

XXIII.

Hydrastin und Hydrastinin.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Berlin.)

Von Dr. Edmund Falk in Berlin.

(Hierzu Taf. X.)

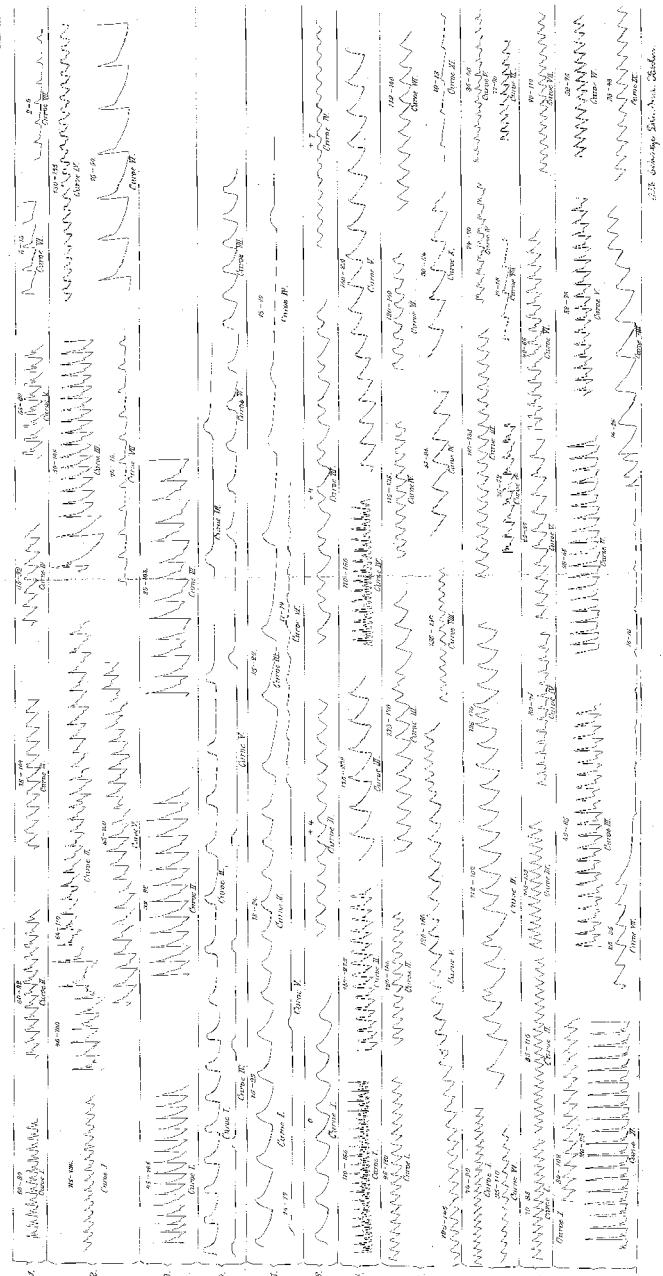
Seitdem Professor Schatz im Jahre 1883 in der gynäkologischen Section der Naturforscher-Versammlung zu Freiburg¹⁾ *Hydrastis canadensis* bei Uterinblutungen empfohlen, und im Jahre 1886 genaue Indicationen für die Anwendung angegeben hat²⁾), haben zahlreiche Autoren ihre Erfahrungen mit diesem Mittel, die übereinstimmend günstig lauten³⁾), publicirt. Dass aber ein Mittel, das in Folge seiner Gefäss contrahirenden Eigenschaften seine Wirkung entfaltet, auch die Blutungen anderer Organe, als die uterinen günstig beeinflussen würde, liessen die experimentellen Versuche vermuten, die Fellner⁴⁾ angestellt hat; denn die Gefässcontraction, die durch *Hydrastis* bewirkt wird, beschränkt sich nicht auf die von dem Splanchnicus versorgten Gebiete, also auf die Organe des Unterleibes, sondern auch in anderen Gefässterritorien entstehen Contractionen. In der That ist seit jenen Versuchen *Hydrastis* mit gutem Erfolge bei Epistaxis, Hämoptoë, Hämorrhoidalblutungen⁵⁾ und als Tonikum bei Dyspepsie⁶⁾ gegeben worden.

Während wir aber zahlreiche Erfahrungen über die therapeutische Wirkung der *Hydrastis canadensis* besitzen, sind die experimentellen Versuche, die uns über die physiologische Wirkung dieses Mittels unterrichten, spärliche.

¹⁾ Arch. f. Gynäk. XXII. H. 1 u. 2.²⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1886. No. 19.³⁾ s. Langgaard, Hydr. canad. D. Med. Wochenschr. 20. Jan. 1887.⁴⁾ Wiener med. Jahrb. 1885. S. 350.⁵⁾ Fellner, Wiener medic. Wochenschr. 1886. No. 29 – 31.⁶⁾ R. Massini, Corresp.-Blatt f. Schweizer Aerzte. 1885. 15. Aug.

Pentoxifylline therapy

Tab X



12.10. Unterberg, Sali, Dorn, Stöber

Ueber das Extr. Hydrastis canadensis sind ausser der schon angeführten Arbeit Fellner's keine experimentellen Versuche an Thieren bekannt. Fellner selbst hat seine Versuche mit Hydrastis, das, wie er sagt, nicht nur „ein Gefäss- sondern auch ein Herzgift“ ist, aber nur an Warmblütern angestellt, bei Kaltblütern, bei denen wir so viel deutlicher die Wirkung des Mittels auf das Herz direct beobachten können, ist Hydrastis nicht versucht.

Recapitulire ich die Resultate, die Fellner durch seine Versuche über Hydrastis gewonnen, so geht aus ihnen Folgendes hervor:

Die Wirkung gestaltet sich verschieden nach der Grösse der Dosis und nach der Anwendungsweise des Mittels¹⁾.

1. Grossé Dosen (6—9 g) erzeugen bedeutendes Sinken des Blutdruckes unter Pulsverlangsamung und nachfolgendes Steigen des Blutdruckes unter Pulsbeschleunigung und schliesslich Sinken des Blutdruckes mit Irregularität der Herzthätigkeit und des Pulses (Bigeminus, Trigeminus), Arythmie, Herzstillstand und Tod.

2. Mittelgrosse Dosen (ein bis drei Gramm) rufen ähnliche Erscheinungen hervor, doch steigt der Blutdruck im ersten Stadium höher und sinkt am Schlusse des zweiten Stadiums minder tief als bei grossen Dosen; auch kommt es hierbei nicht zu den Terminalerscheinungen: Arythmie u. s. w.

3. Kleine Dosen (ein bis fünf Striche einer Pravazspritze) erhöhen im Allgemeinen den Blutdruck.

4. Subcutane Injection, Klysmen, Application per os, selbst in grossen Dosen, wirken ähnlich wie kleine, direct in die Venen injicirte Dosen.

Die Hydrastis wirkt nach Fellner in erster Linie auf das Gefäßsystem, und zwar vom Centrum ein, und bewirkt von da aus Gefässverengerung bezw. Erweiterung. Ausserdem wirkt aber Hydrastis auch noch auf das Herz bezw. auf die in demselben gelegenen Nervencentren ein, wodurch die Irregularitäten bedingt werden.

Ferner soll Hydrastis Wehen erzeugen, indem es sowohl die Uterusmusculatur, als auch die Blutgefässer zur Contraction bringt.

¹⁾ Wiener medic. Blätter. Febr. 25. 1886.

Gegen letztere Ansicht wendet sich Schatz in seinen Untersuchungen¹⁾. An Kreissenden stellt er fest, „dass Hydrastis canadensis in den Dosen, in welchen sie bis jetzt beim Menschen anwendbar erscheint, nicht als ein Mittel anzusehen ist, welches Wehen erzeugen oder solche auch nur häufiger machen kann, sondern sie ist für die menschliche Therapie lediglich ein vasomotorisches Mittel, das mit den Gefäßen der übrigen Unterleibsorgane auch diejenigen der Genitalien zur Contraction reizt, und so in ihnen Anämie erzeugt.“

Ueber das Alkaloid Hydrastin sind, so weit ich mich in der mir zugänglichen deutschen Literatur überzeugt habe, fast²⁾ keine experimentellen Versuche angestellt, hingegen finden sich in der ausländischen Literatur einige Arbeiten über Hydrastin, die mir jedoch nicht zugänglich waren, deren Resultate ich daher den Referaten in dem Virchow-Hirsch-Archiv entnehme.

Mais³⁾ hat Versuche an Warm- und Kaltblütern angestellt und gefunden, dass Hydrastin zuerst einen paralysirenden Einfluss ausübt, dann Hyperästhesie und spinale Convulsionen erzeugt, dass die hinteren Extremitäten vor den vorderen ergriffen werden, und die Sensibilität vor der Motilität herabgesetzt wird. Die herabsetzende Wirkung auf die Motilität ist vorwaltend central, obschon Hydrastin auch local anästhesirend wirkt. Der letzte Effect tritt jedoch weniger stark als nach Cocaïn und Thein beim Menschen hervor, bei welchem außerdem Pulsverlangsamung nach subcutaner und interner Application eintritt.

Pellacani⁴⁾ hingegen fand Folgendes: Bei Fröschen bewirkt Hydrastin in kleinen Dosen Verlangsamung der Herzaction und Verlängerung der diastolischen Pause, in hohen Dosen Atonie, beides durch directe Einwirkung auf den Muskel (wie Physostig-

¹⁾ Hydrastis can. ist (beim Menschen) kein Wehenmittel. Berl. klin. Wochenschr. 1886. No. 19.

²⁾ Nur Fellner (Wien. med. Jahrb. 1885) giebt Folgendes an: „Hydrastin mur. in 10procentiger Lösung erzeugt zu 0,1–0,2 energische Uterus-contraktionen. Bezüglich der Wirkung des letzteren Mittels auf den Blutdruck und die Herzthätigkeit wollen wir uns einer Aussage enthalten, da unsere diesbezüglichen Versuche nicht zahlreich genug waren.“

³⁾ Ther. Gaz. 1886. No. V.

⁴⁾ Bolletino della R. Acad. di Genove 7 u. 8.

min und Campher), da Atropin die Action nicht stört. Im Uebrigen gehört Hydrastin zu den tetanisirenden Giften.

In einer späteren Arbeit¹⁾ sagt er hingegen, dass es in kleinen Dosen die excitomotorischen Ganglien des Froschherzens erregt, in grossen setzt es sie herab und afficirt gleichzeitig den Muskel. Seine Wirkung auf die Circulation lässt sich durch periodische Erregung des im verlängerten Marke belegenen vasmotorischen Centrums erklären. Hydrastin setzt local den Tonus der Blutgefässse herab, wo es wahrscheinlich, wie bei dem Froschherzen, auf Muskel und Nerven gleichzeitig wirkt, hat aber keinen directen Einfluss auf die durch dasselbe erregten und in Bewegung gesetzten Organe mit glatter Musculatur, insbesondere den Uterus, dessen Bewegung auf Modification des Blutdruckes, bezüglich auf den anämischen Zustand des Organs in Folge von Gefässcontraction zurückzuführen ist. Bei Warmblütern ist es kein Herzgift.

Ich habe mir auf freundliche Anregung des Herrn Dr. Langgaard zur Aufgabe gestellt, im Folgenden die Wirkung des Hydrastin, seiner Derivate und Spaltungsproducte zu prüfen, vor Allem aber, welchen Einfluss das durch Oxydation aus dem Hydrastin entstehende Hydrastinin auf den thierischen Organismus ausübt. Die folgenden Versuche habe ich in dem pharmakologischen Institut des Herrn Professor Dr. Liebreich zu Berlin angestellt. Dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn Professor Liebreich und der gütigen Unterstützung des Herrn Dr. Langgaard habe ich es zu danken, dass ich diese Arbeit vollenden konnte. Beiden Herren spreche ich meinen ergebensten, aufrichtigen Dank aus. Ein mir verliehenes Stipendium aus der Gräfin Louise Bose-Stiftung erleichterte mir die Fertigstellung der Arbeit.

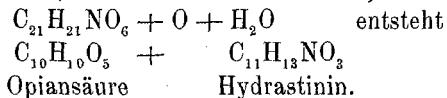
Hydrastis canadensis ist eine Ranunculacee Nordamerikas (Vereinigte Staaten und Canada), die auch als Warneria canadensis, Yellow Puccoon bezeichnet wird. Verwendet wird die Wurzel, die als canadische Gelbwurz (Yellow root) im Handel ist. Das frische Rhizom ist sehr saftreich, gelb, auf dem Bruche

¹⁾ Estrato della R. Acad. di Med. di Genova 8. 32 Pp. Virchow-Hirsch, Arch. 1887. I. S. 428.

milchig, hin und her gebogen, knotig aufgeschwollen, und mit zahlreichen fadenförmigen Wurzeln besetzt, es enthält das bekannte Alkaloid Berberin und das Hydrastin¹⁾, ferner nach den Untersuchungen von Freund²⁾ einen neutralen Körper, das Meconin, von dem es jedoch nicht feststeht, ob es sich durch Zersetzung aus Hydrastin bildet, oder als solches schon in der Wurzel vorhanden ist.

Der Körper, der uns vor Allem beschäftigen wird, das Hydrastin, wurde im Jahre 1851 von Durand dargestellt, von Perrins³⁾ und später von Mahla⁴⁾ untersucht, es hat nach Freund und Will⁵⁾ die Formel $C_{21}H_{21}NO_6$. Es bildet vierseitig rhombische weissglänzende Prismen von bitterem Geschmack, schmilzt bei 135°C ., ist in Wasser nur wenig löslich, leicht löslich in angesäuertem Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol. Hydrastin ist optisch aktiv, dreht in Chloroform gelöst die Polarisationsebene nach links, in wässriger HCl gelöst nach rechts. Mit Säuren bildet es in H_2O lösliche Salze, die einen bitteren Geschmack besitzen.

Freund und Will haben nun gefunden, dass das Hydrastin sich durch Oxydation in eine Base, das Hydrastinin, und eine Säure, die Opiansäure, zerlegt, ebenso wie aus Narkotin Opiansäure und eine Base, das Cotarnin, durch Oxydation entsteht⁶⁾. Erwärmst man nehmlich Hydrastin mit verdünnter Salpetersäure gelinde und fällt das Product mit Alkali, so erhält man die neue Base, das Hydrastinin, in fast reinem Zustande⁷⁾. Aus



Nach Privatmittheilungen des Herrn Dr. Freund, dem ich für die Darstellung der Präparate und für das dem chemischen Theile meiner Arbeiten entgegen gebrachte Interesse meinen

¹⁾ Massini, Corresp.-Bl. f. Schweiz. Aerzte, 15. Aug. 1885.

