

C. Zusammenfassende Darstellung der Resultate und Schlussfolgerungen in praktischer Hinsicht.

Wir geben im Folgenden zunächst ein kurzes Resumé der durch unsere Untersuchungen gewonnenen Resultate, um dann noch auf einige Consequenzen hinzuweisen, die sich für die praktisch-therapeutische Anwendung der Quebrachoalkaloide ergeben können.

1. Respiration: a) *Beim Frosche.* Sämmtliche Alkaloide führen bei Fröschen sehr bald eine Lähmung der Athmung herbei, welche ohne Zweifel auf eine Aufhebung der Erregbarkeit des Respirationencentrums selbst zurückzuführen ist. Anfänglich lassen sich die Athembewegungen noch reflectorisch auslösen, später ist auch dies nicht mehr möglich. — b) *Bei Säugethieren.* Die Veränderung der Respiration beherrscht bei Säugethieren das Wirkungsbild vorzugsweise, doch ist die Art der Wirkung bei den einzelnen Basen nicht ganz die gleiche. Am intensivsten lähmend auf das Respirationencentrum wirkt das Quebrachin, doch geht anfänglich ein kurzes Stadium vermehrter Erregbarkeit voraus, wobei Frequenz und Tiefe der Athmung zunehmen und zugleich Muskelkrämpfe eintreten. Durch das Aspidosamin wird die Athmung von vornherein verflacht und verlangsamt, die Athembewegungen aber trotzdem dyspnoisch; schliesslich tritt, nachdem meist ein Stadium periodischer Athmung vorhergegangen, die völlige Lähmung des Respirationencentrums ein. Bisweilen geschieht die letztere ungemein rasch und plötzlich. Das Aspidospermin endlich wirkt weit schwächer: anfänglich werden Frequenz und Tiefe der Athmung gesteigert und zugleich Krämpfe hervorgerufen, später wird die Athmung wieder flacher, aber doch zugleich dyspnoisch, während schliesslich eine auffallende Periodicität der Athmung mit gleichzeitigen heftigen Muskelzuckungen eintritt.

2. Centrales Nervensystem im Allgemeinen. a) *Beim Frosche.* Die Einwirkung auf das centrale Nervensystem ist hier vorherrschend lähmender Art: allmählig schwinden die willkür-

lichen und später auch die reflectorischen Bewegungen, während die Längsleitung durch das Rückenmark ziemlich intact bleibt. Bisweilen paaren sich mit dem Lähmungszustande gewisse Erregungs-Erscheinungen, krampfartige Zuckungen, Maulaufsperrn, Würgebewegungen etc., am häufigsten noch bei der Wirkung des Quebrachins. — *b) Bei Säugethieren.* Von sämtlichen Alkaloiden ruft nur das Aspidosamin am Hunde bei subcutaner Injection Erbrechen hervor, wahrscheinlich durch eine Einwirkung auf die bezüglichen Centren. Alle übrigen Basen veranlassen nur hochgradige Nausea mit allen begleitenden Erscheinungen (Salivation, Pulsbeschleunigung etc.). Ausserdem können, und zwar am leichtesten wieder bei der Wirkung des Quebrachins, auch Erscheinungen eintreten, welche auf centrale Erregungen in der Medulla oder im Kleinhirn schliessen lassen, krampfartige Zuckungen, Schwimm- und Kratzbewegungen etc. Auch auf psychischem Gebiete werden Veränderungen hervorgerufen, die Thiere werden scheu, unruhig und schreckhaft. Gegen Ende der Wirkung können Zustände hochgradiger motorischer Schwäche eintreten.

3. Periphere Nervenendigungen. Eine Lähmung der Nervenendigungen in den willkürlichen Muskeln haben wir ausschliesslich bei der Wirkung der beiden amorphen Basen, des Aspidosamins und des Hypoquebrachins, niemals bei den übrigen Alkaloiden beobachten können. Wo also für die letzteren eine derartige Wirkung angegeben wurde, da handelte es sich wohl ohne Zweifel um Verunreinigungen der krystallisirten Alkaloide mit den amorphen.

