerven sich oberhalb des Loches befinden. Sind alle 8 Drähte an den richtigen Stellen angelegt, die Nerven im oberen Dritttheil jederseits durchschnitten, und hat man sich davon überzeugt, dass kein Draht den anderen, oder einen Muskel berührt, so wird, falls dieses nicht schon 5—10 Min. früher geschehen ist, die Injection bewirkt und eine passende feuchte Kammer mit Gummibändern über dem Frosch, (welcher nun nicht wieder berührt zu werden braucht) auf dem Brette befestigt. Die Prüfungen und Feststellungen des weitesten Rollenabstandes, bei welchem die electrisch gereizten Nervenstrecken die minimale Zuckung auslösten, geschah von 10 zu 10 Minuten. Die weiteren hierzu erforderlichen Manipulationen ergeben sich wohl von selbst, wie es auch wohl Jedermann einleuchten wird, dass bei dem von mir modificirten Verfahren jede Zerrung der sorgsam präparirten Nerven und jedes Vertrocknen des Froschpräparates vermieden werden muss.

### α) Versuche mit Ergotin Bonjean.

#### Versuch XXVI<sup>1)</sup>.

Ein kräftiger Frosch wurde wie angegeben vorbereitet.

4 Uhr 4 Min.	wurde die Injection in das linke Bein, dessen Gefäße oben unter-						
	bunden waren ( $\frac{1}{2}$ Spritze) gemacht;						
4 - 24 -	wurden beide Nn. ischiadici im oberen						
	Dritttheil durchschn. und der periphere						
	Stumpf auf die Electroden gebracht.						
		Rollenabstand					
		O		U			
		N	V	N	V		
4 - 40 -	erfolgte die Minimalzuckung bei	355	340	310	290 Mm.		
4 - 50 -	- - -	310	255	315	250 -		
5 - — -	- - -	285	220	310	225 -		
5 - 10 -	- - -	235	220	280	165 -		
5 - 20 -	- - -	240	140	205	100 -		
5 - 30 -	- - -	230	120	200	55 -		

<sup>1)</sup> O bedeutet Oberschenkel, U Unterschenkel, N der unvergifteten, V der vergifteten Seite. Es wurde stets ein Daniel'sches Element benutzt.

Das Herz des gefensterten Frosches zeigte die gewöhnliche Schlagzahl, da die Giftwirkung auf das Bein, wo die Injection bewirkt worden war, beschränkt blieb.

#### Versuch XXVII.

Vorbereitung des Frosches die nehmliche. Das Ergotin blieb 20 Minuten unter der Haut des Oberschenkels, dessen Gefäße oben unterbunden waren, ehe die Ischiadici durchschnitten wurden ( $\frac{1}{2}$  Spritze);

4 Uhr	5 Min.				O		U	
					N	V	N	V
4	- 15	-	erfolgte die Minimalzuckung bei		475	420	455	330 Mm.
4	- 30	-	-	-	475	350	445	280 -
4	- 45	-	-	-	475	340	445	265 -
5	- —	-	-	-	475	345	445	210 -
5	- 15	-	-	-	475	345	445	210 -

Aus beiden Versuchen geht hervor, dass Ergotin Bonjean, wenn es in das Zellgewebe des Froschschenkels gespritzt, mehr oder weniger direct mit den motorischen, peripheren Nerven in Contact geräth, deren Erregbarkeit herabsetzt. Anders verhält es sich, wenn nach ausgeführter Massenligatur an einem Schenkel eine Spritze Ergotin Bonjean in den Lymphsack am Rücken injicirt wird und das in die Blutbahn gelangte Ergotin seine Wirkung auf den Gesamtorganismus (den abgebundenen Schenkel abgerechnet) ausüben kann. Dann ist ein Unterschied in der Erregbarkeit der motorischen Nerven der vergifteten und der unvergifteten Seite nicht zu constatiren. Ein Beispiel, wobei die Rollenabstände nur für die Oberschenkel notirt wurden, mag zum Beleg dienen.

#### Versuch XXX.

4 Uhr	45 Min.				Rollenabstand	
					Oberschenkel N.	
					N	V
4	- 55	-	wurde Ergotin (1 Spritze) injicirt;			
5	- 5	-	wurden die Ischiadici durchschnitten;			
5	- 5	-	erfolgte die Minimalzuckung bei		430	435 Mm.
5	- 15	-	-	-	420	435 -
5	- 25	-	-	-	410	410 -
5	- 40	-	-	-	405	410 -
5	- 55	-	-	-	395	400 -
6	- 5	-	-	-	390	395 -
6	- 15	-	-	-	375	380 -
6	- 25	-	-	-	360	370 -

Das Herz des gefensterten Frosches contrahirte sich 8mal p. 1 Min.

Ergotin Wiggers setzt somit nur, wenn die Lösung desselben in ein Glied, dessen Gefäße oben unterbunden sind, injicirt wird, und unmittelbar mit den Nerven in Contact geräth, die Erregbarkeit

der peripheren motorischen Nerven herab. Ueber die chemische Natur desjenigen, in den wässerigen Auszug des Mutterkorns übergehenden Stoffes, welcher diese Wirkung übt, befinden wir uns vollständig im Unklaren.

