

XIII.

Ueber eine Art japanischer Akonitknollen, *Kūsa-ūsū*¹⁾
 genannt, und über das in denselben vorkommende
 Akonitin.

Von Dr. A. Langgaard
 a. d. Med. Akademie zu Tokio (Japan).

Bei der Untersuchung japanischer Akonitknollen war es zwei englischen Forschern, Paul und Kingzett gelungen, ein Alkaloid darzustellen, welches nach ihren Angaben verschieden sein soll, sowohl vom Akonitin, als auch vom Pseudakonitin, und dem von seinen Entdeckern die Formel $C_{29} H_{48} NO_9$ gegeben wurde. Ich erhielt von dieser Arbeit durch ein kurzes Referat Kenntniss, als ich schon längere Zeit mit der Untersuchung japanischer Akonitknollen beschäftigt war und auch bereits aus zwei verschiedenen Akonitarten zwei in ihrem chemischen sowohl, als auch in ihrem physiologischen Verhalten sich unterscheidende Alkalioide isolirt hatte. Nachträglich ist es mir gelungen, mich in Besitz der Originalarbeit von Paul und Kingzett zu setzen, und nach den dort gemachten Angaben über die Eigenschaften des Alkaloides hege ich keinen Zweifel darüber, dass der eine der von mir erhaltenen Körper mit dem der genannten Autoren identisch ist.

v. Wasowicz²⁾ gibt eine Beschreibung der von Paul und Kingzett untersuchten Drogue, welche für die im japanischen Drogenhandel unter dem Namen Kusa-usu vorkommenden Knollen zutreffend ist. Von den fünf verschiedenen Arten (eine derselben, Daibushi genannt, wird in eingesalzenem Zustande aus China importirt), welche man bei japanischen Drogisten antrifft, ist Kusa-usu die gewöhnlichste Sorte. Es sind kleine rübenförmige, allmählich sich verjüngende, meist spitz auslaufende, selten stumpf endigende, häufig im oberen Theile etwas platt gedrückte, zuweilen

¹⁾ Das u in Kūsa ist kurz und wird bei der Aussprache fast nicht gehört, so dass es fast klingt wie K'sa.

²⁾ Archiv d. Pharmacie Bd. XI. 220. 1879.

schwach gekrümmte Knollen von grau-brauner Farbe, meist stark längs- und querrunzelig, selten glatt, häufig mit Stengelresten und Narben abgeschnittener Nebenwurzeln versehen und von Würmern zerfressen, 1,5—3,5 Cm. lang, im grössten Querdurchmesser 0,8—1,5 Cm. breit, 0,7—1,5 Grm. schwer. Der Querschnitt ist gelblich weiss oder rein weiss mehlig, bei wenigen Exemplaren hornartig und dann von schmutzig grauer Farbe. Die Rinde, $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ des Durchmessers, wird von dem Mark durch einen dunkleren, selten rundlichen, meist an einzelnen Stellen etwas sternartig ausgezogenen Cambiumring getrennt. Beim Pulvern stäuben die Knollen, der Staub reizt heftig zum Niesen und verursacht Brennen an Nase und Lippen, dem nachher ein Gefühl von Dumpfheit folgt.

Ich halte sie für die Knollen einer blau-violett blühenden Art, deren Blüthen zu je zwei aus den Blattachseln hervorwachsen. Der Helm ist höher, schmäler, mehr eingebogen und stärker geschnabelt als bei *Aconitum Napellus*, der Stengel dünn, glatt; die Blätter sind tief eingeschnitten, nicht behaart. Häufig finden sich zwei einander gegenüber stehende Tochterknollen. Sie sollen auf verschiedenen Gebirgen vorkommen. Ich erhielt sie während meines diesjährigen Aufenthaltes im Nikkogebirge, wo sie ungefähr 1600 Meter hoch über dem Meere angetroffen werden. Möglicherweise sind indessen den *Kusa-usu*-Knollen noch solche beigemischt von einer hell violett blühenden Art mit dünnem, sich windendem Stengel, welche von den Japanern Hanakadzura oder Hanadzuru genannt wird.

Zur chemischen Untersuchung wurden die gepulverten Knollen mit weinsäurehaltigem Alkohol mehrere Male digerirt; die vereinigten alkoholischen Auszüge wurden bei nicht zu hoher Temperatur auf dem Wasserbade eingeengt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und zur Entfernung alles Fettes filtrirt. Das Filtrat wurde mit essigsaurem Bleioxyd ausgefällt, der gebildete Niederschlag abfiltrirt und nach dem Entbleiern des Filtrates durch Schwefelwasserstoff die Flüssigkeit auf dem Wasserbade eingeengt. Dann wurde mit kohlensaurem Natron gefällt, so lange ein Niederschlag entstand, und schnell abfiltrirt. Der Niederschlag I. wurde auf dem Filter mit wenig Wasser ausgewaschen und sofort mit Aether behandelt. Der Aether hinterliess nach seiner Verdunstung bräunlich gefärbte Täfelchen und eine gelb gefärbte harz- oder firnissartige Masse. Die vom Niederschlag I. abfiltrirte Flüssigkeit gab auf Zusatz von Natron-

hydrat noch einen reichlichen Niederschlag II. Derselbe wurde möglichst schnell auf dem Filter gesammelt, mit wenig Wasser ausgewaschen und jetzt gleichfalls mit Aether behandelt. Nach Verdunstung desselben wurden dieselben Krystalle, wie aus Niederschlag I., nur wenig gefärbt, und nur geringe Mengen der firnissartigen Masse erhalten. Schliesslich wurde noch das Filtrat vom Niederschlage II. mehre Male mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether hinterliess nach seiner Verdunstung eine harzartige bräunliche gelbe Masse. Da der harzartige Körper in Aether leichter löslich war als die Krystalle, so konnten durch Waschen der Rückstände mit Aether und durch wiederholtes Auflösen in Aether und Auskrystallisiren die Krystalle gereinigt werden. Ich erhielt sie auf diese Weise zuletzt fast ganz farblos.

Chemisches Verhalten der Krystalle. In kaltem Wasser sind die Krystalle fast unlöslich, wenig löslich in heissem Wasser, leichter in Alkohol und Aether. Diese Lösungen reagiren schwach alkalisch.

