

A r c h i v  
für  
pathologische Anatomie und Physiologie  
und für  
klinische Medicin.

---

Bd. 122. (Zwölfte Folge Bd. II.) Hft. 2.

---

**VIII.**

**Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut  
der Universität Breslau.**

**Ueber die Wirkung des Giftes der Naja tripudians.**

Von Dr. Victor Ragotzi,

Assistenten am pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

---

Die über die Wirkungen der Schlangengifte vorliegende grosse Literatur besteht theils aus klinischen Beobachtungen zufällig durch Schlangenbiss verletzter Menschen und Thiere, theils aus experimentellen Arbeiten. Das Studium der ersteren giebt uns nur Aufschluss über die heftige Reaction der Bissstelle und die schweren, meist collapsähnlichen Allgemeinerscheinungen, ohne eine tiefere Einsicht in den Mechanismus der Schlangengiftwirkung zu ermöglichen. Das Gleiche gilt meist auch von solchen experimentellen Studien, bei denen zur Vergiftung der Versuchsthiere verhältnissmässig grosse Quantitäten unverdünnten Schlangengiftes verwendet wurden. Dieselben bieten in der Mehrzahl der Versuche nur thierklinische Beobachtungen von ebenso geringem Werth, — Vergiftungsbilder, die sich nicht zergliedern lassen oder nicht zergliedert wurden. Verhältnissmässig klein nur ist die Zahl derjenigen Autoren, welche die Wirkungen des Schlangengiftes eingehend, d. h. analysirend untersucht haben. Sie gehören meist der neuesten Zeit an. Nach den Mittheilungen dieser hätte das Gift der verschiedenen

Schlangenfamilien verschiedene Angriffspunkte im affirten Organismus; die verschiedenen Species derselben Familie scheinen gleichartig wirkendes Gift zu liefern. Letzteres wird allerdings blos dann von einem Autor behauptet, wenn er gleichzeitig die Gifte dieser Thierarten untersuchte. Es traten dagegen sogleich grosse Meinungsverschiedenheiten zu Tage, wenn verschiedene Autoren diese Aufgabe unternahmen. Ja sogar nicht nur für nahe verwandte, sondern für dieselben Species werden ganz entgegengesetzte Wirkungen des Giftes angegeben. Um nur einige Beispiele anzuführen, so vindiciren Fontana<sup>1)</sup> und Valentin<sup>2)</sup> dem Gifte der Vipera Redii eine die motorischen Nerven bezw. die Muskeln lähmende Wirkung auch bei subcutaner Application, Feoktistow<sup>3)</sup>, welcher die Wirkung der Gifte von Crotalus durissus, Vipera ammodytes und Vipera berus für identisch erklärt, stellt für dieselben diese peripherische „curareartige“ Wirkung absolut in Abrede. Andererseits hat Lauder Brunton und Fayerer<sup>4)</sup> dieselbe peripherische Wirkung von dem Gifte der Naja tripudians angegeben, Aron<sup>5)</sup> dagegen, der unter Binz arbeitete, hat dies durch seine Versuche nicht bestätigen können. Die grosse Divergenz der Ansichten erzeugte in mir den Wunsch, das ganze Gebiet der Schlangengifte einer eingehenden Prüfung zu unterziehen. Vorläufig stand mir nur das Gift der Naja tripudians oder Brillenschlange (Cobra de capello)

<sup>1)</sup> Felix Fontana, Abhandlung über das Viperngift. 1. u. 2. Band. Aus dem Französischen übersetzt. Berlin 1787. (Christian Friedrich Himpurg.)

<sup>2)</sup> G. Valentin, Einige Beobachtungen über die Wirkungen des Vipern-giftes. Zeitschr. für Biologie. Bd. XIII. München 1877.

<sup>3)</sup> Dr. med. Feoktistow, Eine vorläufige Mittheilung über die Wirkung des Schlangengiftes auf den thierischen Organismus. Mém. de l'acad. imp. des sciences de St. Petersburg. VIIe Serie. Tome XXXVI. No. 4. 1888.

<sup>4)</sup> Lauder Brunton and Fayerer, On the nature and physiological action of the poison of naja tripudians and other Indian venomous snakes. 3 Theile. Proceedings of the Royal society. No. 145, 149, 159. London 1873—1875.

<sup>5)</sup> Theodor Aron, Experimentelle Studien über Schlangengift. (Aus dem pharmakolog. Institut zu Bonn.) Zeitschr. für klin. Med. 1883. Bd. 6.

zur Verfügung, dessen Untersuchungsresultate im Folgenden enthalten sind.

Das von mir zur vorstehenden Arbeit benutzte, getrocknete Najagift verdanke ich Herrn Dr. Schuchardt aus Görlitz in Schlesien, welcher dasselbe von Professor Dr. Warden aus Calcutta erhalten hatte. Es bestand aus kleinen, gelblich braunen, durchscheinenden Körnchen, die grob zerkleinertem Gummi arabicum nicht unähnlich waren. In destillirtem Wasser oder 0,6 prozentiger ClNa-Lösung lösten sie sich nur langsam nach vorangehender Quellung. Die Lösung war zunächst opalescent, liess aber mit der Zeit einen feinen weissen (übrigens wirkungslosen) Niederschlag ausfallen und war dann vollkommen klar und farblos. Anfangs geruchlos, nahm die Lösung nach einigen Tagen einen eigenthümlichen, fast ätherischen, später mehr putriden Geruch an, ohne indess dadurch Einbusse in ihrer Wirksamkeit zu erfahren.

Das frische *Naja tripudians*-Gift wird von Lauder Brunton und Fayerer als farblose, klare Flüssigkeit von glycerinähnlicher Consistenz beschrieben. Es soll Monate lang in diesem Zustande bleiben und erst sehr spät der Fäulniss anheim fallen, ohne dass dadurch das eigentliche Gift verändert wird. Durch Trocknen wird die Wirkung, die das Gift auf den Gesammtorganismus hat, nicht verändert, dagegen die Localwirkung abgeschwächt oder aufgehoben.

Was das Gesammtbild der Vergiftung anbetrifft, so habe ich weder für Warmblüter, noch für Kaltblüter etwas Neues zu melden. Die allmählich eintretende Schwäche, das Zusammensinken und der Tod unter Convulsionen (beim Warmblüter) könnten durch eine „*curare*“-ähnliche Wirkung erklärt werden.

Dagegen bin ich bezüglich der Analyse der Erscheinungen zu mancherlei neuen Thatsachen gelangt, und bin auch in manchen Punkten in der Lage, die Ursachen der Widersprüche aufzuklären, welche in den Angaben der verschiedenen Autoren liegen.

Lauder Brunton und Fayerer sagen (Proceedings l. c. 1874), dass das Najagift die motorischen Nerven bezw. die Muskeln lähmst. Allerdings theilen sie auch Fälle mit, in denen die Versuchsthiere zu Grunde gingen, ohne dass diese Wirkung eintrat.

Th. Aron behauptet dagegen, seine „nach dieser Richtung

hin angestellten Experimente ergaben alle übereinstimmend, dass Rückenmarkparalyse immer eintrat, dass dagegen von einer Lähmung der motorischen Nerven keine Rede war.“.

Dass Binz-Aron das Gift einer anderen Schlangenart unter den Händen gehabt hat, ist wohl nicht anzunehmen; ein wirklicher unversöhnlicher Widerspruch besteht überdies schon insfern nicht, als ja auch Lauder Brunton Fälle zu verzeichnen hatte, in denen die peripherische Wirkung des Najagiftes ausblieb. Es handelt sich daher nur darum, festzustellen, unter welchen Bedingungen dieselbe auftritt und unter welchen nicht. In dieser Beziehung ist Folgendes zu bemerken. Bei der Besprechung des Einflusses des Cobragiftes auf die Circulation (S. 348) giebt Aron an, dass er durch subcutane Injection einer Dosis von 3 mg seines Cobragiftes in 1 procentiger Lösung bei einer grossen Rana temporaria binnen einer Stunde Herzstillstand erzielte. Zu den Versuchen, welche das Intactbleiben der motorischen Peripherie beweisen sollen (Versuch X—XIII), wählt Aron nur mittelgrosse Frösche, dagegen dieselbe Dosis zur Vergiftung. Er giebt uns in diesen Protocollen keine Notiz über das Verhalten des Herzens der Frösche in den verschiedenen Stadien der Vergiftung, prüft aber noch 2 bzw.  $3\frac{1}{2}$  Stunden nach der Injection die Erregbarkeit des Ischiadicus, die dann stets als normale constatirt wurde. Wenn nun in diesen Versuchen ebenfalls nach einer Stunde oder schon früher Herzstillstand eingetreten war, so wäre es immerhin möglich, dass letzterer zu einer Zeit erfolgt war, wo noch so wenig Gift zu den Nervenendigungen gelangt war, wie zu einer Lähmung derselben noch nicht ausreichte. Aus meinen Froschversuchen kann ich zwar keinen aufweisen, in welchem ich nach subcutaner Gift-injection das völlige Intactbleiben der Peripherie hätte constatiren können, aber ich war doch im Stande, durch die gleiche Application grosser Giftdosen den Verlauf der Vergiftung so einzurichten, dass bald Herzlähmung eintrat, an deren Folgen das Thier zu Grunde ging, ohne dass es zu einer auch nur einigermaassen vollständigen peripherischen Lähmung gekommen wäre (Versuch No. 5). In diesen Fällen liegt die Sache also so, dass die Vergiftung der Peripherie durch den allzu früh eingetretenen Herzstillstand unterbrochen wird.

Ich bin im Stande die Binz-Aron'schen Resultate vollständig zu erreichen, wenn ich statt der subcutanen Application die Einspritzung in die Bauchvene vornahm. Alsdann erzielte ich sehr baldigen Herzstillstand mit zu Grundegehen des Thieres bei Intactbleiben der Peripherie. Derartige Fälle hat auch schon L. Brunton, und darin beruht die Ursache der Inconstanz seiner Befunde, wenn er auch ihren Zusammenhang noch nicht richtig erkannte. So giebt er in einem Versuchsprotocolle (Proceed. 1874, Versuch 47), das eigentlich die lähmende Wirkung des Najagistes auf das Rückenmark demonstrieren soll, an, dass durch das Gift die Herzaction eines Frosches so geschwächt, bezw. so zeitig paralysirt werden kann, dass eine peripherische Wirkung nahezu ausbleibt. Will man die peripherische Wirkung des Giftes in die Erscheinung treten lassen, so muss man genügend kleine Giftdosen anwenden, welche das Herz intact lassen und dadurch die allmähliche Vergiftung der Peripherie ermöglichen. Nahm ich in Froschversuchen Dosen von  $\frac{1}{20}$  bis zu 2 mg, so erzielte ich jedesmal eine Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven.

Von den vielen Protocollen, die dies demonstrieren, lasse ich hier einige folgen:

#### Versuch 1.

13. Juli. Mittelgrosse Rana esculenta erhält subcutan um 12 Uhr 44 Min. 1 mg Najagift in 0,2procentiger Lösung ( $= \frac{1}{2}$  ccm).

1 Uhr 35 Min. Das Thier macht spontan keine Bewegungen mehr und kann sich, wenn auf den Rücken gelegt, nicht mehr umdrehen. Auf sensible Reize erfolgen abwehrende Bewegungen der Extremitäten. Atmung bleibt aus. Herzschlag, durch die Brustwand hindurch zu sehen, kräftig und regelmässig.

