

Al. 5356.

Untersuchungen

über

**D A S S E P S I N.**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Würde eines

**Doctors der Medicin**

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der  
Kaiserlichen Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

**Anton Schmidt.**



Ordentliche Opponenten:

Docent Dr. **Schmiedeberg.** — Docent Dr. **Bergmann.** — Prof. Dr. **Adelmann.**

**DORPAT 1869.**

Druck von Heinrich Laakmann.

№ 2320

D A S S E P S I N

Inaugural-Dissertation

Gedruckt auf Verfügung der medicinischen Facultät.

Dorpat, den 19. Febr. 1869.

Prof. Dr. J. v. Holst,  
d. Z. Decan der med. Facultät.

(Nr. 32.)

(L. S.)

CLXIII: 15



Anton Schmidt.

DORPAT 1869.

Meinem Bruder

Paul Schmidt

gewidmet.

Fieber, Wundfieber, Pyämie, Septämie — und wie die übrigen ähnlichen Schrecknisse der kranken Menschheit und der sie behandelnden Aerzte heissen — sind noch immer ebenso gefürchtete als ihrem Wesen nach wenig gekannte Uebel. Freilich haben die exacten Forschungen neuerer Zeit, namentlich durch die Einführung des physiologischen Experimentes und die dadurch gebotene Möglichkeit einer genaueren objectiven Beobachtung viel Aufklärung in die Wirrniss der bis dahin bestandenen Anschauungen gebracht, haben manchen Irrthum beseitigt, und an die Stelle vieler falscher Hypothesen sind constairte Thatsachen getreten. Immerhin bleibt aber noch ein ergiebiges Feld für weitere Untersuchungen offen, und es wird manch Stündlein ernster Mühe und Arbeit kosten, bis jene Fragen zu einem befriedigenden Abschluss gelangt sein werden.

Eine Frage von so immenser practischer Bedeutung wie die vorliegende, musste, nachdem eine Methode der Forschung eingeschlagen war, bei der man auf genau präcisirte Fragen ebenso stricte Antworten erwarten durfte, die Aufmerksamkeit vieler Forscher auf sich ziehen. In

der That liegt bereits, — wenn wir von den früheren Untersuchungen, die, mit Ausnahme der von Gaspard, unsere Kenntnisse über diesen Gegenstand wenig gefördert haben, absehen, und erst mit Virchow (1848) die neue Epoche beginnen, — eine nicht unbeträchtliche dieses Thema behandelnde Literatur vor.

Nächst Virchow, dessen Untersuchungen wol nicht mit Unrecht auch auf diesem Gebiete als bahnbrechend bezeichnet werden können, haben namentlich Otto Weber und Billroth durch Heranziehung der Thermometrie zu ihren Beobachtungen das Gebiet dieser Untersuchungen erweitert und hiermit zugleich ein Mittel gefunden, um ihre Forschungen auch auf das Fieber und dessen Entstehung — was bis dahin weniger beachtet war — auszudehnen, Verdienste, die wir hoch anzuschlagen haben. Sehr bald konnten beide Forscher die Ansicht aussprechen: Entzündungs- und Wundfieber beruhe auf „einer allgemeinen mit Wärmeerhöhung verbundenen Steigerung des Stoffwechsels, welche durch eine Vergiftung des Blutes mit den Producten des Gewebszerfalles, die fermentartig wirken, erregt werde und zu einer raschen Abnahme des Körpers führe.“

Wenn jene Anschauung, namentlich in dieser allgemeinen Fassung, auch noch einige Zweifel gestatten mag, so leuchtet schon aus dem Umstande, dass es möglich ist, auf künstlichem Wege, durch Infection mit den sogen. putriden Stoffen ähnliche und ganz gleiche Krankheitserscheinungen, wie sie uns die sog. accidentellen Wundkrankheiten darbieten, hervorzurufen, zur Genüge die Wichtigkeit eingehender Studien über diesen viel Aufklärung versprechenden Gegenstand.

Schon Gaspard, und nach ihm Panum kamen durch ihre Untersuchungen zu dem Resultat, dass sich in den putriden Substanzen, welche sephämische Erscheinungen hervorrufen, ein fixes specifisches Gift finde, das nicht mit den bekannten durch den Fäulnissprocess sich entwickelnden Gasen und chemisch dargestellten Stoffen übereinstimmt, — dass es somit ein specifisches septisches Gift gebe.

Die Isolirung resp. Darstellung dieses Giftes war somit der Zielpunkt, wonach die nun folgenden Arbeiten zunächst zu streben hatten. In dieser Absicht sind neben vielen anderen auch die von Dorpat aus von Raison und Weidenbaum ausgegangenen Untersuchungen, die von den genannten Herren in ihren Inaugural-Dissertationen niedergelegt und von Dr. Bergmann — auf dessen Anregung jene Arbeiten unternommen wurden — in seiner Abhandlung (Das putride Gift und die putride Intoxication, Dorpat W. Gläser's Verlag, 1868) resümiert und vervollständigt sind, ausgeführt.

Fernere Isolirungsversuche, von Dr. Schmitz (Zur Lehre vom putriden Gift, Diss. Dorpat 1867) und vom Doctoranden Petersen unter den Auspicien der Herren Prof. Dragendorff und Dr. Bergmann ausgeführt, trugen beträchtlich nicht nur zur Bestätigung der Panum'schen Ansicht über das putride Gift bei, sondern bahnten auch den Weg zur Isolirung desselben wesentlich an.

Von grosser Bedeutung war hier, wie mir scheint, die von Prof. Dragendorff in Anwendung gezogene Hefe, von der man sich bald überzeugte, dass sie nach eingetretener Fäulniss dieselben Erscheinungen hervorruft, wie die übrigen, bis dahin vielfach angewandten Flüssigkeiten, dabei aber den Vorzug darbietet, dass sich aus ihr das gif-

tige Agens von den vielen Verunreinigungen, die sonst demselben so energisch anhaften, viel leichter befreien lässt. In der That liess sich nach den von Prof. Dragendorff dargestellten und von den genannten Herren und dem Herrn Dr. Bergmann an Thieren geprüften möglichst gereinigten Lösungen, die dabei noch ihre volle Wirksamkeit entfalteten, schliessen, dass nach weiteren Manipulationen schliesslich das Gift in reinem Zustande sich würde darstellen lassen. (Die Resultate jener zum grössten Theil im hiesigen pharmaceutischen Institute unter Leitung des Professors Dragendorff unternommenen Isolirungsversuche des Giftes finden sich in der Dissertation von Dr. Schmitz und der oben citirten Abhandlung von Dr. Bergmann).

Docent Dr. Schmiedeberg kam nach seinen zu gleicher Zeit mit jenen auf Aufforderung von Dr. Bergmann unternommenen hier einschlägigen Forschungen zu dem Resultat, dass im Sublimat ein gutes Fällungsmittel der giftigen Substanz gegeben sei und zugleich ein Reagens, das am meisten Erfolg versprach, (cf. Bergmann l. c. Seite 62.). Bald nach dem Bekanntwerden letzterer Entdeckung sah Dr. Schmiedeberg seine Bemühungen von Erfolg gekrönt; denn nicht lange hernach konnte er mit dem chemisch reinen, zunächst als schwefelsaures Salz krystallisirten Gifte an die Oeffentlichkeit treten.

Dadurch, dass wir nun in den Besitz des Sepsin (cf. Vorläufige Mittheilung von Dr. E. Bergmann und Dr. O. Schmiedeberg im Centralblatt für medicinische Wissenschaften 1868 Nr. 32) gelangt sind, befinden wir uns vielleicht am Ende des Anfanges genauerer Detailforschungen über das Wesen der oben erwähnten, die

krankte Menschheit decimirenden Leiden, — ist uns doch ein reines Material geboten, welches nach den bisherigen Erfahrungen die *causa nocens* aller jener krankhaften Erscheinungen bildet! Weitere ausgedehnte Untersuchungen werden nun voraussichtlich im Stande sein, das bis vor Kurzem noch ganz dunkle, nur von Hypothesen beherrschte Gebiet des Fiebers und der Fieber aufzuklären, und an die Stelle der weichenden Unklarheit jene Durchsichtigkeit von Ursache und Wirkung zu setzen, die uns bisher erst bei wenigen Disciplinen unserer Wissenschaft anheimelt.

Auf Vorschlag der Herren Docenten Dr. Bergmann und Dr. Schmiedeberg ging ich an die Bearbeitung dieses interessanten Themas, zunächst zum Zweck vorliegender Gelegenheitsschrift. Durch Missgeschick der Umstände ist es mir nicht möglich gewesen, meine Arbeiten in der ursprünglich erwünschten Ausführlichkeit und Ausdehnung zu vollenden; dem Staate gegenüber eingegangene Verpflichtungen veranlassen mich daher zur Veröffentlichung der bisher gewonnenen Resultate.

Herrn Dr. Bergmann bin ich für das mir reichlich dargebotene Untersuchungsmaterial und für seine freundliche Unterstützung, deren ich mich bei der Anstellung eines Theils meiner zahlreichen Experimente an Thieren zu erfreuen hatte, zu vielem Danke verpflichtet. Es gereicht mir zur Genugthuung, diesen bei der hier sich mir darbietenden Gelegenheit öffentlich aussprechen zu können.

Der grösste Theil vorliegender Arbeit ist im hiesigen pharmakologischen Institute unter Leitung des Hrn. Doc. Dr. Schmiedeberg entstanden. Nur im Vertrauen auf

Dr. Schmiedebergs bekannte Bereitwilligkeit bei Förderung derartiger Arbeiten, konnte ich, — damals noch vollkommen Neuling auf dem Gebiete chemischen Forschens, — an die Bearbeitung vorliegenden Themas herantreten. Trotzdem dass seine Zeit durch andere Arbeiten vielfach in Anspruch genommen war, hat Dr. Schmiedeberg mit der grössten Bereitwilligkeit und mit Opfer von Zeit und Mühe stets mit Rath und That mir bei meinen Untersuchungen zur Seite gestanden. Ich sage ihm, meinem hochgeschätzten Freunde, auch an dieser Stelle meinen wärmsten, innigsten Dank!

