

Ueber Wirkung und Vorkommen des Cytisin

von

Dr. Wilhelm Marmé,
Docent der Pharmacologie.

Das Cytisin, der giftig wirkende Bestandtheil der unter dem Namen »Goldregen« allgemein bekannten Zierpflanze, *Cytisus Laburnum* L., wurde als krystallisirende, einfache und Doppelsalze bildende in Wasser und Weingeist sehr leicht (nicht in Aether) lösliche, stark alkalische Pflanzenbase von uns in Gemeinschaft mit Dr. Aug. Husemann, jetzigem Professor der Chemie und Physik an der Cantonschule zu Chur aus den unreifen Schoten u. reifen Samen hier wachsender Sträucher zuerst dargestellt. Zur Vervollständigung der von uns beiden gemeinschaftlich (*Zeitschrift für Chemie* 8. Jahrgang S. 161) und später von A. Husemann (*Neues Jahrbuch für Pharmacie* XXXI S. 1–21) gemachten Mittheilungen erlaube ich mir der königlichen Societät Resultate meiner im hiesigen physiologischen Institute angestellten Experimente und ergänzenden chemischen Untersuchungen nachstehend in gedrängter Uebersicht vorzulegen*).

I. *Die Wirkung des Cytisin auf Thiere.*

1. Die toxische Wirkung des Cytisin
— des reinen Alkaloids sowohl wie des am be-

*) Durch Dr. Aug. Husemann's Anstellung zu Chur und mit derselben verbundene Berufsgeschäfte und nothwendige literarische Arbeiten sahen wir uns genöthigt von der gemeinschaftlichen Fortsetzung der Untersuchung abzusehen. Wir einigten uns deshalb dahin, dass H. die Erledigung des rein chemischen Theils, ich dagegen die Lösung der physiologisch-toxicologischen Fragen übernehmen sollte.

sten krystallisirenden salpetersauren Salzes — erstreckt sich auf alle Thiertypen. Im Laufe der letzten Jahre war es allmählich möglich die Giftwirkung unseres Alkaloids experimentell zu prüfen und durch zum Theil sehr zahlreiche Wiederholungen festzustellen an nachbenannten Individuen.

I. Typus. Protozoa. Bodo, aus dem Darm des Froschs.

II. Typus. Coelenterata. Hydra viridis.

III. Typus. Echinodermata. Astropecten aurantiacus.

IV. Typus. Vermes. Ascaris mystax. Oxyuris ambigua. Hirudo medicinalis. Lumbricus terrestris. Lumbricus communis.

V. Typus. Arthropoda. a. Crustacea. Oniscus murarius. Porcellio scaber. Armadillium vulgare. Astacus fluviatilis. — b. Arachnoidea. Ixodes Ricinus. Dermanyssus avium. Dermanyssus coreaceus. Phalangium opilio. Epeira diadema. Lege-
naria domestica. Chelifer cancroides. — c. Myriapoda. Polydesmus complanatus. Lithobius forficatus. — d. Insecta. Aspidiolus Nerii. Aphis rosae. Hydrometra lacustris. Forficula auricularia. Locusta viridissima. Libellula virgo. Pulex irritans canis. Culex pipiens. Musca domestica. Vespa vulgaris. Vanessa urticae. Pieris brassicae (mit Raupe). Coccionella septempunctata. Meloë proscarabaeus. Lucanus cervus. Melolontha vulgaris. Gyrimus nator.

VI. Typus. Mollusca. Ostrea edulis. Anodonta anatina. Limax agrestis. Arion antiquorum. Helix pomatia.

VII. *Typus. Vertebrata.* a. Pisces. *Cyprinus carpio.* *Anguilla fluviatilis.* b. Amphibia. *Triton cristatus.* *Salamandra maculosa.* *Rana esculenta.* *Rana temporaria.* *Hyla arborea.* *Bombinator igneus.* *Bufo communis.* — c. Reptilia. *Anguis fragilis.* *Lacerta viridis.* *Lacerta agilis.* — d. Aves. *Podiceps minor.* *Podiceps cristatus.* *Anas boschas dom.* *Gallus domesticus.* *Columba livida.* *Hirundo urbica.* *Corvus corax.* *Corvus monedula.* *Corvus pica.* *Garrulus glandarius.* *Fringilla domestica.* *Fringilla canaria.* *Strix flammea.* *Strix passerina.* *Buteo vulgaris.* *Astur palumbarius.* *Falco peregrinus.* — e. Mammalia. *Capra hircus.* *Lepus caniculus.* *Cavia cobaya.* *Mus musculus.* *Erinaceus europaeus.* *Talpa europaea.* *Canis familiaris.* *Felis domestica.* *Vespertilio murinus.* *Vesperugo noctula.*

2. Die toxische Wirkung des Cytisin kommt — abgesehen von der äusseren Haut — von allen Applicationsstellen aus zu Stande. Von der Conjunctiva aus gelang es niemals lethale Intoxication herbeizuführen, es erfolgte von hier aus nur ein geringer Grad der Vergiftung, der bei Kaninchen leicht für Somnolenz gehalten werden kann. Dagegen erfolgt der tödliche Ausgang sehr leicht, wenn man das Gift auf die Schleimhaut der Luftwege, des Intestinaltractus oder des Urogenitalapparates bringt und nicht minder leicht nach endermatischer und subcutaner Application so wie endlich auch das Cytisin von serösen Häuten und am raschesten vom Blute aus seine giftige Wirkung entfaltet.

