

XX.

Untersuchungen über die physiologische Wirkung verschiedener Handelssorten von Aconitin (Aconitin und Pseudoaconitin) auf Muskeln und Nerven.

(Aus dem pharmaceutisch-toxikologischen Laboratorium zu Groningen, 1881.)

Von Prof. P. C. Plugge in Groningen (Niederlande).

Bei einer gerichtlichen Untersuchung anlässlich eines Vergiftungsfalles mit Nitras Aconitini¹⁾ war es uns nach der Natur dieser Untersuchung hauptsächlich darum zu thun einen quantitativen Unterschied der Wirkung auszumitteln, d. h. für jede der untersuchten Aconitinsorten die Dosis lethalis zu bestimmen. Dennoch haben wir dabei, sofern die Zeit es damals zuließ, auch die Wirkung auf das Herz, die Muskeln und Nerven etwas eingehender studirt. Auch damals meinte ich qualitative Wirkungsunterschiede zu finden, und hierauf mich stützend meinte ich, dass die nervenlähmende Wirkung bei bestimmten Präparaten vorkomme, nicht aber bei anderen oder doch in viel geringerem Grade.

Diese Ansicht, welche eine nähere Untersuchung veranlasste, wovon ich hier die Resultate mittheile, stellte sich aber als unrichtig heraus; es ergab sich, dass alle die von mir untersuchten Handelspräparate hinsichtlich der lähmenden Wirkung auf die motorischen Nerven übereinstimmten. Dieses hielt ich für wichtig genug, um ihm genau nachzugehen, indem ich bei Boehm und Wartmann²⁾ Folgendes aufgezeichnet finde: „Die peripherischen Nerven, sowie die Muskeln werden bei der Vergiftung absolut nicht afficirt u. s. w.“ Da dieses Urtheil den früheren Angaben von Achscharumow³⁾ und von Weyland⁴⁾ widersprach, die ausgemittelt hatten, dass die

¹⁾ Archiv d. Pharmacie. 1882. Heft 1.

²⁾ Untersuch. über die physiol. Wirkung des deutschen Aconitins. Arbeiten a. d. physiol. Laborat. der Würzb. Hochschule. 1873.

³⁾ Archiv f. Anatomie u. Physiol. Jahrg. 1866.

⁴⁾ Eckhard's Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Bd. V. 1. S. 29 u. ff.

Erregbarkeit der motorischen Nerven durch Aconitin gänzlich aufgehoben wird, so erklären Boehm und Wartmann, ihre Untersuchung vielfach modificirt zu haben, ohne eine Uebereinstimmung mit den Resultaten der beiden erstgenannten Untersucher ausfindig zu machen. Vgl. a. a. O. S. 102: „So sehr wir uns auch in der Folge bemühten, sonstigen Modificationen der Erregbarkeit der motorischen Nerven durch Aconitin auf die Spur zu kommen, so blieben doch alle unsere Bestrebungen in dieser Richtung erfolglos.“

Um wider diese sichere Behauptung von Boehm und Wartmann den Beweis zu liefern, dass Aconitin ganz entschieden Lähmung der motorischen Nerven verursacht, habe ich eine grosse Anzahl von Experimenten an Fröschen mit 7 verschiedenen Handelssorten von Aconitin angestellt. Die benutzten Aconitinsorten waren folgende:

- 1) Nitras Aconitini von Petit — harte, weisse Krystalle.
- 2) „ „ „ Morson (Pseudoaconitin) — ein gelbbraunes Pulver.
- 3) „ „ „ Hottot — ein weisses Pulver.
- 4) „ „ „ Hopkins und Williams (Pseudoaconitin?)
— eine zusammengeflossene, durchsichtige, gummiartige Masse von grünlich brauner Farbe.
- 5) „ „ „ Merck — ein gelbliches, hellbraunes Pulver.
- 6) Sulphas „ „ Schuchart, — ein grauweisses Pulver.
- 7) Nitras „ „ Friedländer (Trommsdorf) — eine zusammengeflossene, graulich weisse Masse.

Die genannten Handelspräparate wurden in wässriger Lösung von $\frac{1}{3}$ und 1 pCt. zu den toxicologischen Untersuchungen benutzt. Indem dabei ausschliesslich Frösche gebraucht wurden und es überdies nicht speciell meine Absicht war, genau die Dosis lethalis von jedem dieser Stoffe zu bestimmen, so kann ich das quantitative Wirkungsverhältniss, die Stärke, nicht so genau angeben, wie das für die Präparate von Petit, Merck und Friedländer (Trommsdorf)¹⁾ geschehen konnte. Dennoch glaube ich, auf eine grosse Anzahl Versuche mich stützend, in Bezug auf die Wirkung auf Frösche zu der Reihenfolge berechtigt zu sein, die ich in der oben angegebenen Liste der untersuchten Präparate angenommen habe, aus welcher

¹⁾ Plugge, Vergiftung mit Aconitin. Arch. d. Pharm. CCXX. Heft 1.

erhält, dass das Präparat von Petit (ein französisches Aconitin) sogar stärker wirkt als Morson's (englisches) Aconitin, und dass das Friedländer'sche Präparat am wenigsten wirksam ist.

Zu der Untersuchung nach der Wirkung auf Nerven und Muskeln gebrauchte ich frische, kürzlich gefangene Frösche (*Rana temporaria*). Die Untersuchungsmethode ward auf mehrere Weisen modificirt, wie sich bei der Beschreibung der einzelnen Versuche ergeben wird, doch stets war das Resultat dabei dem Befinden Boehm's und Wartmann's zuwider. Ich fand, dass die motorischen Nerven und mehr speciell die peripherischen, intramusculären Endigungen stets gelähmt werden; nur, wenn sehr kleine Dosen gereicht wurden, und bei ungenügender Zeit der Einwirkung fand ich die Paralysis nicht vollkommen. Ich lasse hier einige Versuche zum Beweise folgen.

