X.

Ueber die Giftwirkung von japanischem Sternanis (Illicium religiosum Sieb).

Von Dr. med. A. Langgaard
a. d. med. Akademie zu Tokio (Japan).

An einem Octobertage vorigen Jahres wurden in Uyeno, einem in Tokio gelegenen Tempelhain, fünf Kinder im Alter von zwei bis acht Jahren in bewusstlosem Zustande, mit Schaum vor dem Munde und in Krämpfen liegend angetroffen. Drei der Kinder gingen in einem Zeitraum von ungefähr zwei Stunden nach häufigem Erbrechen, unter heftigen Krämpfen zu Grunde; die beiden anderen Kinder genasen. Die Behandlung durch zwei japanische Aerzte bestand in Darreichung von Ipecacuanha und Cuprum sulf.; das eine der geretteten Kinder hatte ausserdem noch ein Abführmittel aus Natr. sulfur., das andere 3 Gran Chloralhydrat in getheilter Dosis erhalten.

In den erbrochenen Massen fanden sich unversehrte, elliptisch geformte, etwas platt gedrückte, glänzende, glatte, gelbbraun gefärbte Samen; die gleichen Samen wurden auch in den taschenähnlichen Aermeln des Kleides eines der Kinder gefunden. Ich erhielt einige derselben von der Polizei; sie waren unschwer als Samen des japanischen Sternanis zu erkennen.

Der von den Japanern Shikimi genannte, von v. Siebold als Illicium religiosum bestimmte Baum findet sich im 17. Bande des Honzoko moku mit dem Namen Mōsō (chin. Mán-Ts'áo nach Hoffmann und Schultes) oder Somo unter den Giftpflanzen aufgeführt. Die gepulverten Blätter mit Reisbrei gemischt werden von den Landleuten zum Vergiften von Ratten und Tödten von Fischen benutzt; der Genuss der auf diese Weise getödteten Fische soll unschädlich sein. In der Medicin wurden die Blätter in alten Zeiten bei den verschiedensten Krankheiten angewendet; jetzt sind sie gänzlich aus dem Arzneischatz verschwunden und scheinen schon zur Zeit Ri-ji-tsin's (chin. Li-si-chin) von Seiten der Aerzte nicht

mehr beachtet zu sein. „Inu[1]), Shakuran und Mōsō“, ruft dieser berühmte chinesische Naturforscher klagend aus, „sind eigentlich werthvolle wirksame Arzneimittel, welche von den alten Gelehrten vielfach angewendet wurden. Es ist zu bedauern, dass die jetzt lebenden Aerzte dieselben nicht mehr benutzen. Die Wissenschaft kommt immer mehr in Verfall.“

Von China aus wurde der Baum wahrscheinlich durch buddhistische Priester nach Japan gebracht, wo er jetzt in manchen Gegenden wild wächst. Er gilt als heilig und wird in der Nähe buddhistischer Tempel angepflanzt. Abgeschnittene Zweige des Baumes werden in kleinen Bambusgefässen auf die Gräber der Verstorbenen gestellt in der Absicht, Insecten fern zu halten. Die angenehm riechende Stammrinde und die sehr harzreiche und stark aromatische Wurzelrinde, sowie die beim Zerreiben pfefferartig riechenden Blätter sind Bestandtheile der Senko, cylindrischer strohhalmdicker Stäbchen, welche zum Räuchern in Tempeln und auf Gräbern benutzt werden.

Die Früchte gleichen in der Gestalt denen des ächten Sternanis (Illicium anisatum Loureiro), lassen sich indess durch die weiter unten anzugebenden Merkmale wohl von diesen unterscheiden. Sie werden von den Japanern in der Medicin nicht benutzt, werden daher auch nicht gesammelt, und kommen nicht in den Handel.

Alle Theile der Pflanze gelten bei den Japanern als giftig und scheinen mehrfach zu Vergiftungen, sowohl absichtlichen als unabsichtlichen, geführt zu haben.

Ausser dem oben erwähnten Vergiftungsfall in Uyeno kam in neuerer Zeit ein Fall vor in Kanagawa in der Nähe von Yokohama, welcher von Geerts beschrieben ist, und ein anderer in Leeuwarden in Holland. Die in Folge dieser Vergiftungen angestellten Untersuchungen lieferten als einziges Resultat die Bestätigung der Giftigkeit der in Rede stehenden Früchte und Samen. Die Versuche, den Giftkörper zu isoliren missglückten, und Untersuchungen, um die Art und Weise der Giftwirkung klar zu legen, scheinen nicht unternommen zu sein.

In dem Kanagawa-Fall von Geerts geschah die Vergiftung

[1]) Inu oder Miama Shikimi = Skimmia japonica Thbg. gilt bei den Japanern als giftig. Es ruft, wie mein Assistent Herr Shimoyama gefunden hat, bei Fröschen Krämpfe hervor.

durch das fette Oel von Shikimisamen, welches bei der Zubereitung von Speisen an Stelle des gewöhnlich benutzten Sesamöles gebraucht war. Von sechs erkrankten Personen starb eine. Geerts brachte einem grossen Hunde 10 Grm. des Oeles bei. Die nach 50 Minuten eintretenden Vergiftungssymptome waren folgende: „Kreisbewegung, Erbrechen, convulsivische Bewegungen, wiederholtes Erbrechen von weissem Schaum und Galle, erschwertes Athmen, erweiterte Pupillen und grosse Unruhe, Defäcation und weiter alle Symptome eines irritirenden Giftes. Nach etwa 3 Stunden Beruhigung; der Hund trank etwas Wasser und hatte sich nach circa $5\frac{1}{2}$ Stunden wieder ganz erholt." Ebenso wirkten 2 Grm. des Samenpulvers.