²⁾ Ber. d. chem. Ges. J. XXII. S. 459.

³⁾ Pharm. Journ. Trans. III. p. 546.

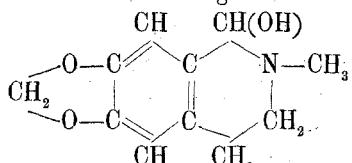
⁴⁾ Sill. Am. Journ. (2) XXXVI. 57.

⁵⁾ Ber. d. chem. Ges. J. XX. S. 489.

⁶⁾ Ber. d. chem. Ges. 19. H. 15.

⁷⁾ Ber. d. chem. Ges. 20. H. 13. S. 2400.

Dank ausspreche, ist das Hydrastinin ein Derivat des Isochinolin und steht gleichzeitig in Beziehung zur Piperonylsäure. Seine Formel ist höchstwahrscheinlich folgende:



Das Hydrastinin¹⁾ ist in reinem Zustande vollkommen weiss, es schmilzt bei 116—117°. Die Base enthält, ähnlich wie das Cotarnin 1 Mol. H₂O so fest gebunden, dass sie es beim Umkrystallisiren aus wasserfreien Lösungsmitteln nicht abgiebt, die Salze enthalten jedoch dasselbe nicht. Hydrastinin ist in Alkohol, Aether und Chloroform äusserst leicht, in warmem Wasser schwerer löslich, mit den meisten Säuren bildet es in Wasser leicht lösliche Salze. Das salzaure Salz C₁₁H₁₁NO₂HCl ist in Wasser leicht löslich, die Lösung zeigt schwache Fluorescenz, besitzt wie die freie Base einen sehr intensiv bitteren Geschmack und ist optisch inaktiv.

Hydrastin.

Bei der Wirkung des Hydrastins, das ich als salzaures Salz in Anwendung brachte²⁾, müssen wir bei Kaltblütern zwei Stadien unterscheiden, im ersten findet sich eine Steigerung der Reflexe, die an Intensität zunimmt und zu heftigen tetanischen Anfällen führt, bei grossen Dosen aber bald in das zweite Stadium übergeht, in das der completen Lähmung.

Die Steigerung der Reflexe findet sich schon bei subcutaner Injection von 0,0005 und tritt 10 Minuten nach der Injection ein, bei jeder Berührung werden die Extremitäten krampfartig ausgestreckt, jedoch kommt es bei diesen sehr kleinen Dosen nicht zu einem ausgeprägten Tetanus. Das Stadium der Reflexsteigerung besteht stundenlang fort, bei der leichtesten Berührung des Brettes, auf dem der Frosch liegt, kommt es zu krampfhaften Streckungen der Extremitäten, von Zeit zu Zeit treten diese auch spontan ein, und sind namentlich, wenn längere Pau-

¹⁾ Ber. d. chem. Ges. 20. S. 89.

²⁾ S. Therapeutische Monatshefte Jan. 1890.

sen seit der letzten Reizung bestanden haben, so heftig, dass der Frosch durch die plötzliche tetanische Streckung fortgeschleudert wird.

Bei subcutaner Injection von 0,002 findet sich eine ausgesprochene Reflexsteigerung schon nach 3 Minuten, dieselbe nimmt im Laufe weniger Minuten an Intensität bedeutend zu und führt nach weiteren 4 Minuten zu äusserst heftigen tetanischen Krampfanfällen, die sich im Laufe der folgenden 6 Minuten wiederholen, sowohl bei Reizung von aussen als auch spontan eintreten, und vollständig den durch Strychnin erzeugten gleichen. Darauf lässt der Tetanus nach, jedoch bestehen noch eine Zeit lang leichte Zuckungen in den Extremitäten fort, die jedoch immer schwächer werden. Eine halbe Stunde nach der Injection liegt der Frosch bewegungs- und reaktionlos da, die Extremitäten zeigen schlaffe Lähmung.

Bei grossen Dosen währt das tetanische Stadium nur kurze Zeit, durch die wiederholten Anfälle ermüdet der Frosch bald, so findet sich nach Injection von 0,01 nach 11 Minuten ausgesprochen schlaffe Lähmung, nach Injection von 0,05 nach 3 Minuten Tetanus, nach 6 Minuten vollständige Lähmung.

Ausser dieser entfernten Wirkung zeigt das Hydrastin aber auch eine locale. Im tetanischen Stadium gelingt es nicht, von der Gegend der Injectionsstelle aus, Reflexe auszulösen, bei grösseren Dosen ermüdet die Extremität, in welche die Injection gemacht ist, sehr bald, und während des heftigsten Tetanus bleibt dieselbe in schlaffer Lähmung. An der Injectionsstelle fühlt sich die Extremität gewöhnlich bretthart an, sie zeigt hier ausgeprägte Muskelstarre. Es handelt sich also um eine locale Affection der Musculatur, wie dieses auch aus dem Befunde der elektrischen Reizung hervorgeht. Denn nach Injection von 0,002 in den rechten Oberschenkel zeigt

der rechte Ischiadicus bei 170 mm,			
- linke	-	-	430
- rechte Sartorius	-	-	30
- linke	-	-	180

Rollenabstand Zuckung, die Gastrocnemii hingegen werden sowohl rechts wie links bei 320 mm Rollenabstand zur Contraction gebracht.

Die Resultate in einem 2. Versuche, bei dem einem Frosch 0,01 unter die Haut des linken Oberschenkels injicirt wurde, sind im Stadium der schlaffen Lähmung folgende. Bei elektrischer Reizung ergiebt

der linke Ischiadicus	bei 0 mm Rollenabst.	keine Zuckung,
- rechte -	- 610 - -	Zuckung,
die Musculatur am linken Oberschenkel -	0 - -	keine Zuckung,
die Musculatur am rechten Oberschenkel -	250 - -	Zuckung,
die Musculatur am linken Unterschenkel -	150 - -	-
die Musculatur am rechten Unterschenkel -	150 - -	-

Zugleich zeigt dieser elektrische Befund, dass die Lähmung des zweiten Stadiums eine rein centrale ist, denn die elektrische Erregbarkeit der Nerven sowohl wie der Musculatur ist — sobald die Injection nicht in die betreffende Extremität gemacht ist, — vollständig erhalten.

Als erstes und frühestes Symptom der Hydrastinwirkung bei Kaltblütern zeigt sich aber eine Beeinflussung der Herzaction, nach kleinen Dosen (bis 0,002) sinkt nach schnell vorübergehender Beschleunigung die Pulsfrequenz, während bei grösseren Dosen direct eine schnelle Abnahme der Frequenz eintritt. Die Herzaction ist dabei sehr energisch, besonders fällt die starke lang andauernde Diastole auf, bei der sich der Ventrikel prall anfüllt, aber auch die Systole ist ergiebig, es kommt bei ihr zur vollständigen Entleerung von Vorhof und Ventrikel. Bei mittleren Dosen, 0,002—0,005, nimmt dann die Diastole an zeitlicher Dauer zu, die Systole ist jedoch gleichfalls energisch; häufig verharrt der Ventrikel besonders lange in Diastole, so dass während einer Contraction desselben zwei oder mehrere Contractionen der Vorhöfe stattfinden. Bei grossen Dosen endlich sind am Ventrikel bisweilen peristaltische Bewegungen wahrnehmbar, die Diastole nimmt immer mehr an Dauer zu, die Zahl der Herzcontractionen an Frequenz ab, bis es schliesslich zum Stillstand des Herzens kommt, Vorhof und Ventrikel befinden sich in schlaffer Diastole ad maximum ausgedehnt.

Einige Beispiele sollen das Verhalten des Herzens bei subcutaner Hydrastininjection zeigen.

Froschversuch I.

Kleiner Frosch 15,5 g.		
Zeit	Pulsfreq.	Bemerkungen.
11 Uhr 45 Min.	68	
11 - 50 -	66	
11 - 54 -	66	
11 - 55 -	—	Injection von 0,0005 Hydr. mur. in das rechte Bein.
11 - 57 -	74	
12 - — -	57	Energische Herzaction, ergiebige Diastole, bei der sich Ventrikel und Vorhöfe prall anfüllen.
12 - 4 -	33	Gesteigerte Reflexerregbarkeit.
12 - 10 -	45	
1 - — -	50	
2 - 20 -	50	

Froschversuch II.

Frosch 16 g.		
Zeit	Pulsfreq.	Bemerkungen.
12 Uhr 45 Min.	66	
12 - 54 -	66	Injection von 0,002 Hydrastin. mur.
12 - 55 -	70	
12 - 56 -	60	
12 - 57 -	24	Reflexe gesteigert.
1 - — -	16	Pralle Füllung bei der langen Diastole, energische Systole. Tetanus. Nach demselben bei jeder Berührung tetanische Streckung, bei dieser Stillstand des Herzens in Diastole.
1 - 30 -	20	Schlaffe Lähmung.
1 - 50 -	18	Das Herz zeigt das Bestreben zu energetischer Systole, erschlafft dann langsam, aber sehr vollkommen.
3 - — -	18	18 Contractionen des Ventrikels, 36 der Vorhöfe.

Froschversuch III.

Frosch 18,7 g.		
Zeit	Pulsfreq.	Bemerkungen.
12 Uhr 20 Min.	66	
12 - 27 -	63	Injection von 0,01 Hydrastin. mur.
12 - 28 -	60	
12 - 29 -	36	
12 - 30 -	28	Reflexerregbarkeit gesteigert.
12 - 35 -	10	Lange Diastole mit starker Ausdehnung des Ventrikels, vollständige Entleerung bei der Systole. Tetanus.
12 - 41 -	6	Schlaffe Lähmung.
1 - 10 -	0	Herzstillstand in Diastole.

Hydrastin bewirkt also einen diastolischen Herzstillstand. Es fragt sich, ob dieser durch Erregung der Hemmungsnerven oder durch Lähmung der Musculatur oder des automatischen Centrums zu Stande kommt. Eine Erregung der Vagusendigungen kann ich ausschliessen, denn durch Atropin, das dieselben lähmt, wird der diastolische Stillstand nicht aufgehoben, wie uns der folgende Versuch zeigt.

Froschversuch IV.

Zeit	Pulsfreq.	Bemerkungen.
1 Uhr 18 Min.	62	
1 - 16 -	—	Injection von 0,03.
1 - 19 -	36	Energische Herzthätigkeit.
1 - 22 -	—	Tetanus.
1 - 25 -	12	
1 - 27 -	10	Lange Diastole. Tetanische Streckungen.
1 - 30 -	12	
1 - 42 -	9	
1 - 48 -	8	Subcutane Injection von 0,0005 Atropin. sulf.
1 - 50 -	8	
1 - 55 -	8	
2 - — -	8	

Der Herzstillstand kommt also nicht durch Reizung der herzhemmenden Ganglien zu Stande, dieselben scheinen im Gegentheil gelähmt zu werden, denn wenn wir durch Muscarin eine Reizung derselben und Herzstillstand hervorrufen, sind wir im Stande, diesen durch Hydrastin aufzuheben, ich muss jedoch bemerken, dass das Muscarinpräparat, das mir zu Gebote stand, nicht in allen Fällen einen Herzstillstand hervorrief, es ist also nicht unmöglich, dass es, wie die meisten käuflichen Muscarinpräparate, eine atropinartig wirkende Substanz enthielt.

Froschversuch V.

Zeit	Pulsfreq.	Bemerkungen.
11 Uhr 35 Min.	56	
11 - 36 -	—	0,001 Muscarin. subc.
11 - 40 -	18	
11 - 41 -	0	Stillstand in Diastole.
11 - 42 -	—	0,01 Hydrastin. mur. subcut.
11 - 45 -	20	
11 - 47 -	26	Reflexerregbarkeit gesteigert.
11 - 50 -	34	
11 - 51 -	—	Tetanus.
11 - 53 -	20	
11 - 55 -	—	Schlafte Lähmung.

Das Hydrastin ruft wahrscheinlich den diastolischen Herzstillstand durch Lähmung des automatischen Centrums hervor; die Musculatur scheint nur wenig betheiligt. Denn bei Lähmung der Musculatur ist das Herz gewöhnlich blutleer und klein, die Musculatur sieht blass und verfärbt aus, bei Hydrastinvergiftung hingegen ist das Herz blutgefüllt, ad maximum ausgedehnt und hat seine Reizbarkeit nicht verloren, es contrahirt sich daher bei mechanischer Reizung.

Diesen Befund bestätigen auch die folgenden Versuche, die ich am isolirten Froschherzen anstellte; besonders der Versuch 8, bei dem der Herzstillstand durch Physostigmin wieder aufgehoben wird, das bekanntlich erregend auf die Musculatur einwirkt, beweist, dass dieselbe ihre Erregbarkeit nicht verloren hat.

Versuch VI. (Taf. X. Abschn. 4.)

Nachdem sowohl die beiden Aortae, als auch die Pulmonales unterbunden, wird durch die Ven. cava eine Doppelcanüle in den Ventrikel eingeführt, und das Herz in den Williams'schen Apparat¹⁾ eingeschaltet. Der Apparat ist mit 10 Theilen defibrinirten Kaninchenbluts und 50 Theilen physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Nach kurzer Zeit fängt das Herz an zu pulsiren, schlägt bald regelmässig. Das Resultat des Versuches ergiebt folgende Tabelle:

Zeit	Puls- frequenz	Höhe der Herzcurve	Bemerkungen.
1 Uhr 10 Min.	18	7	
1 - 20 -	17	8	Durchleiten von Blut-Kochsalzlösung mit Hydrastin. mur. 4 : 10000.
1 - 22 -	10 $\frac{1}{2}$	7	
1 - 23 -	5	6	
1 - 24 -	5 $\frac{1}{2}$	5	
1 - 26 -	6	4	
1 - 29 -	5 $\frac{1}{2}$	3	
1 - 30 -	0	—	Herzstillstand in Diastole. Durchleiten von unvermischter Blut-Kochsalzlös. (10:50).
1 - 36 -	4	5	
1 - 37 -	15	6	
1 - 38 -	21	8	Bei wiederholtem Durchleiten von Hydrastin 4 : 10000 entsteht nach 5 Min. Herzstillstand in Diastole, das Herz fängt dann bei Durchleiten von unvermischter Blut-Kochsalzlös. nicht wieder an zu pulsiren.