I. Nitras Aconitini von Petit.

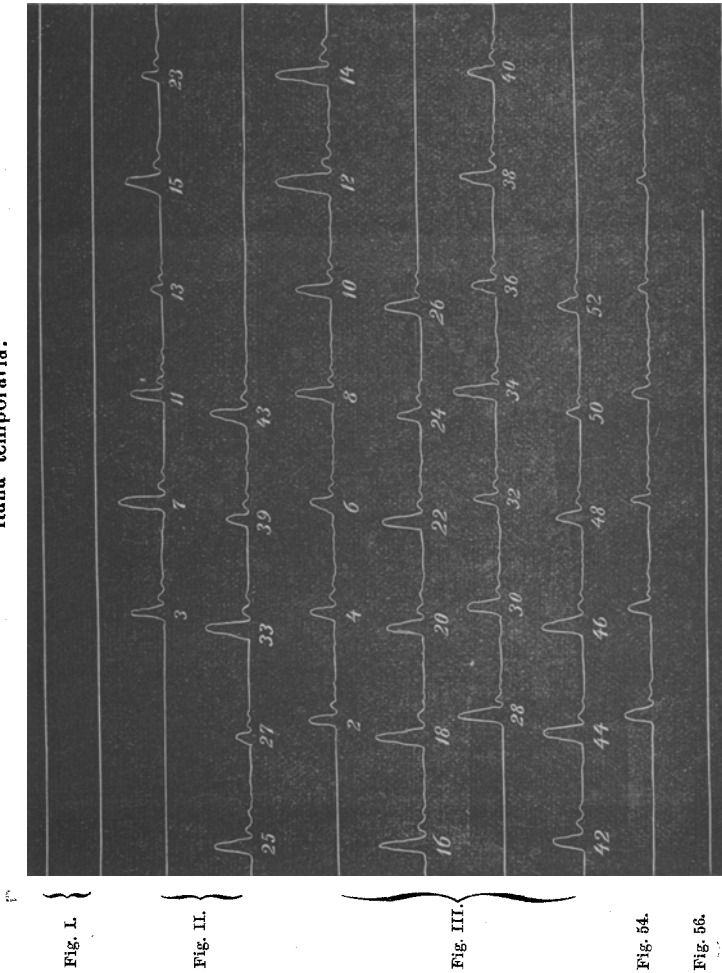
1. Einem Frosche No. 23 wird 11 Uhr 44 Min. 0,5 Mgrm. injicirt. Es bieten sich Erscheinungen dar, wie wir sie früher¹⁾ ausführlich beschrieben haben. 12 Uhr 53 Min. hatte nicht nur die willkürliche Bewegung aufgehört, sondern es war auch die Reflexerregbarkeit ganz verschwunden. Vom linken Beine wurde nun auf die bekannte Weise der M. gastrocnemius mit dem dazugehörigen Nervus ischiadicus präparirt und in Pflüger's Myographion sowohl der Nerv wie auch der Muskel mit einzelnen Inductionsschlägen untersucht. Bei der Reizung des Nerven, sogar bei 0 Mm. Abstand von der secundären Rolle des du Bois-Reymond'schen Schlitteninductions-Apparats, contrahirte sich der Muskel nicht mehr und wurde also auf dem drehenden Cylinder von Marey durch den Schreibstift eine gerade Linie beschrieben Fig. I²⁾. Bei directer Reizung des Muskels ergibt sich, dass er noch gut reizbar ist, er reagirt auf jeden Reiz mit einer tüchtigen Contraction, wodurch ich Curve Fig. III² erhielt. Wurde der Nerv gereizt durch schnell sich folgende Inductionsschläge, so bekamen wir ebensowenig Bewegung des Muskels, indem letzterer selbst bei directem Reiz in tetanische Contraction gerieth.

2. Bei einem Frosche No. 25 wird 10 Uhr 15 Min. eine Ligatur in der Sacralgegend unter den Spinalnerven angelegt und dabei durch festes Zuschnüren des ganzen Körpers der Blutzutritt zu den Hinterextremitäten abgesperrt. 10 Uhr 56 Min. wird 0,2 Mgrm. eingespritzt unter die Haut des Vordertheils; 12 Uhr 30 Min. ist die Reflexerregbarkeit ganz verschwunden und wird vom linken Beine ein Muskelnervpräparat gemacht. Nervenreizung hat hier sogar bei 150 Mm. Rollenabstand noch geringe Bewegung des Hebels zur Folge; bei 100 Mm. Rollenabstand wird

¹⁾ Archiv der Pharmacie. 1882. Heft 1.

²⁾ Die Figuren sind Nachbildungen von den ursprünglichen bei der Untersuchung erhaltenen und auf einer grossen Anzahl von Bildern verbreiteten Curven. Dabei ist aber nur die Höhe der Curven genau nachgebildet, nicht die Form etc.

Rana temporaria.



Curve Fig. II³ beschrieben. Directe Muskelerregung bei 120 Mm. Rollenabstand bringt noch geringe Bewegung des Hebels hervor, bei 100 Mm. Rollenabstand wird die Curve Fig. III⁴ hervorgebracht.

3. Bei einem Frosche No. 26 werden 10 Uhr 15 Min. die grossen Arterien und Venen des linken Beines, so tief wie möglich am Schenkel, nemlich wo der Ischiadicus sich spaltet, unterbunden. 10 Uhr 59 Min. wird 0,4 Mgrm. eingespritzt. 11 Uhr 15 Min. werden an beiden Beinen die Ischiadici blossgelegt, eine Guttaperchaplatt untergeschoben, um das Hinabfliessen des Stromes nach dem Muskel zu verhindern, und dann die Elektrode der Reizvorrichtung untergebracht. Die Er-

regbarkeit wurde untersucht mit schnell auf einander folgenden Inductionsschlägen. Das Resultat war folgendes: Reizung des Nerv. ischiadicus

am unterbundenen Beine gewährt noch bei 150 Mm. R.-A. Reaction,
am nicht - - - selbst - 0 - - keine Reaction.
Die Muskeln beider Beine sind sehr empfindlich gegen elektrische Reize.

Indem ich bei anderen derartigen Versuchen in Erfahrung gebracht hatte, dass die Unterbindung der Arterien das Unterbein nicht gänzlich vor Vergiftung schützt, begann ich hier die Untersuchung schon nach 16 Minuten, in einem Momente, wo die Reflexerregbarkeit noch nicht vollständig verschwunden war. Es ergab sich aber, dass die motorischen Nerven des nicht unterbundenen Beines schon vollständig gelähmt waren, während die des unterbundenen Beines, worin der Blutstrom, wo nicht ganz, so doch zum bei weitem grössten Theile aufgehört hatte, noch sehr gut reizbar war.

Da bei dieser Untersuchung des unterbundenen Beines ein Theil des Ischiadicus gereizt wurde, der so hoch wie möglich, bis fast an die Medulla spinalis blossgelegt war, so ergibt sich daraus zugleich, dass das Aconitin nicht auf den Nervenstamm wirkt und dass man es in der That zu thun hat mit einer lähmenden Wirkung auf die peripherischen Endigungen der motorischen Nerven.

