

39699.

Beiträge zu dem gerichtlich chemischen Nachweis  
des  
**Brucins, Emetins und Physostigmins**  
in  
thierischen Flüssigkeiten und Geweben.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

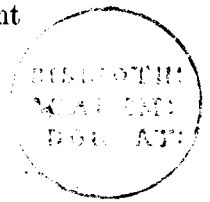
**Doctors der Medicin**

verfasst und mit Bewilligung einer Hochverordneten  
Medicinischen Facultät der Kaiserl. Universität zu Dorpat  
zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

**Eugen Pander,**

ausl. Dr. med.



Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. **Dragendorff.** — Prof. Dr. **Vogel.** — Prof. Dr. **Schmiedeberg.**

**DORPAT, 1871.**

Druck von **Heinrich Laakmann.**

44082

Seinem Vater

Gedruckt auf Verfügung der medicinischen Facultät.  
Dorpat, den 12. März 1871. Prof. Dr. Böttcher,  
(Nr. 49.) d. Z. Decan der medicin. Facultät.  
(L. S.)

in Dankbarkeit und Liebe

gewidmet

D40094.

von Verfasser.

## V o r w o r t.

Dem Leser dieser Blätter wird es auffallen, in ihnen drei Alkaloide abgehandelt zu sehen, die weder hinsichtlich ihres Vorkommens, noch ihrer chemischen Eigenschaften und physiologischen Wirkungen etwas mit einander gemein haben. Ich kann in der That als Grund, wesshalb ich sie im Laufe der Zeit untersucht habe, nur den Umstand anführen, dass ihnen unter den praktisch wichtigeren Pflanzenbasen bisher keine genügende Bearbeitung vom Standpunkte des Gerichtschemikers aus zu Theil wurde, und es mir daher wünschenswerth erschien, die vorhandenen Lücken in unserer Kenntniss auszufüllen. Indem ich die folgenden Arbeiten über die gerichtliche Chemie des Brucins, Emetins und Physostigmins übernahm, hoffte ich zugleich die in der angegebenen Richtung während der letzten Jahre hier ausgeführten Untersuchungen zu einem gewissen Abschluss zu bringen.

Da es bekannt ist, dass das Brucin bei Thieren dieselben Erscheinungen hervorruft wie das Strychnin, so soll bei den Versuchen mit ersterem der Symptome nur kurz Erwähnung geschehen.

Weit grösseres Interesse als das Brucin, das allein noch nie bei absichtlichen Vergiftungen genommen worden ist, erregt das Emetin insofern, als die dasselbe enthaltende radix Cephælis Ipecacuanhae nicht nur als Medicament bei verschiedenen Erkrankungen der Respirationsorgane, bei Krämpfen etc. etc., sondern in grösseren Dosen auch als Brechmittel in Vergiftungsfällen angewandt wird, um das

Gift vor seiner verderblichen Einwirkung auf den Organismus aus demselben zu entfernen. In letzterwähntem Fall wäre es möglich, dass die als Medicament angewandte Brechwurzel, in zu grosser Quantität verabreicht, selbst als Gift wirkt. Sie kann aber weiter auch, als Medicament gegeben, durch ihre Gegenwart im Untersuchungsobject den Gerichtschemiker irre führen, indem sie alkaloidische Reactionen bedingt, die nur von ihr veranlasst werden, oder Reactionen zweiter, als Gift genommener Alkaloide, verdeckt. In dieser Hinsicht ist es daher nicht unwesentlich zu erfahren, ob und in welchem Theil des Körpers sich das Emetin nachweisen lässt, und im Bejahungsfall, welche Mengen von demselben mindestens dazu erforderlich sind.

Das zuletzt zur Behandlung kommende, aus der Calabarbohne stammende Alkaloid, das Physostigmin, ist hauptsächlich dadurch bekannt, dass die im Stadium der Erweiterung befindliche Pupille durch dasselbe eine Verengung erleidet.

Auch findet man in der Literatur Vergiftungsfälle verzeichnet, die durch den Genuss der Calabarbohne herbeigeführt worden, und welche wir jetzt, als durch das in dieser vorhandene Physostigmin veranlasst, anerkennen müssen. Es existiren meines Wissens bisher keine Arbeiten, durch welche das Physostigmin im Körper mit demselben vergifteter constatirt worden ist.

Ehe ich zur Arbeit selbst übergehe, fühle ich mich veranlasst, Herrn Prof. Dr. Dragendorff, der mich während des Verlaufs meiner Untersuchungen auf das Bereitwilligste unterstützt hat, hiemit meinen aufrichtigen Dank zu sagen.

## Brucin.

Obgleich die Literatur des Brucin's gleich der des Strychnin's eine sehr reichhaltige ist, so erachte ich es nicht für nothwendig, diejenigen Arbeiten hier namhaft zu machen, welche sich auf die rein chemischen Verhältnisse des Alkaloides beziehen. Erwähnung geschehen muss hier dagegen einer Abhandlung von Abée <sup>1)</sup>, in welcher die Vergiftungssymptome detaillirt beschrieben sind, und in der auch zugleich die Literatur des Brucin's zusammengestellt ist. Der Verfasser benutzt zu seinen Experimenten Hunde, Meerschweinchen, Kaninchen und Tauben, wovon letzteren Thieren er das in Weingeist gelöste Alkaloid in den Kropf einspritzt, während er bei den erstgenannten das Brucin als Pulver in eine Hautwunde bringt und es hier mit Weingeist, verdünnter Salpetersäure, Essigsäure befeuchtet.

Der Tod trat bei seinen Versuchsthieren ein, wie folgt: Pinscherhunde endeten nach Gaben von 1,0 Grm. Brucin schon nach 31 Minuten; Meerschweinchen lebten nach Beibringung von 0,1 Grm. nur noch 25 Minuten. Bei Kaninchen trat nach Application von 0,05 Grm. der Tod nach 1 Stunde 30 Minuten, durch 0,1 Grm. schon nach 5 Minuten ein. Tauben lebten nach Beibringung von 0,1 Grm. Brucin mindestens 14 Minuten, eine endete erst nach 1 Stunde 19 Minuten.

1) Ueber die Einwirkung des Brucin's auf den thierischen Organismus. Inauguraldissertation, Marburg, 1867.

Das Brucin findet sich mit dem Strychnin vereint in den Krähenaugen, *nucis vomicae*, den Samen der *strychnos nux vomica*, deren Gehalt an Brucin von Dragendorff<sup>2)</sup> auf 1,121 % angenommen wird. In bedeutend grösserer Menge ist das Brucin in der Rinde dieser Pflanze, der falschen Angusturarinde, vorhanden, deren Gehalt an diesem Alkaloid neben geringen Mengen von Strychnin 2,4 % beträgt, während in den Samen das Strychnin prävalirt.

Abgesehen von diesen Drogen sind auch einige aus denselben bereitete pharmaceutische Präparate brucinhalzig, und haben unter Dragendorff's Leitung in Dorpat O. Lieth in der *tinctura nucum vomicarum* 0,09 %, in der *tinctura angusturae spuriae* 0,275 %, E. Blossfeld in dem *extractum nucum vomicarum spirituosum* 0,9 % Brucin nachgewiesen.

Das Präparat, mit dem ich meine Untersuchungen begann, stammte aus dem hiesigen pharmaceutischen Institut und bildete kleine weisslich-graue Stücke, welche sich leicht pulvern liessen; beim Trocknen bei 100° C. verlor es 8,02 % Wasser.

Was den Gang der Untersuchungen anbetrifft, so soll zuerst erörtert werden, in wie weit die für die Alkaloide überhaupt und für das Brucin speciell angegebenen Reagentien auf dasselbe einwirken; es folgt dann die Ermittlung, ob und wie weit der Nachweis des Alkaloides durch die Gegenwart eines andern beeinflusst wird, hierauf die Darstellung des Brucins aus künstlichen Gemengen, die Beschreibung der an Thieren gemachten Experimente mit den Ergebnissen der Analyse, der Nachweis des Giftes aus Blut, das längere Zeit der Fäulniss ausgesetzt worden war, und endlich kommen die Schlussfolgerungen, zu denen die angestellten Versuche berechtigen.

Um die Grenzen der Erkenntbarkeit und die Feinheit der Reactionen auf dieses Alkaloid zu bestimmen, bereitete ich eine alkoholische Lösung, von welcher 50 Cubikcentimètre 0,1 Grm-

2) Pharm. Zeitschrift für Russland, Jahrg. 4, pag. 233.

Brucin enthielten. Zum Zweck der Untersuchungen mit den verschiedenen Reagentien wurden bestimmte Quantitäten obiger Lösung (1 : 500) mit verschiedenen Mengen Weingeist verdünnt, um mittelst einer in Zehntel-Cent. getheilten Pipette die gewünschten Mengen Brucin (2, 1,  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{1}{10}$ ,  $\frac{1}{50}$ ,  $\frac{1}{100}$ ,  $\frac{1}{150}$  Milligrm.) zu erhalten.

Nachdem die verschiedenen Gewichtsmengen Brucin auf Uhrgläschen gebracht worden, und der Weingeist verdunstet war, konnte das Verhalten der Reagentien gegen das Alkaloid geprüft werden. Da von allen nur die concentrirte Schwefelsäure, das Fröhde'sche Reagens (molybdänsaures Natron und concentrirte Schwefelsäure) und das Schwefelsäuretrihydrat mit einem geringen Zusatz von Salpetersäure<sup>3)</sup> mit den auf den Uhrgläschen befindlichen Rückständen direct in Verbindung gebracht werden konnten, alle übrigen Proben aber in Tüpfelproben bestanden, so wurde behufs Anstellung der letzteren auf den grössten Theil der Uhrgläschen 0,5 Ccm. verdünnter Schwefelsäure (1 : 50) gebracht, um die Rückstände zu lösen. Die Reactionen, bei denen es auf das Zustandekommen von Präcipitaten abgesehen war, beziehen sich demnach durchweg auf schwefelsaures Brucin.

### Identitätsreactionen.

1. Concentrirte Schwefelsäure, so rein sie erhalten werden konnte, erzeugte bei  $\frac{1}{100}$  Mgr. eine Rosafärbung, die auch bei  $\frac{1}{50}$  Mgr. noch bemerkbar war.<sup>4)</sup>
2. Fröhde's Reagens zeigte bei  $\frac{1}{50}$  Mgr. dieselbe Färbung.
3. Das Erdmann'sche Reagens (concentrirte Schwefelsäure mit

3) Anm. Zur Vereinfachung des Ausdrucks gebrauchen wir statt des Schwefelsäuretrihydrats mit einem geringen Zusatz von officineller Salpetersäure (auf 2 CCmt. 1 Tropfen) die Bezeichnung Schwefelsäure-Salpetersäure.

4) Dragendorff ist der Ansicht, dass diese Färbung von einer geringen Spur Salpetersäure veranlasst wird, welche sich nicht aus der Schwefelsäure entfernen lässt.

etwas Salpetersäure) rief dieselbe Reaction hervor wie reine concentrirte Schwefelsäure, nur war die Intensität grösser.

4. Schwefelsäuretrihydrat, dem, wie erwähnt, Salpetersäure zugesetzt war, ist von Dragendorff als ein sehr empfindliches Reagens für Brucin bezeichnet. Es liess die erwähnte Rosafärbung sehr deutlich hervortreten; einige Tropfen genügten schon vollkommen dazu. Diese Mischung, die Schwefelsäure-Salpetersäure, hat vor dem Erdmann'schen Reagens den Vortheil, dass sie auf fremde begleitende Stoffe minder stark bräunend einwirkt und deshalb weniger Gelegenheit bietet, die Brucinfärbung zu übersehen.
5. Um die Reaction mit concentrirter Salpetersäure vornehmen zu können, wurde  $\frac{1}{50}$  Mgr. Brucin in concentrirter Schwefelsäure gelöst, und darauf die Salpetersäure längs der Wandung des Uhrgläschens langsam zugesetzt; es zeigte sich die von Dragendorff<sup>5)</sup> angeführte Farbenveränderung sehr deutlich; das Brucin wurde erst rosa, dann orange und zuletzt gelb.

Diese gelbe Färbung, die auch durch Berührung von concentrirter Salpetersäure allein mit Brucin entsteht, geht auf Zusatz von Zinnchlorür in rothviolett über. Bei  $\frac{1}{50}$  Mgr. Brucin blieb diese Reaction aus, bei  $\frac{1}{100}$  Mgr. war die violette Färbung deutlich, doch verschwand sie augenblicklich. — Die rothviolette Färbung wurde ebenso erzielt durch Schwefelammonium.

An dieser Stelle soll noch einer von Stanisl. Cotton<sup>6)</sup> angegebenen „neuen Reaction auf Brucin“ Erwähnung geschehen. Versetzt man nach ihm eine auf 40–50° C. erwärmte Lösung von Brucin in Salpetersäure mit einem Ueberschuss einer concentrirten Lösung von Schwefelwasserstoff-Schwefelnatrium, so nimmt die Mischung zuerst eine violette Färbung an, die später in Grün übergeht.

5) Ermittlung der Gifte pag. 239.

6) Journal de Pharm. et de Chim. 1869. pag. 18.

Ich wiederholte diese Versuche mit verschiedenen Gewichtsmengen Brucin und muss die Angaben Cotton's bestätigen. Bei  $\frac{1}{4}$  Mgr. Brucin treten diese Färbungen noch deutlich auf. So lange nämlich die Lösung sauer ist, bleibt das Violett bestehen, wird sie jedoch durch weiteren Zusatz von Natriumsulphydrat alkalisch, so verwandelt sich das Violett in Grün.

Am zweckmässigsten ist es das Brucin in wenig Salpetersäure zu lösen, um bald die alkalische Reaction eintreten zu machen. Die Salpetersäure, welche von mir zu diesem Versuch angewandt wurde, hatte ein specifisches Gewicht von 1,27.