¹⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XIII. S. 2.

Versuch VII.

Zeit	Puls- frequenz	Puls- höhe	Bemerkungen.
2 Uhr 20 Min.	22	9	Das Herz pulsirt seit 10 Min. regelmässig.
2 - 21	-	-	Durchleiten von Hydrastin. mur. 4 : 1000.
		9	
		6	
2 - 24	-	14	{ Sinken des Blutdruckes um 10 mm.
		4	
		2	
2 - 25	-	0	Herzstillstand in Diastole.

Versuch VIII. (Taf. X. Abschn. 5.)

Zeit	Zahl der Herzcon- tractionen in d. Min.	Höhe des Blut- druckes	Höhe der einzelnen Herzcon- tractionen	Bemerkungen.
Uhr Min.				
12 30	11	16/25 ¹⁾	9	
12 51	-	-	-	Durchleiten von Hydrastin. mur. 1 : 10000.
12 56	16	18/24	6	
12 59	7	15/22	7	Herzaction unregelmässig.
1 4	-	-	-	Hydrastin. mur. 3 : 10000.
1 10	4	15/21	6	
1 15	4	15/19	4	Atropin. sulf. 2 : 10000 + Hydrastin. 3 : 10000.
1 25	1½	14/17	3	
1 27	-	-	-	Physostigmin. salicyl. 2 : 10000.
1 33	7	16/18	2	
1 41	17	17/19	2	

Wir sehen also, dass an dem isolirten Froschherzen bei Durchleiten von Blutkochsalzlösung mit kleinen Dosen Hydrastin (Versuch 8) zuerst eine Beschleunigung der Herzaction eintritt, die Höhe der einzelnen Pulswelle nimmt aber ab, alsdann tritt Pulsverlangsamung ein, die Pulswelle wird immer kleiner, der Blutdruck sinkt. Bei mittleren Dosen (Versuch 6) tritt die Verlangsamung direct ein, jedoch vermag das Herz sich noch bei Durchleiten von frischer Blutkochsalzlösung zu erholen; bei grossen Dosen kommt es sehr bald zu diastolischem Herzstillstand und zu einem Sinken des Blutdruckes.

¹⁾ Der Zähler giebt die Höhe des Blutdruckes an bis zur Basis, der Nenner bis zum Gipfel der Pulswelle, die Differenz zwischen beiden ergiebt also die Höhe der einzelnen Herzcontraction.

Bei Zusatz von Atropin zu der Blutkochsalzlösung tritt keine Zunahme der Pulsfrequenz ein, hingegen fängt das Herz an wieder schneller zu pulsiren bei Durchleiten von Blut, dem Physostigmin zugesetzt ist. Es entsprechen also diese Resultate dem Befunde am lebenden Frosche.

Das Hydrastin wirkt lähmend auf das Herz ein, und zwar wahrscheinlich auf das automatische Centrum, zugleich besteht aber auch eine Lähmung der herzhemmenden Ganglien, daher wird der Muscarinstillstand durch Hydrastin aufgehoben, daher geht bei kleinen Dosen Hydrastin der Verlangsamung der Herzaction eine Pulsbeschleunigung vorher.

Ist das automatische Centrum durch Hydrastin vollständig gelähmt, dann kommt es zu dem diastolischen Herzstillstand, der für Hydrastinvergiftung charakteristisch ist.

Wir konnten also bei den Kaltblütern zwei Stadien der Hydrastinwirkung unterscheiden, das tetanische und das Stadium der completen Lähmung, und zwar tritt die Steigerung der Reflexe frühzeitiger in Erscheinung, als die durch Lähmung der motorischen Sphäre des Rückenmarks bedingte Motilitätsstörung. Beide Erscheinungen — einerseits die lähmende Einwirkung auf das motorische Centrum, andererseits die Beeinflussung der im Rückenmark gelegenen Reflexganglien treten auch bei Hydrastin Vergiftung der Warmblüter in den Vordergrund. Jedoch beginnt hier die Lähmung frühzeitiger als die Reflexsteigerung, so dass bei kleinen nicht tödtlichen Dosen bisweilen nur eine vorübergehende Lähmung durch Hydrastin bedingt wird. Aber auch bei kleinen Dosen fällt es schon auf, dass während das Thier scheinbar vollständig gelähmt bewegungslos auf der Seite liegt, die Reflexe unverändert fortbestehen und bei leichtester Berührung ausgelöst werden. Mehr in den Vordergrund tritt aber die Reflexsteigerung bei grösseren Dosen, sie nimmt an Intensität zu und führt zu heftigen tetanischen Anfällen mit ausgesprochenem Opisthotonus, und unter dem Bilde der höchsten Dyspnoe erliegt das Thier den sich bei Reiz von aussen und spontan wiederholenden tetanischen Krämpfen.

Bis zu einer Dosis von 0,125 Hydrastin. mur. auf 1000 g Kaninchen subcutan gegeben, treten nur Zeichen geringer Motilitätsstörung ein, bei dem Versuche der Vorwärtsbewegung glei-

ten die Beine seitwärts, das Thier liegt gewöhnlich ruhig da, den Kopf auf den Tisch gestützt.

Bis zu 0,175 pro Kilogramm vermag das Kaninchen die Vergiftung zu überstehen. Bei dieser Dosis ist die Lähmung vollständig, das Thier liegt unbeweglich auf der Seite, die Reflexe sind deutlich gesteigert, bei der leichtesten Berührung zuckt das Thier heftig zusammen. Ein Einfluss auf die Temperatur ist nicht vorhanden. Die Gefäße der Ohrmuschel zeigen einen mittleren Contractionszustand.

Bei grösseren Dosen zeigt das Thier bald schwere Intoxicationserscheinungen.

So zeigt sich bei einem Kaninchen von 1250 g bei Injection von 0,25 Hydrastin — d. i. von 0,2 auf 1 kg — schon 4 Min. nach der Injection eine beginnende Lähmung, bei dem Versuche sich vorwärts zu bewegen, gleiten die Vorderbeine seitwärts, die hinteren Extremitäten werden nachgeschleift. Dabei ist das Thier äusserst unruhig, die Reflexe sind erhöht, die Athmung ist leicht dyspnoisch. Die Lähmung schreitet dann sehr schnell vorwärts, der Kopf sinkt herab, wird auf den Tisch zu stützen versucht, fällt dann auf die Seite. Bewegungen können nicht mehr ausgeführt werden, die vorderen Extremitäten liegen seitwärts, die hinteren nach hinten ausgestreckt. 10 Min. nach der Injection entsteht spontan ein äusserst heftiger Tetanus, der sich in den folgenden 12 Min. 9mal wiederholt. Anfangs liegt das Thier in den krampffreien Pausen ruhig da, später treten aber auch in diesen krampfhafte Zuckungen ein, namentlich werden bei jeder Berührung heftige Krämpfe ausgelöst, die Athmung ist dyspnoisch, die Pupille erweitert, Gefäße der Ohrmuschel mässig contrahirt. Gleichzeitig besteht eine starke Salivation. Einem erneuten sehr heftigen Tetanus erliegt das Thier 24 Min. nach der Injection. —

Durch Einträufeln von Hydrastin in den Conjunctivalsack wird die Sensibilität der Conjunctiva nicht herabgesetzt, Hydrastin erzeugt also keine locale Anästhesie.

Von besonderem Interesse war es festzustellen, ob das Hydrastin, das als wirksame Substanz der *Hydrastis canadensis* gilt, Gefässcontraktionen hervorruft, und ob es bei Warmblütern wie bei Kaltblütern eine Wirkung auf das Herz ausübt. Hierüber geben uns die folgenden Blutdruckversuche Aufschluss, bei denen ich mich des Hürtle'schen Gummimanometers bediente, bei dem ersten Versuch erhielt das Kaninchen Hydrastin mur. subcutan, bei den folgenden wurde es in die Vena jugularis injicirt.

Versuch IX. (Taf. X. Abschn. 1.)

Blutdruckversuch. Kaninchen 1250 g.

Zeit. Uhr Min.	Puls- freq. in 5 Sec.	Blut- druck.	Höhe der Puls- welle.	Verhalten der Rückstosselevation.	Bemer- kungen.
1 12	22	60/80 ¹⁾	20	60/70. Die hohe R. findet sich am Fusse des steil abfallenden Schenkels.	Subcutane In- jection v. 0,2 Hydr., d. i. 0,16:1000 g.
1 17	20	56/82	26	63/70. Die kleine R. zwischen mittl. u. unterem Drittel des etwas weniger steil abfallenden Schenkels.	
1 25	19	60/82	22	70/74. Der absteig. Schenkel fällt allmählich ab. Kleine R. im mittleren Drittel.	
1 28	20	66/90	24	84. Im oberen Drittel des allmählich abfall. Schenkels. Kleine R.	Dyspnoe.
1 31	17	75/104	29	Kleine R. Bisweilen kleine Erhebung auf dem aufsteigenden Schenkel. Spitze breit, häufig sattelförmig.	
1 32	16	65/92	27	Zwei kleine Erhebungen auf dem oberen Drittel des abfall. Schenkels.	
1 34	16	55/80	25	65/70. R. im mittleren Drittel.	
1 35	14	28/58	30	36/40. R. steigt tiefer herab, nimmt an Grösse zu.	
1 36	11	14/30	16	18. Steil abfallender Schenkel. Im unteren Drittel schwache R.	
—	10	6/15	9	7.	
1 37	9	2/4	2	—	
1 37 II.	—	0/0	—	—	Exitus leth.

Aus diesem Versuche ergiebt sich, dass Hydrastin eine Steigerung des Blutdruckes hervorruft, und zwar ist das höchste Ansteigen von 80 auf 104 mm, hierbei tritt gleichzeitig eine bis zum Exitus stetig zunehmende Verlangsamung der Pulsfrequenz ein, die einzelne Pulswelle nimmt an Höhe zu. Diese Blutdrucksteigerung kann bedingt sein, entweder durch eine durch Hydrastin bewirkte Verstärkung der Herzaction oder durch die Spannungszunahme und Verengerung der Gefässer durch Einwirkung auf diese selbst oder auf das vasomotorische Centrum; ferner kann die Steigerung eine rein secundäre sein, bedingt durch die gleichzeitig eintretende Dyspnoe, indem das kohlen-säurereiche Blut das vasomotorische Centrum der Medulla er-

¹⁾ Der Zähler giebt den diastolischen, der Nenner den systolischen Blutdruck an, die Differenz zwischen beiden ergiebt die Höhe der Pulswelle.

regt. Wenn auch die verlangsamte Herzaction, bei der die einzelne Pulswelle an Höhe zunimmt, sowohl wie die Dyspnoe zur Blutdrucksteigerung beitragen kann, so glaube ich dieselbe dennoch wesentlich auf eine Gefässcontraction zurückführen zu müssen, hierfür spricht das Verhalten der Rückstosselevation. Dieselbe, die vor der Injection gross war und sich am Fusse des steil abfallenden Schenkels befand — ein Zeichen für eine geringe Gefässspannung — rückt immer höher an dem absteigenden Schenkel hinauf, ihre Grösse nimmt dabei ab, bis schliesslich keine deutliche Rückstosselevation mehr wahrnehmbar ist, nur am aufsteigenden Schenkel zeigen sich einzelne kleine Erhebungen, der absteigende Schenkel fällt dabei allmählich ab, Elasticitätselevationen treten auf. Alles dies sind Zeichen einer zunehmenden Gefässspannung. Wenn vorher die Blutwelle, die von dem Klappenapparat zurückgeworfen, die Rückstosselevation erzeugt, die Arterie schon wieder erschlafft vorfand, und so an der Basis eine hohe Erhebung hervorrief, vermag sie nach der Injection die gespannte Arterienwandung nur wenig zu dehnen, die Arterie ferner, durch die Pulswelle ausgedehnt, erschlafft nur langsam. Die Rückstosselevation ist daher klein, rückt höher hinauf, der absteigende Schenkel fällt langsamer ab, Elasticitäts-elevationen entstehen.

Die Gefässspannung hält aber bei Hydrastin nur kurze Zeit an, ihr folgt bald eine zunehmende Gefässerschlaffung, ein Sinken des Blutdruckes, unter gleichzeitiger Abnahme der Pulsfrequenz, fortschreitend bis zum Exitus lethalis.

Dieses Sinken des Blutdruckes ist durch Hydrastin verursacht, und nicht die Folge der aufgehobenen Respiration, obwohl häufig bei der Hydrastinvergiftung die Athmung vor der Herzaction stillsteht. Durch die künstliche Athmung gelingt es nehmlich nicht den Blutdruck zu heben. Gleichfalls pulsirt, wenn man bei eingetretemem Athmungsstillstand künstliche Respiration einleitet, das Herz nicht weiter; der Exitus lethalis tritt also nach Hydrastinvergiftung durch Herzlähmung ein.

Wenden wir uns zu den Erscheinungen nach intravenöser Injection von Hydrastin. Nach derselben tritt ebenfalls eine vorwiegend durch Gefässcontraction bedingte Steigerung des Blutdruckes ein, die jedoch selten mehr als 20—25 mm beträgt, —

in einigen Fällen sogar nur 10 mm erreichte, — und durch wiederholtes Sinken des Blutdruckes weit unter den normalen unterbrochen ist. Diesem Sinken entspricht häufig ein tetanischer Anfall. Während bei intravenöser Injection die Abnahme der Pulsfrequenz — ebenso wie nach kleinen subcutanen Dosen — erst in einem späteren Stadium der Vergiftung eintritt, ist dieses Sinken des Blutdruckes durch gleichzeitige sehr starke Pulsverlangsamung charakterisiert, die Pulswelle ist entsprechend der Gefässerschlaffung hoch. Nach dem tetanischen Anfall tritt eine häufig über die ursprüngliche Frequenz hinausgehende Beschleunigung des Pulses ein und ein Wiederanstiegen des Blutdruckes. Im Anfang sind die einzelnen Pulswellen noch sehr hoch, sie bilden spitze, nadelförmige Curven mit deutlicher, gewöhnlich in der Nähe der Basis befindlicher Rückstosselevation, sie werden jedoch allmählich kleiner, die Gefässspannung nimmt wieder zu, dem entsprechend steigt die Rückstosselevation höher am absteigenden Schenkel hinauf.

