Die Rhusinsäure, ein wirksamer Bestandteil des *Rhus succedanea*, L.

Von

Kojiro Terauchi.

(寺内孝二郎)

(Aus dem *Pharmakologischen Institut* von Prof. S. Yagi,
Tohoku Universität zu Sendai.)

Ganz zufällig habe ich bei einer gewissen Untersuchung bemerkt, dass der aus der Frucht von *Rhus succedanea*, L. zu gewerblichen Zwecken hergestellte Talg eine Substanz enthält, die in kleiner Dosis deutliche Zunahme der Kontraktion und Dilatation mit Beschleunigung der Schlagzahl und in grösserer Menge schliesslich systolische Zusammenziehung des Froschherzens hervorruft. Weitergehende Untersuchungen haben zu dem sicheren Resultat geführt, dass diese Substanz aus der Mutterpflanze stammt, dem Talg jedenfalls nicht auf dem Wege seiner Herstellung beigemischt wurde. Da keine Angaben darüber in der Literatur zu finden sind, ist diese Substanz wohl noch ganz unbekannt. Deshalb habe ich von dem Talg als wirksamen Bestandteil eine Substanz, der ich die Benennung „Rhusinsäure“ gab, isoliert und ihre chemischen Eigenschaften und pharmakologischen Wirkungen untersucht. Von diesen Ergebnissen will ich nun im Folgenden berichten.

Chemisches.

Beim Trennungsversuche des genannten herzwirksamen Bestandteils wurde so verfahren, dass alle Teile der Droge, die durch verschiedene Lösungsmittel nacheinander zerlegt worden war, am Straub'schen Herzpräparat in ihrer Wirkung auf das Herz geprüft wurden. Das Verfahren dabei ist folgendes.

Käuflicher Japantalg* wurde zerschnitten und mit einer 2fachen

---

*) Käuflicher Japantalg wird dadurch gewonnen, dass zerkleinerte Beeren der *Rhus succedanea*, L. nach Erwärmen mit heissem Wasserdampf ausgepresst oder mit Petroleumäther extrahiert werden. Gewöhnlich wird er Japanwachs oder Haze-Wachs genannt, ist aber eigentlich kein Wachs, sondern ein Gemisch mehrerer Fette und Fettsäuren.

Menge Alkohol von 75% etwa 1 Stunde lang auf dem Wasserbad erschöpft; dann wurde der Auszug durch eine mit Eis und Kochsalz bereitete Kältemischung eine Nacht lang abgekühlt und danach abfiltriert. Dies wurde mehrmals wiederholt. Aus dem vereinigten Filtrat schied beim Eindampfen auf dem Wasserbad oder durch Vakuumdestillation in der Masse, wie der Alkohol verdunstete, eine Substanz von gelber bis schwach gelbbraunlicher, weicher und fettiger Masse aus, die man durch Abfiltrieren von der Mutterlauge trennte. Diese Substanz wurde in absoluten Alkohol aufgenommen und der alkoholische Extrakt mit der alkoholischen Kalilauge stark alkalisch gemacht, dann einige Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt und nachher völlig von Alkohol befreit. Der Rückstand wurde mit Wasser übergossen, wobei er sich mit grösster Leichtigkeit löste. Die nunmehr entstandene, klare, gelbbraunliche Lösung wurde mehrmals mit Äther im Scheidetrichter ausgeschüttelt, bis sie genügend gereinigt war, und nach vollständigem Abgiessen der Ätherschicht mit verdünnter Salzsäure genau neutralisiert, dann auf dem Wasserbad eingetrocknet. Der Rückstand wurde mit absolutem Alkohol warm ausgezogen und der alkoholische Auszug mehrere Tage lang beiseite gestellt und dann abfiltriert. Das Filtrat wurde mit wasserfreiem Äther versetzt, bis kein Niederschlag mehr entstand. Nachdem der Niederschlag von der Mutterlauge getrennt und gründlich mit Äther gewaschen worden war, wurde er von Äther befreit und wiederum in Wasser gelöst. Aus der klaren wässrigen Lösung ging durch Zusatz überschüssiger Salzsäure ein bräunlicher Niederschlag hervor. Dieser wurde mit Äther aufgenommen und der ätherische Auszug durch Destillation von Äther befreit. Als der Rückstand mit Petroleumäther erschöpft war, wurde er in die in dem letzten unlöslichen und löslichen Teile geteilt, die beide auf das Froschherzkardiotonisch einwirken. Der unlösliche Teil bringt unter charakteristischen Erscheinungen systolische Zusammenziehung des Froschherzens hervor, während der lösliche keine derartige, sondern nur ganz schwache Wirkung ausübt.

Die in Petroleumäther lösliche Substanz wurde in 90%igem Alkohol gelöst, nachdem aller Petroleumäther verdunstet war. Bei natürlicher Verdunstung der alkoholischen Lösung schied eine kristallinische Masse aus. Diese wurde möglichst von der Mutterlauge befreit und durch Umkristallisierung aus warmem Alkohol von 90% gereinigt, woraufhin weisse Kristalle in Nadelform ausschieden, deren Natriumsalz in kleineren Mengen Vergrößerung des Umfangs der Systole und Diastole und in grösseren Mengen diastolischen Stillstand des ausgeschnittenen Froschherzens hervorbrachte. Hierdurch ist erwiesen, dass die Kristalle keine Hauptrolle bei der kardiotonischen Wirkung des Japantals spielen; in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften entsprechen sie denen der Palmitinsäure.

Die in Petroleumäther unlösliche Substanz, die eine gelbbraunliche, klebrige und sauer reagierende Masse bildet, hat bleibenden Bittergeschmack, aber keinen Geruch. Sie wird beim Erwärmen flüssiger und bei gewöhnlicher Temperatur über Schwefelsäure nicht trocken. Sie ist in Wasser garnicht, aber in Alkohol, Äther, Chloroform, Essigäther und Aceton leicht löslich. Beim Erhitzen auf Platinblech verbrennt sie unter eigentümlich riechendem, violettem Rauch, ohne Asche, und ist bei der Lassaigne'schen Probe stickstofffrei. Sie verwandelt sich durch Neutralisation mit Natriumkarbonat in eine in Wasser und Alkohol leicht lösliche und in Äther ganz unlösliche Substanz, die auch bitter schmeckt.

Nach den obigen Eigenschaften ist die in Petroleumäther unlösliche Substanz als eine Säure zu betrachten, und zwar entspricht sie der Oxy-säure, die sich bei Anwesenheit anderer Fettsäuren in Petroleumäther löst, aber in etwas reinem Zustande in ihm ganz unlöslich ist. Daher sind nachstehende Reaktionsversuche ausgeführt worden.

Von den Farbenreaktionen, die ich mit dem Natriumsalz der in Petroleumäther unlöslichen Substanz angestellt habe, seien folgende genannt: 1. Konz. Schwefelsäure gibt seiner 2%igen wässerigen Lösung eine tief rotbraune Farbe, konz. Salpetersäure keine Farbe, und konz. Salzsäure eine etwas bräunliche Trübung. 2. Wässrige Phenollösung von etwa 2%, der eine geringe Menge seiner 5%igen wässerigen Lösung hinzugefügt wurde, wird durch Zusatz von etwas Eisenchlorid nicht violett gefärbt, sondern trübt sich gelb; die Trübung wird beim Zusatz grösserer Mengen Salzsäure weiss. 3. Baco veseos Reaktion kommt mit seiner wässerigen Lösung von ca. 2% positiv zum Vorschein. 4. Einige Kubikzentimeter seiner 2%igen wässerigen Lösung werden mit 1 ccm 0,05%iger Methylviolettlösung versetzt und dann 1 ccm Kaliumpolysulfidlösung hinzugefügt; dabei färbt sich die Flüssigkeit sofort kirschrot und bleibt klar.

Die in Petroleumäther unlösliche Substanz wird in einem Kolben mit dem gleichen Gewicht Essigsäureanhydrid 2 Stunden lang auf dem Wasserbad bis zu gelindem Sieden erhitzt, wobei der Kolben einen Rückflusskühler trägt. Hierauf wird der Kolbeninhalt mehrmals mit kochendem, destilliertem Wasser ausgewaschen, bis nichts mehr von freier Essigsäure vorhanden ist, und dann mit alkoholischer 1/2 n-Kalilauge 15 Minuten lang auf dem Wasserbad erwärmt. Nach beendeter Verseifung wird er von Alkohol befreit und in Wasser gelöst, darauf 1/2 n-Schwefelsäure hinzugefügt, die die bei der Verseifung benutzte Kalilauge genau neutralisiert, und dann wird die dabei abgeschiedene fettige Substanz abfiltriert. Das Filtrat weist die Reaktion der $(CH_3COO)'$ -Ionen auf.

Die Natriumsalzlösung derselben Substanz zeigt bei Zusatz von Eisenchloridlösung oder Millon's Reagens keine Färbung, und die Lückesche Reaktion fällt negativ aus.

0,05 g der in Petroleumäther unlöslichen Substanz, die bei gewöhnlicher Temperatur mit 9 ccm alkoholischer 1/10 n-Kalilauge genau neutralisiert werden muss, wurde mit 15 ccm alkoholischer 1/10 n-Kalilauge 20 Minuten lang auf dem Wasserbad erhitzt und nach vollständigem Erkalten die überschüssige Kalilauge mit 1/10 n-Schwefelsäure titriert; hierzu waren bis zur Endreaktion 3,3 ccm Schwefelsäure nötig. Daraus erhellt, dass sich diese Substanz wie Laktone verhält.

Die oben beschriebenen Reaktionen haben erwiesen, dass die in Petroleumäther unlösliche Substanz der Oxylaktensäure entspricht, die nicht zu den Benzolderivaten gehört.

Der Ertrag der Substanz ist ungefähr folgender: Aus 5 kg Japantalg wurden mit 75%igem Alkohol 200 g fettiger Masse extrahiert, die den wirksamen Bestandteil in sich enthält, und aus dieser Masse wurden 20 g der in Petroleumäther unlöslichen, wirksamen Substanz gewonnen. Diese Substanz ist in ihrer Wirkungsweise ganz gleich wie die mit 75%igem Alkohol ausgezogene Masse und wirkt ca. 10 fach stärker als die letzte auf das Froschherz ein.

