

Wenn die soeben geschilderten schweren Veränderungen der rothen Blutkörperchen einen gewissen Grad erreichen, werden sie natürlich mit dem Leben des Thieres unverträglich. So gehen Thiere, die sich von den acuten, d. i. den Nebenwirkungen jener Körper scheinbar völlig erholt hatten, nach einiger Zeit, — Frösche nach 4—6 Tagen, Kaninchen je nach der Schwere der Vergiftung in 2—10 Tagen — zu Grunde.

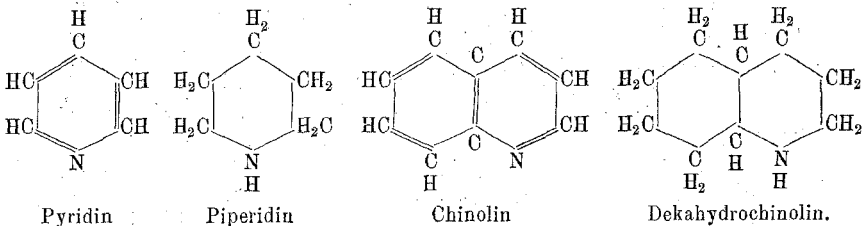
Erklärung der Abbildungen.

Tafel III.

- Fig. 1. Rothe Blutkörperchen einer *Rana esculenta*, 2 Stunden nach Injection von 0,05 Chlorammonium.
 Fig. 2. Rothe Blutkörperchen von *R. temporaria*, 24 Stunden nach Injection von 0,025 Chlorammonium.
 Fig. 3. Rothe Blutkörperchen von *R. temporaria*, 5 Tage nach Injection von 1 ccm conc. NaCl-Lösung.
 Fig. 4. Rothe Blutkörperchen von *R. temporaria*, 4 Stunden nach Injection von 0,03 Pyridin.
 Fig. 5. Rothe Blutkörperchen von Kaninchen, 24 Stunden nach Injection von 0,1 Pyridin.
 Fig. 6. Dieselben nach Färbung mit Methylviolett-Kochsalzlösung.

3. Pyridin und Piperidin, Chinolin und Dekahydrochinolin.

Die einfachsten Vertreter der Alkaloidgruppe sind bekanntlich Pyridin und Chinolin. Piperidin ist völlig hydrirtes Pyridin; völlig hydrirtes Chinolin — also Dekahydrochinolin — ist in neuester Zeit Herrn Dr. Bamberger in München darzustellen gelungen. Die Beziehungen der genannten vier Körper ergeben sich aus den Structurformeln derselben:



Es erschien interessant, einige vergleichende Versuche über die Wirkungsweise dieser Körper anzustellen. — Bezüglich des Dekahydrochinolins entnehme ich einer freundlichen brieflichen Mittheilung seitens des Herrn Dr. Bamberger Folgendes: „Die Base besitzt rein aliphatische Eigenschaften, etwa wie Dimethylamin, und entsteht aus Tetrahydrochinolin mittelst rauchender Jodwasserstoffsäure und amorphen Phosphor bei 230—235°. Die Base selbst krystallisirt in decimeterlangen, glasglänzenden Nadeln, riecht ganz wie Coniin und zugleich schwach nach Pfefferminze, schmilzt bei 48,5° und siedet bei 205°.“

Ueber die allgemeinen Wirkungen des Pyridin am Frosch liegen Beobachtungen von Bochefontaine¹⁾, Germain-Sée²⁾ und Harnack und Meyer³⁾ vor. — Nach Bochefontaine und Germain-Sée bewirkt Pyridin beim Frosch centrale Lähmung neben starker Herabsetzung der Erregbarkeit der motorischen Nervenendigungen; die Muskelsubstanz selbst werde nicht geschädigt. Harnack und Meyer beobachteten bei Esculenten sehr starke Reflexübererregbarkeit, die schliesslich zu Reflexkrämpfen, ähnlich wie bei Strychnin, führt; ausserdem sei eine curareartige Wirkung vorhanden, — und zwar zeigten sich nicht nur die motorischen Nervenendigungen des vergifteten Beines unerregbar, sondern auch die des durch Unterbindung der Gefässe geschützten Beines; die Ursache hierfür „sei die durch die Krämpfe gesetzte furchtbare Ueberanstrengung“. Abgesehen davon, dass man eine derartige Wirkung wohl nicht als eine „curareartige“ bezeichnen dürfte, konnten wir dieselbe in unseren Versuchen niemals bestätigen. Die motorischen Nerven der geschützten Extremität zeigten sich bei Esculenten wie Temporarien stets gut erregbar. Auf der vergifteten Seite dagegen war, wenn das Thier die Erscheinungen völliger Lähmung bot, die Erregbarkeit des Nervmuskelpreparates völlig geschwunden. — Ehe

¹⁾ Propriétés physiologiques de la pyridine. Comptes rendus des séances de la soc. de biologie. Serie VII. Tome 3.