In dem Leeuwarden'schen Fall hatte die Vergiftung stattgefunden durch Anismilch, welche mit käuflichem Sternanis bereitet war. Der benutzte Sternanis soll nach dem Berichte aus Früchten bestanden haben, welche der Beschreibung nach den Früchten von Shikimi entsprechen. Die chemische Untersuchung führte zu keinem Resultat. Versuche, welche mit den verdächtigen Samen an Thieren angestellt wurden, ergaben Folgendes: „Bei Hunden Irritirung des Magens, Erbrechen, Diarrhoe; Einspritzungen des Extractes bei Fröschen verursachte meistens den Tod; bei Kaninchen zeigten sich folgende Symptome: Kopfschütteln, Unruhe, bisweilen Kreisbewegungen, Beschleunigung der Respiration, unregelmässiger Herzschlag, nachher klonische Krämpfe namentlich in den Hinterextremitäten; nachdem paretischer Zustand der Hinterextremitäten eingetreten war, erfolgte unter heftigen Convulsionen der Tod.

Für mich war der Vergiftungsfall in Uyeno Veranlassung, die verschiedenen Theile von Shikimi einer Untersuchung zu unterwerfen, über deren Resultat ich im December vorigen Jahres Bericht erstattete an den Chef des Gesundheitsamtes Herrn Nagao, welcher denselben in japanischen Zeitungen publicirte[1]).

Seitdem habe ich die Untersuchungen fortgesetzt, ohne allerdings nach der chemischen Seite hin die Frage zu einem befriedigenden Ende gebracht zu haben. Aeussere Umstände zwingen mich indess, die Arbeit für eine Zeit wenigstens abzubrechen. Immerhin halte ich die Ergebnisse, zu denen ich gelangte, für hinreichend

[1]) Siehe auch Sitzungsbericht der deutschen Gesellschaft für Natur- und Völkerkunde Ostasiens vom 26. Januar 1881 im 24. Hefte der Mittheilungen S. 177.

wichtig, um sie der Oeffentlichkeit zu übergeben, besonders da ähnliche Vergiftungen in Europa nicht zu den Unmöglichkeiten gehören, wie der Leeuwarden'sche Fall zeigt.

Ehe ich indess zu meinen eigenen Arbeiten übergehe, muss ich einer nachträglich von J. F. Eykmann veröffentlichten Arbeit gedenken [1]), über welche derselbe in der Januarsitzung der deutschen ostasiatischen Gesellschaft berichtete. Die Arbeit hat vorwiegend chemisches und pharmakognostisches Interesse. Es gelang Eykmann geringe Mengen eines Körpers darzustellen, welcher in sternförmig gruppirten spitzen und säulenförmigen Krystallen erhalten wurde. Eykmann beschreibt sie als in kaltem Wasser schwer, in heissem Wasser, Aether und Chloroform besser, in Alkohol und Eisessig leicht lösliche, in Petroleumäther unlösliche Krystalle. Alkalien lösen nicht merklich besser als Wasser. Sie reduciren alkalische Kupferlösung nicht, auch nicht nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure und sind stickstofffrei. Sie schmolzen bei 175° C. und lieferten zwischen 2 Uhrgläsern erhitzt ein öliges Sublimat, welches aus wässriger Lösung nicht krystallisirte. Ungefähr 12 Milligrm. genügten, um einen jungen Hund zu tödten.

Der Vergiftungsverlauf wird folgendermaassen geschildert: „Nach 10 Minuten Unruhe, starkes Bellen, Drehung des Kopfes und der Zunge bei geöffnetem Maule, Kratzen mit den Hinterextremitäten an der Magen- und Brustgegend, nachher Unlust. Nach 15 Minuten: heftige Krämpfe der Bauchmuskeln mit Neigung zum Erbrechen, tetanische Krämpfe mit gleichzeitigem Ausstrecken der 4 Extremitäten, starke Biegung des Kopfes nach dem Rücken und krampfhaftes Aufsperren des Maules, Abscheidung von Schaum, Erbrechen von braunen schleimigen Massen, Vorwärtsschieben, plötzliche Umdrehung des Körpers um die Längsaxe, nachher starke Convulsionen in den Extremitäten, dann Lähmung, zuletzt Collapsus und nach 3 Stunden der Tod."

Hieraus geht hervor, dass Eykmann unzweifelhaft den Giftkörper unter Händen gehabt hat, aber leider war die Menge zu

[1]) Ueber den giftigen Bestandtheil, das ätherische und das fette Oel von Illicium religiosum v. Sieb: Mittheilg. der deutschen Gesellschaft für Natur- und Völkerkunde Ostasiens. 23. Heft. 120—130.

Dieser Arbeit sind auch die Angaben über die holländischen Arbeiten von Geerts und der Leeuwarden'schen Commission entnommen.

gering, um die Natur des Körpers genauer festzustellen. Aus 2½ Kilogrm. Samen hatte Eykmann nur 25 Milligrm. reine Substanz erhalten.

Meine eigenen Bemühungen, den Giftkörper zu isoliren, waren, wie ich gleich bemerken will, vergeblich; mir standen nur wenige Gramme der Samen zur Verfügung und ich konnte, da, wie schon gesagt, die Früchte nicht im Handel zu haben sind, und die Jahreszeit schon zu weit vorgeschritten war, mich nicht in Besitz grösserer Mengen setzen. Nachdem ich mich daher von der Giftigkeit der Samen überzeugt und festgestellt hatte, dass nicht etwa das ätherische Oel Träger der Wirkung sei, unterwarf ich verschiedene Theile des Baumes einer Prüfung. Ich untersuchte Karpellen, Stammrinde, Stammholz, Wurzelrinde und Wurzelholz. Zum Nachweis des Giftes bediente ich mich des Frosches, den ich als ein sehr feines Reagens auf dasselbe kennen gelernt hatte.