Bisher haben nicht wenige Forscher die chemische Zusammensetzung des Japantalgs untersucht. Nach ihren Resultaten ist anzunehmen, dass er hauptsächlich aus Palmitin besteht, doch in Bezug auf die darin enthaltenen Säuren finden sich folgende Angaben: Geitel und van der Want¹⁾ behaupteten, dass im Japantalg Palmitinsäure, Ölsäure und eine „Japansäure“ genannte, zweibasische Säure vorhanden seien, aber keine Stearin- und Arachidsäure. Schaal²⁾ bestätigte mit Hilfe der Vakuumdestillation, dass der Japantalg ausser Palmitinsäure noch Nonadekamethyldikarbonsäure (Japansäure) und ihre zwei homologen Dikarbonsäuren in sich enthält. Nach Tassilly³⁾ enthält der Japantalg Japansäure und deren zwei niedrigere Homologe sowie sehr geringe Mengen Pelargonsäure, eine Säure $C_{15}H_{30}O_2$, Spuren von Stearinsäure und Ölsäure und wahrscheinlich Isobuttersäure. Aber Tsujimoto⁴⁾ meinte, dass der Japantalg Palmitinsäure, Ölsäure und wahrscheinlich auch Japansäure besitzt.

Nach diesen Literaturangaben sind die im Japantalg befindlichen Säuren Palmitinsäure, Ölsäure, Japansäure und ihre Homologe, Stearinsäure, Isobuttersäure, Pelargonsäure, eine Art Säure $C_{15}H_{30}O_2$ u. a., aber keine dieser Säuren entspricht der in Petroleumäther unlöslichen Säure, die ich aus dem Japantalg isoliert habe. Daber scheint sie eine neue Substanz zu sein, obgleich ihre Reinheit noch verdächtig ist; der Bequemlichkeit wegen gab ich ihr den Namen „Rhusinsäure.“ Takase⁵⁾ vermutet, dass hydroaromatische oder heterozyklische Verbindungen, die die Carbonylgruppe enthalten, kardiotonische Wirkung besitzen. Dass nun Rhusinsäure, die zur Laktongruppe gehört, also zu den die Carbonylgruppe in sich enthaltenden heterozyklischen Verbindungen, auf das Herz kardiotonisch wirkt, ist recht interessant.

---

1) Geitel u. van der Want, J. f. prakt. Chem., 1900, **6**, 151.

2) Schaal, Ber. d. deuts. chem. Ges. 1907, **40**, 4784.

3) Tassilly, Bull. Soc. Chim., 1911, **9-10**, 608.

4) Tsujimoto, Kagakukogyo-Zasshi, 1911, **14**, 321.

5) Takase, Yakugaku-Zasshi, 1926, **536**, 875.

Pharmakologisches.

Bei eingehender Untersuchung der pharmakologischen Wirkung der Rhusinsäure habe ich ihre Natriumsalzlösung gebraucht, die aus der hochkonzentrierten Stammlösung beim Gebrauch jeweils durch entsprechendes Verdünnen mit Ringerscher Lösung frisch hergestellt wurde. Die im Folgenden angegebene Dosis zeigt die Quantität ihres Natriumsalzes. Alle Versuche wurden an Fröschen und Kaninchen ausgeführt. Zuerst soll das Verfahren an jenen, dann an diesen mitgeteilt werden.

I. Versuch am Frosch.

A. Wirkung auf die Allgemeinerscheinungen.

Die Gabe, auf die hin ich volle Wirkung der Rhusinsäure am Frosch eintreten sah, beträgt, auf 10 g Körpergewicht berechnet, bei subkutaner Einspritzung im Durchschnitt über 0,0005 g. Folgender Versuch, bei dem ich der *Rana japonica* eine genügend grosse Dose gab, dient dazu, die Vergiftungserscheinungen zu zeigen.

Rana japonica, ♂, 15 g.

1^h30' Normale Haltung und Bewegungen. Atembewegungen 55 pro 30'', kräftig und regelmässig. Blutzirkulation in der Schwimmhaut mikroskopisch konstatiert.

40' 0,5 ccm 0,5%iger rhusinsaures Natriumlösung in den Bauchlymphsack.

45' Atembewegungen 43 pro 30''. Tier verhält sich ruhig.

55' Atembewegungen 11 pro 30'', unregelmässig und bisweilen lange unterbrochen. Blutzirkulation in der Schwimmhaut langsamer.

2^h7' Es sperrt sein Maul weit auf und streckt sehr oft seine Extremitäten aus. Pupillen verengern sich. Bulbi treten zurück. Schwache, in langen Pausen erfolgende Atembewegungen. Keine Blutzirkulation in der Schwimmhaut.

10' Es verharrt wieder ruhig. Keine willkürliche Bewegung, aber beim Kneifen der Haut macht es einen krampfhaften Sprung.

15' Es liegt flach auf dem Bauche. Atembewegungen ganz aufgehört. Augenlider halbgeschlossen. Es strengt sich nur an, sich aus der erzwungenen Rückenlage zu bringen.

25' Ganz schlaff und Reflexbewegungen träge.

30' Es liegt wie tot da. Reflexbewegungen erloschen und Kornealreflex aufgehoben.

Aus obigem Versuch erhellt, dass Rhusinsäure bei Fröschen Störung der Zirkulation, der Respiration, der Spontan-, der Reflexbewegungen usw. herbeiführt. Besonders auffällig ist, dass die Blutzirkulation in der Schwimmhaut sich verlangsamt und vor dem Aufhören der Spontanbewegungen stillsteht. Die Atembewegungen werden dann auch langsam und

hören auf, aber ihre Sistierung tritt etwas später als die des Blutkreislaufs ein. Was die motorischen Störungen anlangt, so tritt Abnahme und dann Erlöschen der willkürlichen Bewegungen auf, kurz nachher auch der Reflexbewegungen. Ferner bleibt die Pupille bei schwerer Vergiftung verengt. Deshalb scheint mir das Gift hauptsächlich die Zirkulationsorgane anzugreifen. Aber es ist noch nicht entschieden, ob die Respirations- und die Motilitätsstörung und die Miosis eine Folge des Aufhörens der Zirkulation sind oder nicht. Hierauf habe ich die Wirkung der Rhusinsäure auf die betreffenden Organe untersucht; zunächst will ich die Ergebnisse bezüglich der Wirkung auf das Herz mitteilen.

B. Wirkung auf das Herz.

1. Versuch in situ.

Die Wirkung der Rhusinsäure auf das Froschherz in situ ist sowohl bei *Rana japonica* als bei *Rana nigromaculata* ganz gleich. Ein zu dem Versuche benutzter Frosch wird in Rückenlage befestigt und der Thorax zur leichteren Beobachtung des Ventrikels und der Vorhöfe geöffnet. Injiziert man in den Bauchlymphsack eine kleine Menge rhusinsaures Natrium, z. B. 0,000002–0,00005 g pro 10 g Körpergewicht, so findet man, dass die Systole stärker, die Diastole vollkommener und die Zahl der Herzschläge häufiger wird. Wird aber eine ziemlich grosse Menge, z. B. 0,001 g verabreicht, so bietet das Herz folgende Veränderungen dar: Nachdem die Herzschläge vorübergehend kräftiger und häufiger geworden, beginnt die Schlagamplitude infolge des Unvollständigerwerdens der Diastole abzunehmen und die der Pulszahl sich zu vermindern, sodann erscheint in den meisten Fällen atrioventrikuläre Dissoziation. Währenddem steht der Ventrikel halbsystolisch still, zieht sich dann aber allmählich kräftig zusammen. Die Vorhöfe schlagen noch einige Zeit langsamer fort, bis sie endlich in ihrer vergeblichen Arbeit erlahmen und strotzend mit Blut gefüllt, stillstehen. Folgendes Protokoll gibt ein Beispiel davon.

Rana japonica, ♂, 10 g.

10^h10' Der Frosch ist in Rückenlage gebunden und das Herz blossgelegt. Schlagfrequenz regelmässig, 40 pro 30".

12' 0,2 ccm 0,5%iger rhusinsaures Natrium-Lösung in den Bauchlymphsack.

15' Systole kräftiger und Diastole vollkommener. Schlagfrequenz 45 pro 30".

20' Zieht sich bei Systole noch mehr zusammen, dehnt sich aber bei Diastole weniger aus.

25' Schlagfrequenz 30 pro 30".

35' Diastole sehr unvollkommen. Atrioventrikuläre Dissoziation.

50' Ventrikel steht in Halbsystole still, aber Vorhöfe schlagen 10mal pro 30''.

11^h 5' Vorhöfe stehen still und Ventrikel befindet sich schon im Zustande einer kleinen Pyramide.

Aus obigem Experiment erhellt nunmehr, dass die Zirkulationsstörung nach Rhusinsäure mit ziemlicher Sicherheit dem Stillstand des Herzens zuzuschreiben ist, und gleichzeitig kann man vermuten, dass eine geringe Menge davon auf die Arbeitsleistung des Herzens günstig wirkt. Danach habe ich den Einfluss der rhusinsäure auf isolierte Herzen noch genauer untersucht.

2. Versuche am überlebenden Froschherzen.

(1) Einem Frosch (*Rana japonica*) wurde das Herz ausgeschnitten und dabei darauf geachtet, möglichst viel von den Hohlvenen am Präparate zu belassen. Zur Registrierung der Kammerbewegungen wurde durch die Aorta in den Ventrikel eine mit Ringerlösung gefüllte Straubsche Kanüle gebracht. Dann wurden die Bewegungen des überlebenden Ventrikels mit einem Schreibhebel auf das rotierende berusste Papier übertragen und seine durch Einwirkung des Gifts auftretenden Veränderungen beobachtet. Das Gift wurde der Ringerlösung, die das Herz nährte, in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt.

Bei der Gabe des rhusinsauren Natriums in niedriger Konzentration, z. B. 0,0001–0,0002%, vergrößert sich die Schlagamplitude und vermehrt sich die Schlagzahl deutlich. Diese Amplitudenzunahme wird durch Verstärkung der systolischen Kontraktionen und Vergrößerung der diastolischen Erweiterung der Kammer hervorgebracht, und während des Versuchs schlägt das Herz in demselben Zustande fort (Fig. 1). Diese Wir-

Fig. 1. Das isolierte Froschherz (*R. japonica*) an Straub-Kanüle. Rhusinsaures Natrium in 0,0001%iger Konzentration bei ↓ gebracht. a und b: eine Pause von 15 Minuten. Zeitschreibung: 6 Sekunden.

kung ist reversibel, d. h., wenn man nach Auftreten dieser Wirkung die Giftlösung durch Ringerlösung ersetzt und wiederholt mit frischer Ringer-

lösung auswäscht, so kann man das Herz wieder in seinen normalen Zustand bringen. Wenn man das Gift in grösserer Stärke, z. B. 0,001 %, gibt, so treten folgende bemerkenswerte Einflüsse auf: Zuerst steigen die systolischen Gipfelpunkte höher als im normalen Zustande an und die diastolischen Tiefpunkte sinken; aber dann nehmen die rhythmischen Schlagexkursionen allmählich ab, weil die diastolischen Tiefpunkte nicht nur ansteigen, sondern auch weil die systolischen Gipfelpunkte sinken; und zuletzt steht das Herz meistens halbsystolisch oder systolisch still, nur selten diastolisch. Das halbsystolisch oder diastolisch stillstehende Herz zieht sich immer von selbst langsam zusammen und zeigt die charakteristische Kontrakturkurve. Bei derselben Dosis nimmt die Schlagfrequenz anfangs zu, dann aber mit der Amplitudenabnahme plötzlich oder langsam ab (Fig. 2).

