

121,495^a

153

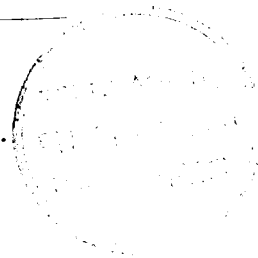
Beiträge
zur
Kenntniss des Tannins
und einiger
verwandter Substanzen.

Eine pharmakologische Studie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctors der Medicin
verfasst und mit Bewilligung
Einer Hochverordneten medicinischen Facultät der Kaiser-
lichen Universität zu Jurjew
zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt
von
Victor Bauer.

Ordentliche Opponenten:
Pros. Dr. V. Schmidt. — Prof. Dr. K. Dehio. — Prof. Dr. R. Kobert.

Jurjew (Dorpat).
Druck von C. Mattiesen.
1896.



Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго факультета Им-
ператорскаго Юрьевскаго Университета.

Юрьевъ, 5-го декабря 1895 г.

№ 902.

Декашъ: **С. Васильевъ.**

Herrn Prof. Dr. R. Kobert, unter des-
sen Leitung nachfolgende Arbeit entstand und
der mich bei der Abfassung derselben stets
in lebenswürdigster Weise unterstützt hat,
bitte ich den Ausdruck meines Dankes ent-
gegenzunehmen.

D133791

Tannin.

I. Literatur und Historisches.

1. F. Wöhler, Versuche über den Uebergang von Materien in den Harn. Zeitschrift f. Physiologie von Tiedemann. Bd. I. 1827. 140.
2. Mitscherlich, Ueber die Einwirkung der Eichengerbsäure. Med. Zeitschrift d. Vereins f. Heilkunde in Preussen. 1843. Nr. 52.
3. F. Wöhler und F. Frerichs, Ueber die Veränderungen, welche namentlich organische Stoffe bei ihrem Uebergang in den Harn erleiden. Liebig's Annalen der Chemie. 1848. Bd. 65. 335.
4. Küchenmeister, Beiträge zur Pharmakodynamik. Arch. f. physiol. Heilkunde von Vierordt. 10. Jahrg. 1851. 493.
5. Eckhard, Die chemische Reizung der motorischen Froschnerven. Zeitschrift f. rat. Med. Bd. I. 1851. 322.
6. Hennig, Versuche mit reinem Gerbstoff. Arch. f. Pharmacie. Bd. 123. 1853. 155.
7. Hennig, Kritik der therapeutischen Verwendung vegetabilischer Adstringentien. Arch. f. physiol. Heilkunde von Vierordt. 12. Jahrg. 1853. 599.
8. Luithlen, Versuche mit Tannin. Med. Correspondenz-Blatt d. Würtemb. ärztl. Vereins. Bd. 22. 1852. 178.
9. Landerer, Ueber den Uebergang von Medicamenten in den Harn. Arch. f. Pharmacie. Bd. 161. 1862. 139.
10. Schultzen, Ueber das Auftreten von Gerbstoffen im Harn nach Genuss von Galläpfel-Gerbsäure. Arch. f. Anatomie und Physiol. von Du Bois-Raymond. 1863. 25.