Es zeigte sich nun, dass alle genannten Theile giftig sind, aber in verschiedenem Maasse. Am giftigsten wirkten die Samen, dann Wurzelrinde, Wurzelholz und schliesslich Stammrinde, Holz und Karpellen. Es ergab sich ferner, dass in der Wurzelrinde der in Frage stehende Giftkörper von einer rothbraunen harzartigen Substanz begleitet wird, welche lähmend wirkt und deren Gegenwart das später zu schildernde äusserst charakteristische Vergiftungsbild bei Fröschen vollkommen verändert, so dass die Frösche, nach Aufheben der willkürlichen Bewegungen und Erlöschen der Reflexerregbarkeit, unter allgemeinen Lähmungserscheinungen zu Grunde gehen. Dieser harzartige Körper wird durch Bleizucker aus seiner Lösung niedergeschlagen, während der Giftkörper durch das gleiche Reagens nicht gefällt wird; es scheint aber, dass nach Abscheidung des Harzes die Gegenwart noch anderer, sogenannter Extractivstoffe in Wurzel und Rinde, die Reindarstellung des Giftes wesentlich erschweren. Auch Eykmann hat nach mündlicher Mittheilung später mehrfach die Isolirung aus anderen Theilen vergeblich versucht. Ich verzichtete daher vorläufig auf die Darstellung und beschränkte mich auf die Feststellung der physiologischen Wirkung, indem ich mich eines aus der Wurzel mit Berücksichtigung der oben mitgetheilten Erfahrungen bereiteten Extractes bediente, welches gleiche Wirkung wie die Samen zeigte.

Die Darstellung war folgende: Die zerkleinerten Wurzeltheile

wurden wiederholt mit Alkohol extrahirt; von dem erhaltenen Auszuge wurde der grösste Theil des Alkohols abdestillirt, der Rest auf dem Wasserbade unter Zusatz von Wasser verjagt. Darauf wurde der Rückstand mit so viel destillirtem Wasser versetzt bis keine Abscheidung mehr erfolgte, 24 Stunden bei Seite gestellt und filtrirt; das Filtrat wurde mit Bleizuckerlösung ausgefällt; von dem erhaltenen Niederschlage wurde abfiltrirt und die so erhaltene Flüssigkeit nach dem Entbleien durch Schwefelwasserstoff bis zur Extractconsistenz eingeengt. Von diesem Präparate wurden abgewogene Mengen in Wasser gelöst subcutan injicirt.

Wirkung auf Kaninchen: Bei nicht zu grossen aber tödtlichen Dosen verhalten sich die Thiere ungefähr 15 bis 30 Minuten nach der Injection anscheinend normal. Das erste Zeichen beginnender Wirkung ist häufiges Wischen der Schnauze mit den Vorderpfoten; die Ohren sind stark injicirt und heiss anzufühlen. Dann kommt es zu einer anfänglich geringen, sich mehr und mehr steigernden Respirationsbeschleunigung; die Respiration ist flach; von Zeit zu Zeit macht das Thier eine tiefe Inspiration. Die Thiere legen sich nieder; veranlasst man sie zum Laufen, so erscheinen die Bewegungen unsicher, tappend. Es treten Kaubewegungen auf, die Thiere knirschen mit den Zähnen, der Speichel beginnt aus dem Munde zu fliessen; häufig beobachtet man Rückwärtsgehen. Dann liegen die Thiere auf dem Bauche, die Vorderfüsse rutschen seitlich, der Kopf wird auf die Unterlage gestützt, die Respiration wird tiefer und ungefähr 40—60 Minuten nach der Injection treten Krämpfe auf. Meist sind dieselben anfangs beschränkt auf Kopf- und Nackenmusculatur; das Thier richtet sich auf seinen Vorderbeinen auf, die Ohren werden hin und her geschlagen, der Kopf auf und nieder geschleudert. Nach einer kurzen Pause treten die Krämpfe von Neuem auf; die Anfälle sind stärker und verbreiteten sich auf die gesammte Körpermusculatur und von jetzt an gestaltet sich das Vergiftungsbild zu einem ungeheuer stürmischen. Ueberschlagen nach Hinten, Fallen auf die Seite, Rollen um die Längsaxe durch die ganze Länge des Zimmers, heftiger Opisthotonus abwechselnd mit klonischen Krämpfen. Dann liegen die Thiere auf der Seite, schlagen fortwährend mit den Pfoten, der Speichel fliesst reichlich aus dem Maule, die Respiration ist keuchend, rasselnd; die Musculatur des Kopfes ist in unaufhörlicher Bewegung, der Unterkiefer wird in

immer schnellerem Tempo auf und nieder geschlagen oder seitlich hin und her verschoben, so dass das Knirschen der gegen einander gepressten Zähne durch das ganze Zimmer hörbar ist und 1 bis $1\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Auftreten der ersten Krämpfe gehen die Thiere unter einigen tetanischen Streckungen, Aufsperren des Maules zu Grunde. Die Athmung steht vor dem Herzen, welches noch nach Respirationsstillstand deutlich zu auscultiren ist. Die Todtenstarre beginnt kurze Zeit, oft unmittelbar nach dem Tode und ist in wenigen Minuten vollkommen ausgebildet.

Die Section ergiebt am Herzen: linker Ventrikel vollkommen contrahirt, blutleer; im rechten Ventrikel wenige blutige Coagula; beide Vorhöfe mässig gefüllt. Die Lungen sind sehr blutreich; Dünndarm contrahirt, blutleer; Leber mässig blutreich; Nieren blass; Gefässe der Hirnhäute strotzend mit Blut gefüllt.