Schliesslich will ich diese sich mir darbietende Gelegenheit nicht unbenutzt lassen, um meinen Lehrern, den Professoren der Medicinischen Facultät, für die mir während meiner Studien zu Theil gewordene wissenschaftliche Unterstützung meinen Dank auszusprechen. Insbesondere sei es mir gestattet, den Herren Professoren Adelman und G. von Oettingen für die anregende Förderung meiner Ausbildung auf hiesiger Hochschule den Ausdruck meines aufrichtigen Dankes darzubringen.



**D**as von mir zur Darstellung des Sepsin verwendete Material bestand aus faulender Hefe. Eines nicht vollkommen geglückten Versuches, diesen wirksamen Stoff auch aus faulem Blute darzustellen, soll später Erwähnung geschehen.

Versuche — obgleich es hier an Versuchen verschiedenster Art sonst keinen Mangel giebt — über den Zusammenhang der specifischen Wirksamkeit faulender Hefe mit der Zeit der Fäulniss existiren bis jetzt nicht, erscheinen im Ganzen auch von untergeordneter Bedeutung. Ich will jedoch nicht unterlassen, auf einige Momente aufmerksam zu machen, namentlich weil mir die Unkenntniss dieser Umstände einen Zeitverlust von mehreren Monaten gekostet hat, was nicht geschehen wäre, wenn ich mich über diese Verhältnisse aus früheren Erfahrungen hätte instruiren können.

Bis zum deutlichen Eintritt der specifischen Wirksamkeit faulender Hefe ist eine Fäulnissdauer von mehreren (wenigstens fünf bis sechs) Wochen bei einer Temperatur von 20 — 40° C. nöthig. Man darf also nicht zu frühzeitig bei fruchtlosen Versuchen nach Gründen einer mangelnden Sepsinbildung suchen. Anfänglich nimmt die Hefe an Wirksamkeit wachsend zu, um dann wiederum ab-

zunehmen und schliesslich ihren specifischen Einfluss auf den thierischen Körper ganz zu verlieren. Ich muss nach meinen Erfahrungen also empfehlen, vor der Verwendung der Flüssigkeiten dieselben häufiger in gewissen, nicht zu langen Zwischenräumen an Thieren auf ihre Eigenschaften zu prüfen, um nicht durch erfolglose Darstellungsversuche des reinen Giftes unnütz Zeit zu verlieren. — Eine Quantität Hefe, die im Mai v. J. der Fäulniss ausgesetzt war und sich bis zum September in einem mässig temperirten Keller befunden hatte, erwies sich gegen Mitte dieses Monats als vollkommen wirksam; desgleichen tödteten noch gegen Ende desselben Monats 20 Cub.-Cm. des Filtrats einen Hund von mittlerer Grösse in wenigen Stunden, wobei die Section die charakteristischen Zeichen der putriden Vergiftung darbot. Gegen Ende des October erwies sich dieselbe Hefe jedoch als vollkommen unwirksam: weder das Diffusat von 48 Stunden, noch das durch Bleiessig gereinigte, noch das einfache Filtrat riefen auch die geringsten toxischen Erscheinungen hervor. Diese Thatsache, die uns übrigens nicht befremden darf, da das Sepsin jedenfalls als ein intermediäres Product der Hefe-fäulniss anzusehen ist, werde ich als Beweis einer spontanen Umsetzung des Sepsin, die durch künstlich herbeigeführte Verhältnisse noch begünstigt und beschleunigt werden kann, in einem späteren Theile dieser Arbeit heranziehen und genauer erörtern. Zunächst sei hierdurch nur der Rath gerechtfertigt, sich durch zeitweilig wiederholte neue Hefeansätze stets brauchbares Untersuchungsmaterial zu sichern, widrigenfalls es sich ja um Unterbrechungen von mehreren Wochen handeln könnte, — eine Erfahrung, die ich leider habe machen müssen. — Eine

andere, in der Mitte des November v. J. der Fäulniss ausgesetzte Hefemenge zeigte erst am Anfange des Februar d. J., also erst nach Verlauf von zehn Wochen, geringe Spuren septischer Eigenschaften, obgleich sie, namentlich in den letzten acht Wochen stets in einer Temperatur von 20—40° C. sich befunden hatte. Eine dritte Hefequantität ist nach einer Fäulnissdauer von fünf Wochen noch jetzt gänzlich unwirksam, obgleich auch sie sich stets unter Verhältnissen befand, die für den Fäulnissprocess höchst günstig sind. Der oft penetrante Geruch, den gefaulte Hefe darbietet, steht nach Erfahrungen von Dr. Schmitz mit ihren septischen Eigenthümlichkeiten in gar keiner Beziehung, kann auch nicht als Massstab hierfür angesehen werden; ebenso wenig Anhaltspunkte bietet ihre Farbe.

Die Versuche, die Hefe durch Filtrirpapier zu filtriren zu lassen, um so eine Quantität relativ reinen Materials zu gewinnen, mussten aufgegeben werden; weil die Filtration so ungemein langsam vor sich geht, dass durch diese Reinigungsmethode sich stets nur sehr geringe Mengen des Filtrats erzielen liessen; während doch stets die Bearbeitung grösserer Mengen zu empfehlen ist, weil auch bei der vorsichtigsten Behandlung während der mit ihr vorzunehmenden Manipulationen immerhin nicht ganz unbedeutende Mengen der wirksamen Substanz theils in eine unwirksame Modification umgewandelt, theils von den fortzuschaffenden Verunreinigungen, deren noch eine grosse Menge auch in der filtrirten Flüssigkeit sich vorfindet, mitgerissen werden. Wir konnten jedoch diesen Gewinnungsmodus um so leichter missen, als wir unser Untersuchungsmaterial auch auf anderem Wege vielleicht nicht weniger rein von Verunreinigungen erhalten können.

1. Zunächst sei hier eine Reinigungsmethode erwähnt, die schon von Raison angewendet wurde, nämlich die Behandlung mit basisch-essigsäurem Bleioxyd (cf. Bergmann l. c. pag. 40). Auf diese Weise lässt sich eine vollkommen klare Flüssigkeit erhalten, die auch nach den von mir vorgenommenen Prüfungen das Sepsin, wenn auch nicht in der ursprünglichen Menge, so doch immerhin in relativ reichem Masse enthält. Der Verlust an wirksamer Substanz wird durch die erlangte Reinheit der Lösung mehr als ersetzt. Die Reinigung der Hefe mittelst des Bleiessigs habe ich auch durch wiederholtes Versetzen mit demselben und jedesmal nachfolgender Filtration vorgenommen und glaube hierdurch noch reineres Untersuchungsmaterial erzielt zu haben. Durch genügenden Zusatz von kohlen-säurem Natron lässt sich ein etwaiger Ueberschuss an Blei unschwer entfernen; ersteres muss ja ohnehin beim ferneren Verfahren hinzugefügt werden, um die saure Flüssigkeit zu neutralisiren, resp. alkalisch zu machen.

2. Ein anderes Verfahren, das sich aus der von Dr. Schmiedeberg über die Eigenschaften des Sepsin gemachten Erfahrungen ergibt, ist die Behandlung mit Alcohol. Dr. Schmiedeberg hatte sich nämlich überzeugt — und hierauf beruht ja zum Theil seine Darstellungsmethode —, dass das Sepsin im Alcohol löslich ist (das schwefelsaure Salz dagegen ist unlöslich im Alcohol). Von ersterer Eigenschaft des Sepsin ausgehend, die bereits früher experimentell (cf. Bergmann l. c. pag. 52 ff.) festgestellt war, wurde eine grössere Menge Hefe bis zum einmaligen Aufwallen aufgeköcht, um die eiweissartigen Substanzen auf diese Weise zu coaguliren und beseitigen zu können. Ein energisches Kochen der Flüssigkeit wurde

vermieden, weil durch eine höhere Temperatur erfahrungsgemäss das Sepsin umgesetzt wird, die Flüssigkeit an ihrer specifischen Wirkungsfähigkeit Einbusse erleidet. Um uns nun zu überzeugen, dass wir in der That, trotz des Aufkochens, noch Sepsin zur Genüge in unserer Hefe besaßen, wurde ein Filtrat derselben einem Hunde in eine Vene infundirt, und der Tod trat nach einer Injection von 15—20 Cub.-Cm. nach wenigen Stunden ein. Diese Hefe wurde nun colirt und über dem Wasserbade, auf die Gefahr hin, auch auf diese Weise eines Theiles des wirksamen Sepsin verlustig zu werden, zur dicken Extract-Consistenz eingedampft, eine Procedur, die bei der von uns in Arbeit genommenen Hefequantität wol eine Woche Zeit in Anspruch nahm.

Das gewonnene Extract wurde nun mit einer entsprechend reichlichen Menge ca. 90procentigen Alkohols behandelt. Hierauf wurde der Alcohol, der jetzt das Sepsin, daneben aber auch viele Verunreinigungen in Lösung enthielt, von dem Bodensatze abgehoben. Aus diesem Alcohol wurde das Sepsin durch Schwefelsäure gefällt. Es bildete sich ein beträchtlicher Niederschlag, welcher jedoch noch viele Verunreinigungen enthielt. Dieser Niederschlag wurde nun mit Wasser versetzt (das Sepsin kam dadurch in Lösung), und mit Aetzkalk behandelt, wobei wiederum ein bedeutender Theil der Beimengungen entfernt werden konnte. Die Lösung, welche das Sepsin enthielt, wurde von dem Kalk durch Filtration getrennt und der Ueberschuss des letzteren durch Zusatz von doppelkohlen-säurem Natron entfernt.

3. Es wurde Hefe durch Pergamentpapier der Diffusion mit Wasser ausgesetzt. Das dadurch erhaltene, bereits vielfach näher beschriebene Diffusat wurde nun

entweder direct in Verarbeitung genommen, oder es wurde an ihm hierzu die vorhin beschriebene Vorbereitung durch Bleiessig noch vorgenommen. Eine Behandlung des Diffusats mit Alkohol in gleicher Weise wie oben schien sich nicht besonders zu empfehlen.