6. Phosphormolybdänsäure bewirkte bei  $\frac{1}{5}$  Mgr. (1 : 2500) einen starken amorphen Niederschlag von ockergelber Farbe; auch bei  $\frac{1}{10}$  (1 : 5000) trat noch die Reaction, wenn auch schwach ein, blieb jedoch bei  $\frac{1}{50}$  (1 : 25000) ganz aus.
7. Das Mayer'sche Reagens (Kaliumquecksilberjodid) erzeugte bei  $\frac{1}{50}$  Mgr. (1 : 25000) einen starken, milchigen Niederschlag, bei  $\frac{1}{100}$  (1 : 50000) eine schwache Trübung, womit die Angabe von Mayer übereinstimmt, welcher für dieses Alkaloid als Grenze der Empfindlichkeit eine 50000fache Verdünnung annimmt.
8. Phosphorantimonsäure liess bei  $\frac{1}{50}$  (1 : 25000) einen schwachen weisslichen Niederschlag entstehen, der beim Erwärmen roth wurde, sich bei weiterem Erhitzen mit weinrother Farbe auflöste und endlich wieder seine ursprüngliche, weisse Farbe annahm, siehe Dragendorff<sup>7)</sup>, der als deutliche Erkennungsgrenze eine 10000fache Verdünnung bezeichnet.
- 9) Durch Gerbsäure entstand bei  $\frac{1}{2}$  Mgr. (1 : 1000) ein starker weisser Niederschlag, bei  $\frac{1}{4}$  (1 : 2000) eine noch erkennbare Trübung.

7) Ermittlung der Gifte pag. 226.

- 10) Jodjodkalium erzeugte noch bei  $\frac{1}{1000}$  Mgr. (1 : 50000) einen kermesfarbigen Niederschlag.
- 11) Goldchlorid rief bei  $\frac{1}{500}$ , d. h. bei 25000 facher Verdünnung als äusserster Grenze eine schmutzig-gelbe Trübung hervor.
- 12) Durch Platinchlorid entstand bei  $\frac{1}{2}$  Mgr. (1 : 1000) ein gelber Niederschlag, bei  $\frac{1}{4}$  (1 : 2000) blieb die Reaction aus.
- 13) Durch Kaliumwismuthjodid war der orangerothe Niederschlag noch bei  $\frac{1}{100}$ , d. h. bei 5000 facher Verdünnung zu erkennen.
- 14) Das Marmé'sche Reagens (Kaliumkadmiumjodid) bewirkte bei  $\frac{1}{4}$ , d. h. bei 2000 facher Verdünnung eine gelbliche Trübung.

Gehen wir die ganze Reihe der hier in Anwendung gebrachten Reagentien durch, so zeigt sich das Schwefelsäuretrihydrat mit dem Zusatz von Salpetersäure als das empfindlichste Erkennungsmittel des Brucins, und wird es daher bei den späteren Versuchen in erster Reihe benutzt werden. Diesem Reagens schliessen sich das Jodjodkalium und das Kaliumwismuthjodid in sofern an, als durch dieselben die alkaloidische Reaction am deutlichsten hervortritt, woher denn auch diese bei der Prüfung der aus den Organen und thierischen Flüssigkeiten gewonnenen Verdunstungsrückstände nach der Schwefelsäure-Salpetersäure angewandt werden sollen.

Wir kommen jetzt zu der Beantwortung der Frage, ob überhaupt und in wie weit die Reactionen auf Brucin durch die gleichzeitige Anwesenheit anderer Alkaloide, namentlich solcher, die mit dem Brucin gemeinschaftlich isolirt werden, Störungen erleiden. Da bei Vergiftungen mit Brucin dieses meistens mit Strychnin in den Organismus gelangt, und in derartigen Fällen nicht selten schwarzer Caffee verabreicht werden dürfte, so haben wir besonders das gemeinschaftliche Vorkommen von Brucin mit Strychnin einer- und von Brucin mit Caffein andererseits berücksichtigt.

Bei der Besprechung des Emetins werde ich auch von dem gemeinschaftlichen Vorkommen dieses Alkoloides mit dem Brucin reden.

### Brucin und Strychnin.

Es wurden untersucht Gemenge

1. von 0,1 Mgr. Brucin + 0,1 Mgr. Strychnin, d.h. Br : Str. = 1 : 1.
2. " 0,1 " " + 0,02 " " " " : " = 5 : 1.
3. " 0,1 " " + 0,01 " " " " : " = 10 : 1.
4. " 0,02 " " + 0,1 " " " " : " = 1 : 5.
5. " 0,01 " " + 0,1 " " " " : " = 1 : 10.

Das Ergebniss der Prüfung war folgendes:

In den Gemengen der Reihen 4 und 5, in welchen das Strychnin in 5mal und in 10mal grösserer Quantität vorhanden war als das Brucin, zeigte sowohl das mit Salpetersäure gemischte Schwefelsäuretrihydrat als auch das Erdmann'sche Reagens und concentrirte Salpetersäure deutlich ausgesprochene Brucinreaction; bei denjenigen der Reihen 2 und 3, in welchen die Menge des Brucins die des Strychnins um das 5fache und 10fache überstieg, trat auf Zusatz von concentrirter Schwefelsäure und chromsaurem Kali die für das Strychnin charakteristische blauviolette Färbung ein. In den Gläschen der Reihe 3, in denen die Schwefelsäure-Salpetersäure auf Brucin deutlich reagirt hatte, wobei die Röthung ziemlich lange anhielt, wurde nun die schon erwähnte Strychninreaction mit Kaliumbichromat vorgenommen, welche trotz der 10mal geringeren Menge dieses Alkaloides auf's beste hervortrat.

Es wird somit weder die Brucinreaction durch die Anwesenheit von Strychnin, noch diejenige auf Strychnin durch das gleichzeitige Vorhandensein von Brucin gehindert, falls nicht unverhältnissmässig grosse Quantitäten des andern Alkaloides zugesetzt worden sind. Ich lege auch noch darauf Gewicht, dass man in einem und demselben Object sowohl die Brucin- als auch die Strychninreaction erlangen kann.

### Brucin und Caffein.

Nachdem diese beiden Alkaloide in derselben Weise und in demselben Verhältniss mit einander in Berührung gebracht, stellte sich hier folgendes Resultat heraus.

Die Schwefelsäure-Salpetersäure bewirkte auch hier bei 0,01 Mgr. Brucin + 0,1 Caffein deutliche Brucinreaction, doch verschwand die Röthung hier ziemlich rasch. Dagegen trat durch Chlorwasser, welches auf diejenigen Uhrgläschen gethan wurde, in denen die grösste Menge d. h. 0,1 Mgr. Caffein vorhanden war, durch Verdunsten auf dem Wasserbade die Caffeinreaction, ein braunrother Rückstand, der mit Ammoniak purpurviolett wird, nicht ein. Während also der Nachweis des Brucins durch die Anwesenheit von Caffein nicht gestört wird, tritt die Gegenwart des Brucins der Caffeinreaction hindernd in den Weg.

### Abscheidungsversuche aus künstlichen Gemengen.

Für die Abscheidung des Brucins aus künstlichen Gemengen, thierischen Flüssigkeiten und Organen wird hier die von Dragendorff<sup>8)</sup> nicht allein für dieses Alkaloid, sondern auch für mehrere andere empfohlene Abscheidungsmethode angewandt. Sowohl zur Reinigung der sauren wässrigen Lösung als auch zur Aufnahme des Brucins aus ammoniakalischer Lösung wurde Benzol benutzt.

Mittels der alcoholischen Brucinlösung (1 : 500) wurden je 100 CCm. Ochsenblut, Milch und Menschenharn mit 2, 1 und  $\frac{1}{2}$  Mgr. Brucin versetzt, und diese Flüssigkeiten der weiteren Behandlung unterworfen. Während jedoch die Milch- und Harnportionen bis auf ein Sechstel ihres Volumens auf dem Wasserbade eingedampft und nach Hinzufügung von 5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure (1 : 5) in der bekannten Weise mit Alcohol behandelt wurden, setzte ich die Blutportionen so lange

8) Ermittlung der Gifte pag. 221.

dem Dampfbade aus, bis eine trockene, krümelige Masse entstand. Diese wurde zerrieben, bis zur sauren Reaction mit schwefelsäure-haltigem Wasser versetzt, auf dem Dampfbade bei etwa 40—50° C 24 Stunden hindurch digerirt, dann colirt, und die Colaturen, nachdem sie auf dem Dampfbade bis zur Syrupconsistenz eingedickt waren, der Maceration durch Alcohol überlassen.

Die beiden Ausschüttelungen, die saure und die alkalische, geschahen mit Benzol, und gaben die Verdunstungsrückstände derjenigen Benzinauszüge, welche das Alkaloid aus der ammoniakalischen Flüssigkeit aufgenommen hatten, folgende Reactionen.

Harnportion I mit 2 Mgr. Brucin.

Schwefelsäure-Salpetersäure erzeugte deutliche Rothfärbung, durch Kaliumwismuthjodid und Jodjodkalium entstanden voluminöse Niederschläge.

Harnportion II mit 1 Mgr. Brucin.

Auch hier stellte sich durch Schwefelsäure-Salpetersäure und das Erdmann'sche Reagens die röthliche Färbung ein, Kaliumwismuthjodid veranlasste eine starke Trübung.

Harnportion III mit  $\frac{1}{2}$  Mgr. Brucin.

Wenngleich bei dem hier gewonnenen Rückstand die Reaction langsamer eintrat und nur sehr kurze Zeit anhielt, so war doch bei genauer Beobachtung die Röthung durch die Schwefelsäure-Salpetersäure nicht zu verkennen; Jodjodkalium bewirkte deutliche Trübung.

Blutportion I mit 2 Mgr. Brucin.

Durch Schwefelsäure-Salpetersäure entstand starke Röthung, durch Jodjodkalium, Kaliumwismuthjodid und das Mayer'sche Reagens traten voluminöse Niederschläge auf. —

Blutportion II mit 1 Mgr. Brucin.

Der Nachweis des Alkaloides mittelst der ebengenannten Reagentien gelang auch hier vollständig.

Blutportion III mit  $\frac{1}{4}$  Mgr. Brucin.

Auch hier blieben die Reactionen mit Schwefelsäure-Salpetersäure und Jodjodkalium nicht aus, doch waren sie hier viel schwächer als bei der Harnportion III.

Milchportion I mit 2 Mgr. Brucin und

Milchportion II „ 1 „ „

Aus beiden liess sich durch obige Reagentien das Alkaloid mit Bestimmtheit nachweisen.

Bei der Milchportion III mit  $\frac{1}{8}$  Mgr. Brucin gelang der Nachweis nicht deutlich.

In Folge dieses letzten ungenügenden Resultates stellte ich diesen Versuch in derselben Weise noch einmal an, jedoch mit demselben Erfolge, indem durch die Schwefelsäure-Salpetersäure nur eine momentan auftretende Röthung wahrgenommen werden konnte.

## Versuche an Thieren.

Zu denselben benutzte ich ein Präparat, das Prof. Dragendorff für mich aus St. Petersburg verschrieben hatte und welches ein gelblich-graues Pulver darstellte. Dieses enthielt kleine Mengen von Strychnin als Verunreinigung, jedenfalls aber so geringe, dass durch sie die Zuverlässigkeit meiner Resultate nicht beeinträchtigt ist (Vergl. auch Exp. VI).

**Exp. I.** 10. April. Eine mittelgrosse Katze von 2250 Grm. Körpergewicht, bei welcher die Temperaturmessung 38,9° C. ergeben, erhält um 10 h. 32 m. per os mittelst der Schlundsonde 0,5 Grm. obigen Brucins, in 10 Ccm. Wasser unter Zusatz einiger Tropfen verdünnter Schwefelsäure gelöst.

In den ersten Minuten nach der Vergiftung verhält sich das Thier unter fortwährendem Lecken des Mauls ziemlich ruhig, doch ändert sich bereits um 10 h. 40 m. das Verhalten der Katze; sie läuft in dem Kasten, in dessen Boden sich behufs Abflusses von Harn eine Oeffnung befindet, sehr rasch in die Runde, wird von der äussersten Unruhe gequält, lässt

um 10 h. 41 m. 11 Ccm. Harn und wird gleich darauf von deutlich ausgesprochenen Krämpfen befallen, welche sie bald an den Boden, bald an die Decke des Kastens schleudern. Die Respiration ist während der Krämpfe nicht wahrnehmbar.

Die Anfälle, welche in den ersten Minuten von kurzen Pausen unterbrochen werden, in denen das Thier sehr frequent athmet, dauern von 10 h. 45 m. ohne auszusetzen fort, bis dasselbe um 10 h. 50 m. verendet. — Von einer Temperaturmessung konnte bisher nicht die Rede sein, gleich nach dem Tode ergab sie 39,3° C., mithin eine Steigerung von 0,4° C.

**Sectionsbefund** 4 h. Nachmittags. Todtenstarre sehr hochgradig. Lungen an den Rändern emphysematös, Parenchym derselben trocken; das Herz, insbesondere das rechte, und die grossen Gefässe enthalten flüssiges, dunkles Blut; die Leber von mittlerem Blutgehalt; Gallenblase gefüllt mit dünnflüssiger, hellgrüner Galle; Milz trocken, von livider Farbe; die Schleimhaut des mit Klumpen geronnener Milch angefüllten Magens gerunzelt, sehr blass, gleich der des Dün- und Dickdarms; Harnblase leer, zusammengezogen, Schleimhaut derselben blass, Nieren normal. Die Hirnhüllen sind hyperämisch, das Hirn selbst zeigt nichts Abweichendes.

Behufs Nachweises des Alkaloides kommen zur Untersuchung: 1. Lungen, Herz, Blut, 2. Leber, Gallenblase, 3. Milz, 4. Speiseröhre, Magen, 5. Dünndarm, 6. Dickdarm, die drei letztgenannten Organe mit ihrem Inhalt, 7. Nieren, Harnblase, 8. Gehirn, 9. Der Harn.

### Ergebnisse der Analyse.

In der bald (9 m) nach der Vergiftung gelassenen Harnmenge (11 Ccm.) war keine Spur von dem Alkaloid nachzuweisen.

Bei der Behandlung der Organe wurde die Ausschüttelung der alcalischen Flüssigkeit statt mit Benzin, wie früher erwähnt, hier versuchsweise mit Petroleumäther vorgenommen.

Nachdem die Petroleumätherauszüge der verschiedenen Organe auf Uhrgläschen verdunstet, ergab die Schwefelsäure-Salpetersäure, die wir als das empfindlichste Reagens auf Brucin kennen gelernt hatten, nur im Magen eine deutliche, in dem Dünndarm eine sehr schwache Röthung; Blase, Blut, Nieren reagierten nur spurweise, die übrigen Organe gar nicht auf dieses Reagens.