3. Die Dosis toxica und lethalis ist durchgehends für alle höheren Thiere (im Verhältniss zu ihrem Körpergewicht) sehr klein. Unter den Vögeln sowohl wie den Säugethieren erliegen die Fleischfresser geringeren Giftmengen als die Körner- und Pflanzenfresser und unter den letzteren gehen Ziegen erst nach den relativ grössten Dosen zu Grunde. Es genügen z.

B. bei subcutaner Application für

Frösche v. 40—70 Grm Gew. 0,002—0,004 Grm

junge Tauben v. 300 Grm Gew. 0,003 Grm

Käutze v. 300 Grm Gew. 0,001 Grm

Dohlen v. 500 Grm Gew. 0,0015 Grm

Katzen v. 3 Kilogramm Gewicht 0,03—0,05

Hunde v. 10—15 Kilogramm Gewicht 0,06—0,1

Kaninchen v. 1,5—2 Kilogramm Gewicht 0,05—0,08

junge Zieg. v. 2,5—3,5 Kilogramm Gewicht 0,3—0,4

und bei Injection in eine Vene für

Katzen von genanntem Gewicht 0,015

Hunde von genanntem Gewicht 0,025—0,05

Kaninch. von genanntem Gewicht 0,01—0,015 Grm

Cytisinum nitricum.

4. Im Allgemeinen lässt sich die Wirkung des Cytisin dahin präcisiren, dass dasselbe zuerst excitirend wirkt, diese Erregung rasch vorübergeht, und um so rascher einer Depression oder vollkommenen Lähmung weicht, je grösser die zur Wirkung gelangende Giftmenge ist.

Die Versuche die Wirkung des Cytisin auf die einzelnen Organe oder Systeme des thierischen Körpers zu eruiren haben zu folgenden Resultaten geführt:

5. Die Function des grossen Gehirns wird nicht direct afficirt; eine nar-

cotische Wirkung im engeren Sinne des Wortes lässt sich bei Thieren nicht erkennen. Alle verathen keine Beeinträchtigung des Bewusstseins so lange sie überhaupt noch im Stande sind zweckentsprechende Bewegungen z. B. zur Abwehr von Belästigungen auszuführen.

6. Das Rückenmark und die motorischen Nerven werden zuerst excitirt; auf diese Excitation folgt eine mehr oder minder vollständige Lähmung und diese Lähmung beginnt in den peripherischen Enden der motorischen Nerven.

Die Erregung zeigt sich am augenscheinlichsten bei allen Vögeln, ferner bei Bombinator igneus und Salamandra maculosa. Die Unke bietet, wie wir in 6 Fällen sahen, ganz das Bild einer beginnenden Strychninvergiftung. Die Extremitäten werden mehr oder weniger rigide, der Leib des Thieres durch die halbsteifen Beine zollhoch erhoben ohne dass es zu wirklichem Tetanus kommt. Salamandra maculosa wird völlig starr; die vier Extremitäten werden nach rückwärts an den Leib gestreckt u. zugleich tritt oft aus den Hautdrüsen das weisse, giftige Secret hervor. Erst einige Zeit später wird der Körper schlaff; während er früher quer über einen Finger gelegt, eine gerade Linie bildete, senken sich nun allmählich Kopf und Schwanz zu beiden Seiten des Fingers herab.

Tauben und ohne Ausnahme auch alle anderen genannten Vögel zeigen ähnliche Symptome wie bei Nicotin-Vergiftung. Die Beine werden häufig erst eines nach dem anderen starr nach hinten gestreckt, die Zehen flectirt. Es fällt z. B. die Taube vornüber auf die Brust, kann aber in diesem Stadium der Vergiftung nicht nur die Flügel bewegen, sondern auch von ge-

eigneter Unterlage (der auf und abwärts bewegten Hand) aus noch ganze Strecken weit z. B. über das ganze Auditorium weg zur Decke des Zimmers fortfliegen, ganz ähnlich wie — alte, fluggeübte — Tauben, die mit kleinen Dosen von Coniin-Salzen vergiftet sind. Gelangen grosse Dosen auf einmal oder doch rasch zur Wirkung so gesellt sich bei grösseren Vögeln, wie Falken, Bussarden, Hähnen, zu der Starre der Beine auch heftiger Opisthotonus gerade wie bei Strychnintetanus.