In schwach angesäuertem Wasser lösen sie sich leicht. In der schwach salzsauren Lösung erzeugen:

Ammon., kohlensaures Ammon., Natronhydrat oder kohlensaures Natron weisse, flockige, im Ueberschuss des Fällungsmittels lösliche Niederschläge. Ist die Lösung sehr verdünnt, so entsteht keine Fällung oder nur eine schwache Trübung. Gerbsäure erzeugt einen gelblich weissen, flockigen Niederschlag, auch in sehr verdünnten Lösungen. Bei stärkerem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure nimmt der Niederschlag zu. In Alkalien und Essigsäure ist der Niederschlag nicht unlöslich. Jodjodkalium fällt kermesfarben. Pikrinsäure in verdünnten Lösungen nicht. Sublimat nicht. Kaliumquecksilberjodid: weiss. Jodcadmium: weiss, flockig. Phosphormolybdänsaures Natron: weiss. Rhodankalium nicht. Jodtinctur kermesfarben. Goldchlorid erzeugt einen gelben, in Alkohol löslichen Niederschlag. Platinchlorid fällt nicht, wenn die Lösungen verdünnt sind. In concentrirteren entsteht ein gelber Niederschlag.

Werden einige Krystalle in wässriger Phosphorsäure gelöst und die Lösung auf dem Wasserbade eingeengt, so wird dieselbe schmutzig missfarben.

Ausser diesem krystallisirenden Alkaloide erhielten Paul und Kingzett, gleich wie ich, jenen nicht krystallisirbaren, firnissartigen

Körper von alkaloidartiger Natur. Paul und Kingzett sind geneigt, jenen Körper als akonitsaures Akonitin zu bezeichnen. Ich hatte nach den Untersuchungen von Wright und Luff, welche die leichte Zersetzbarkeit des Akonits sowohl, als auch des Pseudakonitins dargethan hatten, den Verdacht, in dem firnissartigen Körper ein Zersetzungssproduct des krystallisirbaren Alkaloides vor mir zu haben, und ich bin auch jetzt noch der Ansicht, nachdem ich die Arbeit von Paul und Kingzett gelesen habe, dass dieser Verdacht sich bei genauerer Untersuchung bestätigen wird. Der Gang der von mir befolgten Darstellung lässt die Annahme von akonitsaurem Akonitin nicht zu.

Physiologische Wirkung des krystallisirten Akonitins.

Schon bei Beschreibung der Kusa-usu-Knollen habe ich erwähnt, dass der beim Pulvern erzeugte Staub der Knollen heftig zum Niesen reizt und Brennen an Nase und Lippen verursacht. Später macht sich an den Stellen ein dumpfes Gefühl bemerkbar. Die stark örtlich reizenden Eigenschaften kommen dem krystallisirten Akonitin in sehr hohem Grade zu, so dass man beim Arbeiten mit demselben häufig dadurch belästigt wird. Sie geben sich auch zu erkennen bei subcutaner Injection selbst sehr verdünnter Lösungen. Kaninchen, denen 0,1 Ccm. einer 0,1 prozentigen Lösung subcutan injicirt wurde, zeigten sofort nach der Injection grosse Unruhe und leckten die Injectionsstelle.

Die entfernteren Wirkungen treten bei subcutaner Injection schon nach sehr kleinen Dosen auf. Leider stehen mir keine genauen Angaben über die Dosis letalis des deutschen und des Morson'schen Akonitins bei verschiedenen Thieren zu Gebote; nichtsdestoweniger glaube ich nicht zu irren, wenn ich das in Rede stehende Akonit aus japanischen Knollen als eines der giftigsten, wahrscheinlich als das giftigste aus der Akonitgruppe bezeichne, welches sogar noch an Intensität der Giftwirkung das sogenannte Duquesnel'sche Akonitin übertrifft.

Achscharumow¹⁾), welcher mit deutschem Akonitin experi-

¹⁾ Die Angaben über die Giftigkeit der verschiedenen Akonitarten sind theilweise dem Husemann'schen Werke: Die Pflanzenstoffe; theilweise L. Hermann's Lehrb. der exp. Toxikologie entnommen. Die Originalarbeiten stehen mir nicht zu Gebote.

mentirte, fand, dass 0,05 Grm. subcutan in 30 Minuten tödten, während 0,03 ertragen wurden. Flemming sah nach englischem ein Kaninchen bei 0,0075 Grm. in 4 Minuten, bei 0,005 Grm. in 11 Minuten sterben. Nach Hottot tödete 0,005 Grm. Morson'schen Akonitins einen Frosch in 30 Minuten, während ein Frosch nach 0,003 französischen Akonitin's (Hottot) in 3 Minuten zu Grunde ging und Kaninchen nach 0,002—0,003 Grm. starben. Als das giftigste Präparat erscheint das Duquesnel'sche Akonitin, von welchem 0,00005 Grm. einen Frosch und 0,001 Grm. ein Kaninchen tödten. Akonitin, aus japanischen Knollen dargestellt, scheint nach diesen Angaben alle übrigen Arten an Giftigkeit zu übertreffen. Bei einem Frosch genügten 0,00005 Grm., in einen der Lymphsäcke injicirt, um in 2 Stunden Herzlähmung herbei zu führen, 0,0002 bewirkten denselben schon nach 19 Minuten und 0,000025 erzeugten allgemeine Lähmung und Tod. Kaninchen wurden durch 0,001 Grm., subcutan injicirt, in 8 Minuten, durch 0,0002 in 29 Minuten, durch 0,0001 in 33 Minuten getötet. 0,000025 erzeugten Speichelfluss, Abnahme der Puls- und Respirationsfrequenz und furchtbare, 1½ Stunden anhaltende Dyspnoe.