Wirkung auf Frösche. Einige Zeit nach der Injection beobachtet man häufig, während der Frosch sonst noch einen vollkommen normalen Eindruck macht, dass das Maul plötzlich mit einem eigenthümlichen schnalzenden Geräusch aufgerissen wird, und für mehrere Secunden offen stehen bleibt. 15—30 Minuten nach der Injection werden die Bewegungen schwerfällig und träge; der Frosch duldet die Rückenlage; auf Druck der Pfoten springt der Frosch nicht mehr fort, sondern kriecht und bleibt dann ruhig mit gesenktem Kopfe liegen, die Reflexerregbarkeit wird herabgesetzt ohne ganz zu erlöschen, der Bauch bläht sich immer mehr und mehr auf und ist zuletzt trommelartig gespannt. Allmählich erfolgen die Reflexe wieder stärker, eine jede Berührung des Thieres, ein jeder Schlag auf die Unterlage wird mit Streckung der Beine und Spreitzen der Pfoten beantwortet. Der Frosch schiebt sich auf dem prall gespannten Leibe fort, richtet den Vorderkörper auf und macht vergebliche Versuche, die Luft auszupressen bis ungefähr 1 Stunde nach der Injection heftiger Opisthotonus ausbricht. Die Anfälle wiederholen sich in kurzen Zwischenräumen und oft mit lautem Schrei und weit aufgerissenem Maule erfolgt Abschwellung des Leibes. Darauf kommt es zu Emprosthotonus, die Vorderbeine werden unter den Leib geschlagen, die Pfoten in einander gefaltet, die Hinterbeine stossweise gestreckt. Allmählich werden die Ruhepausen grösser, die einzelnen Anfälle schwächer, bleiben endlich ganz aus und der Frosch liegt wie todt da. Nach einiger Zeit, oft

erst nach mehreren Stunden, stellen sich wieder allgemeine Streckkrämpfe ein, mit Betstellung der Vorderbeine. In den Pausen zwischen den einzelnen Anfällen liegen die Frösche ruhig da, aber eine jede Berührung oder Erschütterung der Unterlage löst einen neuen Anfall aus. Der Tod tritt erst sehr spät ein. Ich muss aber bemerken, dass hier grosse Unterschiede in der Resistenz zwischen Winter- und Frühlings- oder Sommerfröschen besteht. Während bei Winterfröschen der Tod oft erst am fünften oder sogar siebenten Tage eintrat, gingen Sommerfrösche meist innerhalb der ersten 24 Stunden, sicher innerhalb 48 Stunden zu Grunde. Nach dem Aufhören der Krämpfe und erfolgtem Herzstillstand ist die Körpermusculatur sowohl direct als auch vom Nerven aus erregbar.

Wirkung auf Fische. Zu den Versuchen benutzte ich eine kleine Karpfenart, von den Japanern Funa genannt. Zuerst beobachtet man eine Steigerung der Athemfrequenz, dann folgt ein Stadium grosser Exitation, pfeilschnell schiesst der Fisch durch das Wasser. Dies dauert nur kurze Zeit, der Fisch kann sich nicht mehr in seiner normalen Lage halten, er fällt auf die Seite, bald ist der Kopf nach unten gerichtet, bald schnellt der Fisch aus dem Wasser empor oder schwimmt mit Drehungen um seine Längsaxe. Schliesslich schwimmt das Thier nur auf der Seite am Boden des Gefässes umher, von Zeit zu Zeit beobachtet man ein krampfhaftes Hin- und Herschleudern des Schwanzes bis am vierten oder fünften Tage der Tod eintritt.

Aus dem Mitgetheilten geht hervor, dass der Körper auf Warm- und Kaltblüter in gleicher Weise giftig wirkt. Gemeinsam bei den genannten Thierklassen ist das verhältnissmässig späte Eintreten und die über einen langen Zeitraum ausgedehnte Dauer der Wirkung, ein Umstand, der auf eine langsame Resorption und Ausscheidung des Giftes hinweist. Gemeinsam ferner sind die Krämpfe, die dem Vergiftungsbilde ein so typisches Gepräge verleihen, dass sie vorwiegend unser Interesse herausfordern. Wenn schon das Auftreten derselben bei Kaninchen zu Anfang der Vergiftung es wahrscheinlich erscheinen lassen, dass sie nicht secundärer Natur sind, so zeigt ihr Charakter und das Verhalten des Giftes bei Fröschen und Fischen, dass die Krämpfe als Ausdruck einer directen Wirkung auf nervöse Centralapparate anzusehen sind, dass wir es hier mit einem zu den Krampfgiften zu rechnenden Körper zu thun haben.

Um nun zu entscheiden, welcher Theil des Centralnervensystems von der Einwirkung des Giftes betroffen wird, wurden eine Anzahl von Versuchen angestellt an Fröschen, denen Hirn und Rückenmark an verschiedenen Stellen durchschnitten war. Das Resultat dieser Versuche war folgendes: Abtrennen des Grosshirns ändert in dem Vergiftungsbilde nichts; Zerstörung der Medulla oblongata hebt die Krämpfe auf. Durchschneidet man während der Krämpfe das Rückenmark, so hören in den unterhalb des Schnittes gelegenen Theilen die Krämpfe auf, nach Verlauf von einigen Stunden aber oder am nächsten Tage findet man das Thier mit Vorderpfoten in Betstellung und mit heftigen Streckkrämpfen in den Hinterextremitäten, die man durch leise Berührung oder Erschütterung der Unterlage hervorrufen kann. Der Frosch unterscheidet sich jetzt in nichts von einem Thiere mit unversehrtem Rückenmark bei gleich vorgeschrittener Vergiftung. — Durchschneidet man ferner bei einem Frosche das Rückenmark und vergiftet nach eingetretener Erholung vor der Operation, so kommt es bei aufgetriebenem Leibe zu Krämpfen in den Theilen oberhalb des Schnittes, während sie in den unterhalb des Schnittes gelegenen Partien fehlen. Der unterhalb des Schnittes gelegene Theil des Rückenmarks behält seine Reflexerregbarkeit. Darauf folgt ein krampffreies Stadium, der Frosch liegt vollkommen ruhig mit niedergesenktem Kopf wie todt, bei unversehrter Reflexerregbarkeit der unteren Rückenmarkspartien und schliesslich kommt es wiederum zu Betstellung der Vorderpfoten und heftigen Streckkrämpfen der Hinterextremiäten.