1 Uhr 50 Min. Auf starke sensible Reize erfolgt ein träges und schwaches Ausstossen der Extremitäten. Herzschlag durch die Brustwand nur schlecht zu sehen; Herz wird freigelegt. Systolen noch kräftig. Durch starke faradische Reizung an einer Zehe erhält man bei Bauchlage des Thieres eine eben noch sichtbare Reflexbewegung in der hinteren Extremität, bei Rückenlage und derselben Reizung an derselben Stelle nur eine schwache Zuckung der Musculatur der Vorderextremitäten.

2 Uhr 10 Min. Herzschlag ist langsamer geworden, ist aber noch kräftig. Sonst Status idem.

3 Uhr. Herzschlag schwach, noch regelmässig. Das Thier reagirt gar nicht mehr auf sensible Reize. Plexus lumbalis beider Seiten wird vom Rücken her freigelegt und faradisch gereizt.

Bei Rollenabstand (= R.A.) 300 mm erfolgt beiderseitig eine schwache Zuckung im Schenkel, die bei Anwendung stärkerer Ströme nicht viel ausgiebiger wird. Tetanus ist nicht mehr zu erzielen.

3 Uhr 40 Min. Herzschlag langsam, schwach, regelmässig. Durch faradische Reizung des Plexus lumbalis ist gar keine Zuckung mehr zu erzielen. Die freigelegten Muskeln der Schenkel zucken noch kräftig bei direkter faradischer Reizung. Zuckung schon bei R.A. 280, Tetanus bei R.A. 200 mm.

4 Uhr 30 Min. Herzschlag sehr selten, noch regelmässig, Systolen mit geringer Füllung, sehr schwach.

7 Uhr. Herz schlägt nur noch hin und wieder; Systolen sehr schwach.

7 Uhr 15 Min. Herz steht in Diastole still. Directe Muskelerregbarkeit bei R.A. 280, Tetanus bei R.A. 190—200 mm.

### Versuch 2.

11. November. Einer Rana esculenta mittlerer Grösse wird die Art. iliaca dextra unterbunden. Ausserdem wird ein Faden unter den rechten Plexus lumbalis geschoben und das mediane Ende desselben mittelst einer Nadel rechts neben der medianen Bauchvene durch die vordere Bauchwand hindurchgeführt, worauf dann beide Enden zu einem Knoten geschürzt werden, Dadurch entsteht eine Ligatur en masse der rechten Seite bei unverletztem Plexus.

Um 12 Uhr 40 Min. erhält dieselbe 1 mg Najagift in den Kehllymphsack.

6 Uhr. Das Thier macht spontan nur noch mit der geschützten Hinterextremität hin und wieder Bewegungen. Letztere erfolgen auch, wenn man eine der anderen Extremitäten reizt. Dagegen sind die anderen Extremitäten absolut bewegungslos. Vom Ischiadicus des vergifteten Beines selbst mit starken faradischen Strömen keine Zuckung zu erhalten. Dagegen zuckt schon bei Anwendung schwächster Ströme das geschützte Bein mit. Herz schlägt noch gut.

Direct gereizt zucken die Muskeln der vergifteten Extremitäten bei R.A. 27, bei stärkeren Strömen Tetanus.

Die besprochene peripherische motorische Lähmung zeigt sich in gleicher Weise auch beim Warmblüter.

### Versuch 3.

Kaninchen 1560 g schwer. Plexus brachialis beider Seiten freigelegt. Jederseits wird die entsprechende Wurzel desselben in eine Nervenklemme eingelegt, von deren Platindrähten erstere durch ein Stückchen Fliesspapier getrennt ist, welches letztere mit 0,6 procentiger ClNa-Lösung befeuchtet ist. Die linke Wurzel wird centralwärts von der Nervenklemme doppelt unterbunden in der Mitte zwischen den Unterbindungen durchtrennt. (Letztere Maassnahme diente gleichzeitig zur Prüfung auf eine etwaige absteigende Lähmung.)

Rechte Ven. jugularis mit Injectionscanüle, Trachea mit der Trachealcanüle des zur künstlichen Respiration dienenden Apparats armirt. Das

Thier befindet sich in Rückenlage mit straff ausgespannten und fixirten Hinterbeinen. Die vorderen Extremitäten sind nicht befestigt.

2 Uhr 28 Min. Prüfung der Erregbarkeit der Plexusäste:

links (operirte Seite)	R.A. 320 mm	}	deutliche
rechts (unverletzte Seite)	- 300 -		Zuckung

in den Muskeln des Vorderarms.

2 Uhr 30 Min. Injection von 0,3 ccm 0,2 prozentiger Najagifflösung (zu allen intravenösen Injectionen wurde das Gift in 0,6 prozentiger ClNa-Lösung gelöst.) Die gleichen Dosen werden in Intervallen von je 2 Minuten wiederholt, bis um 2 Uhr 42 Min. etwa 4 mg Gift sich innerhalb des Kreislaufs befinden. Die Injectionen werden so allmählich ausgeführt, dass von Seiten des Herzens keine Störung eintritt.

Zeit:	2 U. 45 M.	2 U. 50 M.	2 U. 55 M.	3 U. 5 M.	3 U. 10 M.	3 U. 12 M.	3 U. 15 M.
R.A., bei dem eben eine Zuckung ein- trat, in mm	(links rechts 320 290	310 270	300 270	240 220	240 210	210 185	gar keine Zuckung

Zuckungen werden bei Anwendung stärkerer Ströme mit stärkeren Strömen kein Tetanus mehr zu erzielen.  
ausgiebiger, eventuell Tetanus.

Um 2 Uhr 55 Min. wurde künstliche Athmung nothwendig (s. weiter unten).

3 Uhr 25 Min. Bei starker faradischer Reizung des nicht durchschnittenen Plexus brachialis, also zu einer Zeit, zu welcher die Plex. brach. bereits vollständig unerregbar waren, erfolgen reflectorisch Zuckungen in den hinteren Extremitäten, welche auch dann eintreten, wenn der Bauch des Thieres leise berührt wird.

3 Uhr 35 Min. Bei Aussetzen der künstlichen Athmung Erstickungs-krämpfe in den hinteren Extremitäten. Die frisch freigelegten Nervi mediani und ulnares absolut unerregbar. Muskeln des Vorderbeines reagiren bei direkter faradischer Reizung R.A. 250 mm gut.

#### Versuch 4.

Ein sonst in gleicher Weise, wie im vorigen Versuch, vorbereitetes Kaninchen von 1430 g Gewicht, bei dem sich indess Ischiadicus und Medianus der rechten Seiten in Nervenklemmen befinden, erhält die Giftlösung (im Ganzen 4 mg in 0,2 prozentiger Lösung) in der Zeit von 5 Uhr 30 Min. bis 5 Uhr 40 Min. in die Jugularis, während es ungefesselt frei dasitzt. Vor der Injection erzeugt faradische Reizung der betreffenden Nerven sichtbare Zuckung in ihrem Ausbreitungsbezirk bei R.A. 400 mm.

6 Uhr. Einleitung der künstlichen Athmung wird nothwendig. Erregbarkeit des Ischiadicus und Medianus noch normal. Dasselbe Resultat bei den um 6 Uhr 10 Min., 6 Uhr 20 Min., 6 Uhr 45 Min., 6 Uhr 50 Min. vorgenommenen Reizungen.

6 Uhr 50 Min. Bei starker faradischer Reizung des Medianus noch Reflexzuckungen in allen Extremitäten.

7 Uhr. Keine Reflexzuckungen mehr. Bei R.-A. 330 mm noch deutliche Zuckung in dem Gebiet des gereizten Nerven; bei stärkeren Strömen kein besonders besseres Resultat. Kein Tetanus zu erzielen.

7 Uhr 10 Min. Bei sehr starken Strömen nur minimale Zuckungen in den Pfoten, die auch schon bei schwächeren Strömen vorhanden sind.

7 Uhr 15 Min. Vollständige Unerregbarkeit des Ischiadicus und Medianus. Herzschlag kräftig, regelmässig.

Folgender Versuch bietet ein Beispiel von Ausbleiben der completen peripherischen motorischen Lähmung in Folge von frühzeitig eingetretener Herzparalyse.

#### Versuch 5.

11. Dec. 11 Uhr 20 Min. *Rana esculenta* erhält nach Unterbindung der rechten hinteren Extremität exclus. Plexus durch ligature en masse 7 mg Najagift (1 ccm Flüssigkeit) in den Bauch- und Kehlymphsack injicirt.

11 Uhr 35 Min. Das Thier bewegt noch prompt alle Extremitäten auf sensible Reize, macht aber nur noch mit dem geschützten Bein spontan Bewegungen.

11 Uhr 40 Min. Auf sensible Reize werden die nicht geschützten Extremitäten viel träger und schwächer bewegt, als die geschützte.

11 Uhr 50 Min. Das Thier reagirt auf sensible Reize nur noch mit dem geschützten Bein. Herzschlag durch die Brustwand hindurch nicht mehr zu sehen.

11 Uhr 55 Min. Herz (freigelegt) ist todtenstarr, leer; scheinbar systolisch contrahirt. Ischiadicus des nicht geschützten Beines auf Elektroden gelegt. Erst bei R.A. 360 schwache Zuckung. Tetanus erst bei R.A. 240 mm; nicht lange anhaltend. Bei Reizung dieses Ischiadicus zuckt der geschützte Schenkel lebhaft mit.

Lauder Brunton und Fayerer haben hervorgehoben, dass kleine Dosen des Giftes auf resorptivem Wege nur die Endigungen der motorischen Nerven lähmen, grössere Dosen bezw. stärkere Concentrationen auch die directe Muskelerregbarkeit zerstören, worauf der Muskel bald todtenstarr wird. Um den Mechanismus der Einwirkung des Giftes auf den Muskel genauer zu studiren, stellte Brunton die Versuche so an, dass er in die Muskeln eines Froschschenkels einen Einschnitt mache und in letzteren starke Giftlösung einträufelte. Kurze Zeit darauf reagierte der Muskel nicht mehr auf den faradischen Strom. Brunton hebt ausdrücklich hervor, dass das Najagift im Gegensatz

zu dem Gift der Klapperschlange<sup>1)</sup>) vor der Lähmung des Muskels kein fibrilläres Zucken hervorrufe, welches vom Klapperschlängengift selbst bei curarisirten Muskeln verursacht wird.

Ich habe die diesbezüglichen Versuche wiederholt, indess andere Methoden eingeschlagen, indem ich für die directe Application des Giftes in eine Muskelschnittwunde, die intraarterielle Injection sehr verdünnter Lösungen von Najagift (in 0,6 prozentiger ClNa) wählte. Ich habe bei allen diesen Versuchen ein fibrilläres Muskelzucken beobachtet, dessen Beginn, Intensität und Dauer bei den verschiedenen Concentrationsgraden des eingeführten Giftes verschieden war.

#### Versuch 6.

15. Jan. 1890. *Rana esculenta* entthauptet; Baucheingeweide entfernt. Von der Aorta abdominalis aus eine Canüle in die Art. iliaca dextra eingeführt, dort eingebunden.

11 Uhr 50 Min. Injection von  $\frac{1}{2}$  ccm 0,2 prozentiger Giftlösung. Nach dem Eindringen der ersten Portion der Giftlösung beginnt ein lebhaftes fibrilläres Zucken in den Muskeln besonders des Oberschenkels; das mit dem Fortschreiten der Injection an Intensität zunimmt und ungefähr 2 Minuten anhält. Auf der Höhe des Muskelspiels bereits vollständige Unerregbarkeit des Plex. ischiadicus dieses Schenkels. Directe Muskelerregbarkeit bei R.A. 250 mm; Zuckungen erfolgen aber (selbst bei stärkeren Strömen) nur schwach. Kein Tetanus. Nach dem Aufhören des Muskelflimmers Unerregbarkeit der Muskeln bei directer faradischer Reizung. Todtentstarre tritt ein 30 Minuten nach der Injection. — In die Iliaca des anderen Schenkels wurde 0,6 prozentige ClNa-Lösung injicirt: Erregbarkeit vom Plex. ischiadicus bleibt lange intact.