β) Versuche mit Ergotin Wiggers.

Dieselben waren den mit Ergotin Bonjean angestellten durchaus analog, ergaben jedoch das unerwartete Resultat, dass Ergotin Wiggers einen Bestandtheil, welcher die Erregbarkeit des peripheren motorischen Nerven erhöht, enthält. Gegen Ende des Versuches springt der Unterschied häufig weniger in die Augen, als am Anfange. Ich wähle folgende 2 Beispiele:

Versuch XXXI.

Vorbereitung des Frosches wie bei XXVI, XXVII, XXX.

4 Uhr	—	Min.	war die Injection bewirkt worden;		Rollenabstand			
4	-	30	wurden die Ischiadici durchschnitten		O		U	
			und auf Elektroden gebracht;		N	V	N	V
4	-	35	die Minimalzuckung erfolgte bei		450	470	450	510 Mm.
4	-	50	-	-	450	450	442	480 -
5	-	5	-	-	410	450	410	440 -
5	-	25	-	-	380	440	410	420 -
5	-	40	-	-	350	440	410	400 -
5	-	55	-	-	340	440	410	370 -

Das Herz des gefensterten Frosches zeigte 60 Contraktionen.

Versuch XXXIII.

Vorbereitung wie oben. Injection um 5 Uhr.

5 Uhr 30 Min.		wurden die Ischiadici durchschnitten; erfolgte die Minimalzuckung bei	O		U	
5	-		N	V	N	V
5	- 32 -	-	290	340	370	430 Mm.
5	- 45 -	-	290	340	365	410 -
6	- - -	-	290	340	350	370 -
6	- 15 -	-	290	340	350	370 -
6	- 30 -	-	290	340	340	350 -
6	- 45 -	-	200	340	330	320 -

Das Herz des gefensterten Frosches schlug ebenfalls 60mal.

Beide Versuche beweisen übereinstimmend, dass nach Uebergang der Bestandtheile des Ergotin Wiggers in das Blut die Erregbarkeit bez. Leistungsfähigkeit der peripheren motorischen Nerven vermehrt wird, und dienen gleichzeitig der früher gemachten Angabe, dass Ergotin Wiggers die Schlagzahl des Herzens bei kalt- und warmblütigen Thieren nicht ändert, zur weiteren Bestätigung.

## Verhalten der peripheren sensiblen Nerven.

Die Prüfung desselben wurde an von der Lunge aus strychnisirten Fröschen, denen beiderseits nach Ligature en masse der Oberschenkel und der Amputation unter Schonung der Nerven und Gefässstämme die Nn. Ischiadici in ihrer ganzen Länge frei präparirt waren, angestellt. In der Mitte tauchte der Nerv einerseits in 3 pCt. Natronphosphor-Lösung, andererseits in gleichstarke Lösung von Ergotin Bonjean; feine Baumwollenfädchen, welche über die Berührungsstelle gelegt waren, bewirkten, dass der Nerv daselbst stets mit den Flüssigkeiten in Contact kam. Ein Elektrodenpaar kam rechter- wie linkerseits ober- und ein zweites in entsprechender Weise unterhalb der Stelle, wo der Nerv in die Flüssigkeiten tauchte, unter dem Nerven zu liegen. Der Apparat war unter Einschaltung kleiner Gläschen für die Flüssigkeiten der oben geschilderte. Durch Verstellung der beiden Wippen konnte der Strom beliebig durch jede der vier mit Elektroden versehenen Nervenstrecken geleitet und der weiteste Rollenabstand, bei welchem der Frosch auffuhr, notirt werden.

## Versuch XXXIV.

Um 5 Uhr 10 Min. war die Vorbereitung vollendet.						Rollenabstand			
5 Uhr 15 Min. wurden die Nerven beiderseits eingetaucht.						O	U		
						N	V	N	V
5	-	25	-	erfolgte das Auffahren des Thieres bei		195	135	130	85 Mm.
5	-	40	-	-	-	195	135	130	85 -
5	-	55	-	-	-	195	135	100	85 -
6	-	10	-	-	-	195	135	100	85 -
6	-	25	-	-	-	195	135	100	85 -
6	-	40	-	-	-	190	130	85	85 -
6	-	55	-	-	-	190	130	65	50 -

## Versuch XXXV.

10 Uhr 50 Min. erfolgte das Auffahren bei	.	.	.	.	.	165	85	85	70 -
11	-	5	-	-	-	165	85	85	74 -
11	-	25	-	-	-	165	75	85	74 -
11	-	40	-	-	-	160	65	85	74 -
12	-	—	-	-	-	160	65	85	74 -
12	-	20	-	-	-	160	65	85	74 -

