

Aus der Chirurgischen Klinik der Königl. Tierärztlichen Hochschule
zu Berlin (Vorstand: Prof. Dr. R. Eberlein).

ÜBER DIE
VERWENDBARKEIT DES MEDINALS
IN DER VETERINÄR-CHIRURGIE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER WÜRDE EINES
DOCTOR MEDICINAE VETERINARIAE

DER KÖNIGLICHEN TIERÄRZTLICHEN HOCHSCHULE ZU BERLIN

VORGELEGT VON

OTTO MEYER,

APP. TIERARZT AUS WANZLEBEN, BEZ. MAGDEBURG,
ASSISTENTEN AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK.

Sonderabdruck aus „Monatshefte für praktische Tierheilkunde“.
XXII. Band.



STUTTGART.

DRUCK DER UNION DEUTSCHE VERLAGSGESELLSCHAFT.

1911.

1955,71

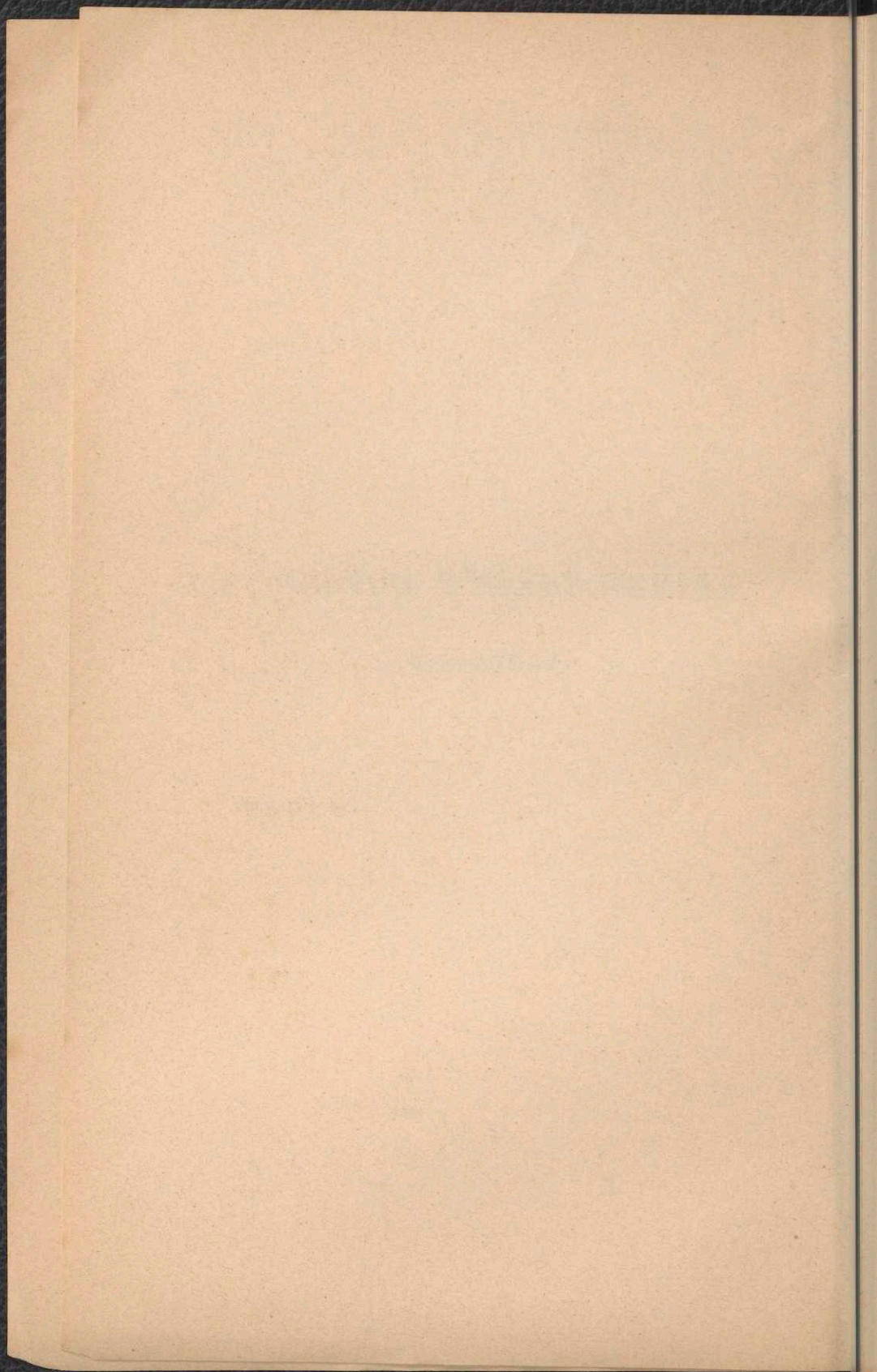
*Gedruckt mit Genehmigung der Königlichen Tierärztlichen
Hochschule zu Berlin.*

Referent: Prof. Dr. Eberlein.

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET.



Neben einer geringen Verwendung der Narkotika in der inneren Medizin als Sedativa, gehört ihre Anwendung in der Veterinärmedizin fast ausschließlich in das Gebiet der Chirurgie. Die Lokalanästhesie in der Diagnostik und die Narkose bei der Operation sind die hauptsächlichsten Indikationen.

Es ist eine Forderung der Humanität und eine Pflicht gegen uns selbst, möglichst ausgiebigen Gebrauch von der Narkose zu machen. Nicht jedes Narkotikum können wir aber aus der Humanmedizin einfach übernehmen, sondern wir müssen jedes Präparat auf seine Verwendbarkeit bei der einen oder der anderen Haustierart prüfen.

Bei den kleinen Haustieren, als deren Vertreter uns besonders der Hund interessiert, soll durch die Narkose eine motorische und sensible Lähmung während des operativen Eingriffs und daran anschließend ein möglichst langes Stadium der Schläfrigkeit herbeigeführt werden, um Zufälle und Komplikationen nach der Operation, wie sie durch gewaltsames Abreißen des Verbandes seitens des Patienten und einfache Aufregung schon herbeigeführt werden können, möglichst zu vermeiden.

Bei den großen Haustieren, insbesondere beim Pferde, will man eine nicht allzutiefe Narkose, die eine sensible und motorische Lähmung zu gleicher Zeit erzeugt. Sehr wertvoll ist, daß das Hypnotikum vor dem zur Operation erforderlichen Niederlegen gegeben werden kann, um den Widerstand des Tieres zu brechen und so als ein Vorbeugemittel gegen Frakturen der Extremitätenknochen und der Rückenwirbel zu dienen. Das Ausbleiben einer längeren Schlafwirkung ist nicht nur erwünscht, sondern stellt für das Pferd eine sehr wichtige Bedingung dar.

Von den vielen Narkotika der Humanmedizin haben sich nun besonders drei in die Tierheilkunde eingeführt und werden auch viel verwandt: das Morphinum, Chloroform und Chloralhydrat.

Beim Hunde, aber nicht bei der Katze, bei der man nur eine Erregung erhält, wird das Morphinum als Narkotikum von guter und auch andauernder Wirkung angewandt. Die Chloroformnarkose ist gefährlich beim Hunde und noch mehr bei der Katze, da man leicht eine Lähmung des Atmungszentrums und des Herzens erhält (Fröhner [14]). Die Wirkung des Chloralhydrats setzt bei diesen Tieren mit zu starker Erregung ein.

Beim Pferde dagegen wird in der chirurgischen Klinik fast ausschließlich und mit bestem Erfolge das Chloralhydrat gegeben, das neben einer Herabsetzung der Sensibilität eine Muskelschwäche hervorrufft und damit die Gefahr des Niederlegens stark vermindert. Das Morphinum erzeugt beim Pferde eine Erregung, die sich bis zur Tobsucht steigern kann. Chloroform führt eine gute Narkose herbei nach anfänglichem Erregungsstadium, hat aber den großen Nachteil, daß es nicht vor dem Niederlegen gegeben werden kann und eine längere Beobachtung des Tieres nach der Narkose erfordert.

Seit einigen Jahren ist nun das Veronal, nachdem es in der Humanmedizin eine gute Aufnahme und große Verbreitung gefunden hatte, auch in der Veterinärmedizin als Sedativum angewandt worden. Als Ersatz des Veronals erschien dann das Medinal, dem gewisse Vorzüge vor diesem nachgerühmt werden.

Auf Anregung meines Chefs, des Herrn Prof. Dr. Eberlein, stellte ich mit diesem Präparate Versuche an, um festzustellen, ob und in welcher Hinsicht eine Verwendung desselben in der Veterinärchirurgie aussichtsvoll sei, ob als Hypnotikum oder als Sedativum.

Eine angenehme Pflicht ist es mir, Herrn Prof. Eberlein für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen zu dürfen. Auch Herrn Dr. Silbersiepe, Repetitor der Klinik, danke ich für die Aufmerksamkeit, die er meinen Versuchen geschenkt hat.

Literatur. Nach vorübergehenden Tierversuchen ist das Medinal von seinem Entdecker Steinitz [1] in die **Menschenheilkunde** eingeführt worden. Er wandte es im Moabiter Krankenhause als Ersatz für das schwer lösliche Veronal an. Verabreicht wurde es von ihm in

Dosen von 0,5—1,0 g sowohl per os, gelöst in einem Viertel- bis einem halben Glase Wasser, eventuell unter Zusatz von Zuckerwasser und süßem Wein, als auch rektal in Form eines Klistiers. Hier benutzte er Lösungen von 0,5—1,0 g in ca. 5 ccm Wasser. Per os erhielten die Patienten das Salz bei säurefreiem Magen, 3—4 Stunden nach der Abendmahlzeit, rektal zu jeder Zeit. Steinitz machte die Erfahrung, daß das Salz bei stomachikaler Applikation unter Beachtung der Säurefreiheit des Magens gut wirkt, eine schnellere Wirkung dagegen bei rektaler Anwendung erreicht wird. Verordnet wurde es von ihm bei schweren Angstzuständen, bei Schlaflosigkeit und Erregungszuständen und ferner als Morphiumentersatz bei Morphiumentziehungskuren. Er hatte überall gute Erfolge, indem er einen ruhigen erquickenden Schlaf von 6—8 Stunden herbeiführte. In 2 Fällen von Morphinismus endlich erhielt er eine prompte Heilung. Ueber die Verwendung in Form der subkutanen Injektion urteilt er zurückhaltend, da ihm nicht genügend Versuche als Unterlage dienen. Er verweist die subkutane Anwendung in die psychiatrische Praxis, wo sie bei sonst schwer zugänglichen Patienten anzuwenden wäre. Das Salz kommt in dieser Form nach seiner Ansicht nicht auffallend schnell, sondern intensiv zur Wirkung, so daß er die Dosis von 0,5 g für reichlich hoch bemessen erachtet. Er empfiehlt zur subkutanen Injektion eine 10prozentige Lösung, da stärkere Lösungen wegen der Schmerzhaftigkeit intramuskulär injiziert werden müssen und auch dann noch Empfindlichkeit an der Injektionsstelle hinterlassen.

Munk [2] berichtet über die Verwendung des Medinals in der psychiatrischen und Nervenlinik der Charité. Er verwandte es bei 20 Kranken, die durch ihr wechselndes Krankheitsbild die verschiedensten Bedingungen darboten. Angewandt wurde es neben der stomachikalen Applikation in Dosen von 0,5—1,5 g bei ruhigen Geisteskranken, meist in Form der subkutanen Injektion (ca. 200) in 10- und 20prozentigen Lösungen und in Dosen steigend von 0,4—1,0 g. Einen Unterschied in der Wirkung bei stomachikaler und subkutaner Anwendung hat er nicht feststellen können. Im ganzen sind seine Erfahrungen nicht so gut. Er gebrauchte oft größere Dosen als beim Veronal und konnte an der Injektionsstelle zum Teil recht erhebliche Schmerzhaftigkeit wahrnehmen. Schlaf trat verschiedentlich ein, aber erst nach Stunden. Nach ihm ist das Medinal in Dosen bis zu 1,0 g nicht imstande, die beruhigende Wirkung des Hyoscins hervorzubringen und zu ersetzen. Komplikationen hält Munk für selten und fraglich, er beobachtete in einem Falle Speichelfluß, der aber auch psychischen Ursprungs sein konnte, dann ein juckendes Exanthem, Abszeß am Oberschenkel bei 6 Injektionen, und in einem Falle bei Verabfolgung per os Erbrechen, das aber auch vielleicht Folge eines Diätfehlers sein konnte.

Sehr günstig über das Medinal und seine Verwendung in der psychiatrischen Praxis urteilt Prato [3]. Er applizierte es in allen drei Formen. Rektal zieht er wegen ihrer Reizlosigkeit und schnellen Resorption konzentrierte Lösungen vor. Subkutan verwendet er sterile, frisch bereitete Lösungen. Die Dosis ist 0,5—0,7—1,0 g. Er verabreicht es besonders bei schweren Erregungserscheinungen, oft mit Gesicht- und Gehörshalluzinationen verbunden. Neben dem sicheren Eintreten eines erquickenden 4—5stündigen Schlafes rühmt er die sedative Wirkung des Präparates, die sich darin äußert, daß die Erregungszustände viel seltener werden und leichter und vorübergehender Natur sind. Er wandte es selbst bei herzkranken alten Patienten an und hat nie Nach-

teile oder auch nur Schwankungen in der Zahl der Atemzüge und Puls-schläge beobachtet.

Befriedigende Resultate hat auch Ebstein [4] zu verzeichnen. Er rühmt dem in den Dosen des Veronals gereichten Medinal eine schnellere und sichere Wirkung nach und bringt diesen Umstand mit der leichten Löslichkeit und dadurch bedingten schnellen Resorption und Ausscheidung in Zusammenhang. In allen Fällen war das Medinal von sicherer Wirkung, wurde gern genommen und gut vertragen. Als einzige recht unsichere Komplikation will ein Patient, ein sehr empfindlicher Neurastheniker, beim Erwachen eine Benommenheit verspürt haben. Bezüglich der Applikationsmethode rühmt er die Sicherheit bei allen dreien; rektal tritt die Wirkung am schnellsten, subkutan am intensivsten und am längsten andauernd ein.

In der Psychiatrie wandte auch Fabinyi [5] das Medinal an. Es entspricht nach ihm allen Forderungen, die man an ein „ideales“ Schlafmittel stellen kann. Er verordnete es bei 63 Patienten, die zur Hauptsache litten an Dementia consecutiva, Idiotie und Manie, und gab es in allen 3 Formen, in der Mehrzahl in Dosen von 0,5 g, doch genügten zum Teil 0,25 g schon. Nur in 2 Fällen griff er zu 1,0 g. Er stellt es dahin, ob nicht in diesen beiden Fällen die Lösung durch langes Sterilisieren in ihrer Wirkung gelitten hat. Mit der Dosis von 1 g ersetzte und übertraf er Gaben von 2 g Trional, 1 g Veronal oder 0,0015 bis bis 0,002 g Hyoscin. Für die beste Applikation bezüglich der Wirkung und auch der Einfachheit und Gefährlosigkeit der Anwendung erklärt er die rektale. Die subkutane sterile Injektion wirkt nach ihm gut, aber intensiv, Aufnahme per os verläßt bei Innehalten der Vorschriften auch nie. Unangenehme Nebenwirkungen sind niemals beobachtet, der Schlaf ist ruhig und erquickend.