Noch lehrreicher sind Injectionen noch kleinerer Dosen in geringerer Concentration.

#### Versuch 7.

11 Uhr 10 Min. *Rana esculenta*; in derselben Weise hergerichtet. Injection von  $\frac{1}{10}$  mg Najagift (Flüssigkeitsmenge  $\frac{1}{2}$  ccm). Muskelflimmern tritt erst 50 Secunden nach Vollendung der Injection ein und dauert etwa 30 Minuten. Noch vor dem Eintritt desselben erhält man bei Plexusreizung (R.A. 360 mm) noch Zuckung, die indess bei fortgesetzter Reizung der Ruhe Platz macht. Verstärkung der Ströme ändert kaum etwas an diesem Verhalten und lässt auch die Anfangszuckung nicht wesentlich stärker werden. Muskel-

<sup>1)</sup> Dr. S. Weir Mitchell, Ueber das Gift der Klapperschlange u. die Behandlung des Bisses derselben. Amer. med.-chir. Rev. V. p. 269—311. 1861. Referat in Schmidt's Jahrbüchern Bd. 111. S. 288 ff.

erregbarkeit ist in dieser Zeit noch normal (R.A. 260 mm). Das vorher bei fortgesetzter Reizung der Nervenstämme beobachtete Erlahmen tritt in dieser Zeit bei directer Muskelreizung nicht auf. Auf der Höhe des fibrillären Zuckens ist der Befund im Wesentlichen derselbe, nur ist der Tetanus nicht mehr so kräftig. Nach Ablauf des Zuckens vollständige Unerregbarkeit des Plexus. Muskelerregbarkeit ist schlechter geworden. Tetanus ist nur mit starken Strömen (R.-A. 150—170 mm) zu erzielen und auch dann nur sehr schwach.

Aus diesem Versuche ersieht man, dass die intramuskulären Nervenendigungen eher vom Gifte gelähmt werden, als die Muskelsubstanz selbst. Dem entsprechend erhält man nach subcutaner Application kleiner Giftmengen beim Frosch eine complete Lähmung der Nervenendigungen, während die Muskelerregbarkeit noch stundenlang intact bleibt. Hier tritt offenbar das Gift in sehr geringer Menge und allmählich in den Muskel ein. Es ist übrigens bemerkenswerth, dass in solchen Fällen auch kein fibrilläres Muskelzucken auftrat: doch liess sich dieses auch bei subcutaner Injection erzielen, wenn ich dazu grosse Dosen anwendete bei Fröschen, deren Herz sich widerstandsfähig erwies, um so grosse Dosen Giftes in den Kreislauf zu befördern. Hier war dann auch die directe Muskelerregbarkeit stets herabgesetzt oder erloschen (Versuch No. 8). Erlahmte das Herz frühzeitig, so blieben die fibrillären Zuckungen und die sonstige Schädigung der Skelettmusculatur aus.

#### Versuch 8.

22. November. Rana esculenta, kräftiges Thier; linkes Bein durch ligature en masse geschützt. 10 Uhr Injection von 10 mg Najagift in den Bauch und Kehllymphsack. Etwa 40 Minuten nach der Injection stellen sich fibrilläre Zuckungen in den Muskeln des Rumpfes und der nicht geschützten Extremitäten ein. Sie nehmen an Intensität zu und erlöschen etwa um 11 Uhr 20 Min.

11 Uhr 20 Min. Das Thier reagirt nur noch mit dem geschützten Bein auf sensible Reize. Plexus lumbal. dexter gereizt: Vollständig unerregbar. Desgleichen die Muskeln des rechten Beines bei directer Reizung. Erregbarkeit des Plexus des geschützten Beines normal.

Dieses fibrilläre Muskelzittern tritt auch bei curarisirten Muskeln ein, wenn sie nachträglich mit Najagift vergiftet werden. Aus allem diesem geht hervor, dass das Najagift zunächst und bei kleineren Dosen ausschliesslich eine Lähmung der intramuskulären Nervenendigungen erzeugt, welche eine gewisse Aehn-

lichkeit mit der Curarelähmung hat, von letzterer aber, wie wir sehen werden, in wesentlichen und namentlich in Bezug auf die Schwere der Affection verschiedenen Punkten abweicht. Bei Anwendung grösserer Giftdosen gesellt sich die schwere materielle Schädigung der Muskelsubstanz hinzu, die sich zunächst in fibrillären Zuckungen und durch Eintreten der Todtenstarre kund giebt. Schon durch die blosse Thatsache der Schädigung der Muskelsubstanz unterscheidet sich die Wirkung des Najagiftes von der des Curare. Da ich in der Literatur keine Angabe über die Einwirkung sehr grosser Dosen Curare auf die Muskelfasern fand, stellte ich selbst Versuche in dieser Richtung an. Ich injicirte in die Iliaca eines Frosches 5 cg Curare in 2,5 procentige Lösung (in 0,6 pCt. ClNa gelöst), von welchem  $\frac{1}{20}$  mg genügte, um einen Frosch vollständig zu lähmen. Ich konnte nach der Injection nicht die mindeste Schädigung der directen Muskelerregbarkeit constatiren. Andererseits habe ich hierbei ebenso wenig wie bei Anwendung sehr kleiner Curaredosen ein fibrilläres Muskelzucken beobachten können. Versuche, welche ich zur Vergleichung der Wirkung des Curare und der meines Schlangengiftes mit verschiedenen Concentrationen, theils subcutan, theils intraarteriell applicirt, angestellt habe, liessen noch weitere Unterschiede constatiren. Zunächst sind die zeitlichen Verhältnisse verschieden. Ceteris paribus entsteht die Lähmung durch Curare sehr schnell, z. B. bei intraarterieller Injection fast augenblicklich, bei Schlangengift erst nach mindestens 30—40 Secunden (selbst bei grossen Dosen). Bei Najagift zeigt sich das beschriebene Erlahmen des Tetanus bei Reizung der Nervenstämmen, bei Curare nie. Die materielle Schädigung der Nervenendigungen, selbst wenn man nur eben wirksame Dosen von Najagift nimmt, ist eine viel schwerere, nur schwierig reparable (s. weiter unten), während die Curarelähmung bekanntlich leicht rückbildungsfähig ist.

#### Erholung von der Vergiftung.

Der überraschend günstige Erfolg, den man durch rechtzeitiges Einleiten der künstlichen Athmung bei Warmblütern erzielte, die selbst mit verhältnissmässig grossen Dosen Curare vergiftet waren, regte die über Cobragift arbeitenden Forscher

an, auch hier den Versuch zu machen, ob man durch künstliche Respiration das Leben so lange erhalten könne, dass es dem Organismus gelingt, sich in dieser Zeit zu entgiften. Die durch diese Maassnahmen erzielten Resultate zeigen übereinstimmend, dass man (im Gegensatz zur Erfolglosigkeit dieser Methode bei Klapperschlangenbiss) das Leben wohl um einige Stunden verlängern könne, dass die Versuchsthiere schliesslich aber doch sterben. Das auf Vorschlag von L. Brunton und Fayerer von der englischen Regierung eingesetzte sogen. „Calcutta-Comité“ beschäftigte sich sehr eingehend mit dieser für Ostindien höchst wichtigen Frage. Es gelang ihm aber selbst durch 30stündliche künstliche Athmung ebenso wenig, wie später L. Brunton und Fayerer selbst, durch diese Maassnahmen ein Thier zu retten.

Ich dachte zunächst, die bisher erwähnte Erfolglosigkeit der künstlichen Athmung wäre vielleicht der Anwendung zu grosser Giftdosen zuzuschreiben, welche nicht nur die Nervenendigungen gelähmt, sondern auch die Musculatur selbst schwer krank bezw. todtenstarr gemacht hätten. Unter solchen Umständen wäre das Ausbleiben einer Reparation selbstverständlich und das um so mehr, als ich gefunden habe, dass Dosen, welche die Skelet-musculatur schwer schädigten, auch ausreichten, um früher oder später das Herz zu paralysiren. Ich wählte in Folge dessen Dosen, die eben gerade hinreichten, um die Nervenendigungen der Skeletmusculatur, speciell des Phrenicus, zu lähmen. Da die durch Najagift gelähmten Thiere bei künstlicher Athmung sehr rasch abkühlen, so führte ich denselben vorher auf 30° C. erwärmte Luft zu und packte außerdem die Thiere in Watte und wollene Decken gut ein. In dieser Weise wurde die künstliche Athmung bis zu acht Stunden ausgedehnt, ohne dass indess nach dieser Zeit auch nur der geringste Rückgang der Vergiftungserscheinungen zu bemerken war. Um nun festzustellen, ob die durch Najagift alterirten Nervenendigungen überhaupt restitutionsfähig sind, wählte ich einen anderen Weg. Ich vergiftete Frösche, welche besonders im Winter die Lungenathmung viele Tage entbehren können, mit so kleinen Dosen, dass die directe Muskeleregbarkeit nicht geschädigt wurde, die Erregbarkeit vom Plexus dagegen vollständig erloschen war. Bei der Dosis von  $\frac{1}{20}$  mg starben die Frösche ausnahmslos nach 24—48 Stunden'

offenbar durch Herzlähmung. Dagegen wurde  $\frac{1}{30}$  mg wiederholt von den Thieren vertragen. Die Erholung nahm aber, wie die Protocolle zeigen, eine Zeit von 8 Tagen bis zu drei Wochen in Anspruch.

#### Versuch 9.

30. November. 12 Uhr. *Rana temporaria* mittlerer Grösse erhält  $\frac{1}{30}$  mg Najagift in den Bauchlymphsack ( $= \frac{1}{2}$  ecm Giftlösung). 6 Uhr: Das Thier anscheinend noch normal.

1. December. 12 Uhr. Das Thier macht keine spontanen Bewegungen mehr, reagirt aber noch auf sensible Reize durch schwaches Ausstossen der Extremitäten. Das Thier wird auf nasse Watte gelegt und unter einer Glashölle gehalten.

2. Dec., 12 Uhr. Reflexe erloschen. Faradische Reizung des freigelegten Ischiadicus: keine Zuckung mehr zu erzielen. Muskelerregbarkeit normal. Herz schlägt gut.

3. Dec. Status idem.

4. Dec. Auf starke sensible Reizung der Hinterpfoten erfolgen an dieser und den anderen Extremitäten ganz schwache Zuckungen. In den verschiedenen Lymphsäcken haben sich grosse Flüssigkeitsquantitäten angesammelt, die mit einer Pravaz'schen Spritze abgezapft werden. Auch die Urinsecretion des Thieres ist bedeutend. In den nächsten drei Tagen erfolgen die Reflexbewegungen schon in ausgiebigerem Maasse; auf den Rücken gelegt, kann sich das Thier aber noch nicht umdrehen.

8. Dec. Das Thier springt weg, wenn man es kneift; verändert auch spontan seine Stellung, kann sich aber noch nicht aus der Rückenlage befreien.

9. Dec. Das Thier anscheinend normal.

In einem anderen Falle trat die vollständige Genesung erst nach 3 Wochen ein. Der Ischiad. war 5 Tage lang vollständig unerregbar. Muskelerregbarkeit war in dieser Zeit normal. Wieder in anderen Fällen war es nicht zu einer vollständigen Lähmung der Nervenendigungen gekommen. Das Thier reagirte selbst im Höhestadium der Vergiftung auf sensible Reize mit Reflexbewegungen. Hier trat Wiederherstellung nach 8 Tagen ein.

