

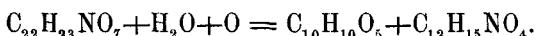
XII.

Hydrastin- und Narkotinderivate.

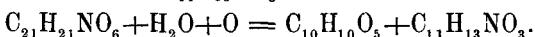
(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.)

Von Dr. Edmund Falk in Berlin.

Wie neuere Untersuchungen, welche von M. Freund und seinen Mitarbeitern ausgeführt wurden, dargethan haben, stehen das aus dem Opium gewonnene Alkaloid Narkotin und das in der Wurzel von *Hydrastis canadensis* enthaltene Hydrastin in naher verwandschaftlicher Beziehung zu einander. Wöhler, welcher zuerst das Narkotin einer näheren chemischen Untersuchung unterzog, fand bereits, dass sich diese Substanz, für welche er die Formel $C_{22}H_{23}NO_7$, ermittelte, unter dem Einfluss von oxydirenden Agentien in eine Säure, die Opiansäure $C_{10}H_{10}O_5$ und in eine Base, das Cotarnin $C_{12}H_{15}NO_4$ spaltet.



Eine analoge Zersetzung erleidet, wie M. Freund und W. Will dargethan haben, das Hydrastin. Auch dieses liefert bei der Oxydation Opiansäure und einen basischen Körper, für welchen die Entdecker den Namen Hydrastinin einführten und die Zusammensetzung $C_{11}H_{13}NO_3$ ermittelten.

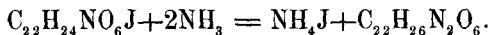


Das Narkotin unterscheidet sich demnach von dem Hydrastin, und ferner das Cotarnin von dem Hydrastinin nur durch den Mehrgehalt von CH_2O , d. h. es ist das Narkotin als ein Hydrastin, und das Cotarnin als ein Hydrastinin aufzufassen, bei denen ein Wasserstoffatom durch die Methoxylgruppe „ OCH_3 “ ersetzt ist.

Da diese chemisch nahe verwandten Körper, das Hydrastin und das Narkotin, und die aus diesen dargestellten Oxydationsprodukte, das Hydrastinin und Cotarnin schon untersucht und

wie ich am Schluss zeigen werde, pharmakologisch und chemisch dieselben nahen Beziehungen zu einander haben und ähnliche Wirkungen auf den thierischen Organismus ausüben, so musste es von Interesse sein, weitere gleichartig zusammengesetzte Derivate zu prüfen. Durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. Freund, welchem ich für sein Interesse danke, erhielt ich zwei Basen, welche aus dem Hydrastin bezw. dem Narkotin entstehen, das Methylhydrastamid und das Methylhydrastimid bezw. Methylnarkotamid und Methylnarkotimid, welche ich zum Theil in gemeinschaftlicher Arbeit, stets aber unterstützt durch den Rath des Herrn Professor Dr. Langgaard pharmakologisch prüfte. Es ist für mich eine besonders angenehme Pflicht Herrn Prof. Langgaard auch an dieser Stelle meinen Dank auszusprechen.

Methylhydrastamid entsteht nach den Angaben von Freund und Heim dadurch, dass man Hydrastinmethyljodid in Alkohol löst, einen sehr grossen Ueberschuss stärksten, wässrigen Ammoniaks hinzufügt und alsdann einige Zeit unter Rückfluss kocht.



Es stellt einen in weissen Blättchen krystallisirenden Körper dar, welcher den Schmelzpunkt 180° hat, es ist in Wasser fast unlöslich, sehr schwer löslich in Aether, Schwefelkohlenstoff und Benzol, leichter in Chloroform. Der Körper hat stark basische Eigenschaften. Um zu den Salzen dieser Basis zu gelangen, bedarf es jedoch grosser Vorsicht, es bewirken nehmlich schon verdünnte Säuren bei gelindem Erwärmen die Bildung von Salzen einer neuen Base, die aus der oben beschriebenen durch Abspaltung eines Moleküls Wasser entsteht, den Schmelzpunkt 192° hat, feine hellgelbe Nadeln bildet, und welche von Freund und Heim als Methylhydrastimid bezeichnet wurde. Das Methylhydrastimid ist in Wasser nicht, in Alkohol schwer löslich. Mit einem Aequivalent der Säuren bildet es schwach gefärbte, zum Theil schwer lösliche Salze.

Auf analoge Weise entsteht aus dem Narkotinmethyljodid ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_7\text{J}$) ein bei 176° — 178° schmelzendes, in weissen Blättchen krystallisirendes Methylnarkotamid ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$), aus welchem gleichfalls beim Uebergießen mit verdünnter Salz-

oder Schwefelsäure, schwach gelb gefärbte Salze auskristallisiren. Es sind Salze des bei 153° — 154° schmelzenden, in hellgelben Nadeln krystallisirenden Methylnarkotimid. Dieses selbst ist in Wasser nicht löslich, sein schwefelsaures Salz ist schwer, hingegen sein weinsaures Salz in Wasser leichter löslich.

Methylhydrastamid.

Da wir gesehen haben, dass bei Uebergiessen mit stärkeren Säuren sich sofort, bei verdünnten Säuren bei gelindem Erwärmen aus dem Methylhydrastamid Salze des Imids bilden, die physiologische Wirkung des in H_2O fast unlöslichen Methylhydrastamid sich aber schwer prüfen liess, so lösten wir Methylhydrastamid in verdünnter Essigsäure in der Kälte auf, erhielten eine farblose, neutrale Lösung von essigsaurem Methylhydrastamid, welche wir stets bei unseren Untersuchungen frisch bereiteten, da bei längerem Stehen sich die Lösung gelbgrün färbte, als Zeichen, dass alsdann eine theilweise Umwandlung in das Imid stattfand. Als Resultat unserer Untersuchungen konnten wir Folgendes feststellen.