Aus der Grafenberger Anstalt berichtete Peretti [6] auf dem akademischen Vortragsabend in Düsseldorf über Medinal. Bei 42 Geisteskranken hat er das Mittel meist in Dosen von 0,55 g auf 30,0 aq. menth. innerlich gegeben (ca. 500 Dosen). Nach ihm ist der Erfolg dieser Dosis derselbe wie der von 0,5 g Veronal, nur tritt beim Medinal die schlafmachende Wirkung etwas schneller ein. Als gut und günstig für die Wirkung erkennt er die leichte Löslichkeit an, die es gestattet, es rektal und subkutan anzuwenden. Von ihm vorgenommene 4 Injektionen waren nicht schmerzlos, trotz Verwendung einer 10prozentigen Lösung. Gute Erfolge hatte er bei leichter Depression und bei einfacher Schlaflosigkeit neurasthenischen Charakters, leichte Besserung bei schweren Depressionen. Unsicher in seiner Wirkung war das Medinal bei Dementia senilis und Paralyse. Interessant ist die Feststellung, daß das Medinal nicht instande ist, bei Erregungszuständen Geisteskranker das subkutan anzuwendende Morphinum und Skopolamin zu ersetzen.

Neben einem Sammelreferat über die Erfahrungen mit Medinal gibt Steinitz [7] einige Ergänzungen zu seinen früheren Ausführungen. Er hebt die durch leichte Löslichkeit des Präparates bedingte bequeme Anwendungsweise hervor und betont den weniger bitteren Geschmack gegenüber dem des Veronals und die Seltenheit von Komplikationen. Die rektale Anwendung — jetzt in Form des Suppositoris — empfiehlt er zur Erzielung einer prompten Wirkung durch möglichst geringe Gaben und unter Schonung des Magens. Die subkutane Applikation in 10prozentiger Lösung ist den Fällen vorzubehalten, in denen eine andere Anwendung nicht möglich ist, oder in denen es sich um Morphinum-entziehungskuren handelt.

Likudi [8] wandte das Medinal in 86 Fällen an und hält es für ein ziemlich sicheres Schlafmittel von milder Wirkung, die meist in einer halben Stunde eintritt und 7—8 Stunden anhält. Durch gleichzeitige Gabe anderer Narkotika kann man den Schlaf verlängern. Der Schlaf ist ruhig, nicht sehr tief und meist ohne Unterbrechungen, für deren Ursachen er große Nervosität und starke Hustenanfälle erklärt. In der Mehrzahl der Fälle wandte er eine Dosis von 0,5 g an — nur in 4 Fällen stieg er auf 1 g — und zwar meist gelöst in schwachem, etwas süßem Tee (58 Patienten), 23mal gab er das Präparat in Oblatenform und nur 5mal als Klysma. Die Indikation für die Verordnung waren bei ihm Angstzustände und Schlaflosigkeit im Verlaufe von Herz- und Lungenkrankheiten. Außerdem gebrauchte er das Medinal bei einer Morphiumentziehungskur mit gutem Erfolge. Er hebt ferner neben der hypnotischen die sedative Wirkung des Medinals hervor und ist geneigt, ihm eine günstige Wirkung dahin zuzuschreiben, daß es imstande ist, asthmatische Anfälle abzukürzen und den Hustenreiz zu mindern. Als Nebenwirkung traten nach ihm in 32 Proz. der beobachteten Fälle Eingenommensein des Kopfes, Kopfschwindel und Kopfschmerzen beim Erwachen auf, die aber bis auf einen Fall, bei dem Anlage zur Migräne vorhanden war, nach einigen Stunden verschwanden.

In der **Tierheilkunde** wurden die einzigen Versuche mit Medinal von Roschig [9] gemacht. Er wandte das Medinal in allen 3 Formen, subkutan, per os und rektal bei gesunden und kranken Hunden, bei Katzen, Hühnern, Tauben und beim Pferde und Rinde an. Er bezeichnete es als ein bei kleinen Tieren (Hunden, Katzen, Hühnern und Tauben) anwendbares Sedativum. Als Hypnotikum ist ihm die Wirkung des Präparates zuweilen unsicher, während noch dazu bei den dann anzuwendenden größeren Dosen die Nebenwirkungen (Unruhe, Aufregung, Krämpfe) zu sehr in den Vordergrund treten würden. Die Versuche an kranken Hunden betrafen solche, die an der nervösen Form der Staupe (Krämpfe und choreatische Zuckungen) erkrankt waren. Während des erzielten Medinalschlafes setzten die Krampferscheinungen aus, kehrten aber später in derselben Intensität wieder. Die Dosen unterscheidet er in Schlaf- und Todesdosis. Sie betragen:

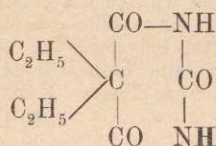
	Schlafdosis	Todesdosis
Für den Hund . . .	0,11—0,14	0,16 (!)
„ die Katze . . .	0,23—0,4	0,51
„ das Huhn . . .	0,16—0,22	0,3
„ die Taube . . .	0,12—0,14	0,25

Ueber die Verwendung des Medinals beim Pferde und Rinde kommt er bei je 2 Versuchen zu keinem Resultate, doch neigt er der Ansicht zu, daß hier die Lähmungserscheinungen in den Vordergrund rücken.

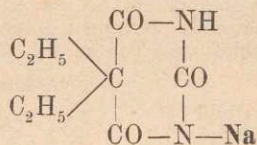
Pharmazeutische Chemie.

Als im Jahre 1903 als neues und sehr wirksames Schlafmittel von Fischer und Mehring das Veronal in die Medizin eingeführt wurde, war man bald bemüht, ein Schlafmittel herzustellen, das mit der Wirkung des Veronals eine leichte Wasserlöslichkeit verband.

Zu diesem Zwecke stellte sich Steinitz im städtischen Krankenhaus Moabit in Berlin bei der Anstellung von Tierversuchen eine konzentrierte Veronallösung her, indem er die Eigenschaft des Veronals oder chemisch der Diäthylbarbitursäure benutzte, in alkalischer Lösung leichter löslich zu sein. Durch Reaktion von Diäthylbarbitursäure mit Natrium carbonicum erhielt er eine wirksame Lösung, die aber durch allerhand nebenbei entstandene Verbindungen verunreinigt war. Da diese zum Teil die Wirkung störten, ließ er von der Chemischen Fabrik auf Aktien, vorm. Schering, die einzelnen Salze isolieren. Unter diesen Salzen erkannte er durch Versuche das Natriumsalz als den wirksamen Bestandteil seiner Lösung. Das Medinal ist also des Mononatriumsalz der Diäthylbarbitursäure oder des Diäthylmalonylharnstoffs und so ein sehr naher Verwandter des Veronals. Es entsteht, wenn man in der chemischen Formel des Veronals:



das Wasserstoffatom eines NH durch das gleichfalls einwertige Natrium ersetzt. So lautet also die Konstitutionsformel nach Fischer (1):



Das Medinal ist ein weißes, trockenes, fein kristallinisches Pulver. Es ist geruchlos und besitzt einen bitteren, etwas laugenhaften Geschmack. In Wasser löst es sich sehr gut zu einer farblosen Flüssigkeit, die einen etwas aromatischen Geruch annimmt und stark alkalisch reagiert. In Substanz auf die Zunge gebracht, schmeckt es scharf bitter, bitterer als Veronal, da es sich viel mehr löst als dieses. In gleichprozentigen Lösungen ist es aber viel weniger bitter als die entsprechende Veronallösung. Das Lösungsverhältnis für kaltes Wasser beträgt 1 : 5, für heiße Lösungen ist das Verhältnis enger, bis 1 : 3. Aus diesen konzentrierten, heiß hergestellten Lösungen fällt das Salz beim Erkalten nicht aus. In Lösungen

von destilliertem Wasser kann man das Medinal lange Zeit aufbewahren, ohne daß es an seiner Wirksamkeit einbüßt. Dagegen zersetzt es sich bald in schleimigen Lösungen oder in Geschmackskorrigentien wie Zucker, Himbeersaft oder süßem Wein. Bringt man das Medinal mit einer Säure zusammen, so wird es ganz oder teilweise in das schwer lösliche Veronal übergeführt.

In die Therapie wurde das Medinal 1908 von seinem Entdecker Steinitz eingeführt. Es wird von den Schleimhäuten und, was besonders hervorgehoben werden muß, auch von der Unterhaut aus gut resorbiert und vertragen. Seine Wirkung erstreckt sich auf Großhirn, Kleinhirn, verlängertes Mark und Rückenmark. Ein der Schlafwirkung vorausgehendes Exzitationsstadium ist beim Menschen nicht beobachtet worden, wohl aber erwähnt Roschig [9], daß bei größeren Dosen bei Hunden Unruhe und Aufregung sowie Krämpfe zu befürchten sind. Die Wirkung des Medinals besteht beim Menschen in der Herbeiführung eines ruhigen Schlafes, der dem gesunden möglichst ähnlich ist, ohne ausgeprägte Traumbilder und ohne Betäubungsempfindung 6–8 Stunden andauert und kein Benommensein, sondern eine Erholung beim Erwachen empfinden läßt. Eine Aenderung des Blutdruckes oder der Zahl und Stärke der Pulse und Atemzüge hat Prato [3] bei Messungen, die er mit dem Riva-Roccischen Apparate vorgenommen hat, nicht konstatieren können. Die Ausscheidung des Medinals erfolgt durch den Harn als Medinal. Ueber die chemische Zusammensetzung eventueller Abbauprodukte ist nichts bekannt, da nach Sembritzki [13] die Diäthylverbindungen des Harnstoffs im Gegensatze zu den sehr eingehend erforschten Dimethylverbindungen nicht bekannt sind, geschweige denn ihre Abbauprodukte.

Die Wirkungsweise der Schlafmittel im allgemeinen ist auch erst in den letzten Jahren genügend erklärt worden. Thoms [12] und mit ihm andere sind der Ansicht, daß die hypnotische Wirkung des Diäthylmalonylharnstoffs und der verwandten Schlafmittel den beiden Aethylgruppen zuzuschreiben ist, und zwar soll die Wirkung besonders günstig sein, wenn die Aethylgruppe an ein quartäres Kohlenstoffatom gebunden ist, wie eben hier beim Veronal. Nach der Meyer-Overtonschen Theorie aber bestimmt nicht das Vorhandensein der Aethylgruppe das Schlafmittel, sondern „die hypnotische Wirkung der Schlafmittel ist eine Funktion des Teilungskoeffizienten, nach dem sich die betreffenden Substanzen im Organismus zwischen wäßriger Lösung und fettartigen Substanzen physikalisch verteilen“ [10]. Und weiterhin ist es erforderlich, daß das Hypnotikum nicht leicht oxydierbar ist, um nicht zu rasch im Organismus verbrannt zu werden. Mannich und Rosenmund haben die Meyer-Overtonsche Theorie bewiesen, indem sie ein Diäthyl-diketonpiperazin herstellten, das ja zwar zwei Aethylgruppen enthielt, aber nur schwer in Lipoiden löslich war [10]. Die Prüfung dieses Präparates im pharmakologischen Institute der Universität Berlin bestätigte seine Unbrauchbarkeit als Hypnotikum. Somit dürfte die Fähigkeit eines Präparates, in Lipoiden löslich zu sein, die Bedingung für seine Anwendung als Schlafmittel sein.

Applikationsmethoden.

Aus der humanmedizinischen Literatur ist ersichtlich, daß das Mittel auf dreierlei Weise angewandt worden ist, per os, per rectum und subkutan. Von seinem Entdecker wurde die stomachikale und rektale Anwendung empfohlen, während er die subkutane Anwendung in gewisse Gebiete (Psychiatrie) verwies oder unter besonderen Bedingungen (Widersetzlichkeit des Patienten gegen die beiden ersten Formen und Morphinismus) zur Ordination empfahl. Das Präparat ist denn auch in allen drei Formen zur Anwendung gelangt und jeder dieser drei Formen werden Vorzüge nachgerühmt.

Bei der stomachikalen Verabreichung ist die Wirkung sicher und gut unter Berücksichtigung einiger Vorsichtsmaßregeln. Das Salz muß erstens vollständig in Lösung sein, was ja nie schwer hält und bei so relativ stark verdünnten Lösungen im Augenblicke eintritt. Dann muß die Säurefreiheit des Magens berücksichtigt werden, d. h. das Mittel darf frühestens einige Stunden, etwa 2—3, nach der Abendmahlzeit genommen werden. Bei Vorhandensein von saurem Mageninhalt wird die Wirkung stark gehemmt und damit abgeschwächt. Es wird dann von der Salzsäure das Mononatriumsalz der Diäthylbarbitursäure ganz oder teilweise zerlegt in Diäthylbarbitursäure — oder pharmakologisch das schwer wasserlösliche Veronal — und das Kochsalz. Die Diäthylbarbitursäure fällt aus dieser Lösung sehr langsam, jedenfalls nicht vor der Resorption aus, doch wird die Resorption dadurch verzögert, daß die Diäthylbarbitursäure von dem alkalischen Darmsaft erst wieder in das Natriumsalz übergeführt werden muß. Wird das Natriumsalz gegeben, so geschieht die Resorption in den oberen Darmabschnitten, die Ausscheidung geht schneller vor sich und eine kumulativ-toxische Wirkung wird verhindert. Unter Berücksichtigung dieser Punkte haben alle Autoren eine gute und sichere Wirkung beobachtet. An Komplikationen bei dieser Form ist in der ganzen Literatur nur ein zweifelhafter Fall von Erbrechen (Munk [2]) erwähnt worden. Gastrische oder intestinale Erscheinungen sind niemals beobachtet worden.

Die rektale Applikation wurde von Steinitz schon für die beste und bezüglich der Wirkung für die schnellste erklärt. Zur rektalen Injektion empfehlen sich wegen ihrer Reizlosigkeit konzentrierte, 20-prozentige Lösungen, die rasch resorbiert werden, da hier keine Säuren

vorhanden sind, die eine Ueberführung in Veronal verursachen. Als Ersatz für das Klistier haben sich nach Steinitz [7] auch die Suppositorien gut bewährt und werden von ihm empfohlen. Die Indikation für die rektale Anwendung ist durch gastrische und intestinale Störungen gegeben und bei solchen Kranken zu versuchen, die sich weigern Arzneien zu nehmen. Die Angaben in der Literatur lauten auch günstig, man rühmt die schnellere Wirkung (Ebstein [4]), die Einfachheit und Gefahrlosigkeit der Anwendung (Fabinyi [5]) und die Reizlosigkeit selbst konzentrierter Lösungen (Prato [3]). Roschig [9] wandte es bei Hunden und Katzen nach Verabfolgung eines Reinigungsklistieres an. Um das durch den Reiz der ganzen Manipulation hervorgerufene Auspressen der Lösung zu vermeiden, verschließt er den Anus bis zur erfolgten Resorption — etwa $\frac{1}{4}$ Stunde — mit dem Finger. Er kann keine wesentlichen Unterschiede in der Wirkung bei rektaler Einverleibung gegenüber den anderen Applikationsformen erkennen. Komplikationen bei dieser Art der Anwendung wie Proktitis oder auch nur Reizung des Mastdarms sind nicht beobachtet worden.