II. Nitras Aconitini von Merck.

Namentlich bei der Untersuchung mit diesem Stoffe habe ich eine grosse Anzahl von Fröschen benutzt und die Untersuchung vielfach modificirt, weil auch von Boehm und Wartmann ein Präparat von Merck gebraucht war, mit dem sie jedoch keine Lähmung der motorischen Nerven constatiren konnten. Nur bei sehr kleinen Gaben und geringerer Dauer der Einwirkung fanden wir zuweilen die Nerven noch erregbar, bei grösserer Dosis und längerer Einwirkung trat aber auch hier constante Lähmung der intramusculären Endigungen der motorischen Nerven ein, gewöhnlich bei viel geringerer Dose und bei kürzerer Wirkungsdauer, als von B. und W. angegeben wird, so dass ich ihr gänzlich abweichendes Resultat nur durch die Annahme erklären kann, dass sie ein sehr unreines und unwirksames Präparat in Händen hatten, was aber wiederum schwer sich reimen lässt mit den übrigen, von ihnen beschriebenen Vergiftungssymptomen.

Die folgenden Versuche aus unseren Notizen können zum Beweise dienen:

4. Frosch No. 34 und 35, jedem 4 Mgrm. eingespritzt. Die Reflexerregbarkeit ist gänzlich verschwunden um 10 Uhr 21 Min. und 10 Uhr 30 Min. Die Ischiadici und Muskeln werden um 10 Uhr 38 Min. und 10 Uhr 40 Min. blossgelegt und untersucht.

Nerven sogar bei 0 Mm. R.-A. vom secundären Spiral gleichsam nicht mehr erregbar.
Muskeln - - 150 - - - - - sehr gut erregbar.

5. Frosch No. 39 und 40, jedem 4 Mgrm. um 2 Uhr 46 Min. und 2 Uhr 48 Min. eingespritzt.

3 Uhr 21 Min. Nerven von No. 39 sogar bei 0 Mm. nicht mehr erregbar.

Muskeln - - - - - sehr gut erregbar.

3 - 27 - Nerven - No. 40 - - - nicht mehr erregbar.

Muskeln - - - - - sehr gut erregbar.

Bei diesen beiden Fröschen stand die Herzkammer erst um 3 Uhr 45 Min. still, indem die Vorhöfe noch pulsirten. Während dieses ganzen Versuches wurde ein decapitirter, normaler Frosch allemal zur Controle untersucht, 3 Uhr 40 Min. konnte ich dabei ebensowenig an Nerven wie an Muskeln irgend eine Veränderung entdecken.

6. Frosch No. 42 und 49. Jeder mit 0,4 Mgrm. Etwa 3 Stunden nach der subcutanen Injection werden Nerven und Muskeln untersucht, beide stellen sich als noch erregbar heraus, erstere aber weniger als letztere; auch sah ich bei Reizung des Ischiadicus nicht nur Bewegung im dazu gehörenden Beine, sondern auch in entfernten Körpertheilen entstehen, wodurch die Vergiftung sich hier als unvollständig ergab.

7. Frosch No. 47. Grosses Exemplar. 10 Uhr 42 Min. 0,8 Mgrm. eingespritzt. 12 Uhr 30 Min. ist das Thier todt, das Herz steht stille. Nerven und Muskeln reagieren noch auf Reizung bei 330 Mm. R.-A.

8. Frosch No. 43 und 44. Jedem mit 1 Mgrm. um 12 Uhr 15 Min. Von No. 43 werden um 3 Uhr 15 Min. die Nerven und Muskeln vermittelst Inductionsströme untersucht.

Nervus ischiadicus ist sogar gegen Reize bei 0 Mm. R.-A. ganz unempfindlich.

Muskeln sind - - - - 130 - - noch sehr empfindlich.

No. 44. Um 3 Uhr untersucht. N. ischiad. - 0 - - ganz unempfindlich.

Muskeln - 100 - - noch sehr empfindlich.

9. Frosch No. 50. 10 Uhr 27 Min. eingespritzt 2 Mgrm. Bei dieser grössern Dosis ward der Ischiadicus schon um 11 Uhr blossgelegt und untersucht. Der Muskel reagirte noch schwach bei directer Reizung und 150 Mm. Rollenabstand. Der Nerv reagirte noch sehr schwach bei 130 Mm. Rollenabstand. Eine Erscheinung, die ich später mehrmals wahrnahm, wurde hier sehr schön constatirt, nämlich die Erscheinung, dass bei Verstärkung des Stroms durch Verringerung des Rollenabstandes die Nervenreizung keine merkbar stärkere Reaction zur Folge hatte, dermaassen sogar, dass bei 0 Mm. Rollenabstand die Reaction auf Nervenreizung noch sehr gering war, während die Reaction des Muskels bei directer Reizung mit der Stärke des Stroms verhältnissmässig sich steigerte.

Von dem andern Beine wurde nun ein Nervenmuskelpreparat gemacht und dies mit einzelnen Inductionsschlägen im Myographion untersucht. Reizung des Nerven brachte keine Bewegung hervor, Fig. I, während bei directer Reizung des Muskels die Curve Fig. III^e sich anschrieb.

Indem also der Muskel sowohl bei einzelnen Inductionsschlägen als auch bei tetanischer Erregung reagirte, ergab sich, dass der Nerv nur im letzten Falle, aber dann auch sehr unerheblich, Bewegung im Beine hervorbrachte.

10. Frosch No. 45 und 46. 12 Uhr 24 Min. jedem 2 Mgrm. eingespritzt und erst nach langer Zeit, resp. 126 und 151 Minuten untersucht.

No. 46. Ischiadicus bei 0 Mm. Rollenabstand nicht mehr erregbar; Muskel noch bei 160 Mm. Rollenabstand sehr erregbar. No. 45. Ischiadicus bei 0 Mm. Rollenabstand nicht mehr erregbar, Muskel noch bei 130 Mm. sehr empfindlich.

11. Frosch No. 51. 10 Uhr 43 Min. eingespritzt 3,2 Mgrm. 1 Uhr 30 Min. fand ich Nerven und Muskeln noch gut erregbar, siehe die Curven Fig. II⁷ und III⁸. Dieses abweichende Resultat meine ich unbekannten individuellen Umständen zuschreiben zu müssen, einer individuellen Immunität, indem es unsern übrigen Versuchen gänzlich widerspricht.

12. Frosch No. 57. 11 Uhr 40 Min. eingespritzt 2,5 Mgrm. untersucht um 1 Uhr 40 Min. Der Nerv. ischiadicus stellt sich als völlig gelähmt heraus, Fig. I, während der Muskel auf directe Reizung mit starken Contractionen antwortet, siehe Curve Fig. III¹⁰.