Hieraus geht in der That hervor, dass Reparation der durch Najagift geschädigten motorischen Nervenendigungen, wenn auch erst nach sehr langen Zeiträumen, zu Stande kommen kann. Theoretisch dürfte es wohl kaum zu bezweifeln sein, dass eine Restitution auch beim Warmblüter möglich ist. Ob man letztere durch eine viele Tage lang fortgesetzte künstliche Respiration erzielen kann, habe ich der äusseren Bequemlichkeit wegen

nicht zu ermitteln gesucht. Um aber dieser Frage näher zu treten, so stellte ich an Warmblütern die Versuche in der Weise an, dass ich nur eine Muskelgruppe des Versuchstieres durch Najagift lahm legte, wodurch ich der Mühe überhoben wurde, für das Thier die Athmung zu übernehmen. (Siehe die folgenden Versuchsprotocolle.) Durch Vorversuche hatte ich mich der Sicherheit wegen davon überzeugt, dass die Unterbindung der Art. femoralis peripherisch vom Abgang der Profunda für die Functionsfähigkeit des Beins ohne Einfluss ist. Desgleichen hatte ich constatirt, dass die durch den operativen Eingriff verursachte Schmerhaftigkeit das Thier in keiner Weise stört, das Bein wie ein normales zu benutzen.

#### Versuch 10.

20. Januar. Kaninchen 2020 g schwer. Die linke Femoralis wird freigelegt und 2 cm peripherisch vom Abgang der Art. prof. few. unterbunden. Art. und Ven. femoral. central von der Profunda auf Fadenschlinge gelegt. (Durch Aufheben derselben bewirkt man zeitweiligen vollständigen Verschluss dieser Gefässe, ohne dieselben so schwer wie durch eine Klemme zu schädigen.) Canüle in das 2 cm lange Stück der Femoral. distal von der Profunda eingeführt und hierauf durch dieselbe  $\frac{1}{2}$  mg Najagiftlösung (Menstruum 0,5 ccm 0,6procentiger ClNa) eingespritzt, während die Fadenschlinge angehoben und gleichzeitig ein kleiner Nebenast der Vena femoral. eröffnet wird, durch welchen etwa 2 Minuten nach Vollendung der Injection bei wieder eröffnetem arteriellen Zufluss und comprimirt gehaltener Vena femoralis ein Theil des offenbar Gift enthaltenden Blutes abfließt und dadurch dem allgemeinen Kreislauf vorenthalten wird. (Die Unterlassung dieser Operation hatte einige Male bei Anwendung grösserer Dosen den Tod des Thieres durch allgemeine Vergiftung zur Folge gehabt.) Die ganze Procedur hatte nur wenige Minuten in Anspruch genommen. Hierauf Entfernung der Canüle u. s. w.; antiseptische Naht. Das hierauf freigelassene Thier schleppete das operirte Bein nach und benutzte nur das andere Bein beim Fortbewegen. Streckte man den vergifteten Fuss aus (Plantarflexion), so wurde derselbe nur mit Mühe und nach vielen vergeblichen Versuchen wieder in seine normale Stellung herangeschleudert. Hob man das Thier in die Höhe und berührte den Bauch, so zog das Thier reflectorisch den gesunden Fuss prompt an den Bauch an; der vergiftete wurde nur wenig bewegt (Dorsalflexion); das durch die Profunda zugeführte Gift hatte also die Innervation des grössten Theiles der den Fuss bewegenden Musculatur unmöglich gemacht. Am nächsten Tage war die vergiftete Extremität in demselben Zustande. Am dritten machte sich ein Rückgang der Lähmungserscheinungen bemerkbar. Jedoch erst 6 Tage nach der Vergiftung wurde das Bein wie ein normales benutzt. Als Controlversuch wurde hierauf am anderen Bein dieselbe Ope-

ration ausgeführt, in die Arterie aber nicht Gift, sondern 0,6prozentige ClNa-Lösung injiziert: Die Extremität zeigte nach Freilassung des Thieres nicht die mindeste Beeinträchtigung in der Gebrauchsfähigkeit.

Die Versuche zeigen also, dass auch die vom Najagift lahm gelegte motorische Peripherie erholungsfähig ist, dass aber die zur Restitution erforderliche Zeit eine sehr lange, jedenfalls unverhältnismässig viel längere ist, als diejenige bei Curarevergiftung. Die künstliche Athmung müsste also, vorausgesetzt, dass nicht durch eine zu hohe Dosis Todtenstarre der Muskeln oder Lähmung des Herzens erfolgt, viele Tage fortgesetzt werden.

Ich möchte an dieser Stelle noch meine Beobachtungen über die Ausbreitung der Lähmung in den verschiedenen Körperregionen mittheilen. Lauder Brunton giebt an, dass Najagift ebenso wie Curare die hinteren Extremitäten eher lähme, als die vorderen. Ich bin nicht im Stande diese Angabe zu bestätigen, weder für Curare noch für das Najagift; meine sowohl an Fröschen, als an Warmblütern angestellten Versuche sprechen vielmehr dafür, dass die Lähmung die hinteren und vorderen Extremitäten bei beiden Giften zu gleicher Zeit ergreift. Bei den diesbezüglichen Untersuchungen am Frosch kann man leicht zu einer irrthümlichen Auffassung der thatsächlichen Verhältnisse gelangen, wenn man das Thier nur in einer Lage (Rücken- oder Bauchlage) auf seine Reflexerregbarkeit prüft.

Befindet sich der vergiftete Frosch in Rückenlage, so ragen seine Arme frei in die Luft und finden für Bewegungen keinen Widerstand. Liegt das Thier auf dem Bauche, dann sind die Arme einerseits durch die Unterlage, auf der sich der Frosch befindet, andererseits durch den übrigen Körper mehr oder weniger fixirt; die wenigen Muskelfasern des Armes, die dann noch zur Verfügung der Willens- bzw. Refleximpulse stehen, sind daher im ersten Falle sehr wohl, nicht dagegen im zweiten im Stande, eine sichtbare Bewegung des Armes hervorzurufen. Die Beine befinden sich umgekehrt bei Bauchlage in etwas besseren Bewegungsbedingungen als bei Rückenlage. Wird daher ein auf dem Rücken liegender Frosch gereizt, so zucken wohl noch die frei beweglichen, wenig belasteten Arme, während die wenigen Muskelfasern des Beines, die ihren Zusammenhang mit den Centren noch bewahrt haben, das schwer lastende Bein nur wenig

zu bewegen vermögen. Dreht man nun das Thier um, dann erweisen sich umgekehrt die Arme viel mehr gehindert, also scheinbar stärker oder vollständig gelähmt. Je nach der Lagerung erhält man also eine scheinbar frühere Lähmung der vorderen oder eine solche der hinteren Extremitäten.

Auch bei Kaninchen spielt die Lagerung während der Vergiftung — aber freilich in einem ganz anderen Sinne — eine grosse Rolle. Während ich bei einem im ungefesselten Zustande vergifteten Thiere eine die Vorder- und Hinterpfoten zu gleicher Zeit in gleicher Stärke betreffende Lähmung constatiren konnte (Versuch No. 4), täuschten Versuche, bei welchen das Thier in Rückenlage fixirt war, ein völliges Intactsein der Hinterextremitäten vor, zu einer Zeit, als die Vorderextremitäten auf starke faradische Reizung ihrer Nerven, z. B. des Medianus nicht mehr reagirten (Versuch No. 3 und 13). Ich dachte anfangs an die Möglichkeit, dass diese Erscheinung der Ausdruck einer absteigenden Rückenmarks- und Nervenlähmung wäre, welche in die näher gelegenen oberen Extremitäten eher gelange, als in die entfernteren unteren. Bald fand ich aber eine viel einfachere Erklärung: Bei der Lagerung des Kaninchens in Rückenlage mit straff ausgespannten Beinen erfahren die Curalgefässe nehmlich eine sehr bedeutende Compression seitens des Poupart'schen Bandes; die hierdurch bedingte Verminderung des Blut- und Giftzuflusses giebt die Erklärung des Beobachteten. Die experimentelle Verwerthbarkeit dieser Versuchsanordnung werde ich bei der Besprechung der Frage, inwieweit das Najagift eine centrale Lähmung bedingt, auseinander setzen. Sonach ergeben die Versuche an Kalt- und Warmblütern eine gleichzeitig sämmtliche Körpermuskeln treffende Lähmung (zunächst der Nerven). Die besonders intensive Einwirkung des Giftes auf die Phrenicus-Peripherie führt uns zur Besprechung der Einwirkung auf die Respiration.

L. Brunton berichtet, dass die Warmblüter, die an den Folgen einer Cobravergiftung sterben, sämmtlich Krämpfe zeigten. Letztere seien nicht durch eine specifische Giftwirkung bedingt, sondern seien als Erstickungs krämpfe aufzufassen, da sie bei rechtzeitiger Einleitung der künstlichen Atmung ausbleiben. Schon daraus geht hervor, dass die der Atmung dienenden Muskeln, oder wenigstens der grösste Theil derselben eher als

die anderen willkürlichen Muskeln gelähmt werden. An einer anderen Stelle theilt Brunton mit, dass unmittelbar nach eingetretenem Tode der Phrenicus selbst bei den stärksten Strömen unerregbar war, während Ischiadicus und Vagus ihre Erregbarkeit noch leidlich bewahrt hatten. Ich habe die Versuche in methodischerer Weise wiederholt, indem ich den Phrenicus und den Nerven einer Extremität schon bei Beginn der Vergiftung freilegte, in Nervenklemmen fixirte und die Erregbarkeit derselben in den verschiedenen Stadien der Vergiftung prüfte. Indem ich ferner durch eine Laparotomie das Zwerchfell der directen Beobachtung zugänglich machte, konnte ich den Modus des Eintritts der Lähmung genauer studiren. Als Vergleichsnerv zum Phrenicus diente nicht der Ischiadicus, sondern der Bequemlichkeit halber der Medianus oder verschiedene Wurzeln des Plexus brachialis einer vollständig ungefesselt gelassenen Extremität.

#### Versuch 11.

24. October 1889. Grosses Kaninchen. In Rückenlage fixirt mit straff ausgespannten Beinen. Linker Phrenicus und eine Wurzel des Plex. brach. werden in Nervenklemmen gelegt (von den Platindrähten sind die Nerven durch Fliesspapier getrennt, welches mit 0,6 procentiger Cl<sub>Na</sub>-Lösung getränkt ist); Trachealcanüle; Injectionscanüle in der linken Vena jugularis. Durch einen ausgiebigen Schnitt in der Lin. alba wird das Zwerchfell sichtbar gemacht. Eingeweide werden mit Watte bedeckt, die mit erwärmer 0,6 prozentiger NaCl-Lösung getränkt ist. Bei faradischer Reizung zuckt das Zwerchfell sichtbar bei R.A. 320, die Musculatur des Armes bei R.A. 280.

3 Uhr 30 Min. Das Thier erhält in 10 Minuten intravenös 2 ccm einer filtrirten, 0,2 prozentigen Giftlösung.

3 Uhr 50 Min. Die bis dahin flotte Athmung wird dyspnoisch. Respiratorische Hülftsmuskeln treten in Thätigkeit. Durch elektrische Prüfung ist eine Verminderung der Erregbarkeit des Phrenicus noch nicht nachzuweisen; auch erscheinen bei der Athmung die Excursionen des Zwerchfells unter dem Einfluss der offenbar schon stärker gewordenen Inspirationsimpulse für das blosse Auge nicht verminderter.