Fig. 2. Das isolierte Froschherz (*R. japonica*) an Straub-Kanüle. Rhusinsaures Natrium in 0,001%iger Konzentration bei ↓ gebracht. a: eine Pause von 2 Minuten. Zeitschreibung: 6 Sekunden.

Wenn man auf das Innere des Ventrikels im Zustande der Systole einen kräftigen Druck ausübt, so dehnt er sich einmal aus, kehrt aber wieder langsam in den systolischen Stillstand zurück, ohne dass er dabei pulsiert. Ausserdem sind, wenn die Diastole ziemlich unvollkommen wird, die Herzbewegungen manchmal von sogenannter Peristaltik begleitet. Wenn der Ventrikel sich einmal systolisch zusammenzieht, so kann man ihn doch durch mehr als zehnmaliges Ausspülen des Gifts mit frischer Ringerlösung wieder zum Schlagen bringen, aber die Herzschläge werden nicht wieder normal. Bei starker Konzentration verlaufen die Veränderungen der Herzbewegungen, mit Ausnahme der der Schlagfolge, genau so wie oben, nur etwas schneller. In Bezug auf die Schlagfolge sieht man bei einer grossen Konzentration, z. B. 0,002 %, an der Kurve der Kammerbewegungen zuerst kurze Zeit deutliche Bradykardie, die fast immer von Amplitudenzunahme begleitet ist, eintreten, dann Tachykardie, die später in langsamen Rhythmus, grade wie bei mittelgrosser Konzentration, übergeht (Fig. 3).

Fig. 3. Das isolierte Froschherz (*R. japonica*) an Straub-Kanüle. Rhusinsäures Natrium in 0,002%iger Konzentration bei ↓ gebracht. Zeitschreibung: 6 Sekunden.

Nach obigen Versuchen übt Rhusinsäure zuerst Zunahme der Pulsamplitude und der Pulszahl, sodann deren Abnahme aus. Aber eine starke Konzentration führt vor der Pulsbeschleunigung vorübergehende Verlangsamung der Pulszahl herbei.

(2) Ein ausgeschnittenes Froschherz wurde an der Straubschen Kanüle suspendiert und durch Ringerlösung wie beim vorigen Versuche am Leben erhalten. Als Vorbehandlung wurde der Ringerlösung 0,004% Ergotoxin. hydrochloricum zugesetzt, wobei der Herzschlag keine sichtbaren Veränderungen erlitt. Wenn auf das Froschherz nach dieser Vorbehandlung Rhusinsäure in einer Konzentration von 0,0001–0,0002% einwirkt, so fallen die Veränderungen der Herzschläge aus, während im vorigen Versuch bei derselben Konzentration Zunahme der Pulsamplitude und der Pulszahl eintrat. Wenn man ihm aber Rhusinsäure in ziemlich gesteigerter Konzentration, d. h. 0,001%, gibt, so nimmt die Pulsamplitude ein wenig zu, und zwar ist die Weise dieser Zunahme von der bei dem mit

Fig. 4. Das an der Straubschen Kanüle suspendierte Froschherz (*R. japonica*). Die untere Kurve ist die Fortsetzung der oberen. Bei ↓ I Ergotoxin. hydrochloric. in 0,004%iger Verdünnung. Bei ↓ II Rhusinsäures Natrium in 0,001%iger Verdünnung. a: eine Pause von 5 Minuten. b: eine Pause von 3 Minuten. Zeitschreibung: 6 Sekunden.

Ergotoxin nicht vorbehandelten Herzen ziemlich verschieden : hier erfolgt von Anfang an nur geringe Verstärkung der Systole, ohne dass die Diastole vollkommener wird, sodann vermindert sich die Amplitude deutlich infolge der Einschränkung der Systole und der Diastole. Zuletzt steht das Herz halbsystolisch oder diastolisch still und zieht sich langsam bis zu einer kleinen dreiseitigen Pyramide zusammen. Die Pulszahl vermindert sich dabei von Anfang an ein wenig, ohne dass es zu einer Beschleunigung kommt (Fig. 4).

Aus obigen Experimenten erhellt, dass die Zunahme der Schlagamplitude und der Schlagzahl des Herzens nach Rhusinsäure durch Erregung der sympathischen Nervenenden erfolgt.

(3) Was die Wirkung der Rhusinsäure auf das mit Atropin oder Nikotin vergiftete Herz betrifft, so haben meine Versuche Folgendes ergeben.

Beim nach Straub'scher Versuchsanordnung künstlich ernährten, atropinisierten Froschherzen erscheint die Wirkung der in kleiner oder mittelstarker Konzentration gegebenen Rhusinsäure in keiner Weise modifiziert, aber eine grosse Konzentration, d. h. 0,002%, die beim unvergifteten Herzen vorübergehende Verlangsamung vor der Beschleunigung des Pulses hervorbringt, bewirkt sofortige und stetige Zunahme der Schlagzahl. Doch ist bei dem anstatt Atropin durch Nikotin vergifteten Herzen, durch die Beschleunigung der Pulszahl erfolgt, der Befund bei grosser Dose von Rhusinsäure genau wie am nicht vergifteten Herzen.

Deshalb ist die anfängliche vorübergehende Pulsverlangsamung nach grosser Dose Rhusinsäure der Erregung der Vagusenden zuzuschreiben.

(4) Einem Frosche (*Rana japonica*) wurde das Herz ausgeschnitten, durch die Straub'sche Methode genährt und, wie beim oben erwähnten Versuche, die Ventrikelschläge mittels eines Schreibhebels aufgezeichnet. Nachdem die Kammer durch Anlegung der zweiten Stannius'schen Ligatur mit neuem Rhythmus spontan zu pulsieren begonnen hatte, wurde die Giftlösung der Ringerlösung zugesetzt und die dadurch bewirkten Veränderungen der Herzschläge beobachtet.

Appliziert man Rhusinsäure in einer Konzentration von 0,0005%, so wird die Systole stärker und die Diastole vollkommener, wobei die Schlagfrequenz zunimmt. Wenn man anstatt der Stannius'schen Ligatur eine andere, welche den obersten Teil der Kammer um die in ihr befindliche Kanüle umschnürt, anlegt, so steht der darunter liegende Kammerteil im Zustande der Diastole anhaltend still und beginnt nie mehr spontan zu schlagen, ist aber künstlich erregbar. Bei einmaliger elektrischer Reizung

des Ventrikels erscheinen sofort rhythmische Pulsationen, welche nach Aussetzen des Reizes aufhören, und selbst nach zehn Reizungen schlägt das Herz noch lange Zeit nicht fort. Wenn man es nach Verabreichung von Rhusinsäure in einer Verdünnung von 0,0005% mehrmals elektrisch reizt, so zieht sich der Ventrikel rhythmisch lange Zeit hindurch zusammen, und seine Pulsationen nehmen allmählich an Umfang zu.

Es stellt sich dabei heraus, dass das Gift die latente Kammerautomatie in rhythmische Tätigkeit versetzt und die durch deren Erregung eintretenden Herzbewegungen verstärkt. Da diese Erscheinung bei dem mit Ergotoxin vergifteten Herzen ausbleibt, steht sie in Beziehung zu seiner sympathomimetischen Wirkung.

(5) Einem ausgeschnittenen Froschherzen wurde eine Zuleitungs-kanüle unter Schonung des Venensinus in die Vena cava posterior und eine Abflusskanüle in die Aorta, ohne die Klappen zu verletzen, eingebunden, worauf es künstlich mit Ringerlösung ernährt wurde. Die gesonderte Registrierung der Vorhof- und Kammertätigkeit erfolgt gleichzeitig mit Hilfe der Suspensionsmethode auf rotierendem, berusstem Papier, um das Verhalten der Herzschläge am ganzen Herzen genau zu beobachten.

Eine schwächere Konzentration von Rhusinsäure, wie etwa 0,0001%, ruft Vergrößerung der Schlagamplituden der Vorhöfe und Kammer sowie Zunahme der Pulszahl hervor. Wenn aber noch einmal Gift hinzugefügt wird und die Gesamtkonzentration des Gifts ca. 0,0004–0,0008% erreicht, so nehmen die Schlagamplitude des Herzens und die Pulszahl ab. Kurz nachher tritt atrioventrikuläre Dissoziation, auf, die mit seltenem einmaligem Ausfall der Kammerschläge anfängt; die Vorhöfe sieht man hierbei unausgesetzt regelmässige Bewegungen ausführen. Dieser Block, d. h. der Ausfall der Kammerschläge, wird mit der Entwicklung der Vergiftung häufiger, und die Kammer gelangt in der Regel, nachdem Frequenzhalbierung, Frequenzdrittelung usw. eingetreten und sich dann die Zahl der Kammerschläge sehr vermindert hat, zum halbsystolischen oder systolischen Stillstande, während die Vorhöfe mit etwas langsamerem Rhythmus als dem normalen schlagen. Doch selten tritt Halbierung des Kammerrhythmus plötzlich auf, ohne dass sich der oben geschilderte Zustand einstellt. Nach dem Stillstande der Kammer schlagen die Vorhöfe noch einige Zeit regelmässig fort, aber mit immer langsamerem Rhythmus; und am Ende stehen sie prall gespannt still.

Wenn die Kammerbewegungen am isolierten Herzen im Laufe der Vergiftung nicht durch peristaltische Bewegungen gestört werden, so verläuft ihre Kurve während der eben beschriebenen atrioventrikulären

Dissoziation, wie folgt: Der dem Ausfall folgende erste Kammerschlag ist kräftig und seine Amplitude gross, aber unter mehreren der folgenden Kammerschläge ist der Umfang des einen Schlags kleiner als der der vorhergehenden und grösser als der der nächsten, bis zu ihrem nächsten Ausfall. Mit der Wiederholung desselben Vorgangs wird der Ausfall der Kammerpulsation immer häufiger, so dass bei ihr Halbierung, Drittelung usw. eintritt; dann werden die Kammerschläge immer seltener, und zuletzt steht die Kammer still (Fig. 5). Aus derartigen Erscheinungen vermute

Fig. 5. Froschherz (*R. japonica*), ausgeschnitten und mit einer Straubschen Kanüle verbunden. 10 Minuten nach der Gabe von *Rhusinsäure* natrium. Giftkonzentration: 0,001%. Zeitschreibung: 6 Sekunden.

ich, dass *Rhusinsäure* Verlängerung der refraktären Periode des Herzmuskels hervorbringt. Nicht selten steht im Laufe der Vergiftung durch *Rhusinsäure* das Straubsche Froschherz plötzlich diastolisch still, während die Vorhöfe regelmässig schlagen. Daraus erhellt, dass das Gift den Reizleitungsapparat des Herzens lähmt.