13. Um den Einfluss von Zeit oder den individuellen Unterschied darzuthun, können noch folgende Beispiele dienen. Bei zwei gleich grossen Fröschen No. 55 und 56 wird 0,8 Mgrm. um 12 Uhr 45 Min. eingespritzt.

No. 55, untersucht um 1 Uhr 45 Min. Nerven und Muskeln stellen sich beide als noch gut erregbar heraus, siehe Fig. II¹¹ und III¹².

No. 56, untersucht um 2 Uhr 15 Min. Der Nerv. ischiadicus ist hier fast ganz gelähmt, siehe Fig. II¹³, während der Muskel noch gut erregbar geblieben ist, Fig. III¹⁴.

14. Einem Frosche No. 53 mit Ligatur in der Sacralgegend wird um 12 Uhr 2 Mgrm. in den vordern Körpertheil injicirt. Die Lähmung wird bald am Vorderende sichtbar durch das Senken des Kopfes und dadurch, dass beim Versuch zum Springen zwar die Hinterbeine, aber nicht die Vorderbeine sich als zur Aufrichtung des Körpers geschickt erweisen.

12 Uhr 55 Min. totale Bewegungslosigkeit. Bei Reizung der Vorderbeine treten keine Bewegungen im Vordertheil, aber wohl starke Bewegungen der Hinterbeine auf. Auf Reizung der Hinterbeine folgt nur Bewegung jener Extremitäten. Der Umstand, dass bei Reizung der vergifteten Vorderbeine nur Bewegung in den nicht vergifteten Hinterbeinen beobachtet wird, ist ein Beweis dafür, dass die sensiblen Nerven nicht oder wenigstens viel weniger infectirt werden, als die motorischen Nerven.

15. Bei einem Frosche No. 58 wurde der Nerv. ischiadicus des linken Beines blossgelegt und intact gelassen. Die Blutgefässe, die Arteria und Vena femorals, werden doppelt eingebunden und danach sämtliche Schenkelmuskeln und Blutgefässe zwischen den Stellen der Unterbindung bis auf den Knochen durchschnitten. Indem hier also vollkommener Abschluss des giftigen Blutes vom linken Hinterbeine vermittelt wurde, erhielt sich der Verband mit dem Nerven. Nun wurde 12 Uhr 45 Min. dem also präparirten Frosche 6,4 Mgrm. eingespritzt; 3 Uhr 15 Min. wurden die Muskeln und Nerven im Myographion untersucht. Es ergab sich dabei, dass die Nerven und Muskeln des linken Beines gut erregbar waren, siehe Fig. II¹⁵ und III¹⁶, während vom vergifteten rechten Beine der Nerv gelähmt, Fig. I, aber der Muskel noch gut erregbar, Fig. III¹⁸, befunden ward.

Indem ich auch bei dieser Untersuchung des linken Beines einen Theil des Ischiadicus reizte, der dicht an der Medulla spinalis gelegen hatte und also durch

giftiges Blut umspült war, so ergibt sich daraus wieder, dass der Nervenstamm nicht durch das Alkaloid inficirt worden war.

Aus diesen verschiedenen Versuchen erhellt also überzeugend, dass auch das Merck'sche Aconitin lähmend auf die peripherischen Endigungen der motorischen Nerven und nicht auf die Muskeln selbst wirkt.

III. Nitras Aconitini von Friedländer (Trommsdorf).

16. Frosch No. 72. 12 Uhr eingespritzt 8 Mgrm. 12 Uhr 55 Min. werden der Nerv und die Muskeln untersucht. Der Nervus erscheint vollends gelähmt, siehe Fig. I, während der Muskel gut erregbar ist. Fig III²⁰.

47. Zwei Frösche No. 69 und 70. 2 Uhr 42 Min. jedem 10 Mgrm. eingespritzt. Muskeln und Nerven 3 Uhr 35 Min. untersucht. Während das Herz sogar um 4 Uhr noch gut pulsirte, war das Resultat folgendes:

(Tetan. Reizg.) No. 69. N. Ischiad. ist selbst bei 0 Mm. R.-A. nicht mehr erregbar.

Muskel - - - 150 - - noch gut erregbar.

No. 70. N. ischiad. - - - 0 - - nicht mehr erregbar.

Muskel - - - 130 - - noch gut erregbar.

18. Frosch No. 82. 10 Uhr 42 Min. 5 Mgrm. eingespritzt. 12 Uhr 30 Min. werden Muskeln und Nerven untersucht mit einzelnen Inductionsschlägen. Das Resultat ergibt sich aus Fig. I und III²².

19. Einem Frosche No. 75 mit fest angelegter Ligatur an den Nervenwurzeln in der Sacralgegend wird 1 Uhr 55 Min. 5 Mgrm. eingespritzt. 2 Uhr 30 Min. ist die Vorderextremität vollständig (motorisch) gelähmt und auffallend dunkler gefärbt, als der hintere, nicht vergiftete Theil. Die Hinterbeine sind in diesem Momente noch so gut beweglich, dass das Thier mit deren Hülfe aus der Rückenlage sich umkehren kann. Dieser Versuch eignete sich sehr dazu, darzuthun, dass die sensiblen Nerven nicht vom Gifte inficirt werden. Von 2 Uhr 35 Min. bis 4 Uhr 15 Min. wurde nämlich, nach je 5 Minuten, der Zustand der sensibeln Nerven untersucht durch Kneifen der vorderen vergifteten Extremitäten. Wir fanden dabei stets sehr starke Bewegung der Hinterbeine, während die Vorderbeine durchaus bewegungslos verblieben. 6 Uhr 55 Min., also nach 5 Stunden, untersuchte ich die Erregbarkeit des blossgelegten Nerv. ischiadicus und der Muskeln und fand dabei den Nervus noch erregbar bei 350 Mm. Rollenabstand, die Muskeln noch bei 300 Mm. Rollenabstand.

20. Frosch No. 78, ebenso wie dem vorigen mit Sacralligatur, aber 8 Mgrm. eingespritzt, ergibt bei der Untersuchung im Myographion für Nerven und Muskeln die Curven Fig II²³ und III²⁴.

IV. Nitras Aconitini von Hottot.

21. Frosch No. 84. 12 Uhr 11 Min. 0,1 Mgrm. eingespritzt. Vergiftungssymptome wie bei den Experimenten mit Nitras Aconitini von Petit. 1 Uhr 25 Min. wird ein Nervmuskelpreparat vom rechten Beine gemacht und mit einzelnen Inductionsschlägen untersucht. Indem in diesem Momente die willkürliche Bewegung des Thieres ganz aufgehört hatte, jedoch noch Reflexerregbarkeit bestand, stellten sich Nerven und Muskeln beide als noch gut erregbar heraus. Fig. II²⁵ und III²⁶.