²⁾ Du traitement de l'asthme par la pyridine. Bulletin général de Thérapie. 1885.

³⁾ Untersuchungen über die Wirkungen der Jaborandi-Alkaloide nebst Bemerkungen über die Gruppe des Nicotins. Archiv für exper. Pathologie u. Pharmacologie. Bd. XII.

aber vollständige Lähmung eingetreten ist, ergibt sich nach meinen Beobachtungen folgendes interessante Verhalten: Der Frosch liegt in schwerer Betäubung platt auf der Unterlage, macht keinerlei spontane Bewegungen mehr, duldet die Rückenlage zieht ein abgezogenes Bein nicht an. Auf sehr intensive Reize jedoch, Betupfen mit Säure, Reizung mit starkem faradischen Strom, macht das Thier noch Abwehrbewegungen. Die geschützte Extremität wird dabei prompt und kräftig angezogen, bezw. ausgestossen, die vergiftete dagegen vollzieht nur sehr unsichere, zitterige, kraftlose Bewegungen. Reizt man immer wieder von Neuem, so bleiben die Bewegungen des geschützten Beines gleich gute, die des ungeschützten werden immer schwächer, um bald ganz zu schwinden. Prüfung der elektrischen Erregbarkeit ergibt für beide Extremitäten erste Zuckung bei ungefähr gleichem, ziemlich bedeutendem Rollenabstand; bei Annäherung der Rollen tritt auf beiden Seiten bei ungefähr gleicher Stromstärke Tetanus ein. Es könnte das den Anschein erwecken, als werde durch das Pyridin die Erregbarkeit der motorischen Nerven nicht herabgesetzt. Lässt man aber den faradischen Strom längere Zeit auf den Plexus einwirken, so verbleibt die geschützte Extremität während der Dauer des Reizes in tetanischer Streckung, das nicht geschützte Bein dagegen erschlafft schon nach wenigen Secunden: die Nervenirregbarkeit ist hier nach verhältnissmässig wenigen Inductionsschlägen erschöpft; kein Muskel vollführt nun eine Zuckung mehr. Bei Verstärkung des Stromes tritt wieder Zuckung, bezw. schwacher Tetanus auf, der aber auch wieder nach kürzester Zeit — trotz fortbestehenden Reizes — vorübergeht, und schliesslich lässt sich selbst durch stärkste Ströme keine Zuckung mehr erzielen. — Es fragt sich, ob es die motorischen Nerven oder die Muskeln sind, die diese schnelle Erschöpfung des Nervenmuskelpreparates bedingen. In der That sind es die ersteren; denn die Muskeln der vergifteten Seite zeigen gleich starken und gleich oft wiederholten Reizen gegenüber dieselbe Leistungsfähigkeit, wie die der geschützten Extremität. — Nur im Endstadium der Vergiftung, wenn die motorischen Nerven vollständig unerregbar geworden, zeigen auch die Muskeln der ungeschützten Seite eine geringe Herabsetzung der Erregbarkeit; es beträgt beispielsweise

der Rollenabstand, bei dem die erste Zuckung auftritt, 220 mm gegen 260 mm auf der gesunden Seite. Eine auffallende Herabsetzung der Leistungsfähigkeit hat nicht statt; denn trotz langer Faradisirung erfolgt (bei gleicher Reizstärke) auf jeden neuen Reiz Zuckung.

Das Pyridin ruft ferner nach meinen Beobachtungen Veränderungen der rothen Blutkörperchen hervor. Zur Entwicklung derselben bedarf es aber eine gewisse Zeit; mit dem Ablauf der Erscheinungen am Nervensystem stehen sie in keinem zeitlichen Zusammenhang. Grosse Dosen, die ein Thier schnell tödten, lassen es nicht zu Veränderungen der Erythrocyten kommen. Auf mittlere Dosen, die eine Erholung des Thieres von den Nervensymptomen gestatten, finden sich nach 4—5 Stunden vereinzelte ungefärbte, stark lichtbrechende Kügelchen in den rothen Blutkörperchen; nach 24 Stunden zeigen dieselben genau dieselben Veränderungen, die ich in der vorangehenden Arbeit¹⁾ als für Ammoniakderivate charakteristisch geschildert habe. Ein Unterschied besteht nur darin, dass bei den letzteren die Veränderungen sehr bald, schon nach zwei Stunden hervortreten, während sie bei Pyridin erst nach 24 Stunden völlig entwickelt sind.