Das gewöhnlich zu beobachtende Vergiftungsbild ist folgendes: Injicirt man Kaninchen Akonit. jap. subcutan, so beobachtet man unmittelbar nach der Injection an dem Thiere Unruhe, die sich allmählich steigert, häufig bis zu Fluchtversuchen. Nach wenigen Minuten, 2—5, je nach der injicirten Dosis, stellen sich Kaubewegungen ein und unmittelbar darauf ein an Intensität allmählich zunehmender Speichelfluss. Häufig ist der in ungeheuren Quantitäten abfließende Speichel blutig gefärbt. Gleichzeitig wird die Respiration verlangsamt und bald kommt es zur furchtbarsten Atemnoth. Der Kopf wird nach vorn gestreckt, die einzelnen Respiratio-nen sind pfeifend und schnarrend. Häufig kommt es zu 1 oder 2 Anfällen klonischer Krämpfe, welche das Thier überlebt. Der Herzschlag, zuerst verlangsamt, dann unregelmässig und aussetzend, wird im späteren Stadium der Vergiftung wieder regelmässig und sehr frequent, oft nicht zu zählen. Plötzlich wird dann der Puls wieder unregelmässig aussetzend und unter Convulsionen erfolgt der Tod.

Manchmal beobachtet man auch ein eigenthümliches krampfhaftes Schleudern des Kopfes und Rückwärts- oder Drehbewegung,

oder das Thier überschlägt sich nach hinten. Diese Erscheinungen können indess gänzlich fehlen, und wenn sie auftreten, so geschieht es meist bei schon vorgesetzter Vergiftung und bei kleineren tödtlichen Dosen; bei letzteren kommt es wohl auch zu leichten Lähmungserscheinungen, welche dem Tode kurz vorher gehen.

Bei der Section zeigt sich die Trachea gefüllt mit einer blutig schaumigen Flüssigkeit, die Schleimhaut stark hyperämisch, ebenso die Lungen, die Bronchen voll blutigen Schaumes. Herz: linker Ventrikel vollkommen contrahirt, blutleer; rechter Ventrikel mässig gefüllt mit festem Coagulum: linker und rechter Vorhof enthalten blutige Coagula. An den Unterleibsorganen ist nichts Bemerkenswerthes wahrzunehmen.

In erster Linie wird beim Kaninchen also Respiration und Herz betroffen, auch die Sensibilität wird herabgesetzt oder vernichtet, während die Motilität nicht wesentlich beeinträchtigt scheint.

Beim Frosch gestaltet sich das Vergiftungsbild weit weniger stürmisch. Der Injection kleiner Dosen, 0,0001—0,0003 Grm., in einen der Lymphsäcke folgt ein kurzes Stadium der Unruhe; bald jedoch sitzt das Thier rubig, berührt man es, so springt es fort, aber allmählich werden die Bewegungen träger und schwerfälliger, die Respiration wird verlangsamt und steht schliesslich ganz, der Kopf sinkt herab auf die Unterlage; zieht man die Hinterschenkel ab, so bleiben sie in der gegebenen Lage. Drückt oder kneift man in diesem Stadium die Pfote, so wird der Schenkel langsam angezogen, bald jedoch gelingt dies nicht mehr; man sieht wohl das Bestreben, die Schenkel anzuziehen, es kommt indess nur zu Zuckungen in einzelnen Muskelgruppen. Im weiteren Verlauf schwindet auch dies; vollkommen gelähmt liegt der Frosch da und nur von Zeit zu Zeit beobachtet man fibrilläre Zuckungen an Bauch- und Schenkelmuskulatur.

Durchschneidet man das Rückenmark in jenem Stadium, in welchem der Frosch auf irgend einen mechanischen Reiz nicht mehr im Stande ist, den Oberschenkel anzuziehen, und reizt man das Rückenmark direct mittelst eines Inductionsstromes, so ist die Reizung ohne Erfolg, während zur selben Zeit Reizung eines Ischiadicus mit einer Zuckung des betreffenden Schenkels beantwortet wird. Schreitet die Vergiftung weiter vor, so muss der Reiz mehr und mehr verstärkt werden und schliesslich bleibt selbst bei über einander ge-

schobenen Spiralen die elektrische Reizung erfolglos, obwohl dann noch die Musculatur selbst für schwache Ströme bei directer Reizung erregbar ist.

Dass aber auch die quergestreifte Musculatur nicht ganz intact bleibt und die schliessliche Abnahme in der Erregbarkeit der Musculatur selbst nicht allein als Ausdruck des Absterbens aufzufassen ist, scheint mir daraus hervorzugehen, dass die Musculatur des Schenkels, in welchem die Injection stattgefunden hat, weit früher ihre Erregbarkeit einbüsst, als die des anderen Schenkels.

Als einer constant zu beobachtenden Erscheinung habe ich oben der fibrillären Zuckungen in verschiedenen Muskelgruppen erwähnt. Dieselben treten auch auf in Muskeln, deren Nerven durchschnitten sind, und bleiben aus bei curarisirten Thieren. Hiernach werden dieselben hervorgerufen durch eine Reizung der intramusculären Nervenendigungen, welche der Lähmung dieser Apparate vorhergeht. Die Lähmungerscheinungen sind also in erster Linie centraler Natur, erst im weiteren Verlauf werden die motorischen Nerven resp. deren intramusculäre Endigungen in ihrer Erregbarkeit beeinträchtigt und schliesslich gelähmt.

Dem gänzlichen Verlust der Leistungsfähigkeit des Rückenmarks geht indess eine Herabsetzung und ein vollkommenes Erlöschen der Reflexerregbarkeit derselben vorher. Vergiftet man decapitirte Frösche mit sehr kleinen Dosen: 0,000025, und prüft man in der bekannten Weise durch Eintauchen der Beine in verdünnte Schwefelsäure, so findet man, dass die Reflexerregbarkeit aufgehoben ist zu einer Zeit, wo das Rückenmark auch für schwache Reize noch durchgängig ist.

Die Vergiftung beim Frosche macht uns nach dem Mitgetheilten mit einer Summe von Erscheinungen bekannt, von denen beim Warmblüter kaum irgend welche zur Beobachtung gelangen. Eine Erklärung hierfür wird uns durch das Studium der Wirkung auf das Herz gegeben werden, deren in der Beschreibung des Vergiftungsverlaufes beim Frosche bis jetzt keine Erwähnung gethan wurde.