Ich liess das Thier nun mit dem linken Beine noch bis 2 Uhr 55 Min. liegen, untersuchte darauf den Ischiadicus und Gastrocnemius dieses Beines, und fand, dass die Erregbarkeit des Nerven zwar nicht ganz verschwunden, aber denn doch stark gesunken war Fig. II²⁷, während der Muskel seine Erregbarkeit behalten hatte Fig. III²⁸. Durch einen Controlversuch mit einem normalen Frosche wurde dargethan, dass die Dauer des Liegens nicht von merkbarem Einflusse auf dieses Resultat sein konnte. Es ergibt sich also aus dieser Probe, dass die Nervenirregbarkeit durch 0,1 Mgrm. in 164 Minuten zwar stark gesunken, nicht aber = 0 geworden ist.

22. Frosch No. 85. 12 Uhr 15 Min. 0,5 Mgrm. eingespritzt. Nervmuskelpräparat untersucht um 1 Uhr, wo die Reflexerregbarkeit auf starke mechanische Reize noch nicht völlig dahin war. Der Nerv erscheint vollständig gelähmt, Fig. I, während der Muskel noch gut erregbar ist Fig. III³⁰.

23. Frosch No. 86. 12 Uhr 19 Min. eingespritzt 1 Mgrm. 12 Uhr 50 Min. wird, während das Herz noch klopft, ein Nervmuskelpräparat untersucht. Der Nerv ist gelähmt Fig. I, der Muskel nicht Fig. III³².

24. Frosch No. 87, mit Ligatur in der Sacralgegend 1 Uhr 40 Min. 0,5 Mgrm. eingespritzt. 2 Uhr 10 Min. ein Nervmuskelpräparat untersucht, wobei sowohl Nerv wie Muskel gut erregbar erscheinen, Fig. II³³ und III³⁴.

V. Sulphas Aconitini von Schuchart.

25. Frosch No. 91. 1 Uhr 35 Min. eingespritzt 0,5 Mgrm. 3 Uhr 20 Min. das Herz klopft noch. Ischiadicus selbst bei 0 Mgrm. Rollenabstand nicht erregbar mehr. Muskel noch bei 150 Mgrm. Rollenabstand gut erregbar.

26. Jedem von zwei Fröschen No. 96 und 97 mit Ligatur unter den Ischiadicus des linken Beines, an der Stelle wo der Nerv sich theilt, wird 11 Uhr 15 Min. 1 Mgrm. eingespritzt. 12 Uhr 15 Min. sind die Thiere ganz unbeweglich, die unterbundenen Beine unterscheiden sich von den andern Körperteilen durch eine viel hellere Farbe. Alle diese Muskeln sind gut erregbar durch Inductionsströme bei 150 Mm. Rollenabstand. Auch die Nerven der unterbundenen Beine sind noch sehr empfindlich, während die der nicht unterbundenen Beine total gelähmt sind.

Auch hier wird durch Reizung des Stammtheiles der Nerven, der vom giftigen Blute umspült war, erwiesen, dass der Nervenstamm nicht ergriffen wird.

27. An zwei Fröschen No. 101 und 102 resp. mit 0,5 und 1 Mgrm. werden die Nerven und Muskeln nach 75 und 78 Minuten untersucht mit einzelnen Inductionsschlägen. Ich fand dabei Folgendes:

No. 101. Ischiad. sogar bei 0 Mm. R.-A. nicht mehr erregbar Fig. I

Muskel gut erregbar Fig. III³⁶.

No. 102. Ischiad. sogar bei 0 Mm. R.-A. nicht mehr erregbar Fig. I

Muskel gut erregbar Fig. III³⁸.

28. Frosch No. 103 mit Ligatur in der Sacralgegend. 12 Uhr 30 Min. 1 Mgrm. eingespritzt. Um 12 Uhr 47 Min. bewegungslos. Bei sanftem Kneifen in die Vorderbeine folgt nur starke Bewegung der Hinterbeine. Dieser alle 5 Minuten bis 1 Uhr 30 Min. wiederholte Versuch ergibt stets dasselbe Resultat. Daraus folgt, dass in diesem Zeitverlauf die sensiblen Nerven im (motorisch) gelähmten Theil nicht ergriffen werden.

11 Uhr 40 Min. wird vom rechten Beine ein Nervmuskelpreparat untersucht. Muskeln und Nerven zeichnen bei 100 Mm. Rollenabstand die Curven Fig. II³⁹ und III⁴⁰.

29. Frosch No. 104. Arteria und Vena femoralis des linken Beines unterbunden und danach 12 Uhr 15 Min. 1 Mgrm. eingespritzt. Auch hier sieht man sehr schön nach allgemeiner Lähmung des Thieres auf das Kneifen der vergifteten Vorderbeine nur in dem Beine Bewegung eintreten, worin der Zutritt des vergifteten Blutes zu den peripherischen Nervenendigungen abgesperret ist. 2 Uhr 5 Min. Nervmuskelpreparat des nicht unterbundenen Beines untersucht, siehe Fig. I und III⁴², 2 Uhr 15 Min. unterbundenen Bein untersucht, siehe Fig. II⁴³ und III⁴⁴.

VI. Nitras Aconitini von Hopkins und Williamson. (Pseudoaconitin?)

30. Frosch No. 107. 11 Uhr 3 Min. injicirt 0,2 Mgrm. Es zeigen sich Vergiftungssymptome, wie bei dem Morson'schen Präparate, wiewohl weniger heftig, als bei letztgenanntem Stoffe; die Lähmung wird auch hier erst am Vorderleibe beobachtet. Das Resultat der Untersuchung eines Nervmuskelpreparates um 1 Uhr wird bezeichnet durch Fig. I und III⁴⁶.

31. Frosch No. 108. 11 Uhr 9 Min. eingespritzt 0,5 Mgrm. Muskeln und Nerven untersucht um 12 Uhr 30 Min., siehe Fig. I und III⁴⁸.

32. Frosch No. 109. 12 Uhr 10 Min. eingespritzt 1,0 Mgrm. Muskeln und Nerven untersucht um 1 Uhr 25 Min., siehe Fig. I und III⁵⁰.