Gelegentlich will ich noch einer Erfahrung Erwähnung thun, die ich bei der Behandlung des Diffusats zu machen Gelegenheit hatte. Ich liess nämlich ein Diffusat, das sich bei einer Infusion am Thier als vollkommen wirkungslos erwiesen hatte, 5—6 Wochen in der gewöhnlichen Zimmer-temperatur stehen. Dasselbe trübte sich Anfangs durch Flocken, die sich bildeten, und wurde später stark getrübt und zugleich dunkler bräunlich gefärbt; der Geruch war penetrant stinkend. Dieses Diffusat filtrirte ich nach Verlauf der bezeichneten Zeit, injicirte es einem mittelgrossen Hunde in eine Vene, und es trat bei einer Injection von 50 Cub.-Cm. nach drei Stunden der Tod ein. Der Sectionsbefund war der der Sepsinvergiftung. Durch Versetzen mit Bleiessig wurde eine weitere Reinigung vorgenommen. — Liesse sich auf diese Weise, — etwa noch durch wiederholtes Filtriren und abermaliges Stehenlassen des Diffusats, — nicht vielleicht die reinste sepsinhaltige Flüssigkeit herstellen?

Nachdem wir uns somit durch die eine oder die andere der angegebenen Methoden ein möglichst reines Untersuchungsmaterial beschafft, konnten wir an die Darstellung des Giftes selbst gehen. Letztere war im Allgemeinen die gleiche, mochte nun die ursprüngliche Flüssigkeit auf dem einen oder anderen Wege vorbereitet sein. Freilich traten hier und da Modificationen ein; diese waren

aber im Ganzen nicht wesentlich und sollen gelegentlich erwähnt werden.

Wenn ich im Allgemeinen der in der vorläufigen Mittheilung (im Central-Blatt etc. 1868 Nr. 42.) angegebenen Darstellungsmethode folgte, so geschah dies nicht in der Ueberzeugung, dass diese Methode etwa die beste, ja auch nur eine sehr gute sei. Es sind die Schwierigkeiten, die mit diesem Verfahren verbunden sind, zu sehr in die Augen springend, um nicht schon nach den bisherigen spärlichen Erfahrungen über die Eigenschaften des Sepsin, voraussagen zu können, dass diese Methode sehr balde geeigneteren den Platz wird räumen müssen, — Methoden, die weniger die Gefahr einer Zersetzung des Sepsin mit sich führen und bequemer und weniger zeitraubend sind als die vorliegende. Es wäre meines Erachtens jedoch müssig, ohne feste Anhaltspunkte durch blosses Experimentiren einen bequemeren Weg heraustasten zu wollen. Ich hielt mich daher an das erprobte von Dr. Schmiedeberg empfohlene Verfahren, nämlich das Fällen des Giftes durch Sublimat. Der naturgemässe Gang scheint der zu sein, dass wenn man auf diese Weise das Sepsin gewonnen und dessen chemische Eigenschaften wird kennen gelernt haben, dass dann auch der beste Darstellungsmodus gleichsam von selbst zu Tage treten wird.

Alle jene vorbereiteten Flüssigkeiten, wie es die mit ihnen vorgenommenen Manipulationen mit sich bringen, reagiren alkalisch. Diese werden nun, mit Ausnahme des Diffusats, mit Sublimat ausgefällt.

Das Diffusat aber wird fractionirt gefällt. Zunächst wird es mit Salzsäure bis zur deutlichen sauren Reaction versetzt. Hierzu wird nun Sublimatlösung hinzugesetzt.

Dadurch entsteht ein deutlicher, mehr weniger weisser Niederschlag, der sich zum grössten Theil wiederum löst. Nur ein geringer Theil desselben bleibt ungelöst und bildet, wenn man ihn sich setzen lässt, auf dem Boden des Gefässes einen schmutzig-grauen Bodensatz; auch die übrige Flüssigkeit verliert, selbst bei längerem Stehenlassen, ihre Trübung nicht ganz. — Jener beschriebene Niederschlag besteht wahrscheinlich aus einer Verbindung des Sublimats mit eiweissartigen Substanzen, die sich in sauren Lösungen bildet, während eine Verbindung des Sepsin mit Sublimat, auch wenn sie momentan zu Stande kam, sich wiederum in der sauren Flüssigkeit löst. So bietet uns also auch das Sublimat auf diesem Wege ein Mittel, um uns der Verunreinigungen zu entledigen.

Was die Quantität des hinzugefügten Sublimats betrifft, so geschieht der Zusatz so lange, als sich noch ein deutlicher Niederschlag bildet. Wie man sich im späteren Verlaufe leicht überzeugt, hat man auf diese Weise im Uebermass Sublimatlösung verbraucht; doch kommt uns letzteres im weiteren Verlaufe wiederum zu gute, da das Sublimat ja in der Lösung bleibt. — Die so mit dem Sublimat versetzte Flüssigkeit wird nun filtrirt; die Filtration geht verhältnissmässig rasch vor sich.

Dieses Filtrat wird nun durch Zusatz von kohlen-saurem Natron neutralisirt, da die Fällung des Sepsin ja erst in neutralen und alkalischen, vielleicht auch in nur sehr schwach sauren Flüssigkeiten vor sich geht. Während des Zusatzes von kohlen-saurem Natron, der bis zu dem bezeichneten Grade geschieht, zeigt sich sofort eine bedeutende weisse Trübung resp. Niederschlag, indem jenes im Ueberschuss vorhandene Sublimat nun seine Wirkung ent-

fallen, d. h. mit dem Sepsin eine unlösliche Verbindung eingehen kann. — Es hat nun ein fernerer Zusatz von Sublimat zu erfolgen, und zwar so lange, als sich noch ein deutlicher Niederschlag bildet. Letzterer zeigt eine höchst lockere Beschaffenheit und erscheint dadurch ungemäss massig. Bald ballt er sich jedoch zu Flocken, die sich verhältnissmässig rasch zu Boden setzen, während die über ihm befindliche Flüssigkeit fast ganz klar erscheint.

Diese wird nun abgehoben und der Bodensatz auf ein Filtrum gebracht. Durch den weiteren Abfluss noch vorhandener Flüssigkeit nimmt der ursprünglich voluminöse Niederschlag ein verhältnissmässig nur sehr kleines Volumen ein. Ausser der unlöslichen Verbindung des Sepsin mit dem Sublimat findet sich nun in dem Filtrerrückstande eine beträchtliche Menge löslicher, namentlich Natronsalze, da wir ja bei den vorausgegangenen Vorbereitungs- und eigentlichen Darstellungsproceduren wiederholt kohlen-saures Natron hinzugesetzt haben. Es muss daher ein sehr sorgfältiges und lange fortgesetztes Auswaschen vorgenommen werden. Einen Massstab dafür, wie lange dieses zu geschehen habe, vermag ich nicht anzugeben, will jedoch nur in negativer Weise bemerken, dass das Aufhören einer alkalischen und das Auftreten einer neutralen Reaction des Waschwassers nicht als Anhaltspunkt dafür dienen kann, dass nun das Auswaschen cessiren könne. Ich habe, um einer erfolgreichen Entfernung jener Salze sicher zu sein, wiederholt den Filtrerrückstand in einem Gefäss mit destillirtem Wasser von Neuem umgerührt, und diesen wiederum auf ein neues Filter gebracht, um neuerdings das Auswaschen fortzusetzen. Unterbleibt während dieses Actes

durch zu frühzeitiges Aufgeben des Auswaschens die Entfernung aller jener Salze, so bereiten sie im späteren Verlaufe sehr bedeutende, ja unüberwindliche Schwierigkeiten, da ein späteres Entfernen derselben nicht mehr gut möglich ist. Aus diesem Grunde betone ich dies ganz besonders, namentlich aber auch, weil Fischer bei seinen einschlägigen Arbeiten (cf. Central-Blatt für med. Wissenschaften 1868 Nr. 42), auf die ich im Uebrigen später zurückkommen werde, dieses zu sehr aus den Augen gelassen zu haben scheint, obgleich er versichert, „sorgfältig“ ausgewaschen zu haben. Wenn er statt der erwünschten Sepsin-Krystalle nur Krystalle aus schwefelsaurem Natron erhielt, so ist es nur diesem Umstande zuzuschreiben; — auf den negativen Erfolg der Sepsin-Darstellung, der sich vielleicht rechtfertigen lässt, werde ich später recurriren.

Der Filtrerrückstand wird nun in ein entsprechendes Glas gebracht, mit möglichst wenig Wasser verdünnt und Schwefelwasserstoff durchgeleitet.

Hierauf brachte ich die Flüssigkeit aus dem Glase in eine offene Schale und liess sie einige Zeit bei der mittleren Zimmertemperatur stehen, wobei ich sie häufig umrührte, um einen Ueberschuss an Schwefelwasserstoff entweichen zu lassen. Um dieses jedoch noch zu beschleunigen, brachte ich die Flüssigkeit aufs Wasserbad und liess sie hier einige Zeit bei mässiger Wärme stehen.

Das nun vom Sublimat befreite und wiederum in Lösung befindliche Sepsin wird hiernach von dem Schwefelquecksilber abfiltrirt, wobei häufig die ersten Tropfen trübe durchgehen. Der Filtrerrückstand wird mit destillirtem Wasser ausgewaschen; doch ist dieses Auswaschen nicht zu lange fortzusetzen, weil dadurch unsere Lösung zu

sehr verdünnt würde. Den geringen Gewinn an Sepsin würden wir durch Verluste an Zeit reichlich zu bezahlen haben.

Unsere Lösung zeigt nun, wegen der durch Zersetzung des Sublimat-Niederschlags frei gewordenen Salzsäure, eine stark saure Reaction. Um das Sepsin jedoch, wie es das spätere Verfahren erfordert, in Alcohol lösen zu können, muss es frei sein, da das Salz desselben, wenigstens das schwefelsaure Salz, — wie oben bereits erwähnt, — in Alcohol unlöslich ist, und zunächst handelte es sich hier ja um die Darstellung des schwefelsauren Sepsin. Die Entfernung der Salzsäure geschieht am vortheilhaftesten durch kohlen-saures Silber, wol auch durch Bleioxyd.