Aus den folgenden beiden Versuchen wird diese Wirkung des Hydrastin bei Injection in die Vena jugularis ersichtlich.

Versuch X.

Kaninchen 1680 g.

Zeit Uhr	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
12 —	17	126/150	24	
12 2	18	120/145	25	Intraven. Injection von 0,015 Hydrastin. mur., d. i. 0,009:1000. Breite sattelförmige Spitze.
12 3	14	126/160	34	
12 7	12	120/150	30	Kleine Erhebung auf dem aufsteigenden Schenkel.
12 33	—	—	—	Intravenöse Injection von 0,015.
12 57	15	100/125	25	Injection von 0,03.
12 59	14	142/168	26	Deutlich erhöhte Reflexerregbarkeit.
1 15	—	—	—	Injection von 0,03.
		11	92/140	Heftiger Tetanus.
1 16	20	70/150	80	Unmittelbar nach dem Tetanus. Herzaction regelmässig. Rückstosselevation im unteren Viertel des absteigenden Schenkels. Nadelförmige Pulscurven.
1 20	20	140/160	20	Starke Gefässspannung.
1 35	—	—	—	Injection von 0,03.
1 42	19	160/180	20	Tetanische Streckungen. Dyspnoe.

Zeit Uhr Min.	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
1 43	17	110/130	20	Tetanus. Auf eine Anzahl regelmässiger Herzcontractionen folgen mehrere langsam. Kleine Rückstosselevation in der Mitte des absteig. Schenkels.
	9	55/110	55	
1 44	21	65/125	60	Kleine Rückstosselevation im unteren Viertel.
		92/140	48	Herzaction wieder regelmässig. Wechselnde Höhe des Blutdruckes.
1 50	21	136/160	24	Starke Gefässspannung.
1 53	20	130/160	30	Injection von 0,03. Kleine Rückstoss-elevation im oberen Drittel, die allmäthlich tiefer rückt und an Grösse zunimmt.
1 58	11	55/108	53	Tetanus.
1 59	22	80/145	65	Grosse Rückstosselevation in der Nähe der Basis.
2 2	19	140/165	25	Dyspnoe.
2 3	9	75/145	70	Athmungsstillstand.
2 4	12	50/110	60	
2 5	8	22/26	4	
2 6	—	4		
		0/0		Exitus lethalis.

Versuch XI. (Taf. X. Abschn. 2.)

Zeit Uhr Min.	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
1 30	24	115/136	21	Mittelgrosse Rückstosselevation in der Mitte des absteigenden Schenkels.
1 32	—	—	—	Intravenöse Injection von 0,05 Hydrastin. mur., d. i. etwa 0,03 : 1000.
	15	52/100	48	Tetanus. Herzaction unregelmässig. Absteigender Schenkel allmählich abfallend. Lage der Rückstosselevation unregelmässig, Höhe gering.
	18	64/110	46	
	8	40/100	60	
1 33	22	50/105	55	Rückstosselevation 55/62. Im unteren Viertel des allmählich abfallenden Schenkels.
1 34	24	105/122	17	Dyspnoe. Keine deutliche Rückstoss-elevation.
	24	126/150	24	
1 35	23	120/140	20	Mittelgrosse Rückstosselevation in der Mitte des absteigenden Schenkels.

Zeit Uhr	Pulsfre- quenz in Min.	5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
1 37	23		130/155	25	Keine deutliche Rückstosselevation.
1 39	22		130/155	25	Breite Spitze. Kleine Rückstosselevation.
1 50	22		125/140	15	
1 56	—	—	—	—	Injection von 0,025.
		16	65/100	35	Geringe Arythmie.
		19	68/95	27	Tetanus.
1 57	6		16/50	34	Atemstillstand. Steil abfallender Schenkel. Lange Pause zwischen Diastole und Systole.
1 59	7		15/40	25	
2 1	10		10/15	5	
		5/6	—	1	
		0/0	—	0	Exitus lethalis.

Während des tetanischen Anfalles tritt also ein tiefes Sinken des Blutdruckes ein, und da häufig nach intravenöser Injection grosser Dosen (0,03 pro Kilogramm) sehr schnell ein Tetanus entsteht, geht in diesen Fällen dem Ansteigen des Blutdruckes ein Sinken voraus¹). Mit diesem Sinken ist stets eine sehr bedeutende Pulsverlangsamung verbunden, die wesentlich durch centrale Vagusreizung bedingt ist, denn wie Versuch XII zeigt, tritt nach Durchschneidung beider Vagi während des Tetanus zwar ein Sinken des Blutdruckes ein, die Pulscurven nehmen an Grösse zu, die bedeutende Verlangsamung während der tetanischen Anfälle, wie bei Versuch X und XI tritt aber nicht ein.

Versuch XII.

Kaninchen 1600 g.

Zeit Uhr	Pulsfre- quenz in Min.	5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
11 25	24		80/105	25	Rückstosselevation 85/90.
11 27	—	—	—	—	Durchschneiden beider Vagi.
11 30	25		90/116	26	Rückstosselevation 95/100.
11 31	—	—	—	—	Intravenöse Injection von 0,05 Hydrastin. mnr. Während der Injection Tetanus.

¹) Fellner beobachtete (a. a. O.) bei intravenöser Injection grosser Dosen von Extr. fluid. Hydrastis can. ein bedeutendes Sinken des Blutdruckes unter Pulsverlangsamung und nachfolgendes Steigen des Blutdruckes unter Pulsbeschleunigung. Ob aber auch dieses „primäre Sinken des Blutdruckes unter Pulsverlangsamung“ bei Extr. fluid. durch Tetanus veranlasst ist, ersah ich aus Fellner's Arbeiten nicht, wie überhaupt eine Tetanus erregende Wirkung des Hydrastis in seiner Arbeit nicht erwähnt wird. Mir fehlen über die physiologische und toxische Wirkung des Extr. fluid. Hydr. can. eigene Erfahrungen.

Zeit Uhr Min.	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
	24	90/118	28	
	20	60/95	35	
11 32	20	40/90	50	
11 33	22	26/70	44	Athmungsstillstand.
	20	16/32	16	Während die Herzaction im Allgemeinen regelmässig, folgt nach 10—15 regelmässigen Herzcontraktionen eine längere Pause. Die folgende Contraction ist dann energischer, beträgt 14/55.
11 34	18	10/12	2	
		4/5	1	
11 35	—	0/0	—	Exitus lethalis.

Es wäre noch festzustellen, ob die Gefässcontraction, die die Blutdrucksteigerung bedingt, und die ihr folgende Gefässerschlaffung durch Reizung bzw. Lähmung des vasomotorischen Centrums oder durch Einwirkung auf das Gefässsystem zu Stande kommt. Lähmen wir das vasomotorische Centrum durch Chloralhydrat, so tritt — wie Versuch XIII zeigt — keine Gefässcontraction ein, und wenn der Blutdruck um 2 Uhr 4 Min. unweentlich steigt, so ist dieses Steigen nur dadurch bedingt, dass die Chloralwirkung nachlässt, der Conjunctorialreflex, der bis dahin erloschen war, kehrt wieder, durch eine neue kleine Dosis Chloralhydrat wird der Blutdruck wieder herabgesetzt. Eine Zunahme der Gefässspannung tritt aber überhaupt nicht ein, die Pulscurven bleiben hoch nadelförmig, die Rückstosselevation ist gross und befindet sich an der Basis des absteigenden Schenkels. Es wirkt also Hydrastin nicht auf die Gefässer selbst ein, wohl aber erregt es das in der Medulla gelegene vasomotorische Centrum, durch Reizung desselben kommt es zur Zunahme der Gefässspannung und in Folge davon zur Blutdrucksteigerung, durch Lähmung desselben zur Gefässerschlaffung und zum Sinken des Blutdruckes.

Versuch XIII. (Taf. X. Abschn. 3.)

Kaninchen 1250 g.

Zeit. Uhr Min.	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck.	Höhe der einzelnen Pulswelle.	Bemerkungen.
11 35	23	135/160	25	Rückstosselevation im mittleren Drittel. Elasticitätselevationen.
11 42	—	—	—	0,9 Chloralhydrat per os.

Zeit Uhr	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
12 25	20	45/105	60	Rückstosselevation in der Nähe der Basis. Vollständige Lähmung. Reflexe erloschen.
12 26	—	—	—	0,2 Hydrastin subcutan.
12 47	15½	39/95	60	
12 55	—	—	—	0,05 Hydrastin. mur.
1 10	15	32/95	63	Vollständige Lähmung. Rückstosselevation in der Nähe der Basis.
1 20	—	—	—	0,1 Hydrastin. mur. Conjunctivalreflex wieder vorhanden.
1 24	—	—	—	0,2 Chloralhydrat subcutan.
1 26	13	30/90	60	Streckungen der Extremitäten.
		35/82	47	Herzaction leicht unregelmässig.
1 30	12	30/90	60	Conjunctivalreflex erloschen.
1 32	—	—	—	0,1 Hydrastin. mur.
1 47	—	—	—	0,1 Hydrastin. mur.
1 53	12	30/90	60	Schwacher Conjunctivalreflex.
2 4	11	36/106	70	Conjunctivalreflex vorhanden.
		45/95	50	
2 5	—	—	—	0,2 Chloralhydrat.
2 16	11	35/105	70	Rückstosselevation an der Basis.
		40/100	60.	

Fasse ich in wenigen Sätzen zusammen, was ich durch meine Versuche über die Hydrastinwirkung festgestellt habe, so sind die Resultate folgende:

A. Bei Kaltblütern bewirkt Hydrastin

- 1) ein tetanisches Stadium, das mit Steigerung der Reflexerregbarkeit beginnt,
- 2) ein Stadium der completen Lähmung, bedingt durch Lähmung der motorischen Sphäre des Rückenmarks.

3) Herzähmung, und zwar werden zuerst die herzhemmenden Ganglien, alsdann das automatische Ganglion gelähmt,

4) hat Hydrastin eine locale Einwirkung auf die Musculatur.

B. Bei Warmblütern zeigen sich folgende Erscheinungen:

1) Das Stadium der Lähmung beginnt frühzeitiger, als bei Kaltblütern, es geht gewöhnlich dem tetanischen Stadium voraus.

2) Durch Reizung der Medulla kommt es zu zunehmender Gefäßconstriction und Blutdrucksteigerung, dieselbe ist jedoch verhältnissmässig gering, nicht andauernd, sondern durch tiefes

Sinken des Blutdruckes und Gefässerschlaffung, besonders während der tetanischen Anfälle, unterbrochen.

3) Während des Tetanus findet eine Pulsverlangsamung durch centrale Vagusreizung statt, desgleichen findet sich Pulsverlangsamung im vorgerückten Stadium der Vergiftung.

4) Auf die Reizung des vasomotorischen Centrums folgt eine Lähmung desselben, in Folge davon bis zum Exitus zunehmende Gefässerschlaffung und Sinken des Blutdruckes.

5) Der Exitus tritt bei Hydrastinvergiftung durch Herzlärmung ein.

Hydrastinin.

Hydrastinin wirkt bei Fröschen lähmend, jedoch sind verhältnissmässig grosse Dosen nöthig, um eine lähmende Wirkung zu erzielen, so treten bei subcutaner Injection von 0.01 Hydrastinin. mur. erst nach 10 Minuten die Zeichen einer beginnenden Lähmung ein. Der Frosch benutzt die ihm dargebotene Gelegenheit zur Flucht nicht, das Bein, das man ausstreckt, wird schleppend angezogen, später erträgt der Frosch die Rückenlage; streckt man in diesem Stadium die hintere Extremität aus, so werden einige vergebliche Versuche gemacht, das Bein anzuziehen, es bleibt in halb gestreckter Stellung liegen. Bei grösseren Dosen kommt es zu einer vollständigen, schlaffen Lähmung. Die Sensibilität bleibt bei Hydrastinin vollständig erhalten, der Frosch reagirt auf jeden Reiz selbst bei weit vorgeschrittener Lähmung, eine Steigerung der Reflexe besteht jedoch nicht.

Die Lähmung ist eine rein centrale, unterband ich einem Frosche die Aorta abdominalis und injicirte alsdann in die Gegend der vorderen Extremitäten Hydrastinin, so tritt auch eine complete Lähmung der hinteren Extremitäten ein, obwohl das Gift nicht von dem Blute aus auf die Nerven oder Musculatur eingewirkt haben konnte. Unterband ich nur die linke Arteria iliaca, so entsteht links sowohl wie rechts die Lähmung fast gleichzeitig, bei elektrischer Reizung des Ischiadicus tritt rechts bei 400, links bei 380 mm Rollenabstand Zuckung ein.

Eine locale Wirkung zeigt Hydrastinin nicht, von der Injectionsstelle aus lassen sich, wie von allen übrigen Theilen der Körperoberfläche Reflexe auslösen, es findet sich an der Stelle

der Injection keine Muskelstarre, wie es bei Hydrastin der Fall ist.

Auf das Herz wirkt Hydrastinin erregend ein und zwar wirkt es wahrscheinlich reizend auf die Musculatur, das Herz zeigt daher das Bestreben, in Systole zu verharren, es kommt, bevor die Diastole vollständig, zu erneuter Systole, und so anfangs zu einer Pulsbeschleunigung, später aber zu einer Pulsverlangsamung durch langes Verweilen des Herzens in Systole. Häufig verharrt ein Theil des Ventrikels während der Diastole im Contractionszustand, es entstehen bald an der Spitze, bald an der Basis Einziehungen. Folgende Versuche am freigelegten Froschherzen mögen als Beweis angeführt werden:

Versuch XIV.

Zeit.	Frequenz.	Bemerkungen.
12 Uhr 6 Min.	66	
12 - 10 -	—	Injection von 0,01 Hydrastinin. mur.
12 - 13 -	70	
12 - 15 -	72	Sehr energische Systole.
12 - 18 -	62	
12 - 21 -	62	
12 - 25 -	62	Injection von 0,01 Hydrastinin.
12 - 29 -	50	
12 - 33 -	45	Geringe Füllung des Ventrikels bei der Diastole.
12 - 40 -	36	Zweizeitige Diastole.
12 - 54 -	32	Sehr energische Systole, schwierige Diastole. Lähmung vollständig. Injection von 0,005 Hydr.
1 - 9 -	24	Atrien prall gefüllt.
1 - 35 -	40	Diastole wieder ergiebiger, Systole energisch.