Bei Kaltblütern erzeugt Methylhydrastamid eine schnell fortschreitende Lähmung, welche in kurzer Zeit das Thier bewegungs- und reactionslos macht; und zwar ist die Lähmung bei Fröschen nach einer Dosis von 0,015 in 12 Minuten, nach 0,03 in 10 Minuten, nach 0,05 in 5 Minuten eine vollständige. Bis zu dieser Zeit zeigt sich auf die Sensibilität und auf die Reflexe kein Einfluss; in einem Stadium, in welchem der Frosch ohne Glocke ruhig dasitzt, reagirt er deutlich auf jede Reizung, nur sind die Bewegungen weniger kräftig und schleppend. Die Lähmung ist eine rein peripherische und kommt zustande durch Beinflussung der motorischen Nervenendigungen; daher sind die Nerven der gelähmten Extremitäten weder mechanisch noch elektrisch erregbar, während die Musculatur ihre elektrische Erregbarkeit bewahrt hat. So sahen wir, dass bei einem Frosche, bei welchem nach subcutaner Injection von 0,03 Methylhydrastamid in Essigsäurelösung, nach 10 Minuten die Lähmung eine vollständige war, die Nervi ischiadici durch den elektrischen Strom selbst bei 0 mm Rollenabstand nicht erregt werden konnten, während bei

Reizung des Sartorius bei 160 mm Rollenabstand eine Zuckung eintrat.

Auf das Herz zeigt Methylhydrastamid bis zu der Zeit, in welcher die Lähmung vollständig ist, keine wesentliche Einwirkung. Nachdem die Pulsfrequenz nach der Injection um 2—8 Schläge gestiegen war, sinkt sie, um zur Zeit des Eintrittes der Lähmung die normale Zahl zu erreichen. Bei längerer Einwirkung hingegen übt Methylhydrastamid einen lähmenden Einfluss auf das Herz aus; die Pulsfrequenz sinkt; selten ist jedoch die Abnahme der Zahl der Herzcontraktionen eine wesentliche, nie kommt es wie bei dem Hydrastin zu einem Stillstande des Herzens. Gewöhnlich ist $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ Stunden nach der Injection, also zu einer Zeit, in welcher der Frosch schon lange vollständig gelähmt ist, die Pulsfrequenz nur um $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ gesunken.

Local übt Methylhydrastamid weder eine anästhesirende noch eine reizende Wirkung aus. — Auch bei Warmblütern lähmt es die motorischen Nervenendigungen; daher sehen wir, dass die Bewegungen nach Dosen von 0,3 pro Kilogramm, eigenthümlich schwerfällig und tappend werden, um aber eine vollständige Lähmung zu erzeugen, sind 0,4—0,5 g Methylhydrastamid nöthig. Die ersten Lähmungerscheinungen treten 20—30 Minuten nach der Injection ein, ihren Höhepunkt erreicht die Lähmung nach 1—1½ Stunden. Dass diese Lähmung in der That durch Einwirkung auf die peripherischen Nerven zu Stande kommt, beweist ein Versuch, in welchem sofort nach dem eingetretenen Tode der rechte Brachialis, selbst bei 0 mm Rollenabstand keine Zuckungen zeigte, während die Musculatur bei 220 mm erregbar war. Der linke Brachialis konnte Anfangs durch einen Strom von 130 mm Rollenabstand erregt werden, die Erregbarkeit schwand jedoch sehr schnell, schon 3 Minuten nach dem Tode war er durch stärkste Ströme nicht reizbar, während die Musculatur noch längere Zeit durch einen Strom bei einem Rollenabstand von 130 mm in Contractionen versetzt wurde. Mit Beginn der Lähmung ist eine deutliche Erweiterung der sichtbaren Gefässe eingetreten. Die Temperatur sinkt entsprechend der Lähmung um $1\frac{1}{2}^{\circ}$. Im weiter vorgeschrittenen Stadium wird alsdann die Athmung

krampfhaft und dyspnoisch, und während das Herz noch regelmässig fortschlägt, tritt Athmungsstillstand ein, welcher die Ursache des Todes ist. Der Athmungsstillstand kommt zu Stande durch Lähmung der, die Respirationsmusculatur versorgenden motorischen Nerven.

Methylhydrastimid.

Bei Fröschen lassen sich bei Methylhydrastimid, welches wir als salzsaures und schwefelsaures Salz prüften, zwei Stadien unterscheiden. Im ersten Stadium findet sich eine Beeinflussung der Motilität; die Extremitäten werden schleppend angezogen; bisweilen beobachtet man eine eigenthümliche Gangart des Frosches, derselbe springt nicht fort, sondern er bewegt sich von der Stelle, indem er ein Bein vor das andere setzt. Allmähhlich werden die Bewegungen immer träger, man kann das Bein vorsichtig ausstrecken, ohne, dass er es anzieht, und schliesslich liegt der Frosch in jeder Stellung, welche man ihm giebt, regungslos da. Trotzdem ist aber die Lähmung keine vollständige, denn bei stärkerem Kneifen zieht er die gereizte Extremität an. Dieses Stadium geht bei Injectionen von 0,03—0,08 Methylhydrastimid ungefähr eine Stunde nach der Injection in ein Stadium der erhöhten Reflexerregbarkeit über. Reizen wir in demselben die Extremität nur leicht, so wird sie krampfhaft ausgestreckt, später stellt sich bei jeder Reizung krampfhaftes Zucken des ganzen Körpers ein, bei stärkerer Reizung entsteht ein ausgesprochener Opisthotonus. Bei einigen Versuchen beobachteten wir auch spontan eintretende krampfhaften Bewegungen. In der Zeit zwischen den einzelnen krampfhaften Streckungen besteht scheinbare Lähmung. Wird die Injection in eine Extremität gemacht, so entsteht Muskelstarre derselben; die betreffende Extremität wird frühzeitig vollständig bewegungslos und wird auch im zweiten Stadium bei Reizung nicht ausgestreckt. Methylhydrastimid übt also eine locale Einwirkung auf die Musculatur aus.