3 Uhr 55 Min. Die Bewegungen des Zwerchfells bei der Athmung sind deutlich geringer; respiratorische Hülftsmuskeln arbeiten sehr angestrengt. Athmung nicht mehr ausreichend: Herzschlag verlangsamt. Elektrische Erregbarkeit des Phrenicus und der Wurzel des Plex. brach. noch scheinbar normal. Es tritt noch Tetanus des Zwerchfells ein bei demselben Rollenabstand wie vor der Vergiftung.

3 Uhr 57 Min. Zwerchfell contrahirt sich spontan gar nicht mehr. Respiratorische Hülftsmuskeln in maximaler Thätigkeit. Hochgradige Verlang-

samung des Herzschlages: Erstickungsconvulsionen, daher Einleitung der künstlichen Respiration. Elektrische Prüfung: Phrenicus gereizt erst bei R.A. 200 schwache Zuckung. Tetanus nicht mehr zu erzielen. Erregbarkeit des Plex. brach. normal (R.A. 280).

4 Uhr. Zwerchfell contrahirt sich bei starker Reizung des Phrenicus gar nicht mehr. Plex. brach. bei R.A. 280 gereizt veranlaßt deutliche Zuckung; Zwerchfell direct faradisch gereizt: Zuckung bei R.A. 240.

[4 Uhr 10 Min. Plex. brach. R.A. 260 schwache Zuckung; bei stärkeren Strömen noch Tetanus: dabei reflectorische Bewegungen in den (relativ geschützten) Beinen (bei Fesselung s. o.).

4 Uhr 20 Min. Plex. brach. erst bei R.A. 200 schwache Zuckung. Tetanus bei starken Strömen nur kurzdauernd.

4 Uhr 30 Min. Reizung des Plex. brach. bei R.A. 150 veranlaßt minimale Zuckung. Dasselbe Resultat bei Reizung des Medianus. Kein Tetanus mehr: dabei deutliche Zuckungen in den (relativ geschützten) Extremitäten.

4 Uhr 45 Min. Medianus ganz unerregbar. Reflexzuckungen in den Beinen.]

Das Intervall vom Eintritt der Phreniculähmung bis zum Eintritt der Lähmung der anderen motorischen Nerven war in einem Versuch mit einem Hunde noch länger.

#### Versuch 12:

25. October. Hund 4250 g schwer, in derselben Weise wie das Kaninchen des vorigen Versuchs operirt, erhält um 2 Uhr 10 Min. 5 mg Gift in 0,2 prozentiger Lösung in die Jugularis während 10 Minuten.

2 Uhr 34 Min. Die Athmung wird dyspnoisch.

2 Uhr 38 Min. Die Zwerchfellsexcursionen beim Athmen sind nur gering, während die Athmungshülfsmuskeln sehr angestrengt arbeiten. Elektrische Erregbarkeit anscheinend noch normal, Zuckung bei R.A. 300 wie vor der Vergiftung; bei Verstärkung des Stromes Tetanus.

2 Uhr 40 Min. Zwerchfellsathmung bleibt aus. Einige Secunden genügen noch die respiratorischen Hülfsmuskeln, um das Athmungsbedürfniss zu befriedigen. Dann folgt Verlangsamung des Herzschlages und Erstickungskrämpfe. Künstliche Respiration eingeleitet. Bei elektrischer Reizung des Phrenicus noch bei R.A. 270 mm schwache Zuckung zu erhalten, die aber bei Anwendung stärkerer Ströme nicht viel ausgiebiger wird. Kein Tetanus.

2 Uhr 43 Min. Phrenicus reagirt nicht mehr auf die stärksten Ströme.

3 Uhr 20 Min. Künstliche Athmung ausgesetzt. Nach etwa 15 Secunden erfolgt eine Bewegung des Thorax. Zwerchfell bleibt ruhig. Das Thier macht rythmische Inspirationsbewegungen, bei denen sich das Zwerchfell nicht betheiligt. Verlangsamung des Herzschlages und schwache Erstickungsconvulsionen folgen hierauf (auch in den während der Vergiftung nicht festgebundenen Extremitäten). Bei Reizung des Ulnaris Zuckungen auch in den anderen Extremitäten. Versuch abgebrochen.

In diesem Versuch wurde das Zwerchfell durch eine Giftdosis vollständig gelähmt, welche zur completen Paralyse der anderen willkürlichen Muskeln offenbar noch nicht ausreichte. In Versuchen mit grösserer Giftdosis trat die Lähmung der Extremitäten bezw. der Rumpfmusculatur jedenfalls später ein, als die des Zwerchfells, durchschnittlich 20 Minuten nach der Paralyse der Phrenicusendigungen bei intravenöser Giftapplication.

Dieselben Versuche wiederholte ich mit Curare und erhielt ein ganz ähnliches Resultat. Sonach erweisen sich die Phrenicusendigungen als ganz besonders empfindlich gegen diese Gifte. Die Schwächung und schliessliche Lähmung der accessorischen Athmungsmuskeln führt beim Warmblüter zu Erstickung.

Die von L. Brunton und Fayerer angegebene anfängliche Beschleunigung der Athemzüge, habe ich in meinen Versuchen ebenso wenig wie Aron constatiren können. Die Inspirationen nehmen im Gegentheil beständig an Zahl ab. (Versuch No. 13.) Wie bei allen respiratorischen Dyspnoen ist die Dauer der verstarkten Innervationsimpulse eine längere, als unter normalen Verhältnissen. Eine andere Frage ist die, ob das respiratorische Centrum durch das Gift leidet oder nicht. Wenn man in der Literatur über die Wirkung der Schlangengifte nachliest, so findet man, dass alle Autoren von einer Lähmung der Athmung sprechen, die Ursache derselben aber auf eine Lähmung der Athmungscentren beziehen, nicht aber auf eine Paralyse der motorischen Peripherie in den Athmungsmuskeln. L. Brunton übernimmt ohne thatsächliche Unterlage diese Auffassung und schliesst aus seiner schon mitgetheilten Entdeckung der frühzeitigen Lähmung des Phrenicus nur, dass dieser ebenfalls, aber nur zu einem Theile der Athmungsstillstand zuzuschreiben sei: „The ultimate arrest of respiration is probably due, in part, to paralysis of the medulla, and in part, to paralysis of the motor nerves distributed to the respiratory muscles.“ Er theilt uns jedoch nicht mit, durch welche Methode er die gleichzeitig eingetretende Lähmung des Athmungscentrum nachgewiesen hat, giebt aber zu, dass es schwierig sei, in jedem Falle zu entscheiden, ob der Athmungsstillstand einer Lähmung der Medulla oder einer Lähmung des Phrenicus zuzuschreiben sei. Wahrscheinlich sei das Verhältniss ein wechselndes. Sonach ist die Behauptung,

das respiratorische Centrum werde durch das Gift gelähmt, ohne jede thatsächliche Grundlage. Um diese Frage zu lösen, habe ich einen Weg eingeschlagen, der, so weit ich sehe, bis jetzt noch nicht beschritten worden ist. Es kam darauf an, einen der Athmung dienenden Muskel bezw. Hülftsmuskel vor der Vergiftung zu schützen und dadurch seine Verbindung mit dem respiratorischen Centrum aufrecht zu erhalten. Ich versuchte zunächst dem Zwerchfell die Blutzufuhr zum grössten Theil abzuschneiden durch Unterbindung oder Abklemmung der Art. musculophrenicae bezw. der Phrenicae inferiores. Nie gelang es mir jedoch, die frühzeitige Lähmung desselben zu verhindern. Das Zwerchfellgefäßnetz besitzt so viele Anastomosen nach allen Seiten hin, dass offenbar stets genügend Gift in dasselbe eindrang, um es bei seiner grossen Empfindlichkeit gegen das Gift schnell lahm zu legen. Von den respiratorischen Hülftsmuskeln am Thorax erschien mir auch keiner geeignet. Die Beobachtung, dass die Muskeln der Nasenflügel des Kaninchens bei jeder Dyspnoe in sehr lebhafte Action treten, lenkte mich nun auf diese. Durch Vorversuche hatte ich mich davon überzeugt, dass dieselben durch das Najagift zu derselben Zeit gelähmt werden, wie die anderen Extremitäten- und Rumpfmuskeln. Zur partiellen Anämisirung derselben wandte ich zunächst ein Gummiband an, das rings um den Ober- und Unterkiefer ziemlich fest angezogen wurde. Dasselbe streifte jedoch durch seinen elastischen Zug auf der kegelförmig sich verjüngenden Schnauze die Haut in Falten dicht an die Nüstern heran, so dass eine genaue Beobachtung der letzteren erschwert war. Dagegen bewährte sich hierzu sehr gut eine einfache Vorrichtung, die zur Fixation des Kaninchenkopfes an den in unserem Institut gebräuchlichen Kaninchenhaltern angebracht ist. Der Kopf des in Rückenlage aufgebundenen Kaninchens wird nehmlich in der Weise befestigt, dass eine in der Mittellinie des Thieres unterhalb des Kopfes laufende eiserne Stange mit einer hufeisenförmigen Gabel das Genick des Thieres aufnimmt, während ein an dieser eisernen Stange in einer besonderen Führung verschiebbarer und an letztere durch eine Schraube fixirbarer eiserner Ring von vorn über die Schnauze geschoben wird. Dieser Ring passt bei Kaninchen bestimmter Grösse, die man dazu auswählen muss, ziemlich ge-

nau auf die Nasenbeine und die Unterkieferwinkel und comprimiert durch sein straffes Aufliegen die zuführenden Arterien hänglich, um eine Lähmung der Nasenflügelmusculatur längere Zeit hinauszuschieben.

Ich vergiftete also ein so hergerichtetes Kaninchen intravenös, leitete künstliche Respiration ein, wartete bis eine totale Lähmung der übrigen motorischen Peripherie eingetreten war, und setzte dann die künstliche Respiration zeitweilig aus. Etwa 5—7 Secunden, so lange als das Thier noch apnoisch war, blieben die Nüstern ruhig. Hierauf stellten sich in ihnen rhythmische, mit der Zeit an Excursionsgrösse zunehmende Bewegungen ein, von genau demselben Typus, wie man ihn bei jeder Dyspnoe beobachten kann. Nahe an der Erstickungsgrenze, als z. B. in den geschützten, abgeschnürten Theilen der hinteren Extremitäten Convulsionen aufraten, wurde die Erweiterung der Nüstern maximal und dauerte jedesmal mehrere Secunden. Leitete ich hierauf wieder die künstliche Athmung ein, so nahm das Nasenflügelschlagen an Intensität ab und verschwand, sobald das Thier wieder apnoisch war.

#### Versuch 13.

6. December 1889. Kaninchen mittlerer Grösse. In Rückenlage fixirt (mit festgebundenen und ausgespannten hinteren Extremitäten), sonst in der oben bezeichneten Weise hergerichtet.

10 Uhr 30 Min. vor der Vergiftung. Zahl der Athmzüge (= A.) 76 pro Minute. 4 mg Gift in 0,2procentiger Lösung während 10 Minuten in die Jugularis injicirt.

10 Uhr 40 Min. A. 76..

10 Uhr 45 Min. A. 68. Athmung wird dyspnoisch.

10 Uhr 52 Min. A. 62.

10 Uhr 55 Min. A. 52, sehr starke Dyspnoe. Nasenflügel, Pectoral. major und einige Kehlkopfmuskeln arbeiten stark.

10 Uhr 58 Min. Abdominale Athmung hört auf. Maximale Thätigkeit der Athmungshülfsmuskeln. Dabei hochgradige Verlangsamung der Herzschläge. Einleitung der künstlichen Athmung.

11 Uhr 5 Min. bei Aussetzen der Athmung treten die respiratorischen Hülfsmuskeln noch in lebhafte Thätigkeit; Pulsverlangsamung und Convulsionen namentlich in den abgeschnürten Theilen der Beine.