4. Quergestreifte Muskeln. *a) Beim Frosche.* Die directe Lähmung der quergestreiften Muskeln beherrscht beim Frosche das Wirkungsbild vorzugsweise, und zwar wirken sämtliche Alkaloide in dieser Hinsicht gleich. Die Lähmung nimmt bei subcutaner Injection von der Applicationsstelle ihren Ausgang. Vor der Lähmung kann die Leistungsfähigkeit der Muskeln, sei es direct oder indirect, erheblich gesteigert werden; sehr grosse Dosen lähmen dagegen von vorn herein, wobei die Leistung anfangs rascher, später etwas langsamer abnimmt.

Fibrilläre Muskelzuckungen werden nicht constant beobachtet. — *b) Bei Säugethieren.* Eine directe Abnahme der Muskel-erregbarkeit ist hier nicht sicher nachzuweisen, doch ist es nicht unwahrscheinlich, dass bei dem Zustande hochgradiger motorischer Schwäche, welcher schliesslich beobachtet wird, eine directe Einwirkung auf die Muskeln mit betheilt ist, und auch zu den Veränderungen der Respiration könnte eine Muskelwirkung mit beitragen. Fibrilläre Muskelzuckungen werden nicht selten beobachtet.

5. Herz. *a) Beim Frosche.* Das Herz betheilt sich an der Lähmung der quergestreiften Muskeln, und zwar wird durch sämtliche Substanzen der Herzmuskel selbst gelähmt, wobei jedoch eine Lähmung der motorischen Ganglien des Herzens vielleicht vorhergeht. Der Herzstillstand tritt jedoch erst ein, nachdem die Athmung längst aufgehört und nachdem auch die Erregbarkeit der quergestreiften Muskeln bereits erheblich verringert worden. — *b) Bei Säugethieren.* Eine directe Einwirkung auf das Herz tritt hier weit weniger hervor: anfangs wird meist die Herzaction, wohl namentlich in Folge der Nausea, beschleunigt, später tritt zwar eine erhebliche Verlangsamung ein, doch bleibt die Herzaction kräftig und überdauert stets den Respirationsstillstand um ein Beträchtliches.

6. Intensität der Wirkung. Die Quebrachoalkaloide können im Allgemeinen nicht zu den stark giftigen Alkaloiden gezählt werden, es sei denn, dass man sie direct in's Blut injicirt, wobei einzelne, namentlich das Quebrachin, sehr intensiv in Folge der Respirationslähmung wirken können. Ueberhaupt wirkt das Quebrachin am stärksten: auf dieses folgt das Aspidosamin, während das Aspidospermin erheblich schwächer wirkt. Auch das Hypoquebrachin und Quebrachamin wirken, soweit wir uns davon überzeugt haben, nur schwach. — Was die Resorptionsverhältnisse anlangt, so sind dieselben bei den amorphen Basen, dem Aspidosamin und dem Hypoquebrachin, entschieden weit weniger gleichmässig, als bei den krystallisirten Alkaloiden.

Deshalb braucht man auch z. B. von dem emetisch wirkenden *Aspidosamin*, um bei subcutaner Injection Erbrechen hervorzurufen, bisweilen recht beträchtliche Dosen.