Auf das Herz wirkt Methylhydrastimid schon frühzeitig ein, die Frequenz der Herzcontraktionen wird stark herabgesetzt; bisweilen kommt es gegen Ende des ersten Stadiums zum Herzstillstand in schwacher Diastole.

Hierbei zeigen sich regelmässig folgende Veränderungen der Herzthäufigkeit. Zuerst wird die Herzaction deutlich schwieriger, der Ventrikel zieht sich während der Systole nicht auf einmal zusammen, sondern die Contraction beginnt in den oberen Abschnitten und setzt sich nach unten fort, so dass die Zusammenziehung eine schlauchförmige, von oben nach unten fortschreitende ist. Die Diastole ist Anfangs gleichmässig und hält lange Zeit an; ist aber die Zahl der Herzcontractionen auf $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ der normalen gesunken, so wird auch die Diastole vorübergehend unregelmässig; die Erschlaffung setzt sich wellenförmig von der Basis des Ventrikels nach der Spitze zu, fort. Sinkt die Zahl der Herzcontractionen auf 4—6 herab, so sehen wir regelmässig, dass während einer Ventrikelcontraction sich die Vorhöfe zweimal zusammenziehen.

Durch Atropin wird die Zahl der Herzcontractionen nicht vermehrt, und der Stillstand des durch Methylhydrastimid gelähmten Herzens nicht aufgehoben. Methylhydrastimid wirkt also lähmend auf das Herz ein.

Wie bei Kaltblütern müssen wir auch bei Warmblütern bei der Methylhydrastimidwirkung ein Lähmungs- und ein Krampfstadium unterscheiden. Während ersteres bei Dosen bis zu 0,2 pro Kilogramm Kaninchen sich allmählich entwickelt, und längere Zeit, bis gegen $1\frac{1}{2}$ Stunden anhält, tritt bei grösseren Dosen (0,3 pro Kilogramm) frühzeitig das Krampfstadium ein, so dass die ersten Krämpfe schon zu einer Zeit auftreten können, in welcher die Lähmung noch nicht vollständig ist. Im Lähmungsstadium beginnen zuerst die hinteren Extremitäten auszugleiten, alsdann ergreift die Lähmung aber bald auch den Vorderkörper, der gewöhnlich vollständig gelähmt ist, zu einer Zeit, in welcher mit den hinteren Extremitäten noch schwache Bewegungen ausgeführt werden können. Die sichtbaren Gefässe sind in diesem Stadium stark erweitert; die Sensibilität ist vollständig unbeeinflusst. Erst wenn die Lähmung vollkommen ist, macht sich eine deutliche Reflexsteigerung bemerkbar, welche nach kurzer Zeit an Intensität zunimmt. Bald kommt es bei jedem Reize zu ausgesprochenen Krämpfen klonischen Charakters, welche häufig auch spontan eintreten; dieselben beginnen mit krampfhaften Bewegungen der Ohren und der Kaumusculatur; die sich häufig wie-

derholenden Krämpfe nehmen alsbald einen tonisch-klonischen Charakter an, und bisweilen treten vor dem Exitus deutliche tetanische Krämpfe mit Opisthotonus ein. Während derselben ist die Atmung dyspnoisch, die Dyspnoe nimmt an Stärke zu, schliesslich kommt es zum Athmungsstillstand, zum Erlöschen der Reflexe und zum Exitus.

Einwirkung von Methylhydrastamid und von Methylhydrastimid auf das Gefässsystem.

Sowohl bei der Amid-, wie bei der Imidverbindung war es uns aufgefallen, dass die sichtbaren Gefässe eine deutliche, sehr starke Erweiterung zeigten. Angestellte Blutdruckversuche ergaben in der That, dass beide Verbindungen in gleicher Weise eine sehr energische Einwirkung auf das Gefässsystem ausüben, dass sie eine Erschlaffung der Gefässe herbeiführen, welche ihrerseits eine bedeutende Blutdrucksenkung zur Folge hat. Die einzelne Pulswelle, welche vor der Injection eine deutliche Elasticitätselevation und eine kleine, an der Spitze befindliche Rückstosselevation aufwies, zeigt nach der Einführung des Mittels keine Elasticitätsschwankungen, die Rückstosselevation hat an Grösse zugenommen und befindet sich nahe der Basis. Die einzelne Pulswelle ist dabei wesentlich grösser geworden, bisweilen ist, selbst bei nicht tödtlichen Dosen, die Erschlaffung so stark, dass die Curven spitz und nadelförmig werden, deutlich den durch Chloralhydrat erzeugten Pulswellen gleichen. Der diastolische Blutdruck sinkt tief; bei einem Kaninchen, welches die Intoxication überstand, von 65 bis auf 18 mm. Die Gefässerweiterung und das Sinken des Blutdruckes sind andauernd gleichmässig stark und wechseln nicht, wie wir es bei dem Hydrastin zu beobachten Gelegenheit hatten, mit Contractionszuständen der Gefässe. Die Pulsfrequenz wird nicht wesentlich beeinflusst, nur bei tödtlichen Dosen tritt im letzten Stadium eine fortschreitende Abnahme der Frequenz ein.

Im Folgenden geben wir eine Uebersicht über mit Methylhydrastamid und mit Methylhydrastimid angestellte Blutdruckversuche, aus welchen die oben angeführten Thatsachen ersichtlich sind.

Methylhydrastamid.