11 Uhr 10 Min. Pectoral. major und Nasenflügel machen bei Aussetzen der künstlichen Respiration noch rhythmische Bewegungen. Diejenigen des ersten sind aber nur minimal. Convulsionen nur noch in den Hinterbeinen lebhaft. Lidreflex fehlt.

11 Uhr 15 Min. Bei Aussetzen der künstlichen Athmung nur noch Convulsionen in den geschützten Hinterbeinen. Nasenflügel beginnen 5 Secunden nach Aussetzen der Athmung rhythmische Bewegungen auszuführen, und werden zuletzt krampfhaft aufgerissen. Bei Wiedereinleitung der künstlichen Athmung bleiben jene zunächst noch bestehen, werden dann geringer und verschwinden zuletzt. Die Convulsionen in den Beinen bei drohender Erstickung erfolgen erst 7 Secunden nach dem Beginn der Nüsternbewegungen. Dasselbe wiederholte sich bei den Prüfungen um 11 Uhr 35 Min., 11 Uhr 40 Min., 12 Uhr, 12 Uhr 30 Min., 12 Uhr 40 Min., 12 Uhr 50 Min., 1 Uhr. (Hier musste der Versuch abgebrochen werden.)

(1 Uhr. Medianus beider Arme total unerregbar. Bei Aussetzen der Athmung Erstickungsconvulsionen in den geschützten Beinen. Streicht man das Fell des Bauches leise mit der Hand, dann erfolgen regelmässig Zuckungen in den Hinterpfoten.)

#### Versuch 14.

17. Januar 1890. Kaninchen 1630 g. Versuchsanordnung dieselbe.

10 Uhr 40 Min. bis 11 Uhr erhält 1,8 mg Najagift in 0,2prozentiger (ClNa 0,6 pCt.) Lösung intravenös.

11 Uhr 5 Min. Dyspnoe.

11 Uhr 8 Min. Abdominale Athmung sehr schwach. Auxiliarmuskeln der Athmung in angestrengter Thätigkeit. Pulsverlangsamung. Einleitung der künstlichen Athmung.

11 Uhr 12 Min. Bei Athmungssuspension (= A.S.) nur sehr geringe Bewegungen der Auxiliarmuskeln; deutliches Nüsternschlagen. Zuletzt Convulsionen in den geschützten Beinen. Lidreflex noch erhalten.

11 Uhr 20 Min. Bei A.S. nur noch an den Nüstern dyspnoische Bewegungen. Convulsionen in den Beinen. Lidreflex schlecht.

11 Uhr 35 Min. Lidreflex fehlt. Bei A.S. dasselbe wie in voriger Prüfung. Dasselbe Ergebniss um 11 Uhr 50 Min., 12 Uhr 30 Min., 12 Uhr 50 Min., 1 Uhr 15 Min., 1 Uhr 30 Min., 1 Uhr 45 Min. Bei der letzten Prüfung traten die Inspirationsbewegungen an den Nüstern erst ein, wenn die Dyspnoe einen hohen Grad erreicht hatte (Pulsverlangsamung, dunkle Farbe des Blutes), also maximale Impulse zu ihnen gesandt wurden. Hier fehlten auch die Erstickungsconvulsionen in den Beinen, die um 1 Uhr 30 Min. noch auftraten. Um 2 Uhr wurde bei A.S. die gefährdrohende Pulsverlangsamung nicht mehr von den Bewegungen in den Nüstern begleitet; das Gift hatte inzwischen in genügendem Maasse Zutritt zu den Nasenmuskeln gefunden.

#### Einfluss des Najagiftes auf das Rückenmark.

Dass durch das Schlangengift eine Rückenmarkslähmung hervorgebracht werde, wird von den Autoren mit grosser Ueber-einstimmung angegeben. Mit Bezug auf das Cobragift lehrt Brunton, dass die Fähigkeit des Rückenmarks, sensible Reize

zu leiten, erhalten bleibe, dass dagegen die Reflexfunction verloren gehe, später auch die Fähigkeit, motorische Impulse fortzuleiten. Aron behauptet, die Reflexaction bleibe intact, dagegen habe die Fähigkeit motorische Eindrücke zu leiten, gelitten oder sie vernichtet. Als Kennzeichen der eingetretenen Rückenmarks-lähmung nimmt L. Brunton an das Fehlen der Reflexe bei gut erhaltener elektrischer Erregbarkeit des Nerven einer geschützten (Frosch-)Extremität, ferner das Ausbleiben von Zuckungen in letzterer bei direkter Rückenmarksreizung.

Auch ich hatte bei meinen Untersuchungen hin und wieder Fälle zu verzeichnen, in denen die Reflexbewegungen in einem geschützten Bein frühzeitig aufhörten. Untersuchte ich aber dann die Erregbarkeit des Nerven desselben, dann fand ich dieselbe entweder erloschen oder doch merklich herabgesetzt. Um mich davon zu überzeugen, ob etwa eine absteigende Rückenmarks- und Nervenlähmung dieser Erscheinung zu Grunde liege, schützte ich bei einem Frosch beide Arme bzw. beide Beine vor dem Eintritt des Giftes und durchschnitt auf der einen Seite den zugehörigen Nerven. Wäre auf dieser Seite die Erregbarkeit des peripherischen Endes des Nerven intact geblieben, während sie auf der anderen Seite erlosch, so wäre eine absteigende Lähmung bewiesen gewesen. In einer sehr grossen Versuchsreihe sprachen nur drei Versuche für dieselbe; während das Resultat der mehr als 10fachen Zahl derselben dahin lautete, dass die Erregbarkeit auf beiden Seiten gleichmässig erhalten blieb bzw. gleichmässig abnahm; in einigen Versuchen wiederum erlosch dieselbe in dem durchschnittenen Nerven früher, als in dem nicht durchschnittenen. Diese wenigen Abweichungen von der Regel waren also wohl durch zufällige, allerdings nicht aufgeklärte Versuchsfehler bedingt. Eine absteigende Lähmung als regelmässige Erscheinung existirt jedenfalls nicht. Auch bei curarisirten Fröschen, denen man ein Bein vor dem Gifte geschützt hat, kann man das in Rede stehende, eine Rückenmarkslähmung oder absteigende Lähmung der Nerven vortäuschende frühzeitige Ausbleiben der Reflexe erhalten. In allen diesen Fällen findet man aber die faradische Erregbarkeit des Nerven des unterbundenen Beines deutlich herabgesetzt, was offenbar auf eine durch die Anämie veranlasste Schädigung der Nervenendigungen bzw.

Musculatur zu beziehen ist, welche wiederum ausreichend ist, um die relativ schwachen Willens- bzw. Refleximpulse nicht als Muskelzuckungen in die Erscheinung treten zu lassen. Dieser Täuschung scheint auch L. Brunton im Versuch 47 (Proceedings . . . 1874) ausgesetzt gewesen zu sein, durch welchen bewiesen werden soll, dass Cobragift die Reflexfunction des Rückenmarks aufhebt. In demselben hat offenbar die Anämie die von der Circulation ausgeschalteten Hinterbeine schwerer geschädigt, als das Gift die Vorderbeine. Natürlich sind aber beide schon beeinträchtigt und deshalb nicht mehr im Stande, die schwachen reflectorisch übermittelten Impulse in Zuckungen umzusetzen, selbst wenn vom Rückenmark Anregungen ausgehen konnten. Dem Versuche haften nehmlich noch andere Fehler an. Im Beginn desselben wird gesagt, dass die Action des freigelegten Herzens „feeble and slowly“ erfolgt.  $2\frac{1}{2}$  Stunden später: „the heart has almost ceased to beat“. Erst hierauf wird die Reflexfunction des Rückenmarks als erloschen constatirt. Wie schwach die Circulation war, geht schon daraus hervor, dass das Gift die Arme erst wenig beeinträchtigt hatte, so dass ihre Erregbarkeit, wenn auch herabgesetzt, so doch noch leidlich erhalten war. Es ist daher gestattet anzunehmen, dass die von L. Brunton in diesem Versuch angeblich constatirte Rückenmarkslähmung entweder gar nicht vorlag, oder, falls vorhanden, nicht unmittelbar durch das Gift, sondern durch die zufällige oder vielleicht auch durch das Gift verursachte Circulationsstörung und Anämisirung des Rückenmarks entstanden war. Noch weniger beweisend für eine eingetretene Rückenmarkslähmung ist der Versuch 56. Wenn L. Brunton zu Beginn des Versuches oder kurze Zeit nach der Vergiftung die noch vorhandene Erregbarkeit des Rückenmarks eines Meerschweinchens daran erkennt, dass directe elektrische Reizung des Rückenmarks Zuckungen in den Beinen veranlasste, so durfte er zum Schluss aus dem nunmehrigen Ausbleiben der Zuckungen bei gleicher Reizung nicht auf eine Lähmung des Rückenmarks schliessen, da in dieser Zeit das Gift bei dem Herzschlage der angeblich „rigorously“ erfolgt, sicher die motorische Peripherie in den Beinen gelähmt haben musste, die ja durch keinerlei Maassnahmen vor der Vergiftung geschützt war.

Während L. Brunton angiebt, dass die Reflexfunction des Rückenmarks durch das Gift zerstört werde, dagegen die Fähigkeit, überkommene motorische Impulse nach der Peripherie fortzuleiten, zunächst noch erhalten bleibe, lehrt Aron eigentlich gerade das Gegentheil; er sah die Reflexaction noch  $3\frac{1}{2}$  Stunden „nach dem Tode“ erhalten; dagegen konnte er bei einem eben vergifteten Frosch durch Reizung des Rückenmarksquerschnitts in der Gegend der Medulla keine Contractionen in den Pfoten erzielen.

Mir ist es durch Auswahl von kräftigen, widerstandsfähigen Fröschen, die eine gute Herzaction besassen und eine langdauernde complete Anämie einer Extremität ohne eine Functionsbeeinträchtigung derselben vertragen konnten, und ferner durch eine besondere, sogleich zu erwähnende Versuchsanordnung bei Warmblütern gelungen, nachzuweisen, dass das Rückenmark durch das Cobragift ebenso wenig beeinträchtigt wird, wie das vasomotorische, Vagus- und „Krampf“-Centrum. Versuche, welche die Integrität der Centra bei vollständiger peripherischer Lähmung beweisen, sind aber glaubwürdiger, als solche, welche für eine gleichzeitige Lähmung der Centra sprechen.

#### Versuch 15 und 15a.

4. November 1889. Mittelgrosse Rana esculenta. Linker Oberarm ausser dem Nerven vor der Vergiftung unterbunden.

4 Uhr 10 Min. Injection von 1 mg Najagift in 0,2prozentiger Lösung in den Bauchlymphsack.

6 Uhr. Bringt man das Thier in Rückenlage, so kann es sich nicht mehr umdrehen; es erfolgen bei den Versuchen hierzu Bewegungen in allen Beinen.

6 Uhr 10 Min. Auf sensible Reize erfolgt prompte Reflexzuckung jedesmal nur in dem geschützten Arme. Die anderen Extremitäten zucken nur hin und wieder und dann nur minimal.

6 Uhr 20 Min. Zuckung der nicht geschützten Beine ist nicht mehr zu erzielen. Bei leiser Berührung zuckt dagegen schon der unterbundene Arm.

6 Uhr 25 Min. Ischiadicus freigelegt und mit allmählich stärker werdenden Strömen gereizt: totale Unerregbarkeit; dabei ausgiebige Bewegungen im linken Arm. Herzschlag ist kräftig, durch die Brustwand zu sehen. Das Thier wird hierauf auf feuchte Watte gebettet und am nächsten Tage weiter beobachtet.