Versuch XV.

Zeit.	Frequenz.	Bemerkungen.
11 Uhr 40 Min.	76	
11 - 45 -	—	Injection von 0,05 Hydrastinin. mur.
11 - 46 -	84	
11 - 47 -	90	
11 - 49 -	60	Energische Herzaction. Systole ergiebig.
11 - 59 -	44	Schlaffe Lähmung.
12 - 5 -	46	
12 - 14 -	36	Langes Verweilen des Ventrikels in sehr energischer Systole. Der Herzmuskel ist blass, bei der Diastole tritt wenig Blut in die Kammer, auch die Vorhöfe sind leer.

Die Versuche am isolirten Froschherzen zeigen uns gleichfalls, dass bei dem Durchströmen des Herzens mit Blutkochsalzlösung, dem Hydrastinin zugesetzt ist, das Bestreben in den Contractionszustand überzugehen, gesteigert wird. Bevor die Diastole vollständig ist, beginnt die neue Systole; so sehen wir an den Pulscurven, dass bevor der abfallende Schenkel auf den ursprünglichen niedrigsten Blutdruck gesunken ist, eine neue Erhebung stattfindet, und erst nach jeder zweiten oder dritten Pulswelle kommt es wieder zu einer ergiebigen Diastole, daher bilden die Pulswellen häufig zwei- bis mehrgipflige Wellen; kommt es nach mehreren Pulswellen nicht mehr zu einer ergiebigen Diastole, so werden diese kleiner, der Blutdruck steigt, die Pulsfrequenz ist vermehrt. Dieser Zustand wird durch Durchleiten von unvermischter Blutkochsalzlösung anfangs nicht wesentlich geändert. Bei sehr grossen Dosen Hydrastinin kommt es nicht zu der Beschleunigung der Pulsfrequenz und trotzdem zu einer Abnahme der Pulshöhe, es scheint alsdann also eine lähmende Einwirkung auf die Musculatur zu bestehen; diese Einwirkung ist jedoch äusserst gering, denn selbst bei Durchleiten von Blutkochsalzlösung, der auf 1000 Theile 5 Theile Hydrastinin zugesetzt sind, kommt es nicht zu einem Stillstand des Herzens, die Pulsfrequenz ist sogar gegen die ursprüngliche noch etwas erhöht, die Höhe der Pulswellen ist jedoch geringer. Hydrastinin ist also im Gegensatz zum Hydrastin, das schon bei einem Zusatz von 2:10000 Herzstillstand durch Herzlähmung bewirkt, kein Herzgift. Die Versuche 16 und 17 sind am isolirten Froschherzen angestellt.

Versuch XVI. (Taf. X. Abschn. 6.)

Zeit	Puls-frequenz	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
11 Uhr 45 Min.	9	7	
11 - 53 -	-	-	Durchleiten von Hydrastininum mur. 1:10000.
12 - - -	10	6	
12 - 7 -	14½	5	Der Blutdruck ist um 4 mm gestiegen.
12 - 9 -	11	{ 6 4 }	Bevor die Diastole vollständig, beginnt eine neue Systole. Zwei Pulswellen bilden zusammen eine zweigipflige Welle.

Zeit	Puls-frequenz	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
12 Uhr 15 Min.	13	6	Häufig sitzt auf dem absteigenden Schenkel eine zweite Erhebung, es findet also vor vollständiger Erschlaffung eine neue Systole statt.
12 - 16 -	-	-	Unvermischte Blutkochsalzlösung.
12 - 20 -	15	{ 7 2 }	Zweigipflige Wellen.
12 - 22 -	18	{ 5 3 }	Blutdruck um 2 mm gestiegen.
12 - 24 -	12½	6	Blutdruck um 1 mm gesunken, Curven regelmässig.
12 - 42 -	15	5	
12 - 43 -	-	-	Hydrastinin. 1 : 1000.
12 - 45 -	21	3	Blutdruck steigt um 2 mm.
12 - 48 -	12	4	Blutdruck sinkt um 3 mm.
1 - - -	11	4	
1 - 2 -	-	-	Hydrastinin 2,5 : 1000.
1 - 10 -	10	3	
1 - 15 -	-	-	Unvermischte Blutkochsalzlösung.
1 - 20 -	11	5.	

Versuch XVII.

Zeit	Puls-frequenz in 1 Min.	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
11 Uhr 35 Min.	14	14	
11 - 40 -	14	13	
11 - 50 -	-	-	Hydrastinin. mur. 4 : 10000.
11 - 52 -	20	13	
11 - 53 -	31	9	Der Blutdruck ist um 7 mm gestiegen.
11 - 54 -	29	8	
11 - 55 -	-	-	Unvermischte Blutkochsalzlösung.
11 - 58 -	39	4	Sinken des Blutdruckes um 12 mm.
12 - 3 -	33	4	
12 - 4 -	-	-	Steigerung des Widerstandes im absteigenden Schenkel.
12 - 8 -	29	10	
12 - 13 -	27	10	
12 - 15 -	-	-	Hydrastinin 4 : 10000.
12 - 19 -	23	10	
12 - 25 -	24	10	
12 - 26 -	-	-	Hydrastinin 1 : 1000.
12 - 31 -	23	9	

Zeit	Puls- frequenz in 1 Min.	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
12 Uhr 35 Min.	—	—	Hydrastinin 2,5 : 1000.
12 - 42 -	26	8	
12 - 45 -	27	5	
12 - 50 -	—	—	Hydrastinin 5 : 1000.
12 - 57 -	19	6	
12 - 58 -	16	5	
12 - 59 -	17	5	
1 - 4 -	16	5.	

Auch bei Warmblütern zeigt sich als wesentliches Symptom der Hydrastininvergiftung eine Lähmung, dieselbe tritt nach subcutaner Injection von 0,15 Hydrastinin. mur. auf 1000 g Kaninchen ein, während wir als tödtliche Dosis etwa 0,25—0,3 gefunden haben; der Exitus erfolgt nach dieser Dosis 45 Minuten nach der Injection. Während dieser Zeit zeigt das Versuchsthier folgende Erscheinungen. Das Kaninchen sitzt anfangs ruhig da, bald beginnen aber die vorderen Extremitäten auf dem Tische auszugeleiten, doch vermag das Thier noch seine natürliche Stellung zu bewahren. Während zuerst starke Contractionszustände der Gefäße der Ohrmuschel mit stärkeren Füllungsgraden abwechselten, fühlte sich um die Zeit der beginnenden Lähmung die Ohrmuschel kühl an, dieselbe ist blass, ihre Gefäße sind stark contrahirt. Bei weiter vorschreitender Wirkung vermag das Thier sich nicht mehr in der sitzenden Stellung zu behaupten, die Vorderbeine sind seitwärts ausgegliitten, das Thier liegt mit der Brust auf dem Tisch aufgestützt, der Kopf sinkt bisweilen auf den Tisch herab, noch vermag das Kaninchen ihn wieder zu erheben. Die Temperatur ist entsprechend der Lähmung um $\frac{1}{2}$ —1° gesunken. Mit den Hinterbeinen versucht das Thier sich vergeblich vom Platze zu bewegen, bald erlahmen auch diese, das Thier liegt bewegungslos da, die Beine ausgestreckt, der Kopf wird auf den Tisch gestützt, sinkt dann auf die Seite, die Pupillen sind weit, die sichtbaren Gefäße stark contrahirt. Die Atmung ist leicht dyspnoisch, die Sensibilität vollständig erhalten. Die Dyspnoe nimmt immer mehr zu, das Thier zeigt deutliche Unruhe, es sinkt vollständig auf die Seite. Während die Dyspnoe einen sehr hohen Grad erreicht, die Levatores narium angestrengt thätig sind, das Maul bei jeder In-

spiration weit geöffnet wird, treten klonische oder klonisch-tonische Krämpfe und Zuckungen ein, wie wir sie bei Erstickungen stets zu sehen bekommen, die Athmung steht still, während das Herz noch regelmässig, wenn auch deutlich verlangsamt pulsirt. Während die Pulsfrequenz mehr und mehr sinkt, tritt der Exitus lethalis ein.

Local anästhesirende Wirkung besitzt Hydrastinin nicht.

Die Gefässe der Ohrmuschel zeigten in den beobachteten Fällen einen starken Contractionszustand, es scheint also das Hydrastinin auf die Gefässe contrahirend einzuwirken. In der That ruft Hydrastinin eine sehr starke Gefässcontraction hervor. Als Maassstab derselben dient uns die Blutdrucksteigerung, die bei Hydrastinin anhaltender und vor Allem wesentlich stärker ist als bei Hydrastin. Während ich bei diesem gewöhnlich eine Blutdrucksteigerung von 10—20 mm, nie aber eine um mehr als 30 mm über den ursprünglichen Stand beobachtete, betrug die Blutdrucksteigerung bei Hydrastinin in den beobachteten Fällen nie unter 50 mm, erreichte bisweilen sogar 80—100 mm.

Als Beweis führe ich die folgenden Blutdruckversuche an.

Versuch XVIII.

Kaninchen 1450 g.

Zeit Uhr	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
11 43	22	120/140	20	Kleine Rückstosselevation in der Mitte des absteigenden Schenkels. Spitze ziemlich breit.
11 50	—	—	—	Subcutane Injection von 0,2 Hydrastinin. mur., d. h. 0,138 : 1000.
11 55	21	128/148	20	
12 2	19	130/155	25	Gefässspannung.
	22	118/130	12	Stärkere Rückstosselevation in der Mitte des absteigenden Schenkels.
12 5	17	130/158	28	Starke Gefässspannung.
	21	115/130	15	Auf der Mitte des allmählich abfallenden Schenkels grosse Rückstoss-elevation.
12 20	—	—	—	Injection von 0,1 Hydrastinin. mur.
12 26	21	125/142	17	Gefässe der Ohrmuschel contrahirt.
12 50	—	—	—	Injection von 0,05 Hydrastinin. mur.

Zeit. Uhr Min.	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
12 53	24	120/138	18	
1 3	16	120/140	20	Breite sattelförmige Spitze. Keine Rückstosselevation.
1 6	14	128/150	22	Geringe Erhebung in der Nähe der Spitze auf dem aufsteigenden Schenkel. Dyspnoe. Starke Gefässspannung.
1 7	11	135/180	45	
1 8	18	160/195!	35	Keine deutliche Rückstosselevation.
1 9	15	160/190	30	
1 10	11	125/148	23	
1 11	9	85/110	25	Grosse Rückstosselevation findet sich an der Spitze, beträgt 98/108, so dass eine tief sattelförmige Spitze gebildet wird, eine zweite kleinere Erhebung im oberen Drittel des allmählich abfallenden Schenkels (Elasticitätselevation).
1 13	10	48/68	20	Rückstosselevation 50/58. Athmungstillstand.
1 14	10	25/35	10	
1 15	11	16/20	4	
1 16	—	—	—	Exitus lethalis.

Wir sehen also, dass nach subcutaner Hydrastininjection anfangs (12 Uhr 2 Min. bis 12 Uhr 5 Min.) eine stärkere Gefässspannung, die sich durch Hinaufrücken der Rückstosselevation am absteigenden Schenkel und durch Elasticitätselevationen charakterisiert, abwechselt mit dem normalen Contractionszustande. Der Gefässcontraction entsprechend steigt der Blutdruck, gleichzeitig ist die Herzaction verlangsamt und verstärkt, die einzelne Pulswelle wird daher höher. Die Gefässspannung nimmt dann mehr und mehr zu und wird eine dauernde, dementsprechend findet sich nur eine kleine Erhebung am aufsteigenden Schenkel in der Nähe der Spitze, der Blutdruck steigt bedeutend, erreicht um 1 Uhr 8 Min. das Maximum mit 160/195, die Herzaction ist verlangsamt und verstärkt; während dann aber der Blutdruck bis zum Exitus dauernd sinkt, zeigen die Gefässe dennoch keine Erschlaffung, noch findet sich die Rückstosselevation an der Spitze und Elasticitätselevationen sind vorhanden. Erst kurz vor dem Exitus treten Zeichen der Gefässerschlaffung ein. —

Versuch XIX. (Taf. X. Abschn. 8.)

Kaninchen 1600 g.

Zeit Uhr	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
12 42	23	96/120	24	
12 45	—	—	—	Intravenöse Injection von 0,04 Hydrastinin. mur. d. h. 0,025 : 1000 g. Während der Injection.
	23	112/132	20	
12 46	23	120/140	20	
12 53	23	95/120	25	Wie 12 Uhr 42 Min.
1 5	—	—	—	Injection von 0,04 Hydrastinin. mur.
	22	100/125	25	Während der Injection.
	24	120/140	20	Keine Rückstosselevation. Starke Gefäßspannung.
1 6	12	135/170!	25	Herzaction meist regelmässig; nach 6—8 Herzcontraktionen folgen jedoch 1—2 schnellere, bei denen die Systole vor vollständig beendeter Diastole beginnt. Gefäßspannung.
1 7	22	126/156	30	
1 11	19	100/120	20	Energische Herzaction. Gefäßspannung.
1 30	—	—	—	Injection von 0,04 Hydrastinin. mur.
1 31	21	105/128	23	
	15	135/160!	25	
1 33	20	122/144	22	
1 34	20	115/135	20	Dyspnoe.
1 50	14	120/145	25	Injection von 0,04 Hydrastinin. mur.
	10	130/160!	30	Dyspnoe. Während der starken Dyspnoe finden bei hohem Blutdruck beschleunigte Herzcontr. statt, Herzact. regelmässig.
1 52	16	120/140	20	Starke Gefäßspannung.
2 —	19	104/126	22	
2 5	—	—	—	Injection von 0,04 Hydrastinin. mur.
2 5	20	120/155	35	Geringe Arythmie.
	12	112/140	28	Herzaction regelmässig.
2 6	28	138/150	12	Starke Gefäßcontraction.
2 7	25	90/104	14	Rückstosselevation in der Mitte des absteigenden Schenkels.
2 8	10	55/98	43	Hochgradige Dyspnoe.
2 9	14	75/100	25	Kleine Rückstosselev. im oberen Drittel des allmähhlich abfallenden Schenkels.
2 10	13	62/86	24	Höchste Dyspnoe. Kleine Rückstoss-elevation in der Nähe der Spitze.
2 11	11	30/54	24	Athmungsstillst. Herzaction regelmäss.
2 13	7	25/30	5	
2 14	8	10/13	3	
2 14	—	0/0	—	Exitus lethalis,

Versuch XX. (Taf. X. Abschn. 9.)