Fragen wir auf Grund der obigen Zusammenstellung, mit welchen bisher bekannten Substanzen die Quebrachoalkaloide ihrer Wirkung nach noch am ehesten verglichen werden können, so finden wir, wenigstens für das emetisch wirkende *Aspidosamin*, immer noch die meisten Berührungspunkte mit dem *Apomorphin*¹⁾: Directe Muskellähmung und Herzlähmung (neben gewissen centralen Wirkungen) beim Frosche, emetische Wirkung bei subcutaner Injection und heftige Einwirkung auf die Athmung beim Säugethiere. Beim Frosche sind beide Wirkungen in der That fast identisch, bei Säugethieren dagegen lassen sich doch so manche wichtige Unterschiede constatiren. Einmal wirkt das *Apomorphin* bei subcutaner Application schon in unverhältnissmässig viel kleineren Mengen brechenerregend, so dass es für die practische Anwendung als Emeticum niemals durch das *Aspidosamin* ersetzt werden könnte, und sodann wirkt das *Apomorphin* auf sehr verschiedene Theile des Gehirns etc. heftig erregend, namentlich auch auf das Respirationscentrum, während durch das *Aspidosamin* die Athmung von vornherein verlangsamt wird. Auch die hochgradige psychische Erregung, wie sie das *Apomorphin* bei Kaninchen hervorrufft, lässt sich bei der Wirkung des *Aspidosamins*, wie der Quebrachoalkaloide überhaupt, lange nicht in dem Grade beobachten. — Mit der Wirkung des *Emetins* oder der des *Saponins*, *Senegins* stimmt aber die der Quebrachoalkaloide noch weit weniger überein.

Wir haben schliesslich noch die wichtige Frage aufzuwerfen, ob sich aus den Wirkungen der verschiedenen Que-

¹⁾ Vergl. *Harnack* l. c.

hrachoalkaloide, soweit wir dieselben jetzt kennen, eine rationelle Grundlage für die practisch-therapeutische Anwendung des Mittels entnehmen lässt, d. h. ob es möglich ist, die hauptsächlichlichen Indicationen, welche für die Anwendung der Quebrachorinde bisher auf empirischem Wege festgestellt worden sind, zu begründen. Wir brauchen dabei kaum mehr, wie dies von *Penzoldt* geschehen ist, die Annahme einer directen Einwirkung der bezüglichen Substanzen auf das Blut zu Hülfe zu nehmen. Wenn das betreffende Mittel bisher fast ausschliesslich gegen Störungen der Respiration seine Anwendung gefunden hat, und wir, wie nunmehr feststeht, in den wirksamen Bestandtheilen der Droge exquisite und eigenartig wirkende Respirationsgifte besitzen, so handelt es sich dabei gewiss nicht um ein zufälliges Zusammentreffen. Zur Erklärung der unbestreitbaren therapeutische Erfolge, die bisher mit dem Mittel erzielt wurden, könnte man vielleicht versucht sein, zunächst an die nauseose Wirkung der bezüglichen wirksamen Bestandtheile zu denken und dieselben demnach mit den „nauseosen Expectorantien,“ z. B. der *Ipecacuanha* etc., auf eine Stufe zu stellen. Es ist wohl denkbar, dass eine derartige Einwirkung zu den heilsamen Erfolgen mit beitragen kann, aber es ist doch nicht wahrscheinlich, dass aus diesem Momente allein sich die therapeutische Wirkung erklärt. Vielmehr liegt es vor allem nahe, an eine Einwirkung auf das Respirationcentrum selbst zu denken. Wollte man nun sagen, dass jene Substanzen eine heilsame Wirkung gegen Zustände von Dyspnoë ausüben und dabei unter Umständen gewissermassen selbst Dyspnoë hervorrufen können, so würde man damit höchstens den Homöopathen einen Scheingrund mehr in die Hand geben. Die Herabsetzung der Erregbarkeit des Respirationcentrums ist wohl ohne Zweifel der Punkt, welcher zur Erklärung der therapeutischen Wirkung jenes Mittels vor Allem zu betonen ist. In dieser Hinsicht wäre das letztere also etwa dem Morphin oder der Blausäure an die Seite zu stellen, welche man ja auch in der That zu ähnlichen therapeutischen Zwecken (bei Respirationstörungen) benutzt