Ver- such	Vor der Injection	Minuten nach der Injection										Gewicht des Kaninchens	Dosis	Bemerkungen		
		2	3	5	6	8	9	10	20	30	40	50				
a) Blutdruck																
I.	82—100	—	56	—	54	—	—	—	—	—	—	—	1350	0,4		
II.	70—90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1950	0,25+0,18+0,2+0,3	+ nach 13 Min.	
b) Höhe der einzelnen Blutwelle																
I.	18	—	16	—	16	—	—	—	30	—	—	—	—			
II.	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
c) Pulsfrequenz																
I.	280	—	264	—	242	—	—	—	204	—	—	—	—			
II.	222	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
Methylhydrastimid.																
a) Blutdruck																
I.	90—115	—	96	—	95	—	38	—	42	—	16	—	—	1250	0,25	
II.	65—90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	160	—	—	2170	0,4	
III.	90—115	—	—	—	—	—	—	—	—	—	105	—	—	1300	0,14+0,12+0,15	+ nach 11 Min.
b) Höhe der einzelnen Blutwelle																
I.	25	—	20	15	28	38	28	10	—	—	38	—	—	—		
II.	25	—	—	—	—	—	—	—	40	40	—	52	—	—		
III.	25	—	—	—	—	—	—	—	—	30	25	—	25	—		
c) Pulsfrequenz																
I.	216	—	240	204	156	144	132	96	—	—	72	70	60	—		
II.	228	—	—	—	—	—	—	—	288	288	—	300	228	288	300	
III.	270	—	—	—	—	—	—	—	—	270	252	—	240	238	226	216

Ueber die Wirkung der untersuchten Hydrastinderivate können wir folgende Sätze aufstellen.

I. Methylhydrastamid

- 1) erzeugt bei Kalt- und Warmblütern Lähmung rein peripherischer Natur.
- 2) Auf die Herzaction ist es in kleinen Dosen ohne Einwirkung, in grösseren Dosen wirkt es nach längerer Zeit lähmend auf das Herz ein.
- 3) Bewirkt es andauernde und starke Erschlaffung der Gefässe und in Folge dessen tiefes und anhaltendes Sinken des Blutdruckes.
- 4) Der Exitus erfolgt durch Athmungsstillstand.

II. Methylhydrastimid.

- 1) Bei Kalt- und bei Warmblütern tritt zuerst ein Stadium der Lähmung ein, die Lähmung ist jedoch häufig keine vollständige.
- 2) Erzeugt es ein Krampfstadium, das mit Steigerung der Reflexe beginnt.
- 3) Zeigt es locale Einwirkung auf die Musculatur (Muskelstarre).
- 4) Schon bei kleinen Dosen findet sich frühzeitig eine lähmende Einwirkung auf das Herz.
- 5) Bewirkt es andauernde und starke Erschlaffung der Gefässe und in Folge davon tiefes und anhaltendes Sinken des Blutdruckes.
- 6) Der Tod erfolgt durch Athmungsstillstand.

Methylnarkotamid.

Das dem Methylhydrastamid entsprechende, aus dem Narkotin dargestellte Methylnarkotamid prüften wir sowohl in essigsaurer Lösung, als auch in Form eines löslichen Chlorhydrats, dessen Darstellung Freund und Heim durch Zusammenbringen molekularer Mengen von Methylnarkotamid und Hydroxylaminchlorhydrat gelang. Es bildet drusenförmig gruppierte Nadeln, enthält Krystallwasser und schmilzt bei 116—118°. Auf Kaltblüter wirkt das Methylnarkotamid ähnlich wie das Methyl-

hydrastamid. Wie dieses erzeugt es Lähmung, dieselbe sahen wir bei Anwendung der essigsauren Lösung sich nur langsam ausbilden und selten vollständig werden; während sie bei Anwendung des salzsauren Salzes schnell zur vollständigen Bewegungslosigkeit führt. Die Lähmung ist eine rein peripherische. Unterbanden wir nehmlich einem Frosche die rechte A. iliaca, injicirten alsdann unter die Rückenhaut 0,05 Methylnarkotamid hydrochloricum, so wurde nach 15 Minuten das rechte Bein spontan kräftig angezogen, bei Reizung des linken Beines wurden Abwehrbewegungen mit der rechten Extremität ausgeführt, während die linke Extremität, ebenso wie der ganze übrige Körper vollständig gelähmt war; dasselbe Verhalten bestand noch $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injection.

Während aber bei dem Methylhydrastamid keine Beeinflussung des Grosshirns erkennbar war, geht mit der Lähmung, welche durch Methylnarkotamid erzeugt wird, eine deutliche Benommenheit, ein narkotisches Stadium einher. Das Thier erträgt zu einer Zeit, in welcher die Lähmung noch nicht ausgesprochen ist, jede Lage, in welche man es vorsichtig bringt. Haut-, Nasen-, sowie die Cornealreflexe sind herabgesetzt, um frühzeitig vollständig zu erlöschen, während zu derselben Zeit, bei Kneifen der Musculatur, die Extremitäten noch kräftig bewegt werden.

Auf das Herz zeigen das Methylnarkotamid und das Methylhydrastamid ebenfalls ähnliche Einwirkung; bis zum Eintritt der peripherischen Lähmung findet nur eine mässige Verlangsamung der sonst regelmässigen Herzaction statt. Im 2. Stadium hingegen wird das Herz gelähmt, und zwar ist die Art der Herzthätigkeit alsdann folgende: Das Ventrikel füllt sich durch einfaches Einströmen von Blut aus dem Vorhofe, ohne dass der letztere sich contrahirt, erst nach einer Pause erfolgt eine Zusammenziehung des Vorhofes, hiermit eine stärkere Füllung des Ventrikels und dann eine schlauchförmig von oben nach unten vorschreitende Ventrikelcontraction. Später kommen auf eine wellenförmige Ventrikelcontraction je zwei Contractionen der Vorhöfe.

Bei Warmblütern, bei Kaninchen und Hunden, erzeugt Methylnarkotamid ein narkotisches Stadium. Die Thiere machen

15 Minuten nach der Injection einen benommenen, schlaftrigen Eindruck; der Gang wird tappend, nachdem das Thier sich nur wenige Schritte vorwärts bewegt hat, legt es sich ruhig hin, schreckt man es aber gewaltsam auf, so springt es mit kräftigem Sprunge fort. Später gesellt sich zu dieser Beeinflussung des Grosshirns eine lähmende Einwirkung auf die Motilität, und zwar bei Kaninchen etwa $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Injection von 0,3 pro Kilogramm. Ergreift die Lähmung auch die Athmungsmusculatur, so kommt es zur Dyspnoe, und unter dyspnoischen Krämpfen zum Exitus.