(6) Einem Frosche wurde das Gehirn ausgeschnitten und das Rückenmark zerstört. Darauf brachte man ihn in Rückenlage und legte das Herz frei. Um das Schlagvolumen des Herzens in dieser Lage bei künstlicher Durchströmung zu messen, wurde eine Venenkanüle in die Vena abdominalis eingeführt und nach Unterbindung des Truncus arteriosus dexter eine Arterienkanüle in den Truncus arteriosus sinister eingebunden. Die Venenkanüle stand durch einen Gummischlauch und ein in diesen eingeschaltetes T-förmiges Glasrohr, das einen Dreiweghahn besass, mit zwei Mariotteschen Flaschen in Verbindung, deren Flüssigkeitsniveau beliebig reguliert werden kann, das aber bei beiden immer auf genau gleicher Höhe stand; von diesen diente das eine als Giftgefäss, während das andere mit normaler Ringerlösung gefüllt war. Die Zuleitung der Spülflüssigkeit erfolgte aus jeder von ihnen wechselweise durch Umschalten des Dreiweghahns. Die Arterienkanüle wurde mit einem Ausflussrohr verbunden, das bei meiner Versuchsvorrichtung 10 cm über dem Herzen einmündete, um die Ausflussmenge aus der Arterienkanüle vor und nach der Vergiftung zweckmässig messen zu können.

Wenn man an dem so hergerichteten Herzen die durchströmende Ringerlösung auf die Rhusinsäurelösung von 0,00005–0,0001%iger Konzentration umschaltet, so nimmt das Schlag bzw. Minutenvolumen deutlich zu. Aber eine höhere Konzentration, z. B. 0,0002–0,0005%, bewirkt Abnahme des Schlag- bzw. Minutenvolumens.

(7) Unter den Veränderungen, welche die Herzaktion unter Einwirkung der Rhusinsäure erleidet, darf man den Einfluss auf die absolute Kraft nicht übersehen; deshalb habe ich nach Kikuchis⁶⁾ Methode den Einfluss der Rhusinsäure auf die absolute Kraft des Herzens gemessen. Nach dieser Methode wurde festgestellt, dass der minimale Druck, der von dem sich zusammenziehenden Herzventrikel nicht überwunden werden kann, beim Durchströmen einer Rhusinsäurelösung von 0,00005–0,0001%, die deutliche Zunahme des Pulsvolumens herbeiführt, weit höher als bei der Ringerlösung wird, d. h. die absolute Kraft nimmt durch Rhusinsäure ohne Zweifel zu. Aber bei

etwas gesteigerter Konzentration, z. B. 0,0002%, tritt nach vorübergehender bedeutender Steigerung starke Abnahme ein, die dann auffallend niedrig wird (Fig. 6). Bei recht grosser Dose sinkt von Anfang an die absolute Kraft.

(8) Wie wirkt Rhusinsäure auf das beschädigte Herz ein? Zu den Versuchen betr. dieser Frage habe ich mit Strophantin, Alkohol, Chlorkalium, Acetylcholin oder schlechter Nährflüssigkeit geschädigte Herzen verwendet. Die Versuche wurden am Straubischen Froschherzen gemacht: Die Kammerbewegungen verzeichnete wie beim obigen Versuche ein Schreibhebel, der ihre Veränderungen infolge Zusatzes von Gift in die Ringerlösung zeigte. Wenn man Strophantin im Verhältnis von 0,0001–0,0002% gibt, so erhöhen sich allmählich die systolischen Gipfelpunkte und sinken die diastolischen Tiefpunkte; während dann aber die ersten auf

Fig. 6. *Rana japonica*, ♂, mittelgross. Ordinate: absolute Kraft in cm H₂O. Abszisse: Zeit in Minuten. I: Durchströmung mit 0,00005%iger Rhusinsäuresodiumlösung. II: Durchströmung mit 0,0002%iger Rhusinsäuresodiumlösung.

6) Kikuchi, Tohoku J. Exp. Med., 1928, II, 116.

derselben Höhe bleiben, steigen diese immer mehr an, bis schliesslich das Herz systolisch stillsteht. Wenn man bei bedeutender Abnahme der Kammerpulsamplituden im Laufe der oben geschilderten Strophantinvergiftung der Ringerlösung Rhusinsäure zufügt, so ergeben sich folgende Resultate: Bei niedriger Konzentration der Rhusinsäure, z. B. 0,0001–0,0002%, erfolgt beträchtliche Verstärkung der Kammerbewegungen als Zunahme von Systole und Diastole, während bei einer Konzentration von 0,001–0,002% plötzliche Erhöhung der systolischen Gipfelpunkte und der diastolischen Tiefpunkte einsetzt, ohne dass sich dabei irgend eine Zunahme der Kammerpulsamplitude zeigt, und kurz nachher steht das Herz systolisch still. Die Erscheinungen fehlen an dem vorher mit Ergotoxin vergifteten Herzen bei der ersten Konzentration, jedoch bei der letzten nicht. Aus den oben erwähnten Versuchen ist zu erkennen, dass Rhusinsäure in kleiner Menge, ebenso wie Adrenalin, durch Erregung der sympathischen Nervenenden auf das Froschherz belebend einwirkt, jedoch bei grosser Menge dieselbe Wirkung wie Strophantin ausübt. Wenn an einem anderen gut schlagenden Herzen Sinken der Hubhöhe und Abnahme der Schlagzahl dadurch hervorgebracht wurde, dass der Gehalt der Ringerlösung an Alkohol in einigen Minuten 6–10% betrug, oder etwa die Hälfte der Ringerlösung durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt wurde, oder die Konzentration des Chlorkaliums in der Ringerlösung ca. 0,05% ausmachte, oder Acetylcholin (1 : 250 Millionen) zugesetzt wurde, dann erzeugte Rhusinsäure in einer Verdünnung von 0,0004% Zunahme der reduzierten Schlagzahl und der Amplituden und brachte sie fast zur Norm zurück. Vorbehandlung des Herzens mit Ergotoxin in sympathikuslähmenden Dosen schaltet diese Wirkung nach Rhusinsäure aus, woraus sich ergibt, dass es sich auch bei dieser um Erregung der Sympathikusenden handelt.

C. Wirkung auf die Blutgefässe.

Ein Froschenkel präparat wurde nach Trendelenburgscher Methode hergerichtet: Die in die Bauchaorta eingeführte Zuleitungskanüle wurde mit einer Mariotteschen Flasche verbunden, und die zu prüfenden Substanzen wurden in den von der Mariotteschen Flasche zur Zuleitungskanüle verlaufenden Verbindungsschlauch injiziert. Die Ableitungskanüle wurde in die Bauchvene eingeführt und die Vermehrung und die Verminderung der Ausflussmenge nach der aus ihrer Mündung herabfallenden Tropfenzahl gemessen. Die Ergebnisse sind folgende:

Durch Einspritzen einer schwachen Lösung von Rhusinsäure, z. B.

0,5 ccm 0,00001%iger Lösung, wird keine erkennbare Veränderung der Ausflussmenge herbeigeführt. Aber nach 0,5 ccm 0,0001%iger Lösung erfolgt, wenn auch nicht anhaltende, doch ziemlich deutliche Abnahme der Ausflussmenge, während bei ziemlich starker Konzentration, z. B. 0,5 ccm 0,002%iger Lösung, deren beträchtliche Abnahme eintritt, wofür Fig. 7 ein Beispiel bietet.

Wie entsteht nun diese gefäßverengernde Wirkung? Betreffs dieser Frage stellte ich folgende Kombinationsversuche mit Ergotoxin an. Nachdem ich am Trendelenburgschen Gefäßpräparat, durch das 0,005% Ergotoxin enthaltende Ringerlösung strömte, im voraus ermittelt hatte, dass Adrenalin keine Gefäßkontraktion hervorruft, gab ich diesem Präparat Rhusinsäure; eine ganz

kleine Dose, z. B. 0,5 ccm 0,0001%iger Rhusinsauresnatriumlösung, die bei dem mit Ergotoxin nicht vorbehandelten Präparat deutliche Kontraktion der Gefäße verursacht, bewirkt dann nur geringe, vorübergehende Zunahme der Ausflussmenge, jedoch keine Abnahme, während eine starke Konzentration, z. B. 0,5 ccm 0,002–0,004%iger Lösung, denselben Einfluss wie beim mit normaler Ringerlösung durchströmten Präparat auf sie ausübt.

Aus den oben erwähnten Versuchen ergibt sich, dass Rhusinsäure, ohne Rücksicht auf die Dose, gefäßkontrahierend wirkt und wahrscheinlich diese Wirkung in schwacher Dose durch Erregung der sympathischen Nervenenden, in stärkeren Dosen durch die der Gefäßmuskulatur auftritt.

Fig. 7. Schenkelgefäße (*R. japonica*), durchströmt mit Ringerlösung. Ordinate: Ausflussmenge pro Minute in Gtt. Abszisse: Zeit in Minuten. I: Zufuhr von 0,5 ccm 0,0001%igen Rhusinsauresnatriumlösung. II: Zufuhr von 0,5 ccm 0,002%igen Rhusinsauresnatriumlösung.

D. Wirkung auf das überlebende Auge.

Einem Frosche wurden beide Bulbi aus den Augenhöhlen enukleiert und in kleine, konische, mit 2 ccm Ringerlösung gefüllte Gläschen, mit der Pupille nach oben, gelegt, die dann etwas schwachem, gleichmäßigem Licht ausgesetzt wurden. Nach einiger Zeit wurden die Pupillen der beiden Bulbi gleich gross und blieben lange Zeit unverändert. Wenn man dem

einen Bulbus Rhusinsäure gab, so waren die Resultate je nach deren Konzentration verschieden.