Aus einer grösseren Anzahl von Versuchen wird es genügen, einen solchen mit Rückenmarksdurchschneidung und nachfolgender Vergiftung wiederzugeben.

Versuch. Einem grossen kräftigen Frosch wird um
10 Uhr 5 Min. das Rückenmark durchschnitten.
11 - 45 - erhält 0,005 Shikimiextract.
1 - 30 - Fortwährende heftige Krämpfe in den Theilen oberhalb des Schnittes. Auf Stich mit einer Nadel in die rechte Hinterpfote energische Reflexzuckung.
2 - 30 - derselbe Zustand.
9 - — - Der Frosch liegt vollkommen wie leblos. Stich in die Vorderpfoten. Keine Reaction. Auf Stich in die rechte Hinterextremität heftige Reflexzuckung.

Am nächsten Tage früh 8 Uhr Vorderpfoten in Betstellung. Bei Berührung heftige Streckkrämpfe auch in den Hinterbeinen.

Ich habe in der Beschreibung des Vergiftungsverlaufes bei unversehrten Fröschen angegeben, dass dem Ausbruch der Krämpfe ein Stadium herabgesetzter Reflexerregbarkeit vorhergeht. Die Versuche mit durchschnittenem Rückenmark zeigten nun, dass der unterhalb des Schnittes gelegene Rückenmarkstheil seine Reflexerregbarkeit nicht einbüsst. Um dieses Verhalten genauer kennen zu lernen, stellte ich folgende Versuche an.

Ich trennte bei einem Frosche das Grosshirn ab, bei einem andern durchschnitt ich das Rückenmark, stellte an Beiden mit Hülfe der Türck'schen Methode den Grad der Reflexerregbarkeit fest, vergiftete darauf die Thiere mit gleich grossen Dosen Shikimiextract und prüfte wiederum durch Eintauchen in Säure. Das Resultat war folgendes. Bei Fröschen mit abgetrenntem Grosshirn sinkt die Reflexerregbarkeit bis zum Auftreten der Krämpfe, bei Fröschen, bei denen der Schnitt unterhalb der Medulla oblongata geführt war, blieb sie unverändert.

Aus dem Mitgetheilten lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Wir haben drei Stadien der Vergiftung zu unterscheiden. Im ersten ist das Rückenmark selbst unbetheiligt; die Krämpfe sind bedingt durch Reizung von in der Medulla oblongata gelegenen Centren; die den Krämpfen vorhergehende Abnahme der Reflexerregbarkeit ist Folge einer Reizung reflexhemmender Apparate (Setschenow). Darauf folgt ein Stadium der Erschöpfung und Ruhe. Im 3. Stadium endlich ist das Rückenmark in den Bereich der Vergiftung hineingezogen, die Krämpfe sind bedingt durch eine gesteigerte Reflexerregbarkeit des Rückenmarks.

Die Wirkung auf das Herz bei Kaninchen ist verschieden je nach Grösse der angewandten Dosis. Bei minimal letalen Dosen beobachtet man eine vor dem Auftreten der Krämpfe beginnende Pulsverlangsamung und zeitweilige Unregelmässigkeit des Pulses. Die Verlangsamung ist oft sehr bedeutend, in einem Versuche von 128 auf 35 Schläge in $\frac{1}{2}$ Minute. Während des Krampfstadiums kommt es nun bei jedem Anfall zu einer Pulsbeschleunigung, welche den Krampf noch etwas überdauert. In der Pause sinkt wiederum die Frequenz. Später nimmt die Anzahl der Pulsationen wieder zu, ohne indess immer die ursprüngliche Höhe zu erreichen. Der Puls ist häufig unregelmässig, aber bis zum Ende kräftig, die Herztöne sind laut und nach erfolgtem Respirationsstillstand noch zu

auscultiren. Oeffnet man nach dem Erlöschen der Herztöne den Thorax, so findet man den Herzmuskel noch für längere Zeit zuckend.

Aus einer grösseren Anzahl von Versuchen theile ich einen mit, bei welchem die anfängliche Pulsverlangsamung besonders stark ausgeprägt ist.

Versuch. Kaninchen 1250 Grm. schwer wird tracheotomirt.

11 Uhr.				Tracheotomie beendet. Canüle eingelegt. Gleich darauf 106 Pulse in ½ Min.
11	- 9 Min.	127 Pulse in ½ Min.		
11	- 14 -	125	- -	
11	- 16 -			Subcutane Injection von 0,075 Shikimiextract.
11	- 18 -	128	- -	
11	- 25 -	128	- -	
11	- 30 -	119	- -	
11	- 35 -	120	- -	
11	- 40 -	113	- -	
11	- 45 -	111	- -	
11	- 50 -	99	- -	
11	- 52 -	96	- -	
11	- 55 -	88	- -	Herztöne laut, klappend.
11	- 58 -	77	- -	leichte Streckung.
11	- 57 -	67	- -	Herz unregelmässig.
12	- 1 -	45	- -	ganz unregelmässig.
12	- 5 -	44	- -	oft aussetzend.
12	- 8 -	41	- -	aussetzend.
12	- 10 -	38	- -	regelmässig.
12	- 13 -	36	- -	
12	- 15 -	35	- -	
12	- 16 -	38	- -	
12	- 20 -	37	- -	
12	- 22 -	36	- -	
12	- 26 -	37	- -	
12	- 30 -	65	- -	Krampf. Pulsbeschleunigung während und nach dem Krampf.
12	- 32 -	44	- -	
12	- 38 -	47	- -	Herztöne klappend.
12	- 41 -	63	- -	leichter Krampf.
12	- 44 -			Krampf.
12	- 47 -			Von jetzt ab folgt Krampf auf Krampf. Das Herz ist schwer zu zählen bald schnell bald langsamer.
12	- 53 -			Respiration steht. Einleitung der künstlichen Respiration. Krämpfe.