Die subkutane Anwendung ist, wie schon oben erwähnt wurde, von dem Entdecker des Medinals ganz besonderen Gebieten vorbehalten worden. Man erreicht durch sie auffallenderweise nicht eine schnellere Wirkung des Präparates als vielmehr eine intensivere und länger andauernde. Doch scheint der Unterschied in der Intensität nicht sehr auffallend zu sein. Subkutan wird es in frisch bereiteten, sterilen, 10prozentigen Lösungen gegeben, da eine höherprozentige Lösung (20 Proz.) einen zu starken Reiz abgeben und Empfindlichkeit an der Injektionsstelle hinterlassen würde. Die subkutane Injektion hat den Vorteil der leichten Applizierbarkeit und wird deshalb auch besonders in der Psychiatrie benutzt zur Anwendung bei schwer zugänglichen Geisteskranken. Ein anderer Umstand, der zur Injektion berechtigt, ist die Sterilisierbarkeit der Lösung, ohne daß diese von ihrer Wirksamkeit einbüßt. Die Komplikationen sind gering: Empfindlichkeit an der Injektionsstelle (Steinitz [1]) und einmal nach 6 Injektionen ein Abszeß (Munk [2]) sind die einzigen Beobachtungen.

In der veterinärmedizinischen Literatur besteht nur eine Angabe über die Verwendung des Medinals. Roschig [9] hat alle drei Formen versucht, ohne daß er einer besondere Vorteile oder ein besonderes Uebergewicht einräumt. Der Anwendung per os wird in der Veterinärmedizin sehr oft der bittere Geschmack entgegen sein. Ja, selbst wenn man versucht, den Geschmack durch Vehikel zu verdecken, so wird der feine Geschmack des Tieres und noch mehr der Geruchssinn, trotzdem für den Menschen der angenehme aromatische Geruch kaum wahrnehmbar ist, das Tier das Getränk verweigern lassen. Man könnte vielleicht durch Durstenlassen erreichen, daß das Tier die Lösung nimmt, aber neben den Qualen, die man einem Tiere durch längere Flüssigkeitsentziehung bereitet, ist es auch dann noch zweifelhaft, ob das Tier die Lösung freiwillig aufnimmt und außerdem müßte man bei einem so geschwächten Tiere in der Dosierung vor-

sichtig sein, um keine Nachteile zu erhalten. Die Medinalösung als Einschütte zu geben, empfiehlt sich nicht, da, ganz abgesehen davon, daß diese Manipulation immer gewalttätig ist und oft roh aussieht, bei dem bitteren Geschmacke das Tier sich sträuben würde, und so noch eher die Gefahr der Aspiration in die Lunge bestände als bei jedem gewöhnlichen Eingusse.

Die rektale Anwendung wird in der Tierheilkunde auch bei anderen Mitteln öfter geübt und war ja der Einlauf oder das Klistier früher sehr beliebt, doch ist jeder Einlauf immer eine etwas umständliche und wenig ästhetische Manipulation, und man ist mit Recht bemüht, die Applikation des Einlaufes möglichst einzuschränken, zumal da er auch gar nicht ungefährlich ist, für den Patienten sowohl, wie auch oft für den behandelnden Tierarzt. In vielen Fällen ist der Ersatz gelungen, und zwar in den weitaus meisten durch die subkutane Injektion.

Von diesen Erwägungen ließ ich mich leiten bei Ausführung meiner Versuche, indem ich auch den Umstand in Betracht zog, daß das Medinal subkutan intensiver wirken soll. Ich wandte daher in den weitaus meisten Fällen die subkutane Injektion als Applikationsform an und zog nebenbei die stomachikale sowie rektale Form zu Vergleichen heran. Intramuskulär injizierte ich ferner gleiche Dosen, um eine Kontrolle über Schwellung oder Schmerzempfindlichkeit zu haben.

Eigene Versuche.

1. Die stomachikale Anwendung.

Per os verabreichte ich das Medinal nur in wenigen Fällen, und zwar zur Ergänzung der mit der subkutanen Injektion angestellten Versuche. Ich gab an Katzen, Hunde und Pferde die gleiche Dosis wie bei subkutaner Anwendung und beobachtete dann Eintreten, Intensität und Dauer der Wirkung, um aus den Resultaten Vergleiche anstellen zu können. Bei Katzen führte ich einen auf die Pravazsche Spritze gesteckten Schlauch langsam in den Oesophagus ein und injizierte unter langsamem Druck die Lösung. Bei Hunden versuchte ich ein spontanes Aufnehmen in Milch. Da mir das nicht gelang, so gab ich es den Tieren direkt ein, indem ich mit der Hand, wie üblich, eine Tasche an der Backe bildete und in diese Tasche zwecks genauer Dosierung meist auch mit der Pravazschen Spritze die Lösung langsam injizierte. Bei Pferden wurde das Medinal in ca. $\frac{1}{2}$ Eimer Wasser gelöst und das Tier durch Durstenlassen zum Aufnehmen der noch immer bitteren Lösung gezwungen.

A. Versuche an Katzen. 1. Versuch. Katze I, weibl., 3,5 kg schwer, älter, erhält am 1. August nachmittags 3 Uhr 20 Min. 3,5 ccm einer

Vet.-Med.
Bibl. d. FU
B 848

10prozentigen Lösung (= 0,1 g pro Kilo Körpergewicht) per os, 7 Stunden nach der Futterraufnahme. Nach 25 Min. beginnt mit leichtem Taumeln die Wirkung. Das Tier stößt wiederholt an Gegenständen an und fällt bei kurzen Wendungen öfter zur Seite. Nach einer Stunde zeigt sich eine deutliche Schläfrigkeit, die sich so steigert, daß das Tier bald auf der Seite liegend fest einschläft. Aufgerichtet, vermag sie sich sehr schwer zu halten. Die Reflexe sind vorhanden, auch nicht merklich abgeschwächt. Am Vormittage des nächsten Tages hält dieser Zustand an. Gegen Abend erhebt sich das Tier, nimmt spontan Nahrung auf und verfällt nach einigen Minuten, dieses Mal aber in physiologischer Haltung, in Schlaf. Am Morgen des 3. August unterscheidet sie sich nicht mehr von den anderen. Brechbewegungen sind nicht beobachtet worden.

2. Versuch. Katze II, weibl., 2,5 kg schwer, $\frac{1}{2}$ Jahr alt, erhält am 1. August nachmittags 3 Uhr 25 Min. per os 2,5 ccm einer 10prozentigen Lösung (0,1 g pro Kilo Körpergewicht), 7 Stunden nach der Futterraufnahme. Nach 20 Min. zeigt sich die Wirkung des Medinals. Sie unterscheidet sich — ausgenommen eine deutliche Erregung, die 4 Uhr 5 Min. einsetzt und etwa 10 Min. anhält — in nichts von der des Versuches 1. Auch hier liegt das Tier bis in den nächsten Nachmittag hinein in unphysiologischer Haltung ruhig schlafend, um dann spontan Nahrung aufzunehmen.

B. Versuche an Hunden. 3. Versuch. Box, weibl., 7,5 kg schwer, $\frac{1}{2}$ Jahr alt, erhält am 28. Juli nachmittags 3 Uhr 2 Min. 7,5 ccm einer 10prozentigen Lösung per os (0,1 g pro Kilo Körpergewicht), 7 Stunden nach der Futterraufnahme. Nach 17 Min. tritt Taumeln und Schwanken auf, das sich bei unstetem Hin- und Herlaufen bis 4 Uhr verstärkt, so daß das Tier wiederholt im Hinterteil zusammenbricht. Dann tritt die hypnotische Wirkung in den Vordergrund. Das Tier sitzt mit halb geschlossenen Augenlidern, hin- und herpendelnd, einige Zeit, um sich gegen 4 $\frac{1}{2}$ Uhr zu einem tiefen Schlafe niederzulegen. Am Abend besteht dieser Zustand unverändert, doch horcht das Tier auf beim Betreten des Raumes. Am nächsten Morgen sind alle Symptome verschwunden. Erbrechen ist nicht beobachtet worden.

4. Versuch. Derselbe Hund erhält am 17. August vormittags 9 Uhr 35 Min. per os 15 ccm einer 10prozentigen Lösung (0,2 g pro Kilo Körpergewicht). Der Hund hatte am Abend vorher das letzte Futter erhalten.

Um 10 Uhr beginnt die Wirkung. Sie äußert sich im allgemeinen wie bei dem vorhergehenden Versuche, nur tritt sie stärker auf. Der Hund ist gegen 11 Uhr allmählich auf die Seite gefallen. Er reagiert sehr gut bei Prüfung seiner Reflexe und läßt spontan öfter ein leises Winseln vernehmen. — Am nächsten Morgen ist er frei.

5. Versuch. Schäferhund, männl., 9,5 kg schwer, $\frac{1}{2}$ Jahr alt, erhält am 20. August nachmittags 3 Uhr 10 Min. per os 30 ccm einer 10prozentigen Lösung (0,33 g pro Kilo Körpergewicht), 6 Stunden nach der Futterraufnahme. Nach 20 Min. tritt die Wirkung ein. Das zuerst leichte Taumeln bei ruhelosem Umherwandern verstärkt sich und führt nach 50 Min. dazu, daß der Hund — lang ausgestreckt auf der Seite liegend — unfähig ist, sich zu erheben. Er verfällt bald in einen tiefen Schlaf. Die Reflexe sind deutlich vorhanden, sie sind nicht besonders abgeschwächt. — Am nächsten Morgen ist der Hund noch etwas benommen, ohne aber besonders schläfrig zu erscheinen. Am Nachmittag frei.

C. Versuche an Pferden. 6. Versuch. 18—20 Jahre alte dunkelbraune Stute, 300 kg schwer, erhält am 17. Juni nachmittags 4 Uhr 10 g Medinal gelöst in $\frac{1}{2}$ Eimer kalten Wassers als Tränkwasser (0,033 g pro Kilo Körpergewicht), 5 Stunden nach der Futteraufnahme. Nach 2tägigem Dursten nimmt das ziemlich indolente Tier die Lösung ohne Widerwillen auf. — Eine Wirkung des Medinals, Erregung oder Beunruhigung, ist nicht festzustellen.

7. Versuch. Ein Versuchspferd der Klinik, Fuchsstute, 450 kg schwer, 9 Jahre alt, erhält am 27. Juni nachmittags 4 Uhr 45 g Medinal gelöst in $\frac{1}{2}$ Eimer Wasser (0,1 g pro Kilo Körpergewicht), 5 Stunden nach dem Füttern. Nach 4tägigem Dursten nimmt das Tier die Lösung nur widerwillig, nachdem es sie an den beiden vorhergehenden Tagen überhaupt verweigert hatte. — Nach $\frac{1}{2}$ Stunde tritt eine Schwäche in der Hinterhand auf und dazu ein sehr häufiges Einknicken in den Gelenken, sowohl im Fessel- (Ueberköten) als auch besonders in den Karpalgelenken. Das Tier wird in eine Lohebox gebracht, wo es sich frei bewegt. Eine ausgesprochene Erregung ist an dem Pferde nicht wahrzunehmen. Jedoch verstärkt sich das Taumeln in den nächsten 3 Stunden nach dem Aufnehmen der Lösung. Das Tier fällt einige Male gegen die Wand und bricht auch bei einer kurzen Wendung in der Hinterhand zusammen (hundesitzige Stellung), springt jedoch sofort wieder auf. Die Pupille ist stark erweitert, reagiert aber auf einfallendes Licht. Die Reflexe sind zum Teil herabgesetzt: Korneareflex, Empfindlichkeit an der Krone und am Ohre; zum Teil aber auch nicht merklich verändert: Widerrist- und Flankenreflex. Die Schmerzempfindlichkeit ist deutlich, die Futteraufnahme ist gut. Dieser Zustand hält am nächsten Tage noch ungestört an, das Pferd macht wiegende Bewegungen, indem es sich zuweilen in der Vorderhand nach vorn überbeugt. Es zeigt sich schläfrig, schildert ständig. Auch am 29. Juni kann man das sonst muntere und etwas nervöse Tier noch nicht frei nennen, wenn auch keine Gleichgewichtsstörungen mehr bestehen.

Aus den vorstehenden Versuchen geht hervor, daß Dosen von 0,1 g pro Kilo Körpergewicht imstande sind, bei Katzen, Hunden und beim Pferde eine deutliche Wirkung herbeizuführen. Sie trat bei Katzen und Hunden etwa nach 20—25 Min., beim Pferde nach $\frac{1}{2}$ Stunde ein. Die Dauer war am kürzesten beim Hunde mit etwa 18 Stunden, etwas länger zur Erholung, etwa 30 Stunden, gebrauchte die Katze, beim Pferde erstreckten sich die Störungen über 3 Tage. Die Wirkung äußerte sich in Störungen des Gleichgewichtes, die bei allen Tieren in den Vordergrund rückten. Daneben bestand manchmal eine leichte bis deutliche Erregung, die von einem Stadium der Schläfrigkeit und des tiefen Schlafes gefolgt war.

II. Die rektale Anwendung.

Wie die Applikation per os, nahm ich die rektale Infusion nur in einigen Fällen bei Katzen, Hunden und Pferden vor. Gegeben wurden wirksame Dosen und dann beobachtet, ob sich an der Intensität, der Zeit des Eintrittes und der Dauer der Wirkung bei den drei verschiedenen Applikationsmethoden Unterschiede ergaben. Bei Katzen und Hunden geschah die rektale Infusion der 10prozentigen Lösung zur leichteren und genaueren Dosierung mittels der Pravazschen Spritze und eines ihr aufgesteckten Gummischlauches. Ein Reinigungsklistier, wie es Roschig [9] angewandt hat, gab ich nicht, um die Resorptions-

fähigkeit des Mastdarms nicht irgendwie zu beeinflussen. In mehreren Fällen wurde dann der Anus eine Zeit mit den Fingern verschlossen, um ein Auspressen der Lösung zu verhüten, meistens war das aber nicht nötig. Beim Pferde räumte ich den Mastdarm manuell aus und ließ dann das Medinal, in $\frac{1}{2}$ Liter Wasser gelöst, einlaufen. Auch hier wurde einige Zeit der Anus mit einem Jutebausch verschlossen.