Die Flüssigkeit wird nun wiederum durch Filtration von dem Chlorsilber-, resp. Chlorbleiniederschlag getrennt, und durch abermaliges Einleiten von Schwefelwasserstoff wird ein etwaiger Ueberschuss an Silber oder Blei aus der Flüssigkeit entfernt; abermals Filtration, wonach man eine fast ganz helle, klare Flüssigkeit erhält.

Letztere zeigt jetzt eine alkalische Reaction, da ja die Base frei geworden. Wenn jedoch Zusatz von kohlen-saurem Silber erfolgt war, so scheint es, dass wenigstens ein Theil des Sepsin mit der frei gewordenen Kohlensäure zu kohlen-saurem Sepsin sich verbindet, und zwar wird es dadurch wahrscheinlich, weil, wenn man nun Schwefelsäure hinzufügt (siehe unten), ein Aufbrausen erfolgt.

Die vom Schwefelsilber, resp. Schwefelblei, getrennte Flüssigkeit wurde nun, — abweichend von dem von Dr. Bergmann und Dr. Schmiedeberg (cf. Vorläufige Mittheilung im Centralblatt etc.) angegebenen Verfahren, — über dem Wasserbade bei mässiger Wärme abgedampft. Da wir es im vorliegenden Falle nämlich mit einer so

grossen Quantität Flüssigkeit zu thun hatten, so hätte ein Verdunsten im Vacuum über Schwefelsäure beträchtlich viel Zeit erfordert; es war also von grossem Interesse, diesen Process abzukürzen. Wir glaubten uns hierzu um so mehr berechtigt, als Dr. Schmiedeberg schon früher die Erfahrung gemacht zu haben glaubte, dass die Salze der Base gegen höhere Temperaturgrade resistenter seien, als die vollkommen freie Base. Wenn man nämlich jene nach Zusatz von kohlen saurem Silber erhaltene, alkalisch reagirende, vollkommen klare Flüssigkeit bei mässiger Temperatur eindampft, so sieht man dieselbe sehr bald sich gelblich färben, bis schliesslich der Rückstand eine intensiv gelbe Farbe erhält. Hat man aber die Flüssigkeit vor dem Eindampfen durch Schwefelsäure vollkommen neutralisirt, so wird dadurch die Gelbfärbung, wenn auch nicht ganz verhütet, so doch wesentlich hintangehalten. Wir glaubten nun annehmen zu dürfen, dass jene Gelbfärbung mit einer Umsetzung des Sepsin in directem Zusammenhang stehe, und da wir durch Schwefelsäurezusatz erstere aufzuhalten im Stande sind, glaubten wir hiermit auch letztere zu verhüten. Es wurde daher vor Beginn des Abdampfens die Flüssigkeit genau durch Schwefelsäure neutralisirt. Trat während des Eindampfens wiederum eine alkalische Reaction ein, — und dieses geschah sehr bald und sehr oft in sehr bedeutendem Grade, — so wurde von Neuem Schwefelsäure in der nöthigen Quantität hinzugefügt. Dieses Alkalisichwerden der Flüssigkeit muss ich besonders betonen: es ist ein Beweis, dass hier eine starke Zersetzung vor sich geht. Ich werde auf diesen Umstand später noch wiederholt hinzuweisen haben.

War unsere Flüssigkeit nun auf ein geringes Volumen

eingedampft, so wurde die Schwefelsäure durch Zusatz von Barythydrat entfernt. Dadurch wurden zugleich nicht geringe Mengen Ammoniak zum Entweichen gebracht, was man durch den intensiven Geruch erkennen konnte. Diese Flüssigkeit wurde nun so lange im Vacuum gehalten, bis kein Ammoniak mehr entwich, und dann durch Kohlensäure vom überschüssigen Baryt befreit. Die Flüssigkeit wurde nun unter der Luftpumpe oder in gelinder Wärme vollends eingedampft.

Der schliesslich von uns auf diese Weise erzielte Rückstand bestand aus einer klebrigen, syrupartigen Masse; ihre Farbe war hellgelb.

Dieser Rückstand wurde nun mit Alcohol versetzt, um das Sepsin in Lösung zu erhalten; nur eine geringe Quantität löste sich nicht im Alcohol, fiel also weg.

Durch Zusatz von schwefelsäurehaltigem Alcohol entstand in dieser Lösung ein gelblicher syrupartiger Niederschlag, in dem man jedoch unter Loupenvergrösserung einige Krystalle erkennen konnte. In dieser Beziehung wich also unser Product von dem früher von Dr. Schmiedeberg erzielten (cf. Bergmann und Schmiedeberg „Vorläufige Mittheilung“) in einer nicht unbeträchtlichen und für uns nicht angenehmen Weise ab. Während nämlich dort schon beim ersten Fällen durch den schwefelsäurehaltigen Alcohol der ganze Niederschlag aus mikroskopischen Krystallen bestand, die bei der zweiten Fällung makroskopisch wurden und frei von allen Beimengungen und Verunreinigungen, konnten wir hier nur mit bewaffnetem Auge die gewünschten Krystalle in spärlichster Gruppierung entdecken, erhielten vielmehr fast ausschliesslich jene amorphe Masse. — Es wurde so

lange Schwefelsäure hinzugesetzt, als noch jener Niederschlag entstand, der sich nach einiger Zeit zu Boden setzte, während der darüber stehende Alcohol vollkommen klar wurde und durch Abgiessen von dem Niederschlage getrennt werden konnte.

Stand diese Masse nun, die den Bodensatz bildete, einige Zeit an der Luft, oder wurde sie ins Vacuum gebracht, so bildeten sich in derselben zahlreiche nadelförmige Krystalle. Dem Verdunsten unter der Luftpumpe musste hier der Vorzug gegeben werden, weil die Mutterlauge, aus der jene Krystalle sich bildeten, hygroskopisch war, und somit auch die im Wasser leicht löslichen Krystalle keinen rechten Bestand haben konnten. Unter der Luftpumpe sah man schliesslich fast die ganze Masse zu Krystallen erstarren; das Ganze behielt jedoch jene bezeichnete Gelbfärbung, die von der Lauge herrührte.

Um nun beides, Krystalle und Mutterlauge, von einander zu trennen, breiteten wir die ganze Masse auf mehrfach zusammengelegtes Fliesspapier aus und überdeckten das Ganze mit einem Trichter.

Durch diese Reinigungsmethode erzielten wir ein überraschend günstiges Resultat. Während wir nämlich die uns schon früher bekannte sehr leichte Löslichkeit der Sepsin-Krystalle fürchteten, also ein Zerfliessen derselben von der Luft hätten befürchten müssen, sahen wir sie in einer unerwarteten Weise Bestand leisten: in kurzer Zeit sahen wir das Fliesspapier in allen seinen Schichten von der Lauge durchtränkt, während die Krystalle in gleicher Weise augenscheinlich heller wurden und nach Verlauf von ein Paar Tagen schneeweiss, — sie waren in dieser Zeit an der Luft verwittert, — auf ihrer dunklen Unterlage ruhten.

Die von uns erzielte Ausbeute betrug ca. 4 Grmm. Vergleichen wir dieses mit der von uns in Arbeit genommenen Hefemenge, und nehmen wir hierbei die ursprüngliche Wirksamkeit der letzteren als Anhaltspunkt, so mussten wir an unsere Krystalle die Erwartung knüpfen, dass dieselben ihre giftige Wirkung energisch entfalten, dass sehr geringe Mengen derselben die septischen Erscheinungen hervorzurufen im Stande sein würden. Wir mussten uns jedoch bald vom Gegentheil dessen überzeugen, wie nachfolgende, mit dieser Substanz angestellte Experimente, die ich kurz mittheilen will, darthun.

Die zu diesen Versuchen angefertigte Lösung jener Krystalle bot, nachdem sie noch ein Mal filtrirt war, eine ganz wasserhelle, farblose Flüssigkeit dar. Das Verhältniss der Lösung war der Art, dass 1 Ccm. der Lösung 0,010 Gr. der Krystall-Substanz enthielt.

#### Experiment I.

Versuchsthier ein etwa ein halbes Jahr altes Füllen. Das Thier hatte in den letzten Tagen eine Körpertemperatur von  $38,5^{\circ}$  C. bis  $38,8^{\circ}$  C., die bei diesen Thieren als Normaltemperatur angesehen werden kann. Auch im Uebrigen bot das Thier, nach dem Urtheil erfahrener Thierärzte nichts Krankhaftes dar. Die vor der Injection vorgenommene Temperaturmessung ergab im Mastdarm  $38,8^{\circ}$  C. Um 3 Uhr 45 Min. Nachmittags Injection von 1 Ccm. der Lösung (= 0,010 Grammes Krystallsubstanz) in eine Vene.

Das Thier ist nach der Infusion unruhig, die Respiration wird schnarchend, dyspnoisch, Kollern im Darm zu hören; Kothentleerung, feste Scybala. Die Pupillen erweitert, reagieren schwach auf Lichtreiz. Man lässt das Thier, seiner

Fesseln entledigt, auf dem Boden liegen. Nach einer Viertelstunde steht es ohne Unterstützung auf. Würgebewegungen (oder Husten?)

4 U. 5 M. T. 38,9 ° C. die Respiration noch schnarchend.

5 U. 30 M. T. 38,8 ° C. Das Thier entleert feste Kothmassen, kein Drängen bemerkbar. Die Pupille normal, reagirt auf Lichtreiz. Kollern im Darm noch vorhanden.

Das Aussehen munter. Das Bewusstsein nicht gestört.

6 U. 30 M. T. 38,7 ° C. im Mastdarm, in der Vagina 38,8 ° C. Kollern.

7 U. 35 M. T. 38,7 ° C. munter, feste Kothentleerungen.

Die am folgenden Tage in kürzeren Intervallen (von 1 bis 2 Stunden) wiederholten Temperaturmessungen zeigten ebenfalls keine febrilen Steigerungen, die Temperatur schwankte, entsprechend den Tageszeiten, zwischen 38,4 und 39,1 ° C., blieb also in ihren normalen Grenzen. Auch fehlten sonstige Krankheitssymptome: das Thier bot ein ganz munteres Aussehen dar, wieherte, frass sein Futter mit sichtbarem Appetit; die Kothentleerungen normal, Kollern im Darm sehr gering, nicht merklich bedeutender als vor der Injection.