Die Wirkungen des Piperidins sind nun nach meinen Beobachtungen denen des Pyridins ganz analog. Mit den Angaben von Fliess²⁾ stehen die von mir erhaltenen Resultate in völligem Widerspruch. Dieser Forscher hatte für das Piperidin folgende Sätze aufgestellt: Piperidin lähmt (beim Frosch) die sensible Sphäre, und zwar nicht das Centrum, sondern nur die Peripherie; auf die motorischen Nervenendigungen ist es, im Gegensatz zu Coniin, ohne jeden Einfluss. — Ich prüfte zunächst am Kaninchenauge, ob sich eine Lähmung der sensiblen Nervenendigungen durch Piperidin erkennen lasse; aber trotz noch so reichlicher und oft wiederholter Einträufelung bis 10procentiger Lösung von salzsaurem Piperidin ist eine Herabsetzung

¹⁾ Morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen durch Gifte. S. o. S. 112 f.

²⁾ Fliess, Das Piperidin als Anaestheticum und die Beziehung desselben zu seinem Homologen Coniin. du Bois-Reymond's Archiv für Physiologie. 1883.

der Empfindlichkeit nicht zu erzielen. Dagegen reizt 10procentige Lösung Cornea und Conjunctiva ziemlich stark. Noch stärkere Reizungserscheinungen verursacht die Base selbst, und zwar schon in 1procentiger wässriger Lösung. — Ich prüfte weiterhin die Einwirkung des Piperidin auf die sensiblen Nervenendigungen in der Froschhaut. Einem enthirnten und entbluteten Frosch wurde die eine Extremität in 1procentiger, 2procentiger und 5procentiger Lösung von salzsaurem Piperidin, die andere in gleich starken Lösungen von NaCl gebadet, dann mit Brunnenwasser abgespült und die Zehen in $\frac{2}{3}$ procentige Salzsäure getaucht¹⁾. Die mit Piperidin behandelte Extremität wurde immer nach der gleichen Zeit aus der Salzsäure herausgezogen wie das andere Bein; also war von einer Herabsetzung der Empfindlichkeit auch hier nicht die Rede. — Die freie Base wirkte in 1procentiger, 2procentiger und 5procentiger Lösung stark reizend, so dass der Frosch beim Eintauchen in dieselbe lebhaft Abwehrbewegungen machte. Wurde dagegen eine Extremität gezwungen, längere Zeit in der Piperidinlösung zu verweilen, so zeigte sich allerdings die Haut derselben gegen Reize unempfindlich. Hier hatte aber eine Anätzung der Haut und damit Abtödtung der sensiblen Nervenendigungen stattgefunden, und eine solche wird schliesslich durch jeden reizenden Stoff, durch Säure, Alkali, concentrirte Salzlösungen, reizend wirkende Basen (z. B. Anilin) hervorgebracht.

Ich ging nunmehr daran, die Fliess'schen Versuche mit subcutaner Injection der Base (bezw. des salzsauren Salzes) zu wiederholen. Fliess glaubt zunächst bewiesen zu haben, dass das Piperidin auf die motorische Sphäre ganz ohne Einfluss sei. Denn vergiftete man einen Frosch, dessen eine Extremität durch Unterbindung geschützt ist, mit Piperidin, so zeigten sich die Plexus des geschützten wie des ungeschützten Beines gleich gut erregbar, indem auf beiden Seiten bei gleicher Reizstärke fibrilläre Zuckungen auftreten. Fliess giebt als Beispiel folgendes Protocoll (a. a. O. S. 200).

¹⁾ Vgl. Alms, Die Wirkung des Cocains auf die peripherischen Nerven. du Bois-Reymond's Archiv. 1886. Suppl.-Band.

| Nervenerregbarkeit. | | | |
|-----------------------|------------------|-------------------------|-------|
| Links (Massenligatur) | | Rechts | |
| Vor dem Versuch | Rollenabstand 50 | Rollenabstand 50 | |
| | | 5 cg Piperidin (rechts) | |
| Nach 15 Minuten | - | Rollenabstand 47,5 | |
| - 30 | - | - | 48,0 |
| - 60 | - | - | 47,0. |