Die alkaloidische Reaction mittelst Jodjodkalium trat in allen Organen ein, am stärksten waren die Niederschläge in der Leber, dem Magen und dem Dünndarm, während in dem Dickdarm und der Milz nur eine schwache Trübung entstand.

Da die mit dem Petroleumäther angestellten Versuche keine befriedigenden Resultate ergaben, indem die Reactionen mit der Schwefelsäure-Salpetersäure ziemlich schlecht ausfielen, und es den Anschein hatte, als habe der Petroleumäther den grösseren Theil des Brucins in der alkalischen Flüssigkeit zurückgelassen und nur den kleineren bei der Ausschüttelung aufgenommen, so wurde die alkalische Flüssigkeit jetzt mit Benzin geschüttelt, das sich schon bei den früheren Versuchen bewährt hatte und auch hier die an dasselbe gestellten Erwartungen durchaus befriedigte.

Sobald nämlich die Schwefelsäure-Salpetersäure auf das Uhrgläschen gebracht wurde, trat in den Benzinrückständen aus dem Magen unmittelbar darauf die Röthung ein und zwar so deutlich, als wenn das Reagens mit reinem Brucin in Verbindung gesetzt worden wäre. Fast ebenso gelang diese Reaction bei den Ausschüttelungen aus dem Dünndarm und dem Dickdarm, doch war die Röthung hier von kürzerem Bestande als bei dem Magen. Bei der Leber, dem Blut, dem Gehirn und der Milz war diese Färbung geringer, doch immer noch deutlich, während sich dieselbe bei den Nieren und der Blase nur spurweise zeigte. — Da von jedem Organ noch je ein Uhrgläschen mit einem Theil des Rückstandes übrig war, so wurde auf jedes 1 Ccm. verdünnter Schwefelsäure gethan, und nach Lösung des Rückstandes jede Portion behufs Prüfung mit an-

deren Reagentien in 4 Theile getheilt. Jodjodkalium rief in allen Organen Niederschläge hervor, ebenso Pikrinsäure, Kaliumwismuthjodid und das Mayer'sche Reagens. Entsprechend den durch die Schwefelsäure-Salpetersäure gewonnenen Reactionen wurden auch durch diese Reagentien im Magen, in dem Dünndarm und in der Leber starke Niederschläge, in den Nieren nur eine schwache Trübung erzeugt. —

**Experiment II.** Ein mittelgrosser Kater von 2840 Grm. Gewicht wird um 11 h. 35 m. Morgens auf dieselbe Weise mit 0,3 grm. Brucin vergiftet. Wie bei dem Versuchsthier I. beginnt bereits nach einigen Minuten die Unruhe, um 11 h. 42 m. stellen sich die erwähnten tetanischen Krämpfe ein, die mit geringen Intervallen bis zum Tode anhalten, der um 11 h. 57 m. erfolgt. Vor der Vergiftung hatte das Thier eine Temperatur von 39°C, gleich nach dem Tode betrug dieselbe 39,2°C, die Steigerung war somit 0,2°C.

**Die Section**, welche am Nachmittage gemacht wurde, zeigte die Lungen sehr blass; das Herz mit dunklem Blut gefüllt; der tractus intestinalis war leer, die Schleimhaut desselben glatt, von blasser Farbe; Leber sehr blutreich, in der Gallenblase einige Tropfen hellgrüner, zäher Galle; Milz von blauer Farbe und blutarm; an den Nieren nichts Abweichendes; Harnblase contrahirt, die Schleimhaut blass, gewulstet. Die Umhüllungen des Gehirns ziemlich blutreich, das Gehirn selbst zeigte auf seinem Durchschnitt nur wenig Blutpunkte.

#### **Ergebnisse der Analyse.**

Die Schwefelsäure-Salpetersäure rief bei der Ausschüttelung aus der Leber die Röthung am deutlichsten hervor, in der des Magens und des Blutes gelang die Reaction fast ebenso, im Auszuge des Dünndarms, des Gehirns, des Dickdarms und der Milz war dieselbe viel schwächer, in dem der Nieren und der Blase spurweise vorhanden. Ganz ähnlich diesem Reagens verhielten sich auch das Jodjodkalium, das Kaliumwismuthjodid, das Mayer'sche Reagens und die Pikrinsäure,

Beide Ausschüttelungen, die aus saurer wie die aus ammoniakalischer Lösung, geschahen bei diesen, sowie bei allen folgenden Untersuchungen mit Benzin.

**Experiment III.** Um 10 h. 55 m. erhält eine Katze von 3200 Grm. Gewicht 0,1 Grm. in schwefelsäurehaltigem Wasser gelösten Brucins. Auch bei dieser Dosis beginnen schon nach Verlauf von 6 Min. die heftigsten tetanischen Krämpfe, welchen das Thier bereits um 11 h. 4 m. erliegt. Die Temperatur war vor der Eingabe des Brucins  $39,2^{\circ}$  C., gleich nach dem Tode  $39,6^{\circ}$  C., somit betrug die Steigerung  $0,4^{\circ}$  C.

Die Section, um 4 Uhr Nachmittags angestellt, zeigt mit Ausnahme eines starken Blutgehaltes der Leber nichts Bemerkenswerthes. Die Harnblase enthält 13 Ccm. blassen, klaren Urins.

#### Ergebnisse der Analyse.

In dem Harn tritt nur durch Jodjodkalium eine geringe Reaction ein.

Schwefelsäure-Salpetersäure erzeugte in der Leber, dem Blut, dem Magen eine deutliche Röthung; Gehirn und Milz reagirten schwächer; Dickdarm und Nieren nur spurweise.

Die Niederschläge durch Jodjodkalium, das Mayer'sche Reagens, Kaliumwismuthjodid und Goldchlorid waren namentlich im Magen sehr stark, ebenso in der Leber; in den übrigen Organen entstanden nur geringe Trübungen.

**Experiment IV.** Auf dieselbe Weise wie in den bisher angestellten Experimenten werden um 10 h. 25 m. einer Katze von 2010 Grm. Gewicht 0,05 Grm. Brucin eingegeben. Ungeachtet dieser geringen Dosis (etwa  $\frac{1}{2}$  Gran) bleibt das Thier doch nur 11 Minuten ruhig, denn es beginnen alsdann leichte Zuckungen als Vorläufer der heftigsten tetanischen Krämpfe, die zwar nachlassen, jedoch nach kurzer Pause wieder auftreten und um 10 h. 42 m. den Tod herbeiführen. Vor der Vergiftung betrug die Temperatur  $39,1^{\circ}$  C., unmittelbar nach dem Tode  $39,3^{\circ}$  C., die Steigerung somit  $0,2^{\circ}$  C.

**Sectionsbefund.** Um 4 Uhr Nachmittags war die Todtenstarre ebenso wie bei den vorhergegangenen Obduktionen überall vorhanden. Lungen blass, ödematös; Herz schlaff, rechte Seite mit Blutgerinnseln gefüllt; Leber blutreich, in der Gallenblase eine Drachme dunkelgrüner Galle; die Schleimhaut des Magens, des Dünn- und Dickdarms blass, glatt, nirgends eine Erosion bemerkbar; Nieren von mittlerem Blutgehalt; Harnblase normal, enthält 21 Ccm. Harn; Gehirn sehr anämisch. Ausserdem sind noch zu erwähnen drei Embryonen, etwa in der dritten Woche; dieselben werden mit den Eihäuten und dem Fruchtwasser auf das Alkaloid untersucht.

#### Ergebnisse der Analyse.

In der Harnportion lässt sich Brucin nicht nachweisen. Auf Schwefelsäure-Salpetersäure reagiren alle Organe, am stärksten die Leber und der Magen, am undeutlichsten das Blut.

Durch Jodjodkalium, das Mayer'sche Reagens u. Kaliumwismuthjodid entstanden in der Leber, dem Magen und dem Dünndarm reichliche Niederschläge, in den übrigen Organen schwache Trübungen. -- Der aus den Embryonen gewonnene Rückstand zeigte mit Schwefelsäure-Salpetersäure deutliche Brucinreaction.

**Experiment V.** Es wird um 10 Uhr 30 Min. Vormittags eine der vorigen gleiche Dosis von 0,05 Grm. Brucin einer Katze von 2150 Grm. Gewicht subcutan beigebracht. Da die zur Disposition stehende Pravaz'sche Spritze 1 Ccm. fasste, so löste ich das Brucin in 2 Ccm. Wasser unter Zusatz von 2 Tropfen verdünnter Schwefelsäure, um das Gift in 2 Malen unter die Haut des Rückens injiciren zu können. Nach Verlauf von 40 Secunden verfällt das Thier in die wiederholt erwähnten Krämpfe, denen es bereits 7 Minuten nach geschehener Vergiftung erliegt. Vor der Application des Brucins war die Temp.  $38,9^{\circ}$  C., unmittelbar nach dem Tode ergab die Messung  $39,3^{\circ}$  C., somit fand eine Steigerung von  $0,4^{\circ}$  C. Statt.

**Sectionsbefund.** Die um 4 Uhr Nachmittags gemachte Obduction zeigt mit Ausnahme eines sehr hochgradigen Blutgehaltes der Leber und der Nieren nichts Bemerkenswerthes, das Gehirn war ebenfalls blutreicher als bisher. —

**Ergebnisse der Analyse.**

Die Röthung durch Schwefelsäure-Salpetersäure war auch hier wieder am deutlichsten in der Leber, dann in dem Blut, dem Gehirn, sehr schwach in den Nieren, sowie auch in dem Magen und Dünndarm. Während Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid in dem Blut einen Niederschlag, in den Nieren nur eine schwache Trübung hervorriefen, reagirte von den übrigen Organen nur noch die Leber deutlich auf obige Reagentien.

**Experiment VI.** Zur Controle wird noch ein 6. Versuch mit demjenigen Präparat gemacht, welches zu den Identitätsreactionen benutzt worden und das strichninfrei war.

Um 11 h. 10 m. erhält eine Katze von 2450 grm. Gewicht subcutan 0,05 grm. des eben erwähnten Präparates. Die Krämpfe beginnen um 10 h. 16 m. mit der grössten Heftigkeit und führen um 11 h. 23 m. den Tod herbei.

Temperatur vor der Vergiftung 38,8° C, gleich nach dem Tode gemessen 39,1° C, somit eine Steigerung von 0,3° C.

**Sectionsbefund.** Am Nachmittage ist auch hier die Todestarrte eine allgemeine, der Blutgehalt der Leber und der Nieren sehr bedeutend, in dem Gehirn die Gefässe gefüllt; sonst nichts zu bemerken. —

**Ergebnisse der Analyse.**

In dem Blut reagirt die Schwefelsäure-Salpetersäure sehr schwach, sehr deutlich dagegen in der Leber, dem Gehirn und auch in den Nieren; in den übrigen Organen bleibt diese Reaction unentschieden.

Entsprechend diesen Resultaten sind die alkaloidischen Reactionen mit Jodjodkalium, Mayer's Reagens und Pikrinsäure; am stärksten ist stets der in der Leber erzeugte Niederschlag.

Um die Frage zu erledigen, ob sich das Alkaloid in in Fäulniss übergegangenen Stoffen nachweisen lässt, wurden 100 Ccm. Ochsenblut mit 2 Milligramm Brucin versetzt und etwa 100 Tage stehen gelassen. Nachdem darauf das Blut nach der bisher angewandten Methode behandelt, und zuletzt der Benzinauszug auf 2 Uhrgläschen verdunstet worden, zeigte die Schwefelsäure-Salpetersäure, auf das eine der beiden Uhrgläschen gebracht und mit dem Glasstabe durchgemischt, die röthliche Färbung noch deutlich. Der auf dem zweiten Uhrgläschen befindliche Rückstand, in  $\frac{1}{2}$  Ccm. verdünnter Schwefelsäure gelöst, gab mit Kaliumwismuthjodid eine deutliche Trübung zu erkennen.

Durch meine Versuche glaube ich zu folgenden Schlussfolgerungen berechtigt zu sein. —

1. Sowohl innerlich als auch subcutan beigebracht lässt sich das Brucin in allen Organen und auch in den Embryonen (Exp. IV.) nachweisen; am meisten ist in der Leber vorhanden, so das es den Anschein hat, als werde das Alkaloid in der Leber zurückgehalten. Etwas Aehnliches findet nach Dragendorff<sup>9)</sup> bei Strychninvergiftungen Statt, bei denen das dem Gift Blut sehr rasch von der Leber entzogen wird, um von dort aus weiter zu wandern und durch den Harn ausgeschieden zu werden.

2. Das Brucin wird wenigstens theilweise aus dem Organismus durch die Nieren ausgeschieden. Obgleich in dem bei 2 Sect. in der Blase gefundenen Harn kein Brucin zu ermitteln war, so gaben die Nieren so deutliche Reactionen, dass der Annahme dieses Ausscheidungsweges nichts entgegensteht. Nach P. G. Masing<sup>10)</sup> soll auch bei chronischen Strychninvergiftungen in dem Harn der ersten Tage kein Strychnin zu finden

9) Ermittlung der Gifte. pag. 249.

10) Beiträge für den gerichtlich-chemischen Nachweis des Strychnins. Inaugural-Disseration. Dorpat, 1868.

sein, während die später gelassenen Harnportionen nachweisbare Mengen dieses Alkaloides enthalten.

3. Ein Fäulnisprozess von drei Monate langer Dauer übt keinen Einfluss auf das Brucin aus. —

### Emetin.

Obgleich das Emetin grösstentheils aus der Brechwurzel, radix Cephaëlis Ipecacuanhae, gewonnen wird, so ist es doch ausserdem noch in mehreren andern Drogen, z. B. in der radix Ipecacuanhae nigra enthalten<sup>1)</sup>. Die beiden Präparate, sowohl das in dem hiesigen pharmaceutischen Institut befindliche, als auch das aus St. Petersburg bezogene emetinum purum album, unterscheiden sich durch ihre weisse Farbe von demjenigen Emetin, welches ich mir als ein gelbliches Pulver nach der von Lefort<sup>2)</sup> empfohlenen Roubourdin-Leprat'schen Methode aus der Brechwurzel bereitete und das im Uebrigen die von Lefort angegebenen Eigenschaften besass. Keins der oben genannten Präparate zeigte die von Landerer<sup>3)</sup> angegebenen cubischen Krystallchen, sie waren, was auch mit den von Dragendorff an der schon citirten Stelle gemachten Angaben übereinstimmt, alle amorph. Das Emetin ist in Weingeist leicht, in Aether schwer löslich; beim Trocknen bei 100° C. verlor es 4,95 % Wasser.