Bei Fröschen sahen wir die Erregung der medulla nie so deutlich wie bei Unken. Immer aber werden hier nach Anwendung nicht zu grosser Dosen zuerst die vorderen Extremitäten der Willkühr entzogen, rigide, und zwar bald in der Weise, dass das Thier die beiden Arme zusammenpresst, (die Hände in einanderfaltet) oder sie ab und rückwärts unter das Abdomen streckt. Nöthigt man jetzt das Thier zum Sprunge, so schiebt es den Körper durch Bewegung der hinteren Extremitäten über die steifen vorderen vorwärts.

Die der Erregung folgende Lähmung beginnt in den peripherischen Enden der motorischen Nerven. Dies lässt sich bei vergifteten Fröschen mit vorgängiger (einseitiger) Unterbindung der Schenkelgefässe oder Anlegung einer Massenligatur mit Ausschluss des Nervus Ischiadicus durch die im Gegensatz zur Lähmung aller anderen Bewegungsnerven fortdauernde Erregbarkeit des betreffenden Schenkelnerven durch Inductionsströme (2 Grove's, Wippe, Du Bois Schlitten und Schlüssel) in der bekannten Weise demonstrieren.

Der Lähmung der Nerven scheint gleichfalls eine Reizung vorherzugehen. Man sieht nämlich

ähnlich wie bei Nicotin-Vergiftungen fibrilläre Zuckungen besonders bei Säugethieren über den ganzen Körper verbreitet, bald hier, bald dort auftreten und nach Sistirung der Respiration und Herzaction noch lange Zeit in den verschiedensten Muskeln wiederkehren.

Bei Säugethieren zeigt sich die Erregung des Rückenmarks nur in einer nicht immer sehr deutlich ausgebildeten Steifheit der Extremitäten. Die Thiere scheuen Bewegungen, angerufen trippeln sie mit steifen Beinen ohne die Stelle zu verändern, bald aber knicken selbst bei diesen Bewegungen die Zehen um, das Thier fällt auf die Kniee und endlich auf die Seite, Hunde am häufigsten auf die rechte. Kommt es, weil zu geringe Dosen angewendet wurden, nicht zur Lähmung, so sitzen Kaninchen öfters still und theilnahmlos in einer Ecke, schliessen auch wohl die Augen wie zum Schlafen, ein Zustand, der von einigen Autoren für Narcose gehalten worden ist*).

7. Die willkürlichen Muskeln sind nach vollständiger Lähmung ihrer motorischen Nerven und selbst wenn direct angebrachte mechanische und chemische Reize keine Zuckung veranlassen durch Inductionsströme noch vollkommen erregbar. Die Faradocontractilität der Muskeln bleibt jedenfalls lange Zeit nach der Lähmung der motorischen Nerven erhalten. Allmählich zeigt die Contractilität sich in der Weise verändert, dass die hervorgerufene Contraction nur allmählich, absatzweise in Erschlaffung zurückkehrt.

*) W. Scott Gray ist sogar der Meinung zur Winterzeit, bei sparlich vorhandener Nahrung narcotisirten sich die Hasen durch Abnagen der Rinde von Cyt. Lab. absichtlich um das Hungergefühl abzustumpfen!

8. Die sensiblen Nerven werden wenn überhaupt jedenfalls erst sehr spät durch Cytisin in ihrer Function beeinträchtigt. Lange nach erfolgter Lähmung der motorischen Nerven löst faradische Reizung der sensiblen Rückennerven bei *rana esculenta* in den Muskeln derjenigen Extremität, deren Blutgefässe vor der Vergiftung unterbunden wurden, Reflexcontractionen aus.

9. Veränderung der Respiration tritt bei allen höheren Thieren als eines der ersten Vergiftungssymptome zu Tage. Das Athmen erscheint stets zunächst wesentlich beschleunigt, geht dann allmählich über in Verlangsamung mit welcher sich bald auch Dyspnoe verbindet, bis schliesslich durch Lähmung der Athmungsnerven völliger Stillstand eintritt.