Als erstes Symptom der Vergiftung tritt bei Hunden, und zwar schon 5 Minuten nach einer Injection von 0,02 bei einem Hunde von 6500 g, starke Speichelsecretion ein, der entleerte Speichel ist gewöhnlich dünnflüssig und enthält wenig geformte Elemente. Bei grösseren Dosen, namentlich, wenn der Hund kurz vorher Nahrung zu sich genommen hat, kommt es unter Zittern zu Erbrechen. Dosen von 0,2 ertrug ein Hund von 2500 g, die Benommenheit, welche nach diesen Dosen eintrat, war eine ziemlich starke, zu einem tiefen Schlafe hingegen kommt es nicht. Oertlich übt Methylnarkotamid keine anästhesirende und keine reizende Wirkung aus. Die Absonderung des Tracheal-secrets ist nicht vermehrt.

Methylnarkotimid.

Von den Salzen des Methylnarkotimids ist das salzaure Salz in kaltem Wasser schwer, in heissem Wasser leicht löslich, fällt aber beim Erkalten bald wieder aus, etwas leichter löslich ist das schwefelsaure Salz. Das essigsame Salz ist löslich, bildet aber einen hygroskopischen Syrup. Für die pharmakologische Untersuchung eignete sich am besten das weinsaure Salz, welches in warmem Wasser leicht löslich, nach dem Erkalten sich längere Zeit unverändert erhält. Dieses bewirkt bei Kaltblütern zuerst ein narkotisches Stadium, in dem der Frosch, obwohl keine Beeinflussung der Motilität erkennbar ist, ohne Glocke ruhig in jeder Lage verharrt, in welche man ihn bringt.

Im zweiten Stadium tritt die lähmende Einwirkung des Methylnarkotimids deutlich hervor, nie aber kommt es, wie bei

dem Amid, zu einer vollständigen Bewegungslosigkeit, die Bewegungen sind nur schleppend, weniger kräftig.

Im dritten Stadium, dem Reizstadium, welches gewöhnlich nur nach grossen Dosen (0,05) deutlich in die Erscheinung tritt, kommt es zur Reflexsteigerung, und zwar Anfangs nur bei starken Reizen zu tonischen Streckungen der Extremitäten, später treten aber auch spontan wiederholt krampfartige Streckungen ein.

Auf das Herz wirkt Methylnarkotimid fast gleich wie das Amid; wie dieses erzeugt es Verlangsamung der Herzaction, wie dieses, schlauchförmige, von oben nach unten fortschreitende Ventrikelcontraktionen. Jedoch tritt die lähmende Einwirkung auf das Herz frühzeitiger ein, wie bei dem Amid, die Verlangsamung der Herzthätigkeit ist eine stärkere. Durch Atropin wird die Zahl der Herzschläge des durch Methylnarkotimid gelähmten Herzens nicht vermehrt.

Das Methylnarkotimid besitzt in concentrirten (5—10 procentigen) Lösungen anästhesirende Eigenschaften. In 5 prozentiger Lösung erzeugt es vollständige Anästhesie des Froschauges, dabei kann der Frosch spontan das Auge öffnen und schliessen, so dass eine lähmende Einwirkung auf den Musc. levator palpebrae und orbicularis auszuschliessen ist. Die Anästhesie hält $\frac{1}{2}$ Stunde in unverändertem Maasse an. Auch bei Warmblütern, Kaninchen, zeigt sich bei Einträufelung von 5 prozentiger Lösung in den Conjunctivalsack eine deutliche Abnahme der Sensibilität, in Substanz erzeugt es bei Kaninchen, wie bei Hunden vollständige Anästhesie; gleichzeitig treten aber bei Anwendung des Methylnarkotimids in Substanz starke Reizerscheinungen ein, Schwellung der Conjunctiva, Kneifen und Röthung; auch die 10 prozentige Lösung des salzauren Salzes bewirkt noch neben vollständiger Anästhesie bei Kaninchen Röthung der Conjunctiva, sowie leichte Trübung der Cornea. Diese Reizerscheinungen treten bei Anwendung des essigsauren und des weinsauren Salzes mehr zurück, fehlen aber auch bei ihnen nicht vollständig.

Bei Injection unter die Rückenhaut eines Kaninchen, bildet sich nach 4 Minuten eine anästhetische Zone. Das Thier bleibt ruhig sitzen, wenn man es an dieser Stelle mit dem Glüheisen brennt.

Brachten wir uns selbst $\frac{1}{2}$ Spritze von 5 prozentiger Lösung des Methylnarkotimids unter die Haut des Unterarmes, so trat nach der Injection ein leichtes Brennen ein, dem sich bald ein Gefühl von Taubsein im ganzen Arm anschloss, in der Umgebung der Injection (1 cm weit) war die Sensibilität herabgesetzt, war jedoch keineswegs vollständig erloschen. Die Wirkung hielt etwa $\frac{1}{2}$ Stunde an, üble Nachwirkungen traten nicht ein, nur blieb die Injectionsstelle etwa 2 Tage auf Druck schmerhaft. Auch bei Kaninchen bildet sich nach subcutaner Injection von Methylnarkotimid (0,25—0,5 pro Kilogramm) zuerst ein narkotisches Stadium aus, in dem die Athmung ruhig ist, das Thier ist deutlich benommen, dann treten fast gleichzeitig Lähmungs- und Krampferscheinungen ein; während das Bein auszugleiten beginnt, werden am übrigen Körper Zuckungen beobachtet, dieselben beginnen am Kopfe, es sind krampfhaften Schüttelbewegungen des selben, besonders stark wird die Kaumusculatur von klonischen Krämpfen besessen. Später treten alsdann auch an den Extremitäten Schüttelbewegungen ein, die sich häufig zu ausgeprochenen klonischen und in einem weiter vorgeschrittenen Stadium der Intoxication zu klonisch-tonischen Krampfanfällen steigern; vor dem Krampfanfall wird die Athmung beschleunigt, das Thier wird unruhig.