Zur Darstellung des Emetins wurden 400 grm. der radix Cephaëlis Ipecacuanhae, welche ich aus der Apotheke von Köhler in Dorpat bezog, fein pulverisirt, mit 6 Litre Weingeist von 85° versetzt, unter häufigem Umschütteln bei 40–50° C 3 mal 24 Stunden hindurch digerirt und alsdann filtrirt. Nachdem

1) Dragendorff, Ermittlung der Gifte pag. 276.

2) J. Lefort, Journal de Pharm. et Chim. 1869, IX, 117, 241.

3) Landerer, Buchner's Repertorium für die Pharmacie, zweite Reihe, 2 Band, pag. 212.

hierauf der Rückstand noch einmal mit 6 Litre Weingeist von etwa 45° während 2 mal 24 Stunden in derselben Weise digerirt, geschah eine Vereinigung der beiden Tincturen. Hierauf entfernte man den grössten Theil des Alcohols durch Destillation, liess den Rückstand im Wasserbade bis zur Syrupconsistenz verdunsten, brachte denselben in eine Stöpselflasche, fügte 8 grm. Aetzkali in etwas Wasser gelöst hinzu (in der Vorschrift heisst es, dass auf 100 Theile der angewandten Wurzel 2 Theile Aetzkali kommen) und schüttelte die Mischung mit einem derselben gleichen Volumen Chloroform einige Stunden hindurch. Damit das in Kalilauge leicht lösliche Emetin den in der Luft enthaltenen Sauerstoff nicht absorbiren, wählte man eine Flasche, die durch den Inhalt beinahe gefüllt wurde.

Sobald sich die Mischung vollständig geklärt hatte, wozu beinahe 3 Tage erforderlich waren, hob man das Chloroform mit einer Pipette vorsichtig ab und schüttelte den Rückstand noch zweimal mit der gleichen Menge Chloroform.

Nach Vereinigung dieser Auszüge unterwarf man dieselben der Destillation im Wasserbade, worauf der auf dem Boden befindliche dunkelbraune Rückstand wiederholt mit schwefelsäurehaltigem Wasser behandelt wurde, bis sich derselbe gelöst hatte. Alsdann sättigte man die einzelnen aus der Retorte abgossenen Portionen der sauren Flüssigkeit mit Ammoniak, bei welchem Act man ein Plus desselben vermeiden musste, da sich das Emetin in ammoniakalischem Wasser etwas löst. Es entstanden durch diesen Prozess voluminöse grau-gelbliche Niederschläge, die auf mehrere Filtra gebracht, mit Wasser ausgewaschen und in denselben getrocknet wurden.

Der ganze aus den 400 Grm. Brechwurzel hieselbst erzielte Ertrag an Emetin war aber keineswegs ein derartig grosser, wie ihn Leprat angiebt. Derselbe behauptet 6–7 % erhalten zu haben, während hier nur 1,1 % gewonnen wurden. Es liegt also nicht fern mit Lefort anzunehmen, dass das Präparat von Leprat nicht rein gewesen, sondern

der grössere Theil desselben in fremden Substanzen bestanden habe. Lefort erhielt aus der brasilianischen Ipecacuanha 1,45 % Emetintannat, aus der neu-granadischen 1,34 %<sup>4)</sup>.

Da die Darstellung des Emetins noch nicht beendet war, als ich zu den Identitätsreactionen kam, so benutzte ich zu denselben das dem pharmaceutischen Institute gehörige Präparat. Wie es bei dem Brucin geschah, bereitete ich mir auch hier eine alcoholische Lösung (1:1000), mittelst derer das Alkaloid zu 2, 1,  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{1}{5}$ ,  $\frac{1}{10}$ ,  $\frac{1}{20}$ ,  $\frac{1}{50}$ ,  $\frac{1}{100}$  und  $\frac{1}{150}$  Milligramm auf Uhrgläschen vertheilt werden konnte; auch hier brachte man auf jedes Uhrgläschen  $\frac{1}{2}$  Ccm. verdünnter Schwefelsäure, mit Ausnahme derjenigen, in denen die Prüfung mit Schwefelsäure oder einem dieselbe enthaltenden Reagens vorgenommen werden sollte.

### Identitätsreactionen.

- 1) Das Fröhde'sche Reagens bewirkte nicht nur bei  $\frac{1}{10}$  Mgr., sondern auch bei  $\frac{1}{100}$  Mgr. des Alkaloides eine Röthung, welche bald in Grün überging; auch bei  $\frac{1}{150}$  Mgr. war noch ein röthlicher Schimmer zu bemerken.
- 2) Reine concentrirte Schwefelsäure liess auch bei  $\frac{1}{150}$  Mgr. eine bräunliche, in's Grünliche spielende, Färbung entstehen.
- 3) Erdmann's Reagens rief noch bei  $\frac{1}{100}$  Mgr. eine grüngelbe Farbe hervor.
- 4) Schwefelsäure-Salpetersäure liess das Emetin ungefärbt.
- 5) Durch Kaliumwismuthjodid entstand bei  $\frac{1}{150}$  (1:75000) und  $\frac{1}{100}$  (1:50000) keine Reaction; letztere trat erst auf bei  $\frac{1}{50}$  (1:25000) und wurde sehr deutlich bei  $\frac{1}{10}$  Mgr. (1:5000).
- 6) Jodjodkalium bewirkte einen Niederschlag erst bei  $\frac{1}{50}$  Mgr. (1:2500).
- 7) Bei der Phosphormolybdänsäure ist  $\frac{1}{50}$  Mgr. als die Grenze

der auftretenden Reaction zu betrachten; es entstand hier ein gelblicher Niederschlag.

- 8) Goldchlorid zeigte seine Wirksamkeit erst bei  $\frac{1}{5}$  (1:2500), hier trat eine gelbliche Trübung ein, wie bei dem
- 9) Platinchlorid, das auch erst bei  $\frac{1}{5}$  Mgr. einen geringen Niederschlag hervorrief.
- 10) Pikrinsäure wirkte noch bei  $\frac{1}{50}$  Mgr.
- 11) Marme's Reagens erforderte zur Herstellung einer Trübung  $\frac{1}{50}$  Mgr.
- 12) Für die Gerbsäure war  $\frac{1}{10}$  Mgr. die äusserste Grenze.
- 13) Chromsaures Kali wirkte bei  $\frac{1}{10}$ ; wenn der Ueberschuss vermieden wird, noch bei  $\frac{1}{50}$  Mgr.
- 14) Sublimat versagte seine Wirkung bei  $\frac{1}{10}$  und  $\frac{1}{5}$ , denn erst bei  $\frac{1}{2}$  Mgr. (1:1000) entstand eine Trübung.
- 15) Für Rhodankalium war die äusserste Grenze  $\frac{1}{5}$  Mgr.
- 16) Gelbes Blutlaugensalz wirkte bei  $\frac{1}{5}$  Mgr. kaum spurweise.

Um zu erfahren, ob das gleichzeitige Vorhandensein anderer Alkaloide die Erkennung des Emetins behindert, wurde, wie es bei dem Brucin geschehen, das Emetin mit gleichen, grösseren und kleineren Mengen Brucin, Strychnin und Caffein in Verbindung gebracht, da neben einem Brechmittel auch schwarzer Caffee bei Vergiftungen in den Organismus gelangt. Die erforderlichen Mengen dieser Alkaloide wurden mittelst alcoholischer Lösungen derselben auf Uhrgläschen gethan.

Da sich bei den Identitätsreactionen das Fröhde'sche Reagens als das empfindlichste herausgestellt hatte, so kam dasselbe nicht nur bei den gleich folgenden Gemischen, sondern auch bei allen späteren Untersuchungen in erster Reihe in Anwendung.

4) Journal de Pharm. et Chim. 1869, IX. pag. 171.

### Emetin und Brucin.

Bei  $\frac{1}{50}$  Mgr. Emetin und  $\frac{1}{10}$  Mgr. Brucin (1 : 5) trat mit dem Fröhde'schen Reagens die Emetinreaction ein, bei  $\frac{1}{100}$  Mgr. Emetin und  $\frac{1}{10}$  Mgr. Brucin (1 : 10) blieb sie gänzlich aus. —

In der Mischung von  $\frac{1}{10}$  Emetin und  $\frac{1}{50}$  Brucin (5 : 1) rief Schwefelsäure-Salpetersäure die für das Brucin charakteristische röthliche Färbung hervor, die bei  $\frac{1}{10}$  Emetin und  $\frac{1}{100}$  Brucin (10 : 1) jedoch nur als spurweise bezeichnet werden konnte.

In diesen Mischungsverhältnissen bekundet sich schon der Einfluss, den die genannten Alkaloide auf einander ausüben; während der Nachweis des Emetins in seiner kleinsten hier befindlichen Menge bei Anwesenheit des in 10mal grösserer Quantität vorhandenen Brucins nicht gelingt, wird die Brucinreaction in keiner Weise beeinträchtigt.

### Emetin und Strychnin.

Ogleich eine Trennung der vereint vorliegenden Alkaloide, Emetin u. Strychnin, sobald dieselben in grösserer Menge vorhanden sind, nicht schwierig ist, indem sich das Emetin sehr leicht, das Strychnin sehr schwer in absolutem Alcohol löst<sup>5)</sup>, so giebt diese Methode bei geringen Quantitäten der beiden Alkaloide kein befriedigendes Resultat, da hier das Strychnin in die alcoholische Lösung übergeht. Es wurde daher schon früher von Dragendorff versucht, in Gemengen beider Alkaloide ohne vorherige Trennung die Strychninreaction mit Schwefelsäure und chromsaurem Kali vorzunehmen<sup>6)</sup>. Dabei ergab sich, dass auf Zusatz von Schwefelsäure-Salpetersäure u. chromsaurem Kali erst die auf Emetin deutende Reaction, eine braun-

5) Dragendorff, Ermittlung der Gifte, pag. 277.

6) Ibidem pag. 254,

rothe Färbung und dann die violette, welche für das Strychnin charakteristisch ist, eintrat. Der Grund liegt darin, dass das chromsaure Kali, mit den beiden Alkaloiden in Verbindung gebracht, zuerst von dem Emetin und dann von dem Strychnin in Anspruch genommen wird. Ich fand dies in Gemengen von  $\frac{1}{10}$  Mgr. Emetin +  $\frac{1}{100}$  Mgr. Strychnin (10 : 1) bestätigt.

Bei  $\frac{1}{10}$  Mgr. Emetin +  $\frac{1}{10}$  Mgr. Strychnin (1 : 1)

„  $\frac{1}{50}$  „ „ +  $\frac{1}{10}$  „ „ (1 : 5) und

„  $\frac{1}{100}$  „ „ +  $\frac{1}{10}$  „ „ (1 : 10)

zeigt das Fröhde'sche Reagens deutliche Emetinreaction, indem sich der Inhalt des Uhrgläschens erst violett, dann grün färbt. In den genannten Verhältnissen mit einander vermenget, sind diese Alkaloide deutlich nachzuweisen.

### Emetin und Caffein.

Auch in der Mischung mit Caffein bewies das Fröhde'sche Reagens seine Empfindlichkeit auf Emetin bei der geringsten Menge desselben, nämlich bei  $\frac{1}{100}$  Mgr. Emetin +  $\frac{1}{10}$  Mgr. Caffein (1 : 10). Die Reaction auf Caffein mit Chlorwasser (nach Verdunstung der Flüssigkeit bleibt eine rothbraune Masse zurück) trat nur ein bei dem eben genannten Mischungsverhältniss der beiden Alkaloide, wo also das Caffein in 10mal grösserer Menge vorhanden war als das Emetin; bei  $\frac{1}{10}$  Mgr. Emetin +  $\frac{1}{50}$  Mgr. Caffein blieb die Reaction aus.

Die Emetinreaction wird somit durch die Anwesenheit des Caffeins nicht gestört; das Caffein lässt sich dagegen nur nachweisen, wenn es im Ueberschuss vorhanden ist; prävalirt die Menge des Emetins, so unterbleibt die Caffeinreaction.

### Abscheidungsversuche aus künstlichen Gemengen.

Bei den nachfolgenden Abscheidungsversuchen aus künstlichen Gemengen, sowie auch aus thierischen Organen und Flüssigkeiten geschehen die beiden Ausschüttelungen mit Benzin,

und wird das Product der ammoniakalischen Ausschüttelung auf Emetin untersucht.

Nachdem wiederum Ochsenblut, Milch und Menschenharn mit Emetin versetzt und ebenso, wie bei dem Brucin erwähnt, behandelt worden, zeigten die Rückstände der alkalischen Benzinauszüge folgende Reactionen.

Blutportion I, 100 Ccm. Blut mit 2 Mgr. Emetin.

Fröhde's Reagens wirkte sehr deutlich, Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid erzeugten geringe Trübungen.

Blutportion II, 100 Ccm. Blut mit 1 Mgr. Emetin.

„ III, 100 Ccm. Blut mit  $\frac{1}{2}$  Mgr. Emetin.

In diesen beiden Rückständen blieb die Reaction mit dem Fröhde'schen Reagens unentschieden; die durch Jodjodkalium erzeugte Trübung war eine geringe.

Milchportion I, 100 Ccm. Milch mit 2 Mgr. Emetin.

Durch Fröhde's Reagens wurde eine Rothfärbung hervorgerufen, die später in Grün überging; Jodjodkalium bewirkte einen starken Niederschlag.

Milchportion II, 100 Ccm. Milch mit 1 Mgr. Emetin.

Auch hier liess sich durch die genannten Reagentien das Alkaloid mit Sicherheit nachweisen.

Milchportion III, 100 Ccm. Milch mit  $\frac{1}{2}$  Mgr. Emetin.

In dem Augenblick, in welchem das Fröhde'sche Reagens aufs Uhrgläschen gebracht wurde, entstand eine geringe Röthung, um gleich darauf wieder zu schwinden.

Die Trübungen durch Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid waren sehr unbedeutend.

Harnportion I, 100 Ccm. Harn mit 2 Mgr. Emetin.