In einem späteren Stadium der Vergiftung scheint Fliess die Erregbarkeit nicht geprüft zu haben. Hätte er die Prüfung nach 3, 4, 5 Stunden wiederholt, so würde ihm die schliesslich eintretende Lähmung der motorischen Nervenendigungen nicht entgangen sein.* Dieselbe tritt nach Piperidin ebenso ein wie nach Pyridin. Aber auch schon zu früherer Zeit zeigen die motorischen Nerven der vergifteten Seite eine stark herabgesetzte Leistungsfähigkeit. Die Reizstärke, bei der eben Zuckung, beziehungsweise Tetanus eintritt; ist allerdings für beide Extremitäten ungefähr gleich. Bei länger fortgesetzter Reizung aber schwindet, genau wie oben für Pyridin beschrieben, auf der ungeschützten Seite der Tetanus, und der Nerv ist dann für gleich starke Reize unerregbar geblieben. — Die Musculatur büsst erst im Endstadium der Vergiftung, und auch da nur sehr unbedeutend, an ihrer Erregbarkeit ein.

Die Schädigung der motorischen Nerven ist nicht die einzige, durch Piperidin bedingte Wirkung. Dasselbe lähmt auch die sensible Sphäre, aber nicht die Peripherie, wie Fliess behauptet, sondern das Centrum. Fliess giebt an, dass beim Piperidin-vergifteten Frosch von der ungeschützten Hinterextremität aus keine Reflexe mehr zu erhalten seien, während solche auf Reizung des geschützten Beines noch erfolgen. Fliess giebt folgendes Protocoll (S. 197).

| Zeit des Versuches in Minuten | Links (Massenligatur) | | Rechts | |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|---------------|-------------------------------------|
| | Rollenabstand | Reflexzeit bei 4 Reizen per Secunde | Rollenabstand | Reflexzeit bei 4 Reizen per Secunde |
| 0 | 18 | 4 | 18 | 6 |
| | 1 ccm 10procentiger Piperidinlösung injicirt. | | | |
| 1 | 18 | 4 | 18 | 4 |
| 2 | 19 | 4 | 18 | ∞ |
| 3 | 18 | 8 | 17 | 4 |
| 10 | 17 | 8 | 17 | ∞ |
| 30 | 17 | 8 | 16 | 4 |
| | 2 ccm 10procentiger Piperidinlösung injicirt. | | | |
| 31 | 17 | 4 | 12 | 4 |
| 32 | 17 | 4 | 0 | ∞ |
| 140 | 16 | 4 | 0 | ∞ |
| 280 | 15 | 8 | 0 | ∞ |

Fliess spritzte stets, wie aus diesem Protocoll (wie auch aus dem Text) hervorgeht, die Piperidinlösung (und zwar die stark reizende Base selbst) in den nicht unterbundenen Schenkel ein. In Folge der reizenden Eigenschaften des Piperidins wird aber die gesammte, von der Lösung getroffene Musculatur wachsartig fest und selbst für stärkste Reize unerregbar, ebenso findet auch Aetzung und Nekrotisirung der getroffenen Hautpartien statt. Eine so geschädigte Extremität ist natürlich zum Vergleich mit der geschützten Extremität völlig ungeeignet. Ich injicirte daher die Lösungen stets in den Kehllymphsack, und zwar bediente ich mich meist des salzsauren Salzes, nachdem ich mich überzeugt, dass die Base selbst keinerlei andere resorptive Wirkungen hervorbringt. Die Thiere zeigen dann folgendes Verhalten: Sie verfallen in einen immer mehr zunehmenden Stupor, vollführen keine spontanen Bewegungen mehr, ziehen das abducirte Bein nicht wieder an, machen nur schwache Versuche, sich aus der Rückenlage zu erheben. Auf gröbere Hautreize jedoch erfolgen Abwehrbewegungen, und zwar auf Reizung der ungeschützten wie der geschützten Extremität. Die Summationszeit zeigt sich hierbei, und zwar für beide Beine ungefähr gleich, sinnfällig verändert. — Bei Esculenten kommt es übrigens häufig später zu einem Stadium hochgradig gesteigerter Reflexerregbarkeit; bei Temporarien ist ein solches nur selten zu beobachten. — Bei stärkeren Reizen (Betupfen mit Säure, Reizung mit stärkerem faradischen Strom) erfolgen von beiden Beinen aus in gleicher Weise Abwehrbewegungen; nur sind die des geschützten Beines prompt und kräftig, die des ungeschützten Beines werden allmählich immer zittriger und kraftloser. — Sucht man dagegen diejenige Stromstärke zu ermitteln, bei der eben noch Reflexabwehrbewegungen auftreten, so zeigt sich, dass dieselbe für das nicht geschützte Bein um ein Geringes grösser sein müsse, als für das geschützte. Diese Unterschiede sind aber minimale, und treten überhaupt nur bei sehr genauer Prüfung hervor. Aus meinen Versuchsprotocollen gebe ich folgendes Beispiel.