Bei Amphibien hält die Beschleunigung nur sehr kurze Zeit an und geht nach einem gleichfalls kurzen Stadium sehr angestregten, mühsamen Athmens in Stillstand über. Bei Hunden verhält sich die Respiration ganz ähnlich wie nach starker Muskelanstrengung bei Sommerhitze, sie ist keuchend und von 8 auf 32 in $\frac{1}{4}$ Minute vermehrt; geht dann aber nach und nach in Verlangsamung über. Werden grössere Dosen in eine Vene injicirt, so folgt auf wenige rasche Inspirationen Stillstand der Athmung im Inspirationsstadium. Dieser inspiratorische Krampf, bisweilen von 20—30 Sek. Dauer, geht vorüber und es beginnt nun die Respiration wieder mit langsamen Zügen. Gesteigerte Athemfrequenz, inspiratorischer Krampf des Zwerchfells, Rückkehr der Athmung mit verminderter Frequenz tritt bei Hunden nach Injection des Giftes in die Blutbahn sowohl bei intacten wie bei durchschnittenen N. Vagi ein; leichter allerdings

und schon auf geringere Dosen bei erhaltenen als bei durchtrennten Nerven. Die Reizung der peripherischen Vagusenden erfordert geringere Cytisinmengen um Zwerchfellskrampf hervorzurufen, als das Vaguscentrum. Kommen relativ grosse Dosen auf einmal in die Blutbahn, z. B. bei Katzen 0,025, so geht der inspiratorische Krampf in Lähmung der Athmungsnerven über ohne vorherige Wiederkehr der Respirationsbewegungen.

Um den Einfluss des Cytisin auf das Circulationssystem festzustellen, waren sehr zahlreiche und zum Theil complicirte Experimente erforderlich, bei welchen mir die Herren Prosector Dr. Merkel, Dr. Creite und Stud. med. Strüh auf das Bereitwilligste ihre sehr dankenswerthe Unterstützung gewährten.

10. Das vasomotorische Nervensystem wird durch Cytisin erregt. — Betrachtet man unter dem Mikroskop die Schwimmhaut oder das Mesenterium eines curarinisirten Frosches, bringt dann auf das feucht gehaltene Object einen winzigen Crystall des Giftes, so sieht man nach einiger Zeit die kleineren und grösseren Gefässe sich contrahiren, die letzteren oft bis auf den dritten Theil ihres früheren Lumens. Die Contraction erfolgt meist zuerst an einer Stelle ringförmig, erstreckt sich dann aber auch gleichmässig und besonders schön an Mesenterialgefässen auf die ganze Länge des im Gesichtsfelde liegenden Gefässes. Statt der directen Application eines Krystalls kann man auch das Gift in Lösung unter die Haut spritzen. Der Erfolg wird dadurch verzögert aber nicht verhindert. — Vielleicht kommt dem Cytisin auch eine direct auf die Gefässmuskulatur gerichtete Reizwirkung zu.

11. Die im Sympathicus und Halsmark verlaufenden Beschleunigungsnerven werden durch Cytisin erregt. — Schliesst man die Einwirkung des regulatorischen Herznervensystems durch Discision der Nn. Vagi am Halse möglichst aus, hebt ausserdem den Einfluss des vasomotorischen Nervensystems und die excitirenden Einflüsse, die angeblich vom Gehirn durch das Rückenmark zum Herzen gehen, durch Trennung der medulla zwischen 1. u. 2. Halswirbel auf, leitet künstliche Respiration in der bekannten Weise ein, bestimmt die Zahl der Herzschläge vor der Vergiftung, so sieht man regelmässig nach der Vergiftung das blosgelegte Herz schneller pulsiren.

12. Das im Herzen gelegene, die rhythmische Contraction des letzteren bedingende gangliöse Centralorgan wird durch Cytisin ebenfalls erregt und erst durch colossale Mengen geschwächt, vielleicht auch gelähmt. —

Es dauern nämlich die Herzcontractionen nach völligem Stillstand der Respiration und Lähmung des Rückenmarks immer noch fort; bei Reptilien sogar oft mehr als zweimal 24 Stunden. — Ferner kann man, wenn nach Eintritt des durch enorme Dosen bedingten Todes das Herz still steht durch direct angebrachten electricischen Reiz oft genug rhythmische Contractionen hervorrufen. Drittens hört man nach Injection des Giftes in die Blutbahn bei grossen Hunden den Herzchock oft ganz laut schon aus der Entfernung und fühlt mit der aufgelegten Hand die enorme Verstärkung des Herzstosses. — Hat man bei Kaninchen die Carotis, bei Hunden eine Carotis oder Cruralarterie in üblicher Weise mit einem Manometer verbunden und den Rollenabstand bestimmt,

bei welchem durch Reizung des Vagus Herzstillstand eintritt, vergiftet mit nicht zu kleinen Dosen durch Injection in eine Vene, so sieht man unter allen Umständen den Blutdruck bedeutend steigen und die Reizung der Vag. ist bei Hunden ohne jeden Einfluss auf die Herzaction selbst wenn die Rollen übereinander geschoben sind. Bei Kaninchen erreicht man häufig noch Verlangsamung und selbst Stillstand des Herzens durch electriche Reizung des Vagus, nicht aber wenn man gleichzeitig den Aortenbogen comprimirt. — Sind endlich sämtliche Nerven, welche bekannter Massen die Thätigkeit des Herzens beeinflussen, durchtrennt, eine Carotis mit dem Manometer verbunden, künstliche Respiration eingeleitet, so sieht man auch jetzt gleich nach der Injection den Blutdruck steigen, selbst wenn auch noch die beiden Ni. Splanchnici durchschnitten sind.