1 Uhr	1 Min.		Thier athmet selbständig.
1 -	10 -	87 Pulse in ½ Min.	Die Krämpfe haben in gleicher Weise fortgedauert.
1 -	15 -	75 - -	Fortwährende Zuckungen, namentlich am Kopf und Vorderextremitäten.
1 -	19 -	72 - -	
1 -	23 -	77 - -	unregelmässig.
1 -	27 -	79 - -	
1 -	30 -	88 - -	unregelmässig.
1 -	35 -	87 - -	
1 -	40 -	88 - -	
1 -	46 -		Respiration steht. Herz noch für 48 Secunden zu auscultiren.
			Thorax geöffnet. Herz zuckt noch bis 2 Uhr.

Ganz anders verhält es sich bei der Anwendung sehr grosser Dosen oder bei Injection des Giftes in die Vena jug. Hier wird bald nach dem Auftreten heftiger tetanischer Krämpfe der Puls plötzlich unregelmässig und es tritt Herzstillstand ein. Oeffnet man jetzt den Thorax, so findet man den linken Ventrikel contrahirt und blutleer und die Herzmusculatur unerregbar, oder zuweilen beobachtet man noch leichtes Zucken des Herzmuskels, der aber schnell seine Erregbarkeit verliert.

Aus dem Mitgetheilten geht hervor, dass kleinere Dosen den Herzmuskel nicht afficiren, grosse Dosen aber für die Herzmusculatur selbst ein heftiges Gift sind. Der Versuch lehrt aber ferner, dass auch durch kleinere Dosen die Herzaction beeinflusst wird.

Um die Einwirkung solcher minimal letaler Dosen auf das Herz klarer zu stellen, verfuhr ich folgendermaassen. Bei tracheotomirten Kaninchen wurden beide Vagi freipräparirt, dann wurde die Extractlösung subcutan injicirt und, nachdem eine deutliche Pulsverlangsamung eingetreten war, wurden beide Vagi durchschnitten. Das Resultat war jedes Mal eine leichte vorübergehende Pulsbeschleunigung unmittelbar nach der Durchschneidung; allmählich sinkt die Pulsfrequenz wieder. Reizung der peripheren Vagusenden ruft Herzstillstand hervor. Dann folgt wiederum jenes Stadium, in welchem während eines Krampfanfalles die Pulsfrequenz sich hebt, in den Krampfpausen wieder sinkt und endlich kommt es wiederum zur Pulsbeschleunigung. Reizt man in diesem letztern Stadium die peripherischen Vagusenden, so erhält man anfangs Herzstillstand, später nur Pulsverlangsamung.

Versuch. Kaninchen 1750 Grm. schwer.

11 Uhr	49 Min.	Tracheotomie beendet. Vagi frei präparirt.		
11 -	50 -	73 Pulse in $\frac{1}{4}$ Min.		
11 -	56 -	78 - -		
11 -	58 -	76 - -		
12 -	— -			Subcutane Injection von 0,08 Shikimiextract.
12 -	5 -	78 - -		
12 -	9 -	76 - -		
12 -	17 -	74 - -		
12 -	20 -	73 - -		
12 -	30 -	57 - -		
12 -	31 -	48 - -		
12 -	33 -			Beide Vagi durchschnitten.
12 -	34 -	56 - -		
12 -	35 -	54 - -		
12 -	38 -	58 - -		
12 -	40 -	56 - -		
12 -	42 -	50 - -		
12 -	43 -	49 - -		
12 -	45 -	50 - -		Krampf, gleich darauf 63 Pulse.
12 -	47 -	67 - -		Vagusreizung ruft Stillstand hervor.
12 -	50 -	55 - -		Krampf, gleich darauf 64 Pulse.
12 -	53 -	62 - -		Von jetzt fortwährende Krämpfe. Herz nicht genau zu zählen, unregelmässig.
1 -	— -			Starker Krampf. Gleich darauf 62 Pulse.
1 -	3 -	57 - -		
1 -	4 -	56 - -		
1 -	5 -			Heftiger Krampf, während desselben starke Pulsbeschleunigung. Gleich darauf 70.
1 -	7 -	64 - -		
1 -	10 -			Vagusreizung ruft Stillstand hervor. Gleich darauf heftiger Krampf, nach dems. 73 Pulse.
1 -	12 -	64 - -		Krampf. Nach demselben 74.
1 -	16 -	77 - -		
1 -	17 -	77 - -		
1 -	22 -	75 - -		Vagusreizung führt nicht zu Herzstillstand, sondern ruft nur Pulsverlangsamung hervor.
1 -	30 -	74 - -		
1 -	35 -	74 - -		Häufige Krampfanfälle.
1 -	44 -	75 - -		Fortwährende Krämpfe.
1 -	48 -			Lang anhaltender starker Tetanus.
1 -	50 -			Vagusreizung. Pulsverlangsamung.
1 -	52 -	77 - -		
1 -	58 -			Respiration langsamer und flach.
2 -	— -	55 - -		
2 -	3 -			Respiration steht, gleich darauf das Herz.
2 -	5 -			Thorax geöffnet. Herz zuckt noch.

In einer anderen Versuchsreihe verfuhr ich folgendermaassen. Zuerst wurden wieder bei tracheotomirten Kaninchen die Vagi freipräparirt, darauf wurde das Gift injicirt und wenn die Pulsfrequenz genügend herunter gegangen war, wurden die Vagi durchschnitten. War die Steigerung in der Pulsfrequenz, welche dieser Operation folgt, vorüber, so injicirte ich kleine Dosen Atropin in die Vena jug. Der Erfolg war eine sofort eintretende, stetig zunehmende Pulsbeschleunigung.