Dasselbe Wohlbefinden auch am dritten Tage.

Am vierten Tage trat eine Temperatursteigerung bis 40,3 ° C. ein. Diese war jedoch auf eine geringe, in Folge der Venenverletzung eingetretene Phlebitis zu beziehen und verlor sich am darauf folgenden Tage nach Abnahme des Verbandes vollkommen; die Temp. sank bis auf 37,9 ° C. Im Uebrigen blieb das Wohlbefinden ein vollkommen ungestörtes.

### Experiment II.

Versuchsthier ein ziemlich grosses Füllen, etwa ein halbes Jahr alt, vollkommen gesund; die Temperatur

schwankte in den letzten Tagen zwischen 38,6 ° und 39,2 ° C., vor der Injection T. 39,2 ° C.

Um 5 Uhr Nachmitt. wurden 5 Ccm. obiger Lösung (entsprechend 0,050 Grmm. Substanz) in die Vene infundirt. Das sofort nach der Injection aufgenommene Protocol lautet folgendermassen:

Gleich nach der Injection stürmische Unruhe, erschweretes Athmen, Kollern im Abdomen, die Pupillen beträchtlich erweitert; das Thier kann nur mit Mühe aufstehen; wiederholte, recht massige, doch feste Kothentleerungen. Nach ungefähr 5 Minuten legt sich das Thier wiederum hin, respirirt dyspnoisch, schnarchend. 20 Minuten nach der Injection Temp. 39,2 ° C. Das Thier steht auf, bleibt auf den Beinen stehen; das Bewusstsein offenbar intact.

5 U. 30 M. T. 38,8 ° C. Das Thier liegt, steht aber ohne Unterstützung auf und bleibt stehen; das Aussehen erscheint viel munterer; die Pupille normal, reagirt auf Lichtreiz.

6 U. 30 M. T. 38,5 ° C. im Mastdarm, in der Vagina 38,4 ° C. Das Thier liegt wiederum, steht auf; Respiration noch etwas schnarchend, Entleerung fester Kothmassen; nicht bedeutendes Kollern im Darm. Nachher legt sich das Thier wiederum hin.

7 U. 35 M. T. 38,2 ° C. im Mastdarm, desgleichen in der Vagina. Aussehen munterer, frisst vorgelegtes Futter scheinbar mit Appetit.

Am folgenden Tage ergaben zahlreiche Temperaturmessungen eine Temp. von 37,2 ° bis 39,0 ° C. Das Thier munter, frisst, entleert feste Kothmassen, Kollern im Abdomen unbedeutend. Das Thier steht den grössten Theil des Tages auf den Beinen, legt sich nur inzwischens hin. Die Respiration nicht beschleunigt.

An den folgenden Tagen Temperatur zwischen  $37,5^{\circ}$  C. und  $39,0^{\circ}$  C., nichts Krankhaftes nachzuweisen.

### Experiment III.

Versuchsthier ein grosser Hund, gesund.

4 U. 15 M. Nachm. Injection von 7 CCm. der angefertigten Lösung in eine Vene. Während der Injection stellte sich bedeutende Unruhe des Thieres ein; nach dem Losbinden ist es jedoch ganz munter. Die Pupille etwas erweitert (?), reagirt auf Lichtreiz. Kollern im Darm unbedeutend, kein Erbrechen.

5 U. 10 M. T.  $38,8$ . Respiration nicht alterirt, Pupille reagirt; Kollern vorhanden, doch gering.

6 U. 45 M. T.  $39,2$ . Befinden dasselbe.

Am folgenden Tage ist die Temperatur zwischen  $38,2^{\circ}$  und  $38,8^{\circ}$  C.; das Thier frisst mit Appetit, erscheint jedoch etwas niedergeschlagen. Um 5 Uhr Nachmittags erfolgt ein normaler, fester Stuhl.

Am dritten und den darauf folgenden Tagen ist das Thier vollkommen munter und gesund; Kothentleerungen normal, Appetit gut.

Wegen dieser negativen Resultate wurde beschlossen, bei dem nächsten Versuche grössere Dosen der Lösung dem Thiere beizubringen.

### Experiment IV.

Versuchsthier ein grosser Hund, gesund.

Es wurden demselben 26 CCm. der Lösung (= 0,26 Grmm. Substanz) in eine Vene injicirt. (Es sei jedoch erwähnt, dass die Lösung sich, obgleich erst vor drei Tagen angefertigt, bereits getrübt hatte, so dass sie nicht mehr ganz durchsichtig war.) Die Infusion wurde in 6

Dosen unternommen. Nach jeder Gabe traten Brechbewegungen und Unruhe ein, ohne dass es jedoch zum wirklichen Erbrechen kam; desgleichen Kollern im Abdomen. Nach dem Losbinden macht das Thier den Eindruck eines ganz gesunden. Die Injection geschah um 1 Uhr Nachmittags.

1 U. 30 M. T.  $39,6^{\circ}$ . Das Thier hat sich von seinem Bande losgerissen, spaziert umher; will die Temperaturmessung, die auch hier im Mastdarm vorgenommen wird, nicht gestatten,

2 U. 45 M. T.  $39,9^{\circ}$  C. Der Hund spaziert im Zimmer umher, während der Temperaturmessung unruhig.

4 U. T.  $40,0^{\circ}$ . Befinden dasselbe.

5 U. T.  $39,9^{\circ}$ . Die Respiration 36 in der Min., schnarchend. Das Thier etwas niedergeschlagen, während der Temperaturmessung nicht mehr die frühere Unruhe. Das Thier liegt, steht auf, legt sich aber wiederum hin. Kollern im Darm. Von Zeit zu Zeit eintretende Streckbewegungen der Extremitäten.

6 U. 15 M. T.  $39,2$ . } Das Thier schläft, etwas niedergeschlagen.  
9 U. T.  $38,6$ . }

Am folgenden Tage Temp.  $38,4^{\circ}$  bis  $38,6^{\circ}$  C. Das Thier hat feste, normale Fäces entleert, ist munter, frisst augenscheinlich mit Appetit. Auch in der Folgezeit blieb das Thier vollkommen gesund.

Da trotz der im letzten Experiment angewandten relativ grossen Dosis die Krankheitserscheinungen relativ unbedeutend waren, konnte an die Möglichkeit gedacht werden, die Lösung hätte sich, entsprechend der oben berührten Trübung derselben, bereits theilweise zersetzt. Um hierüber Aufklärung zu erhalten, wurde nachfolgendes Experiment mit frisch zubereiteter, jetzt ganz wasserheller und klarer Lösung der Krystalle angestellt.

**Experiment V.**

Versuchsthier ein recht kleiner Hund, gesund. Injection in eine Vene um 2 Uhr Nachmittags. Die Menge der injicirten, in circa 2 Ccm. Wasser gelösten Krystalle betrug nahezu 0,30 Grmm. Während der Infusion nicht sehr heftige Unruhe des Thieres, geringe Würgebewegungen; nach dem Losbinden ist es ganz munter, bietet keine Krankheitserscheinungen dar.

3 U. T. 38,0° C.	} Stühle geformt, fest, nichts Krankhaftes aufzuweisen.
5 U. T. 38,2° C.	
8 U. T. 38,6° C.	

Am folgenden Tage ebenfalls keine Temperatursteigerung, feste Fäces, guter Appetit, munteres Aussehen.

Durch vorstehende Versuche wurden wir zur Genüge überzeugt, dass die von uns dargestellten Krystalle nicht die erwarteten giftigen Eigenschaften besitzen.

Es konnte uns jedoch nicht schwer werden, die Ursache dieser geringen Wirkungsfähigkeit ausfindig zu machen. Wir haben nämlich schon Eingang dieser Arbeit das Sepsin als ein intermediäres Product des Hefefäulnissprocesses bezeichnet. Es geschah dort mit Rücksicht auf den spontanen Uebergang sepsinreicher Hefe in vollkommen sepsinlose, während der doch sonst gleichmässigen Fortdauer des Fäulnissprocesses. Ferner wurde bereits wiederholt auf die schon früher gemachte Erfahrung, dass diese Umsetzung des Sepsin auf künstliche Weise, z. B. durch hö-

here Temperaturgrade, herbeigeführt resp. begünstigt werden kann, hingewiesen.

Diese Thatsachen dürften an sich somit zur Rechtfertigung obiger Ansicht über die Zersetzung des Sepsin und einen damit verbundenen Verlust seiner specifischen Wirksamkeit mehr als genügen. Immerhin konnte jedoch, so lange die sich aus dem Sepsin bildende Substanz, das corpus delicti, nicht nachgewiesen war, auch dieser Umbildungsprocess angezweifelt werden. Dadurch, dass wir jene unwirksamen Krystalle, die ganz aus organischer Masse bestehen, erhielten, sind wir in den Besitz jenes vermutheten Umsetzungsproductes gelangt.

Vergegenwärtigen wir uns nämlich den Gang, den wir bei der Darstellung dieser Substanz eingeschlagen und oben ausführlich beschrieben haben, so bestand dieser ja im Folgenden:

Es wurde eine grössere Menge Hefe (wol 20 Litres) aufgeköcht (cf. pt. 2 pag. 14), darauf zur dicken Extract-Consistenz über dem Wasserbade eingedampft. Letztere Procedur dauerte, wie bereits oben bemerkt, mehrere Tage, während welcher Zeit die ganze Hefemenge in einer relativ hohen Temperatur verblieb. Darauf folgte Behandeln mit Alcohol, Fällen durch Schwefelsäure, Reinigen durch Aetzkalk; dann Fällen durch Sublimat, Durchleitung von Schwefelwasserstoff; darauf Entfernen des überschüssigen Schwefelwasserstoffs über dem Wasserbade, Versetzen mit kohlen saurem Silber, Neutralisiren mit Schwefelsäure, Eindampfen über dem Wasserbade und Versetzen mit Baryhydrat; Behandeln mit Alcohol, Fällen durch Schwefelsäure und Selbstreinigung durch Fliesspapier.