Zu beiden Versuchen diente Ergotin Bonjean; beide sowohl, als zahlreiche andere, bewiesen, dass die in das wässerige Mutterkornextract übergehenden Bestandtheile dieser Droge die Er-



regbarkeit der peripheren sensiblen Nerven herabsetzten. Der Unlöslichkeit des Ergotin Wiggers in Wasser wegen musste der entsprechende Versuch in der Weise modificirt werden, dass der Nerv einerseits in 30 pCt. Alkohol und andererseits in die alkoholische Ergotinlösung tauchte. Auch hier erfolgte das Auffahren des Thieres auf der vergifteten Seite stets bei geringerem Rollenabstande, als auf der anderen. Da indess auch der 30procentige Alkohol an sich den Nerven in abnorme Verhältnisse versetzt, so sehe ich von Wiedergabe dieser Experimente ab.

#### 6) Verhalten der Muskeln.

Ausnahmslos fanden frühere Beobachter, dass die willkürlichen Muskeln mit Mutterkorn vergifteter Thiere auf Inductionsströme normal reagirten. Ich kann die Angabe ebenfalls bestätigen und fand, dass wenn Muskeln von Froschschenkeln, in welche Ergotin Bonjean, oder Ergotin Wiggers injicirt worden war, in das Helmholtz'sche Myographion eingespannt und electrisch gereizt wurden, die aufgezeichneten Zuckungscurven von denen unvergifteter Frösche in keiner Weise abwichen. Weder die in Wasser, noch die in Alkohol löslichen Mutterkornbestandtheile beeinflussen sonach die Irritabilität und Contractilität der quergestreiften Muskeln.

---

#### R e s u m é.

1. Die in Wasser löslichen Bestandtheile des Mutterkorns (Ergotin Bonjean) und die in Alkohol löslichen (Ergotin Wiggers) differiren nicht nur in ihren Löslichkeitsverhältnissen, sondern auch in ihren physiologischen Wirkungen durchaus.

2. Ergotin Bonjean reizt die im Herzen gelegenen Hemmungscentren und das vasomotorische Centrum in der Medulla oblongata; Pulsverlangsamung, Verengerung des Lumens der Arteriolen und Blutdrucksteigerung sind die Folgen hiervon. Sehr grosse Dosen bedingen sofortige Herzlähmung, wobei auch die Herzmusculatur für Inductionsströme unerregbar wird. Dem Ergotin Wiggers gehen diese Wirkungen auf Herzbewegung und Blutdruck gänzlich ab.

3. Dagegen äussern die Bestandtheile des Ergotin Wiggers, von welchem jedenfalls nur minimale Spuren in das wässrige Mutterkorn-Infus übergehen, Wirkungen, welche denen der Narco-

lica acria an die Seite zu stellen sind. Nicht nur scheint die nach grossen Gaben Mutterkorn beobachtete Reizung der Mucosa des Magens und Darms von dieser Einwirkung abzuhängen, sondern die mit Ergotin Wiggers vergifteten Thiere verfallen auch in tonische Krämpfe und werden durch heftige Convulsionen erschüttelt — Erscheinungen, welche nach Einverleibung auch sehr grosser Dosen Ergotin Bonjean nie beobachtet wurden.

4. Die Temperatur setzen die Bestandtheile beider Ergotin-Species herab.

5. Beide bedingen auch Retardation der Respiration; Ergotin Wiggers wirkt in dieser Hinsicht energischer, als Ergotin Bonjean. Nur beim Hunde wird die Respiration nach Injection von Ergotin Bonjean äusserst frequent.

6. Ergotin Bonjean setzt die Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven, wenn es mehr oder weniger direct damit in Berührung kommt, herab; Ergotin Wiggers dagegen erhöht ihre Erregbarkeit. Die Pupille wird durch beide erweitert; — doch wurde auch Myosis beobachtet. —

7. Beide Arten Ergotin vermindern die Erregbarkeit der peripheren sensiblen Nerven.

8. Auf die quergestreiften Muskeln äussern beide Arten Ergotin keinerlei deletären Einfluss.

9. Wo die gefässecontrahirende (hämostatische) pulsverlangsamende, temperatur- und reflexherabsetzende Wirkung des Mutterkorns therapeutisch indicirt ist, wird man sich ausnahmslos des Ergotin Bonjean, in welches keinerlei, die Eigenschaften eines Narcoticum acre zeigende Bestandtheil der Drogue übergehen, zu bedienen haben. Ergotin Wiggers ist als Hämostaticum unbrauchbar, und steht seiner scharf narkotisch wirkenden Bestandtheile wegen auch als temperatur- und reflexherabsetzendes Mittel dem Ergotin Bonjean nach.

10. Sofern vielleicht die erhöhte Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven, welche die in Alkohol übergehenden Bestandtheile des Mutterkorns bedingen, bei der wehenbefördernden Wirkung des Mutterkorns (neben dem anämischen Reiz; Wernich) eine Rolle spielt, dürfte um Wehen hervorzurufen Mutterkorn in Substanz dem Ergotin Bonjean vorzuziehen sein.

---