Kaninchen 1400 g.

Zeit Uhr Min.	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
12 27	27	74/90	16	Kleine Rückstosselevation in der Mitte des absteigenden Schenkels.
12 43	—	—	—	Injection von 0,1 Hydrastinin. mur. in die Ven. jugularis.
	22	92/110	18	Starke Gefässspannung.
	10	112/162!	50	Herzaction meist regelmässig, nur bisweilen folgen Contractionen bevor vollständige Diastole eingetreten.
		136/170	34	Keine Rückstosselevation.
12 45	16	110/138	28	Dyspnoe.
12 47	17	104/124	19	Hochgradige Dyspnoe.
12 51	17	105/130	25	Starke Gefässspannung.
1 12	15	95/114	19	
1 13	—	—	—	Intravenöse Injection von 0,05 Hydrastininum mur.
	11	90/110	20	Gefässspannung.
	18	74/85	11	Elasticitätselevationen.
1 14	22	58/70	12	Grosse Rückstosselevation in der Nähe der Basis.
1 15	16	50/60	10	Künstliche Respiration eingeleitet.
1 18	15	85/100	15	Kleine Rückstosselevation an der Spitze.
	15	74/90	16	Nach Aussetzung der künstlichen Respiration trichter Puls.
1 20	14	36/46	10	Gefässerschlaffung. Rückstosselevation an der Basis. Künstliche Respiration.
1 22	15	76/92	16	Mittlere Rückstosselevation im oberen Drittel.
1 24	16	95/110	15	Keine Rückstosselevation.
1 27	20	70/78	8	Nach Aussetzen der künstl. Respiration. Zunehmende Gefässerschlaffung.
1 28	14	36/52	16	
	9	14/18	4	Gefässerschlaffung.
1 29	17	77/90	13	Künstliche Respiration. Kleine Rückstosselevation an der Spitze.
1 34	18	90/105	15	Vollständige Lähmung. Hohe Gefässspannung.
1 39	16	84/98	14	Künstl. Athmung ausgesetzt. Pulstricot.
1 41	16	50/64	14	Dyspnoe. Grosse Rückstosselevation an der Basis.
1 43	13	28/40	12	Hochgradige Dyspnoe.
1 44	7	9/10	1	
		0/0		Exitus lethalis.

Auch nach intravenöser Injection von Hydrastinin tritt also eine durch Gefässcontraction bedingte, sehr wesentliche Blutdrucksteigerung ein, bei der gleichzeitig Pulsverlangsamung und eine energische Herzaction besteht. Die Blutdrucksteigerung ist anhaltend, und nicht, wie bei Hydrastin, durch tiefes Sinken mit gleichzeitiger Gefässerschlaffung unterbrochen. Die Herzaction ist regelmässig, nur sofort nach der Injection zeigt sich als directe Einwirkung des Hydrastinin auf den Herzmuskel, dass wiederholt eine Systole erfolgt, bevor die Diastole vollständig, es bewirkt Hydrastinin also bei Warm- wie bei Kaltblütern (vergl. Versuch XVI) die Neigung in den Contractionszustand überzugehen.

Dass aber auch bei Warmblütern das Hydrastinin im Gegensatz zum Hydrastin kein Herzgift ist, beweist Versuch XX. Beiliebig können wir durch künstliche Ventilation den tiefgesunkenen Blutdruck wieder heben und den Exitus hinausschieben. Der Exitus erfolgt also durch Lähmung des in der Medulla gelegenen Respirationscentrum. Die Blutdrucksenkung, die bei dem Exitus eintritt, ist nicht durch eine Lähmung des Gefässcentrums durch Hydrastinin bedingt, wie dieses beim Hydrastin der Fall ist, sondern ist eine rein secundäre, durch die sistirende Athmung erzeugte. Demgemäß sehen wir auch, dass die Gefässspannung bis kurz vor dem Exitus eine bedeutende ist, bei künstlicher Respiration befindet sich die kleine Rückstosselevation in der Nähe der Spitze.

Es tritt also durch Hydrastinin eine Zunahme der Gefässcontraction ein, die im Anfange der Wirkung periodisch auftritt, dann dauernd anhält, und durch keine Erschlaffungszustände unterbrochen wird.

Um zu entscheiden, ob Hydrastinin auf das Gefässzentrum erregend einwirkt, oder aber einen directen Einfluss auf die Gefässe ausübt, stellte ich die folgenden Versuche (XXI und XXII) an, in denen ich das vasomotorische Centrum durch grosse Dosen Chloralhydrat lähmte.

Versuch XXI.

Kaninchen 1600 g.

Zeit Uhr	Pulsfre- quenz Min.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
12 40	22	90/114	24	
12 45	—	—	—	0,5 Chloralhydrat per os.
2 2	—	—	—	0,75
2 30	20	35/65	30	Vollständige Gefässerschlaffung; Rückstosselevation an der Basis. Schlappe Lähmung.
2 32	—	—	—	Intravenöse Injection von 0,06 Hydrastinin mur.
				Irregularität des Pulses, auf eine grössere Anzahl regelmässiger Pulsschläge folgen mehrere unregelmässige mittiefen Sinken des Blutdruckes bis zu 8 mm, alsdaan steigt der Blutdruck auf 35/80.
2 33	29	45/70	25	Herzaction regelmässig.
2 36	34	60/80	20	Auf eine Anzahl regelmässiger Herzcon tractionen folgen unregelmässige, bei denen vor vollendet Diastole eine neue Systole beginnt.
2 40	24	60/90!	30	Arythmie, Sinken des Blutdrucks bis 30.
2 57	—	—	—	Injection von 0,04 Hydrastinin. Schlappe Lähmung.
	22	50/75	25	Arythmie.
3 1	24	70/90!	20	Auf eine Pulswelle folgt häufig vor vollständiger Erschlaffung eine zweite kleinere z. B. 60/90—70/75.
3 9	26	65/85	20	Arythmie.
3 10	24	55/80	25	Geringere Arythmie.

Versuch XXII. (Taf. X. Abschn. 11.)

Kaninchen 1400 g.

Zeit Uhr	Pulsfre- quenz Min.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
11 15	26	84/102	18	Deutliche Elasticitätselevationen; kleine Rückstosselevation in der Mitte des absteigenden Schenkels.
11 25	—	—	—	Per os 1,2 Chloralhydrat.
11 54	20	20/95	75	Grosse Rückstosselev. an der Basis, keine Elasticitätselev. Vollständige Lähmung. Conjunctival- und Hautreflexe erloschen.
11 55	—	—	—	0,2 Hydrastinin. mur. subcutan.

Zeit Uhr Min.	Pulsfre- quenz	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
12 5	20	28/95	67	Ausser der grossen in der Nähe der Basis befindlichen Rückstosselevation findet sich an der Basis noch eine zweite kleinere Erhebung.
12 28	20	38/80	42	Rückstosselevation kleiner und am absteigenden Schenkel höher hinaufgerückt.
12 31	20	45/85	40	Schlaffe Lähmung, Reflexe erloschen.
12 43	20	28/65	37	Dyspnoe und eigenartig krampfartige Bewegungen in den vorderen Extremitäten.
12 54	20	48/75	27	Rückstosselev. mittelgross zwischen mittlerem und unteren Drittel des absteigenden Schenkels. Reflexe erloschen.
12 55	—	—	—	Injection von 0,15 Hydrastinin. mur.
1 2	20	52/78!	26	Rückstosselevation in der Mitte des absteigenden Schenkels.
1 17	20	28/56	28	Zuckungen der vorderen Extremitäten. Dyspnoe.
1 40	20	52/72!	20	Deutliche Elasticitätselevationen. Kleine Rückstosselevation zwischen oberem und mittlerem Drittel. Vollständige Lähmung und Erloschensein der Reflexe.
1 58	16	35/52	17	Nach Entfernung eines Gerinnsels. Kleine Rückstosselevat. in der Nähe des Gipfels.
2 —	13	25/35	10	
		7	15/16	1
2 2	7	14/26	12	Atemstillstand.
		15/34	19	Nach Einleitung der künstl. Respiration.
2 3	17	34/48	14	
2 6	17	35/48!	13	Kleine Rückstosselevation in der Nähe der Spitze. Nach Aussetzen der künstlichen Respiration Exitus lethalis.

Aus beiden Versuchen ersehen wir also, dass trotz der Lähmung des vasomotorischen Centrums eine Steigerung des Blutdruckes durch Hydrastinin bewirkt wird. Eine Verstärkung der Herzaction können wir hierfür nicht verantwortlich machen, denn in beiden Versuchen nimmt die Höhe der Pulswelle ab. Dieses wäre bei einer Verstärkung der Herzaction ohne eine gleichzeitig starke Gefässcontraktion nicht möglich, wohl aber wird, wenn die Gefässspannung zunimmt, die Pulswelle die Arterie nicht derartig ausdehnen können, wie das erschlaffte Gefässrohr, die

Pulswelle wird daher kleiner werden. Dass aber nicht durch ein Nachlassen der Chloralwirkung die Steigerung des Blutdruckes bedingt wird, zeigt die unverändert fortbestehende Lähmung und das Erloschensein sämmtlicher Reflexe in beiden Versuchen. Während in dem Versuch XXI aber das Bild der Gefässspannung durch die Arythmie, die im Wesentlichen durch das Chloralhydrat bedingt ist, weniger deutlich, und uns vor Allem das Ansteigen des Blutdruckes von 35/65 auf 60/90 zeigt, dass in der That eine beträchtliche Gefässspannung besteht, zeigt uns im Versuche XXII schon das Bild der einzelnen Pulswelle, dass eine bedeutende, durch Einwirkung auf die Gefässe selbst entstehende Gefässcontraction vorhanden ist. Die Rückstosselevation, die um 11 Uhr 54 Min. gross ist und an der Basis sich befindet, rückt allmäglich höher hinauf und um 1 Uhr 40 Min. findet sie sich als kleine Erhebung zwischen mittlerem und oberem Drittel, deutliche Elasticitätselevationen sind jetzt vorhanden, die Puls Höhe, die vorher 75 mm betrug, ist auf 20 mm gesunken, der systolische Blutdruck ist dabei von 20 auf 52 mm gestiegen.

Hydrastinin wirkt also im Gegensatz zum Hydrastin auch auf die Gefässe selbst ein, und wie es am isolirten Herzen die Neigung, in den Contractionszustand überzugehen, erhöht, so ruft es an den Gefässen einen andauernden Contractionszustand hervor durch Einwirkung auf die muskulösen Elemente derselben oder auf die in ihnen befindlichen Nervenendigungen. Ausserdem findet wahrscheinlich auch eine Erregung des vasomotorischen Centrums statt.

Wir sahen, dass mit der Steigerung des Blutdruckes stets eine sehr wesentliche Verlangsamung der Herzaction einhergeht. Dieselbe tritt, wie der folgende Versuch zeigt, nicht ein, wenn beide Vagi durchschnitten werden, die Pulsverlangsamung, die während der Blutdrucksteigerung eintritt, ist also durch centrale Vagusreizung bedingt.

Versuch XXIII. (Taf. X. Abschn. 10.)

Kaninchen 2150 g.

Zeit Uhr	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
1 4	—	—	—	Durchschneiden beider Nn. vagi.
1 6	24	70/85	15	Intravenöse Injection von 0,07 Hydrastininum mur.
	25	80/100	20	

Zeit Uhr Min.	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Höhe der einzelnen Pulswelle	Bemerkungen.
	25	85/116	31	
	24!	105/135!	30	Starke Gefässspannung.
1 8	25	86/120	34	
1 16	20	74/90	16	Mittlere Rückstosselevation in der Mitte
1 27	21	66/80	14	des absteigenden Schenkels.
1 30	—	—	—	Injection von 0,05 Hydrastinin. mur.
	23	80/98	18	Zunehmende Gefässspannung.
	23!	110/150	40	Keine Rückstosselevation.
		94/115	21	Dyspnoe.
1 33	23	80/95	15	Kleine Rückstosselevation an der Spitze.
1 42	21	65/80	15	Mittlere Gefässspannung.
1 44	—	—	—	Intravenöse Injection von 0,07 Hydrastinin.
	21	85/100	15	Kleine Rückstosselevation an der Spitze.
	20	(100/140) (—150)	40	Während Bewegungen ist der Puls während 5 Herzcontraktionen irregulär. Tonisch-klonische Krämpfe. Blutdruck dabei hoch, Pulsfrequenz nicht beschleunigt.
1 47	21	105/126	21	Keine Bewegungen. Gefässspannung.
1 50	23	100/110	10	Abnahme der Gefässspannung.
1 51	20	76/85	9	Grosse Rückstosselevation an der Basis. Krampfhafte Bewegungen.
	21	30/45	15	
1 53	16	42/66	14	1 Uhr 51 Min. künstliche Athmung eingeleitet. Mittlere Gefässspannung.
1 54	21	70/86	16	
1 56	21	90/110	20	Künstliche Athmung ausgesetzt. Mittlere Gefässspannung.
	21	64/77	13	Injection von 0,02 Hydrastinin.
2 1	16	27/38	11	Grosse Rückstosselevation an der Basis.
2 3	—	18/20	2	Dyspnoe. Tonischer Krampf.
	15	24/44	20	Künstliche Respiration. Vollständige Lähmung.
2 6	17	70/84	14	Mittlere Rückstosselevation in der Mitte.
2 8	17	70/88	18	Gefässerschlaffung.
2 9	—	—	—	Künstl. Athmung ausgesetzt. Dyspnoe.
2 12	15	—	—	Tonische Streckungen. Hochgradige Dyspnoe. Gefässerschlaffung.
2 14	11	14/28	14	Athmungsstillstand.
2 18	8	4/6	2	
		0/0	—	Exitus lethalis.

Ich schliesse noch einen Versuch an, welchen ich, um das Verhalten der Urinsecretion bei Hydrastininvergiftung kennen zu lernen, anstellte an einem curarisirten Kaninchen, dem ich eine Canüle in den linken Ureter eingebunden hatte.