A. Versuche an Katzen. 8. Versuch. Katze I, weibl., 3,5 kg schwer, 3 Jahre alt, erhält am 16. Juli nachmittags 3 Uhr 40 Min. 3,5 ccm einer 10prozentigen Lösung rektal (0,1 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 5 Min. tritt Taumeln und Schwäche in der Hinterhand ein. Die Katze stößt öfter an Gegenstände an. Bei geringer Erregung verstärken sich diese Symptome bis 4 $\frac{1}{2}$ Uhr und lassen dann die hypnotische Wirkung in den Vordergrund treten. Die Katze hält sich mit Mühe aufrecht sitzend, indem sie ständig dabei hin- und herpendelt. Die Augen sind halb geschlossen. Bald fällt das Tier ganz auf die Seite, indem es einmal um seine Längsachse rollt. Ein ihm jetzt vorgehaltenes Stück Fleisch ergreift es gierig und nimmt es hastig auf, dabei immer auf der Seite liegend. Das dritte Augenlid ist vorgefallen und überzieht die innere Hälfte der Augen. Die Pupille ist stark erweitert, reagiert aber gut auf einfallendes Licht. Der Korneareflex ist etwas abgeschwächt. Auf Kneifen und Stechen reagiert das Tier mit Schreien und Abwehrbewegungen. Der Schlaf wird gegen 5 Uhr fest und ruhig und hält so bis in den Nachmittag des nächsten Tages hinein an. Am Abend des 17. Juli ist keine Veränderung im Wesen des Tieres mehr zu bemerken.

9. Versuch. Katze II, weibl., 2,5 kg schwer, $\frac{1}{2}$ Jahr alt, erhält am 16. Juli nachmittags 3 Uhr 40 Min. 2,5 ccm einer 10prozentigen Lösung rektal (0,1 g pro Kilo Körpergewicht). Schon nach 3 Min. macht sich eine Schwäche in der Hinterhand und ein leichtes Taumeln bemerkbar, das sich bis 4 Uhr bedeutend verstärkt. In großer Unruhe läuft das Tier — überall anstoßend — im Käfig umher, bis dieser Zustand um 4 $\frac{1}{2}$ Uhr seinen Höhepunkt erreicht. Das Tier springt gegen das Gitter des Käfigs, schreit, fällt zurück, überschlägt sich und rollt dabei einige Male um seine Längsachse. Trotzdem besteht noch Freßlust, denn hastig wird ein vorgehaltenes Stück Fleisch verzehrt. Um 5 $\frac{1}{4}$ Uhr hat die Erregung einem tiefen Schläfe Platz gemacht. Tief und ruhig atmend, liegt das Tier auf der Seite, nur ab und zu leicht mit dem Kopfe nickend. Mydriasis besteht, doch reagiert die Pupille gut. Die Reflexe und die Schmerzempfindlichkeit sind nicht sonderlich herabgesetzt. — Abends 9 Uhr besteht noch fester Schlaf, der aber am anderen Morgen früh 7 Uhr geschwunden ist. Um diese Zeit unterscheidet sich das Tier nicht von den anderen.

B. Versuche an Hunden. 10. Versuch. Box, weibl., 7,5 kg schwer, $\frac{1}{2}$ Jahr alt, erhält am 7. August nachmittags 2 Uhr 56 Min. 7,5 ccm einer 10prozentigen Lösung rektal (0,1 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 12 Min. zeigt sich die Wirkung in leichtem Taumeln, zu dem sich bald eine mittelgradige Unruhe gesellt, die den Hund zwecklos hin- und herwandeln läßt. Gegen 3 Uhr 45 Min. tritt bei dem jetzt ruhigen Hunde die Schläfrigkeit in den Vordergrund. Mit gespreizten Vorderbeinen sitzt der Hund pendelnd da, bis er schließlich langsam zur Seite fällt und fest und ruhig einschläft. Der Schlaf hält an bis in den nächsten Nachmittag. Die Reflexe sind während der Dauer des Versuches vorhanden und kaum merklich abgeschwächt.

11. Versuch. Schäferhund, männl., 9,5 kg schwer, $\frac{1}{2}$ Jahr alt, erhält am 15. August nachmittags 3 Uhr 5 Min. 15 ccm einer 20prozentigen Lösung rektal (0,32 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 5 Min. entsteht langsam das Bild des vorigen Versuches. Die Unruhe ist hier nicht so stark, während die späteren Erscheinungen gemäß der höheren Dosis bedeutend verstärkt sind. Der Hund liegt auf der Seite in tiefem komatösen Schläfe. Das dritte Augenlid und die Zunge sind vorgefallen; die Reflexe sind stark herabgesetzt, ein kräftiges Kneifen der Zehe löst ein leises Winseln aus, die Abwehrbewegungen sind nicht kräftig. Am Nachmittag des nächsten Tages erhebt sich der Hund während einiger Minuten, nimmt etwas Nahrung auf, um sich alsbald wieder zu tiefem Schläfe niederzulegen. Am nächsten Tage sind keine Bewegungsstörungen und keine Schläfrigkeit mehr wahrzunehmen.

C. Versuche an Pferden. 12. Versuch. 18—20 Jahre alte dunkelbraune Stute, 300 kg schwer, erhält am 22. Juni nachmittags 4 Uhr 50 Min. 10 g Medinal, gelöst in $\frac{1}{2}$ Liter Wasser, per rectum (0,033 g pro Kilo Körpergewicht). Das Tier wird für den Rest des Tages beobachtet, es zeigt in dieser Zeit, ebenso wie am folgenden Tage, keine Aenderung seines Benehmens, es ist weder besonders erregt noch benommen. Die Futteraufnahme ist gut. Puls, Atmung und Temperatur zeigen keine Schwankungen.

13. Versuch. Ein Versuchspferd der Klinik, Fuchsstute, 9 Jahre alt, 450 kg schwer, erhält am 14. Juli vormittags 10 Uhr 13 g Medinal, gelöst in $\frac{1}{2}$ Liter Wasser, per rectum (0,03 g pro Kilo Körpergewicht). Außer einer Mydriasis bei erhaltener Reaktionsfähigkeit der Pupille lassen sich an dem Tiere keine Abweichungen wahrnehmen.

14. Versuch. Das Pferd des Versuches 12 erhält am 22. Juli vormittags 9 Uhr 25 Min. 20 g Medinal, gelöst in $\frac{1}{2}$ Liter Wasser, per rectum (0,066 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 10 Min. setzt bei dem Tiere eine leichte Erregung ein, die sich in Hin- und Hertrippeln, Scharren und Vorwärtsdrängen äußert. Diese Symptome nehmen in der nächsten halben Stunde noch etwas zu. Scharrend und schnaubend sucht das Pferd am Boden und wiehert allein und auch wiederholt, als andere Pferde an ihm vorbeigeführt werden. Bis $10\frac{1}{4}$ Uhr legt sich die Erregung. Benommenheit ist nicht bemerkt worden. Um 11 Uhr werden an dem Tiere die Operationsübungen vorgenommen. Es widersetzt sich dabei trotz Nasenbremse der Ausführung kleiner Eingriffe, wie subkutaner und intravenöser Injektion und Aderlaß, heftig.

Die vorstehenden Versuche mit rektaler Anwendung des Medinals lassen erkennen, daß Dosen von 0,1 g pro Kilo Körpergewicht bei Katzen und Hunden eine deutliche Wirkung herbeiführen. Dosen von 0,033 g sind beim Pferde auch in dieser Form unwirksam, 0,066 g pro Kilo Körpergewicht sind beim Pferde der Grenzwert, mit dem sich eine Wirkung deutlich äußert. Die Intensität und die Dauer der Wirkung erlitten keine besonderen Schwankungen, vielleicht war das Stadium der Exzitation etwas stärker. Wohl aber bestätigen diese Versuche die auch in der Menschenheilkunde gemachte Erfahrung, daß die rektale Applikation des Medinals eine schnellere Wirkung herbeiführt. Die Zeit des Eintretens der ersten Symptome belief sich bei der Katze auf 3 bzw. 5 Min., beim Hunde auf 5 und 12 Min., sie war also gegen die bei der stomachikalen Anwendung erheblich abgekürzt.

III. Die subkutane Anwendung.

Der Gründe, die mich zur besonderen Anwendung der subkutanen Injektion bei Anstellung meiner Versuche veranlaßten, habe ich schon oben Erwähnung getan. Vorgenommen habe ich die Injektion unter Wahrung antiseptischer Kautelen, indem ich bei langhaarigen Tieren die Haare scheitelte, die Stelle mit einem in Sublimatalkohol getränkten Tupfer gründlich abrieb und mit der aseptischen Injektionsnadel und Pravazschen Spritze die sterile Lösung injizierte. Als Lösung verwandte ich meistens die 10prozentige mit destilliertem Wasser, eine Sterilisation der Lösung nahm ich nur in wenigen Fällen vor. Zum Teil habe ich die Lösung vorher frisch bereitet, zum Teil unter gutem Verschlusse längere Zeit bis zu 3 Wochen aufbewahrt gehabt. Die Injektionsstelle war für Kaninchen, Katzen und Hunde die Unterhaut des Rückens, für Pferde die der Vorbrust und der Seitenflächen des Halses. Ich injizierte immer an mehreren Stellen, um eine größere Resorptionsmöglichkeit zu geben, ohne aber die injizierte Flüssigkeit in das Nachbargewebe zu verkneten. Zu den wenigen intramuskulären Kontrollinjektionen bei Kaninchen, die ich den subkutanen gleich anfügen möchte, benutzte ich die Muskulatur des Hinterschenkels unter den oben beschriebenen Kautelen.

A. Versuche an Kaninchen. 15. Versuch. Am 9. Juli nachmittags 3 Uhr erhielten 2 Kaninchen I und II im Gewicht von 1,51 bzw. 1,52 kg je 1,5 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan injiziert (0,1 g pro Kilo Körpergewicht). Die Tiere wurden für den Rest des Tages beobachtet. Es zeigen sich an ihnen keine Erscheinungen der Erregung oder Benommenheit. Ihr Wesen bleibt vollständig unverändert. An der Injektionsstelle bleibt keine Schwellung oder Empfindlichkeit.

16. Versuch. Am 12. Juli erhält das Kaninchen I vormittags 10 Uhr 2 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan injiziert (0,13 g pro Kilo Körpergewicht). Bis 11 Uhr zeigt sich das Kaninchen frei, mit Ausnahme einer Mydriasis bei guter Reaktion der Pupille auf einfallendes Licht. Um 11 Uhr tritt leichtes Taumeln auf, das sich in einer Schwäche der Hinterhand äußert. Das Hüpfen wird schwerfällig. Das Sensorium ist am Vormittage frei, am Nachmittage etwas benommen. Das vorher flüchtige Tier läßt sich leicht greifen. Eine ausgesprochene Schläfrigkeit liegt aber nicht vor. Abends 7 Uhr sind diese Erscheinungen geschwunden. Schwellung oder Schmerzhaftigkeit an den Injektionsstellen bestehen nicht.

17. Versuch. Das Kaninchen II, 1,52 kg schwer, erhält am 12. Juli vormittags 10 Uhr 3 g einer 10prozentigen Lösung injiziert (0,2 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 25 Min. setzt ein leichtes Taumeln ein, das sich bis 11 Uhr erheblich verstärkt. Das Tier zeigt eine hochgradige Bewegungsstörung. Es fällt auf die Seite, wobei der Kopf aufgerichtet ist und das Tier auf den Vorderläufen liegt, erhebt sich mit Mühe vorn etwas und strebt erregt vorwärts. Dabei wird das Hinterteil, das mit seitwärts zeigenden Gliedmaßen auf der rechten Seite liegt, nachgeschleift. Der Blick ist ängstlich, die Pupille stark erweitert, doch reagiert sie gut auf einfallendes Licht. Die Erregung läßt bald (11½ Uhr) nach, während die schweren Lähmungserscheinungen bestehen bleiben. Um 1 Uhr liegt das Kaninchen flach auf der Seite, die Reflexe sind alle gut vorhanden, jedenfalls nicht merklich abgeschwächt, nur ist das Tier außerstande zu entfliehen oder überhaupt sich aufzurichten. — Um 3 Uhr nachmittags, also 5 Stunden nach der Injektion, finde ich das Tier in

gewöhnlicher Stellung fressend vor. Es sucht beim Öffnen des Käfigs, etwas schwankend, zu entfliehen. Die Hinterbeine werden auffallend langsam hochgehoben, doch läßt sich diese eigentümliche Bewegung nicht als Gehen bezeichnen. Die Erscheinungen schwinden langsam, so daß das Kaninchen erst 9 Stunden nach der Injektion frei von Gleichgewichts- und Bewegungsstörungen ist.

18. Versuch. Das Kaninchen I, 1,51 kg schwer, erhält am 2. August nachmittags 2 Uhr 36 Min. 4 ccm einer 10prozentigen Lösung injiziert (0,266 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 21 Min. stellt sich ein leichtes Taumeln ein, das sich sehr bald erheblich verstärkt. Das Tier fällt um und liegt 3 Uhr 10 Min. auf der Seite mit von sich gestreckten Beinen. Es verharrt fast regungslos in dieser Stellung, während die motorische Lähmung weiter fortschreitet. Das dritte Augenlid fällt vor, die Muskulatur erschlafft fast vollständig, so daß man das Tier in jede Lage bringen kann, ohne Widerstand zu finden. Es besteht Mydriasis, die Pupille reagiert nur wenig, Kornea- und Analreflex und Schmerzempfindung sind vorhanden, aber deutlich abgeschwächt. Um 5 Uhr etwa treten öfter leichte Zuckungen der Hintergliedmaßen auf, auch einige, zum Teil knirschende Kaubewegungen sind wahrzunehmen. Die Atmung ist ruhig, oberflächlich. Abends 9 Uhr sitzt das Tier in seiner gewöhnlichen Stellung, es zeigt nur etwas Benommenheit (läßt sich leicht greifen) und weist den in Versuch 17 erwähnten ataktischen Gang auf. Am nächsten Morgen unterscheidet sich das Kaninchen nicht von den anderen.

19. Versuch. Am 2. August nachmittags 2 Uhr 38 Min. erhält das Kaninchen II 5 ccm der 10prozentigen Lösung injiziert (0,33 g pro Kilo Körpergewicht). Die ersten Schwächeerscheinungen zeigen sich 2 Uhr 50 Min.; sie gewinnen aber bald an Intensität, so daß das Tier um 2 Uhr 58 Min., also 20 Min. nach der Injektion, im Hinterteil gelähmt ist, sich aber noch mühsam (cf. Versuch 17) auf den Vorderbeinen kriechend, fortbewegt. Der scheue und ängstliche Blick deutet auf Erregung. Doch bald tritt das Bild des Versuches 18 auf. Das Tier liegt, ruhig atmend, ausgestreckt auf der Seite, die Reflexe sind herabgesetzt, die Muskulatur erschlafft, das dritte Augenlid ist vorgefallen. Abends (8 Uhr) dauert dieser Zustand noch an, am nächsten Morgen bietet das Tier in seinem Benehmen keine Abweichungen von dem der anderen.