Legt man durch Abpräpariren des Sternums das Herz für die Beobachtung frei und injicirt in irgend einen der Lymphsäcke, so sieht man neben den vorher mitgetheilten Erscheinungen am Herzen eine Reihe von Vorgängen sich abspielen, welche sich etwas verschieden gestalten je nach der Grösse der angewendeten Dosen. Nach

mittleren Dosen (0,0001—0,0003) wird der Herzschlag anfangs verlangsamt, dann folgt ein Stadium, in welchem die Pulsationen unregelmässig werden, und plötzlich steht das Herz still in Diastole. Nach mehreren Secunden beginnt es wieder zu pulsiren, meist zuerst die Vorhöfe, dann der Ventrikel, hieran schliesst sich für gewöhnlich ein Stadium unregelmässiger Pulsationen, dem wiederum ein Zeitraum regelmässiger Herzcontractionen folgen kann. Die Frequenz nimmt jetzt allmählich und stetig ab, dann kommt es wieder zu Unregelmässigkeit des Pulses, auf mehrere Vorhoftensionen fällt eine Ventrikelcontraction und endlich stehen auch die Atrien. Auf Berührung des Herzens mit einer Nadel antwortet dasselbe mit einer Anzahl von Contractionen, nach einiger Zeit jedoch folgt auf jede Berührung nur eine einmalige Contraction und schliesslich bleibt auch diese aus. Der Ventrikel ist schwach mit Blut gefüllt, doch beobachtet man hin und wieder den Ventrikel vollkommen contrahirt und blutleer. Für gewöhnlich bildet sich nach dem erwähnten diastolischen Stillstande keine regelmässige Pulsation wieder aus, sondern die Contractionen erfolgen unregelmässig und bleiben es, immer seltener werdend, bis zum schliesslich erfolgenden dauernden Herzstillstand.

Während dieser Vorgänge am Herzen, haben sich die anderen bereits mitgetheilten Symptome in der Weise ausgebildet, dass man meistens nach erfolgtem Herzstillstand den Ischiadicus noch durch mehr oder weniger starke Ströme erregbar findet, während vom Rückenmark aus die Reizung erfolglos ist.

Bei kleineren Dosen, 0,00005, kommt es nicht zum diastolischen Stillstand des Herzens, sondern unter allmählicher Ausbildung einer allgemeinen Lähmung nimmt die Frequenz ab, die Pulsationen werden unregelmässig und erlöschen schliesslich ganz. Nach grossen Dosen, 0,0005—0,001, nimmt gleichfalls die Frequenz schnell und stetig ab und nach einem kurzen Stadium unregelmässiger Pulsationen steht der Ventrikel, während die Vorhöfe noch vereinzelte Contractionen machen; dann stehen auch diese und weder auf Berührung mit einer Nadel, noch auf Reizung der Herzmusculatur mittelst des Inductionsstromes kommt es zu einer Contraction. Dabei macht aber auf Druck mit der Pincette der Frosch noch abwehrende Bewegungen und erst später nimmt die elektrische Erregbarkeit der motorischen Nerven ab.

Das Verhalten des Froschorganismus, namentlich grossen Dosen gegenüber, zeigt uns, dass das japanische Akonitin vorwiegend ein Herzgift ist, dass das Herz zu einer Zeit vollkommen gelähmt sein kann, wo die übrigen Organe noch intact oder doch nur in geringem Maasse vom Gifte afficirt sind. So liefert uns dieses Verhalten auch die Erklärung dafür, dass von allen den Lähmungserscheinungen, wie sie beim Frosche sich entwickeln, beim Kaninchen nur wenig zur Beobachtung zu gelangen braucht, weil der von einer regelmässigen ungesörten Herzthätigkeit so abhängige Warmblüter an Herzlähmung zu Grunde geht, ehe das Gift Zeit gehabt hat, seine weitere Wirkung zu entfalten.

Die am Froschherzen, sowie am Kaninchen beobachteten Erscheinungen machen es indess unwahrscheinlich, dass wir es lediglich mit einer allmählich sich umbildenden Lähmung des Herzmuskels zu thun haben. Die Lähmung des Herzmuskels selbst, die schliesslich beim Frosche sowohl als beim Kaninchen sich ausbildet, ist nur das Ende, zu dem eine jede tödtlich verlaufende Akonitinvergiftung führt. Ehe es aber zu diesem Ende kommt, laufen an den die Herzaction beeinflussenden nervösen Apparaten eine Reihe von Vorgängen theils reizender, theils lähmender Natur ab, welche am deutlichsten bei den mittleren Dosen zur Beobachtung gelangen.

Die anfängliche Pulsverlangsamung, welche unter günstigen Umständen beim Frosche zu einem kurz dauernden diastolischen Stillstande führt, ist bedingt durch eine Reizung des nervösen Hemmungsapparates. (Ich lasse vorläufig hier unentschieden, ob central oder peripherisch.) Bald macht aber diese Erregung einer Lähmung eben desselben Apparates Platz und das Herz beginnt wieder zu schlagen. Inzwischen ist nun auch das im Herzen gelegene musculomotorische Centrum von der Giftwirkung nicht unberührt geblieben oder wird doch bald von ihr getroffen. Die Erregbarkeit ist herabgesetzt und nimmt mit fortschreitender Vergiftung mehr und mehr ab; eine Folge ist die stetige Abnahme in der Pulsfrequenz. Es kommt zu einem Stadium, wo der normale Reiz nicht mehr ausreicht, das Herz zu regelmässigen Contractionen zu veranlassen; das Herz steht still. Wohl werden jetzt auf stärkere mechanische Reize noch eine Anzahl von Contractionen ausgeführt, aber auch dies hört auf, das musculomotorische Herznervencentrum ist gelähmt, und jeder Reiz ist jetzt nur im Stande, eine einmalige Contraction

auszulösen. Schliesslich wird die Musculatur gelähmt. Es ist erklärlich, dass bei einem Körper, welcher das Herz in allen seinen Theilen trifft, nicht jedes Mal die einzelnen Stadien der Vergiftung sich scharf von einander scheiden werden; die einzelnen Apparate werden nicht nach einander, sondern theilweise neben einander in den Bereich der Wirkung gezogen. Bei grossen Dosen tritt die lähmende Wirkung ganz in den Vordergrund und greift schnell auf den Herzmuskel über.