Fröhde's Reagens liess hier eine starke Röthung entstehen, wie sie bei der Blutportion I und bei der Milchportion I nicht beobachtet worden war.

Harnportion II, 100 Ccm. Harn mit 1 Mgr. Emetin.

Die Reaction durch Fröhde's Reagens war sehr deutlich, durch das Mayer'sche Reagens, Kaliumwismuthjodid und Jodjodkalium entstanden voluminöse Niederschläge.

Harnportion III, 100 Ccm. Harn mit  $\frac{1}{2}$  Mgr. Emetin.

Auch hier noch konnte durch jedes der genannten Reagentien das Emetin nachgewiesen werden.

Die Resultate dieser Untersuchungen waren also den bei dem Brucin gewonnenen gleich; während nämlich die Rückstände der mit 1 und  $\frac{1}{2}$  Mgr. versetzten Blutmengen, so wie derjenigen Milchportion, welche nur  $\frac{1}{2}$  Mgr. Emetin enthielt, nur undeutliche Reactionen gaben, konnten die drei Harnportionen keinen Zweifel über das Vorhandensein des Emetins aufkommen lassen.

## Versuche an Thieren.

Um denselben eine bestimmte Menge Emetin, sei es per os, sei es subcutan appliciren zu können, ohne jedes Mal eine Wägung vornehmen zu müssen, löste ich 0,3 grm. des von mir dargestellten Präparates in 30 Ccm. Wasser unter Zusatz von 5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure, so das also in 1 Ccm. der Lösung 0,01 grm. Emetin enthalten waren.

**Experiment I.** 8. Mai. Ein gutgenährter Kater von 3600 Grm. Gewicht erhält um 10 h. 5 m. Morgens mittelst der Schlundsonde 5 Ccm. obiger Lösung, d. h. 0,05 Grm. Emetin. Vorher ergab die Temperaturmessung 38,6° C., die Pulsfrequenz betrug 160, die Respirationsgrösse war 40. Das Thier verhält sich ganz ruhig und namentlich tritt zunächst kein Erbrechen ein; um 10 h. 8 m. werden 32 Ccm. Harn gewonnen.

11 h. 5 m. Temp. 39,1° C.; Resp. 42; Puls 160.

12 „ „ 39,1° „ „ 40 „ 160.

3 „ „ 39,2° „ „ 40 „ 164.

4 „ „ 39,1° „ „ 38 „ 160.

5 „ „ 39,1° „ „ 36 „ 158.

5 h. 30 m. werden dickbreiige Fäcalsmassen abgesetzt. —

7 h. Temp. 39° C.; Resp. 36; Puls 160.

In dem Verhalten des Katers hat sich im Laufe des Tages nur gezeigt, dass das Thier jede Bewegung in seinem Kasten mied, indem es fast immer dieselbe Stelle liegend einnahm,

9. Mai. Das Thier wird von ununterbrochenen Würgebewegungen sehr gequält, ist sehr unruhig.

8 h. Morgens Temp. 38,8° C.; Resp. 36; Puls 158.

9 „ „ „ 37,6° „ „ 40. „ 168.

Um 9 h. lässt das Thier 37. Ccm. Harn.

Um 10 h. bricht es in zwei kurz hintereinander folgenden Anfällen dünnflüssige mit Milch und Brod untermischte Massen aus.

10 h. 45 m. Temp. 32,1° C; Resp. 44; Puls 170.

Unruhe und Würgebewegungen dauern fort, die Respiration wird immer oberflächlicher und frequenter, der Puls ist um 11 h. nicht mehr fühlbar, das Thier verendet um 11 h. 5 m.

**Sectionsbefund** um 4 Uhr Nachmittags. Die Todtenstarre hatte begonnen; Lungen sehr blutreich; die grossen Gefässe, ebenso das rechte Herz mit dunklem Blut gefüllt; Leber sehr blutreich; an der Milz nichts Bemerkenswerthes; Magen enthält theils feste, theils flüssige Nahrungsmittel; der Dünndarm reichliche Mengen eines seiner Wandung fest anhaftenden, dicken, zähen Schleimes; der Dickdarm feste, dunkel gefärbte Fäcalsmassen. Die Schleimhaut des ganzen Darmtractus bot das Bild der hochgradigsten Hyperämie dar; die Schleimhaut sah aus, als ob sie mit Blut übergossen wäre, die Röthung war eine gleichmässige; Nieren gleichfalls stark hyperämisch, die Gefässe an der Oberfläche derselben stark injicirt; Harnblase leer, Schleimhaut derselben geschwellt, gerunzelt, von rosarother Farbe. Die Hüllen des Gehirns ziemlich blutreich, das Gehirn zeigt auf dem Durchschnitt zahlreiche Blutpunkte, in den Seitenventrikeln befindet sich eine geringe Menge klaren Serums.

Während der Harn und die dünnflüssigen erbrochenen Massen gleich mit Weingeist und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure behandelt wurden, digerirten die ziemlich festen Fäcalsmassen erst 24 Stunden in angesäuertem Wasser bei circa 45° C.

Nachdem die beiden Harnportionen, die Fäces und die erbrochenen Massen sauer mit Benzin, darauf alcalisch zuerst

wie beim ersten Brucinexperiment versuchsweise mit Petroleumäther, später noch einmal mit Benzin ausgeschüttelt worden, verdunsteten die Benzinauszüge behufs Prüfung der Rückstände mit den Reagentien.

### Ergebnisse der Analyse.

In den durch Verdunsten der Petroleumauszüge gewonnenen Rückständen der beiden Harnportionen, der Fäces und des Erbrochenen bewirkte das Fröhde'sche Reagens keine Röthung. Dagegen war in den Benzinauszügen das Emetin enthalten, denn in dem unmittelbar nach der Eingebung desselben entleerten Harn entstand durch das Fröhde'sche Reagens eine Röthung, durch Jodjodkalium eine deutliche Trübung; in den Fäces war die Reaction viel deutlicher, namentlich diejenige mit Jodjodkalium.

Der am Tage nach der Vergiftung gelassene Harn (37 Ccm.) reagierte am stärksten auf das Fröhde'sche Reagens, durch Jodjodkalium entstand ein bedeutender Niederschlag. In den kurz vor dem Tode erbrochenen Massen waren nur Spuren von Emetin nachzuweisen.

Da der Petroleumäther kein Emetin aufgenommen zu haben schien, so geschahen bei Behandlung der Organe beide Ausschüttelungen mit Benzin.

Eine deutliche Röthung entstand durch das Fröhde'sche Reagens nur in der Leber; in den Nieren und dem Gehirn blieb sie unentschieden; bei allen übrigen Organen trat dieselbe garnicht ein. Jodjodkalium liess in der Leber einen voluminösen Niederschlag entstehen, in den Nieren und dem Gehirn eine geringe Trübung; in dem Dünndarm trat sie nur spürweise auf.

**Experiment II.** 10. Mai. Um 10 h. 15 m. erhält eine Katze von 3100 Grm. Gewicht per os ebenfalls 0,05 Grm. Emetin, jedoch wird zu diesem Versuch nicht das hier gewonnene, sondern das aus St. Petersburg bezogene Präparat benutzt. Vor der Beibringung des Alkaloides war die Temperatur der

Katze 39° C, — die Respirationsgrösse 36, die Pulsfrequenz 120. Das Emetin wurde in 10 Ccm. Wasser unter Zusatz von 3 Tropfen verdünnter Schwefelsäure gelöst und dem Thier mit der Schlundsonde beigebracht.

Auch diese Katze scheut sich vor jeder Bewegung, sitzt ruhig in ihrem Kasten.

11 h. 15 m. Temp. 39,2° C. Resp. 38. Puls 130.

12 „ 15 „ „ 39,5° „ „ 38. „ 130.

3 „ 30 „ „ 41,1° „ „ 40. „ 136.

Um 3 h. 45 m. werden feste Fäcalmassen und 35 Ccm. Harn entleert.

5 h. 15 m. Temp. 42° C. Resp. 42. Puls 140.

6 „ 15 „ „ 41,6° „ „ 40. „ 140.

7 „ 15 „ „ 41,1° „ „ 40. „ 140.

Um diese Zeit geniesst das Thier zum ersten Mal etwas Milch, geht umher und scheint nicht mehr so unwohl zu sein.

11. Mai.

9 h. Morgens Temp. 39,7° C. Resp. 40. Puls 140.

11 „ 30 m. „ 39,5° „ „ 42. „ 138.

4 „ Nachm. „ 38,9° „ „ 40. „ 138.

6 „ „ „ 38,7° „ „ 38. „ 138.

In der Nacht vom 11. auf den 12. Mai werden 55 Ccm. Harn entleert.

12. Mai.

9 h. Morgens Temp. 38,7° C. Resp. 34. Puls 136.

11 „ „ „ 38,8° „ „ 36. „ 136.

5 „ Nachm. „ 38,9° „ „ 38. „ 136.

7 „ „ „ 38,9° „ „ 38. „ 136.

Um 8 Uhr Abends werden breiige, gelblich-grüne Fäcalmassen sowie 33 Ccm. Harn abgesetzt.

Die Esslust war seit dem Abend des 11. Mai ganz normal, denn Brod, Milch und Fleisch wurden mit grossem Appetit genossen; auch bot das Verhalten der Katze durchaus nichts Abweichendes mehr dar; die Temp. war am 12. bis zur Norm

gefallen, um nicht wieder zu steigen. Das Thier blieb noch einige Tage in Beobachtung, und wurden die in dieser Zeit producirten Fäcalmassen und Harnmengen aufbewahrt, um dieselben verarbeiten zu können, falls in den Excreten vom 12. Mai noch Emetin nachgewiesen werden sollte.

### Ergebnisse der Analyse.

In den Fäcalmassen vom 10. Mai reagirte das Fröhde'sche Reagens nicht deutlich, in der zu gleicher Zeit gelassenen Harnportion dagegen war der Niederschlag durch Jodjodkalium sehr reichlich, Kaliumwismuthjodid erzeugte eine geringe Trübung. In dem Harn und den Fäces der folgenden Tage konnte kein Emetin nachgewiesen werden.

Bei allen nachstehenden Versuchen kommt das hier dargestellte Präparat in Anwendung.

**Experiment III.** 16. Mai. Um 9 h. 45 m. Morgens wird einem Kater von 3250 Grm. Gewicht eine Dosis von 0,025 Grm. Emetin mittelst 2,5 Ccm. der vorn erwähnten Emetinlösung durch die Schlundsonde beigebracht.

Vorher betrug die Temperatur 39,7° C., die Respirationsgrösse war 42, die Pulsfrequenz 116.

In seine Behausung gelegt, geniesst das Thier mehrere Mal Milch, äussert jedoch starkes Unbehagen, indem es fortwährend den Kopf schüttelt, das Maul öffnet und schliesst und häufig Schling-<sup>f</sup> und Würgbewegungen macht. Um 10 h. 30 m. legt das Thier sich nieder.

11 h. Morgens Temp. 39,8° C. Resp. 42. Puls 196.

12 „ „ „ 39,9 „ „ 42. „ 200.

1 „ „ „ 39,9 „ „ 44. „ 200.

3 „ Nachm. „ 39,9 „ „ 42. „ 206.

4 „ „ „ 40 „ „ 42. „ 200.

5 „ „ „ 40 „ „ 42. „ 200.

6 „ „ „ 39,7 „ „ 38. „ 190.

Um 5 h. 30 m. wurden 71 Ccm. Harn und dickbreiige Fäces gewonnen.

17. Mai.

9 h.	Morgens	Temp.	39,3° C.	Resp.	42.	Puls	190.
10 "	"	"	39,3 "	"	40.	"	196.
11 "	"	"	39,3 "	"	42.	"	194.
12 "	"	"	39,2 "	"	44.	"	196.
4 "	Nachm.	"	39,2 "	"	42.	"	196.
5 "	"	"	39,2 "	"	42.	"	194.
6 "	"	"	39,2 "	"	42.	"	194.

Temperatur, Puls und Respiration blieben normal, der Appetit war während der beiden Tage ein guter.

#### Ergebnisse der Analyse.

In den 71 Ccm. Harn, welche 7 Stunden nach der Beibringung des Emetins entleert worden, liess sich das Alkaloid durch das Fröhde'sche Reagens, sowie auch durch Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid deutlich nachweisen; auch in den um dieselbe Zeit abgesetzten Fäces war Emetin vorhanden, ebenso noch Spuren desselben in dem Harn des 17. Mai. Die Excrete der folgenden Tage enthielten nichts.

**Experiment IV.** 19. Mai. Um 10 h. 10 m. wird einer gutgenährten Katze von 3100 Grm. Gewicht mittelst der Pravazschen Spritze 0,05 Grm. Emetin, das in 2 Ccm. Wasser unter Zusatz von 2 Tropfen verdünnter Schwefelsäure gelöst worden, subcutan injicirt. Vorher war die Temp. 39,1° C., Respiration 40, Puls 150.

Schon um 10 h. 17 m. erfolgt eine Entleerung von festen Fäces und 13 Ccm. Harn. Das Thier macht ununterbrochen Schlingbewegungen, wird sehr unruhig und erbricht um 10 h. 50 m. theils flüssige, theils feste, meist aus geronnener Milch bestehende Massen aus.

11 h.	15 m.	Morg.	Temp.	39,4° C.	Resp.	40.	Puls	160.
12 "	15 "	"	"	39,3° "	"	40.	"	164.
3 "	--	Nachm.	"	39,2° "	"	38.	"	160.
4 "	30	"	"	39,2° "	"	40.	"	168.
6 "	—	"	"	39,1° "	"	40.	"	164.

20. Mai.

9 h.	30 m.	Morg.	Temp.	38,6° C.	Resp.	32.	Puls	160.
11 "	"	"	"	38,6° "	"	30.	"	156.
Um 11 h. m. entleert die Katze 12 Ccm. Harn								
12 h.			Temp.	38,5° C.	Resp.	32.	Puls	162.
3 h.		Nachm.	"	38,6° "	"	34.	"	160.
5 h.		"	"	38,6° "	"	34.	"	160.

Am Tage darauf ist Alles normal.

Durch das Fröhde'sche Reagens lässt sich weder im Harn noch in den Fäces des 19. Emetin nachweisen, durch Jodjodkalium entsteht in dem Harn des 19. und 20. Mai eine deutliche Trübung. In dem Erbrochenen ist Emetin vorhanden.