20. Versuch. Das Kaninchen des vorigen Versuches erhält am 12. August nachmittags 5 Uhr 52 Min. 7,5 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,5 g pro Kilo Körpergewicht). Leichtes Taumeln setzt um 6 Uhr 15 Min. ein, doch zeigt das Kaninchen dabei lebhaftere Freßlust. Bis 6 Uhr 40 Min. haben sich die Lähmungserscheinungen so verstärkt, daß sich das Tier nur noch mühsam fortbewegt, wobei das fast bewegungslose Hinterteil, auf der Seite liegend, nachschleift. Bald tritt der in den vorhergehenden Versuchen beschriebene Zustand ein, der auch am nächsten Tage noch unverändert andauert. Erst abends 7 Uhr hat sich das Kaninchen aufgerichtet, es macht jetzt trotz einer deutlichen Schwäche der Hinterhand einen munteren Eindruck.

21. Versuch. Dem Kaninchen IV, 1,5 kg schwer, werden am 12. August nachmittags 5 Uhr 53 Min. 10 ccm einer 10prozentigen Lösung injiziert (0,66 g pro Kilo Körpergewicht). Das Stadium des Schwankens und Taumelns, das um 6 Uhr 10 Min. beginnt, wird sehr abgekürzt, denn schon 6 Uhr 15 Min. ist das Tier auf die Seite gefallen. Es verharrt, ruhig atmend, ohne vorher Erregung gezeigt zu haben, in dieser Stellung. Das dritte Augenlid fällt vor, die Reflexe sind noch deutlich vorhanden. Zwischen 6¹/₂ und 8 Uhr beobachte ich öfter Kaubewegungen,

bisweilen kann ich bis 40 hintereinander zählen, zum Teil ist leichtes Knirschen wahrnehmbar. Die Reflexerregbarkeit hat während dieser Zeit stark nachgelassen. Um 7 Uhr sind sie zum Teil erloschen, wie Pupillar-, Kornea- und Analreflex, zum Teil sehr abgeschwächt wie die Schmerzäußerung. Die Atemfrequenz ist etwas gestiegen, die Atmung selbst auch etwas angestrengt. — In dieser Lage und in diesem Zustande verharret das Tier während der beiden nächsten Tage. Nur von Zeit zu Zeit zucken die Vorderfüße leicht, es scheint mir, als mache das Kaninchen Fluchtversuche. Am 15. August hat sich das Tier mühsam erholt. Es schwankt oder besser pendelt hin und her, fällt auch öfter im Hinterteil zur Seite. Am nächsten Tage ist das Tier frei.

22. Versuch. Das Kaninchen I erhält am 17. August vormittags 9 Uhr 55 Min. 15 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (1,0 g pro Kilo Körpergewicht). Die ersten Bewegungsstörungen treten um 10 Uhr 10 Min. auf. Es entwickelt sich sehr schnell das Bild der vorhergehenden Versuche. Die Muskelspannung löst sich vollständig, auch die sensible Lähmung schreitet weiter fort, so daß 11 Uhr 30 Min. die Reflexe erloschen sind. Man könnte jetzt das Tier für tot halten, denn nur bei scharfem Hinsehen nimmt man in der Minute 4—5 sehr oberflächliche Atemzüge wahr. Der Herzstoß ist kaum zu fühlen; er ist etwa 14mal in der Minute zu zählen. — Um 12 Uhr 30 Min. tritt der Tod ein ohne irgendwelche wahrnehmbare Erscheinungen. Durch die Obduktion konnte ich keine Veränderungen an den Organen feststellen.

23. Versuch. Das Kaninchen IV, dem zu gleicher Zeit 15 ccm einer 10prozentigen Lösung (1 g pro Kilo Körpergewicht) injiziert waren, bietet im großen und ganzen dasselbe Bild. Hier fällt das Tier plötzlich nach 10 Min. auf die Seite und macht etwa $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion einige knirschende Kaubewegungen. Der Tod tritt 1 Stunde früher auch ganz reaktionslos ein.

24. und 25. Versuch. Die Kaninchen II und III erhalten am 20. August vormittags 10 Uhr 17 Min. von einer 10prozentigen Lösung 20 bzw. 30 ccm (1,33 bzw. 2,0 g pro Kilo Körpergewicht) subkutan injiziert. Die Wirkung, die bei beiden etwa dieselbe ist, tritt bei dem Kaninchen III etwas früher ein. Außerdem setzt bei diesem vorher eine kurze hochgradige Erregung ein, die sich in unruhigem Hin- und Herlaufen und einigen grellen Schreien äußert. Dann treten die Lähmungserscheinungen in den Vordergrund und die Tiere zeigen bald das Bild der vorigen Versuche. Der Tod trat bei beiden kurz nacheinander 11 Uhr 45 Min. ein. Die Obduktion läßt bei diesen beiden, wie auch bei dem Kaninchen des Versuches 23, ebenfalls keine Abweichungen von dem Gewöhnlichen an den Organen erkennen.

Am 9. Juli erhalten dann zu gleicher Zeit mit denen des Versuches 15 die Kaninchen III und IV die gleiche Dosis (1,5 ccm = 0,1 g pro Kilo Körpergewicht) intramuskulär. Auch sie lassen eine erkennbare Wirkung des Medinals vermissen. Sie zeigen weder Erregung noch Benommenheit. Die Injektionsstellen weisen keine Schwellung und keine Schmerzhaftigkeit auf. In Analogie zu diesem Falle erhält am 12. Juli das Kaninchen III 2 g einer 10prozentigen Lösung (0,13 g pro Kilo Körpergewicht), das Kaninchen IV 3 g dieser Lösung (0,2 g pro Kilo Körpergewicht) intramuskulär injiziert (cf. Versuch 16 und 17). Während das Kaninchen III außer einer Mydriasis bei erhaltener Reaktionsfähigkeit der Pupille keine Abweichung erkennen läßt, tritt beim Kaninchen IV nach 13 Min. eine Schwäche in der Hinterhand, besonders der rechten Hinterextremität, in deren Muskulatur die Lösung injiziert

war, auf. Sie liegt schlaf am Boden, auf Kneifen und Nadelstiche an dieser Extremität reagiert das Tier nicht, wohl aber an der anderen. Dieser Zustand hält unter Ausbildung der Schwäche im Hinterteil etwa 5 Stunden an. Nach dieser Zeit ist das Kaninchen imstande, sich aufrecht zu erhalten und zeigt nur die auch bei der subkutanen Injektion beobachtete Bewegungsstörung. Nach 9 Stunden ist das Tier frei. An der Injektionsstelle läßt sich Schwellung oder Schmerzhaftigkeit nicht feststellen.

B. Versuche an Katzen. 26. Versuch. Katze I, weibl., 3,5 kg schwer, älter, erhält am 11. Juli nachmittags 3 Uhr 15 Min. 3,5 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,1 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 12 Min. beginnt die Wirkung sich in leichtem Taumeln zu äußern, das sich in der folgenden halben Stunde bei stetem Hin- und Herwandeln verstärkt. Die Katze stößt häufig an Gegenstände an und fällt bei kurzen Wendungen, wobei sie dann auch die Vorderbeine kreuzt, einige Male auf die Seite, ist aber imstande, sich sofort wieder zu erheben. Bisweilen sitzt sie eine Zeitlang schläfrig da mit halb geschlossenen Augenlidern. Dabei pendelt der Kopf und der Vorderkörper hin und her. Das Erheben nach dem Umfallen wird beschwerlicher. Da sie unfähig ist, sich aufrecht sitzend zu erhalten, schlägt sie die Vorderfüße unter und neigt, bald fest eingeschlafen, den Kopf soweit vornüber, daß sie mit der Nase den Erdboden berührt. Auf die Füße gestellt, fällt sie sofort mit in den Nacken zurückgeworfenem Kopf zur Seite und überschlägt sich, einmal um die Längsachse rollend. Die auf Licht gut reagierende Pupille ist stark erweitert, die Reflexe sind nicht merklich herabgesetzt. — Dieser Zustand hält bis zum Abend unverändert an. Am nächsten Tage besteht noch deutliches Schwanken und eine starke Schläfrigkeit. In der Frühe des 13. Juli ist das Tier frei.

27. Versuch. Die Katze II, weibl., 2,5 kg schwer, $\frac{1}{2}$ Jahr alt, erhält ebenfalls am 11. Juli 3 Uhr 15 Min. 2,5 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,1 g pro Kilo Körpergewicht). Das Wesen des etwas ängstlichen Tieres ist durch die Injektion wenig verändert. Nach etwa einer Stunde bemerke ich neben der schon bestehenden Mydriasis (bei erhaltener Reaktionsfähigkeit der Pupille) ein leichtes Taumeln oder besser eine geringe Unsicherheit im Gange. Weiter läßt sich während der Beobachtungszeit nichts feststellen.

28. Versuch. Die Katze V, männl., 1,5 kg schwer, $\frac{1}{2}$ Jahr alt, erhält am 1. August 3 Uhr 20 Min. 1,5 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,1 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 8 Min. treten leichte Gleichgewichtsstörungen und eine Erregung auf, die sich neben dem Taumeln bis 4 Uhr ganz erheblich verstärkt. Das Tier schwankt ruhelos im Käfig umher, überall anstoßend, und springt einige Male gegen das Drahtgitter, um sich beim Zurückfallen zu überschlagen, dabei um die Längsachse rollend. Die Pupille ist stark erweitert, reagiert aber sehr gut. Um $4\frac{1}{2}$ Uhr tritt Schläfrigkeit ein. Das erst in gewöhnlicher Stellung zusammengehockt sitzende Tier beginnt sich einige Male zu erheben, fällt aber wieder zurück und schläft bald fest und ruhig, jetzt ausgestreckt auf der Seite liegend. Die Reflexe sind deutlich. Nach 24 Stunden ist das Tier frei von Störungen, vielleicht etwas schläfrig.

29. Versuch. Dieselbe Katze erhält am 12. August 5 Uhr 54 Min. 3 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,2 g pro Kilo Körpergewicht). Bei bestehender Freilust setzt um 6 Uhr 5 Min. leichtes Taumeln ein, das sich bald verstärkt. Bis $6\frac{1}{2}$ Uhr folgen die Erscheinungen des Versuches 28, die Erregung ist aber weniger stark als dort.

Die Katze liegt auf der Seite in ruhigem Schlaf, an den Vorderbeinen, die gekreuzt unter dem Kinne liegen, beginnt ein Zittern, das sich bald über den ganzen Körper ausbreitet, wobei der Kopf zum Teil stark in den Nacken geworfen wird. Um 6 Uhr 45 Min. tritt noch einmal, gewissermaßen in Form eines Anfalles, plötzlich eine Unruhe auf. In ganz eigenartiger Haltung schlängelt sich das Tier, das auf dem Bauche liegt, weiter, wobei der Kopf noch zurückgeworfen ist. Nach 10 Min. läßt diese Unruhe nach, das Tier liegt, ruhig atmend, in festem Schlaf auf der Seite. Auf Klopfen und lautes Rufen (plötzliches Hundegebell) reagiert die Katze mit einem Zittern, das über den ganzen Körper läuft. Die Erschütterung durch einen vorüberfahrenden Wagen vermag einen heftigen, wohl 3 Min. währenden „Anfall“ auszulösen. Die Reflexe sind herabgesetzt, aber noch deutlich. Die oben beschriebene Stellung behält das fest schlafende Tier bei. Am nächsten Tage bietet die Katze noch dasselbe Bild dar, und erst am Abend des 14. August ist sie imstande, sich aufzurichten. Sie nimmt hastig, noch unter starkem Taumeln, Nahrung auf. Am 15. August ist sie frei.

30. Versuch. Die Katze III, weibl., älter, 4,05 kg schwer, erhält am 15. August nachmittags 3 Uhr 10 Min. 10 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,25 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 35 Min. tritt das erste Taumeln ein, doch bald fällt das Tier, ohne irgendwelche Erregung gezeigt zu haben, auf die Seite und bleibt ruhig liegen. Gegen 4 Uhr treten einige Kaubewegungen und kurz darauf Brechbewegungen auf, ohne daß aber Mageninhalt erbrochen wird. Die Vorderbeine kreuzen sich unter dem Kinn, die Hinterbeine sind stark an den Leib angezogen, während anfallsweise ein heftiges Zittern den Körper erschüttert. Das dritte Augenlid ist vorgefallen, die Atmung stark beschleunigt. Um 5 Uhr 40 Min. treten erneut einige Brechbewegungen auf, etwas Speichel wird erbrochen. In dem Zustande tritt nur dahin eine Aenderung ein, als das krampfartige Zittern nachläßt und später der erst untergeschlagene Kopf in den Nacken geworfen ist. Starke Geräusche lösen auch hier einen Krampfanfall aus. Die Atmung hat sich vollständig beruhigt, die Reflexe waren noch vorhanden, aber alle, besonders der Pupillarreflex, stark herabgesetzt. — Die Katze erholt sich sehr langsam. An den beiden folgenden Tagen liegt sie noch bewegungslos in ruhigem Schläfe auf der Seite. Erst am Nachmittag des 18. August erhebt sich das Tier und nimmt spontan Nahrung auf. Am 20. waren alle Erscheinungen geschwunden.

31. Versuch. Die Katze IV, weibl., 3,1 kg schwer, älter, erhält am 15. August 3 Uhr 25 Min. 10 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,32 g pro Kilo Körpergewicht). Schon nach 5 Min. tritt starkes Taumeln auf, bei starker Mydriasis und fast erloschener Reaktionsfähigkeit der Pupille. Nach einigen Minuten fällt das Tier um und liegt mit zurückgeworfenem Kopfe ausgestreckt auf der Seite. Neben starken Krämpfen, die den ganzen Körper erschüttern, macht das Tier etwa in der Minute 5—6 Kaubewegungen. Gegen 4¹/₂ Uhr lassen die Krämpfe nach, die Atmung ist noch etwas angestrengt und von Zeit zu Zeit tritt noch ein leichtes Zucken einzelner Muskelgruppen, besonders an den Extremitäten, auf. So werden 1 oder 2 Zehen gebeugt oder ein ganzes Bein angezogen. Die Muskulatur beginnt zu erschlaffen, der Unterkiefer ist herabgesunken und wird in einem eigenartigen Rhythmus in Abständen von 4—5 Sekunden, öfter bis zu 30mal hintereinander gegen den Oberkiefer geklappt. Um 5 Uhr ist jede Muskelspannung gelöst. Das Tier ist vollständig empfindungslos und macht, wenn die ganz oberflächlichen und schwer

wahrnehmbaren 5—6 Atemzüge in der Minute nicht wären, den Eindruck eines toten. Der Tod tritt 5 Uhr 30 Min. unter ganz leichtem Zittern ein. Die Obduktion läßt keine Veränderungen an den Organen erkennen.