Deutlicher als beim Froschherzen gelangen diese Verhältnisse beim Kaninchen zur Beobachtung, bei welchem das Uebergreifen der Giftwirkung auf die einzelnen Apparate mehr sprungweise zu geschehen scheint, so dass dadurch die verschiedenen Stadien schärfer von einander abgegrenzt sind. Hier folgt auf ein Stadium der Pulsverlangsamung ein solches, in welchem der Puls unregelmässig und aussetzend ist; plötzlich setzt dann aber das Herz mit schnellen und regelmässigen Schlägen ein, die Pulsfrequenz wird ganz enorm beschleunigt, ist oft gar nicht zu zählen. Durchschneidet man vor der Vergiftung die Vagi, so kommt es, wie bei unversehrten Vagis, zur Pulsverlangsamung und darauf folgender Beschleunigung; oft ist die Pulsfrequenz dann sogar grösser, als vor der Vergiftung, nachdem die Vagi durchschnitten sind. Versucht man jetzt das Herz vom Vagus aus zum Stillstand zu bringen, so gelingt dies nicht. Es werden also die Vagusenden zuerst gereizt und dann gelähmt; häufig scheint, beim Kaninchen wenigstens, der später eintretenden Lähmung des musculomotorischen Centrums eine Reizung desselben Apparates vorauszugehen. Schliesslich kommt es auch zu einer Lähmung des Herzmuskels selbst.

Beim Frosch gelingt es nicht, ein durch Muscarin zum Stillstande gebrachtes Herz durch Akonitin wieder zum Schlagen zu bringen. Es scheinen also auch beim Frosch die Vagusendigungen und nicht das im Herzen selbst gelegene Hemmungszentrum vom Akonitin getroffen zu werden.

Das beim Kaninchen am meisten in die Augen fallende Symptom ist die Wirkung auf die Respiration. Wie oben mitgetheilt, wird dieselbe verlangsamt bis auf wenige Atemzüge in der Minute und dabei kommt es zur heftigsten Dyspnoe. Diese Erscheinungen bleiben nicht aus, wenn man vor der Vergiftung eine Tracheacanüle einlegt und beide Vagi durchschneidet, so dass jedenfalls das Ath-

mungscentrum durch das Gift afficirt wird. Unentschieden muss ich es lassen, ob nicht etwa daneben eine Reizung der peripherischen Vagusausbreitungen in der Lunge statt hat oder der Reizung des Centrums vorhergeht.

Die Wirkung des aus japanischen Kusa-usu-Knollen dargestellten Akonitins lässt sich kurz in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1) Es ist eins der stärksten Gifte, welches Akonitin und Pseudakonitin an Giftigkeit übertreift.

2) Es besitzt stark örtlich reizende Eigenschaften.

3) Beim Frosch hebt es die willkürlichen Bewegungen auf, setzt die Sensibilität herab und vernichtet die Reflexerregbarkeit und Leistungsfähigkeit des Rückenmarks.

4) Es reizt und lähmt darauf die intramusculären Nervenendigungen, während die quergestreifte Musculatur noch ihre Erregbarkeit behält.

5) Es ist ein exquisites Herzgift und tödtet durch Lähmung des Herzmuskels. Vorher werden jedoch die Vagusendigungen im Herzen zuerst gereizt und dann gelähmt. Ebenso wird das musculomotorische Centrum gelähmt. Beim Kaninchen scheint der Lähmung dieses Centrums eine Reizung vorherzugehen.

6) Die Erscheinungen am Respirationsapparat sind centraler Natur.

7) Beim Kaninchen fehlen die beim Frosch zu beobachtenden Lähmungserscheinungen oder sind nur schwach angedeutet; wahrscheinlich weil die Thiere zu schnell an einer Herzlähmung zu Grunde gehen.

Für die practische Verwendung in der Medicin möchte sich vielleicht nur die örtliche Wirkung verwerthen lassen, welche es mit dem Pseudakonitin zu theilen scheint. Hanbury¹⁾ in seinen „Notes on Chinese Materia Medica“ bildet Knollen ab, welche mit den japanischen Kusa-usu-Knollen die grösste Aehnlichkeit haben. Er nennt sie mit dem chinesischen Namen Tsaou-woo und giebt an, dass deren Pulver, gemischt mit dem Pulver von Knollen einer Akonitart, von ihm Chuen-woo genannt, von den chinesischen Aerzten benutzt werde zur Erzeugung localer Anästhesie. Diese Chuen-woo Hanbury's scheinen identisch zu sein mit den jpani-

¹⁾ Science Papers. London 1876. 258.

schen Seu-usu-Knollen. Aus letzteren habe ich ein Alkaloid erhalten, welches die stark örtliche Wirkung nicht zu besitzen scheint und überhaupt weit weniger giftig wirkt. Herr Dr. Baelz will auf meine Bitte die Güte haben, die Einwirkung auf die Tastempfindlichkeit zu prüfen und die äussere Anwendung bei Neuralgien zu versuchen.

Ich will hier noch kurz anschliessen, was ich über das Pfeilgift der Ainos habe in Erfahrung bringen können. Leider habe ich mich trotz dreijähriger Bemühungen nicht in Besitz des Giftes setzen können, so dass ich Genaueres über seine Wirkung mittheilen nicht im Stande bin. Die Unvollständigkeit meiner Angaben möge entschuldigt werden durch die Schwierigkeiten, welche sich hier den Arbeiten entgegenstellen. Nichtsdestoweniger hoffe ich auch so noch einiges Neue mittheilen zu können.