5. November 10 Uhr 15 Min., 12 Uhr 30 Min., 5 Uhr dasselbe Resultat bei der Prüfung: auf leise tactile Reize erfolgen prompt Zuckungen im linken Arm. Ischiadicus unerregbar. Herzschlag noch durch die Brustwand sichtbar.

Um 7 Uhr war das Herz gelähmt.

11. November. *Rana esculenta*. Nach Unterbindung der rechten Iliaca mit 1 mg Najagift um 12 Uhr vergiftet.

2 Uhr 10 Min. Das Thier bewegt hin und wieder spontan das geschützte Bein, reagirt auf sensible Reize ausgiebig mit demselben; dagegen sind die anderen Beine bewegungslos. Ischiadicus sinister faradisch gereizt: schwache Zuckung, die bei Anwendung stärkerer Ströme nicht mehr in Tenanus übergeht.

2 Uhr 30 Min. Totale Unerregbarkeit des Ischiadicus, dabei lebhafte Abwehrbewegungen im geschützten Bein.

6 Uhr. Herzschlag durch die Brustwand sichtbar, kräftig und regelmässig. Reflexe im geschützten Bein bei Reizung aller anderen Beine prompt. Hin und wieder bewegt das Thier auch noch spontan dieses Bein. Zieht man das angezogene Bein aus, so wird es wieder prompt angezogen. Der Versuch musste hier abgebrochen werden. Am nächsten Morgen war das Thier todt. Das Herz in diastolischer Stellung.

Dass auch bei vergifteten Warmblütern das Rückenmark nicht leidet, ersieht man aus den Versuchen (No. 3, 13), in denen die Hinterbeine durch die ausreichende Compression der Schenkelgefässe vom Gifte lange Zeit verschont und so centralen Einflüssen zugänglich blieben.

Aus diesen Versuchen ersieht man zur Genüge, dass die motorische Peripherie gegen das Najagift jedenfalls viel empfindlicher ist, als die centralen Apparate. Beim Frosch hat die 20-fache lethale Dosis das Rückenmark noch nicht sichtbar geschädigt, beim Kaninchen gilt das von der mehr als doppelten lethalen Dosis. Ich glaube daher, dass durch das Najagift eine specifische, primäre Lähmung der nervösen Centra nicht hervorgebracht wird. Tritt sie irgendwo in die Erscheinung, dann ist sie wohl nur secundärer Natur, d. h. die Folge von schweren Circulationsstörungen. Namentlich gilt dies für die Einwirkung frischen Giftes, welches eventuell tödliche Blutungen und Thrombosen erzeugt, und vielleicht solche auch gelegentlich in dem Bereich der Nervencentra veranlassen könnte.

Dass die sensible Sphäre durch das Najagift nicht geschädigt wird, wird von den Autoren übereinstimmend angegeben, Bewiesen wird dies durch die Versuche, die das Erhaltensein der Reflexe bekunden.

Auch eine narkotische Wirkung des Najagiftes ist ausgeschlossen. Frösche, die eine geschützte Extremität hatten, rea-

girten mit prompten Reflexen auf leise tactile Reize oder bei Lageveränderungen (Versuche No. 15 u. 16).

Die Affection der vasomotorischen Sphäre scheint bei den meisten Schlangengiften eine grosse Rolle zu spielen. Hierfür sprechen einerseits die Beobachtungen an Menschen, die durch gewisse Schlangen (namentlich Klapperschlangen und Vipern) schwer vergiftet waren, bei denen ein verfallenes collabirtes Aussehen bei kaum fühlbarem Puls constatirt wurde, andererseits directe kymographische Messungen an Versuchstieren, bei denen der Blutdruck schon bei kleinen nicht tödtlichen Dosen deutlich, bei grösseren dagegen ausserordentlich tief absank (Feoktistow l. c.). Es ist allerdings noch fraglich, ob diese Erniedrigung des Blutdrucks als eine specifische Wirkung des Schlangengiftes auf die vasomotorischen Apparate und nicht vielmehr als Folgezustand anderer durch das Gift gesetzter Veränderungen aufzufassen ist, ein Punkt, auf den ich weiter unten zurückkomme.

Mittheilungen über die Wirkung des Najagiftes auf den Blutdruck liegen in nur höchst spärlicher Zahl vor und sind von Brunton und Fayerer veröffentlicht.

Meine Untersuchungen zeigen, dass das Najagift in mehr als doppelter lethaler Dosis die vasomotorische Sphäre gar nicht beeinträchtigt.

#### Versuch 16.

22. Dec. Grosses Kaninchen. Trachea mit der Canüle zur künstlichen Athmung, rechte V. jugularis mit Injectionscanüle armirt; rechte Carotis mit Kymographion verbunden. Blutdruck bei selbständiger Athmung vor der Vergiftung 86 mm. Puls 230 pro Min. 10 Uhr 20 Min. bis 10 Uhr 30 Min. erhält das Thier 4 mg Najagift in 0,2prozentiger Lösung allmählich in die Vena jugularis. Nach der letzten Injection 10 Uhr 31 Min. wird die Athmung insufficient, es erfolgt starke Verlangsamung des Pulses bis 120 pro Minute. Blutdrucksteigerung 90 mm, während der bald hierauf eintretenden Krämpfe 128 mm. Einleitung der künstlichen Athmung. Hierauf sinkt der Blutdruck auf 87 mm, Puls 215 p. M.

10 Uhr 50 Min. Aufhören der Krämpfe bei Aussetzen der Athmung. Lidreflex fehlt. Mit geringen Schwankungen hält sich der Blutdruck bei fortgesetzter künstlicher Athmung auf 90, 86, 88, 82, 78 mm bis 6 Uhr 30 Min.; hier wurde der Versuch abgebrochen. 8 Stunden nach der Phreniculähmung war der Blutdruck also blos um weniges niedriger als vor der Vergiftung (86 : 78). Kurz vor 6 Uhr 30 Min. erfolgte bei Aussetzen der

Athmung hochgradige Verlangsamung der Herzschläge, deren Zahl wieder bei Einleitung der Athmung normal wurde. Desgleichen erzielte man durch dieselbe Procedur regelmässige Steigerungen des Blutdruckes; so um 5 Uhr 35 Min. von 80 mm auf 96 mm, um 6 Uhr 10 Min. von 79 auf 91 mm.

Dieser Versuch lehrt ebenso wie die Versuche No. 11, 12 u. a., dass auch das Vaguszentrum noch functionsfähig, desgleichen die Vagusendigungen nicht gelähmt waren — ein bemerkenswerther Unterschied von der Curarelähmung.

#### Versuch 17.

18. October. Grosses Kaninchen in derselben Weise wie im vorigen Versuch hergerichtet. Blutdruck normal 88 mm. Injection von 5 mg Naja-gift in der üblichen Lösung in die Jugularis in einzelnen Absätzen von 2 Uhr 14 Min. bis 2 Uhr 45 Min., wo künstliche Athmung begonnen werden musste. In dieser Zeit schwankt der Blutdruck von 80 (Minimum) bis 126 (Maximum). (Unmittelbar nach den Injectionen, sobald dieselben rasch erfolgten, sank der Blutdruck um 14—24 mm für etwa 3—5 Secunden. In dieser Zeit waren die Herzsyntolen auf der kymographischen Curve aber nur minimal angedeutet, dieser Theil der Curve fast eine grade Linie; Herzschlag kaum fühlbar. Ich möchte daher dieses Sinken des Drucks nicht auf Nachlassen des vasoconstrictorischen Tonüs, sondern auf vorübergehende Herzschwäche beziehen, die durch die directe Einwirkung des Giftes auf das Herz bedingt war.)

2 Uhr 45 Min. Aufhören der Athmung; künstliche Respiration beginnt. Blutdruck 120 mm.

3 Uhr. Blutdruck 110 mm. Bei Aussetzen der Athmung für längere Zeit erfolgt hochgradige Verlangsamung des Herzschlages; zunächst Ansteigen, dann Absinken des Blutdrucks. Als letzteres schon lebensgefährlich wurde, begann wieder die künstliche Athmung. Der Herzschlag wurde wieder normal und der Blutdruck stieg auf etwa  $\frac{3}{4}$  Minuten bis auf 160 mm. Diese gute Reaction des vasomotorischen Centrums auf die vorangegangene beginnende Erstickung beweist hinlänglich, dass dasselbe durch das Gift noch nicht geschädigt war. Blutdruck blieb hierauf bis 3 Uhr 17 Min. auf durchschnittlich 120. (Versuch abgebrochen.)

Bei einem schwer vergifteten Hunde war Blutdruck und Puls über  $4\frac{1}{2}$  Stunden nach Phrenicuslähmung vollkommen normal (Blutdruck 150; Puls 160). Die Zahl der dyspnoisch werdenden Respirationen nahm beständig ab (18, 16, 10 pro Minute) bis zur Phrenicuslähmung. Vagus- und vasomotorisches Centrum war bis zum Ende des Versuchs durch Erstickung prompt zu erregen.

#### Einwirkung auf das Herz.

Im vorhergehenden Versuch No. 17 habe ich bereits der schnell vorübergehenden Herzschwäche gedacht, welche eintritt,

wenn das Gift in etwas grösserer Menge in das Herz gelangt. Die Einwirkung war hier aber nur so gross, um die Herzexcursionen geringer zu machen; es erfolgte offenbar schnell wieder eine Eliminirung des Giftes aus dem Herzen oder eine hochgradige Verdünnung desselben bis zu einem Grade, dass das Herz sich wieder erholen bzw. ungeschwächt weiter schlagen konnte. Injicirt man grössere Mengen intravenös, so bleibt das Herz sehr bald, bei Fröschen sofort in anscheinender Systole stehen. Den ächt diastolischen Stillstand konnte ich bei intravenöser Injection nur selten erzielen; dagegen fast stets durch subcutane Application des Giftes. Ich glaube daher, dass der „systolische“ Stillstand nicht sowohl durch die Annahme einer dauernden tetanischen Innervation, als vielmehr durch die einer directen Schädigung der Herzmusculatur zu erklären ist, die durch die schnell eintretende Todtentstarre (s. die Versuche in der Körpermusculatur) einen systolischen Stillstand vortäuscht. Dagegen ist wohl zweifellos der diastolische Stillstand, wie er bei Einwirkung kleiner Giftmengen bzw. geringer Giftconcentrationen auf das Herz zu Stande kommt, der Ausdruck einer Lähmung der motorischen Herzganglien, wobei eine Desorganisation der Muskelfasern fehlt.

Dass die hemmenden Vagusendigungen im Herzen nicht afficirt werden, habe ich bereits erwähnt.

#### Einwirkung auf das Blut.

Ueber die Beeinflussung des Blutes, speciell der Formelemente desselben in vergifteten Thieren, lauten die Angaben sehr widersprechend; Feoktistow sagt, dass das Blut selbst schwer vergifteter Thiere (Gifte des Crotalus durissus, Vipera berus, Vipera ammodytes, deren Wirkungen für identisch erklärt werden) keinerlei Veränderung zeigt; sondern dass das Blut nur dort eine vollständige Zerstörung erfahre, wo es der Einwirkung grösserer Giftmengen ausgesetzt ist. So besitze das an der Biss- oder Injectionsstelle ausgetretene Blut keine Blutkörperchen und keine Absorptionsstreifen mehr. Blutkörperchen aller Thierspecies erleiden durch das Gift eine verschieden schnell zu Stande kommende Auflösung, wenn Giftlösung ausserhalb des Körpers auf Blut einwirkt.