13. Der Einfluss des Cytisin auf die im N. Vagus verlaufenden Hemmungsnerven ist mir bei Hunden und noch weniger bei Katzen, welche die Durchschneidung des Vagus am schlechtesten ertragen, nicht ganz deutlich geworden. Mag man alle Herznerven mit Ausnahme des N. Vagus eliminiren oder auch bestehen lassen und bei gleichzeitiger künstlicher Respiration kleine oder grosse Dosen Cytisin in die Blutbahn oder wirksame in das subcutane Bindegewebe bringen, so sieht man bei vorgängiger wie nachfolgender Durchschneidung des Vagus immer die Herzaction beschleunigt und den Blutdruck gesteigert, während electriche Reizung des Vagus ohne Einfluss auf die Herzthätigkeit bleibt. Hinderlich ist bei Hunden die zur Vermeidung anderer Störungen unbedingt nothwendige tiefe Narcose,

welche selbst schon eine Beschleunigung der Herzaction zur Folge hat. Trotz dieses unerwarteten Ergebnisses muss unseres Erachtens die Annahme einer directen Lähmung des N. Vagus zurückgewiesen und statt deren eine Uebercompensirung seiner hemmenden Wirkung angenommen werden durch die gangliösen Herznerven, falls alle anderen ausser Wirkung gesetzt sind oder durch das Gangliennervensystem im Verein mit den vasomotorischen und excitirenden Nerven, falls deren Wirkung vorher nicht eliminirt war. — Bei Kaninchen dagegen lässt sich eine Erregung des N. Vagus und zwar besonders der peripherischen Enden experimentell nachweisen. Bei diesen dem Einfluss des Giftes besser widerstehenden Thieren wird allem Anschein nach der Vagus früher oder energischer erregt, als die übrigen Herznerven. Es erfolgt hier Verlangsamung der Herzaction durch Vagus-Reizung, geht bei Injection kleinerer Dosen bald vorüber und lässt sich durch nachfolgende Injectionen wiederholt erzielen.

14. In directem Zusammenhang mit der Einwirkung des Cytisin auf die Herzthätigkeit, allein abhängig von dem gesteigerten Blutdruck im Gefässsystem, steht die namentlich bei Ziegen constant bald nach der Vergiftung zu beobachtende Vermehrung der Harnsecretion.

15. Bei Hunden, Katzen und Kaninchen, häufig auch bei Vögeln sieht man während der entwickelten Vergiftung Salivation auftreten. Sie scheint das Ergebniss verschiedener Einflüsse und einerseits durch Erregung der sensiblen und Geschmacksnerven der Mundhöhle, anderseits des N. Vagus (Nausea) und endlich durch Kaubewegungen bedingt zu sein. Man sieht bei den

meisten Thieren nach subcutaner Application des Giftes als eines der ersten Symptome Kaubewegungen und Lecken eintreten.

16. Bei Vögeln und vielen Säugethieren erregt das Cytisin von allen Applicationsstellen aus Erbrechen u. zwar sowohl bei erhaltenen wie bei durchschnittenen Ni. Vagi. Die Ursachen dürften verschiedene sein. Hier mögen einmal die directe Einwirkung auf die Magenwände, dann die reizende Wirkung auf die Enden und das Centrum des Vagus, vielleicht auch der bittere Geschmack des Cytisin und endlich möglicher Weise der unter allen Umständen erhöhte Blutdruck zusammen wirken. Kommen rasch grosse Dosen in die Blutbahn, so kann das Erbrechen ganz ausbleiben.

17. Das Cytisin erregt sowohl nach Einführung in den Magen und Darm wie nach Injection in das Gefässsystem oder nach subcutaner Anwendung gesteigerte, oft krampfhaft Peristaltik. Nach Injection in das Gefässsystem hört man sehr bald lebhaftes Gurren im Leibe, die aufgelegte Hand fühlt, ja bisweilen sieht man durch die unverletzten Bauchdecken die lebhaft Bewegung der Eingeweide. Bei Hunden und Katzen gesellt sich hierzu angestregtes Würgen und Erbrechen und äusserst energische Thätigkeit der prela abdominis. — Hat man grosse Hunde mit 4—5 CC. Tr. Opii simpl. von einer Schenkelvene aus so tief narcotisirt, dass auch nicht die leiseste Reflexaction durch operative Eingriffe verursacht wird, ein Zustand, in welchem die Respiration stark verlangsamt, die Herzaction meist enorm (von 5—8 auf 19—22 in 5 Sek.) beschleunigt ist, die Eingeweide in der geöffneten Bauchhöhle bewegungslos und durch die prall-