Zunächst muss ich bemerken, dass die Japaner weder Pfeilgift bereiten, noch anwenden, noch angewendet haben, wie von Einigen in Europa geglaubt wird. Die Bereitung und Anwendung des Pfeilgiftes ist beschränkt auf Jesso und wird nur von den Ainos geübt zu Jagdzwecken, namentlich zur Bärenjagd. Wie auch in anderen Ländern wird die Darstellung des Pfeilgiftes als ein Geheimniss bewahrt; nur Wenige sind im Besitz desselben und die Kenntniss wird vom Vater auf den Sohn vererbt. Eldridge¹⁾), welcher in den Besitz einer kleinen Menge gelangt war, beschreibt dasselbe als eine rothbraune Paste, welche mit Fett verrieben zu ungefähr 10 Gran auf die Pfeile gebracht werden soll. Es gelang ihm, daraus eine kleine Menge eines amorphen Körpers von Alkaloidnatur darzustellen, welcher, auf die Zunge gebracht, Kriebeln und nachher ein dumpfes Gefühl erzeugte, und welchen Eldridge geneigt ist, für Akonitin zu halten. $1\frac{1}{2}$ Gran des Giftes, einem Hunde subcutan injicirt, tödteten denselben nach 5 Minuten; kleinere Dosen erzeugten nur unsicheren Gang, Herabsetzung der Puls- und Respirationsfrequenz und Verlust der Sensibilität. Bei innerlicher Darreichung waren 5 Gran erforderlich, um nach 30 Minuten den Tod unter Convulsionen herbeizuführen. Eldridge hält es für weniger wirksam als andere Pfeilgifte; Japaner dagegen, welche längere Zeit auf Jesso gelebt haben, geben an, dass die Wirkung äusserst sicher sei,

¹⁾ Transactions of the Asiatic Society of Japan. Vol. IV. 1875. 76.

und dass die Thiere nicht weit von der Stelle, wo sie verwundet wurden, verendet angetroffen werden.

Japanische Botaniker geben nur an, dass auf Jesso verschiedene Akonitarten vorkommen. Der allgemeine Name für Akonit ist bei den Ainos Shiuruku. Diejenigen mit nicht tief eingeschnittenen Blättern nennen sie Seta-shiuruku und solche mit sehr tief eingeschnittenen Blättern Pou-shiuruku. Letztere sind es, deren Knollen allein für die Bereitung des Pfeilgutes Anwendung finden. Die Knollen sollen in ihrem Aeusseren den Kusa-usu-Knollen ähnlich sein. Bei der Bereitung des Giftes scheinen dann noch andere, jedenfalls ziemlich indifferente Stoffe, wie Früchte von Capsicum, Spinnen, beigemengt zu werden.

Zum Schluss gebe ich einige der ausgeführten Versuche, welche als Belag für das Mitgetheilte dienen mögen:

Versuch I.

Schwarzes Kaninchen hat in $\frac{1}{2}$ Minute 108, 106, 106 Pulse.
 9 Uhr 57 Min. Subcutane Injection von 0,001 Aconitin. Gleich nach der Injection Uuruhe. Das Thier leckt die Injectionsstelle.
 9 - 59 - Grosse Unrahe.
 10 - — - Kaubewegungen. Beginnender Speichelstoss.
 10 - 1 - Respiration langsam, pfeifend, schnarrend, dyspnoeisch. Herz nicht zu fühlen. Gleich darauf heftiger Krampfanfall.
 10 - 3 - Herz fühlbar, sehr frequent, nicht zu zählen.
 10 - 5 - Krampf sehr heftig. Tod.
 11 - 15 - Vollkommen ausgebildete Todtentstarre.

Section am nächsten Morgen. Todtentstarre. Lungen stark hyperämisch. Herz: linker Ventrikel contrahirt, blutleer; rechter Ventrikel enthält geringe Mengen eines festen blutigen Coagulums; Vorhöfe mit festem Coagulum gefüllt.

Versuch II.

Schwarzweisses Kaninchen, 1300 Grm. schwer, erhält
 12 Uhr 25 Min. 0,0002 Aconitin subcutan injizirt.
 12 - 28 - Kaubewegungen. Dyspnoe.
 12 - 30 - Speichelstoss. Speichel blutig gefärbt.
 12 - 33 - Das Thier läuft ängstlich im Zimmer umher. Es bricht zusammen und liegt wimmernd auf der Seite.
 12 - 34 - Das Thier liegt auf der Seite. Furchtbare Dyspnoe. Rasseln bei jeder Inspiration. Leichte Convulsionen. Tod.

Section am nächsten Morgen 9 Uhr. Ausgebildete Todtentstarre. Trachea voll blutigen Schaumes. Schleimhaut stark hyperämisch. Die Bronchen mit blutiger schaumiger Flüssigkeit gefüllt. Lungen stark hyperämisch. Herz wie bei I.

Versuch III.

Kaninchen, 1950 Grm. schwer.

- 9 Uhr 20 Min. Subcutane Injection von 0,0001 Aconitin. Gleich darauf Unruhe. Lecken der Injectionsstelle.
- 9 - 25 - Das Thier zeigt fortwährend grosse Unruhe und leckt die Injectionsstelle. Lässt reichlich Urin.
- 9 - 27 - Kaubewegungen.
- 9 - 28 - Furchtbarste Dyspnoe. Vereinzelte Inspirationen. Speichelstoss.
- 9 - 30 - Erstickungsnoth. Das Thier springt vom Tisch. Krampfhafe Exspirationsstösse. Das Thier läuft im Zimmer umher mit heftiger Dyspnoe. Herz deutlich fühlbar, schnell.
- 9 - 34 - Respiration steht oft für mehrere Secunden.
- 9 - 42 - Herz ganz unregelmässig, schwach und aussetzend. Erstickungsnoth nicht mehr so gross. Die Athmung erfolgt etwas regelmässiger.
- 9 - 47 - Das Thier liegt auf der Seite. Herz wieder regelmässig, sehr frequent, nicht zu zählen. Dyspnoe.
- 9 - 53 - Heftige klonische Krämpfe. Gleich darauf Herz nicht zu fühlen, noch zu auscultiren. Tod.

Section am folgenden Morgen ergab denselben Befund wie bei I und II.

Versuch IV.

Weisses schwarz geflecktes Kaninchen, hat 144 Pulse in $\frac{1}{2}$ Minute.