Versuch XXIV. (Taf. X. Abschn. 7.)

Kaninchen 2050 g.

Zeit Uhr	Puls- frequenz in 5 Sec.	Blut- druck	Puls- höhe	Urin- menge Tropf.	Bemerkungen.
1 25	—	—	—	—	0,02 Curare subcutan.
1 30	—	—	—	—	Einlegen einer Canüle in den linken Ureter.
1 41—44	—	—	—	4	
1 44—47	—	—	—	3½	
1 50—53	—	—	—	2½	
1 50	29	110/150	40	—	Geringe Gefässcontraction. Grosse Rückstosselevation an der Basis.
1 53—56	—	—	—	4	
1 56	—	—	—	—	Subcutane Injection von 0,4 Hydrastinin.
1 56—59	—	—	—	4	
1 59 bis					
2 2	—	—	—	6½	
2 2—5	—	—	—	7½	
2 5—8	—	—	—	5	
2 10	23	160/215!	55	—	Kleine Rückstosselevation in der Mitte des absteigenden Schenkels.
2 8—11	—	—	—	0!	
2 11—14	—	—	—	3½	Leicht blutiger Urin.
2 14—17	—	—	—	5	Klarer Urin.
2 17—20	—	—	—	9	
2 20	25	120/155	35	—	Geringe Gefässspannung.
2 21	11	175/232!	57	—	Sehr starke Gefässspannung.
2 22	23	180/250!	70	—	
2 23	25	110/150	40	—	
2 20—23	—	—	—	4	
2 23—26	—	—	—	½!	
2 26—29	—	—	—	4	
2 29	—	—	—	—	Injection von 0,2 Hydrastininum mur.
2 29—32	—	—	—	4½	
2 32—35	—	—	—	5	

Zeit Uhr	Min.	Puls- frequenz in 5 Sec.	Blut- druck	Puls- höhe	Urin- menge Tropf.	Bemerkungen.
2	35	13	140/175	35	—	Keine Rückstosselevation.
		8	160/220	60		
2	35—38	—	—	—	1	
2	36	10	175/230!	55	—	Starke Gefässspannung.
2	37	25	120/155	35		
2	38—41	—	—	—	1	
2	41—44	—	—	—	0	Starke Gefässspannung.
2	44—50	—	—	—	0	
2	52	—	—	—	—	Injection von 0,24 Hydrastininum mur.
2	50 bis					
3	2	—	—	—	0	
3	1	21	115/140	25	—	Abnahme der Gefässspann.
3	2—14	—	—	—	0	
3	14	21	95/125	30	—	Gefässerschlaffung.
3	14—22	—	—	—	0	
3	20	19	56/85	29		
3	21	17	30/40	10		
3	22	7	9/10	1		
		0/0	—	—	—	Exitus lethalis.
						Linke Niere im Zusammenhang mit Ureter u. Canüle entfernt. Ureter nicht erweitert. Bei Druck auf die Niere fliest 1 Tropf. klarer Urin aus der Canüle.

Aus diesem Versuche ergibt sich, dass entsprechend dem periodischen Einwirken des Hydrastinin beim Beginn der Wirkung die Menge des secernirten Urins wechselt, und während anfangs eine geringe Vermehrung eintritt, folgte bald während der Blutdrucksteigerung ein Minuten langer vollständiger Stillstand der Urinsecretion.

Der Blutdruck ist vor der Injection 110/150, die durchschnittliche Urinmenge in 3 Min. 4 Tropfen; um 2 Uhr 10 Min. (14 Minuten nach der Injection) ist der Blutdruck auf 160/215 gestiegen, die Urinmenge beträgt 0. Diese Verminderung der Urinsecretion bei hohem Blutdruck wiederholt sich mehrere Male, 2 Uhr 23 Min. bis 2 Uhr 26 Min. beträgt die Urinmenge, wäh-

rend der Blutdruck 2 Uhr 22 Min. auf 180/250 gestiegen war $\frac{1}{2}$ Tropfen, 2 Uhr 35 Min. bis 2 Uhr 38 Min. bei einem Blutdruck von 175/230 1 Tropfen. Alsdann tritt um 2 Uhr 40 Min. vollständige Anurie ein, die bis zu dem 3 Uhr 22 Min. erfolgenden Exitus andauert. Die Gefässspannung ist bis 3 Uhr eine sehr beträchtliche. Der Sectionsbefund bestätigt dabei, dass in der That ein vollständiger Stillstand der Urinsecretion eingetreten ist, der Ureter ist leer, jedoch ebenso wie die Canüle vollständig durchgängig.

Wir müssen nach diesem Befunde annehmen, dass die Gefässcontraction, die durch Hydrastinin in den Abdominalorganen erzeugt wird, eine sehr bedeutende ist, so dass die Urinsecretion sistirt, da in Folge der Gefässcontraction eine zu geringe Menge Blut durch die Nieren fliest, der lange Bestand der Anurie zeigt ferner, dass gerade in den abdominalen Organen die Gefässcontraction sehr lange andauert, bis zu einer Zeit, wo in Folge der lähmenden Einwirkung des Hydrastinin auf das Athmungsczentrum der Blutdruck so gesunken ist, dass derselbe zu gering ist, um die Urinsecretion vor dem Exitus noch einmal anzuregen. —

Aus den angeführten Untersuchungen kann ich in folgenden Sätzen die Wirkungsweise des Hydrastinin zusammenfassen:

1) Bei Warm- und Kaltblütern erzeugt es Lähmung durch Einwirkung auf die motorische Sphäre des Rückenmarkes.

2) Es ist kein Herzgift.

3) Bewirkt es Gefässcontraction, zum Theil wahrscheinlich durch Erregung des vasomotorischen Centrum, vor Allem aber durch Einwirkung auf die Gefässe selbst, in Folge davon Blutdrucksteigerung. Dieselbe tritt anfangs periodisch ein, ist sehr bedeutend, andauernd und durch keine Erschlaffungszustände unterbrochen.

4) Mit der Blutdrucksteigerung geht eine durch centrale Vagusreizung bedingte Pulsverlangsamung einher.

5) Die bei dem Exitus entstehende Blutdrucksenkung ist eine secundäre, von der Hydrastininwirkung unabhängig und durch künstliche Respiration zu heben.

6) Der Exitus lethalis erfolgt durch Lähmung des Athmungscentrums.

Während diese Arbeit im Druck erscheint, erhalte ich einen Separatabdruck von „Ricerche Farmacologiche sull' Idrastina, sulla Berberina e su alcuni loro Derivati von Dr. Marfori¹⁾. — Die Untersuchungen, welche Marfori anstellt, beziehen sich zum Theil auch auf Hydrastinin. Von wesentlichem Interesse für mich ist besonders, dass auch Marfori zu dem Schlusse kommt, dass Hydrastinin zwar nur wenige Eigenschaften der Substanz besitzt, von der sie abstammt, dass Krämpfe und eine schädliche Beeinflussung der Herzaction fehlen, dass die wichtigste Wirkung des Hydrastin, der Einfluss auf den Circulationsapparat hingegen dem Hydrastinin zukommt. — Dieses beweisen auch die Blutdruckversuche, welche er bei Hunden anstellt, und von denen ich beifolgende tabellarische Uebersicht gebe.

I. Hydrastin.

Ver- such.	Blut- druck vor der In- jection.	Maximum des Blutdruckes nach der Injection.	Minimum des Blutdruckes nach der Injection.	Minuten nach der Injection									Intra- venöse Dosis.
				1	2	3	4	5	7	9	12	15	
I.	170	160	80	160	154	140	—	—	80	100	140	90	0,35
II.	180	190	140	190	—	140	—	—	—	—	—	—	0,08
III.	125	60	58	60	58	—	58	—	—	—	—	—	0,06
IV.	146	170	104	152	162	148	170	164	132	—	130	104	0,065
V.	159	212	176	194	212	208	—	—	—	186	über 188	200	0,056
VI.	133	138	62	138	138	130	—	130	78	62	—	—	0,028
VII.	174	177	130	177	132	130	142	138	—	—	157	154	0,036
VIII.	151	188	104	136	110	118	—	—	188	148	—	168	0,018
	155	162	107	Durchschnitt.									

II. Hydrastinin.

Ver- such.	Blut- druck vor der In- jection.	Maximum des Blutdruckes nach der Injection.	Minimum des Blutdruckes nach der Injection.	Minuten nach der Injection								Intra- venöse Dosis ²⁾ .	
				1	2	3	4	5	6	7	10		
I.	127	158	126	133	138	—	149	—	—	—	—	—	0,04
II.	80	164	84	88	118	133	164	—	—	—	—	—	0,09
III.	128	144	128	140	144	138	—	140	—	—	136	—	0,015
IV.	165	210	165	180	—	200	206	210	204	194	—	—	0,03
	125	169	131	Durchschnitt.									

¹⁾ Bull. delle Scienze Med. di Bologna. Serie VI. Vol. XXIV.

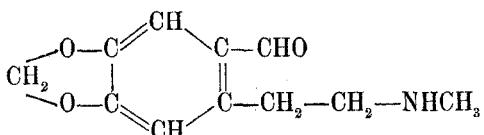
²⁾ Die Hunde sind kleiner, als die Versuchshunde bei Hydrastin.

Diese Tabellen zeigen also, dass Hydrastin geringe Blutdrucksteigerung, tiefe Blutdrucksenkung, Hydrastinin hingegen anhaltend hohe Blutdrucksteigerung hervorruft.

In einem Punkte aber weiche ich vollständig von Marfori ab, dass er trotzdem zu keiner Empfehlung des Hydrastinin gelangt, „denn die Wirkung des Hydrastinin sei eine weniger energische, da ja grössere Dosen von demselben nothwendig sind.“ — Im Gegentheil geht aus meinen Versuchen hervor (und auch aus Marfori's Versuchen muss man unfehlbar denselben Schluss ziehen), dass zu einer Intoxication allerdings wesentlich grössere Dosen nothwendig sind, dass aber die Wirkung auf den Circulationsapparat sich bei annähernd gleicher Dosirung vollzieht, nur mit dem Unterschiede, dass Hydrastin neben der geringen Steigerung tiefes Sinken, Hydrastinin hingegen eine anhaltend hohe Steigerung des Blutdruckes hervorruft. Das aber soll doch unser Bestreben bei der pharmakologischen Untersuchung sein, solche Verbindungen zu finden, welche womöglich diejenige Eigenschaft, die wir für die therapeutische Verwerthung verlangen, rein und frei von anderen Nebenwirkungen zeigen. Als ein solches Mittel muss aber Hydrastinin, bei Verwendung gegen innere Blutungen, in Folge seines auf den Circulationsapparat beschränkten Einflusses angesehen werden.

Hydrastiniumethylmethinchlorid.

Nach den chemischen Untersuchungen von Freund muss man annehmen, dass das Hydrastinin in zwei Formen zu existiren vermag. Gewisse Reactionen beweisen nehmlich, dass das Hydrastinin auch als ein Aldehyd aufzufassen ist. Man kann sich diese Aldehydform durch folgende Schreibweise vergegenwärtigen:



Es erscheint uns alsdann das Hydrastinin als ein secundäres Amin, und ein solches vermag bei Behandlung mit Jodmethyl zwei Methylgruppen aufzunehmen. Man gewinnt so den Körper:

$([\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3]\text{CH}_3)\text{CH}_3\text{J}$ Hydrastininmethylmethinjodid,

woraus sich durch Digestion mit Chlorsilber das entsprechende Chlorid herstellen lässt.

Von dem Hydrastininmethylmethinchlorid stand mir nur etwa 1 g zur Verfügung, meine Untersuchungen über diesen Körper können daher keineswegs als abgeschlossen gelten, weitere Untersuchungen muss ich mir vorbehalten.

Die Resultate, die ich bis jetzt gefunden habe, sind folgende:

Bei Kaltblütern erzeugt es Lähmung, die Sensibilität bleibt erhalten, eine Steigerung der Reflexe tritt nicht ein. Legt man an den gelähmten hinteren Extremitäten die Nn. ischiadici frei, reizt das centrale Ende des durchschnittenen R. ischiadicus, so entsteht eine leichte Zuckung der linken Extremität, das peripherische Ende ergibt weder bei mechanischer noch elektrischer Reizung eine Zuckung. Das Rückenmark lässt also den elektrischen Strom durchgehen, eine centrale Lähmung besteht nicht. Um die Art der Lähmung festzustellen, unterband ich einem Frosche von 24 g die linke Art. iliaca, injicirte alsdann 0,02 Hydr. unter die Rückenhaut. 5 Minuten nach der Injection beginnt eine Lähmung des rechten Beines, das linke Hinterbein kann gut bewegt werden. Nach weiteren 2 Minuten kann die rechte hintere Extremität nur noch sehr wenig unter grosser Anstrengung bewegt werden; die Motilität links ist vollkommen erhalten; Sensibilität beiderseits intact. 10 Minuten nach der Injection ist die Lähmung des rechten Beines vollständig, das linke Bein wird bei Reiz kräftig angezogen. Bei Reizung des rechten Beines macht der Frosch mit dem linken Bein Abwehrbewegungen.

Der rechte Ischiadicus wird durchschnitten, es entsteht hierbei eine Zuckung des linken Beines, Reizung des centralen Endes ergibt Zuckung des linken Beines bei 300 mm, Reizung des peripherischen Endes Zuckung des rechten Beines bei 100 mm Rollenabstand.

Bei Durchschneidung des linken Ischiadicus entsteht eine krampfartige Streckung der Extremität, schon bei 500 mm Rollenabstand entsteht bei Reizung des peripherischen Endes sehr starke Streckung, die Musculatur ist links bei 250, rechts bei 170 mm erregbar.

Wird also die Blutzufuhr zu einer Extremität durch Unterbinden der Arterie abgeschnitten, so bleibt die Motilität dieser Extremität bei vollständiger Lähmung des übrigen Körpers erhalten. Hydrastininmethylmethinchlorid wirkt also vom Blute aus lähmend auf die peripherischen Organe; wir sahen ferner, dass der N. ischiadicus in der gelähmten Extremität bei 100 mm, in der nicht gelähmten bei 500 mm Rollenabstand erregbar ist, während bei Reizung der Musculatur bei 170 bzw. bei 250 mm Contractionen ausgelöst werden.

Es besteht also vor Allem eine Lähmung der peripherischen Nervenendigungen, wie wir sie bei Ammoniumsalzen so häufig antreffen.