Hieraus geht hervor, dass die Pulsverlangsamung Folge ist einer Reizung sowohl der centralen Vagusursprünge, als auch der Herzvagusendigungen. Die letzteren nehmen allmählich in ihrer Erregbarkeit ab, ohne dieselbe ganz zu verlieren; dadurch kommt es wiederum zu einer Steigerung der Pulsfrequenz.

Wodurch die in einem bestimmten Stadium der Vergiftung zu beobachtende Pulsbeschleunigung während eines Krampfanfalles bedingt wird, habe ich nicht ermittelt. Ich halte indess eine centrale Erregung für wahrscheinlich.

Bei Fröschen, welche zur Beobachtung der Herzpulsationen gefenstert wurden, wurde das Herz während der Krämpfe herausgedrängt; die Pulsfrequenz sinkt und es kommt zu diastolischen Stillständen bis zu 30 Secunden Dauer. In den krampffreien Pausen stellt sich wieder eine regelmässige, aber etwas verlangsamte Pulsation her. Gegen Ende der Vergiftung sind die Contractionen sehr schwach und die Frequenz ist sehr gering. Atropin hebt die diastolischen Herzstillstände auf.

Von dem Einflusse des Giftes auf die Respiration habe ich bereits erwähnt, dass es bei Kaninchen stets zu einer Beschleunigung kommt. Diese tritt auch auf bei durchschnittenen Vagis, rührt also her von einer Reizung des respiratorischen Centrums. Bei minimal tödtlichen Dosen kann man nach dem Stillstande der Respiration dieselbe wieder durch künstliche Respiration in Gang bringen. Versuche, solche Thiere durch künstliche Respiration zu retten, habe ich nicht gemacht. Bei übertödtlichen Dosen ist die künstliche Respiration vollkommen wirkungslos.

Ich komme jetzt zur Besprechung der Behandlung einer Shikimivergiftung. In meinem Berichte an die japanische Behörde hatte ich die Entleerung des Magens durch Brechmittel oder Magenpumpe und Anwendung von Chloralhydrat, am besten in Klystier-

form, empfohlen. Diese Empfehlung geschah auf Grund von Versuchen an Kaninchen, bei denen es mir gelungen war, sicher tödtliche Dosen durch dies Mittel unwirksam zu machen. Ich hatte zu der Zeit aber noch nicht die verderblichen Wirkungen kennen gelernt, welche sehr grosse Dosen des Giftes auf das Herz äussern. Offenbar erfolgt der Tod bei verschiedener Grösse der Dosis durch verschiedene Zustände. Bei kleineren Dosen ist der Tod ein Respirationstod, Folge einer eintretenden Erschöpfung des überreizten Centrums, während grosse Dosen zu einer irreparabelen Herzlähmung führen. Es war daher festzustellen: wie weit reicht die antidotarische Wirkung des Chlorals, um wie viel kann die minimal letale Giftdosis überschritten werden?

Zunächst stellte ich die Dosis letalis für das von mir benutzte Präparat fest. Ich fand dieselbe gleich 0,05 Grm. pro Klgr. Kaninchen. Ich prüfte diese Dosis an kleinen und grossen Thieren; stets erfolgte der Tod unter den geschilderten Symptomen. Darauf vergiftete ich Thiere mit der genannten Dosis, wartete bis zum Ausbruch der Krämpfe und injicirte je nach Grösse der Thiere 1,0 bis 2,0 Grm. Chloralhydrat als Klystier. Die Krämpfe liessen sofort nach, es kam höchstens noch zu einen oder zwei leichten Anfällen; darauf verfielen die Thiere in Schlaf, aus dem sie nach einigen Stunden etwas matt erwachten. Am nächsten Morgen zeigten sich die Thiere noch etwas schwach, erholten sich aber im Laufe des Tages und frassen mit Begierde vorgeworfenes Futter. Einige Male kam es vor, dass mit dem Nachlassen der Chloralwirkung wieder Zuckungen, namentlich in der Nackenmusculatur auftraten. Ich injicirte dann noch 0,5—1,0 Grm. Chloralhydrat subcutan, und die Thiere kehrten vollkommen zur Norm zurück. Ich habe eine grössere Anzahl dieser Versuche angestellt, ohne einen einzigen Misserfolg. Ebenso sicher, wie die Thiere ohne Anwendung von Chloral durch die Giftdosis zu Grunde gehen, ebenso sicher wirkt Chloral lebensrettend — aber auch ebenso sicher ist das Thier rettungslos verloren trotz Anwendung von Chloral, wenn nur eine wenig grössere Giftmenge einverleibt wird. Schon bei der doppelten Dosis gelang es mir nicht, das Thier zu retten, wodurch indess nicht ausgeschlossen sein soll, dass man bei einer grösseren Anzahl von Versuchen das eine oder andere Thier durchbringe. Die dreifache Dosis muss aber nach meinen Erfahrungen sicher als eine absolut tödtlich wirkende bezeichnet werden.

Das Ergebniss dieser antidotarischen Versuche ist gerade kein sehr glänzendes zu nennen; es ist viel ungünstiger als für Picrotoxin, mit dem das Shikimigift so grosse Aehnlichkeit in der Wirkung hat, von dem aber nach anderen Forschern die fünffache Menge der minimal letalen Dosis soll überstanden werden können. Es liess sich indess, nach den Erfahrungen über die Wirkung sehr grosser Dosen auf das Herz, ein günstigeres Resultat wohl kaum erwarten. Nichtsdestoweniger bin ich der Ansicht, dass die Anwendung von Chloral in der Behandlung einer Shikimivergiftung wohl zu berücksichtigen ist, da sie unter Umständen doch lebensrettend wirken kann.