Eine geringe Konzentration, z. B. 0,00001%, bewirkt keine bemerkenswerte Veränderung der Pupille, aber bei einer Verdünnung von 0,00005–0,0001% erleidet die des vergifteten Auges nach einiger Zeit deutliche Erweiterung im Vergleich mit der des Kontrollauges. Lässt man dagegen eine etwas stärkere Konzentration, wie 0,0005%, auf ein Auge einwirken, so erweitert sich die Pupille derselben Seite anfangs auffallend, dann aber verkleinert sie sich nach und nach gegenüber der anderen Seite; diese Miosis bleibt bei der Vorbehandlung mit 0,2%igem Atropin aus. Bei einer Konzentration von 0,002% tritt von Anfang an Pupillenverengerung ein, die trotz vollkommener Ausschaltung des Parasympathikus durch Atropin eintritt.

Für obige Resultate könnte man dieselbe Erklärung wie die Wirkungsweise der Rhusinsäure auf das Zirkulationssystem finden. So nimmt an der pupillenerweiternden Wirkung bei schwacher Konzentration die Erregung der Sympathikusenden, an der pupillenverengernden Wirkung bei etwas höherer Konzentration die der Enden des Okulomotorius und an der pupillenverengernden Wirkung bei starker Konzentration die der Muskulatur der Iris teil.

E. Wirkung auf das Nervensystem.

Wie oben erwähnt, führt eine grosse Gabe von Rhusinsäure bei Fröschsen Aufhören der Spontan- und Reflexbewegungen herbei. Da diese Erscheinungen nach dem Zirkulationsstillstande auftreten, bleibt noch ungewiss, ob sie Folgen der direkten Wirkung auf die motorischen Apparate sind oder nicht. Betreffs dieser Frage stellte ich folgende Versuche an.

Ich injizierte einer mittelgrossen *Rana japonica* eine grosse Dose Rhusinsäure, etwa 0,0015–0,002 g pro 10 g Körpergewicht, in den Bauchlymphsack. Nach einiger Zeit wurde das Herz blossgelegt und ausgeschnitten. Die zur Verblutung der Frösche übliche Operation wurde gleichzeitig an einem anderen nicht vergifteten Frosch vorgenommen. Wenn man die Allgemeinerscheinungen der zu gleicher Zeit verbluteten, vergifteten und unvergifteten Frösche miteinander zeitlich vergleicht, so findet man, dass die Spontan- und Reflexbewegungen bei dem vergifteten Frosch immer weit früher als beim nicht vergifteten verschwinden. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine grosse Menge Rhusinsäure auf die motorischen Apparate direkt lähmend einwirkt, aber danach ist noch nicht klar, ob das

Gift das Zentralnervensystem angreift, oder die peripheren motorischen Apparate.

An einem mit Urethan narkotisierten Frosche wurden die Nn. ischiadicii und Mm. gastrocnemii freigelegt und dann das eine Hinterbein durch Abschnürung des Oberschenkels unter Ausschluss des N. Ischiadicus ohne Störung der Innervation aus dem Kreislauf ausgeschaltet. Nachdem die Reizschwelle der beiden Ischiadicii und Gastrocnemien fast konstant geworden, wurde dem Frosch 0,002 g Rhusinsäure pro 10 g Körpergewicht in den Bauchlymphsack injiziert und die Schwellenwerte der Nerven und Muskeln mit Induktionsströmen zeitlich verfolgt. Dabei ergab sich, dass die Reizschwelle sowohl des Ischiadikus als auch des Gastrocnemius auf der vergifteten Seite bis zum Stillstande des Herzens, bzw. 2–3 Stunden danach im Vergleich mit der auf der unvergifteten zu gleicher Zeit sich vergrößert, d. h. auf beiden Seiten erfolgt kein bemerkbarer Unterschied. Danach gelangt man zu dem Schluss, dass Rhusinsäure bei Fröschen Erlöschen der Spontan- und Reflexbewegungen infolge direkter Einwirkung auf das Zentralnervensystem hervorruft, ohne auf die motorischen Nerven und Skelettmuskeln erkennbaren Einfluss auszuüben.

II. Versuch am Kaninchen.

A. Wirkung auf die Allgemeinerscheinungen.

Wenn man einem Kaninchen eine grosse Dose Rhusinsäure stomachal, subkutan oder intravenös gibt, so sieht man, dass, obwohl die zeitliche Beziehung des Beginns der Vergiftungserscheinungen sowie ihres Verlaufs verschieden ist, das Tier in allen Fällen zuerst verfällt, dann das Bild der Dyspnoe und Zyanose zeigt und endlich unter allgemeinen Konvulsionen stirbt. Als Beispiel dient der nachfolgende Versuch, wobei ein Kaninchen subkutan eine tödliche Dose injiziert bekam.

Kaninchen, ♂, 1,5 kg.

Vor der Injektion: Rektaltemperatur 38,5°C.

- 9^h 0' Subkutane Injektion von 0,04 g.
- 20' Zuweilen Kaubewegungen.
- 10^h 0' Atmet äusserlich ruhig.
- 35' Nach einigen Schritten liegt es mit nach hinten gestreckten Beinen auf dem Bauche, nimmt aber bald wieder normale Haltung an. Wenige spontane Bewegungen.
- 50' Hinterbeine schleppend.
- 11^h 10' Vordere Extremitäten nach vorn und seitlich gestreckt, als ob sie ihre Stützkraft verloren haben. Auf einen mechanischen Reiz macht es taumelnde Schritte. Atmung dyspnoisch.

45' Macht einen schwerkranken Eindruck. Strengt sich an, den Kopf emporzuheben. Stark dyspnoisch. Starke Zyanose tritt um Maul und an den ganzen Ohren auf. Körpertemperatur im Rektum 35°C.

12^h 5' Fällt auf die Seite, bleibt passiv in Seitenlage. Respiration sehr mühsam. Das Herz schlägt schwach und arhythmisch. Kornealreflex träge und Hautreflex schwach vorhanden.

20' Atembewegungen hören unter Krämpfen auf.

Autopsie: Das Herz steht halbsystolisch still, insbesondere ist die linke Kammer ziemlich starr. Der Dünndarm ist ein ziemlich starres, schnurartiges Gebilde.

Harnbefund: Sauer reagierend, gelbbraunlich getrübt. Eiweiss negativ. Blutreaktion negativ.

Wie oben erwähnt, erkennt man immer als Sektionsbefund kurz nach dem Atemstillstand, dass das Herz stillsteht. Daher habe ich folgenden Versuch angestellt, um die Wirkung auf die Atembewegungen und den Blutdruck noch genauer zu prüfen.

Ein Kaninchen wurde durch Urethan narkotisiert und mit dem Rücken nach unten fixiert, die Respiration mittelst Tambour und der Karotisdruk durch Hg-Manometer auf das rotierende Russpapier gleichzeitig aufgezeichnet. Wenn eine Lösung rhusinsauren

Fig. 8. Kaninchen, ♂, 1,9 kg. Urethannarkose. Von ↓ I bis ↓ II 13 ccm 0,1%iger Rhusinsaurenatriumlösung langsam je ca. 0,5 ccm pro Minuten in die Ohrvene injiziert. (1) Vor und direkt nach der Injektion. (2) 12 Minuten nach Beginn der Injektion. (3) 24 Minuten nach Beginn der Injektion. A: Atmung. KD: Karotisdruk. Zeitschreibung: 5 Sekunden.

Natriums langsam in die Ohrvene eingespritzt wird, so steigt der Blutdruck allmählich, erreicht dann seinen höchsten Grad und schwankt zuweilen. Nachdem dieser Zustand einige Zeit angedauert hat, fängt der Blutdruck ziemlich rasch zu sinken an und fällt bald bis zur Nulllinie. Die Atmung wird am Anfang etwas frequenter, langsamer, tiefer oder seichter, und nimmt dann auffallend an Frequenz und Amplitude zu, wenn der Blutdruck merklich steigt, und nimmt mit der Senkung des Blutdrucks weiter an Frequenz zu, wird aber allmählich langsamer und seichter, besteht jedoch noch eine Zeitlang, nachdem der Blutdruck bis zur Nulllinie herabgesunken ist, fort, wie Fig. 8 veranschaulicht.

Nach diesem Ergebnis ist es klar, dass Rhusinsäure hauptsächlich auf die Zirkulation einwirkt, und zwar zunächst den Blutdruck steigert, dann aber ihn senkt. Die Atmung zeigt anfangs leichte unbestimmte Veränderungen und darauf Zunahme an Frequenz und Amplitude. Die weiteren Phasen der Atembewegung scheinen mir sekundäre, durch die Senkung des Blutdrucks hervorgerufene Veränderungen zu sein.

Nun soll geprüft werden, auf welche Weise Rhusinsäure auf das Zirkulationssystem einwirkt.

B. Wirkung auf den Kreislauf.

An einem mit Urethan narkotisierten Kaninchen wurde die Beeinflussung des Arterien- und Venendrucks untersucht. Zur Registrierung des Arteriendrucks legte man in eine Karotis eine mit einem Hg-Manometer verbundene Kanüle ein. Um den Venendruck zu messen, wurde eine Yokotasche Kanüle⁷⁾ in eine Jugularvene eingeführt, und die Durckschwankungen wurden mittelst eines anderen Hg-Manometers gleichzeitig mit dem Karotisdruk auf dem rotierenden Papier mittels eines Schreibhebels vergrößert registriert.

Eine den Arteriendruck etwas verändernde Gabe beträgt bei intravenöser Einspritzung 0,000002 g pro kg. Durch diese Gabe steigt allmählich der Arteriendruck und wird ziemlich lange gesteigert gehalten, bis allmählich der normale Zustand wiederhergestellt ist. Wenn man aber eine stärkere Dose, z. B. 0,00002–0,0002 g pro kg, gibt, so erfolgt meistens allmählich Erhöhung des Arteriendrucks, ganz wie bei der vorigen Gabe, aber selten vorübergehende Senkung vor seiner Steigerung. Nach nochmaliger Injektion folgt seine maximale Steigerung, dann schwankt er oder sinkt ein bisschen. Wenn die Dose tödlich ist, so sinkt der Blutdruck rasch und erreicht sofort die Nulllinie.

---

7) Yokota, Tohoku J. Exp. Med., 1923, 4, 23.

Der Venendruck wird von Rhusinsäure nicht beeinflusst, soweit der Arteriendruck nicht irgendeine Veränderung ausübt. Aber wenn dieser durch eine geringere Gabe zu steigen beginnt, so sinkt gleichzeitig der Venendruck, und diese Senkung dauert während des ganzen Anstiegs des Arteriendrucks fort. Doch wird, während der Arteriendruck noch hoch steht, durch eine grosse Gabe der Venendruck gesteigert und endlich, wenn der Arteriendruck bis zur Nulllinie herabgesunken, noch erheblicher. Zur Erläuterung hierzu diene Fig. 9.