32. Versuch. Katze III, weibl., älter, 4,05 kg schwer, erhält am 22. August 5 Uhr 45 Min. 15 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,375 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 10 Min. beginnt mit Taumeln und Schwanken, besonders in der Hinterhand, die Wirkung, die sich mit leichten Erregungserscheinungen zu dem in dem vorhergehenden Versuche beschriebenen Bilde vervollständigt. Die Zuckungen der Vorderbeine teilen sich schnell dem ganzen Körper mit, wobei die Vorderbeine jetzt krampfhaft unter dem Kinn gekreuzt sind. Zweimal treten leichte Brechbewegungen auf, die Reflexe verschwinden fast vollständig. Eine Lösung der Muskelspannung tritt nicht ein, es überwiegen die Krampferscheinungen. — In den nächsten 3 Tagen (23., 24. und 25. August) ändert sich dieser Zustand nicht, höchstens mindern sich die Krämpfe, die aber durch laute Geräusche sicher ausgelöst werden können. Am 26. August hat sich die Katze soweit erholt, daß sie sich in sitzender Stellung aufrecht zu erhalten vermag. Sie sitzt vollständig apathisch im Käfig und verweigert die Nahrung. Oberhalb und vor dem rechten Kniegelenk hat sich ein hühnereigroßer Abszeß gebildet. Das Tier wird am 30. August getötet, da sich sein Zustand nicht gebessert hat. Bei der Sektion lassen sich an den Organen keine Veränderungen feststellen, auch die Kriterien der Septikämie fehlen.

33. Versuch. Katze V, männl., 1,5 kg schwer, $\frac{1}{2}$ Jahr alt, erhält am 17. August vormittags 9 Uhr 45 Min. 6 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,4 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 12 Min. tritt Taumeln ein, das sich mit einigen Kaubewegungen zu dem Bilde der vorigen Versuche steigert. Die Krämpfe sind deutlich, aber nicht auffallend heftig, die Reflexe fast erloschen. Um 10 $\frac{3}{4}$ Uhr beginnt die Muskelspannung sich zu lösen. Die Atmung wird ruhig, ganz oberflächlich. Man kann die 5—6 Atemzüge in der Minute nur bei genauer Beobachtung feststellen. Der Puls schlägt, kaum fühlbar, etwa 20mal in der Minute. Um 6 $\frac{1}{4}$ Uhr tritt der Tod ohne jede Reaktion ein. Durch die Obduktion lassen sich Veränderungen nicht feststellen.

34. Versuch. Katze II, weibl., 2,5 kg schwer, $\frac{1}{2}$ Jahr alt, erhält am 17. August 9 Uhr 40 Min. 10 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,4 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 10 Min. setzt starkes Taumeln ein, das ohne besondere Erregung in den früher beobachteten Zustand übergeht. Bei leichtem Zittern des ganzen Körpers tritt ein ruhiger, fester Schlaf ein. Die Zunge wird ca. 1 ccm weit vorgestreckt. Das dritte Augenlid ist vorgefallen. Die Krämpfe treten später anfallsweise stärker auf und führen zu heftigem Kreuzen der Vordergliedmaßen und zu extremer Beugung der Hintergliedmaßen. Dieser Zustand dauert am nächsten Tage noch an, mit der Ausnahme, daß die Krämpfe etwas abgeschwächt sind. Am 19. August hat sich die Katze aufgerichtet, ist aber noch stark benommen und verweigert die Nahrung. Da sich außerdem im Anschluß an eine Verletzung des einen Auges eine eitrige Panophthalmie angeschlossen hat, so wird das Tier am 21. August getötet. Die Obduktion ergibt keinen Anhalt für die Krankheitsursache. Die Injektionsstellen selbst zeigen neben einer Durchsetzung der Unterhaut mit einer braunroten gallertigen Masse keine Abweichung.

C. Versuche an Hunden. **35. Versuch.** Ein Jagdhund, männl., 2 Jahre alt, 22 kg schwer, und ein Schäferhund, männl., $\frac{1}{2}$ Jahr alt, 9,5 kg

schwer, erhalten am 27. Juli 11 bzw. 4,7 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,05 g pro Kilo Körpergewicht). An beiden Tieren sind keine Abweichungen von ihrem gewöhnlichen Benehmen zu bemerken, weder Erregung noch Benommenheit.

36. Versuch. Pudel, weibl., 3 Jahre alt, 16 kg schwer, erhält am 28. Juli nachmittags 3 Uhr 16 ccm einer 10prozentigen Lösung (0,1 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 25 Min. zeigt sich die Wirkung der Injektion in Taumeln und Einknicken in der Hinterhand. Mit leichter Unruhe verstärken sich diese Symptome nur gering. Bei kurzen Wendungen kreuzt der Pudel die Vorderbeine und fällt einige Male mit dem Hinterteil auf die Seite. Schläfrigkeit tritt gegen 4 Uhr auf. Sie ist deutlich, aber nicht besonders stark und geht auch nicht in ein Stadium des tiefen Schlafes über. — Am nächsten Morgen ist von diesen Störungen nichts mehr zu bemerken.

37. Versuch. Box, weibl., $\frac{1}{2}$ Jahr alt, 7,5 kg schwer, erhält am 2. August nachmittags 2 Uhr 6 Min. 7,5 ccm subkutan (0,1 g pro Kilo Körpergewicht). Bei einer deutlichen Erregung, die sich in unruhigem Hin- und Herlaufen äußert, tritt nach 30 Min. eine mittelgradige Schwäche der Hinterhand und ein leichtes Taumeln auf. Gegen 4 Uhr gesellt sich eine starke Schläfrigkeit dazu. Das Tier hat sich gesetzt, die Augenlider sind halb geschlossen, Kopf und Vorderkörper pendeln hin und her. Nach einer Stunde verfällt der Box in einen festen Schlaf. Am nächsten Morgen ist der Hund frei.

38. Versuch. Derselbe Box erhält am 12. August um 5 Uhr 38 Min. 11,5 ccm einer 10prozentigen Lösung (0,15 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 20 Min. beginnt die Wirkung, die sich von der des vorigen Versuches nur dadurch unterscheidet, daß sie etwas stärker ist und länger andauert. Der Hund zeigt sich während des ganzen nächsten Tages noch deutlich schläfrig, ist am 14. August aber frei.

39. Versuch. Pudel, weibl., 3 Jahre alt, 16 kg schwer, erhält am 19. August 5 Uhr 35 Min. 32 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,2 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 20 Min. beginnt die Wirkung sich in leichtem Taumeln zu äußern. Planlos umherwandelnd, stößt der Pudel überall an. Er hebt die Vorderbeine zu hoch, der Gang wird dadurch tappend. Wiederholt fällt er auf die Seite und legt sich schließlich zusammengerollt zum Schläfe nieder. In dieser Stellung lange zu verharren, ist ihm nicht möglich, er sinkt bald lang ausgestreckt auf die Seite und verfällt in einen ruhigen Schlaf. Die Reflexe sind sehr stark abgeschwächt, aber noch vorhanden, zum Teil beantwortet er Kneifen und Nadelstiche mit leichtem Winseln. — An den beiden folgenden Tagen hält dieser Zustand an, doch nimmt der Pudel Fleisch, das man ihm vorhält, gierig an. Am 22. August sind die Lähmungserscheinungen geschwunden. Der Gang ist aber noch steif, der ganze Eindruck der eines müden Tieres. Die Injektionsstellen sind sehr empfindlich, auch bei vorsichtigem Betasten heult der Hund laut auf.

40. Versuch. Derselbe Hund erhält am 24. August 9 Uhr 40 Min. 48 ccm einer 10prozentigen Lösung (0,3 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 15 Min. besteht neben leichtem Taumeln und deutlicher Unruhe ein schwerfälliger Gang. Die Hinterbeine werden öfter mit der Zehe über den Boden geschleift. Der Schlaf tritt dann schnell ein (10 Uhr 35 Min.). Er ist ruhig, tief, fast komatös. Die Reflexe erlöschen vollständig. Zu diesem Zustande tritt nachmittags noch ein leichtes Zittern der Extremitäten, das sich bis gegen Abend über den ganzen Körper ausdehnt. Die

Atmung geschieht etwas angestrengt, 60mal in der Minute. — Während sich am 25. August nichts an diesem Bilde ändert, ist der Pudel am folgenden Morgen munter, mit Ausnahme einer Steifheit in der Hinterhand. Die Haut des Rückens ist in großer Ausdehnung sehr schmerzhaft.

41. Versuch. Jagdhund, männl., 2 Jahre alt, 22 kg schwer, erhält am 22. August nachmittags 3 Uhr 15 Min. 66 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,3 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 25 Min. setzt die Wirkung mit Taumeln ein. Im großen und ganzen bietet der Hund das Bild des vorigen Versuches mit der Modifikation, daß von $\frac{1}{25}$ Uhr ab die Krämpfe bzw. ein starkes rhythmisches Zittern in den Vordergrund treten. Der Hund liegt dabei auf der Seite zusammengekrümmt und läßt oft ein leises Winseln hören. Die Reflexe sind fast erloschen. Diese Symptome, auch das starke Zittern, bleiben am 23. August noch voll und ganz bestehen. Erst am nächsten Tage bemerkt man, daß eine Besserung eintritt. Am 25. August kann der Hund sich aufrichten. Da aber vier faustgroße Abszesse auf dem Rücken entstanden sind, wird der Hund getötet. Aus den Abszessen entleert sich neben einer reichlichen Menge sehr übelriechender Gase ein graugelber Eiter von ebenfalls sehr üblem Geruche. Die Obduktion bot das Bild der Septikämie dar: Milztumor, Blutungen unter dem Bauchfell und trübe Schwellung der Organe.

42. Versuch. Schäferhund, männl., $\frac{1}{2}$ Jahr alt, 9,5 kg schwer, erhält am 25. August nachmittags 4 Uhr 50 Min. 30 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,31 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 25 Min. tritt ein leichtes Taumeln auf, das sich bald verstärkt. Im ganzen sind aber die Erscheinungen nicht sehr stark. Der Hund kann sich nach einigen Stunden kaum aufrecht erhalten, doch verfällt er nicht in den komatösen Schlaf, wie z. B. der Pudel in Versuch 40. — Am nächsten Tage ist der Hund frei von Bewegungsstörungen und Benommenheit. Bis zum 28. August haben sich drei faustgroße Abszesse gebildet, die den oben (Versuch 41) beschriebenen Inhalt entleeren. Trotz langer Spaltung und antiseptischer Irrigationen geht der Hund am 1. September ein. Die vorgenommene Obduktion ließ auf Septikämie als Todesursache schließen.

43. Versuch. Box, weibl., $\frac{1}{2}$ Jahr alt, 7,5 kg schwer, erhält am 28. August vormittags 9 Uhr 55 Min. 30 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,4 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 30 Min. setzt die Wirkung mit Taumeln ein. Es entsteht in der nächsten Stunde das oben beschriebene Bild mit der Ergänzung, daß neben den Krämpfen der Vorderextremitäten laufartige Bewegungen (Fluchtbewegungen) bestehen. Die Reflexe sind später gleichfalls erloschen. Der Zustand geht am nächsten Tage langsam zurück, gegen Abend vermag sich das Tier mit Mühe zu erheben. Am Nachmittage des 30. August ist nichts mehr von der Medinalwirkung zu bemerken. Die Haut des Rückens ist in großer Ausdehnung sehr empfindlich.

44. Versuch. Pudel, weibl., 3 Jahre alt, 16 kg schwer, erhält am 28. August 3 Uhr 5 Min. 80 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,5 g pro Kilo Körpergewicht). Nach kurzer Erregung, die sich in zwecklosem Umhergehen äußert, schläft der Pudel 3 Uhr 20 Min. fest ein. Er liegt ruhig, reagiert aber auf Berührung und Anruf noch. Der Schlaf wird schnell tiefer, die Reflexe verschwinden, die Muskelspannung löst sich. Der Unterkiefer ist herabgesunken, so daß das Maul etwa 1 cm weit geöffnet ist. Die Zunge wird vorgestreckt. Um 4 Uhr ist der Hund vollständig empfindungslos. — Am 29. August ist noch keine

Minderung dieser Symptome zu konstatieren. Am 30. August richtet er sich mühsam auf und nimmt etwas Fleisch auf. Der Gang ist steif, hinten schleift die Zehe oft über den Boden. Es entstehen vier gänseei-große Abszesse, ebenfalls mit dem oben beschriebenen Inhalt. Das Tier wird getötet. Die Obduktion läßt Veränderungen an den Organen ver-missen, im besonderen fehlen die Kriterien der Septikämie.

45. Versuch. Box, weibl., $\frac{1}{2}$ Jahr alt, 7,5 kg schwer, erhält am 2. September nachmittags 3 Uhr 10 Min. 45 ccm einer 10prozentigen Lö-sung subkutan (0,6 g pro Kilo Körpergewicht). Nach 12 Min. setzt neben sehr deutlicher Unruhe die Wirkung mit starkem Taumeln ein. Diese Symptome ergänzen sich bald zu dem Bilde des Versuches 43. — Am nächsten Tage hält der Zustand an. Erst am Nachmittage des 4. September ist das Tier soweit hergestellt, daß es mühsam aufstehen kann. Der Gang ist steif, auf dem Rücken entstehen zwei doppelfaustgroße Ab-szesse, derentwegen der Hund getötet wird. Durch die Obduktion lassen sich Veränderungen an den Organen nicht feststellen.

D. Versuche an Pferden. 46. Versuch. Eine 18—20 Jahre alte Stute von schlechtem Nährzustande, ca. 300 kg schwer, erhält am 27. Juni 100 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,03 g pro Kilo Körper-gewicht). An dem Tiere ist außer einer Empfindlichkeit an der In-jektionsstelle und dadurch bedingter geringer Unruhe nichts wahrzu-nehmen. An den Injektionsstellen treten am Halse mittelstarke, beet-artige Schwellungen auf, an der Vorbrust sind sie von Doppelfaustgröße. Alle Schwellungen sind höher temperiert und sehr empfindlich. Im Ver-lauf der nächsten Tage gehen die Schwellungen etwas zurück, werden derbe und fast schmerzlos. Zurückgebildet haben sie sich bis zum 2. Juli noch nicht.

47. Versuch. Ein Versuchspferd der Klinik, Fuchsstute, 450 kg schwer, 9 Jahre alt, in sehr gutem Nährzustande, erhält am 2. Juli vor-mittags 10 Uhr 40 Min. 135 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan (0,03 g pro Kilo Körpergewicht). Das Pferd ist gleich nach der Injektion stark unruhig und versucht sich an den Injektionsstellen zu beißen. Es beruhigt sich jedoch bald, um dann nach etwa 15 Min. eine andere Art der Unruhe zu zeigen. Es trippelt im Stande hin und her, scharrt und wiehert öfter ohne Grund. Diese Erscheinungen nehmen in der nächsten Viertelstunde noch etwas zu, um dann langsam zurückzugehen. Eine Stunde nach der Injektion hat sich das Tier beruhigt. An den In-jektionsstellen tritt an der Seitenfläche des Halses eine beetartige Schwellung, an der Vorbrust eine kleinkindskopfgröße auf. Die Schwel-lung ist am Halse doppelhandtellergroß und erhebt sich etwa 2 cm über die Hautoberfläche. Sie ist überall höher temperiert und sehr schmerz-haft. Erst am 10. Tage ist die Schwellung, die mit Burowscher Mischung gewaschen wird, zurückgegangen.

48. Versuch. Dasselbe Pferd erhält am 14. September nachmittags 4 Uhr 20 Min. 135 ccm einer 20prozentigen Lösung subkutan (0,06 g pro Kilo Körpergewicht). Neben einer Mydriasis, die ich nach 40 Min. beobachtete, und einer geringen Unruhe, läßt sich gegen 6 Uhr ein leichtes Schwanken oder besser eine Unsicherheit, besonders in der Hinterhand, beim Herumtreten nachweisen. An den Injektionsstellen (Seitenflächen des Halses und an der Vorbrust) treten bis mannskopf-große, heiße und sehr empfindliche Schwellungen auf, die erst nach 20 Tagen wieder zurückgehen.