Durch diese bei der Darstellung dieser Substanz ausgeführten durchaus nicht indifferenten Massnahmen (namentlich wol durch das schliessliche Eindampfen der neutralisirten Flüssigkeit über dem Wasserbade) — hatten wir jedoch der Tenacität eines so zersetzlichen organischen Giftes wie das Sepsin zu viel zugemuthet; es hatte sich dasselbe, wie es die angeführten Experimente darthun, zersetzt.

Immerhin waren jene Krystalle nicht als ganz indifferent gegen den Thierkörper zu bezeichnen; denn bei allen jenen Versuchen sind gewisse, wenn auch relativ sehr geringe Gesundheitsstörungen nicht zu verkennen: so die Unruhe während und nach der Injection, die dyspnoische Respiration, das vermehrte Kollern im Bauch, die Erweiterung der Pupille, ja in einigen Fällen sogar Temperatursteigerungen.

Es entstand somit die Frage, ob nicht dennoch neben jener unwirksamen Base auch das Sepsin sich finde. Zur Entscheidung dieser Zweifel, und um jene Substanz zu chemischen Zwecken reiner zu erhalten, wurde daher ein Umkrystallisiren derselben über Schwefelsäure vorgenommen. Wir erzielten hierdurch grosse, wasserhelle Krystalle.

Letztere wurden wiederum zu nachfolgenden Experimenten benutzt.

#### Experiment VI.

Versuchsthier aus Experiment II, gesund bis auf einen nicht bedeutenden Catarrh des Respirationstractus, Temperatur vor der Injection 38,4° C. Es werden demselben 0,36 Grmm. der gereinigten Substanz, in einer entsprechenden Menge Wasser gelöst, in eine Vene injicirt. Die Lösung war wasserhell.

Eine genauere Erforschung des von uns dargestellten Stoffes, der wol als ein weiteres Umwandlungsproduct der eiweissartigen Stoffe der Hefe anzusehen und als solches vielleicht berufen ist, über den Vorgang des Fäulnissprocesses und über die Oxydationsweise organischer Substanzen im Allgemeinen wichtige Aufschlüsse zu geben, fällt dem Chemiker anheim. Fürs Erste liessen sich nach den bisherigen Erfahrungen nur einige Vermuthungen hierüber aussprechen, diese dürften im Ganzen jedoch verfrüht sein. Jedenfalls ist zunächst eine chemische Analyse abzuwarten. Eine solche kann ich in nahe Aussicht stellen, da diese Arbeiten durch Dr. Schmiedeberg fortgesetzt werden, und jene Substanz noch in Genüge vorhanden ist.

In gleicher Weise wäre es also auch übereilt, wenn man schon jetzt diesem Stoffe einen Namen geben wollte. Ein solcher wird sich nach einem genaueren Studium der chemischen Natur schon finden; der Chemiker wird dem Stoffe dann auch Classe und Ordnung anweisen. Auch dem Sepsin ist ja sein Name noch nicht gesichert, da es den jetzigen ja nur interimistisch führt.

Die nächste **Versuchsreihe** ist **mit** (wirksamen) **Sepsin-Krystallen** unternommen. Letztere sind jedoch auf verschiedene Weise dargestellt, und es wird dadurch ein näheres Eingehen auf die Gewinnungsweise bei jedem einzelnen Versuche nöthig.

#### Experiment VIII.

Das zu diesem Experiment verwendete Sepsin ist von Dr. Schmiedeberg durch das in der vielerwähnten vor-

läufigen Mittheilung näher bezeichnete Verfahren (mit einigen nur geringen Modificationen gewonnen. Die Quantität der verbrauchten schneeweissen Krystalle betrug 0,050 Grmm. Diese wurden in Wasser gelöst und lieferten eine wasserhelle Flüssigkeit. Letztere wurde einem mittelgrossen Hunde in eine Vene injicirt.

Einige Secunden nach der Injection wurde das Thier von den heftigsten klonischen Krämpfen befallen; dazwischen trat länger andauernder Opisthotonus ein, während an den Extremitäten die klonischen Zuckungen fort dauerten. Die Pupille war vollkommen dilatirt, die Iris bis auf einen schmalen Rand geschwunden. Ob eine Alteration des Bewusstseins vorhanden war, konnte unter solchen Umständen nicht ermittelt werden. Erbrechen kam nicht zu Stande, desgleichen keine Stuhlentleerungen; Kollern im Darne wurde nicht wahrgenommen. — Diese Erscheinungen dauerten in ungeschwächter Heftigkeit eine Stunde an, wonach das Thier starb. Ein Lufttritt in die Vene wurde, wie bei allen Injectionsversuchen, aufs sorgfältigste verhütet.

Die sogleich nach dem Tode vorgenommene Section ergab ein durchaus negatives Resultat. Von den charakteristischen Symptomen der putriden Vergiftung war nichts nachzuweisen: weder eine Affection der serösen Häute noch des Darmrohres.

Die von uns zu diesem Versuche verbrauchte Dosis des Giftes war, wie es sich aus dem obigen Krankheitsbilde ergibt, offenbar zu gross, um die charakteristischen Symptome der Intoxication zu Stande zu bringen. Erfahrungen über die zu verwendende Gabe standen uns ja nicht zu Gebote; es musste die Grösse der Dosis viel-

Nach der Infusion traten auch hier heftige Unruhe, schnarchende, dyspnoische Respiration, unregelmässige Herzthätigkeit ein. Nach einigen Minuten erholte sich das Thier jedoch vollkommen, stand ohne Unterstützung vom Boden auf, die Respiration wurde regelmässig. Nach der Injection war, — wol durch die Körperbewegungen während und nach derselben, — eine Steigerung der Temperatur um  $0,4^{\circ}$  C. eingetreten; doch schon nach einer Stunde erfolgte ein Abfall, der Art, dass die Körpertemperatur niedriger stand als vor der Injection. Bei fortgesetzter Beobachtung liessen sich auch fernerhin keine Störungen des Wohlbefindens constatiren: Respiration, Appetit, Kothentleerungen, Pupillenweite etc. blieben normal.

#### Experiment VII.

Versuchsthier ein Hund von mittlerer Grösse; vollkommen gesund. Demselben werden 0,25 Grm. der gereinigten Krystalle, in Wasser gelöst, in eine Vene infundirt. Während der Injection bleibt das Thier vollkommen ruhig, desgleichen nach derselben und in der Folgezeit vollkommen gesund.

Aus diesen beiden Experimenten geht es deutlich hervor, dass die von uns erzielte Substanz als vollkommen wirkungslos bezeichnet werden kann. Zwar zeigte das Füllen im Experiment VI unmittelbar nach der Injection eine nicht unbeträchtliche Unruhe; doch diese verging im Laufe einiger Minuten, kommt also bei der grossen Empfindlichkeit des Pferdes gegen giftige Substanzen kaum in Betracht. Wir glauben es übrigens rechtfertigen zu können, wenn wir diese Erscheinungen auf noch immer mit jenen Krystallen, trotz des Umkrystallisi-

rens, in Verbindung gebliebene spurenhafte Mengen unzersetzten, wirksamen Sepsins beziehen; denn durch bloss einmaliges Umkrystallisiren darf man nicht hoffen, zwei in ihren Eigenschaften so nahe verwandte Stoffe, wie unsere Base und das Sepsin von einander zu trennen; vielleicht dürfte dazu nicht einmal wiederholtes Umkrystallisiren genügen.

Dass im Laufe der Darstellung nicht alles Sepsin zersetzt worden ist, dafür können wir ferner einen directen Beweis anführen. Es war nämlich durch einen glücklichen Zufall das von der Mutterlauge durchtränkte Fliesspapier, das zur Reinigung der Krystalle (cf. S. 24) verwandt war, erhalten. Dieses wurde im Wasser sorgfältig ausgelaugt. Hiervon wurden einem Hunde von mittlerer Grösse circa 3 Ccm. in eine Vene infundirt: das Thier bot sofort nach der Infusion die heftigsten Erscheinungen der Vergiftung, nachher sehr ausgesprochene pathognomonische Krankheits-symptome: wiederholtes Erbrechen, häufige blutige Kothentleerungen mit Drängen etc. dar, und erholte sich erst nach Verlauf mehrerer Tage. Ferner wurden aus dieser, leider nur in geringer Menge erhaltenen Lauge wirksame Sepsinkrystalle dargestellt, die zu Experiment XI und XII verwandt wurden.

Hiernach müssen die früheren Erfahrungen über die grosse Löslichkeit der Sepsin-Krystalle aufrecht erhalten werden; offenbar haben sich letztere, bis auf jene sehr geringe Menge, die unserer unwirksamen Substanz sich beigemischt findet, gelöst und sind vom Papier aufgenommen. Die syrupöse Masse, die ja sehr hygroskopisch ist, beschaffte mittelst dieser ihrer Eigenschaft das in minimalen Mengen hierzu nöthige Wasser.

dunkelbraun gefärbt, das Endocardium schwärzlich-braun, das Herzfleisch mürbe. Pleura und Peritoneum dunkel, an einzelnen Stellen mit schwärzlichen Flecken besetzt (durch prämortale Ekchymosen entstanden?), der Darm auf der Aussenfläche roth imbibirt, die Magenschleimhaut gangränös zerfallen, desgleichen in einem noch höheren Grade die Schleimhaut des Darmes, die sich namentlich im unteren Theile des Darmkanals in gangränösen Fetzen abstreifen lässt. Die Milz sehr gross, mürbe und zerfliessend.

Wenn dieser Sectionsbefund nun auch wenig directe Beweise einer Sepsin-Vergiftung beizubringen vermag, so spricht er immerhin in jeder Beziehung für eine solche. Wir wollen nicht etwa dagewesene Ekchymosen an den serösen Häuten und eine Zerstörung der Darmschleimhaut, — deren Anwesenheit wir allerdings nach dem Sectionsbefunde vielleicht wol mit vielem Recht zu erschliessen berechtigt wären, — besonders urgiren. Schon dieses rasche Eintreten und Fortschreiten der Zersetzung bei einer Leiche, die sich während dieser verhältnissmässig kurzen Zeit von 36 Stunden überdies stets auf dem conservirenden Eise befunden hatte, spricht in directer Weise unzweideutig für eine schon während des Lebens vorausgegangene Zersetzung des Blutes, wie sie bei dieser und ähnlichen Vergiftungen einzutreten pflegt, — erinnert uns doch obiger Befund unwillkürlich an den Sectionsbefund an Septämie oder Milzbrand verstorbener menschlicher Leichen.