Resp. Puls in $\frac{1}{2}$ Min.	Bemerkungen.
9 Uhr 47 Min.	Subcutane Injection von 0,000025 Aconitin.
9 - 49 -	Unruhe. Lecken der Injectionsstelle.
9 - 58 -	Vereinzelte Kaubewegungen.
10 - — - 30	
10 - 5 - 17	Fortwährende Kaubewegungen. Leichtes Trachealgerassel.
10 - 7 -	Fortwährend Kaubewegungen. Dyspnoe. Respiration steht für mehrere Secunden.
10 - 8 - 17	
10 - 10 -	Heftige Dyspnoe. Herz schwach.
10 - 15 - 40	Respiration ganz unregelmässig.
10 - 21 - 42	Fortwährende Kaubewegungen.
10 - 23 - 96	
10 - 28 - 49	Respiration unregelmässig.
10 - 30 - 87	Motilität und Sensibilität erhalten.
10 - 31 -	Eigenthümlich krampfhafe Exspirationsstösse.
10 - 47 -	Krampfhafe Respirationenstösse. Gleich darauf Respiration sehr frequent.
10 - 52 -	Dyspnoe, welche etwas nachgelassen hatte, wird wieder stärker. Der Kopf wird zurückgelegt und oft hin und her geworfen. Athmung sehr frequent und flach.
10 - 55 -	Respiration jagend.

	Resp. Puls in $\frac{1}{2}$ Min.	Bemerkungen.
10 Uhr 59 Min.		Expirationstoss. Respiration sehr frequent.
11 - 20 -		Respiration unregelmässig. Knirschen mit den Zähnen. Wiederholte krampfhaften Exspirationsstösse.
11 - 40 -	138	Puls regelmässig. Respiration rubig und regelmässig. Motilität und Sensibilität erhalten. Das Thier macht den Eindruck eines normalen.

Am folgenden Morgen ist das Thier vollkommen munter.

Versuch V.

Frosch.	Herz freigelegt, hat 32 Pulse in $\frac{1}{2}$ Minute.	
	Puls in $\frac{1}{2}$ Min.	Bemerkungen.
9 Uhr 30 Min.		Injection von 0,0001 in den rechten Oberschenkel.
9 - 31 -	32	
9 - 32 -	28	
9 - 33 -		Herz steht plötzlich still.
9 - 35 -	28	Herz fängt wieder an zu pulsiren. Nach Befreiung des linken Schenkels zieht der Frosch denselben an.
9 - 36 -	37	Herz steht plötzlich für mehrere Secunden still, macht dann mehrere schnell auf einander folgende Contractionen.
9 - 38 -		Herz ganz unregelmässig.
9 - 42 -	30	
9 - 46 -	22	
9 - 47 -	22	
9 - 50 -	22	
9 - 54 -		Herz pulsirt regelmässig. Kneifen der Pfoten mit der Pincette hat keinen Erfolg.
9 - 56 -		Ischiadicus des linken Schenkels gereizt mit Inductionstrom bei grösstem Abstand der Spiralen: Zuckung.
10 - - -	22	Herz regelmässig.
10 - 1 -	20	
10 - 2 -	20	
10 - 5 -		Herz unregelmässig. Rückenmark durchschnitten. Zuckung in der unverletzten Extremität.
10 - 15 -	22	
11 - - -		Herz steht. Ventrikel nur wenig gefüllt.

Versuch VI.

Frosch.	Herz freigelegt, hat im Mittel 33 Pulse in $\frac{1}{2}$ Minute.	
	Puls in $\frac{1}{2}$ Min.	Bemerkungen.
12 Uhr 11 Min.		Injection von 0,0002 in den rechten Schenkel.
12 - 12 -	34	
12 - 13 -		Herz steht plötzlich für mehrere Secunden in Diastole. Vorhöfe fangen an zu pulsiren.
12 - 14 -		

Puls in $\frac{1}{2}$ Min.			Bemerkungen.
12 Uhr 15 Min.	18 Vh.	Vorhöfe pulsiren.	Ventrikel steht.
12 - 16 -	18 Vh.		
12 - 21 -	22	Ventrikel pulsirt regelmässig.	
12 - 22 -	20	do.	do.
12 - 23 -	20	do.	do.
12 - 24 -	22	do.	do.
12 - 25 -	22	Dann steht Ventrikel und nur die Vorhöfe pulsiren.	
12 - 28 -	steht	Auch die Vorhöfe stehen still.	
12 - 31 -	—	Auf Berührung einzelne Contractionen.	
1 - — -		Herz steht.	

Versuch VII.

Frosch.	Herz freigelegt, hat 32 Pulsationen in $\frac{1}{2}$ Minute.	
Puls in $\frac{1}{2}$ Min.		Bemerkungen.
9 Uhr 53 Min.		Injection von 0,00005 Akonitin in den linken Schenkel.
9 - 54 -	30	
9 - 56 -	28	
9 - 57 -	28	Das rechte Hinterbein wird gelöst. Der Frosch zieht dasselbe an.
9 - 59 -	28	Zieht nach dem Abduciren den Schenkel wieder an.
10 - 2 -	28	
10 - 4 -	20	
10 - 10 -		Zieht den Schenkel auf Druck nur langsam an.
10 - 11 -	24	Herz unregelmässig.
10 - 13 -	22	
10 - 15 -	16	
10 - 20 -		Frosch von seiner Fessel befreit, dreht sich um.
10 - 30 -	14	
10 - 35 -		Herz ganz unregelmässig.
11 - 5 -	12	Herz unregelmässig. Contractionen schwach. Reizung des Ischiadicus, selbst bei schwachen Strömen Zuckung.
11 - 30 -		Herz vereinzelte Contractionen. Reizung des Ischiadicus, Zuckung.
11 - 50 -		Ebenso.
11 - 55 -	steht	Herz steht. Rückenmark durchschnitten und gereizt. Reizung erfolglos. Ischiadicus reizbar.
12 - 5 -		Herz auf Berührung einmalige Contraction.
1 - 30 -		Vom Ischiadicus aus durch Inductionsstrom selbst bei übereinander geschobenen Spiralen keine Zuckung, während die Musculatur sich auf directen Reiz mit schwachen Strömen contrahirt. Die Musculatur des Schenkels, wo die Injection stattgefunden hatte, ist nicht reizbar.

Versuch VIII.