VII. Nitras Aconitini von Morson. (Pseudoaconitin.)

33. Bei einer Anzahl von Versuchen mit Fröschen No. 116, 117, 118, 125 mit 0,1 Mgrm. traten heftige Vergiftungserscheinungen ein, im quantitativen Verhältnisse denen ähnlich, welche durch das Präparat von Petit verursacht wurden, qualitativ in gar keiner Hinsicht von allen den vorigen Präparaten unterschieden. Die Respiration hatte bald aufgehört, fibrilläre Muskelzuckungen wurden mehrmals, nicht aber constant beobachtet, Erweiterung der Pupille, gesteigerte Schleimabscheidung der Haut und Oeffnen des Maules mit, dem Brechact ähnlichen Bewegungen waren constante Erscheinungen. Zuweilen, zumal wenn das Thier aufzuspringen versuchte, bot sich ein dem Tetanus ähnlicher Krampfanfall dar. Das Herz wurde durch diese geringe Dose verhältnissmässig wenig afficirt; während es noch gut pulsirte, hörte die willkürliche Bewegung auf und nahm auch die Reflexerregbarkeit stark ab. Bei der Untersuchung des Nervus ischiadicus mit schnell sich folgenden Inductionsschlägen wurde selbst bei 200—300 Mm. Rollenabstand noch Reaction wahrgenommen, aber Verstärkung des Stroms durch Verminderung des Abstandes des secundären Spirals hatte alsdann keine stärkere Reaction zur Folge.

Durch Untersuchung im Myographon mit einem einzigen Inductionsschlage ergab sich, dass der Nerv gelähmt war, Fig. I, während der Muskel noch reizbar war, Fig. III⁵².

34. Bei Versuchen mit einer grösseren Dose des Giftes 0,2—2 Mgrm. bot sich meistens das nämliche Phänomen dar, dass nemlich auf Reizung der Nerven

durch schnell aufeinanderfolgende Inductionsschläge noch schwächere Reaction beobachtet wurde, die aber bei Verstärkung des Stroms nicht zunahm und in keinem Falle dazu hinreichte, den Hebel zu heben. Bei der Untersuchung mit einzelnen Inductionsschlägen erzielte ich bei No. 126 mit 0,5 Mgrm. Fig. I und 54; bei No. 127 mit 2 Mgrm. Fig. I und 56.

35. Frosch No. 128 mit Ligatur in der Sacralgegend. 11 Uhr 15 Min. 2 Mgrm. eingespritzt. Selbst lange nach der vollkommenen Lähmung des Vordertheils folgt auf mechanische Reizung noch starke Bewegung der Hinterbeine. Bei der Untersuchung eines Nervmuskelpreparates der letztern stellen sich sowohl die Nerven wie die Muskeln als gut erregbar heraus.

Durch diese Untersuchung mit 7 verschiedenen Handelssorten von Aconitin ist dargethan, dass dieses Alkaloid eine lähmende Wirkung auf die peripherischen Endigungen der motorischen Nerven von *Rana temporaria* ausübt. Dass ich die Untersuchung für alle jene Präparate mit der nehmlichen Genauigkeit wiederholte, damit beabsichtigte ich an erster Stelle die entschiedene Behauptung Boehm's und Wartmann's, dass Aconitin nicht lähmend auf die motorischen Nerven wirke, zu widerlegen. Dazu hielt ich eine Untersuchung mit verschiedenen Handelspräparaten für nothwendig, um bei der bekannten Ungleichartigkeit der Aconitinsorten einer etwaigen Einwendung hinsichtlich der Unreinheit oder einer bestimmten Abweichung des benutzten Präparates vorzubeugen.

Zweitens beabsichtigte ich mit dieser Untersuchung, zu ermitteln, ob bei dem gefundenen, sehr erheblichen Unterschied in quantitativer Hinsicht auch ein qualitativer Unterschied in der physiologischen Wirkung sich wahrnehmen liesse. Dabei ergab sich, dass ebensowenig hinsichtlich der Wirkung auf das Herz, die Respiration u. s. w., wie der Wirkung auf die motorischen Nerven, irgend ein qualitativer Unterschied zu beobachten ist; selbst das Pseudoaconitin ist qualitativ nicht verschieden von Aconitin.

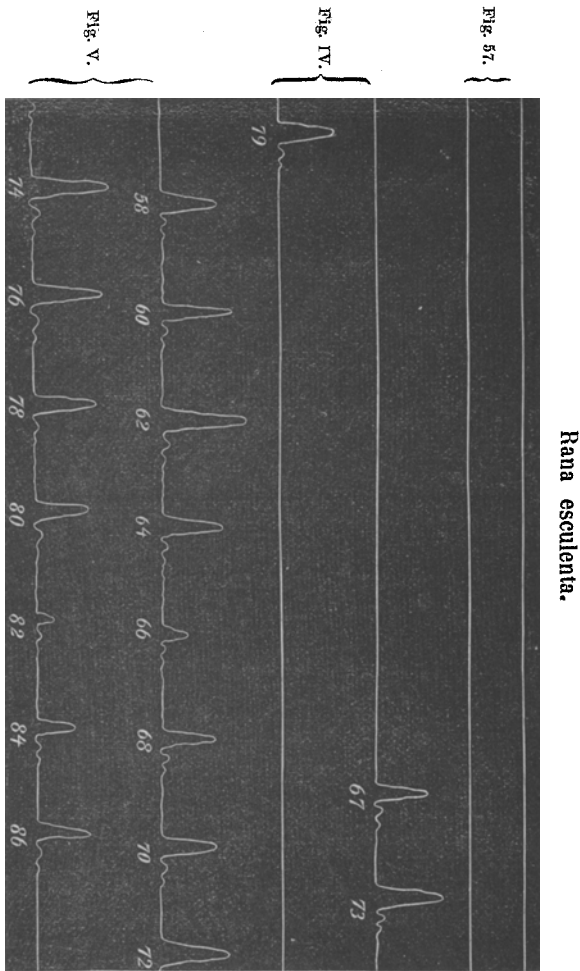
Als ich mit meiner Untersuchung so weit vorgeschritten war, kam mir ein späterer Aufsatz von Boehm zu Händen „Ueber die physiologischen Wirkungen des Pseudoaconitins (Nepalin), nach Untersuchungen des Dr. med. C. Ewers, mitgetheilt durch Prof. Dr. R. Boehm.“ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. I. 1873. S. 305. — Dasselbst wird mitgetheilt, dass zu den früheren Experimenten Boehm's und Wartmann's mit deutschem Aconitin *Rana esculenta* benutzt sei, dass für diese Ranaspecies die Conclusion sich geltend mache, dass Aconitin die motorischen

Nerven nicht lähme, dass aber bei den von Ewers angestellten Experimenten *Rana temporaria* benutzt sei und dabei sich herausgestellt habe, dass nicht nur Pseudoaconitin, sondern auch das deutsche Aconitin eine lähmende Wirkung auf die motorischen Nerven ausübe. Es erhellte also, dass das Resultat meiner Untersuchung, wodurch die entschiedene Behauptung Boehm's und Wartmann's (die damals nicht angegeben hatten, mit welcher *Ranaspecies* sie experimentirt hatten) widerlegt wurde, jetzt auch von Boehm als richtig anerkannt wurde.