gefüllten Blutgefässe mehr weniger livid gefärbt daliegen, so kann man durch Injection auf 35° C. erwärmter Cytisinlösung (1 CC = 0,025 Cyt. nitric. genügt) in den Darm intensive Peristaltik mit völligem Erblassen der Darmschlinge hervorrufen. Die Bewegung verbreitet sich von der Injectionsstelle aus über den Intestinaltractus weiter fort*). Sie erfolgt auch nach Injection des Giftes in die Blutbahn. Dazu gesellt sich im letzteren Falle bei weiblichen besonders trächtigen Thieren auch Contraction der Uterusmuskulatur. Ob das Cytisin hier direct auf die glatten Muskelfasern oder indirect durch die betreffenden Nerven einwirkt, lässt sich zur Zeit nicht entscheiden. Injicirt man in die Ureter grosser Hunde Cytisinlösung, so sieht man oft, nicht immer, ringförmige Contraction der Harnleiter auftreten, was, die Richtigkeit der Angaben von Engelmann und A. vorausgesetzt, für eine directe Einwirkung des Cytisin auf die glatten Muskelfasern sprechen würde, ohne natürlich eine indirecte Wirkung durch das Nervensystem an anderen Stellen auszuschliessen.

Eine Vermehrung der Secretion der Darm-schleimhaut oder gar eine Entzündung derselben haben wir nach Application von Cytisin nie beobachtet. Die bei verschiedenen Vögeln, übrigens auch, wenn gleich in viel geringerem Grade, bei Säugethieren und endlich auch nach

*) Sehr beschränkte Eröffnung des Cavum Peritonei in der Linea alba und Injection indifferenten Flüssigkeit in den Darm, so ausgeführt, dass jeder Austritt von Darminhalt unmöglich bleibt, ertragen Kaninchen und Hunde ohne Nachtheil. Injicirt man Cytisinlösung in eine leere Darmschlinge in lethaler Dosis, so erfolgt der Tod sehr rasch, während Injection von ausserordentlich grossen Mengen in das stets angefüllte Coecum Kaninchen ohne Nachtheil überleben.

Vergiftungen mit Theilen des Goldregens bei Menschen hie und da beobachtete purgirende Wirkung muss, soweit sie nicht durch individuelle Zufälligkeiten bedingt ist, auf die vermehrte Peristaltik als ihre Veranlassung zurückgeführt werden.

17. Weder bei Application in den Conjunctivalsack noch nach innerer Anwendung setzt Cytisin eine constante Wirkung auf die Pupille. In sehr vielen Fällen kommt während der Vergiftung weder Myosis noch Mydriasis zur Beobachtung. Bei ganz jungen Falken trat meistens, aber auch nicht immer, eine Verengung der weiten Pupille als erstes Symptom der Vergiftung auf nach subcutaner, nicht nach äusserer Application auf das Auge. Bei Säugethieren war gleichfalls häufig nichts zu beobachten bis zum Eintritt hochgradiger Athemnoth, welche meistens von Myosis begleitet war und welche letztere selbst nach dem Tode noch längere Zeit fortbestand. Umgekehrt sahen wir besonders bei Katzen nach Injection grosser Dosen (0,02—0,03 Grm Cyt. nitric) in kürzester Zeit möglichst starke Erweiterung der Pupille neben Vorfall der Nickhäute ohne vorgängige Verengung auftreten.

18. Die Körpertemperatur ist während der Vergiftung nur ganz zu Anfang etwas erhöht, sinkt dann aber stetig bis zum tödtlichen Ausgang.

19. Die Elimination des in den Körper gebrachten Cytisin erfolgt — abgesehen vom Erbrechen — vorzugsweise durch die Nieren. — Mit dem Harn cytinisirter Frösche kann man andere in charakteristischer Weise vergiften. Erhält man bei Kaninchen künstlich die Respira-

nion im Gange, so kann man ohne die Herzthätigkeit zu lähmen nach und nach so grosse Mengen des Giftes in die Blutbahn bringen, dass hinreichend davon durch die Nieren ausgeschieden wird, um aus dem auf Frösche giftig wirkenden Harn das Alkaloid chemisch darzustellen. Das Cytisin wird also im Körper nicht, oder nicht vollständig zersetzt.

20. Erholung von der Vergiftung erfolgt meistens, wenn es möglich ist die Respiration hinreichend lange künstlich zu unterhalten. Erbrechen begünstigt die Genesung. Der Gebrauch der Gerbsäure als chemisches Antidot ist nicht zu empfehlen, denn in überschüssiger Gerbsäure löst sich das zuerst gebildete gerbsaure Cytisin zum Theil oder auch ganz. Aber auch mit alkalischen Lösungen des Tannin konnten wir bei vergifteten Thieren keine erfolgreiche Behandlung durchführen. Mittelst Transfusion unter vorgängiger Depletion gelang es uns stark vergiftete Hunde wieder herzustellen, bei welchen die Respiration bereits längere Zeit sistirt hatte und das Herz nur noch schwache und sehr verlangsamte Action erkennen liess. Leichter und rascher erfolgte die Wiederbelebung, wenn gleich zeitig künstliche Respiration unterhalten wurde. — Frösche können sich von Cytisin-Vergiftung wie von Curare und Coniivergiftung vollständig erholen, wenn sie in zweckdienlicher Weise aufbewahrt werden. Auch Vögel und Hunde erholen sich bisweilen gegen alles Erwarten von sehr schwerer Vergiftung ganz spontan.