Bei Hunden tritt nach Dosen bis 0,025 pro Kilogramm starker Speichelfluss und Zittern ein, außerdem ausgesprochene Benommenheit; bei grösseren Dosen kommt es zu heftigen Krampfanfällen, bei denselben tritt dem Thiere Schaum vor das Maul, nach dem Anfalle liegt das Thier ruhig da, die Athmung ist sehr beschleunigt, dyspnoisch. Bis zu Dosen von 0,05 pro Kilogramm erholt sich das Thier von den Anfällen, die sich mehrere Male wiederholen, macht aber noch längere Zeit einen schlaftrigen und benommenen Eindruck.

Einfluss des Methylnarkotamids und Imids auf Blutdruck und Athmung.

Bei der kymographischen Aufzeichnung der durch die Narkotinderivate hervorgerufenen Veränderungen des Blutdruckes und des Pulses stellten wir gleichzeitig auch die Veränderungen der Athmungsfrequenz und Grösse fest, letztere, indem wir

nach der Tracheotomie das Versuchsthier Luft einathmen liessen, welche durch eine Gasuhr strich. So konnten wir denn Folgendes feststellen:

Methylnarkotamid erzeugt Sinken des Blutdruckes, welches Anfangs gering ist und durch ein Nachlassen der Gefässspannung verursacht wird, die Pulsfrequenz ist in diesem Stadium annähernd normal, bisweilen etwas verlangsamt, die Athmungsgrösse nach einer vorübergehenden Zunahme normal. Alsdann sinkt der Blutdruck stärker, ohne dass eine weitere Erschlaffung der Gefässe eintritt. Der Puls ist wenig verändert, erst kurz vor dem Tode sinkt die Frequenz schnell. Die Athmungsgrösse hingegen nimmt allmählich aber dauernd ab, bis zu dem Exitus, welcher durch Athmungsstillstand eintritt.

Bei dem Methylnarkotimid prägt sich auch in dem Verhalten des Blutdruckes und der Athmung das narkotische und Krampfstadium deutlich aus.

Im ersten, im narkotischen Stadium, findet sich ein geringes Sinken des Blutdruckes ohne Abnahme der Gefässspannung, die Pulsfrequenz ist nicht verlangsamt. Die Athmungsgrösse sinkt stark, ohne dass eine Veränderung der Zahl der Atemzüge stattfindet, die einzelnen Respirationen sind also flacher.

Im zweiten, dem Krampfstadium, ist der Blutdruck im Ganzen zwar stärker gesunken, steigt aber während der einzelnen Krampfanfälle. Der Puls ist verlangsamt. Eine bedeutende Steigerung der Athmungsgrösse, weit über die normale hinaus, findet statt; die Atemfrequenz ist vermehrt.

Die Pulsverlangsamung, welche wir in diesem Stadium beobachten, ist unabhängig von centraler oder peripherischer Vagusreizung, denn weder durch Vagusdurchschneidung noch Atropininjection wird die Frequenz gesteigert. Bei lethalen Dosen endlich findet sich nach diesem Stadium ein bis zum Tode fortdauerndes Sinken des Blutdruckes, starke Pulsverlangsamung, Abnahme der Athmungsgrösse und Atemfrequenz, endlich durch Athmungsstillstand bedingter Exitus.

Als Beispiel für diese Einwirkung auf Athmung und Blutdruck mögen folgende Versuche dienen.

Methylnarkotamid.

Kaninchen, 1330 g.

Zeit. Uhr Min.	Blut- druck.	Höhe der einzelnen Puls- welle.	Puls- fre- quenz.	Ath- mungs- grösse.	Bemerkungen.
1 —	110	35	264	367	
1 10	—	—	—	367	Subc. Injection von 0,3 Methylnarkotamid.
1 12	110	40	246	425	
1 19	100	45	228	457	Abnahme der Gefässspannung.
1 23	80	65	228	365	Stärkere Abnahme der Gefässspannung.
1 26	65	70	225	363	
1 52	80	50	228	408	Mittlere Gefässspannung.
2 —	—	—	—	—	Subc. Injection von 0,2 Methylnarkotamid.
2 6	55	40	204	340	
2 13	45	30	204	275	Sensibilität erhalten, Lähmung vorgeschritten.
2 34	35	30	180	233	
2 57	—	—	—	207	Subc. Injection von 0,15 Methylnarkotamid.
2 58	28	27	180	157	Mittlere Gefässspannung.
3 9	15	20	180	90	
3 11	10	18	156	50	
3 14	5	15	156	10	Höchste Dyspnoe.
3 16	2	18	36	0	
3 17	—	—	—	—	Exitus.

Kaninchen, 1300 g.

11 18	—	—	—	280	
11 21	80	25	252	293	
11 23	—	—	—	270	Subc. Injection von 0,3 Methylnarkotamid.
11 24	—	—	—	575	
11 25	—	—	—	335	
11 31	70	25	240	235	
11 37	50	22	272	200	
11 42	35	25	252	140	Die Curven zeigen nach je 3 bis 5 regelmässigen Pulswellen eine etwas längere Pause.
11 46	28	17	192	95	Keine Abnahme der Gefässspannung.
11 47	—	—	—	—	Athmungstillstand.
11 48	20	25	168	—	
11 49	18	16	48	—	
11 55	—	—	—	—	Das Herz pulsirt noch.

Methylnarkotimid.

Kaninchen, 1300 g.