11. Wood, On the use of gallic and tannic acid in albuminuria with hypersecretion and of belladonna in chronic tubular nephritis. *Philad. med. Times.* Febr. 1871.
12. Girgensohn, Beitrag zur Albuminometrie. Inaug.-Diss. Dorpat. 1872.
13. Rosenstirn, Untersuchungen über die örtliche Einwirkung sogen. Adstringentien. Untersuchungen aus dem pharmakol. Inst. Würzburg. Bd. II. 1875. 78.
14. H. Schiff, Untersuchungen über die Natur der Gerbsäure. *Liebig's Annalen der Chemie.* Bd. 170. 1873.
15. Loewe, *Zeitschrift für analyt. Chemie* Bd. II. 365. Ref. Jahresberichte über die Fortschritte der Pharmacie. 8. Jahrg. 1873. 315.
16. G. Fikentscher, Ueber die Wirkung von Adstringentien auf die Gefäße der Zungenschleimhaut des Frosches. Inaug. Diss. Erl. 1877.
17. Baumann und Herter, Ueber die Synthese von Aetherschwefelsäure und das Verhalten einiger aromatischer Substanzen im Thierkörper. *Zeitschrift f. physiol. Chemie.* Bd. I. 1877. 244.
18. Lewin, Untersuchungen über Wirkung und Verhalten des Tannins im Thierkörper. *Virchow's Arch.* Bd. 81. 1880. 74.
19. Lewin, Ueber neue Formen der Tannindarreichung. *Deutsche Med. Wochenschrift.* 1882. Nr. 6.
20. Ribbert, Ueber den Einfluss der Gerbsäure auf die Albuminurie. *Centralbl. für med. Wissenschaften.* 20. Jahrg. 1882. Nr. 3. 36.
21. Briese, Ueber die Wirkung des Natron tannicum. Inaug.-Diss. Greifsw. 1882.
22. H. Thomson, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakol. Agentien. *Petersburger med. Wochenschrift.* 1887. Nr. 27 u. 28.
23. G. Dragendorff, Die gerichtl. chemische Ermittlung von Giften. 3. Aufl. 1888. 549.
24. C. Abbott, The germicidal value of some of the vegetable acids. *Medical News.* Philadelphia. 9. Jan. 1886.
25. Stockman, The action and therapeutical value of

- vegetable adstringents. Ref. Jahresberichte v. *Virchow-Hirsch.* 22. Jahrgang. 1888. I. 450,
26. Heinz, die Wirkungen der Adstringentien. *Virchow's Arch.* Bd. 116. 1889. 220.
27. Harnak, Ueber den Begriff der adstringirenden Wirkung. *Berl. Klin. Wochenschrift.* 1889. Nr. 26. 581.
28. Schütz, Ueber örtlich secretionshemmende und secretionsbefördernde Wirkung. *Arch. f. experiment. Pathologie.* Bd. 27. 1890. 202.
29. Mörner, Zur Kenntniss des Verhaltens der Gallus- und Gerbsäure im Organismus. *Zeitschrift f. physiol. Chemie.* Bd. 16. 1892. 255.
30. Arthur von Vorkampff-Laue, Beiträge zur Kenntniss des Methaemoglobins und seiner Derivate. Inaug.-Diss. Dorpat. 1892.
31. Kobert, *Lehrbuch der Intoxicationen.* 1893. 488.
32. Walliczek, Die baktericiden Eigenschaften der Gerbsäure. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. 15. 1894. Nr. 23.
33. Brestowski, *Pharmakologie und Toxikologie.* 1894. 392.
34. Fr. Günther, Das optische Verhalten und die chemische Constitution der Gerbsäure. *Berichte d. Pharmac. Gesellschaft.* V. Jahrgang. Heft 11. 1895. 297.
35. Schiff, Optisches Verhalten der Gerbsäure. *Chemiker-Zeitung.* 1895. Nr. 75.

Die Frage über das Verhalten des Tannins im Organismus ist bis jetzt nicht in erschöpfender Weise beantwortet worden. Es liegen in der Literatur nur wenige Arbeiten vor, die sich mit dieser Frage beschäftigen, und stimmen auch diese, was die Ergebnisse der Untersuchungen betrifft, untereinander nicht überein, ja widersprechen sich zum Theil. Dieselben beziehen sich dabei fast ausschliesslich auf die Ausscheidung des einverleibten Tannins aus dem Organismus, während Ver-

suche das Tannin selbst, resp. seine nächsten Zersetzungsprodukte in den Organen nachzuweisen, um auf diesem Wege Aufschluss zu erhalten, kaum gemacht worden sind. Die Lösung der vorliegenden Frage erscheint aber für die Beurtheilung der noch heute von Vielen angenommenen Möglichkeit einer Beeinflussung entfernterer Organe durch interne Darreichung von Tannin erwünscht und waren daher weitere Untersuchungen nach dieser Richtung hin geboten.