21. Der Tod erfolgt immer asphyctisch, bald unter heftigen klonischen und tonischen Krämpfen, wenn, wie es Regel ist, bei Anwendung grösserer Dosen die Respiration vor der

Lähmung der motorischen Nerven stillsteht, oder bald ohne alle Convulsionen bis auf die erwähnten weit verbreiteten fibrillären Zuckungen, die bald hier bald da auftreten und oft noch eine halbe Stunde nach dem Stillstand der Respiration und Circulation vorkommen.

22. Der Sectionsbefund nach Cytisinvergiftung bietet abgesehen von den Folgen des Erstickungstodes durchaus nichts Characteristisches.

23. Der gerichtlich chemische Nachweis einer Cytisinvergiftung dürfte unter allen Umständen auf grosse Schwierigkeiten stossen und wenig Aussicht auf Erfolg darbieten. Der Mangel einer empfindlichen und characteristischen Reaction für das Cytisin, der Umstand, dass bei Lebzeiten meistens durch Emesis, vielleicht auch Catharsis und Diuresis der grösste Theil des Giftes aus dem Körper entfernt sein dürfte, würde den Erfolg einer chemischen Untersuchung der verschiedenen Körpertheile zur Darstellung des Giftes wahrscheinlich unmöglich machen. Bei der ausserordentlich geringen dosis lethalis war es uns nie möglich nach subcutaner Application des Giftes aus dem Erbrochenen Cytisin in einer zur Vergiftung kleinerer Thiere hinreichenden Menge aufzufinden.

24. Aus vergleichenden Experimenten mit wässrigen und weingeistigen Extracten der Samen, der Samenschale, der Blüthen, unreifen Schoten, der Blätter, der Rinde, der Wurzel halten wir uns berechtigt 1) sämmtliche genannten Pflanzentheile für giftig und 2) das Cytisin für den alleinigen Träger der giftigen Wirkung zu erklären *). —

*) Hätte J. Dougal zu seinen Experimenten nicht nur Kaninchen benutzt, so würde er nicht zu seinen irrigen

II. *Das Vorkommen des Cytisin.*

Die in einzelnen Fällen von Vergiftungen mit Pflanzentheilen des *Cytisus Lab.* bei Menschen beobachteten Entzündungserscheinungen im Intestinaltractus waren für mich Veranlassung nach etwa noch anderen wirksamen Bestandtheilen in den verschiedenen Pflanzentheilen zu suchen. Die Ergebnisse dieser vorzugsweise chemischen Untersuchungen kann ich in wenigen Sätzen zusammenfassen.

1. Die von W. Scott Gray vermeintlich dargestellte Laburninsäure ist ein Gemisch von anorganischen und organischen Säuren. Die von ihm beobachtete giftige Wirkung war bedingt durch einen geringen Gehalt an Cytisin und die angebliche narcotische Wirkung beruht auf irriger Deutung.

2. Das Cytisin kommt auch in der schwarzen Schale der Samen vor. Aus 500 Grm mühsam isolirter Samenschalen erhielt ich nach der früher l. c. angegebenen Methode verhältnissmässig viel Cytisin. Es enthält also der Cytissamen, wie übrigens auch schon aus den Experimenten mit Extracten hervorgieng, nicht, wie nach Fraser die zur selben Familie gehörende Calabarbohne, einen purgirenden Stoff.

Schlüssen gelangt sein; um übrigens nicht zu tadeln ohne zu verbessern und Experimente nur mit der Feder zu kritisiren, habe ich dieselbe Menge alter Samen, die D. bei Kaninchen vom Magen aus wirkungslos fand mit möglichst wenig Wasser ausgezogen und den filtrirten Auszug in eine leere Dünndarmschlinge eines Kaninchens gebracht, das Thier erlag in kurzer Zeit. Die Giftigkeit des Samens zu demonstrieren, reiche man ihn Tauben als alleiniges Futter. Sie nehmen davon bis Erbrechen, Athemnoth und Unsicherheit in den Extremitäten sie von jedem fernern Genuss abschrecken.