Zeit Uhr Min.	Blut- druck $\frac{90}{105}$	Höhe der einzel- nen Puls- welle 15	Puls- fre- quenz 216	Ath- mungs- grösse 366	Ath- mungs- fre- quenz 48	Bemerkungen.
11 10	$\frac{90}{105}$	—	—	—	—	Subc. Injection von 0,25 Methylnarkotimid tartar.
11 23	—	—	—	348	56	
11 25	—	—	—	330	52	
11 29	—	—	—	270	44	
11 41	$\frac{90}{110}$	20	216	233	44	
11 50	$\frac{80}{95}$	15	204	250	52	
12 3	—	—	—	300	52	
12 11	$\frac{75}{90}$	15	204	360	64	Krampfanfall.
12 36	$\frac{75}{90}$	15	180	390	56	
12 48	—	—	—	420	52	
12 58	—	—	—	—	—	Injection von 0,1 Methylnarkotimid tartaric.
1 34	$\frac{70}{85}$	15	156	430	60	Krampfanfall.
1 58	—	—	—	—	—	Injection von 0,1 Methylnarkotimid tartaric.
2 5	$\frac{55}{65}$	10	156	420	64	Häufige krampfartige Bewegungen, welche spontan eintreten.
2 5	—	—	—	—	—	Durchschneiden beider Vagi.
2 9	$\frac{45}{55}$	10	156	445	32	
2 15	$\frac{40}{50}$	10	144	480	—	
2 16	—	—	—	—	—	Subc. Injection von 0,01 Atropin. sulf.
2 23	$\frac{45}{55}$	10	144	468	32	
2 33	—	—	40	406	24	Injection von 0,1 Methylnarkotimid tartaric.
2 47	$\frac{35}{45}$	10	144	323	32	

Kaninchen, 1820 g.

12 45-54	$\frac{75}{92}$	17	192	430	40	
12 55	—	—	—	440	—	Subc. Injection von 0,425 Methylnarkotimid tart.
1 3	$\frac{85}{95}$	18	204	405	—	
1 10	$\frac{80}{90}$	18	204	320	36	
1 18	$\frac{85}{95}$	17	192	250	—	
1 33	—	—	—	—	—	Injection von 0,2 Methylnarkotimid tart.
1 41	$\frac{35}{55}$	17	156	285	48	
1 49	$\frac{70}{85}$	15	180	514	—	1. Krampfanfall. Gefäßspannung.

Zeit Uhr Min.	Blut- druck $\frac{7}{8}$	Höhe der einzel- nen Puls- welle	Puls- fre- quenz	Ath- mungs- grösse	Ath- mungs- fre- quenz	Bemerkungen.
1 56	$\frac{7}{8}$	20	168	475	56	Fortdauernde Krämpfe.
2 6	$\frac{7}{8}$	20	168	303	—	Auf 7—9 regelmässige Herzcontractionen folgt eine längere Pause.
2 21	—	—	—	—	—	Subc. Injection von 0,15 Methylnarkotimid tart.
2 24	$\frac{4}{5}$	15	168	163	44	
2 34	—	—	—	100	36	
2 41	$\frac{7}{8}$	30	96	100	—	Krampf.

Aus diesen Versuchen lässt sich die Wirkung der Derivate des Narkotin in folgende Sätze zusammenfassen.

I. Methylnarkotamid.

- 1) Erzeugt es ein narkotisches Stadium durch Beeinflussung des Grosshirns.
- 2) Lähmung rein peripherischer Natur.
- 3) Auf das Herz wirkt es nicht ein, nur bei Kaltblütern übt es in grösseren Dosen nach längerer Zeit lähmenden Einfluss aus.
- 4) Bewirkt es Sinken des Blutdruckes, eine Abnahme der Gefässspannung findet dabei nur im ersten Stadium statt. Der Puls ist bis kurz vor dem Exitus nur wenig verlangsamt.
- 5) Die Athmungsgrösse sinkt nach schnell vorübergehender Steigerung, allmählich, aber dauernd.
- 6) Der Exitus erfolgt durch Athmungsstillstand.

II. Methylnarkotimid.

- 1) Erzeugt narkotisches Stadium, dem sich ein Stadium einer unvollkommenen Lähmung anschliesst.
- 2) Ein Stadium der gesteigerten Reflexe (Krampfstadium). Die Krampferscheinungen treten bei Warmblütern fast gleichzeitig mit den Lähmungerscheinungen ein.
- 3) Auf das Herz übt es frühzeitig lähmenden Einfluss aus.
- 4) Wirkt es local anästhesirend, am Orte der Application treten jedoch gleichzeitig Reizerscheinungen auf.
- 5) Der Blutdruck sinkt dauernd im Krampfstadium stärker, als im narkotischen, steigt nur vorübergehend während

der Krampfanfälle; der Puls ist im Krampfstadium verlangsamt.

- 6) Die Athmungsgrösse, welche im narkotischen Stadium stark gesunken war, steigt im Kampfstadium weit über die normale. Die Athmungsfrequenz bleibt im narkotischen Stadium normal, nimmt im Krampfstadium zu.
- 7) Der Exitus erfolgt nach allmählicher Abnahme der Athmungsgrösse durch Athmungsstillstand.

In den vorliegenden Untersuchungen haben wir von den beiden chemisch nahe verwandten Substanzen, dem Narkotin und dem Hydrastin, die entsprechenden Methylamid- und Methylimidverbindungen geprüft und die nahen physiologischen Beziehungen, welche zwischen den beiden Narkotin- und Hydrastinderivaten bestehen, müssen unser Interesse um so mehr hervorrufen, da wir ein gleiches Verhalten nicht nur bei den beiden Alkaloiden, sondern auch bei ihren Oxydationsprodukten, dem Cotarnin und Hydrastinin, deren pharmakologische Wirkung ich in früheren Arbeiten¹⁾ beschrieben habe, wiederfinden.