Im Uebrigen sprechen die schon während des Lebens aufgetretenen Symptome in allen ihren Einzelheiten in einer überraschenden Weise für die Identität des Sepsin mit dem Gifte pu-

trider Flüssigkeiten, — man vergleiche nur obigen Symptomencomplex mit dem von Dr. Bergmann in seiner oft citirten Schrift auf Seite 11 ff. geschilderten.

### Experiment X.

Das zu diesem Experiment in Anwendung gezogene Sepsin wurde aus einer alkoholischen Lösung der freien Base erhalten, — welche fast in ganz gleicher Weise dargestellt war, wie in der „vorläufigen Mittheilung“ von Dr. Bergmann und Dr. Schmiedeberg im Centralblatt angegeben, — doch mit dem Unterschiede, dass das Eindampfen der die freie Base enthaltenden Flüssigkeit ebenfalls nicht im Vacuum, sondern in der Wärme an der Luft vorgenommen wurde.

Zu dieser Lösung wurde nun in geringer Menge schwefelsäurehaltiger Alcohol hinzugefügt. Dadurch entstand eine weisse milchige Trübung. Diese setzte sich allmählich zu Boden und bildete hier eine syrupartige Masse, während der Alcohol wiederum ganz klar darüber stand und abgossen werden konnte. Der Rückstand wurde geprüft und erwies sich als unwirksam. Es wurde hiernach durch neuen Zusatz von etwas Schwefelsäure zu dem vorhin abgossenen Alcohol ein gleicher Niederschlag erzielt, der jedoch bereits einige Krystalle einschloss, — auch dieser war unwirksam. Ein dritter auf dieselbe Weise gefällter Niederschlag enthielt bereits nur sehr geringe Mengen jener syrupartigen Substanz, bestand vielmehr zum grössten Theil aus Krystallen, — auch dieser war unwirksam. Beim vierten Zusatz von Schwefelsäure war der Niederschlag fast ausschliesslich aus Krystallen zusammengesetzt, mit nur spurenhafter Beimengung jener klebrigen Masse.

mehr erst festgestellt werden, — und diese Aufgabe hatte zunächst vorliegendes Experiment.

Es darf uns daher auch das negative Ergebniss der Section in unserem Urtheil, dass eine Sepsin-Vergiftung in der That vorlag, nicht beirren, da uns nach den früheren Versuchen mit putriden Substanzen bekannt ist, dass die Ausbildung der charakteristischen Symptome immer einige Zeit erfordert. Wir sind um so weniger berechtigt, hier das thatsächliche Vorhandensein einer Sepsin-Vergiftung anzuzweifeln, als nach Erfahrungen von Dr. Bergmann auch bei Vergiftungen mit grösseren Mengen putriden Substanzen und bei einem rasch darauf erfolgten Tode das sonst charakteristische Sectionsergebniss gänzlich fehlen kann.

Sollten jedoch noch einige Zweifel bestanden haben, so wurden sie durch das folgende Experiment aufs deutlichste widerlegt.

### Experiment IX.

Versuchsthier ein grosser Hund. Demselben wird die zum vorigen Experiment verwandte Substanz, — aber nur 0,025 Grammes — im Wasser gelöst in eine Vene injicirt.

Sogleich nach der Injection Aufschreien, grosse Unruhe, auch Kollern im Darm sogleich deutlich zu hören, die Pupillen sehr weit. Nach dem Losbinden vermag das Thier nicht mehr auf den Beinen zu stehen. Nach einigen Minuten krampfhaftes Würgebewegungen, denen bald Erbrechen folgt. Das Thier steht auf, durch die eintretenden heftigen und lange andauernden Tenesmen dazu veranlasst (Vorhandensein von Tenesmen lässt sich dadurch nicht erkennen, dass die Thiere die sonst bei der Defäcation ge-

wohnte Stellung einnehmen und die Bauchpresse stark anspannen). Die ersten Kothmassen fest. Das Thier legt sich wiederum hin, respirirt sehr dyspnoisch. Wiederholte Würgebewegungen (kein Erbrechen mehr) veranlassen das Thier wiederum zum zeitweiligen Aufstehen, desgleichen heftiges, häufig wiederkehrendes Drängen. Nach einer Stunde ein blutig tingirter, flüssiger Stuhl. Grosse Hinfälligkeit besteht fort.

Im Laufe dieses und des folgenden Tages bleibt das Thier liegen, deponirt zahlreiche blutige, schliesslich fast nur aus schwarzem Blut bestehende Stühle; vermag nicht mehr auf den Beinen zu stehen, verschmät vorgelegtes Fleisch; die Respiration sehr beschleunigt. In der darauf folgenden Nacht ist das Thier gestorben.

Temperaturmessungen sind bei diesem Versuche nicht vorgenommen, da es sich für uns zunächst um die Feststellung der charakteristischen Symptome einer Sepsinvergiftung, resp. die Constatirung der Identität dieser Vergiftung mit der durch putride Substanzen handelnde, und in dieser Hinsicht das Verhalten der Temperatur von untergeordneter Bedeutung erscheinen musste.

Die Section wurde erst 36 Stunden nach dem Tode vorgenommen. In dieser Zeit waren jedoch nach einem derartigen Vergiftungstode, obgleich die Thierleiche sich auf dem Eise befunden hatte und durch die Kälte erstarrt war, nicht unbeträchtliche Verwesungserscheinungen aufgetreten, so dass es bei der Section nicht möglich war, die vor und nach dem Tode eingetretenen Veränderungen scharf von einander zu scheiden. Daher soll der Sectionsbefund nur kurz wiedergegeben werden:

Das Herz mit schwarzem Blut gefüllt, das Pericardium

Es wurde daher so lange Schwefelsäure hinzugefügt, als noch ein Niederschlag dadurch entstand. Nach einiger Zeit waren sowohl der Boden, als auch die Wand des Gefässes dicht von nadelförmigen Krystallen besetzt. Brachte man den durch die ersten 3 Fällungen erzielten Niederschlag unter die Luftpumpe, so erstarrte er in der früher beschriebenen Weise zu Krystallen.

Zu dieser fractionirten Fällung wurden wir durch früher von Dr. Schmiedeberg gemachte Erfahrungen veranlasst. Durch eine derartige Fällung war auch die erste Darstellung der Sepsin-Krystalle gelungen, später aber durch jenes in der oft genannten vorläufigen Mittheilung beschriebene Verfahren ersetzt.

Die obigen durch die vierte Fällung erhaltenen Krystalle wurden nun, nachdem der Alcohol abgegossen, behutsam gesammelt. Die wenn auch nur spurenhafte vorhandene klebrige Masse entfaltete jetzt beim Zutritt der Luft ihre hygroskopischen Eigenschaften, und auch die leicht löslichen Krystalle kamen dadurch in Gefahr.

Die ganze Masse wurde nun über Fliesspapier ausgebreitet und die Krystalle von der syrupartigen Masse durch Pressen befreit. Immerhin blieben von der letzteren noch ganz geringe Spuren haften, denn die Krystalle behielten eine ganz geringe Gelbfärbung. Jene wurden nun gelöst, lieferten eine klare Lösung und wurden einem mittelgrossen Hunde in eine Vene injicirt. Die injicirte Menge betrug schätzungsweise 0,020 Grm. Injection um 1 Uhr Nachm.

Heftige Unruhe gleich nach der Injection; das Thier vermag nicht auf den Beinen zu stehen, Vomitoritionen, bald darauf Erbrechen; Tenesmen, dyspnoisches, krampfhaftes Athmen, grosse Prostration.

2 1/2 U. Temp. 39,8° C., ein blutiger Stuhl ist erfolgt, starke Tenesmen, das Thier liegt schwer athmend auf der Seite.

4 U. T. 40,8° C., zwei weitere blutige Stuhlentleerungen, noch ein Mal erbrochen, keuchendes Athmen, grosse Prostration.

6 U. T. 40,3° C., rhythmisches Schluchzen, entsprechend der Respiration; Zuckungen an den Extremitäten, liegt; nachher erfolgen noch blutige Stühle.

In der Nacht erfolgt der Tod. Section am folgenden Vormittag. Das Herz findet sich mit theils flüssigem, theils coagulirtem Blut gefüllt; am Endocardium des rechten Ventrikels zwei grössere und zwei kleinere Blutextravasate. Die Magenschleimhaut am Pylorustheil von dichten Ekchymosen besetzt, desgleichen im Duodenaltheil, am unteren Theil des Dünndarms, namentlich aber im Colon starke Blutaustretungen; die Schleimhaut lässt sich leicht abstreifen. (Im unteren Theil des Rectum finden sich alte Blutschorfe, die der Verheilung nahe sind; das Thier war zu einem früheren Experiment benutzt worden.) Der Darminhalt besteht aus schleimig-blutigen Massen.

#### Experiment XI.

Die Flüssigkeit, die durch Extrahiren des Fliesspapiers mit Wasser (cf. S. 34) erhalten war, wurde in mässiger Wärme eingedampft, der gelbe, zähe, stark alkalisch reagirende (cf. S. 22) Rückstand mit Alcohol behandelt, und durch fractionirte Fällung, auf eben dieselbe Weise wie oben, Krystalle erzielt, die über dem Fliesspapier sich reinigten bis auf spurenhafte Reste jener gelben Verunreinigung. Die Lösung ist eine klare, schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit. — Hiervon wird einem Hunde von mittlerer Grösse eine kleine Quantität,

etwa 0,030 Gr. der Krystalle entsprechend, in eine Vene injicirt. Injection um 2 Uhr Nachmittags.

Grosse Unruhe nach der Injection, darauf Prostration, das Thier liegt auf der Seite, Nackenkrämpfe, Würgebewegungen und Erbrechen; nach einigen Minuten Tenesmen, die ersten Fäces fest; sehr oft in kurzen Pausen wiederkehrende Tenesmen, Respiration keuchend, krampfhaft. Nach einer Stunde der erste blutige Stuhl, dem im Laufe des Tages noch mehrere folgen, Depression dauert fort; Maximum der Temperatur 40,4° C.