Frosch.	Herz freigelegt, hat 39 Pulse in $\frac{1}{2}$ Minute.	
	Puls in $\frac{1}{2}$ Min.	Bemerkungen.
11 Uhr 54 Min.		Subcutane Injection von 0,001 Akonitin.
11 - 56 -	36	
11 - 57 -	35	
11 - 58 -	32	
11 - 59 -	32	
12 - - -	30	
12 - 1 -	27	Sensibilität und Motilität erhalten.
12 - 2 -	28	
12 - 3 -	28	Fibrilläre Zuckungen in der Schenkelmusculatur.
12 - 4 -	28	
12 - 5 -	28	
12 - 6 -		Heftige fibrilläre Zuckungen. Herz unregelmässig; auf mehrere Vorhofscontractionen eine Ventrikelsystole. Ventrikel unvollkommen gefüllt. Vorhöfe machen noch Pulsationen, während Ventrikel steht; dann stehen die Vorhöfe. Auf Berührung erfolgt keine Contraction. Directe Reizung des Herzens mit dem Inductionsstrom ist erfolglos. Bei Kneifen mit der Pincette macht der Frosch abwehrende Bewegungen.
12 - 35 -		Reizung des Ischiadicus mit starken Strömen, ruft fibrilläre Zuckung hervor. Die Musculatur selbst ist mit schwachen Strömen erregbar.
1 - - -		Musculatur noch direct reizbar.

Versuch IX.

Schwarzes mittelgrosses Kaninchen, wird tracheotomirt.		
	Puls in $\frac{1}{2}$ Min.	Bemerkungen.
9 Uhr 52 Min.		Tracheotomie beendet.
9 - 55 -	118	
10 - - -	120	
10 - 9 -	119	
10 - 11 -		Subcutane Injection von 0,001 Akonitin. Künstliche Respiration.
10 - 13 -	123	
10 - 15 -	121	
10 - 16 -	105	
10 - 17 -	107	
10 - 18 -	105	
10 - 19 -	95	
10 - 21 -		Herz langsam und unregelmässig.
10 - 22 -		Herztöne kaum zu hören.
10 - 23 -		Kurz dauernder klonischer Krampf.

	Puls in $\frac{1}{2}$ Min.	Bemerkungen.
10 Uhr 24 Min.		Herztöne wieder hörbar. Puls frequenter, aber unregelmässig.
10 - 25 -		Herz unregelmässig. Krampfanfall.
10 - 30 -		Herz sehr frequent, regelmässig, nicht zu zählen.
10 - 31 bis		Herz regelmässig und frequent.
10 - 34 -		Heftige tetanische Streckung. Gleich darauf wird das Herz unregelmässig, langsamer und langsamer.
10 - 37 -		Herztöne nicht zu hören.
10 - 38 -		Thorax geöffnet. Herz steht. Bei Zutritt der Luft leichte Zuckung in den Vorhöfen. Linker Ventrikel contrahirt. Rechter Ventrikel mit Blut gefüllt. Reizung mittelst des Inductionsstromes erfolglos.

Versuch X.

Mittelgrosses, gelb und weiss geflecktes Kaninchen.

	Puls in $\frac{1}{2}$ Min.	Bemerkungen.
9 Uhr 37 Min.		Tracheotomie beendet.
10 - - -		Beide Vagi präparirt und durchschnitten, darauf Respiration tief und langsam, auf Reizung des peripherischen Endes Stillstand des Herzens.
10 - 8 -	147	
10 - 9 -	147	
10 - 12 -		Subcutane Injection von 0,0005 Akonitin.
10 - 13 -	148	
10 - 14 -	147	
10 - 15 -	148	
10 - 16 -	148	
10 - 17 -	149	
10 - 18 -		Reizung des Vagus. Stillstand des Herzens.
10 - 20 -	155	
10 - 21 -	156	
10 - 22 -	156	
10 - 25 -	145	
10 - 26 -	148	
10 - 27 -	147	
10 - 28 -	148	
10 - 29 -	147	Gleich darauf wird Puls unregelmässig und aussetzend.
10 - 30 -		Herz langsam und unregelmässig. Krampf. Künstliche Respiration.
10 - 32 -	97	
10 - 34 -		Herz langsam, unregelmässig, aussetzend.
10 - 35 -		Herz ganz unregelmässig, nicht zählbar, häufig einige schnell auf einander folgende Schläge. Auf Berührung der Cornea Schluss des Auges.

Puls in $\frac{1}{2}$ Min.			Bemerkungen.
10 Uhr	37	Min.	Herz unregelmässig.
10 -	39	-	Voll, kräftig und regelmässig.
10 -	41	-	Vagusreizung erzeugt nur geringe Verlangsamung, keinen Stillstand.
10 -	42	-	Herz nicht zu zählen, sehr frequent.
10 -	47	-	Herz sehr schnell, Reizung des Vagus erzeugt keinen Stillstand.
10 -	48	-	Heftiger Krampfanfall. Nach demselben Herz nicht zu auscultiren.
10 -	50	-	Thorax geöffnet. Herz steht. Linker Ventrikel contrahirt.

Versuch XI.

Grosses, schwarz und weisses Kaninchen.

Resp. in $\frac{1}{2}$ Min.			Bemerkungen.
10 Uhr	—	Min.	Tracheotomie beendet. Beide Vagi durchschnitten.
10 -	5	-	15
10 -	7	-	24
10 -	8	-	24
10 -	10	-	Subcutane Injection von 0,0002 Akonitin.
10 -	11	-	19
10 -	13	-	24
10 -	15	-	24
10 -	16	-	23 Regelmässig.
10 -	18	-	24
10 -	20	-	11 Kaubewegungen.
10 -	25	-	Respiration sehr verlangsamt; steht für mehrere Sekunden. Herz unregelmässig.
10 -	30	-	Furchtbare Dyspnoe; häufig krampfhafter Exspirationsstoss. Eigenthümlich schleudernde Bewegung mit dem Kopf. Rückwärtsbewegungen. Das Thier schnell oft hoch von der Erde, oder überschlägt sich rückwärts. Das Herz wird wieder deutlich zu fühlen und frequent. Der Zustand hält an, bis
10 -	45	-	das Herz wieder unregelmässig wird. Kurzdauernde klonische Krämpfe. Tod.
10 -	47	-	Thorax geöffnet. Bei Berührung der Herzmusculatur leichte Zuckungen, welche sehr bald erloschen. Linker Ventrikel contrahirt. Rechter Ventrikel mit Blut gefüllt.

Tokio, im October 1879.