Fig. 9. Kaninchen, ♂, 1,8 kg. Urethannarkose. Bei ↓ I 0,0001 g rhusinsaures Natrium in die Ohrvene. Bei ↓ II 0,015 g rhusinsaures Natrium in die Ohrvene. (1) Vor und direkt nach der Injektion. (2) 5 Minuten nach der ersten Injektion. (3) 13 Minuten nach der ersten Injektion. KD: Karotisdruk. VD: Venendruck. NL: Nulllinie. Zeitschreibung: 5 Sekunden.

Aus diesem Ergebnisse erhellt, dass das Gift in einer kleinen Menge den Arteriendruck erhöht und den Venendruck senkt und bei einer stärkeren Dose gerade umgekehrt.

1. Wirkung auf das Herz.

(1) Versuche am Herzen in situ. Einem mit Urethan narkotisierten und mit dem Rücken nach unten fixierten Kaninchen wurde unter künstlicher Atmung der Thorax geöffnet und das Herz blossgelegt. Die Schläge der linken, mit einem Cushnyschen Myokardiograph verbundenen Kammer wurden mittelst eines Schreibhebels auf rotierendem Russpapier aufgezeichnet und auf ihm zugleich der Blutdruck in der wie gewöhnlich mit einem Hg-Manometer verbundenen Karotis. Als ich dann Rhusinsäure in die Ohrvene einspritzte und die dadurch bewirkte Beeinflussung von

Herzschlag und Blutdruck beobachtete, ergaben sich nachfolgende Resultate.

Schon durch Injektion einer geringen Menge Rhusinsäure, z. B. 0,000003 g pro kg, wird der Herzschlag beschleunigt, die systolische Kontraktion vergrößert ebenso wie die diastolische Ausdehnung der Kammer, wobei der Blutdruck leicht steigt. Wenn die Gabe durch Zusatz des Gifts 0,00003–0,0005 g pro kg erreicht, so folgt darauf deutliche Zunahme der Schlagfrequenz mit deutlicher Vergrößerung der Schlagamplituden und gleichzeitige Steigerung des Blutdrucks, aber nur selten vermindern sich einige Sekunden lange die Schlagzahl, während die Schlagamplituden dementsprechend zunehmen, zuweilen jedoch sinkt der Blutdruck etwas. Setzt man weiter ca. 0,001–0,003 g pro kg zu, so beginnt sich die Frequenz der Herzschläge zu vermindern, aber ihre Amplitude nimmt bedeutend zu, und der Blutdruck steigt noch weiter an; darauf verkleinern sich auch die Schlagamplituden, und der Blutdruck sinkt dementsprechend; nur selten bleibt er hoch, wobei er mehr oder weniger schwankt. Bei tödlicher Dose, d. h. 0,006–0,007 g pro kg, erzeugt das Mittel deutliche Verminderung der Schlagamplituden und der Schlagzahl, wobei der Blutdruck rasch sinkt und schliesslich annähernd die Nulllinie erreicht; dann hören die Herzschläge auf, nachdem Pulsus alternans, Halbierung der Herzschläge, Pulsus irregularis und dergleichen aufgetreten, und der Ventrikel kommt in halb-systolischem Zustande zum Stillstand. Tabelle I gibt ein Beispiel davon.

Tabelle I.

Kaninchen, ♂, 1,8 kg. Urethannarkose, künstliche Atmung,
Myokardiograph am linken Ventrikel.

Zeit	Pulszahl in 1 Min.	Blutdruck in mm Hg	Abstand der Diastole von der Basis in mm	Abstand der Systole von der Basis in mm	Länge der Exkursion Schreibhebels in mm
3 ^h 10'	282	94	95	118	23
16'	282	94	95	118	23
16/10''	0,005 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
17'	294	98	94	120	26
19'	0,5 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
22'	294	114	90	123	33
25'	2 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
28'	240	128	83	127	44
29'	Blutdruck schwankend.				
30'	210	130	85	115	30
35'	10 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
38'	192	62	87	101	14
39'	86	19	88	98	10
40'	15	10	90	95	5
41'	Puls irregular.				
43'	—	0	Herzstillstand.		

Nach den obigen Ergebnissen übt Rhusinsäure in kleiner Menge auf das Kaninchenherz in situ zwei günstige Wirkungen, eine pulsvermehrende und eine amplitüdenvergrößernde, aus. In grosser Menge entfaltet es im Gegenteil eine negative chronotrope und inotrope Wirkung. Und die Blutdruckveränderungen sind meistens der direkten Einwirkung des Giftes auf das Herz selbst zuzuschreiben, aber selten wird bei grosser Gabe der Blutdruck trotz herabgesetzter Arbeitsleistung des Herzens gesteigert. Darüber werde ich später noch berichten.

Um weiter die Einwirkung der Rhusinsäure auf die Herzvaguswirkung zu prüfen wurden einem Kaninchen zuerst beide Vagi am Halse durchschnitten und Rhusinsäure intravenös verabreicht. Wie aus Tabelle II ersichtlich, stimmt das Ergebnis im grossen und ganzen mit dem

Tabelle II.

Kaninchen, ♀, 2,1 kg. Urethannarkose, künstliche Atmung, Myokardiograph am linken Ventrikel, Vagotomia duplex.

Zeit	Pulszahl in 1 Min.	Blutdruck in mm Hg	Abstand der Diastole von der Basis in mm	Abstand der Systole von der Basis in mm	Länge der Exkursion Schreibhebels in mm
11 ^h 2'	330	84	88	108	20
8'	330	84	88	108	20
8' 5"	0,005 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
9'	336	100	87	109	22
10'	0,5 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
14'	336	101	84	111	27
14'30"	1 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
15'	336	106	83	111	28
17'	330	108	83	111	28
18'	2 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
20'	330	92	78	114	36
22'	Blutdruck schwankend.				
24'	324	90	79	107	28
27'	10 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
28'	183	34	90	101	11
30'	—	0	Herzstillstand.		

beim nicht vagotomierten Kaninchen überein. Wenn jedoch anstatt der Vagotomie die Vagusenden vorher mittels Atropins ausgeschaltet werden, so scheint nach Rhusinsäuregabe weder die anfängliche vorübergehende, noch die spätere Pulsverlangsamung mehr einzutreten, es bleiben vielmehr Zahl und Amplitüden der Herzschläge immer vermehrt, bis der Blutdruck rasch sinkt. Tabelle III gibt ein Beispiel dafür. Daher kann man schliessen, dass das Gift durch Reizung der Vagusperipherie die Zahl der Herzschläge verringert.

Tabelle III.

Kaninchen, ♂, 2,2 kg. Urethannarkose und Atropinisierung (elektrische Reizung des Vagus erfolglos). Künstliche Atmung, Myokardiograph am linken Ventrikel.

Zeit	Pulszahl in 1 Min.	Blutdruck in mm Hg	Abstand der Diastole von der Basis in mm	Abstand der Systole von der Basis in mm	Länge der Exkursion Schreibhebels in mm
3 ^h 0'	246	86	82	128	46
1'	0,1 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
4'	252	96	79	130	51
9'	2 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
12'	258	104	77	133	57
16'	5 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
17'	258	100	74	140	66
18'	5 mg rhusinsaures Natrium intravenös.				
22'	180	50	89	128	39
33'	66	30	102	108	6
35'	—	0	Herzstillstand.		

(2) Versuche am überlebenden Herzen. Für die folgende Untersuchung wurde die Bewegung an einem nach der Langendorffschen Methode behandelten Kaninchenherzen, dessen Koronargefäße mit einer Ringerschen Lösung durchströmt wurden, mittels eines Schreibhebels auf rotierendes Russpapier registriert. Wenn die Herzschläge konstant wurden, wurde eine Rhusinsäurelösung in verschiedener Verdünnung langsam in den zuführenden Gummischlauch gespritzt.

Durch Injektion einer kleinen Dose, z. B. 1 ccm 0,0005%iger Lösung, wird zugleich mit der Zunahme der Schlagzahl Erhöhung der systolischen Gipfelpunkte und Erniedrigung der diastolischen Tiefpunkte herbeigeführt. Die Verstärkung der Herztätigkeit dauert eine Zeit lang an und klingt dann allmählich ab. Wenn man aber eine gesteigerte Dose, z. B. 1 ccm 0,05%iger Lösung, gibt, so vergrößern sich zuerst die Schlagamplitüden deutlich, in der Hauptsache durch Verstärkung der Systole, zum Teil durch die der Diastole, so dass die Schlagamplitüden sich bedeutend vergrößern, während im Beginn der Vergrößerung der Schlagamplitüden die Schlagfrequenz vorübergehend ab-, dann aber allmählich zunimmt. Danach sinkt die Schlagfrequenz wieder, auch wird die Diastole immer beträchtlicher und die Systole etwas unvollkommener, bis der Ventrikel schliesslich halbsystolisch stillsteht und sich nachher bis zum systolischen Zustande zusammenzieht, wie aus Fig. 10 ersichtlich ist. Wenn dabei die Vagusendigung des Herzens vorher durch Atropin gelähmt worden ist, so tritt die anfängliche vorübergehende Pulsverlangsamung nicht auf, sondern

Fig. 10. Überlebendes Kaninchenherz nach Langendorff. Bei $\downarrow$ 0,5 ccm 1%iger Lösung rhodansauren Natriums. (1) Vor und nach der Injektion. (2) 12 Minuten nach der Injektion. (3) 17 Minuten nach der Injektion. Zeitschreibung: 5 Sekunden.

nur die anderen oben genannten Erscheinungen.

Nach diesen Ergebnissen wirkt Rhodansäure auf das Herz selbst ein: Bei kleiner Dose nimmt das Schlagvolum zu und steigt der Blutdruck als Folge der Zunahme der Schlagzahl und der Schlagamplitude des Herzens, und bei grosser Dose nimmt durch Unvollkommenwerden der Systole und Diastole—besonders dieser—das Schlagvolum ab und der Blutdruck sinkt. Sie wirkt in grösserer Dose auch auf die Vagusenden erregend ein und bewirkt daher zuweilen vorübergehende Abnahme der Schlagfrequenz und folglich zeitweilige Senkung des Blutdrucks. Aber ob die Veränderung des Blutdrucks durch Rhodansäure nur zur Herztätigkeit in Beziehung steht, oder ob auch zu der der Gefässe, bleibt noch unklar. Aus der Tatsache, dass im späteren Stadium der Rhodansäurewirkung trotz deutlicher Schlagamplitudenabnahme mit der Verminderung der Pulszahl der Blutdruck erheblich ansteigt, lässt sich annehmen, dass der Blutdruck durch die Veränderung der Gefässe beeinflusst wird.