Von Wichtigkeit war es ferner, zu prüfen, ob der sogenannte echte chinesische oder richtiger cochinchinesische Sternanis gleiche Giftigkeit besitzt. Derselbe gelangte gegen Ende des 16. Jahrhunderts nach Europa, wurde in Russland, namentlich vor Kenntniss des chinesischen Thees, in ähnlicher Weise wie dieser angewendet und fand dann auch in der Medicin hauptsächlich als Stomachicum Verwerthung. Jetzt wird derselbe wohl nur zur Gewinnung des ätherischen Oeles und in der Liqueurfabrication benutzt. Die deutsche Pharmakopoe führt die Früchte auf als Fructus anisi stellati.

Die Frage, ob der schon von Engelbert Kämpfer beschriebene und abgebildete Shikimi identisch sei mit der von Loureiro unvollständig beschriebenen Mutterpflanze des echten Sternanis, ist vielfach discutirt worden, bis die Ansicht v. Siebold's, welcher Shikimi als besondere Species unter dem Namen Illicium religiosum von Illicium anisatum Loureiro unterschied, sich allgemeine Geltung verschaffte. In der letzten Zeit sind die meisten Autoren wieder geneigt, Shikimi nun als eine Varietät von Illicium anisatum L. aufzufassen.

Die Ansicht v. Siebold's gründete sich auf Unterschiede der Früchte. Die Früchte des japanischen Sternanis sind kleiner, stark runzelig, unansehnlicher als die des echten Sternanis, die Karpellen endigen dornartig zugespitzt, oft mit stark nach aufwärts gebogenem Schnabel, während beim echten Sternanis die Enden weniger spitz und entweder horizontal oder nur wenig aufwärts gekrümmt sind. Die Samen des echten Sternanis sind dunkel kastanienbraun, die des japanischen heller gelbbraun, weniger platt gedrückt und, wor-

auf Eykman zuerst aufmerksam gemacht hat, mit einem starken Kiel und erhabener Spitze versehen. Der alkoholische Auszug der chinesischen Samen ist dunkel gelb gefärbt, bei japanischen Samen ist er fast farblos. Der Geruch der chinesischen Früchte ist angenehm anisartig, der Geschmack ist süss, rein anisartig; bei japanischen Früchten ist der Geruch mehr kampferartig, der Geschmack brennend pfefferartig, nicht süss, nicht angenehm.

In der Literatur finden sich keine Angaben über Giftigkeit des echten Sternanis und die Leeuwarden'sche Commission führt nach Eykman ausdrücklich an, dass die Einspritzungen des Extractes von echtem Sternanis bei Fröschen und Kaninchen nicht die geringsten Symptome hervorriefen. Diese Beobachtungen stehen nun merkwürdigerweise in directem Gegensatz zu den meinigen. Ich verschaffte mir von 4 verschiedene Droguisten echten Sternanis, der unter dem Namen Dainikio in der chinesischen Medicin angewendet wird. Aus je 50,0 Grm. der Samen, die sorgfältig ausgesucht waren und aus denen jedes auch nur einigermaassen verdächtige Exemplar entfernt war, wurden alkoholische Auszüge bereitet. Der Alkohol wurde verjagt und zuletzt unter Wasserzusatz so lange auf dem Wasserbade erwärmt, bis möglichst jeder Anisgeruch verschwunden war. Dies ist nothwendig, weil das ätherische Oel in kleinen Dosen schon Lähmung herbeiführt. Darauf wurde filtrirt und jetzt auf ein kleines Volumen eingeengt. Mit den so erhaltenen vier Extracten wurden Versuche an Fröschen angestellt und es zeigte sich, dass alle vier Extracte in gleicher Weise giftig waren; alle riefen die für Shikimi beschriebene eigenthümliche trommelartige Auftreibung des Leibes und Krämpfe hervor.

Der Unterschied, welcher zwischen Shikimisamen und echtem Sternanis besteht, ist nur ein quantitativer. Die Shikimisamen wirken quantitativ giftiger. Worauf diese Differenz in den Beobachtungen verschiedener Untersucher zurückzuführen ist, vermag ich nicht zu sagen; vielleicht büssen alte Samen allmählich ihre Giftigkeit ein.

Das Resultat der Untersuchung lässt sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1) Die Früchte, Samen, Rinde, Holz und Wurzel von Illicium religiosum v. Sieb. enthalten ein Gift, welches durch Erregung gewisser in der Medulla oblongata gelegener nervöser Centralapparate

tonische und klonische Krämpfe hervorruft, und welches daher toxicologisch dem Picrotoxin, Toxiresin und Cicutoxin an die Seite zu stellen ist.

2) Vor dem Eintritt der Krämpfe sinkt bei Fröschen die Reflexerregbarkeit in Folge einer Reizung von im Gehirn gelegener reflexhemmender Centren. Das Rückenmark ist anfänglich unbetheiligt. Die im letzten Stadium bei Fröschen auftretenden Krämpfe sind bedingt durch eine gesteigerte Reflexerregbarkeit des Rückenmarks.

3) Die Respirationsfrequenz wird beschleunigt durch Reizung des Respirationcentrums.

4) Kleinere Mengen rufen Pulsverlangsamung hervor durch Reizung der centralen Vagusursprünge und der peripherischen Herzvagusendigungen. Die Erregbarkeit der letzteren wird später herabgesetzt.

5) Kleinere Dosen tödten durch Respirationslähmung, sehr grosse Dosen durch Herzlähmung.

6) Chloralhydrat wirkt bei minimal letalen Dosen lebensrettend. Bei grossen Dosen leistet es Nichts.

7) Die echten Sternanissamen wirken in gleicher Weise, aber quantitativ schwächer giftig als Shikimisamen.

Meinem Assistenten Herrn Niwa bin ich für seine wirksame Unterstützung zu Dank verpflichtet.