Narcotin²⁾ und Hydrastin³⁾ rufen beide ein tetanisches Stadium hervor, das bei Kaltblütern in eine vollständige centrale Lähmung übergeht, beide verlangsamen die Schlagfolge des Herzens, beide lähmen die Herzganglien.

Die Oxydationsprodukte, die nach Abspaltung der indifferenten Opiansäure entstehen, das Cotarnin und Hydrastinin, zeigen beide keine krampferregenden Eigenschaften, sie erzeugen bei Warm- und Kaltblütern eine rein centrale Lähmung (durch Einwirkung auf die motorische Sphäre des Rückenmarkes). Sie sind keine Herzgifte, der Exitus erfolgt bei ihnen durch Lähmung des Athmungscentrums und ist durch künstliche Respiration aufzuhalten.

Die aus dem Narkotin und Hydrastin durch Einführung der Gruppe CH_3NH_2 entstehenden analogen Verbindungen (Methylamidverbindungen) erzeugen bei Warm- und Kaltblütern Lähmung rein peripherischer Natur. Sie sind in kleinen Dosen ohne

¹⁾ Hydrastinin. Dieses Archiv. Bd. 119. 1890. S. 420.

²⁾ W. v. Schröder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893. S. 96.

³⁾ Dieses Archiv. 1890. S. 399.

Einwirkung auf das Herz und wirken erst in grösseren Dosen nach längerer Zeit lähmend ein. Beide bewirken — die Hydrastinverbindung jedoch wesentlich stärkeres — Sinken des Blutdrucks; der Tod erfolgt bei ihnen durch Athmungsstillstand.

Die aus diesen Verbindungen endlich durch Einwirken von Säuren unter Abspaltung eines H-Atoms entstehenden Imidverbindungen von der Zusammensetzung $x\text{CH}_3\text{NH}$ erzeugen bei Kalt- und Warmblütern zuerst ein Stadium einer unvollkommenen Lähmung, auf das alsdann ein mit Steigerung der Reflexe beginnendes Krampfstadium folgt. Beide üben einen lähmenden Einfluss auf das Herz aus, sie bewirken Blutdrucksenkung, die Hydrastinverbindung jedoch eine wesentlich stärkere in Folge starker Gefässerschlaffung. Der Tod erfolgt durch Athmungsstillstand.

Wir sehen also, dass die gleich constituirten Derivate des Narkotin und Hydrastin eine nahe pharmakologische Verwandtschaft besitzen, andererseits finden sich aber auch Verschiedenheiten in ihren Wirkungen, wenn wir von unwesentlicheren Einwirkungen absehen, z. B. dass Methylhydrastamid locale Einwirkung auf die Musculatur hat, während Methylnarkotimid local anästhesirend wirkt, so fällt vor allem der wesentliche Unterschied auf, dass die aus dem Opium abgeleiteten Narkotinderivate alle, wenn auch eine verschieden starke Einwirkung auf das Grosshirn zeigen, sie erzeugen ein narkotisches Stadium, während die aus der *Hydrastis canadensis* stammenden Hydrastinderivate alle eine Einwirkung auf das Gefässsystem und den Blutdruck ausüben; während wir aber bei dem Hydrastin eine durch tiefes Sinken des Blutdruckes unterbrochene Steigerung des Druckes fanden, besitzen die Additionsprodukte des Hydrastin, das Methylamid und Methylimid, nur gefässerschlaffende Eigenschaften, sie erzeugen Blutdrucksenkung, hingegen ruft das durch Oxydation entstehende Spaltungsprodukt — das Hydrastinin anhaltende Gefässcontraction und Blutdrucksteigerung hervor.

Schlusswort.

Die Einwirkung der Narkotinderivate auf das Grosshirn, der Hydrastinderivate auf das Gefässsystem, war es besonders, welche einen therapeutischen Versuch mit den untersuchten Körpern

rechtfertigte. Dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn Prof. Fürbinger und den exacten Untersuchungen der Herren Dr. Hellner und Dr. Speyer auf der inneren Abtheilung des Krankenhauses am Friedrichshain, verdanke ich die Gewissheit, dass das Methylarkotamid weder bei Verabreichung per os, noch in Form des salzauren Salzes, das subcutan angewendet wurde, eine sichere und gleichmässige Wirkung ausübt; es besitzt weder vor dem Morphium noch vor dem Codein Vorzüge.

Auch von mir auf der Klinik des Herrn Prof. Landau mit Methylhydrastamid, das wegen der geringeren toxischen Einwirkung vor dem Imid den Vorzug verdient, angestellte Versuche, ob dieses in Folge der Gefässerschlaffung, als Emmenagogum zu verwenden ist, ergaben so zahlreiche Misserfolge, dass ich es für die Einführung in die Praxis nicht empfehlen kann; wohl aber scheinen mir mit diesem Mittel Versuche bei angiospastischen Zuständen angezeigt.

Ueber das Cotarnin, das als blutstillendes und sedatives Mittel von Gottschalk¹⁾ empfohlen wurde, wird in den Therap. Monatsheften ausführlich berichtet werden, ebendort werde ich ausführen, weshalb mir dasselbe, dessen Einfluss auf das Gefässystem ein rein secundärer, und dem analog zusammengesetzten Hydrastinin wesentlich nachstehender ist, für eine therapeutische Anwendung nicht so geeignet scheint, wie das im Jahre 1890 von mir empfohlene Hydrastinin. Die Erfahrungen, welche ich seitdem mit diesem Mittel machte, entsprechen den Erwartungen, welche ich in dasselbe setzte; die günstige Wirkung des Mittels ist auch von den folgenden Beobachtern bestätigt. Nach meiner Ueberzeugung ist es nur das Hydrastinin, das Oxydationsprodukt des Hydrastin, dem *Hydrastis canadensis* seine Gefäss contrahirende und blutstillende Wirkung verdankt.

¹⁾ Verhandl. des VI. Congresses d. Deutschen gynäk. Gesellsch. zu Wien.