49. Versuch. Ein Versuchspferd der Klinik, Schimmelstute, 480 kg

schwer, 10 Jahre alt, erhält am 28. September nachmittags 5 Uhr 240 ccm einer 20prozentigen Lösung subkutan (0,1 g pro Kilo Körpergewicht). In der zweiten Stunde nach der Injektion macht sich ein Ueberköten (Fesselgelenk) und ein Einknicken (Karpalgelenk) bemerkbar. Dazu gesellt sich ein Schwanken und ein tappender Gang. Das Tier wird in eine Lohbox gebracht und bewegt sich dort frei. Dabei fällt es einige Male gegen die Wand und kommt auch einmal bei etwas heftigem Zurücktreten ganz zu Fall, ist aber imstande, sofort aufzustehen. Trotzdem frißt die Stute bei gutem Appetit ihr Abendfutter, und nur beim Aufnehmen des Heues von der Erde bricht sie einige Male zusammen. Die Reflexe sind herabgesetzt, die Pupille ist stark erweitert, sie reagiert auf einfallendes Licht, der Korneareflex ist herabgesetzt. Das Pferd duldet, daß man mit dem Finger die Kornea berührt und reagiert nicht darauf, wenn die Berührung nicht zu grob geschieht. Widerrist, Flanken- und Analreflex sind vorhanden und nicht merklich herabgesetzt. Man kann der Stute aber in die Ohren greifen und auf die Krone treten, ohne ein Ausweichen zu erhalten. Die Schmerzempfindung ist sonst nicht herabgesetzt. Dieser Zustand hält in fast derselben Stärke an den beiden nächsten Tagen an. Es treten am Halse und an der Vorbrust starke heiße und schmerzhaftige Schwellungen auf. Nach 6 Tagen hat sich an einer Stelle ein faustgroßer Abszeß gebildet. Die Schwellung hat sich etwas abgefacht, ist derbe und wenig empfindlich. Sie geht sehr langsam zurück und besteht nach 3 Wochen noch in etwa der halben Größe.

50. Versuch. Ein brauner Wallach, ca. 18 Jahre alt, 250 kg schwer, erhält am 25. November 1910 350 ccm einer 20prozentigen Lösung subkutan (0,28 g pro Kilo Körpergewicht). Nach einer halben Stunde ist das Taumeln deutlich. Neben einer leichten Erregung verstärkt es sich zusehends und führt nach einer Stunde zum Zusammenbrechen des Tieres. Das Tier liegt ruhig auf der Seite, die Reflexe erlöschen allmählich, die Muskelspannung löst sich, die Atmung geschieht langsam, ca. 4mal in der Minute, der Puls wird klein, unfühlbar. Nach 2½ Stunden wird das Tier, dessen Tod zu befürchten steht, durch Bruststich getötet. Es reagiert gar nicht auf diesen Eingriff, von einem Todeskampfe kann man nicht sprechen. Das Ausbluten geschieht sehr langsam in etwa $\frac{3}{4}$ Stunden.

Aus den vorstehenden Versuchen geht hervor, daß für die einzelnen Versuchstiere ein ziemlich scharfes Bild der Wirkung zu erzielen ist.

Beim Kaninchen waren Dosen von 0,05 g pro Kilogramm Körpergewicht ohne merkbaren Einfluß auf das Tier. Mittlere Dosen von 0,1—0,3—0,5 g riefen, nach zum Teil leichter Erregung, schwere Gleichgewichtsstörungen und eine starke motorische Lähmung hervor, die zu vollständiger Erschlaffung der Muskulatur führte. Darüber hinaus erst ließ sich eine Herabsetzung der Sensibilität wahrnehmen. Die Dauer erstreckte sich bei diesen Dosen über 2 Tage, bei größeren war neben einer Erhöhung der Intensität auch die Dauer verlängert (4 Tage). Gaben von 1,0 g pro Kilo waren immer tödlich.

Bei der Katze waren Dosen von 0,1 g von deutlicher Wirkung, die immer mit Erregung und Gleichgewichtsstörungen begann. Die mittlere Dosis liegt bei ihr zwischen 0,1 und 0,2 g. Höhere Gaben erzeugen, nach teilweise hochgradiger Erregung, Krämpfe, die sich dann in Erschlaffung der Muskulatur und zuletzt Unempfindlichkeit und Tod auflösen. Eine Dosis von 0,32 g war in einem Falle tödlich, doch ist die Wirkung bei der Katze eher individuell als beim Kaninchen, denn in anderen Fällen wurden Dosen von 0,375 und 0,4 g pro Kilo Körpergewicht überstanden.

Noch empfindlicher als die Katze scheinen manche Hunde gegenüber dem Medinal zu sein. Dosen von 0,05 g konnten auch bei ihnen keine deutliche Wirkung auslösen. Auch hier lag die mittlere Dosis zwischen 0,1 und 0,2 g pro Kilo. Bei Verabreichung dieser Menge setzte die Wirkung mit deutlicher Erregung und starken Gleichgewichtsstörungen ein. Nach einiger Zeit trat dann die Schläfrigkeit in den Vordergrund. Die Erschlaffung der Muskulatur und noch schwerer die sensible Lähmung trat erst bei hohen und höchsten Dosen ein. Bei diesen entstand regelmäßig eine starke Empfindlichkeit an den Injektionsstellen, die übrigens auch mit mittleren Dosen beobachtet wurde und öfter trat noch Abszedierung dazu. Einmal führten die jauchigen Abszesse zur Septikämie und zum Tode, in den anderen 3 Fällen mußten die Tiere getötet werden.

Beim Pferde liegt der Grenzwert für das Eintreten der Wirkung bei 0,06 g pro Kilogramm Körpergewicht. Größere Dosen, 0,1, rufen leichte Erregung und starke Gleichgewichtsstörungen hervor. Besonders schwer waren in jedem Falle die Komplikationen. Sie äußerten sich in dem Auftreten von großen und sehr schmerzhaften Schwellungen nach jeder Injektion. Sie führten entweder zur Abszedierung oder meistens zur Ausbildung derber sklerotischer Schwellungen, die sehr langsam zurückgingen.

Vergleicht man die Wirkung bei subkutaner mit der bei rektaler und stomachikaler Applikation, so ergeben sich bezüglich der Dauer und Intensität keine Unterschiede. Augenscheinlich ist nur das ganz erheblich abgekürzte Stadium bis zum Eintreten der ersten Symptome bei rektaler Anwendung.

Kumulative Wirkung. Zur Prüfung der Frage, ob und inwieweit etwa dem Medinal eine kumulative Wirkung zuerkannt werden muß, wurden noch folgende Versuche angestellt. Es erhielten zu diesem

Zwecke je ein Kaninchen, eine Katze und ein Hund täglich längere Zeit die gleiche Dosis und immer eine wirksame Dosis. Ich verglich dann die Zeit des Eintretens und besonders die Intensität der Wirkung an den einzelnen aufeinanderfolgenden Tagen.

Im Anschluß an den Versuch 19 erhält das Kaninchen II an den dem 2. August folgenden Tagen bis zum 7. August einschließlich je 5 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan. Die Zeit des Eintretens der Wirkung bewegte sich an diesen Tagen zwischen 20 und 25 Min., nur einmal nahm ich 32 Min. wahr. An der Intensität und Dauer der Wirkung läßt sich keine Schwankung feststellen. Es ist möglich, durch die gleiche Dosis dasselbe Bild hervorzurufen.

Ebenso ging ich bei meinen Versuchen an der Katze von dem Versuche 28 aus. Das Tier erhielt bis zum 6. August täglich die gleiche Dosis von 1,5 ccm einer 10prozentigen Lösung. Die Wirkung trat typisch nach 8—10 Min. ein und zeitigte, wenn nicht dieselben, so doch immer sehr ähnliche Symptome. Die am 1. August gezeigte Erregung wurde an dem folgenden Tage nicht beobachtet. Das Tier war im ganzen ruhiger. — In der Unterhaut des Rückens traten in den letzten Tagen schmerzhaft Schwellungen auf, die bald zurückgingen, jedenfalls nicht zur Abszedierung führten.

Zur Prüfung der Verhältnisse beim Hunde erhielt im Anschlusse an den Versuch 36 der Pudel an den dem 28. Juli folgenden Tagen bis zum 2. August je 16 ccm einer 10prozentigen Lösung subkutan. Die Zeit, nach der als erstes Zeichen der Wirkung das Taumeln einsetzte, lag hier nicht innerhalb so enger Grenzen wie bei den beiden vorhergehenden Versuchsreihen. Sie schwankte zwischen 35 und 55 Min. Bezüglich der Intensität ließen sich keine Unterschiede feststellen. Die Wirkung begann mit Taumeln, das über eine geringe Unruhe in eine deutliche Schläfrigkeit überging. — Schon am 3. Tage äußerte der Pudel bei Palpation des Rückens lebhaft Schmerzen. Am 1. und 2. August trat je ein walnußgroßer Abszeß auf, die aber keine Störung des Allgemeinbefindens veranlaßten.

Aus diesen 3 Versuchsreihen geht hervor, daß eine Steigerung der Medinalwirkung durch tägliche Verabreichung auch von deutlich wirksamen Dosen nicht herbeigeführt wird. Im Gegenteil neige ich der Ansicht zu, daß die Symptome (Unruhe bei der Katze, späteres Eintreten der Wirkung beim Hunde) eher nach einigen Tagen etwas abgeschwächt waren.

Ausscheiden des Medinals durch den Harn. Den Nachweis des Medinals im Harn versuchte ich an 2 männlichen Hunden und an 2 Stuten durchzuführen. Ich entnahm dazu vor der subkutanen Injektion Harn und dann später in kurzen Zwischenräumen nach 3—5 Min., weiterhin in größeren Abständen. Die Zahlen sind für jeden Versuch besonders angegeben. Bei den Hunden führte ich das Katheter ein, die Pferde reizte ich zum spontanen Absatz oder katheterisierte ebenfalls. Zum Nachweis des Medinals im Harn benutzte ich das von Fischer und Hoppe [11] angewandte Verfahren von Molle und Kleist zur qualitativen Bestimmung des Medinals. Der filtrierte frische Harn wird mit einigen Tropfen Salpetersäure angesäuert und dann Millonsches Reagens zugesetzt. Bei Vorhandensein von Medinal entsteht dann ein gelblich-weißer Niederschlag, der sich im Ueberschuß von Millonschem Reagens wieder löst. Die quantitative Bestimmung des Medinalgehaltes ließ sich mit den mir zu Gebote stehenden Mitteln nicht ausführen.

A. Versuche an Hunden. 1. Versuch. Zu diesem Versuche wurde der Versuch 35 benutzt. Dem Jagdhunde und Schäferhunde war vor der Injektion Harn entnommen worden, dann geschah die Entnahme von 3 Uhr 10 Min. ab jede 5 Min. bis 3 Uhr 50 Min. Die Untersuchung ergab folgendes: a) Jagdhund: Der Harn ist goldgelb, klar, ohne Beimengungen und von öligem Konsistenz. Er reagiert stark sauer. Im Verlaufe des Versuches behält er diese Eigenschaften bei. Nach dem Filtrieren wird jede Probe mit einigen Tropfen Salpetersäure versetzt und dann langsam Millonsches Reagens hinzugefügt. Bei der vor der Injektion entnommenen Probe entsteht unter heftigem Aufschäumen der Flüssigkeit ein Niederschlag, der schmutzig-rosarot gefärbt ist und sich im Ueberschuß des Millonschen Reagens nicht löst. Die später entnommenen Proben lassen keine Abweichung von dieser Reaktion erkennen. Wenn Medinal im Harn vorhanden war, was ich nicht bezweifle, so war die Menge so gering, daß die Medinalreaktion (gelbweißer Niederschlag) von der nebenher bestehenden Reaktion (graurosa Niederschlag) vollständig verdeckt wurde. — b) Schäferhund: Der Harn ist von hellgelber Farbe mit einem Stich ins Grünliche, er ist klar und von wäßriger Konsistenz. Blaues Lackmuspapier färbt er rot. Die Untersuchung, die überall ausgeführt wurde, führt zu ganz gleichen Reaktionen. Es war mir nicht möglich, eine Aenderung in der Farbe des Niederschlages anzugeben.

2. Versuch. Für diesen Versuch benutzte ich den Versuch 41. Dem Jagdhunde wird Harn entnommen um 3 Uhr 15, 20, 23, 27, 30, 33, 38, 43, 50 Min. und 4 Uhr. Der Harn ist weingelb gefärbt, klar und von wäßriger Konsistenz. Er reagiert sauer. Während des Versuches erfährt er in allen diesen Eigenschaften keine Aenderung. Bei Zusatz von Millonschem Reagens zu dem filtrierten und mit Salpetersäure angesäuerten Harn erhalte ich neben starkem Aufbrausen einen graurosa gefärbten Niederschlag, der zum Teil (3 Uhr 30 Min. entnommen) etwas in das Rote überspielt. — Die letzten 4 Proben lassen eine hellere und schwächere Rosafärbung erkennen. Ich nehme an, daß die Medinalreaktion diese Farbenänderung herbeigeführt hat.

3. Versuch. Bei diesem Versuche ging ich von dem Versuche 42 aus. Harn wurde entnommen vor der Injektion, dann um 5 Uhr, 5 Uhr 3, 8, 11, 16, 21, 30 Min. Der Harn ist von hellgelber Farbe, klar und von wäßriger Konsistenz. Er reagiert sauer. Eine Aenderung dieser Eigenschaften wurde nicht beobachtet. Durch die wie oben ausgeführte Untersuchung war es mir nicht möglich, das Medinal im Harn nachzuweisen. Ich erhielt auch nicht wie im vorhergehenden Versuche eine geringe Aenderung in der Farbe des Niederschlages, aus der man auf ein Vorhandensein von Medinal schließen könnte oder wenigstens das Vorhandensein als wahrscheinlich annehmen könnte.

B. Versuche an Pferden. 4. Versuch. Als Grundlage für diesen Versuch diente der Versuch 48. Harn wurde vor Beginn des Versuches und dann von 10 zu 10 Min. entnommen. Die hellweingelbe Farbe, die wäßrige Konsistenz und die saure Reaktion erlitten keine Aenderung. Das Filtrat des Harnes wurde wie oben behandelt. Neben einem ganz leichten Aufbrausen des Gemisches trat eine Verfärbung von Hellrosarot bis zu Weinrot ein, ohne daß ein Niederschlag entstand. In der um 4 Uhr 50 Min. entnommenen Probe und den drei folgenden bildete sich ein leichter Schleier, der aber sofort wieder verschwand, auch bei sehr vorsichtigem Zusammengießen der Reagentien.