Nun war es aber von grossem Interesse zu untersuchen, ob die beiden *Ranaspecies* sich wirklich so verschiedenartig gegenüber dem Aconitin verhalten, wie von Boehm (und Ewers) behauptet wird. Ungeachtet des Factums, dass wir einzelne Beispiele eines derartigen Unterschiedes der Wirkung eines und desselben Stoffes (z. B. Coffein) bei den zwei genannten *Ranaspecies* haben, kam es mir hier dennoch a priori nicht sehr wahrscheinlich vor, indem die äusserlich wahrnehmbaren Erscheinungen — Paralysis u. s. w. — bei beiden gleich sind. Es wollte mir nicht einleuchten, dass die Paralysis bei *Rana esculenta* auf einer centralen Wirkung, bei *Rana temporaria* hingegen auf Lähmung der peripherischen Endigungen der motorischen Nerven beruhe. Deshalb habe ich mit gleichem Aufwand von Zeit und Mühe meine Versuche wiederholt an *Rana esculenta* und dabei stets kräftige, sehr lebhaft und kürzlich gefangene Exemplare benutzt. Durch Controlversuche habe ich mich stets überzeugt, dass weder die Dauer des Experimentes, noch die dabei zuweilen erfordernten Operationen irgend einen Einfluss auf die Wirkung des Giftes ausübten.

Das Resultat einer grossen Anzahl von Proben mit den 7 verschiedenen Handelssorten Aconitin (Aconitin und Pseudoaconitin) glich vollständig demjenigen, was mit *Rana temporaria* erzielt war. Aconitin lähmt auch bei *Rana esculenta* die peripherischen Endigungen der motorischen Nerven und es besteht in dieser Hinsicht für *Rana temporaria* und *Rana esculenta* kein Unterschied.

Durch Verweisung auf die Curven, die ich bei der Untersuchung mit dem Myographion ermittelt habe, kann ich bei der Erwähnung der Experimente an *Rana esculenta* mich sehr kurz fassen.



I. Nitras Aconitini von Petit.

1. Frosch No. 130, 11 Uhr 27 Min. eingespritzt 1,2 Mgrm. Nervmuskelpräparat untersucht um 12 Uhr 40 Min. Siehe Fig. 57 und V⁵⁸.

II. Nitras Aconitini von Merck.

2. Frosch No. 135, 2 Uhr 14 Min. eingespritzt 3 Mgrm. Nervmuskelpräparat untersucht um 4 Uhr 14 Min., siehe Fig. 57 und V⁶⁰.

III. Nitras Aconitini von Friedländer (Trommsdorf).

3. Sehr grosser Frosch No. 141, 11 Uhr 5 Min. eingespritzt 12 Mgrm. Während das Herz noch gut pulsirt, wird um 12 Uhr 45 Min. ein Nervmuskelpräparat untersucht. Das Resultat ergibt sich aus Fig. 57 und V⁶².

4. Frosch No. 142, 11 Uhr 15 Min. 8 Mgrm. Nervmuskelpräparat untersucht um 3 Uhr 45 Min., Fig. 57 und V⁶⁴.

IV. Nitras Aconitini von Hottot.

5. Frosch No. 147, 11 Uhr 8 Min. eingespritzt 1,6 Mgrm. Nervmuskelpräparat untersucht um 1 Uhr 15 Min., Fig. 57 und V⁶⁶.

6. An 2 Fröschen No. 148 und 149 wurden die linken Beine präparirt, wie bei Versuch 15 (S. 416) beschrieben ist, und darauf resp. 2 und 4,8 Mgrm. Nitras Aconitini eingespritzt. Nach 3 Stunden wurden die Nervmuskelpräparate der linken und rechten Beine untersucht. Bei beiden war das Resultat gleich: Von den nicht vergifteten linken Beinen waren Nerven und Muskeln beide gut erregbar, Fig. IV⁶⁷ und V⁶⁸. Von den vergifteten rechten Beinen waren die Nerven gelähmt, Fig. 57 und die Muskeln noch gut erregbar, Fig. V⁷⁰.

V. Sulphas Aconitini von Schuchart.

7. Frosch No. 153, 11 Uhr eingespritzt 3 Mgrm. Nervmuskelpräparat untersucht um 12 Uhr 45 Min., siehe Fig. 57 und V⁷².

8. Frosch No. 154, linkes Bein präparirt wie bei Versuch 6. Darauf um 11 Uhr 32 Min. eingespritzt 3 Mgrm. Um 12 Uhr 35 Min., während das Herz noch pulsirte, werden die Nervmuskelpräparate beider Beine untersucht. Das nicht vergiftete linke Bein ergibt die Curven Fig. IV⁷³ und V⁷⁴. Das vergiftete Bein Fig. 57 und V⁷⁶.

VI. Nitras Aconitini von Hopkins und Williams. (Pseudoaconitin?)

9. Frosch No. 156, 11 Uhr 3 Min. eingespritzt 3,2 Mgrm. Nervmuskelpräparat untersucht um 1 Uhr 10 Min., Fig. 57 und V⁷⁸.

10. Frosch No. 157, mit Sacralligatur. 11 Uhr 45 Min. eingespritzt 0,5 Mgrm. Nervmuskelpräparat des Hinterbeines um 1 Uhr 45 Min. untersucht, siehe Fig. IV⁷⁹ und V⁸⁰. Die Untersuchung eines Nervmuskelpräparates des Vorderbeines ergibt die Curven Fig. 57 und V⁸².

VII. Nitras Aconitini von Morson (Pseudoaconitin).

11. Frosch No. 161, 1 Uhr 48 Min. eingespritzt 3,2 Mgrm. Nervmuskelpräparat untersucht um 3 Uhr, siehe Fig. 57 und V⁸⁴.

12. Frosch No. 162 und 163, resp. eingespritzt 3,2 und 4,8 Mgrm. gewähren dasselbe Resultat, siehe Fig. 57 und V⁸⁶.

Die Resultate dieser Untersuchung lassen sich also folgendermaassen zusammenfassen:

1. Aconitin und Pseudoaconitin wirken lähmend auf die peripherischen, intramusculären Endigungen der motorischen Nerven und gleichen in dieser Hinsicht dem Curare. Diese Wirkung tritt ebenso gut an *Rana esculenta* wie an *Rana temporaria* ein.