3. Das aus den Samen mittelst Aether ausgezogene fette Oel, von hellgelber Farbe und mildem Geschmack, wirkt nicht giftig. Einmal begegnete mir bei einem Kaninchen, dem ich wiederholt grössere Mengen dieses Oels in den Magen gebracht hatte, eine exquisite Diphtheritis des Darms. Da ich aber in vielen gerade durch diesen Befund veranlassten Wiederholungen nichts krankhaftes gesehen habe, muss ich diese eine Ausnahme als eine zufällige Complication aus anderen unbekanntem Ursachen ansprechen. — Es scheint mir auch Scott Gray nicht Unrecht zu haben, wenn er in dem von Christison*) mitgetheilten Vergiftungsfall die intensive und langanhaltende Darmaffection für eine Folge anderer Ursachen erklärt.

4. Dass das Cytisin nicht nur im *Cytisus Laburnum* vorkommt, sondern ausserdem in drei anderen Species von A. H. und mir gefunden worden ist, findet sich bereits in unserer ersten Mittheilung angegeben. Diese drei Species betrafen *Cyt. alpinus*, *supinus* und *elongatus*. Seit jener Veröffentlichung habe ich im Laufe der letzten Jahre noch einige andere Species hinsichtlich ihres Gehaltes an Cytisin und ihrer toxischen Wirkung auf Frösche untersucht. Die Species, von welchen mir Samen und Schoten, von einigen auch Rinde, durch den Gartenmeister des hiesigen botanischen Gartens zugestellt wurden, sind *Cytisus Weldeni*, *C. sessilifolius*, *C. capitatus*, *C. hirsutus* und *C. nigricans*. Alle bis auf die letztgenannte ergaben bei der chemischen Untersuchung und natürlich auch der experimentellen Prüfung an *Ranae* positive

*) Ed. Med. and S. J. Oct. 1843. Auch Taylor (on Poisons II p. 840) erklärt die Angabe der Symptome für imperfect.

Resultate. Hingegen war es nicht möglich aus Schoten, Samen und Rinde von *Cytisus nigricans* eine toxisch wirkende Substanz zu isoliren, obgleich die mit Bleiacetat gereinigten und wieder entbleiten Auszüge mit Gerbsäure Fällungen gaben. Die in Wasser aufgenommenen Rückstände der zersetzten Gerbsäure-Niederschläge wirkten ebensowenig giftig wie die nachträglich aus neuen Quantitäten Samen, Schoten und Rinde dargestellten wässrigen Extracte. Dieses negative Resultat scheint mir von Interesse, weil in ihm ein Grund mehr gegeben ist, die Gattung *Cytisus*, wie es auch englische Botaniker nach dem Vorgange von Hofr. Grisebach *) bereits gethan haben, in mehrere Gattungen zu trennen. Das Vorkommen des Cytisin würde sich also nachgewiesener Maassen erstrecken auf die folgenden Angehörigen der

Gattung *Laburnum*, Grisebach.

Cytisus Laburnum,

— *fragrans*,

— *sessilifolius*,

Gattung *Cytisus*.

Sectio *Eucytisus*,

Cytisus capitatus,

— *supinus*,

— *elongatus*,

— *hirsutus*,

während die Gattung *Lembotropis*, Grisebach, mit *Lemb. nigricans*

sich nicht nur botanisch, sondern auch durch den Mangel der giftigen Eigenschaften, das Fehlen des Cytisin, bestimmt von den vorhergehenden unterscheiden liesse.

*) A. Grisebach, *Spicilegium florae Rumelicae et Bithynicae* I p. 7—10.

Schliesslich erlaube ich mir hinsichtlich der experimentellen Belege und der ausführlichen Zusammenstellung der physiologischen Wirkung mit den nach Vergiftungen durch *Cytisus Laburnum* bei Menschen vorgekommenen Erscheinungen auf meine demnächst erscheinenden Beiträge zur Pharmacologie und Toxicologie hinzuweisen.

Zur Theorie der Kummer'schen Fläche
und der zugehörigen Linien-Complexe
zweiten Grades.

Von

Felix Klein.

Vorgelegt von A. Clebsch.

Die Coordinaten der geraden Linie im Raume lassen sich, wie ich im Nachstehenden zeigen will, durch 4 Parameter in einer Art und Weise darstellen, welche zur Behandlung der Kummer'schen Fläche und der zugehörigen Linien-Complexe zweiten Grades besonders geeignet scheint. Die Einführung dieser Parameter ist algebraisch in der Jacobi'schen Einführung elliptischer Coordinaten mit enthalten, so dass man dieselbe als eine neue geometrische Anwendung des Jacobi'schen Verfahren's betrachten kann. — Ich werde diese Parameter zunächst dazu benutzen, um die Tangenten der Kummer'schen Fläche, die Geraden der zugehörigen Linien-Complexe u. s. f. durch dieselben darzustellen; sodann werde ich mit Hülfe derselben einige auf die Kummer'sche Fläche und die betreffenden Complexe bezüglichen Differentialgleichungen in-