oder benutzt hat, denn die Blausäure wird ihrer Gefährlichkeit wegen als Heilmittel kaum mehr verwendet. Bei analoger Wirkung würde somit die Quebrachorinde vor der Blausäure den Vorzug besitzen, weit weniger gefährlich zu sein, und vor dem Morphin, weit weniger „Nebenwirkungen“ hervorzurufen. Demnach würden sich die Indicationen für die Anwendung der Quebracho in den verschiedenen Fällen vom *Dyspnoë* etwa in ähnlicher Weise feststellen lassen, wie das von *Filehne* ¹⁾ für die Anwendung des Morphins in denselben Fällen geschehen ist. Das Mittel würde also besonders da am Platze sein, wo die *Dyspnoë* nicht auf einer ungenügenden Arterialisirung des Blutes in den Lungen beruht und nicht als eine compensirende Erscheinung bezeichnet werden kann, demnach namentlich bei *Dyspnoë* in Folge von Circulationsstörungen, Herzkrankheiten etc. In anderen Fällen dagegen, wo die *Dyspnoë* eine rein compensirende ist, könnte die Verminderung der Erregbarkeit des Respirationscentrums unter Umständen gefährlich werden, doch wird das Mittel gewiss auch in diesen Fällen als ein rein symptomatisch anzuwendendes Erleichterungsmittel von Nutzen sein können, da man ja die Wirkung nicht allzusehr zu steigern braucht. Thatsächlich ist die Drogue auch in derartigen Fällen, z. B. bei *Dyspnoë* in Folge von Asthma, Emphysem, chronischer Pneumonie, Exsudaten in der Brusthöhle u. s. w. nicht ohne Erfolg angewendet worden.

Die Frage, ob die Drogue nicht für die practische Anwendung durch eines der reinen Alkaloide ersetzt werden könnte, ist wohl ohne Zweifel zu bejahen. Die Reindarstellung der Alkaloide macht keine erhebliche Schwierigkeit und dieselben gewähren, abgesehen von der Sicherheit der Dosirung, den Vorzug, dass sie auch subcutan applicirt werden könnten. Wenigstens haben wir bei Thieren niemals eine locale Reizung oder nur einen nennenswerthen Schmerz nach der subcutanen Injection eintreten sehen. Nicht unwichtig ist aber die Frage, welches von den Alkaloiden sich für die practische Anwendung

¹⁾ *Filehne* l. c.

am meisten eignen wird. Wir wollen darin dem Ergebnisse der practischen Erfahrung nicht vorgreifen, glauben aber nach unseren Versuchsergebnissen auf einige wichtige Momente hinweisen zu sollen. Das Aspidospermin wirkt ohne Zweifel zu schwach, und es würde sich daher wohl namentlich um das Quebrachin oder um das Aspidosamin handeln. Das letztere wirkt nicht ganz so stark, wie das erstere, und würde nach der Art seiner Wirkung, die es auf die Respiration ausübt, vielleicht am meisten geeignet erscheinen. Es hat jedoch gegenüber dem ersteren recht beträchtliche Nachteile: es ist amorph und daher schwerer rein darzustellen, während jenes schön krystallisirt ist, es wird weit weniger sicher resorbirt und es wirkt von allen Quebrachoalkaloiden am stärksten emetisch bei subcutaner Injection. Daher dürfte wohl gegenwärtig das Quebrachin am meisten zu empfehlen sein: seine Salze sind zwar in kaltem Wasser schwer, in warmem dagegen ziemlich leicht löslich und bleiben dann auch in Lösung.

Uebrigens sind therapeutische Versuche mit einzelnen Alkaloidpräparaten, wie bereits erwähnt, auch schon gemacht worden, z. B. von *Penzoldt*, *Maragliano* und Anderen. Letzterer hat vom salzsauren Quebrachin 0,05 — 0,10 Gr. pro Dosi innerlich und dieselbe Menge auch subcutan gegeben, wobei er rasche Resorption und Wirkung eintreten sah. Allerdings kann auch das Quebrachin in grösseren Dosen gastrische Erscheinungen, Uebelkeit und Erbrechen hervorrufen.

Am Schlusse meiner Arbeit sei es mir noch gestattet, die angenehme Pflicht zu erfüllen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *Harnack* den aufrichtigsten Dank zu sagen für das Interesse, welches er dieser Arbeit gewidmet und für die Liebenswürdigkeit, mit welcher er mich bei meinen Versuchen unterstützt hat.