**Experiment V.** 24. Mai. Nachdem die letzterwähnte Katze sich einige Tage erholt hatte, wird sie um 10 h. 40 m. durch 10 Ccm. unserer Emetinlösung, d. h. durch 0,1 Grm. Alkaloid, per os eingegeben, vergiftet. Die Temperatur vorher 39,1°, die Resp. 36, Der Puls 148. Das Thier wird gleich nach der Aufnahme des Emetins sehr unruhig und entleert einige Minuten darauf 33 Ccm. Harn.

11 h.	30 m.		Temp.	39,5° C.	Resp.	40.	Puls	168.
12 "	30 "	"	"	39,9° "	"	38.	"	162.
3 "		Nachm.	"	40,6° "	"	42.	"	172.
4 "	30 "	"	"	40,4° "	"	44.	"	176.
6 "	"	"	"	40,5° "	"	44.	"	162.
7 "	30 m.	"	"	40,6° "	"	46.	"	168.

Um 8 Uhr nimmt das Thier eine geringe Menge Milch zu sich, erbricht dieselbe aber um 8 h. 15 m.

Um 10 h. 30 m. wird die Katze todt gefunden.

**Sectionsbefund** am 25. Mai. 9 h. Morgens. Todtenstarre allgemein; Lungen an den Rändern emphysematös; das Herz gefüllt mit dunklem, dünnflüssigen Blut; Leber sehr blutreich, in der Gallenblase einige Tropfen hellgrüner Galle; Milz trocken, von dunkelblauer Farbe. Der Darmtractus mit Ausnahme des Dickdarms, der grünliche Kothmassen enthält, leer; die

Schleimhaut des Magens und des Dünndarms ist der Sitz starker Hyperämie, ähnlich dem Befunde bei dem Versuchsthier I, die des Dickdarms weniger hyperämisch; Nieren sehr blutüberfüllt; Harnblasenschleimhaut stark gefaltet, geschwellt, röthlich gefärbt; die Gefäße der Hirnhüllen injicirt; die Hirnsubstanz sehr bluthaltig, die Seitenventrikel enthalten etwas klares Serum. Der Befund stimmt somit mit dem des Versuchsthieres I überein.

### Ergebnisse der Analyse.

In der gleich nach der Vergiftung aufgefangenen Harnportion von 33 Ccm. war durch Fröhde's Reagens nichts nachzuweisen, Jodjodkalium erzeugte einen geringen Niederschlag. Der aus dem Erbrochenen durch Verdunsten des Benzinauszuges gewonnene Rückstand mit dem Fröhde'schen Reagens behandelt gab nur einen röthlich braunen Schimmer, mit Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid einen starken Niederschlag.

Was die einzelnen Organe betrifft, so gelang der Nachweis des Emetins durch Fröhde's Reagens nur im Magen und Dünndarm deutlich, ausserdem noch spurweise in dem Blut; durch Jodjodkalium in den genannten, dann in der Leber und weniger deutlich in den Nieren.

Unentschieden blieben die Reactionen in der Milz, dem Dickdarm und dem Gehirn.

Es folgen nun zwei Versuche, bei welchen den Thieren das Emetin nicht als solches, sondern in der Form des Ipecacuanhapulvers eingegeben wird.

Es ist hier in Dorpat bei einer von Weyrich<sup>4)</sup> beschriebenen Strychninvergiftung 4 Stunden nach der Aufnahme des Giftes ein Brechmittel von einer halben Drachme Pulv. Rad. Ipecacuanhae in getheilten Dosen verabfolgt, und in den beiden Harnmengen, welche etwa 20 und 24 Stunden darauf entleert wurden, Emetin nachgewiesen worden, trotzdem dass die et-

4) Weyrich, Studien über Strychninvergiftung. Erster Artikel.

wa 4 und 7 Stunden nach der Verabreichung des Medicamentes erbrochenen Massen viel Emetin enthielten. Der Magen und dessen Inhalt wurden auf Emetin untersucht, doch fand man keine Spur desselben. Es ist also damit sowohl die Resorption des Emetins von dem Magen aus, als auch die Ausscheidung des Alkaloides durch die Nieren bewiesen. Der von dem Patienten später producirt Harn war aus Versehen verschüttet worden.

Die nachfolgenden Experimente sollen nun darthun, wie lange Zeit nach dem Genuss einer mittleren Dosis des Pulv. Rad. Ipecacuanhae der Nachweis des Emetins noch möglich ist. — Benutzt wird diejenige Ipecacuanhawurzel, von welcher wir bereits 400 Grm. zur Darstellung des Emetins verarbeitet haben.

**Experiment VI.** 26. Mai. Um 10 h. Morgens wird einer Katze von 2700 Grm. Gewicht mittelst der Schlundsonde eine Dosis von 10 Gran des Pulv. Rad. Ipecacuanhae, in etwa 12 Ccm. Wasser suspendirt, beigebracht. Da wir aus der Brechwurzel 1,1 % Emetin dargestellt haben, so repräsentiren 10 Gran derselben 0,006 Grm. Emetin, mithin eine ungefähr 4 mal geringere Menge, als das Versuchsthier III erhalten.

Vor der Verabreichung des Brechmittels war die Temp. 38,8° C., die Respiration 32, die Pulsfrequenz 168.

Das Thier fühlt sich sehr unbehaglich, macht einige Würgebewegungen, bis es um 10 h. 35 m. eine reichliche Menge grützähnlicher, ziemlich dünnflüssiger Nahrung erbricht.

10 h. 45 m. Morg.	Temp.	39,2° C.	Resp.	32.	Puls	182.
11 „ 45 „ „	„	39 „	„	32.	„	180.
12 „ 45 „ „	„	38,9 „	„	32.	„	176.
3 „ — „ Nachm.	„	38,5 „	„	32.	„	180.
4 „ 30 „ „	„	38,6 „	„	32.	„	180.
6 „ — „ „	„	38,7 „	„	32.	„	174.

In der Nacht 26/27. werden 126 Ccm. Harn und harte Fäces entleert.

27. Mai.

9 h. Morg.	Temp. 38,7° C.	Resp. 32.	Puls. 170.
12 „ „	„ 38,6 „	„ 32.	„ 172.
3 „ Nachm.	„ 38,6 „	„ 30.	„ 170.
6 „ „	„ 38,7 „	„ 32.	„ 170.

In der Folgezeit blieb Alles normal.

### Ergebnisse der Analyse.

Aus den erbrochenen Massen konnten wenig veränderte Ueberbleibsel des Ipecacuanhapulvers isolirt werden.

Der in der ersten Nacht entleerte Harn enthielt etwas Emetin, ebenso auch die zugleich abgesetzten Fäces, während in dem Harn der folgenden Tage nichts nachgewiesen werden konnte.

**Experiment VII.** 28. Mai. Eine mittelgrosse Katze von 2600 Grm. Gewicht erhält um 10 h. 15 m. mittelst der Schlundsonde 20 Gran des Pulv. Rad. Ipecacuanhae, aus welchem Pulver durch 24 stündliche Maceration mit circa 20 Ccm. Wasser ein Schütteltrank entstanden war, mithin 0,013 Grm. Emetin.

Vorher betrug die Temperatur 39,4° C. Die Respiration 40, die Pulsfrequenz 160.

Gleich nach dem Genuss der Brechwurzel nimmt das Thier die ihm gereichte Nahrung, aus Milch und etwas Brod bestehend, zu sich und verhält sich ruhig.

11 h. 20 m. Temp. 39,8° C. Resp. 40, Puls 180.

11 h. 25 m. lässt die Katze 24 Ccm. Harn und setzt zugleich dickbreiige Fäces ab.

12 h. 30 m. Temp. 40,3° C. Resp. 40. Puls 174.

Um 2. h. 40 m. Nachm. werden gelblichbraune breiige Massen erbrochen, die auch geronnene Milch enthalten.

Um 3 h. — Temp. 40,9° C. Resp. 40. Puls 174.

„ 3 „ 10 m. werden 36 Ccm. Harn gewonnen.

„ 4 „ 30 m. Temp. 40,8° C. Resp. 40. Puls 176.

„ 6 „ — „ 40,6° C. „ 36. „ 170.

29. Mai.

9 h. Morg.	Temp. 38,7° C.	Resp. 32.	Puls 150.
12 „ „	„ 38,8° C.	„ 36.	„ 150.
12 h. 10 m.	werden 65 Ccm. Harn entleert.		

In den folgenden Tagen bleibt Alles normal.

### Ergebnisse der Analyse.

In der bald nach Verabreichung des Brechmittels gewonnenen Harnportion gelang der sichere Nachweis des Emetins durch das Fröhde'sche Reagens und Jodjodkalium, ebenso in den zu derselben Zeit abgesetzten Fäces, obgleich die Reactionen hier weniger gut ausfielen. —

Nachdem auch der aus dem Erbrochenen herstammende Benzinauszug verdunstet war, hinterblieb auf dem Uhrgläschen ein reichlicher, pulveriger, gelblichbrauner Rückstand, reines Emetin, welches natürlich die schönsten Reactionen gab. — In dem Harn des folgenden Tages konnte kein Emetin nachgewiesen werden. —

Zum Schluss experimentirte ich noch an Fröschen. Ich injicirte einem Frosche subcutan 0,1 Ccm. der 1-procentigen Emetinlösung, d. h. 1 Milligramm Emetin, doch trat mit Ausnahme einer gesteigerten Respiration keine Veränderung in dem Verhalten des Thieres ein. Einen zweiten Frosch behandelte ich um 10 Uhr Morgens in derselben Weise mit 0,2 Ccm. dieser Lösung, d. h. mit 2 Mgr. Emetin, welche Dosis hinreichte, um das Thier nach Verlauf von etwa 20 Minuten nicht nur sehr unruhig zu machen, sondern auch deutliche Brechbewegungen zu veranlassen, die sich in den nächsten 3 Stunden etwa 13 bis 15 Mal wiederholten. Der Frosch befand sich auf dem Boden eines etwa 6 Zoll Durchmesser habenden Glases, mit dem Kopf 6 Linien von der Wandung des Gefässes entfernt. 20 Minuten nach Application des Emetins öffnete das Thier wiederholt den Mund, den es oft 1 — 2 Minuten hindurch offen hielt, um ihn dann zu schliessen und gleich darauf wieder zu öffnen. Zugleich wurde der Kopf des Frosches nach vorn bewegt, ja sogar

8 Mal in den ersten 3 Stunden mit ziemlicher Kraft gegen die Wand des Glasgefässes geschneilt. Nachdem die Würgebewegungen im Laufe des Nachmittages aufgehört hatten, blieb der Frosch auf demselben Platze sitzen, den er schon gleich nach der Application des Emetins eingenommen, indem er gleich den mit diesem Alkaloid behandelten Katzen jegliche Bewegung zu meiden schien. Die bis zum Nachmittage sehr gesteigerte Respiration wurde noch an demselben Abend ruhiger. Etwa 36 Stunden nach Application des Alkaloides schien jede Wirkung desselben aufgehört zu haben, indem das Thier in dem Gefässe wieder umherzuhüpfen begann und behufs Befreiung aus demselben die grössten Sprünge machte. Die Wiederholung dieser Versuche führte zu denselben Resultaten.

In den 100 Ccm. Blut, welche mit 2 Mgr. Emetin versetzt und dreimonatlicher Fäulniss überlassen worden, konnte das Alkaloid nicht mehr nachgewiesen werden; durch das Fröhde'sche Reagens wurde keine Röthung herbeigeführt, und durch Jodjodkalium trat kaum eine Spur einer Trübung ein.

Die Resultate der Untersuchungen über das Emetin sind somit folgende:

1. Das Emetin lässt sich in allen Organen, am besten in dem Magen, in der Leber und in dem Blut nachweisen.
2. Das Emetin wird wenigstens theilweise aus dem Organismus durch die Nieren ausgeschieden. In dem 2mal 24 Stunden nach der Beibringung des Alkaloides gelassenen Harn sind noch Spuren desselben enthalten. (Exp. IV.)
3. Der Fäulnissprocess wirkt auf das Emetin zersetzend ein.
4. Das Emetin erzeugt Gastro-Enteritis mit den derselben zukommenden Symptomen.
5. Wird dieselbe Dosis Emetin einem Thier per os, einem andern subcutan beigebracht, so treten in dem letzteren Fall Ueblichkeit und Erbrechen sehr bald und viel früher ein, als in dem ersteren. Es scheint das Alkaloid erst in

die Blutbahn gelangen zu müssen, um diese Wirkung hervorzurufen. —

6. Der Nachweis des Emetins in den Organen mit demselben vergifteter Katzen gelingt bei einer Dosis von 0,1 Grm. des Alkaloides, ja sogar schon bei 0,05 Grm. gaben einige Organe die Emetinreaction. —

### Physostigmin.

Ogleich die Wirkung der Calabarbohne einerseits durch die mit derselben angestellten Untersuchungen, andererseits durch die nicht vereinzelt dastehenden Vergiftungsfälle nicht unbekannt war, so wusste man bis auf die Arbeiten von Jobst und Hesse<sup>1)</sup> sowie Veé und Leven<sup>2)</sup> keineswegs, welchem Theil der Calabarbohne der verderbliche Einfluss zuzuschreiben sei. Diese Autoren erkannten als den wirksamen Bestandtheil derselben ein Alkaloid, das die beiden ersteren nach der Mutterpflanze, Physostigma venenatum, Physostigmin, die letzteren nach der einheimischen Bezeichnung esere-Eserin nannten. Am meisten Anerkennung verdienen die Untersuchungen des Chemikers Hesse, der sich eingehend mit dem Physostigmin beschäftigte.

Bei der Darstellung des Physostigmins befolgte ich genau die von O. Hesse<sup>3)</sup> angegebene Methode.

Nachdem 200 Grm. der pulverisirten Calabarbohne mit 800 Ccm. Weingeist von 86° bei ca. 45° R. 24 Stunden unter wiederholtem Schütteln digerirt worden, liess man den Weingeist abfiltriren und behandelte den Rückstand aufs Neue mit 400 Ccm. Alcohol; nach Verlauf von 24 Stunden filtrirte man wieder. Die beiden Filtrate wurden vereinigt in eine grosse Retorte gebracht, der Weingeist abdestillirt, und der Rückstand in eine Stöpselflasche gethan. Alsdann fügte man 3 Grm. doppelkohlensaures Natron in etwas Wasser gelöst hinzu, schüt-

1) Annal. der Chem. und Pharm. B. CXXIX pag. 115.