Weir Mitchell und Edward Reichert geben an, dass die Blutkörperchen schwer vergifteter Thiere ihre biconcave Form verloren haben, sphärisch geworden sind und mit einander zu unregelmässigen Massen verschmelzen. Die Untersuchungen von Kaufmann haben ergeben, dass die Blutkörperchen von Thieren die mit Viperngift vergiftet sind, eine sphärische Gestalt bekommen. Gage berichtet, dass bei subacutem Verlauf einer Vergiftung die Blutkörperchen zackig werden und nicht mehr die Geldrollenbildung zeigen. Von dem Gifte der *Naja tripudians* giebt Lauder Brunton und Fayerer an, dass das Blut der vergifteten Thiere in zahlreichen Fällen gar keine Veränderung zeige. In zwei Fällen sah er eine Einkerbung und keine Tendenz zur Rollenbildung.

Was meine eigenen Beobachtungen betrifft, so erschien mir nur das Blut subcutan vergifteter Frösche stets normal. Säugetierblut war stets verändert, sei es, dass man das Gift subcutan injicirt hatte oder eine Giftlösung dem Blute zusetzte. In beiden Fällen war die Tendenz zur Rollenbildung vollkommen verschwunden. Die Blutkörperchen waren nur zum geringeren Theil normal. Die meisten hatten ihre biconcave Gestalt mit einer biconvexen vertauscht. Diese Veränderung trat augenblicklich ein, wenn man einer normalen Blutprobe unter dem Mikroskop ein Tröpfchen Giftlösung (in 0,6 procentige ClNa) zusetzte. Eine vollständige Auflösung der Säugetierblutkörperchen durch Zusatz von Najagift kam erst nach mehreren Stunden zu Stande.

Setzte man dagegen zu einer normalen Froschblutprobe etwas Gift zu, so blassten fast augenblicklich die Körperchen ab; das Stroma wurde vollkommen unsichtbar bezw. aufgelöst. Der Kern blieb noch einige Zeit erhalten. Das aufgelöste Blut besass zunächst noch die Oxyhämoglobinstreifen, doch verschwanden dieselben nach einiger Zeit, während die Lösung noch ihre rothe, klare Farbe beibehielt (die zum Zusatz verwendete Giftlösung reagirte vollkommen neutral).

Dass durch das Schlangengift eine Beeinträchtigung bezw. Untergang von rothen Blutkörperchen erzielt werde, konnte ich auch noch durch andere Methoden feststellen. In der Galle des Kaninchens besitzen wir, wie dies im diesseitigen Institut festgestellt wurde, einen sehr feinen Indicator für Erythrocytengifte,

insofern auch bei nur geringer Schädigung derselben Hämoglobin in die Galle übertritt. Ich konnte in der Galle, die unmittelbar nach dem Tode des Thieres entnommen war, bei den mit Najagift vergifteten Thieren stets die Oxyhämoglobinstreifen nachweisen. Das Blut der vergifteten Thiere war auch gegen gewisse Reagentien weniger widerstandsfähig, als normales. Demselben Thiere wurde vor der Vergiftung und auf der Höhe der Vergiftung Blut entnommen. Dasselbe wurde defibrinirt und mit dem 10fachen Volumen isotonischer NaCl-Lösung versetzt. Nach 24 Stunden ungefähr hatten sich die Blutkörperchen in der (in der Kälte stehenden Lösung) zu Boden gesenkt. Die über ihnen befindliche Flüssigkeit war bei dem normalen Blut nur sehr wenig, bei dem des bereits vergifteten Thieres dagegen viel stärker hämoglobinhaltig. Die Frage der Schädigung der rothen Blutkörperchen durch Najagift konnte ich endlich durch den Nachweis von intravitalen Blutgerinnungen bejahend beantworten.

Alle Substanzen, welche auf die Formelemente des Blutes zerstörend wirken, rufen intravitale Thrombosen hervor. Eine Methode, um letztere exact nachzuweisen, stammt von Filehne<sup>1)</sup> und beruht darin, dass die vergifteten Thiere von einer Vene aus mit einem unschädlichen Farbstoff (ich benutzte nur Indigo-carminlösung) gefärbt werden. Alle Bezirke, die von der Blutzufuhr durch Thrombosirung u. s. w. ausgeschaltet sind, bleiben dann ungefärbt und bilden zusammen mit den dicht daneben befindlichen gefärbten Partien eine sehr in die Augen fallende Marmorirung. Die Thatsache, dass der Blutdruck bei meinen selbst schwer vergifteten Thieren fast gar keine Erniedrigung erfuhr, legte allerdings schon die Vermuthung nahe, dass Thrombosirungen nur in geringerer Zahl und Ausdehnung vorhanden sein würden. Die Färbeversuche zeigten nun auch, dass die Thrombosen nur auf das Lungengebiet beschränkt waren. Hier waren dieselben aber in jedem Falle, wenn auch oft nur in geringer Ausdehnung, vorhanden. Die verletzten Partien hatten die Grösse von Erbsen oder kleinen Bohnen, in mehreren Fällen blieben aber auch Partien von Pfennigstückgrösse ungefärbt. Ihre

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 117. 1889. O. Silbermann, Ueber das Auftreten multipler intravitaler Blutgerinnungen nach acuter Infoxication durch chlorsaure Salze, Arsen, Phosphor und einige andere Blutgifte.

Gesammtausdehnung betrug höchstens den 5. Theil der Lungenoberfläche. Auf dem Durchschnitt zeigten die ungefärbten Partien die keilförmige Infarctform. Neben den Infarcten waren in jedem Falle viele kleine, oft nur stecknadelkopfgroße Blutungen auf der Lungenoberfläche zu sehen. Nach dieser Richtung scheint das frische Schlangengift viel intensiver zu wirken. Von den Autoren wird angegeben, dass bei Anwendung frischen Giftes in fast allen Organen, besonders in der Lunge, zahlreiche Blutungen und Infarctirungen nachgewiesen werden konnten. In diesen Fällen konnte auch bei Lebzeiten die schon erwähnte ausserordentlich tiefe Blutdrucksenkung constatirt werden, die Feoktistow durch die Annahme einer Lähmung der Splanchnicusendigungen erklärt. Feoktistow erzielte nehmlich in Fällen, in denen der Blutdruck bereits stark abgesunken war, weder durch blutdrucksteigernde Agentien, noch durch directe Reizung des Splanchnicus eine Erhöhung des Blutdrucks. Daraus schliesst er, dass die Peripherie des Splanchnicus durch das Gift gelähmt sei. Ganz ähnlich liegen nun die Verhältnisse bei einer vorgeschrittenen subacuten Arsenvergiftung. Auch hier ist der Blutdruck stark abgesunken, die Gefässer des Unterleibs sind strotzend mit Blut gefüllt. Reizt man hier den Splanchnicus faradisch, so tritt auch keine Blutdrucksteigerung ein, und die Gefässer der Unterleibsorgane werden bei der Reizung nicht enger. Gleichwohl ist man nicht berechtigt, hier eine Paralyse der Splanchnicusendigungen anzunehmen, da zu dieser Zeit andere vasomotorische Nerven, z. B. diejenigen des Ohrlöffels des Kaninchens noch gut reagiren, sondern der Grund der nicht zu hebenden Blutdrucksenkung und der Erfolglosigkeit der Splanchnicusreizung beruht, wie Filehne-Silbermann gezeigt haben, in den massenhaften Verlegungen der Gefässer im Lungengebiete einerseits, und im Pfortadergebiet andererseits. Durch die ersteren wird der Entleerung des rechten Ventrikels ein grosses Hinderniss entgegen gesetzt, was wiederum eine grosse Stauungstromaufwärts und andererseits eine grosse Anämie und Blutdrucksenkung stromabwärts hervorruft. Die vom Splanchnicus versorgten Gefässer können das Blut, das sie beherbergen, nicht mehr fortschaffen, da das Blut für die Fortbewegung stromabwärts grosse Hindernisse vorfindet. Da, wie bereits erwähnt, die zahlreichen Throm-

bosirungen nach Schlangenbiss von Feoktistow festgestellt sind, so ist vermutlich auch hier der Grund für die tiefe Senkung des Blutdruckes und die Erfolglosigkeit der Splanchnicusreizung in eben denselben Ursachen zu suchen, wie bei der Arsenvergiftung. Leider stand mir kein frisches Schlangengift zur Verfügung, um diese Muthmaassung auf ihre Richtigkeit des Genaueren zu prüfen.

Dass das Schlangengift zweifellos auf das Blut schädigend wirkte, hat auch Heidenschild<sup>1)</sup> durch den Nachweis der veränderten Gerinnungstendenz des Blutes festgestellt. Er fand, dass nach intravenösen Giftinjectionen nach anfänglicher kurzer Erhöhung der Tendenz zur Gerinnung eine Erniedrigung derselben folgt. Er hebt aber hervor, dass letztere nicht als ausreichende Todesursache betrachtet werden könne. Dagegen glaubt er, dass eine excessive Steigerung der ersten Periode wohl massenhafte Thrombosirungen hervorrufen und dadurch den Tod bedingen könne. So wären die Versuche von Fontana und Shortt zu erklären, bei welchen nach Injection grosser und concentrirter Giftmengen in das Blut fast augenblicklicher Tod und massenhafte Gerinnungen des Blutes in allen grossen Gefässen nachgewiesen wurden.

An der Applicationsstelle meiner Giftlösungen konnte ich niemals entzündliche Erscheinungen nachweisen. Dieses Resultat stimmt mit den Angaben der Autoren wohl überein, dass getrocknetes Schlangengift keine Localwirkung besitzt, andererseits keine so intensiven Hämorrhagien in den inneren Organen hervorruft.

#### Ausscheidung.

Nach der Angabe L. Brunton's gelang es Mr. Richards in Balasore mit dem Urin eines vergifteten Hundes eine Taube zu vergiften, welche 22 Stunden nach der subcutan applicirten Dosis starb; desgleichen eine Taube in 2 Stunden zu tödten durch Injection des grünlichen Speichels eines vergifteten Hundes.

L. Brunton selbst konnte die Giftigkeit des Speichels solcher Thiere nicht constatiren. Nach einer Angabe von M. Shircore aus Calcutta (L. Brunton, l. c., Proceedings 74), wonach der

<sup>1)</sup> W. Heidenschild, Untersuchungen über die Wirkung des Giftes der Brillen- und der Klapperschlange. Inaug.-Dissert. Dorpat 1886.

Säugling einer von einer Schlange gebissenen Mutter 2 Stunden nach dem letzten Genusse der Milch starb, scheint das Gift auch durch die Brustdrüsen ausgeschieden zu werden. L. Brunton hält es für wahrscheinlich, dass sich auch die Magenschleimhaut an der Excretion betheilige, weshalb er auch Magenausspülungen als therapeutisch verwerthbare Maassnahme empfiehlt. Auch Fontana giebt an, dass Hunde, die nach der Vergiftung mit Viperngift viel erbrachen, eher genasen als solche, bei denen letzteres nicht der Fall war.

Mir ist es nur gelungen die Ausscheidung des Giftes durch die Nieren festzustellen. Ich injicirte von dem Urin eines vergifteten, mehrere Stunden künstlich ventillirten Hundes 1 ccm einem Frosch subcutan. Vorher hatte ich mich von der vollständigen Unschädlichkeit des Urins normaler Thiere für Frösche überzeugt. Dieser Frosch erkrankte und war 24 Stunden nach der Injection vollständig gelähmt; sein Ischiadicus unerregbar. Der Zustand des Thieres blieb 4 Tage derselbe, während welcher Zeit das Herz kräftig schlug. Hierauf begann die Erholung von der Vergiftung, die aber fast 14 Tage in Anspruch nahm, bis das Thier sich wie ein normales benahm.

---