5. Versuch. Bei diesem Versuch ging ich aus vom Versuch 7. Von 10 zu 10 Min. wurde Harn entnommen. Der vor dem Versuch von dem durch 4tägige Wasserentziehung vorbereiteten Pferde erhaltene Harn war kaffeebraun, ölig und fadenziehend. Die späteren Proben waren hellbraun gefärbt und von öligter Konsistenz. Die Reaktion war in jedem Falle sauer. Es war nicht möglich, einen Niederschlag oder auch nur eine vorübergehende schleierförmige Trübung zu erhalten. Am nächsten Tage erhielt ich von dem Pferde, das bis dahin noch keinen Harn abgesetzt hatte, ca. $\frac{1}{4}$ Liter eines hellkaffeebraunen Harnes von saurer Reaktion. Bei Zusatz von Millonschem Reagens zu dem Filtrate entstand ein weißer, flockiger Niederschlag, der sich im starken Ueberschuß des Reagens wieder löste.

6. Versuch. Diesem Versuche legte ich den Versuch 49 zugrunde. Harn wird viertelstündlich bei dem etwas unleidlichen Tier entnommen. Eine Aenderung in der Farbe und Reaktion des weingelben und stark sauren Harnes war nicht festzustellen. Durch die Reaktion mittels Millons Reagens erzielte ich nur eine Verfärbung bis in das Weinrote, aber nie einen Niederschlag oder auch nur eine Trübung.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß es mir beim Hunde nicht möglich war, das Medinal im Harn einwandfrei nachzuweisen. Ich nehme die Reaktion im Versuch 2 als wahrscheinlich an.

Beim Pferde habe ich in einem Falle, in dem sich das ganze während eines Tages ausgeschiedene Medinal in einer verhältnismäßig kleinen Flüssigkeitsmenge befand, die Reaktion einwandfrei erhalten. Ueber die Zeit, in der sich das Präparat im Harn zeigt, habe ich nichts Sicheres feststellen können. Im übrigen sind auch die Untersuchungen beim Pferde negativ ausgefallen.

Komplikationen. Bei rektaler und stomachikaler Anwendung des Medinals habe ich nie Nebenwirkungen und Komplikationen beobachtet, ausgenommen von dem fast ausnahmslos bei jedem Versuche eintretenden Erregungsstadium. Niemals traten gastrische und intestinale Erscheinungen oder die einer Proktitis oder auch nur Mastdarmreizung auf.

Bei subkutaner Anwendung dagegen beobachtete ich wiederholt Komplikationen. So traten beim Hunde und auch einige Male bei der Katze eine deutliche schmerzhaftige Schwellung an den Injektionsstellen auf. In 5 Fällen beim Hunde und 1mal bei der Katze erhielt ich Abszesse. Sie traten auf nach der Injektion von hohen Dosen und bei Verabreichung von täglichen Gaben zur Prüfung der kumulativen Wirkung.

Beim Pferde traten die Komplikationen mit großer Sicherheit und so stark ein, daß sie allein schon eine Verwendung des Medinals illusorisch machen würden. In jedem Falle erhielt ich nach der subkutanen Injektion sehr starke, heiße, sowie schmerzhaftige Schwellungen, die zu derben, sklerotischen Verdickungen führten und sehr langsam zurückgingen. In einem Falle führten sie zur Abszedierung. — Störungen in der Futter- oder Wasseraufnahme oder in der Funktion der Nieren habe ich nicht beobachtet.

Zusammenfassung.

Aus den vorstehenden Versuchsreihen geht hervor, daß es im allgemeinen möglich war, bei jeder Tierart ein typisches Bild der Medinalwirkung zu erzielen. Bei allen begann

die Wirkung mit Gleichgewichtsstörungen und immer trat diese Wirkung auf das Kleinhirn in den Vordergrund, während das Sensorium anfangs frei war.

Am sichersten ließ sich eine abgemessene Wirkung beim Kaninchen herbeiführen. Bei ihm trat nach mittleren Dosen eine starke motorische Lähmung ein, während erst bei toxischen Dosen die Aufhebung der Sensibilität zu beobachten ist. Die Dauer der Medinalwirkung war hier die kürzeste, nur einmal an der Grenze der Todesdosis erstreckte sie sich über 4 Tage.

Bei der Katze traten — neben der fast ausnahmslos beobachteten und zum Teil recht starken Unruhe — die Krämpfe in den Vordergrund. Bei toxischen Dosen kam es dann zu einer motorischen Lähmung (vollständige Erschlaffung der Muskulatur) und darüber hinaus erst zur Empfindungslosigkeit.

Beim Hunde ist das Bild nicht so einheitlich, im großen und ganzen aber dasselbe wie bei der Katze, abgesehen von dem Krampfstadium, das nicht so ausgesprochen ist. Die schlafmachende Wirkung tritt auch beim Hunde meist deutlich hervor, die Dauer der Wirkung erstreckt sich bei mittleren Dosen über 2—3 Tage.

Beim Pferde habe ich nach einem leichten Erregungsstadium nur eine starke Gleichgewichtsstörung und eine geringe motorische Lähmung beobachtet. Nach deutlich wirksamen Dosen (0,1 pro Kilogramm Körpergewicht) hielten diese Gleichgewichtsstörungen bei kaum bemerkbarer Schläfrigkeit 2—3 Tage fast ungeschwächt an.

Bei der vergleichenden Anwendung der drei Applikationsformen konnte ich in der Intensität der Wirkung keine Unterschiede wahrnehmen. Wohl aber kann ich bestätigen, daß bei rektaler Einverleibung die Zeit des Eintritts der Wirkung sehr abgekürzt wird.

Eine kumulative Wirkung trat nicht ein, eher eine Abschwächung der Intensität, doch lasse ich das dahingestellt.

Der Nachweis des Medinals im Harn gelang mir beim Pferde einwandfrei, beim Hunde war die Reaktion zweifelhaft, jedoch wahrscheinlich. Ueber die Zeit des ersten Auftretens im Harne geben meine Versuche keinen Aufschluß.

Aus seinen Versuchen mit dem Medinal folgert Roschig [9], daß es als Sedativum bei Hunden und Katzen anwendbar ist, als Hypnotikum hält er es in der Wirkung

für zu unsicher und fürchtet unangenehme Nebenwirkungen. In dem letzten Punkte kann ich mich ihm anschließen, und ich möchte seine Ansicht dahin ergänzen, daß zur Erzielung einer hypnotischen Wirkung zu Dosen gegriffen werden muß, die an der Grenze der toxischen stehen. Dann sind auch bei derartigen Dosen die Komplikationen (Abszeß) und die Nebenwirkungen (starke Unruhe) zu fürchten. Auch als Sedativum halte ich es wegen des fast ausnahmslos sich einstellenden Erregungsstadiums für ungeeignet. Die Heilwirkung des Medinal bei der nervösen Staupen vermag ich nicht zu beurteilen.

Bezüglich der Wirkung beim Pferde möchte ich hervorheben, daß die Lähmungserscheinungen in den Vordergrund treten. Ganz abgesehen von den schweren Komplikationen, die regelmäßig eintraten, erzielte ich nur eine starke Gleichgewichtsstörung neben leichter motorischer Lähmung. Das Medinal ist daher für das Pferd nicht brauchbar.

Im Vergleiche mit den von Roschig [9] aufgestellten Dosen habe ich ganz abweichende Ergebnisse erhalten. Die Todesdosis für den Hund, nach Roschig 0,16 g pro Kilogramm Körpergewicht, ist viel zu niedrig. Es ist mir mit dieser 3—4fachen Todesdosis (0,5—0,6 g pro Kilogramm Körpergewicht) nicht gelungen, den Tod herbeizuführen. Bei der Katze, für die Roschig 0,51 als Todesgabe bezeichnet, liegt diese niedriger, da ich schon bei der Injektion von 0,32 g pro Kilogramm Körpergewicht einen tödlichen Ausgang erhielt.

Literatur.

1. Steinitz, Ueber die therapeutische Verwendung leicht löslicher Schlafmittel aus der Veronalgruppe. Therapie der Gegenwart, Juli 1908.
2. Munk, Klinisch-therapeutische Versuche mit Medinal. Medizinische Klinik 1908, Nr. 48.
3. Prato, Das neue Hypnotikum Medinal in der psychiatrischen Praxis. Uebersetzung aus Rivista Sperimentale di Freniatria Bd. XXXIV, 1908, Heft III/IV.
4. Ebstein, Ueber Erfahrungen mit Medinal (Schering). Münchener med. Wochenschr. 1909, Nr. 3.
5. Fabinyi, Ueber Medinal, ein vervollkommnetes Schlafmittel aus der Veronalgruppe. Uebersetzung aus Gyogyaszat 1909, Nr. 12.
6. Peretti, Erfahrungen mit Medinal. Sitzungsbericht über den akademischen Vortrags- und Demonstrationsabend in Düsseldorf. Medizinische Klinik 1909, Nr. 27.

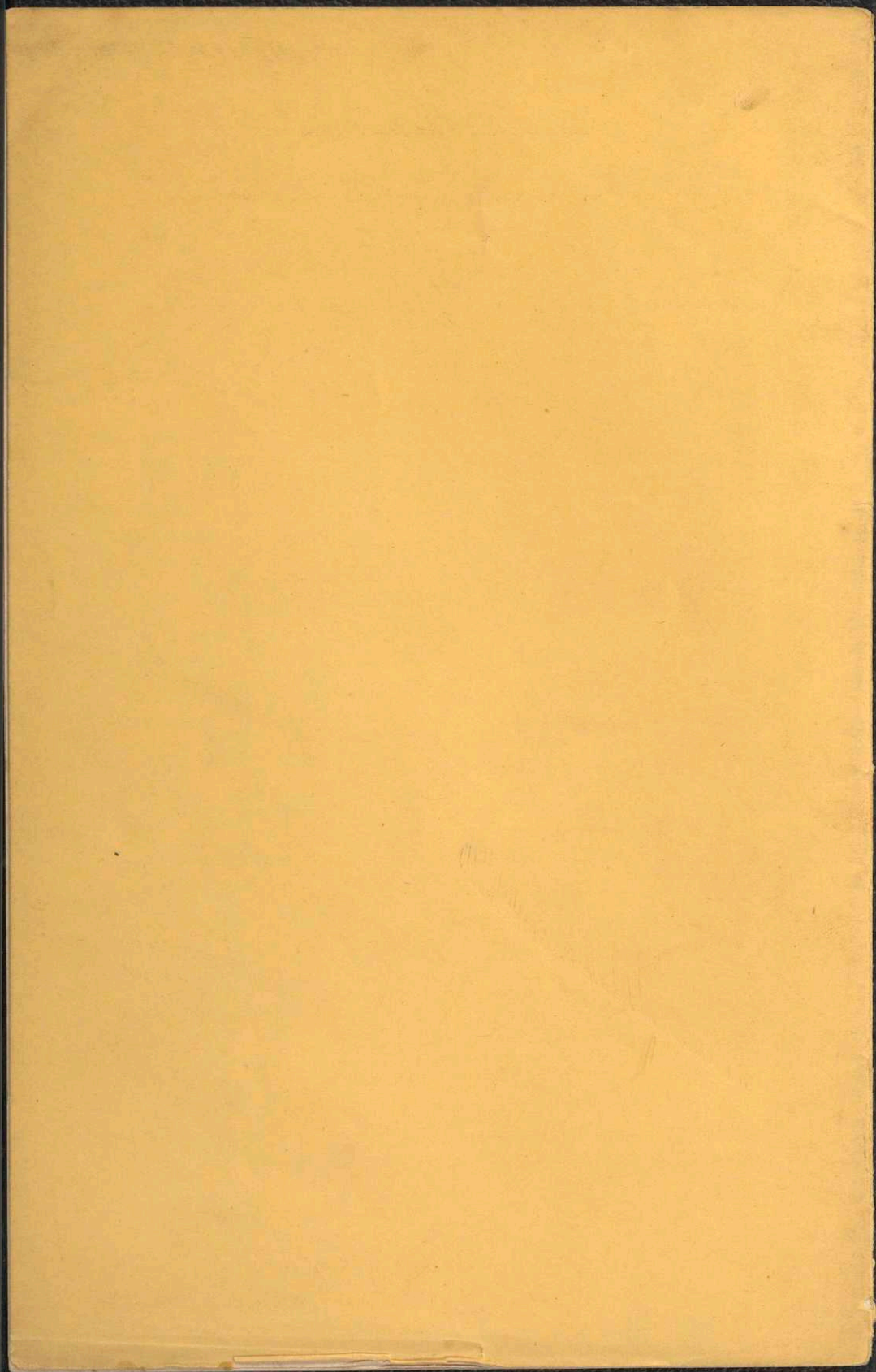
7. Steinitz, Therapeutische Erfahrungen mit Medinal und der homologen Dipropylverbindung. Münchener med. Wochenschr. 1909, Nr. 41.
 8. Likudi, Zur Frage der therapeutischen Bedeutung des Medinals. Berliner klin. Wochenschr. 1909, Nr. 45.
 9. Roschig, Medinal solubile. Monatshefte für prakt. Tierheilkunde Bd. XXI, Heft I u. II.
 10. Mannich und Rosenmund, Zur Theorie der Wirkung von Schlafmitteln. Therap. Monatshefte, XXIII. Jahrg., Heft 12.
 11. Fischer und Hoppe, Das Verhalten des Veronals (Veronal-Natrium) im menschlichen Körper. Münchener med. Wochenschr. 1909, Nr. 28.
 12. Thoms, Vortrag über Schlafmittel. Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 14.
 13. Sembritzki, Ueber Malonyldiäthylharnstoff und 1,3-Diäthylharnsäure. Berichte der deutschen chem. Gesellschaft Bd. XXX.
 14. Fröhner, Arzneimittellehre, 8. Aufl., 1909.
 15. Rehse, Ueber die Verwendbarkeit der Chloralhydratnarkose in der Veterinärchirurgie. Monatshefte für prakt. Tierheilkunde Bd. XXI, Heft 9 u. 10.
-

Lebenslauf.

Ich, Valentin, Heinrich, Otto Meyer, wurde am 22. April 1886 als der Sohn des Landwirts Otto Meyer zu Wanzleben (Bez. Magdeburg) geboren und im evangelischen Glauben erzogen. Nachdem ich vier Jahre die Bürgerschule meiner Heimatstadt besucht hatte, bezog ich Ostern 1896 das Realgymnasium zu Magdeburg, das ich Ostern 1905 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich widmete mich nun in den nächsten drei Semestern dem Studium des Tiefbaufaches an der Königl. Technischen Hochschule zu Charlottenburg, ließ mich dann aber im Oktober 1906 an der Königl. Tierärztlichen Hochschule zu Berlin immatrikulieren. Am 30. Oktober 1907 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und erlangte am 21. März 1910 ebendort die Approbation als Tierarzt. Nachdem ich in den Monaten März bis Juni 1910 mehrfach vertreten hatte, siedelte ich Ende Juni wieder nach Berlin über, um in der chirurgischen Klinik mit der Anfertigung einer Dissertation zu beginnen. Bis 1. Oktober war ich Volontärassistent, um dann etatsmäßiger Assistent der Klinik zu werden.



84600000404169



Freie Universität



Berlin