Der klareren Erkenntnis der Gefässwirkung auf den Blutdruck halber habe ich den onkometrischen Versuch angestellt. Ein Kaninchen wurde, mit Urethan narkotisiert, in Rückenlage befestigt, Darm, Niere oder hinteres Bein, ohne die Blutzufuhr zu behindern, in geschlossene Kapselfenster gebracht, von denen aus die Volumschwankungen, unter gleichzeitiger Registrierung des Blutdrucks, mit Hilfe eines Volumschreibers registriert wurden.

Rhusinsäure wurde dann intravenös verabreicht und die dadurch bewirkten Veränderungen beobachtet.

Bei einer kleinen Menge von rhusinsaurem Natrium, z. B. 0,000001 g pro kg, erfolgt keine erkennbare Veränderung des Organvolums und Blutdrucks, aber eine gesteigerte Menge, z. B. 0,000002–0,000003 g pro kg, bewirkt unter Blutdrucksteigerung eine zwar nicht sehr bedeutende, doch längerandauernde Zunahme des Volumens aller Organe. Setzt man noch einmal ca. 0,00002–0,001 g pro kg zu, so nimmt der Blutdruck und das Volum aller Organe deutlich zu, während bei nochmaligem Zusatz einer grossen Dose, z. B. 0,003–0,007 g pro kg, Blutdrucksenkung, folglich Abnahme des Organvolumens eintritt. Aber obwohl es unbekannt ist, welches Organ dabei in Frage kommt, führt irgendeins unter ihnen, insbesondere die Niere, häufig dann, wenn der Blutdruck selbst noch nicht sinkt, seine Abnahme herbei, wie Fig. 11 verdeutlicht. Überdies erfolgt bei

Fig. 11. Kaninchen, ♂, 2,2 kg. Urethannarkose. Bei ↓ I 0,00002 g rhusinsaures Natrium in die Ohrvene. Bei ↓ II 0,015 g rhusinsaures Natrium in die Ohrvene. (1) Vor und direkt nach der Injektion. (2) 16 Minuten nach der ersten Injektion. KD: Karotisdruck. DV: Darmvolum. NV: Nierenvolum. Zeitschreibung: 5 Sekunden.

Fig. 12. Kaninchen, ♂, 1,7 kg. Urethannarkose. Bei ↓ 0,01 g rhusinsaures Natrium in die Ohrvene. KD: Karotisdruck. DV: Darmvolum. NV: Nierenvolum. Zeitschreibung: 5 Sekunden.

grosser Gabe selten erhebliche Steigerung des Blutdrucks vor seiner Senkung, wobei dann das Darm- und Nierenvolum oder eins von beiden beträchtlich abnimmt (Fig. 12).

Aus obigen Versuchen erhellt, dass die Veränderung des Blutdrucks hauptsächlich von der des Herzens abhängt, und zwar dass die die Schlagamplitudenabnahme und Pulsverminderung begleitende, erhebliche Blutdrucksteigerung, die bei grosser Gabe auftritt, von der Gefässeränderung, wenigstens von der Kontraktion der Darm- und Nierengefässe beeinflusst wird. Deshalb habe ich zunächst die Wirkung auf die Gefässe geprüft.

2. Wirkung auf die überlebenden Organgefässe.

Als Objekte meiner Untersuchungen wurden Herz, Niere, Darm, Ohrmuschel und Bein benutzt, die einem Kaninchen ausgeschnitten wurden. Diese Organe wurden unter jeweils geeignetem Druck mit körperwarmer Ringer-Lösung durchspült, dann eine Lösung von rhusinsaurem Natrium in verschiedener Konzentration durch einen mit der Arterienkanüle verbundenen Zuführungsgummischlauch eingespritzt, um die Ausflussmenge aus der Vene vor und nach der Injektion zu ermitteln.

Nach diesen Resultaten nimmt die Ausflussmenge stets sowohl bei der Niere als auch beim Bein, Ohr und Darm in allen wirksamen Konzentrationen ab. Beim Ohr führte erst 1 ccm 0,005%iger Lösung leichte Kontraktion der Gefässe herbei, beim hinteren Bein 1 ccm 0,01%iger Lösung, beim Darm 1 ccm 0,02%iger Lösung und bei der Niere 1 ccm 0,005%iger Lösung. Je höher die Konzentration wird, desto deutlicher wird die Wirkung (Fig. 13). Nur bei den Koronargefässen ist die

No. 13. Kaninchengefässdurchspülung. Ordinate: Ausflussmenge pro Minuten in ccm (oben) und in Gtt (unten). Abszisse: Zeit in Minuten. I Beingefässe: Zufuhr von 1 ccm 0,05%iger Lösung rhusinsauren Natriums. II Nierengefässe: Zufuhr von 1 ccm 0,02%iger Lösung rhusinsauren Natriums. III Ohrgefässe: Zufuhr von 1 ccm 0,02%iger Lösung rhusinsauren Natriums. IV Darmgefässe: Zufuhr von 1 ccm 0,05%iger Lösung rhusinsauren Natriums.

Wirkung des Gifts anders als bei den übrigen Organgefäßen. Wie Fig. 14 zeigt, führt eine schwächere Konzentration, z. B. 1 ccm 0,005% iger Lösung, Zunahme der Ausflussmenge herbei, aber eine höhere Konzentration, z. B. 1 ccm 0,1% iger Lösung, deren Abnahme.

Also wirkt Rhusinsäure in dünner Lösung auf die Darm-, Nieren-, Ohr- und Beingefäße konstriktorisch, aber auf die Koronargefäße dilatatorisch, während eine höhere Konzentration alle Organgefäße zusammenzieht. Deren

Wirkungsweise bleibt noch unklar, weil ich keine Ergotoxinversuche angestellt habe, aber nach obigen Resultaten liegt die Vermutung nahe, dass ihre Wirkung beim Kaninchen- wie beim Froschversuche durch Erregung der sympathischen Nervenenden und der Gefäßmuskulatur herbeigeführt wird.

Fig. 14. Koronargefäßdurchspülung (Kaninchen). Ordinate: Ausflussmenge pro Minuten in ccm. Abszisse: Zeit in Minuten. I: Zufuhr von 1 ccm 0,005% iger Lösung rhusinsäuren Natriums. II: Zufuhr von 1 ccm 0,1% iger Lösung rhusinsäuren Natriums.

C. Wirkung auf die Respiration.

Wie schon bei den allgemeinen Intoxikationserscheinungen erwähnt, habe ich, ohne Rücksicht auf die Applikationsweise der Rhusinsäure, beim Kaninchen stets gewisse Veränderungen der Atembewegungen beobachtet. Um sie genauer zu studieren, wurde ein schwach mit Urethan narkotisiertes Kaninchen in Rückenlage fixiert, in eines seiner Nasenlöcher eine durch Gummischlauch mit einem Mareyschen Tambour verbundene Kanüle eingeführt, und die Atembewegungen mittels eines Schreibhebels auf das rotierende Papier aufgezeichnet. Rhusinsäure wurde dann intravenös verabreicht und die dadurch bewirkte Veränderung der Respiration beobachtet.

Bei kleiner Menge, z. B. 0,000002–0,00003 g pro kg, ist die Veränderung der Atembewegungen unbeständig, aber bei etwas gesteigerter Menge, z. B. 0,0005 g pro kg, nehmen die Atembewegungen an Frequenz und Tiefe zu. Diese Veränderungen kommen durch Erregung des Respirationszentrums zustande, weil sie nicht nur im Stadium gesteigerten Blutdrucks, auftreten, wie aus Fig. 8 ersichtlich, sondern auch

beim vagotomierten Kaninchen zum Vorschein kommen. Doch bei grosser Dose, z. B. 0,002–0,003 g pro kg, wird die Atmung beträchtlich frequenter und demgemäss dyspnoisch. Dies ist hauptsächlich eine sekundäre Veränderung infolge der des Blutdrucks, da dabei der Blutdruck stets plötzlich sinkt. Bei dieser Gabe folgt der Dyspnoe zunächst Verlangsamung der Atmung, die endlich aussetzt. Diese Erscheinungen sind wahrscheinlich nicht auf die Wirkung des Gifts zurückzuführen, sondern auf die Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums infolge der Zirkulationsstörung.

Also kann man sagen, dass Rhusinsäure auf das Respirationszentrum direkt erregend einwirkt.

D. Wirkung auf den überlebenden Darm und Uterus.

Die Versuche wurden nach der von Magnus angegebenen Methode vorgenommen. Als Nährflüssigkeit benutzte ich Ringersche Lösung, der Rhusinsäure in verschiedenen Mengen zugesetzt wurde, um ihre Wirkung auf Darm und Uterus vor und nach der Applikation zu beobachten.

Die Versuche am isolierten Kaninchendarm ergaben folgende Resultate. Eine kleine Konzentration, z. B. 0,0004%, bewirkt Tonusherabsetzung und Abschwächung der Bewegung (Fig. 15); diese Erscheinungen

Fig. 15. Überlebender Kaninchendarm. Bei ↓ Rhusinsaures Natrium in 0,0004% iger Konzentration.

werden durch vorherigen Zusatz einer ganz kleinen, Lähmung der Vagusenden herbeiführenden Menge Atropin nicht beeinflusst. Steigert man die Konzentration auf 0,001%, so wird nach vorübergehender Tonus- und

Amplitudenzunahme Tonusabnahme nebst Verminderung der Bewegung herbeigeführt. Die anfängliche Tonussteigerung und Verstärkung der Bewegung fehlt beim Darm, dem vorher eine kleine Menge Atropin gegeben worden war (Figg. 16 und 17). Aber bei hoher Konzentration, wie z. B.

Fig. 16. Überlebender Kaninchendarm. Bei ↓ Rhusinsaures Natrium in 0,001%iger Konzentration.

Fig. 17. Überlebender Kaninchendarm. Bei ↓ I Atropin in 0,0005%iger Konzentration. Bei ↓ II Rhusinsaures Natrium in 0,001%iger Konzentration.

0,01%, erfolgt zuerst rasche Abnahme des Tonus und der Bewegung, dann steigt der Tonus wieder, nachdem die Bewegung völlig aufgehört hatte oder ganz schwach geworden war (Fig. 18). Diese Erscheinungen treten in gleicher Weise beim Darm auf, dessen Vagusenden durch eine kleine Menge Atropin völlig gelähmt wurden waren.

Fig. 18. Überlebender Kaninchendarm. Bei ↓ Rhusinsaures Natrium in 0,01%iger Konzentration.