2. Der Nervenstamm wird durch diese Alkaloide nicht gelähmt.

3. Die sensiblen Nerven werden durch Aconitin und Pseudoaconitin nicht oder höchstens in sehr geringem Grade paralytirt.

4. Eine centrale Wirkung als Ursache für die allgemeinen Lähmungserscheinungen, wie von Boehm und Wartmann, a. a. O. S. 103, angenommen wird, halte ich für unerwiesen; im Gegentheil ist die Ursache jener allgemeinen Paralysis eine Wirkung auf die peripherischen Nervenendigungen.

Nachdem durch unsere Versuche die peripherische Wirkung unwiderlegbar erwiesen ist, so darf man natürlich nur noch an eine neben dieser bestehende centrale Wirkung denken. Man könnte dafür als Beweis anführen, dass man bei den Experimenten an Fröschen zuerst die willkürliche Bewegung aufhören sieht und dass das Thier bewegungslos darniederliegt in einem Momente, wo durch mechanische Reizung noch Bewegung erweckt wird und auch die Untersuchung der Nerven mit Inductionsströmen den Beweis liefert, dass die peripherischen Nerven noch nicht ganz gelähmt sind.

Alles dieses jedoch ist noch kein genügender Beweis für centrale Wirkung. Dass die willkürliche Bewegung aufhört vor dem Verschwinden der Reflexerregbarkeit u. s. w., dürfte sehr wahrscheinlich auf die folgende Weise sich erklären lassen. Durch die Wirkung des Giftes werden die peripherischen Nervenendigungen allmählich gelähmt, d. h. es entsteht in diesen Nervenendigungen ein stets steigender Widerstand, wodurch die Reize (Willensimpuls) weniger leicht auf die Muskeln übertragen werden. Wenn man nun das Thier ruhig sitzen lässt, wenn keine äusseren Einflüsse es zur Bewegung nöthigen, so wird der gewöhnliche Willensreiz bald nicht stark genug mehr sein, den Widerstand in jenen peripherischen Endigungen zu besiegen, was zur Folge hat, dass das Thier unbeweglich liegen bleibt; wird es aber in diesem Stadium mecha-

nisch gereizt, dann wird ein kräftigerer Willensimpuls zur Bewegung erweckt werden, ein Impuls, der stark genug ist, den gesteigerten Widerstand in den peripherischen Endigungen zu besiegen, und als Folge davon sieht man alsdann nicht nur reflectorische Bewegungen im gereizten Organ, sondern häufig allgemeinere Bewegungen, wie Springen und Kriechen u. s. w., eintreten. Allmählich, mit diesem steigenden peripherischen Widerstand muss auch der mechanische Reiz, worauf noch Bewegung entstehen soll, immer stärker werden, und wenn am Ende alle Reaction auf starke mechanische Reize aufgehört hat, die Paralysis vollkommen geworden ist, so findet man auch immer bei der Untersuchung der Nerven mit Inductionsschlägen, dass die peripherischen Endigungen vollständig gelähmt sind. Wir haben hier also eine Aehnlichkeit mit Curarewirkung. Dass neben jener peripherischen Lähmung keine centrale Paralysis besteht, wird auch noch durch Folgendes dargethan: a) dass bei unseren Experimenten an warmblütigen Thieren, besonders an Hunden, das Bewusstsein der Thiere sich bis zuletzt erhielt, b) dass bei Menschen, z. B. in dem Vergiftungsfalle von Dr. M., zwar Gehör- und Gesichtsstörungen u. s. w. beobachtet werden (welche wohl durch veränderten Blutumlauf verursacht sein können), dass aber das Bewusstsein bis zum letzten Momente sich erhielt und c) dass ich mehrmals bei Versuchen an Fröschen mit einer Ligatur in der Sacralgegend die Hinterbeine noch gebrauchen sah zum Springen in einem Momente, wo der Vordertheil des Körpers schon total (motorisch) gelähmt war.

5. Die Muskeln behalten ihre Erregbarkeit auch nach Vergiftung mit Dosen von Aconitin, welche 5—10mal grösser sind, als die, wodurch die Nervenendigungen gelähmt werden.

Bei unseren Versuchen mit Pseudoaconitin schien auch der Muskel einigermassen weniger erregbar zu werden, siehe die Curven Fig. III⁵⁰, III⁵², 54 und 56. Diese Erscheinung bot sich aber nicht constant dar und zwar dann noch allein bei viel grösseren Dosen und viel längerer Wirkungsdauer, als die totale Paralysis der Nerven erforderte, so dass auch wir das Pseudoaconitin nicht als Muskelgift bezeichnen wollen.

Die von Weyland angegebene Aehnlichkeit des Aconitin- und Veratrinmuskels besteht nicht. Die Aco-

nitinmuskelcurve ist gar nicht verschieden von der normalen Muskelcurve.

Hinsichtlich der übrigen Vergiftungssymptome, die wir nicht so genau studirt haben, können wir noch auf Folgendes schliessen:

6. Fibrilläre Muskelzuckungen werden selten beobachtet und bilden entschieden keine constante Erscheinung der Aconitinvergiftung bei Fröschen.

7. Pupillenerweiterung kommt häufig vor, wurde aber nicht immer beobachtet.

8. Schleimabscheidung der Haut wurde sehr häufig wahrgenommen. Die verschiedenen Handelssorten von Aconitin sind aber verschieden in der Quantität der Abscheidung, welche sie verursachen.

9. Die Respiration wird bald mühsamer und hört nach wenigen Minuten vollständig auf. Dieses Kennzeichen ist sehr constant.

10. Oeffnen des Maules und Brechact-ähnliche Bewegungen treten sowohl bei *Rana esculenta* wie auch bei *Rana temporaria* fast immer ein, bilden also ein ziemlich constantes Kennzeichen der Aconitinvergiftung. Die Heftigkeit dieses Brechactes war aber verschieden nach den verschiedenen Aconitinsorten.

11. Das Blut des vergifteten Thieres ist im Allgemeinen dunkelviolettroth gefärbt, so dass die gefüllten Venen schwarz aussehen. Nur die Präparate Friedländer's und Schuchart's sind in der Hinsicht verschieden, dass sie einen viel geringeren Farbenwechsel des Blutes zur Folge haben.

12. Das Herz steht schliesslich stille in diastole, stark gefüllt mit dunkel violettrothem Blute; die Vorhöfe klopfen länger als die Kammer. Das vergiftete, noch pulsirende Herz kann weder durch elektrische Reizung des Nervus vagus noch durch Reizung des Sinus zum Stillstande gebracht werden. Das kaum stillstehende Herz kann hingegen durch elektrische Reizung noch zur Bewegung gezwungen werden.