Mittelgrosse R. temporariae, linke Extremität geschützt, erhält 10 Uhr 0,05 salzsauren Piperidins in den Kehllymphsack injicirt. — Reflexbewegungen erfolgen um

| | | | | | |
|----------------|-----------------------------------|--------------------------|---|-----|---|
| 10 Uhr 30 Min. | bei Reizung der linken Extremität | bei 148 mm Rollenabstand | | | |
| - | - | - rechten | - | 142 | - |
| 10 - 50 | - | - linken | - | 120 | - |
| - | - | - rechten | - | 116 | - |

Es sind dies minimale Unterschiede, bei stärkeren Reizen verschwinden dieselben völlig. Es dürfte in denselben die Andeutung einer Schädigung der Nervenstämme in ihrem sensiblen Antheile liegen, die mit der Erschöpfung der motorischen Apparate in Analogie zu setzen wäre, aber im Vergleich zu dieser verschwindend gering sind. Von einer Lähmung der sensiblen Nervenendigungen ist nicht die Rede. Vielmehr ist es das sensible Centrum, das schliesslich gelähmt wird; denn in einem späteren Stadium sind auch von dem geschützten Bein aus, selbst bei stärksten Strömen, keine Reflexe zu erhalten.

Die Wirkungen des Piperidin sind mithin denen des Pyridin ganz analog; ein Unterschied zeigt sich nur in der Intensität derselben. Von Pyridin sind, um gleich starke Wirkungen hervorzurufen, geringere, und zwar ungefähr halb so grosse Dosen nothwendig, als von Piperidin. — Weiterhin zeigt sich ein Unterschied in der Wirkung auf das Herz. Während bei Pyridinvergiftung gleichzeitig mit dem Eintritt völliger Lähmung das Herz still steht, oder doch nur sehr schwache Contractionen vollführt, so schlägt das Herz beim durch Piperidin gelähmten Frosch noch lange kräftig fort. — Dagegen führt Piperidin rascher zu Gestaltveränderungen der rothen Blutkörperchen. Diese Veränderungen, die den von mir für Ammoniakderivate beschriebenen völlig gleichen, treten nach Piperidin schon nach 2 Stunden, nach einer gleich grossen Dosis Pyridin erst nach 24 Stunden, bei letzterem auch noch in geringerer Intensität hervor.

In Betreff des Chinolin und Dekahydrochinolin kann ich mich nunmehr kurz fassen. Diese Körper besitzen ganz analoge Wirkungen wie das Pyridin und Piperidin: sie führen einerseits zu centraler Lähmung und setzen andererseits die Leistungsfähigkeit der motorischen Nerven stark herab, lassen aber die sensiblen Nervenendigungen völlig, die Muskelsubstanz fast vollständig intact. Chinolin besitzt bedeutend stärkere Nervenwirkungen als Pyridin; die Blut schädigende Eigenschaft dagegen erscheint nicht vermehrt, indem sich ebenfalls erst nach 24 Stun-

den die erwähnten Veränderungen herauszubilden beginnen. — Das Dekahydrochinolin wiederum verhält sich zum Chinolin, wie Piperidin zum Pyridin: es besitzt ungefähr zweimal schwächere Nervenwirkungen, schädigt in Dosen, die zu völliger Lähmung führen, das Herz noch nicht, führt aber zu rascherer und intensiverer Formveränderung der rothen Blutkörperchen, so dass die letzteren schon nach 2 Stunden zahlreiche, ungefärbte, stark lichtbrechende Kügelchen erkennen lassen. Es scheint sich hierin eine constante Beziehung zwischen der Wirkung hydrirter (Piperidin und Dekahydrochinolin) und nichthydrirter Körper (Pyridin und Chinolin) auszusprechen.

N a c h t r a g.

Die in der vorstehenden Arbeit geschilderte eigenthümliche Erscheinung der gesteigerten Erschöpfbarkeit des Nervenmuskelapparates, findet sich, wie weitere Erfahrungen gelehrt haben, nicht allein nach Pyridin und Chinolin, bezw. deren Derivaten, sondern auch nach zahlreichen anderen, unter einander chemisch völlig verschiedenen Körpern, von denen — für ein späteres Stadium, bezw. bei stärkerer Vergiftung — eine „curareartige Wirkung“ bekannt ist (so nach den Aminen der Fett- wie aromatischen Reihe, nach Campher; ja auch nach Curare selbst). Eingehendere Mittheilungen über diese Erscheinung sollen in einer späteren Arbeit folgen.