Bei einem Kaninchen tritt nach einer subcutanen Injection von 0,05 ($[C_{11}H_{12}NO_3]CH_3$) CH_3Cl eine fast vollständige Lähmung ein, die Beine sind seitwärts ausgestreckt, der Kopf auf die Seite gesunken, die Temperatur ist in Folge der Lähmung von 39,9 auf 39,1 herabgegangen, die Atmung ist leicht dyspnoisch. Trotz dieser ausgesprochenen Lähmung erholt sich aber das Thier auffallend schnell, nur etwa 10 Minuten besteht die Lähmung in dem angeführten hohen Grade, dann richtet sich das Thier allmählich wieder auf, bald geht die Lähmung vollständig zurück.

Das Verhalten des Blutdruckes und die Einwirkung auf das Gefässsystem ersehen wir aus folgendem Versuche.

Versuch XXV.

Kaninchen 1300 g.

Zeit Uhr	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Puls- höhe	Bemerkungen.
1	--	18	75/90	15
1	3	—	—	Intravenöse Injection von 0,025 $C_{11}H_{12}NO_3 - CH_3Cl$ \downarrow CH_3
		14	56/70	14
		10	75/102	27
		10	100/130	30
1	5	9	90/124	34
1	9	8	80/110	30
1	13	8	40/65	25
				Dyspnoe. } Starke Gefässspannung. Zittern. } Vollständige Lähmung. Starke Gefäss- spannung.

Zeit Uhr	Pulsfre- quenz in 5 Sec.	Blut- druck	Puls- höhe	Bemerkungen.
1 14	14	30/50	20	Grosse Rückstosselevation in der Mitte des absteigenden Schenkels. Athmung schwach.
1 17	18	44/60	16	Kleine Rückstosselevation zwischen mittlerem und oberem Drittel. Athmung wieder regelmässiger.
1 28	22	80/95	15	Gefässspannung wie vor der Injection.
1 29	—	—	—	Injection von 0,02.
1 30	19	70/84	14	
1 32	13	82/100	18	Starke Gefässspannung.
	11	77/100	23	
1 36	23	75/90	15	
1 40	—	—	—	Injection von 0,025.
1 41	18	70/82	12	Minutenlanger Athmungsstillst. Grosse Rückstosselevation in der Mitte des absteigenden Schenkels.
1 42	14	70/80	10	Stärkere Gefässspannung.
1 44	19	84/100	16	Durchschneidung beider Vagi.
1 46	13	40/60	20	Hochgradige Dyspnoe. Starke Gefässspannung.
1 47	21	85/105	20	Sehr grosse Rückstosselevation in der Mitte des absteigenden Schenkels. Athmungsstillstand.
1 50	19	95/110	15	Künstliche Respiration. Starke Gefässspannung.
1 51	—	—	—	Künstliche Athmung ausgesetzt. Das Thier athmet spontan. Keine Rückstosselevation.
	18	55/66	11	Injection von 0,02.
1 52	12	20/30	10	Gefässerschlaffung.
1 53	21	82/98	16	Zuckungen.
1 54	19	70/80	10	Künstliche Athmung. Gefässspannung.
2 —	13	30/42	12	Künstliche Athmung ausgesetzt. Gefässerschlaffung.
2 2	9	14/16	2	Zuckungen, Dyspnoe.
2 3	8	9/10	1	Athmungsstillstand.
2 5	—	0/0	—	Exitus lethalis.

Nach intravenöser Injection von Hydrastininmethylmethinchlorid tritt also nach einer primären Blutdrucksenkung eine Blutdrucksteigerung unter Pulsverlangsamung und verstärkter

Herzaction ein. Während dieser Blutdrucksteigerung zeigt sich eine Zunahme der Gefässspannung, jedoch gleichzeitig besteht Dyspnoe. Wenn die Lähmung alsdann eine vollständige geworden ist, sinkt der Blutdruck, wird aber durch künstliche Athmung wieder gehoben und bleibt auch nach Aussetzen der künstlichen Respiration hoch, da wieder spontane Athmung beginnt.

Blutdrucksteigerung und Blutdrucksenkung scheinen also secundäre Symptome zu sein. Das primäre ist die lähmende Einwirkung auf die Athmungsmusculatur, hierdurch entsteht Dyspnoe, das kohlensäurereiche Blut erregt das vasomotorische Centrum, erzeugt Zunahme der Gefässspannung und Blutdrucksteigerung, im vorgerückten Stadium aber, wenn die Athmungsmusculatur vollständig gelähmt ist, Gefässerschlaffung und Blutdrucksenkung.

Vor Allem unterscheidet sich also die Wirkung des Hydrastininmethylmethinchlorids von der des Hydrastinin dadurch, dass es peripherische Lähmung erzeugt und durch Lähmung der Athmungsmusculatur den Exitus herbeiführt. Gefässcontrahirende Eigenschaften in dem Maasse wie das Hydrastinin scheint es nicht zu besitzen.

Opiansäure.

Ausser dem Hydrastinin entsteht aus Hydrastin bei der Oxydation Opiansäure $C_{10}H_{10}O_5$. Dieselbe bildet feine weisse Prismen, ist löslich in heissem Wasser, Alkohol und Aether. Ihr Schmelzpunkt ist 145°.

Bei Kaltblütern erzeugt Opiansäure zuerst ein narkotisches Stadium. Nach kleinen subcutanen Dosen von dem Natriumsalz wird der Frosch benommen, sitzt ohne Glocke ruhig da, ohne fortzuspringen, obwohl die Motilität sowohl wie die Sensibilität intact sind.

Nach grösseren Dosen (0,2—0,4 Opians. Natr.) verharrt der Frosch ruhig in jeder Stellung die man ihm giebt, er erträgt die Rückenlage, sobald man ihn vorsichtig in dieselbe bringt; reizt man ihn jedoch stärker, so springt er fort; der Sprung ist ungeschickt, Coordinationsstörungen bestehen.

In diesem Stadium zeigt sich also eine Einwirkung auf das

Gehirn, beginnend mit einer lähmenden Wirkung auf das Grosshirn, schreitet diese auf das Kleinhirn und die Medulla oblongata fort, daher sehen wir am Schlusse dieses Stadiums, dass der Frosch die gewöhnliche Stellung nicht mehr behaupten kann, er erträgt ruhig die Rückenlage.

Dem narkotischen Stadium folgt ein Stadium der gesteigerten Reflexe, ein Krampf stadium durch Einwirkung auf das Rückenmark. Bei leichtester Berührung werden heftige Reflexbewegungen ausgelöst. Während der Dauer der gesteigerten Reflexerregbarkeit kommt es zu einem Krampf in den vorderen Extremitäten, dieselben werden über der Brust gekreuzt, es kommt die Pater-noster-Stellung zu Stande, wie wir sie auch nach Pikrotoxinintoxication beobachten. Eine Lähmung ist in dieser Zeit nicht eingetreten, die Coordinationsstörungen bestehen jedoch fort, die Bewegungen sind daher schleppend und unvollkommen.

Bei Warmblütern (Kaninchen) zeigt Opiansäure bis zu 1,2 in subcutaner Injection und bis zu 3,0 per os verabfolgt, keine Wirkung.

Nach Marfori¹⁾ besitzt Opiansäure leicht antiseptische Eigenschaften.

Schlusswort.

Die Resultate, welche die vorliegende experimentelle Arbeit ergeben hat, lassen das Hydrastinin für eine therapeutische Verwerthung wesentlich geeigneter erscheinen, als das Hydrastin, das wirksame Alkaloid der *Hydrastis canadensis*, einerseits vermöge seiner Gefäss contrahirenden Eigenschaften, die anhaltender und wesentlich stärker sind, als die des Hydrastins, andererseits wegen des Fehlens von Reizerscheinungen des Rückenmarks und wegen der günstigen Beeinflussung der Herzaction.

In der Klinik des Herrn Dr. Landau habe ich an einem grösseren Krankenmaterial Hydrastinin angewendet²⁾), und die günstigen Resultate, die damit erzielt würden, entsprachen den Erwartungen, die ich nach den pharmakologischen Versuchen in die Wirksamkeit des Hydrastinin setzte.

¹⁾ Bull. delle scienz. mediche di Bologna, Serie VI. Vol. XXIV. p. 50.

²⁾ Arch. für Gyn. Febr. 1890.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel X.

Abth. 1. (Versuch IX.)

Curve 1.	1 Uhr 12 Min.	Normaler Blutdruck.
- 2.	1 - 25 -	1 Uhr 12 Min. 0,2 Hydrastin. mur. subcutan.
- 3.	1 - 31 -	
- 4.	1 - 32 -	
- 5.	1 - 34 -	
- 6.	1 - 36 -	
- 7.	1 - 37 -	

Abth. 2. (Versuch XI.)

Curve 1.	1 Uhr 30 Min.	Normaler Blutdruck.
- 2.	1 - 32 -	Während und nach intravenöser Injection von 0,05 Hydrastin. mur. Tetanus.
- 3.	1 - 33 -	
- 4.	1 - 39 -	
- 5.	1 - 56 -	Intravenöse Injection von 0,025 Hydrastin. mur.
- 6.	1 - 57 -	
- 7.	2 - 1 -	

Abth. 3. (Versuch XIII.)

Curve 1.	12 Uhr 25 Min.	11 Uhr 42 Min. 0,9 Chloralhydrat per os.
- 2.	1 - 16 -	12 Uhr 26 Min. 0,2 und 12 Uhr 55 Min. 0,05 Hydrastin. mur. subcutan.
3.	2 - 16 -	1 Uhr 20 Min., 1 Uhr 32 Min., 1 Uhr 47 Min. je 0,1 Hydrastin. mur. 1 Uhr 24 Min. und 2 Uhr 5 Min. je 0,2 Chloralhydrat.

Abth. 4. (Versuch VI.) Isoliertes Froschherz.

Curve 1.	1 Uhr 20 Min.	
- 2.	1 - 22 -	2 Min. nach Durchleiten von Blutkochsalz- lösung mit Hydrastin. mur. 4 : 10000.
- 3.	1 - 23 -	
- 4.	1 - 29 -	
- 5.	1 - 36 -	6 Min. nach Durchleiten von unvermischter Blutkochsalzlösung.
- 6.	1 - 37 -	
- 7.	1 - 38 -	

Abth. 5 (Versuch VIII.) Isoliertes Froschherz.

Curve 1.	12 Uhr 30 Min.	
- 2.	12 - 56 -	5 Min. nach Durchleiten von Blutkochsalz- lösung mit Hydrastin. mur. 1 : 10000.
- 3.	12 - 59 -	

Curve 4.	1 Uhr 15 Min.	11 Min. nach Durchleiten von Hydrastin mur. 3 : 10000.
- 5.	1 - 25 -	10 Min. nach Durchleiten von Atropin sulf. 2 : 10000 + Hydrastin. mur. 3 : 10000
- 6.	1 - 41 -	14 Min. nach Durchleiten von Physostigmin. salicyl. 2 : 10000.

Abth. 6. (Versuch XVI.) Isolirtes Froschherz.

Curve 1.	11 Uhr 45 Min.	
- 2.	12 - 7 -	14 Min. nach Durchleiten von Hydrastinin. mur. 1 : 10000.
- 3.	12 - 9 -	
- 4.	12 - 45 -	2 Min. nach Durchleiten von Hydrastinin. mur. 1 : 1000.

Abth. 7. (Versuch XXIV.)

Curve 1.	1 Uhr 50 Min.	Normaler Blutdruck.
- 2.	2 - 10 -	1 Uhr 56 Min. 0,4 Hydrastinin. mur. subcutan.
- 3.	2 - 21 -	
- 4.	2 - 23 -	
- 5.	2 - 35 -	2 Uhr 29 Min. 0,2 Hydrastinin. mur. subcutan.

Abth. 8. (Versuch XIX.)

Curve 1.	12 Uhr 42 Min.	Normaler Blutdruck.
- 2.	12 - 48 -	12 Uhr 45 Min.
- 3.	1 - 6 -	1 - 5 - } Intravenöse Injection von
- 4.	1 - 34 -	1 - 30 - } 0,04 Hydrastinin. mur.
- 5.	1 - 50 -	1 - 50 - }
- 6.	1 - 52 -	
- 7.	2 - 5 -	2 Uhr 5 Min. Intravenöse Injection von 0,04 Hydrastinin. mur.
- 8.	2 - 6 -	
- 9.	2 - 8 -	
- 10.	2 - 11 -	
- 11.	2 - 14 -	

Abth. 9. (Versuch XX.)

Curve 1.	12 Uhr 27 Min.	Normaler Blutdruck.
- 2.	12 - 43 -	Intravenöse Injection von 0,1 Hydrastinin mur.
- 3.	12 - 45 -	
- 4.	1 - 18 -	1 Uhr 13 Min. Intravenöse Injection von 0,05 Hydrastinin. mur.
- 5.	1 - 20 -	
- 6.	1 - 24 -	Künstliche Respiration.
- 7.	1 - 28 -	Künstliche Respiration ausgesetzt.
- 8.	1 - 28 -	
- 9.	1 - 29 -	Künstliche Respiration.

Abth. 10. (Versuch XXIII.)

Curve 1.	1 Uhr	4 Min.	Durchschneiden beider Vagi.
- 2.	1 -	6 -	Intravenöse Injection von 0,07 Hydrastinin. mur.
- 3.	1 -	6 -	
- 4.	1 -	51 -	1 Uhr 30 Min. 0,05, 1 Uhr 44 Min. 0,07 Hydrastinin. mur. intravenös.
- 5.	1 -	52 -	Künstliche Respiration.
- 6.	1 -	53 -	
- 7.	1 -	56 -	

Abth. 11. (Versuch XXII.)

Curve 1.	11 Uhr	15 Min.	Normaler Blutdruck.
- 2.	11 -	54 -	11 Uhr 25 Min. 1,2 Chloralhydrat per os.
- 3.	12 -	31 -	11 Uhr 55 Min. 0,2 Hydrastinin. mur. sub- cutan.
- 4.	12 -	43 -	
- 5.	1 -	2 -	12 Uhr 55 Min. 0,15 Hydrastinin. mur. sub- cutan.
- 6.	1 -	40 -	
- 7.	2 -	— -	
- 8.	2 -	2 -	Künstliche Respiration.
- 9.	2 -	6 -	