2) Compt. rend. T. 60, 1194. L'union médicale 1865, Nr. 43, pag. 94.

3) Annal. der Chem. und Pharm. Bd. 141, pag. 82.

telte den Inhalt der Flasche mit einem demselben gleichen Volumen Aether mehrere Stunden, behandelte den Aether mit etwa 20 Tropfen verdünnter Schwefelsäure und erhielt somit eine nur wenig gefärbte, saure Lösung des Physostigmins, während die übrigen Substanzen der Bohne im Aether gelöst blieben. Nachdem der Aether abgehoben, wurde die saure Lösung behufs Befreiung von den letzten Resten fettiger Substanzen filtrirt, die dadurch klar gewordene Lösung wiederum mit 3 Grm. doppelkohlensaurem Natron versetzt und mit einer neuen Menge Aether 2—3 Stunden geschüttelt. Letzterer hatte jetzt das Physostigmin aufgenommen, welches durch Verdunsten des Aethers auf der tarirten Glasschale zurückblieb.

Der Ertrag aus den 200 Grm. der Calabarbohne war 0,383 Grm. Physostigmin, somit 0,1915 %.

Ohne einen grossen Fehler zu begehen, können wir also annehmen, dass wir 0,2 % Physostigmin gewonnen haben. — Auf die beschriebene Weise dargestellt bildet das Alkaloid eine amorphe, bräunlichgelbe Masse, während Veé bei seiner Bereitungsweise dieses Alkaloides, seines Eserins, dasselbe in Krystallen erhalten haben will.

Was die chemischen Eigenschaften des Physostigmins betrifft, so müssen wir auf die schon citirte Arbeit von O. Hesse verweisen, welcher sich längere Zeit mit den Untersuchungen über dieses Pflanzengift befasste, nachdem es ihm möglich geworden war, grössere Mengen Rohmaterial zu erhalten.

Um auch mit dem Physostigmin wie bei den beiden vorher besprochenen Alkaloiden die Identitätsreactionen anstellen zu können, bereitete ich  $\frac{1}{2}$  procentige alcoholische Lösung des Physostigmins.

Mittelst dieser wurden Gewichtsmengen von 2, 1,  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{10}$ ,  $\frac{1}{20}$ ,  $\frac{1}{50}$  Mgr. des Alkaloides auf Uhrgläschen vertheilt, und nach Verdunsten des Alcohols auf alle Gläschen mit Ausnahme der für die Schwefelsäurereactionen bestimmten je  $\frac{1}{2}$  Ccm. verdünnter Schwefelsäure gebracht, da die übrigen Proben alle in Tüpfelproben bestanden.

## Identitätsreactionen.

1. Concentrirte Schwefelsäure rief bei 1 Mgr., ja auch noch bei  $\frac{1}{2}$  Mgr. Physostigmin eine gelbliche Färbung hervor, die nach 24—36 Stunden einen röthlichen Schimmer zeigte.
2. Durch Bromwasser entstand noch bei  $\frac{1}{50}$  Mgr. (1 : 10000) eine rothbraune Färbung.
3. Wurden dagegen von dem Gläschen, in welchem  $\frac{1}{10}$  Mgr. in  $\frac{1}{2}$  Ccm. (1 : 5000) gelöst waren, einige Tropfen in Bromwasser gebracht, so bildete sich ein gelblicher Niederschlag.<sup>4)</sup>
4. Chlorkalk bewirkte bei 1 Mgr. (1 : 500) und  $\frac{1}{2}$  Mgr. (1 : 1000) eine röthliche Färbung, jedoch trat dieselbe erst 5—10 Minuten nach Hinzufügung des Reagens ein.
5. Quecksilberchlorid gab mit 1 Mgr. (1 : 500) keine Reaction, dagegen entstand bei 2 Mgr. (1 : 250) eine leichte Trübung von weisslich röthlicher Farbe.
6. Durch Phosphormolybdänsäure war noch bei  $\frac{1}{50}$  (1 : 25000) eine Trübung zu bemerken.
7. Gerbsäure liess bei  $\frac{1}{2}$  Mgr. (1 : 1000) einen röthlichen Niederschlag entstehen, bei den geringeren Gewichtsmengen blieb diese Reaction aus.
8. Für Goldchlorid war  $\frac{1}{4}$  Mgr. (1 : 2000) als die Grenze zu betrachten, bei der ein gelblicher Niederschlag auftrat, der jedoch sehr bald reducirt wurde.
9. Durch Kaliumwismuthjodid entstand noch bei  $\frac{1}{10}$  (1 : 10000), ja auch noch bei  $\frac{1}{50}$  (1 : 25000) ein orangerother Niederschlag, der bei  $\frac{1}{10}$  (1 : 5000) sehr voluminös war.
10. Für das Kaliumquecksilberjodid ist als die Grenze der Empfindlichkeit  $\frac{1}{10}$  Mgr. (1 : 5000) anzunehmen, da bei  $\frac{1}{20}$  (1 : 10000) nur eine geringe Opalescenz wahrgenommen werden konnte.

4) Dragendorff, Ermittlung der Gifte, pag. 240.

11. Die Pikrinsäure zeigte sich bei 2 Mgr. (1 : 250) ganz unempfindlich.
12. Kaliumkadmiumjodid bewirkte noch bei  $\frac{1}{2}$  (1 : 1000) einen gelblich-weissen Niederschlag.
13. Platinchlorid blieb bei 2 Mgr. (1 : 250) unwirksam.
14. Chromsaures Kali zu 2 Mgr. (1 : 250) hinzugefügt gab nur eine schwache Trübung; einige Tage darauf zeigte sich eine blutrothe Färbung.
15. Jodjodkalium liess noch bei  $\frac{1}{50}$  (1 : 25000) einen kermesfarbigen Niederschlag entstehen.

Wenngleich wir hier kein derartiges chemisches Reagens haben, welches so empfindlich ist, wie die Schwefelsäure-Salpetersäure für das Brucin, so lässt sich das Physostigmin durch die mittelst Bromwasser, siehe Punkt 2, herbeigeführte rothbraune Färbung erkennen, und soll daher dieses Reagens in den folgenden Versuchen neben den physiologischen Reactionen in Anwendung kommen.

### Abscheidungsversuche aus künstlichen Gemengen.

Bei allen Abscheidungsversuchen des Physostigmins werden die Ausschüttelungen aus ammoniakalischer Lösung mit Benzin vorgenommen.

Zu diesem Zwecke versetzte man von den Harnportionen zu je 100 Ccm. die eine mit 1, die zweite mit  $\frac{1}{2}$  und die dritte mit  $\frac{1}{4}$  Grm. Calabarpulver; da wir im Ganzen 0,1915 % Alkaloid gewonnen haben, so sind auf diese Weise 0,0019, 0,00095 und 0,00047 Grm. Physostigmin zugemischt worden, d. h. circa 2; 1 und  $\frac{1}{2}$  Mgr.

Nach Verdunsten der Benzinauszüge zeigte sich Folgendes: Mittelst Bromwasser gelang es in allen drei Harnportionen das Physostigmin nachzuweisen; selbst in derjenigen, welcher nur  $\frac{1}{2}$  Mgr. zugesetzt war, trat die rothbraune Färbung deutlich ein. Die alkaloidische Reaction durch Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid blieb desgleichen nicht aus. Ein Theil der

Rückstände von allen drei Harnquantitäten wurde zur physiologischen Reaction benutzt. Nachdem die Rückstände in etwa 3 — 4 Tropfen Wasser gelöst, wurden dieselben in das eine Auge einer Katze geträufelt, und zwar kamen stets frische Thiere zur Verwendung. Der Rückstand derjenigen Harnmenge, welche 2 Mgr. Physostigmin enthielt, erzeugte bereits nach 10 Minuten eine Myose ad maximum, die erst nach Verlauf von  $1\frac{1}{2}$  Stunden nachzulassen begann. Mit den Rückständen der beiden andern Harnquantitäten wurde ebenfalls Myose erzielt, doch trat hier die Contraction der Pupille langsamer ein, und war dieselbe namentlich bei der geringsten Menge des Alkaloides von sehr kurzer Dauer.

Bei Vergleichung mit dem andern Auge konnte hier keine Täuschung obwalten.

Um zu erfahren, eine wie geringe Quantität des Physostigmins noch hinreicht, um local applicirt die Pupille zu verengern, wurde auf 4 Uhrgläschen je  $\frac{1}{10}$  Ccm. der  $\frac{1}{2}$ -procentigen alcoholischen Physostigminlösung gebracht, und dann die nach Verdunsten des Weingeistes entstandenen Rückstände in  $\frac{1}{2}$ , 1,  $1\frac{1}{2}$  und 2 Ccm. Wasser gelöst.

Da ein Ccm. Wasser 18 Tropfen enthält, so ist auf diese Weise die Möglichkeit gegeben, mittelst eines Tropfgläschens Minimaldosen des Physostigmins in's Auge zu bringen.

Aehnliche Versuche sind bereits von Veé und Leven gemacht worden, doch stimmen deren Resultate mit den meinigen nicht überein; während diese Autoren an Meerschweinchen und Kaninchen noch bei  $\frac{1}{2000}$  Mgr. binnen einer Stunde Myosis bemerkt haben wollen, konnte ich, meine Experimente an Hunden anstellend, eine deutliche Contraction der Pupille nur noch bei  $\frac{1}{100}$  Mgr. Physostigmin erzielen; bei geringeren Dosen blieb die Pupille unverändert.

### Versuche an Thieren.

**Experiment I.** 4. Juni. Eine Katze von 2600 Grm. Gewicht erhält um 10 Uhr 40 Minuten mittelst der Schlundsonde eine

4,4 Grm. schwere Calabarbohne, feingepulvert, in etwa 15 Ccm. Wasser suspendirt. Es beträgt die darin enthaltene Menge Physostigmin 0,0083 Grm., da die Ausbeute 0,19 % war.

Vor der Vergiftung ergab die Temperaturmessung 38,3° C., der Puls betrug 140, die Respirationsfrequenz 36.

Das Thier leckt in kurzen Pausen von der ihm vorgesetzten Milch und verräth eine sich steigernde Unruhe. 10 h. 45 m. werden 26 Ccm. Harn aufgefangen. Es beginnt eine starke Speichelabsonderung, doch kann dieses Secret wegen der grossen Unruhe der Katze nicht aufgefangen werden, ebenso wie sich die Temperaturmessung aus diesem Grunde als unmöglich erweist. 10 h. 51 m. beginnen heftige Würgebewegungen, welche das Thier in schreckliche Qual versetzen; die Respiration ist sehr frequent und oberflächlich.

Nach Entleerung von 4 Ccm. Harn legt sich die Katze nieder. An den Pupillen ist keine Veränderung wahrnehmbar. Nachdem das Thier nur wenige Minuten Ruhe gehabt, stellen sich um 10 h. 55 m. am ganzen Körper Zuckungen ein, die alsbald in heftige Krämpfe unregelmässiger Art übergehen und bis 4 Uhr Nachmittags mit geringen Unterbrechungen fort-dauern; hauptsächlich waren die hinteren Extremitäten von den Krämpfen ergriffen; die Gehversuche wurden vollständig vereitelt.

Die Speichelsecretion hatte am Nachmittage sehr nachgelassen, ebenso zeigten auch nach 4 Uhr die Krampfanfälle einen milderer Charakter; die Respiration war sehr unregelmässig und setzte oft ganz aus, in 5 Minuten machte das Thier oft 10—12 Inspirationen, worauf eine kleine Pause eintrat, bis die Respiration wieder begann. Um 8 Uhr Abends liessen die Krämpfe und die durch dieselben erzeugte Unruhe nach, das Thier lag auf der Seite und wurde um 10 Uhr Abends todt gefunden.

**Sectionsbefund** den 5. Juni. 9 Uhr Morgens. Todtenstarre allgemein verbreitet; Lungen trocken; Herz und grosse Gefässe mit dunklem, dünnflüssigem Blut gefüllt; Leber von

dunkler Farbe, auch blutreich, in der Gallenblase eine geringe Menge etwas fadenziehender, dunkelgrüner Galle; Milz sehr trocken. Die Schleimhaut des tractus intestinalis, welcher nur eine geringe Menge eines dünnen Schleimes enthält, zeigt schon am Anfange der Speiseröhre eine auffallend röthliche Färbung, die, sich immer steigernd, in dem Magen und den beiden ersten Dritteln des Dünndarms ihren Höhepunkt erreicht, alsdann abnimmt, jedoch fast bis zu dem sphincter ani fortbesteht. Ausserdem bemerkt man noch eine den Graden der Hyperämie entsprechende Schwellung der Schleimhaut. Nieren blutüberfüllt; Harnblasenschleimhaut gelockert und hyperämisch; Gehirnhüllen gleichfalls blutreich; die Gehirnssubstanz lässt auf dem Durchschnitt zahlreiche Blutpunkte wahrnehmen.

#### Ergebnisse der Analyse.

In den beiden Harnmengen, die vereinigt zur Behandlung kamen, liess sich das Physostigmin nicht nachweisen, es trat hier nicht einmal durch Jodjodkalium die alkaloidische Reaction ein.

Die aus den einzelnen Organen der mit Physostigmin vergifteten Thiere gewonnenen Benzinauszüge wurden auf wenigstens 3 Uhrgläser zum Verdunsten vertheilt, um neben den chemischen Reactionen auch das Verhalten gegen die Pupille prüfen zu können.

Bromwasser gab im Magen, Dünndarm, in der Leber und in dem Blut deutliche Reaction, Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid erzeugten in diesen Organen erkennbare Niederschläge, die letztgenannten Reagentien waren auch gegen die aus dem Gehirn, der Milz und den Nieren gewonnenen Rückstände nicht unempfindlich; in dem Dickdarm entstand keine Spur einer Trübung.

Um die Einwirkung der Rückstände auf die Pupille zu ermitteln, löste ich dieselben in je 3 Tropfen Wasser.