Die Versuche am isolierten Kaninchenuterus ergaben folgende Resultate. Bei schwacher Konzentration, z. B. 0,0004%, tritt Tonussteigerung mit Verstärkung der Bewegung des Uterus ein (Fig. 19). Diese Erscheinungen treten auch bei vorherigem Zusatz einer die Vagusenden lähmenden Menge Atropin ein, aber nicht bei einer die Sympathikusenden lähmenden. Aber eine höhere Konzentration, z. B. 0,01%, bringt Tonuszunahme und Bewegungsverminderung hervor. Diese Erscheinungen zeigen sich in gleicher Weise auch beim

Fig. 19. Überlebender Kaninchenuterus. Bei ↓ Rhusinsaures Natrium in 0,0005%iger Konzentration.

Uterus, wenn ihm vorher eine grosse Menge Atropin gegeben worden ist.

Nach obigen Ergebnissen liegt die Vermutung nahe, dass das Gift in kleiner Menge durch Erregung der sympathischen Nervenenden die Bewegung des Darms schwächt und den Tonus erschlafft, aber die Bewegung des Uterus verstärkt und den Tonus steigert, in mittelstarker Dose den Darm nach vorübergehender Tonussteigerung und Bewegungsverstärkung erschlafft und seine Bewegung schwächt, weil es dabei den Sympathikus und den Vagus des Darms erregt und zwar den ersten stärker als den letzten, und in grosser Dose es durch Erregung des Muskels den Darm und Uterus kontrahiert und den Tonus steigert.

E. Kumulationsversuch.

Die Wirkung der Rhusinsäure auf das Herz ist ähnlich des Adrenalins, weil, wie schon erwähnt, Rhusinsäure in der Hauptsache durch seine Wirkung auf die sympathischen Nervenenden des Herzens die Herztätigkeit verstärkt. Aber Rhusinsäure hat eine schwächere Wirkung, hingegen eine längere Wirkungsdauer als Adrenalin. Nun ist es Frage, wie lange die Herzwirkung nach einmaliger Gabe beim Kaninchen dauert. Um dies zu feststellen, habe ich folgende Kumulationsversuche angestellt.

Die Kumulationserscheinung der Rhusinsäure beim Kaninchen wurde durch die gefundene Differenz zwischen der mittleren minimalen Letaldose, die an mehreren Kaninchen durch intravenöse Injektion bestimmt wurde, und der Supplementdosis ermittelt, die bei mehreren mit 50% der minimalen Letaldosis intravenös vorbehandelten Kaninchen in verschiedenen Intervallen bei intravenöser langsamer Infusion erforderlich war, um sie unter den jeweils charakteristischen Erscheinungen zu töten. Als ich Kaninchen eine verdünnte Lösung rhusinsauren Natriums äusserst langsam in die Jugularvene einspritzte und die für Herztod nötige minimale Menge mass, ergab sich, was Tabelle IV zeigt. Danach ist die Dosis ziemlich

Tabelle IV.

Minimale Letaldosis von rhusinsaurem Natrium bei Kaninchen.
Verdünnung: 0,05%.

Nr.	Körpergewicht in kg	Tödliche Menge in ccm	Tödliche Dosis in g pro kg	Infusionsdauer in Minuten	Bemerkungen
1	1,7	23,0	0,00676	31	von Jugularis aus
2	1,7	23,7	0,00697	33	"
3	2,2	29,5	0,00670	51	"
4	1,6	21,0	0,00656	30	"
5	1,7	23,0	0,00676	35	"
6	2,3	32,0	0,00695	48	"
7	1,6	19,6	0,00612	32	"
8	1,8	24,4	0,00677	35	"
9	1,7	21,5	0,00632	31	"
10	1,9	25,0	0,00657	37	"
11	1,6	20,8	0,00650	32	"
12	1,7	24,0	0,00705	35	"

konstant, d. h. das Maximum der minimalen letalen Dosis beträgt bei 12 Versuchen 0,00705 und das Minimum 0,00612 durchschnittlich 0,00667 g pro kg. Ich habe hierauf 9 Kaninchen mit 50% der minimalen letalen Dosis vorbehandelt und nach 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Tagen die Grösse der Supplementdosis geprüft.

Das Resultat ergibt, wie Tabelle V zeigt, dass nach 1–2 Tagen 29,4–24,2% der minimalen letalen Dose nach 3–4 Tagen 13,2–10,5%, und nach 5 Tagen 14,3–9%, aber nach 6 Tagen kaum ein Rest im Körper wahrzunehmen ist.

Tabelle V.

Persistenz des rhusinsuren Natriums bei Kaninchen.

Nr.	Körpergewicht in kg	Vordosis in % der Dos. let. min.	Zusatzdosis in %	Persistenz in %	Dauer in Tagen
1	1,8	50	72,1	27,9	1
2	1,7	50	75,8	24,2	1
3	2,8	50	70,6	29,4	2
4	1,6	50	84,3	15,7	3
5	1,6	50	89,5	10,5	3
6	1,9	50	86,8	13,2	4
7	2,0	50	91,0	9,0	5
8	1,8	50	85,7	14,3	5
9	1,8	50	93,2	6,8	6

Aus obigen Resultaten erhellt, dass das Gift beim Kaninchen leicht kumuliert.

Zusammenfassung.

Chemisches.

Ich habe gefunden, dass die Frucht von *Rhus succedanea*, L. eine kardiotonisch wirkende Substanz enthält, und als wirksame Substanz eine Art Oxylaktensäure—Rhusinsäure—isoliert. Diese bildet eine gelbbraunliche, klebrige Substanz und hat bleibenden Bittergeschmack, aber keinen Geruch. Sie verflüssigt sich beim Erwärmen und trocknet nicht bei gewöhnlicher Temperatur über Schwefelsäure. Sie ist garnicht löslich in Wasser und Petroleumäther, aber leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Essigäther, Aceton usw. Ihr Natriumsalz ist unlöslich in Äther und leicht löslich in Wasser und Alkohol.

Pharmakologisches.

Rhusinsäure greift vorzugsweise das Zirkulationssystem des Kaninchens und Frosches an und wirkt elektiv auf das Herz. Sowohl diese als auch Wirkungen auf andere Systeme, die aber ganz in den Hintergrund treten, sind in Kürze folgende.

1. **Zirkulationssystem.** Herz: Durch Rhusinsäure in geringer Menge nimmt als Folge der Erregung der sympathischen Nervenenden das Herz an Frequenz zu, seine systolische Zusammenziehung wird kräftiger und seine diastolische Erschlaffung bedeutender, und zwar vergrössert sich das Schlagvolumen stets und seine absolute Kraft wird auch grösser. Doch in grosser Menge wird sowohl Abnahme der Schlagfrequenz als auch deutliche Herabsetzung der Kontraktions- und Dilatationstätigkeit—besonders diese—herbeigeführt, sodass das Schlagvolumen abnimmt; ausserdem wird bei dieser Dose die Reizleitung gestört, während das Gift zuletzt das kontraktile Element stark zusammenzieht. Rhusinsäure führt im übrigen durch Erregung der Vagusenden von Zeit zu Zeit vorübergehende Abnahme der Herzschläge herbei. Gefässe: Rhusinsäure verengert, ohne Rücksicht auf die Dose, verschiedene Gefässe, wie z. B. Ohrmuschel-, Extremitäten-, Nieren- und Darmgefässe, während die Koronargefässe durch eine geringe Menge erweitert und durch eine grosse Menge kontrahiert werden. Diese Gefässwirkungen scheinen bei kleiner Gabe durch Erregung der sympathischen Nervenenden und bei grosser Gabe durch die der Gefässmuskulatur aufzutreten. Blutdruck und Blutverteilung: Bei Applikation einer kleinen Menge steigt infolge zunehmender Arbeitsleistung des Herzens der Arteriendruck, sinkt der Venendruck und erweitern sich die Organgefässe passiv. Bei Applikation einer grossen Menge sinkt als Folge der Verminderung seiner Arbeitsleistung der Arteriendruck und steigt der Venendruck, und demgemäss verengern sich die Organgefässe. Ferner ruft Rhusinsäure durch Erregung der Vagusende vorübergehende Abnahme der Pulszahl und infolgedessen provisorische Senkung des Arterien-drucks hervor.

2. **Respiration:** Rhusinsäure erregt direkt das Respirationszentrum und bewirkt dadurch Zunahme der Frequenz und Tiefe.

3. **Glattmuskelige Organe.** Auge: Es scheint, dass Rhusinsäure auf das überlebende Froschauge in kleiner Menge durch Erregung der sympathischen Nervenenden pupillenerweiternd, in mittelstarker Dose durch die der Okulomotoriusenden vorübergehend pupillenverengernd, dann durch Erregung der sympathischen Nervenenden pupillenerweiternd, und in grosser Menge durch die der Irismuskulatur pupillenverengernd wirkt. Darm: Rhusinsäure wirkt in kleiner Dose beim überlebenden Kaninchendünndarm durch Reizung der sympathischen Nervenenden auf Tonus und Bewegung hemmend, führt in mittelstarker Dose infolge der Erregung der Vagusenden vorübergehende Tonussteigerung und Verstärkung der Bewegung, dann durch Erregung der sympathischen Nerven-

den Tonusherabsetzung und Bewegungsverminderung herbei und bringt in grosser Dose nach provisorischer Senkung ihres Tonus mit dem Nachlassen ihrer Bewegung durch Erregung der Muskulatur ihre Tonussteigerung hervor. Uterus: Eine kleine Menge Rhusinsäure erregt beim überlebenden Kaninchenuterus die Sympathikusenden und wirkt infolgedessen Tonus und Bewegung fördernd, und eine grosse Menge führt durch Erregung der kontraktilen Substanz Tonussteigerung mit Verminderung der Bewegung herbei.

4. **Motorisches Nervensystem und Skelettmuskeln:** Rhusinsäure in grosser Dose übt beim Frosche auf den zentralen motorischen Apparat direkte lähmende Wirkung aus, wodurch seine willkürliche Bewegung und Reflexbewegung aufgehoben wird. Aber sie wirkt auf die motorischen Nerven und Skelettmuskeln gar nicht.

5. **Tödliche Dose und kumulative Wirkung:** Die tödliche Dose der Rhusinsäure beträgt beim Kaninchen, auf rhusinsaures Natrium berechnet, durchschnittlich 0,00667 g pro kg. Rhusinsäure übt beim Kaninchen eine leichte kumulative Wirkung aus; beim Kaninchen, das mit 50% der minimalen letalen Dose intravenös vorbehandelt worden ist, kann nämlich noch nach 5 Tagen ein Rest von Rhusinsäure nachgewiesen werden.