Am folgenden Tage besteht die Prostration fort, das Thier bleibt auf der Seite liegen, noch einige blutige Stühle. Maximum der ermittelten Temperatur 39,9° C., frisst nicht vorgelegtes Fleisch.

Am dritten Tage sind die Stühle consistenter, das Thier steht, wenn es dazu veranlasst wird, auf und bleibt einige Zeit auf den Beinen, zeigt bereits Appetit. Temp. zwischen 38,9° C. und 39,3° C.

Am vierten Tage ist das Aussehen bereits munter, das Befinden gut.

#### Experiment XII.

Kleine Katze. Derselben werden 0,015 Grm. subcutan mit der Pravaz'schen Spritze beigebracht. Die Lösung dieselbe wie im Experiment XI. Das Thier vor der Injection sehr unbändig.

Das Thier ist während der Injection etwas unruhig, beruhigt sich aber sogleich. Sogleich nach der Injection fällt eine auffallende Erweiterung der Pupille auf, sie reagirt jedoch auf Licht. Das Thier athmet beschleunigt, legt sich hin, ist offenbar krank. Pulsfrequenz 28 in 10 Sec. Nach ca. 10 Minuten erfolgt eine Stuhlentleerung unter

Drängen; der letzte Theil des Stuhles etwas flüssig, Pulsfrequenz 30; die Pupille hat sich noch mehr erweitert. Das Thier leckt sich inzwischen (Speichelfluss?), Würgebewegungen, niedergeschlagen. Nach weiteren 10 Minuten Erbrechen unter starken Würgebewegungen. Das Thier liegt inzwischen längere Zeit ruhig. Die Pupillen noch mehr erweitert.

Nach ungefähr 15 Minuten nochmaliges Erbrechen. Die Respiration beschleunigt, das Thier liegt ruhig auf dem Tisch; — überhaupt die Krankheitssymptome im Wachsen.

Eine Stunde nach der Injection ist die Respiration schnarchend, 44 in der Minute, Puls 36, die Pupille erweitert, so dass die Iris bloss bis auf einen schmalen Rand reducirt ist. Das Thier versucht aufzustehen, vermag es aber nicht. Die Respiration 42, krampfhaft, Respirationsbewegungen namentlich im unteren Theil des Abdomen, das Gehen nicht möglich, schreit zeitweilig auf, namentlich ist die Berührung des Abdomen sehr schmerzhaft, so dass das Thier selbst bei leiser Berührung (während des Pulszählens) sehr unruhig wird.

1 1/2 Stunden nach der Injection ein Zittern am ganzen Körper; das Thier bleibt in der ihm angewiesenen Stellung ruhig liegen, im Uebrigen dieselben Erscheinungen wie oben.

2 Stunden nach der Vergiftung wird das Thier munterer, schnurrt, die Berührung des Abdomen jedoch noch schmerzhaft, das Zittern am ganzen Körper auch jetzt zu bemerken.

Eine halbe Stunde später ist das Thier schon recht munter und unruhig, versucht zu entfliehen; desgleichen der Druck auf's Abdomen nicht mehr schmerzhaft. Sehr bald hernach hat sich das Thier vollkommen erholt,

nichts Krankhaftes mehr; blos die Dilatation der Pupille besteht fort.

Am folgenden Morgen ist das Thier vollkommen gesund, frisst, Pupille normal.

Gegen Mittag wird das Thier getödtet. Im Darmtractus negativer Befund, dagegen an der rechten Pleura costalis zahlreiche Blutaustritte; desgleichen am Pericardium viscerales zwei grössere und eine kleinere und am Endocardium linkerseits entsprechend den Trabekeln mehrere längliche Ekchymosen.

Bei allen diesen Versuchen sind sonach durch unsere Vergiftungen die charakteristischen, pathognomonischen, septischen Krankheitssymptome, resp. Sectionsbefunde, auf's Unwiderleglichste zu Tage getreten.

Es konnte jedoch, namentlich bei den beiden letzten Experimenten, der Einwand erhoben werden: diese septischen Erscheinungen seien nur den Verunreinigungen, die den Krystallen anhafteten, — denn letztere waren ja nicht einer wiederholten Reinigung unterworfen, — zuzuschreiben. Diese Bedenken werden durch folgende Argumente beseitigt:

1. In Experiment VIII und IX waren die Krystalle, wie angegeben, schneeweiss, ihre Lösung wasserklar; während jene Verunreinigungen sich ja stets durch ihre gelbe Farbe zu erkennen geben.

2. spricht die geringe Dosis gegen eine derartige Annahme: 0,050 Grmm. wirkten sofort tödtlich, 0,025 Grmm. tödteten nach einem Tage einen grossen Hund.

3. Wir haben uns durch directe Versuche davon überzeugt, dass jene verunreinigenden Massen gar

nicht giftig sind. Wurden durch Injection der Mutterlauge Vergiftungssymptome hervorgerufen, so geschah dies durch noch anhaftendes Sepsin.

4. werden diese Bedenken chemischerseits zurückgewiesen: bei der fractionirten Fällung haben wir nämlich beim zweiten und dritten Zusatz von Schwefelsäure ausser jener gelatinösen Masse sogar unwirksame Krystalle erhalten; erst beim vierten Zusatz von Schwefelsäure wurden die wirksamen Krystalle gefällt: das Sepsin ist also eine schwächere Base als die von uns dargestellte unwirksame.

Dagegen will ich bereitwillig zugeben, dass namentlich in den zwei letzten Experimenten neben dem Sepsin sich auch jene unwirksame Substanz in Lösung befunden habe, dass ganz reines Sepsin also noch energischer wirken könnte.

Es sind eben diese beiden Basen in ihren Eigenschaften im höchsten Grade übereinstimmend: beide sind im freien Zustande in Alcohol löslich, und beide werden aus ihren alcoholischen Lösungen durch Schwefelsäure niedergeschlagen. Nur durch die fractionirte Fällung scheinen sie einigermaßen von einander geschieden werden zu können.

Da wir, wie oben angegeben, wegen Mangels an wirksamer Hefe die Sepsinkrystalle nur in sehr geringen Mengen erhielten, haben genauere Prüfungen ihrer Eigenschaften, die allein im Stande wären, hier definitiv zu entscheiden, bisher unterbleiben müssen; zunächst musste es uns ja darauf ankommen, die giftige Natur dieser Krystalle festzustellen. Die Untersuchungen werden jedoch auch in dieser Richtung von Dr. Schmiedeberg fortgesetzt und lassen eine genügende Aufklärung hierüber erwarten.

Schliesslich sei noch ein Versuch erwähnt, das Sepsin aus faulendem Blut darzustellen. Das hierzu eingeschlagene Verfahren war im Ganzen gleich dem in der „vorläufigen Mittheilung“ angegebenen. Es gelang uns dadurch zwar, eine Flüssigkeit zu erhalten, die das wirksame Agens in Lösung enthielt, Sepsinkrystalle konnten wir jedoch nicht erzielen. Es wurde daher die vielerwähnte, auch hier gelb gefärbte syrupartige Masse durch Blei entfärbt, im Wasser gelöst und einem mittelgrossen Hunde in eine Vene injicirt.

Sofortiges Erbrechen, grösste Prostration, krampfhaftes Respiration, bald blutige Stühle, starke Tenesmen. Dieselben Erscheinungen auch am folgenden Tage, das Thier bleibt liegen, kein Appetit. Am dritten Tage scheint das Thier sich zu erholen, stirbt jedoch am Abend desselben Tages.

Die Section bot ausgesprochene Erscheinungen der septischen Vergiftung: An der Pleura zahlreiche Blutaustritte, desgleichen am Endocardium linkerseits sehr ausgebreitete Ekchymosen; im Magen und Darm die Folgen einer heftigen acuten Gastro-Enteritis. Die Milz sehr gross, sehr blutreich, mürbe; desgleichen die Leber hyperämisch und geschwellt.

Hieraus geht auf's Deutlichste hervor, dass die toxische Substanz im faulenden Blut ebenfalls durch Sublimat gefällt wird, im freien Zustande in Alcohol löslich ist und in dieser Lösung durch Schwefelsäure niedergeschlagen wird. Es lässt sich hiernach erwarten, dass auch die Gewinnung der Sepsin-Krystalle aus faulendem Blute nicht auf unüberwindliche Schwierigkeiten stossen wird. Weitere Darstellungsversuche unterblieben aus äusseren Gründen.

Es sei noch erwähnt, dass Dr. Schmiedeberg hier einen Körper nachweisen konnte, der mit den Peptonen eine grosse Aehnlichkeit hat, sich von diesen aber namentlich durch seine grössere Löslichkeit in Alcohol, selbst absolut reinen Alcohol, unterscheidet. Auch andere chemisch interessante Befunde ergaben sich bei einer genaueren Analyse; diese sind jedoch für eine Veröffentlichung noch nicht reif.

Auch aus faulendem Eiter hat Fischer versucht, das Sepsin darzustellen, doch mit vollkommen negativem Resultat. Seine Erfahrungen (in der bereits früher citirten „vorläufigen Mittheilung“) sind für uns insofern interessant, als er auch beim Eiter nach der sechsten Woche der Fäulniss einen spontanen Verlust der septischen Wirksamkeit, — also eine Zersetzung des Sepsin in jene unwirksame Base, — constatirt. Im Uebrigen steht mir eine Kritik seiner Arbeit nicht zu.

## T h e s e n .

---

1. Gegen die Eintheilung der Gehirnbeschädigungen in Commotion, Contusion und Compression ist energische Opposition zu machen.
  2. Die croupöse Pneumonie ist eine Infectiouskrankheit.
  3. Die croupöse Pneumonie ist keine Infectiouskrankheit.
  4. Die Presbyopie ist keine Accommodationskrankheit.
  5. Die Iris und der Accommodationsmuskel haben zwei verschiedene Innervationscentren.
  6. Die Lungenschwindsucht ist heilbar.
-