Magen, Dünndarm, Dickdarm, Leber und Blut riefen eine Verengerung der Pupille am Katzenauge hervor, und zwar trat

die Myosis bei dem Magen am schnellsten, bei dem Blut am langsamsten auf; die übrigen Organe liessen das Auge unverändert.

**Exp. II.** 6. Juni. Um 4 h. 30 m. Nachmittags erhält ein gut genährter Kater von 3015 Grm. Gewicht 0,75 Grm. in Wasser suspendirten Calabarpulvers, d. h. 0,0014 Grm. Physostigmin. In dem Verhalten des Versuchstieres zeigte sich durchaus nichts Abweichendes; Temperatur, Puls und Respirationsfrequenz blieben normal. Die in der folgenden Nacht und am 7. Juni Mittags entleerten Harnportionen enthielten kein Physostigmin.

**Exp. III.** 8. Juni. Um 10 Uhr Morgens werden einer Katze von 2350 Grm. Gewicht 2 Grm. Calabarpulver, d. h. 0,0038 Grm. des Alkaloides, mittelst der Schlundsonde beigebracht. Die Temperatur war vorher 38,6° C., Puls 130, Respirationsfrequenz 36.

Schon nach Verlauf von 10 Minuten wird der Gang sehr unsicher, das Thier fällt bald auf die eine, bald auf die andere Seite, legt sich hin, springt gleich wieder auf, um wiederum zu Boden zu fallen, da die Extremitäten nicht mehr im Stande sind die nöthige Stütze zu liefern. Um 10 h. 14 m. beginnt das Thier nach Entleerung von 16 Ccm. Harn am ganzen Körper zu zittern, die Pupillen bleiben unverändert, aus dem geöffneten Munde fliesst eine geringe Menge eines dicken, zähen Speichels; die Respiration, welche eine rasselnde, schnarchende ist, steigert sich auf 75 — 80 in der Minute, wird dazwischen wieder ruhiger, um bald darauf die erwähnte Frequenz zu erreichen. Auch bei diesem Thier treten um 10 Uhr 40 Minuten unregelmässige Krämpfe auf, die mit geringen Intervallen bis 2 Uhr Nachmittags anhalten, um welche Zeit das Thier verendet.

Die **Section** um 5 Uhr Nachmittags zeigt ausser einer ziemlich bedeutenden Hyperämie der Schleimhaut des tractus intestinalis und in den übrigen Organen nichts Bemerkenswerthes.

### Ergebnisse der Analyse.

Der bald nach der Vergiftung gelassene Harn enthielt kein Physostigmin.

Magen und Dünndarm zeigten mit Bromwasser sehr deutliche Reaction, mit Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid starke Niederschläge; Dickdarm mit letztgenannten Reagention deutliche Trübung, desgleichen die Leber und das Blut; in der Milz und dem Gehirn blieb die Wirkung unentschieden.

Mit dem Rückstande aus dem Magen, dem Dünndarm, der Leber und dem Blut gelang es Myosis zu erzielen; die Rückstände der übrigen Organe in einigen Tropfen Wasser gelöst und vereinigt in's Auge gebracht, liessen keine Contraction der Pupille wahrnehmen.

**Experiment IV.** 15. Juni. Um 9 h. 5 m. Morgens erhielt eine mittelgrosse Katze von 2750 grm. Gewicht mittelst der 1 Ccm. fassenden Pravaz'schen Spritze 6 Mgr. Physostigmin. Zu diesem Zwecke liess ich 1,2 Ccm. der  $\frac{1}{2}$  procentigen Lösung auf einem Glasschälchen verdunsten und löste darauf den Rückstand in 2 Ccm. Wasser, um in 2 Malen die 6 Mgr. Physostigmin beibringen zu können.

Das Verhalten des Thieres ist ganz dasjenige der vorher vergifteten mit dem Unterschiede, dass bei Exp. IV. die Krampfanfälle und die Speichelsecretion bedeutend früher eintraten, Die Unruhe des Thieres verbietet auch hier sowohl das Auffangen des Speichels, welcher sehr reichlich abgesondert wird, als auch das Messen der Temperatur, daher dieselbe, wie sie vor der Vergiftung war, garnicht angeführt ist. Nachdem die Krämpfe im Verlaufe des ganzen Tages nur selten ausgesetzt hatten, findet man das Thier am andern Morgen um 8 Uhr todt. — Die Todtenstarre hatte schon begonnen.

**Sectionsbefund.** 16. Juni 10 Uhr. Auch hier zeigte sich überall eine bedeutende Hyperämie, welche besonders in der Speiseröhre, dem Magen und dem Dünndarm eine sehr hoch-

gradige war. Ausser dem Blureichthum aller Organe ist hier noch die Anwesenheit von 10 Ccm. Harn in der Blase zu bemerken.

### Ergebnisse der Analyse.

In dem Harn entstand durch Jodjodkalium eine schwache Trübung. Bromwasser gab in dem Blut, der Leber, dem Magen und Dünndarm die rothbraune Färbung, Jodjodkalium bewirkte nicht allein hier, sondern auch noch in den Nieren und dem Gehirn einen Niederschlag, in den beiden letzterwähnten Organen eigentlich nur eine Trübung; am stärksten waren die Reactionen in dem Magen.

Nur bei den Versuchen, die mit den Rückständen aus dem Blut, der Leber und dem Magen angestellt wurden, trat eine Verengerung der Pupille ein, namentlich rief der Magen die Myosis in kurzer Zeit hervor. Die Rückstände der übrigen Organe in einigen Tropfen Wasser gelöst und vereinigt in ein Katzenauge gebracht blieben ganz ohne Einwirkung.

Obgleich mit diesem eben beschriebenen Experimente die Untersuchungen über die Wirkung und den Nachweis des Physostigmins abgeschlossen werden sollten, so sah ich mich doch genöthigt einen fünften Versuch mit diesem Gift hinzuzufügen. Da nämlich nach der subcutanen Injection des Physostigmins (Exp. IV) die Hyperämie der Speiseröhre, des Magens und des Dünndarms eine bedeutend stärkere war als nach der inneren Darreichung des Giftes (Exp. I), ferner die Reactionen beim Magen IV weit deutlicher ausfielen als beim Magen I, so entstand, gestützt auf die schon von Bauer<sup>5)</sup> und Westermann<sup>6)</sup> ausgesprochene Vermuthung hin, dass das Physostigmin in den Speichel übergehe, die Frage, ob nicht letzterer Vorgang bei Exp. IV wirklich Statt gehabt, der nach der subcutanen Injection des Giftes noch reichlicher als nach der inneren Darreichung

5) Centrablatt der medicinischen Wissenschaften 1866, pag. 577 u. f.

6) Untersuchungen über die Wirkungen der Calabarbohne, Inauguraldissertation, Dorpat, 1867.

desselben secernirte Speichel nicht verschluckt worden, und dadurch die hochgradige Hyperämie einerseits, die deutliche Reaction andererseits zu Wege gebracht sei.

**Exp. V.** 29. Juni. Es wurde um 9 Uhr Morgens einer Katze von 3100 Grm. Gewicht, nachdem dieselbe mit einem Knebel versehen, der oesophagus blosgelagt, in denselben der eine Schenkel einer rechtwinkeligen mit Kautschuk überzogenen Glasröhre nach oben geführt und eingebunden. Da der Speichel seiner zähen Beschaffenheit wegen durch die enge Röhre nicht abfließen konnte, fing man denselben durch die ziemlich weite Knebelöffnung mit Hilfe eines Glasstäbchens auf.

In Anbetracht der Qualen, die durch diese Manipulationen dem von einem so schweren Eingriff heimgesuchten Thier erwachsen, begnügte man sich mit der in den ersten 15 Minuten gewonnenen Speichelmenge, welche 12 Grm. oder 3 Drachmen betrug, befreite dann die Katze von dem Knebel und legte sie vorsichtig in ihre Behausung, um sie weiter beobachten zu können. Um 10 Uhr 5 Minuten stellten sich die ersten Zuckungen ein, welche das Thier bald zu Boden warfen. In dem Verhalten während des Tages ist nichts Wesentliches zu bemerken; Unruhe, Angst, sehr frequente Respiration blieben auch hier nicht aus; eine Verengerung der Pupillen konnte nicht wahrgenommen werden, ebenso wenig eine Erweiterung derselben. Am 30. Juni 8 Uhr Morgens lebte die Katze noch, endete jedoch schon um 8 Uhr 10 Minuten.

**Section.** 30. Juni, 10 Uhr Morgens. Lungen an den Rändern emphysematös, von geringem Blutgehalt; der oesophagus zeigt oberhalb der behufs Einführung der Glasröhre gesetzten Wunde einen geringen Grad von Hyperämie; Magenschleimhaut von blass-röthlicher Farbe. Während die Schleimhaut des Anfangsstückes des duodenum bis zur Einmündung des ductus choledochus hinab ziemlich das Aussehen der Magenschleimhaut hatte, bot der Zwölffingerdarm unterhalb der Einmündungsstelle des Gallenganges nach Abspülung der dickflüssigen, dun-

kelgrünen, in reichlicher Menge in den Darm ergossenen Galle eine hochgradige Hyperämie dar, die jedoch nur in der Ausdehnung von 8—10 Zoll fortbestand, um, an Intensität nachlassend, sich auch auf den Anfang des Dickdarms fortzusetzen; sonst nichts Besonderes zu bemerken.

### Ergebnisse der Analyse.

In dem Speichel liess sich das Physostigmin durch Bromwasser und Jodjodkalium mit Sicherheit nachweisen. Das Blut und die Leber enthielten das Alkaloid ebenfalls. Während die Reactionen in dem Magen und dem Anfangsstück des Dünndarms bis zur Einmündung des ductus choledochus sehr schwach ausfielen, traten sie in dem darauf folgenden Theil des duodenum recht deutlich hervor. In dem Dickdarm, der Milz, den Nieren und dem Gehirn blieben die Reactionen unentschieden.

Die physiologische Reaction gelang nur mit denjenigen Rückständen, welche aus dem Speichel, dem Blut, der Leber und dem Dünndarmstück unterhalb der Einmündung des Gallenganges gewonnen waren.

Durch dieses letzte Experiment bestätigt sich also die früher ausgesprochene Vermuthung in jeder Beziehung.

Der Unterschied in dem Aussehen der Dünndarmschleimhaut oberhalb und unterhalb der Gallengangmündung lässt sich nach dem Versuch V derartig erklären, dass der das Alkaloid enthaltende Speichel durch die eingeführte Glasröhre von dem Magen und dem oberen Stück des Dünndarms ferngehalten wird, während auf der andern Seite das Physostigmin vom Blut aus mit der Galle in die untere Partie des duodenum gelangt und hier die Hyperämie erzeugt.

Wie bei allen Experimenten zu beobachten war, bestand das quälendste Symptom in der sehr mühsamen Respiration, und wir müssen, nachdem wir bei den 4 ersten Thieren gesehen, wie schwer der zähe Speichel durch den Mund abfließt, der Ansicht Bauer's durchaus beipflichten, dass der Speichel

das Hinderniss der Respiration erzeuge, indem durch denselben die Stimmritze verlegt wird. Eine Verengung der Pupille nach innerlicher Darreichung des Giftes wurde von mir, widersprechend den Angaben Harley's<sup>7)</sup>, Robertson's<sup>8)</sup> und Veé's<sup>9)</sup>, nie bemerkt, ebenso blieb eine Erweiterung derselben, wie sie Westermann in einigen Fällen gesehen hat, aus.

Während ferner Fraser<sup>10)</sup> eine gesteigerte Harnsecretion, Bauer flüssige Stühle beobachtet hat, mangelte bei meinen Versuchsthieren jegliche Entleerung von Harn und Fäces.

Was wird aus dem in den Organismus gebrachten Calabargift?

Sobald das Physostigmin einmal in das Blut gelangt ist, scheidet es dasselbe sehr rasch wieder zu verlassen; einerseits geht es in den Speichel über, um mit demselben theils entfernt, theils verschluckt zu werden, andererseits wird es von der sich aus dem Blut constituirenden Galle aufgenommen und erreicht auf diese Weise durch den ductus choledochus den Darm, vide Experiment V.

Ogleich sowohl in dem bei der Section IV. gefundenen Harn als auch in den Nieren (I, IV und V) durch Jodjodkalium eine Trübung erzielt wurde, so lässt sich dennoch nicht mit Sicherheit die Behauptung aufstellen, dass das Alkaloid durch die Nieren ausgeschieden wird, da die Rückstände des Harns und der Nieren keine Myose herbeiführten.

Es ist somit erwiesen:

1. Die Ausscheidung des Physostigmins durch den Speichel; indessen muss es dahingestellt bleiben, ob nicht ein Theil des Alkaloides in dem Organismus verbrannt wird und die Oxydationsprodukte aus dem Körper entfernt werden.

7) Centralblatt der medicinischen Wissenschaften 1863, pag. 881 und 1864 pag. 511.

8) Schmidt's Jahrbücher der gesammten Medicin 1863, Band 120, pag. 92.

9) L'union medicale 1865, Nr. 43, pag. 94.

10) Centralblatt der medicinischen Wissenschaften 1865, pag. 869.

2. Lässt sich das Physostigmin in dem Blut, der Leber, dem Magen und dem Dünndarm nachweisen; als Beweis dient die physiologische Reaction.
3. Bleibt die Fäulniss nicht ohne Einfluss auf das Alkaloid, da es in 100 Ccm. Blut, die mit 2 Mgr. Physostigmin versetzt 3 Monate gestanden hatten, nicht mehr nachgewiesen werden konnte.
4. Erzeugt das Physostigmin heftige Gastro-Enteritis.

— — — — —

## T h e s e n.

- 1) Die durch das Physostigmin bewirkte Myosis ist ein Erregungszustand des nervus oculomotorius.
  - 2) Die allgemeinen klonischen Krämpfe der Gebärmutter nach Scanzoni sind normale Uteruscontractionen.
  - 3) Der Punction der Ovariencysten dürfen niemals Einspritzungen von Entzündung erregenden Medicamenten in den Cystensack folgen.
  - 4) Bei der Behandlung der Syphilis durch die Schmierkur ist weder knappe Diät, noch unausgesetzter Aufenthalt im warmen Zimmer erforderlich.
  - 5) Die präcipitirte Geburt ist kein pathologischer Zustand.
  - 6) Das Emetin wirkt auf das Centralnervensystem.
- — — — —