Werfen wir in Folgendem einen kurzen Rückblick auf die Geschichte des Tannins und die einschlägige Literatur.

Die längst gemachte Beobachtung, dass Tannin oder gerbsäurehaltige Drogen auf Schleimhäute oder Wunden gebracht die Secretion hemmen, ja selbst Blutungen aus kleineren Gefässen zu sistiren im Stande sind, hatte schon früh zur Anwendung derselben auch dort geführt, wo es galt, die Schleimhäute innerer Organe, resp. diese Organe selbst in ähnlichem Sinne zu beeinflussen. Diese innerliche Darreichung des Tannins fand um so mehr Eingang, nachdem durch die Untersuchungen von Mitscherlich, der die Eigenschaft dieser Substanz, Eiweis zu fällen, mit deren Wirkungsweise auf den Thierkörper in Verbindung gebracht hatte, die adstringirende Wirkung des Tannins dem Verständniss der ärztlichen Welt näher gerückt zu sein schien, zumal ein gefässverengernder Einfluss desselben jetzt allgemein angenommen wurde. Der interne Gebrauch hatte, wenn wir von der Verordnung des Tannins behufs Wirkung auf den Darmtractus absehen, zur Voraussetzung, dass wenigstens ein Theil der Gerbsäure unverändert resorbirt werde und in den Geweben des Körpers ebenso wie bei der lokalen Application seine adstringirende Wirkung geltend mache. Diese Annahme stützte sich vor Allem auf die Beobachtung, dass der Harn von Thieren, denen grössere Dosen von Tannin per os verabfolgt

worden waren, mit Eisenchloridlösung eine Blaufärbung gab, eine Reaction, die auf die Anwesenheit von Gerbsäure bezogen werden konnte. Wöhler, Frerichs, Schultzen u. a., welche den Harn der Versuchsthiere untersuchten, glaubten jedoch nur auf die Anwesenheit von Gallus- und Pyrogallussäure, nicht aber auf die von Gerbsäure schliessen zu können, also Zersetzungsprodukten letzterer, denen keine adstringirende Wirkung mehr zuzuschreiben ist. Ungeachtet dieser gegen eine Resorption und für eine Zersetzung des Tannins im Darmkanale sprechenden Untersuchungen und des Mangels an einer ausgiebigen Erklärung der Wirkungsweise desselben im Organismus, fand das Tannin in den ersten Decennien der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts die denkbar weitgehendste therapeutische Verwendung. Ganz abgesehen natürlich von der lokalen Application des Mittels, wurde dasselbe als allgemeines Tonicum sowohl, als auch bei Blutungen innerer Organe, Phthisis pulmonum, Nephritis, Malaria etc. in Anwendung gezogen, bei letzterer Krankheit namentlich in Folge der von Küchenmeister und Hennig bei Thieren nach intravenöser Injection von Tannin beobachteten Verkleinerung der Milz.

Aber erst in neuerer Zeit, als Zweifel hinsichtlich der Möglichkeit einer Beeinflussung entfernterer Organe durch internen Gebrauch von Tannin laut wurden, trat man der Frage über das Schicksal und den Einfluss der per os in den Organismus eingeführten Gerbsäure auf dem Wege des Experimentes näher und war es namentlich Lewin, der dahin zielende Untersuchungen anstellte.

Lewin untersuchte zunächst den Einfluss des Tannins auf die Verdauung und die Resorbirbarkeit desselben vom Magendarmkanale aus. Er konnte bei künstlichen Verdauungsversuchen sich davon überzeugen, dass unter der Einwirkung des Tannins weder eine Behinderung der Peptonbildung noch

eine Alteration des bereits gebildeten Peptons stattfindet. Er fand, dass das Pepsin wie das Pepton zwar ebenso wie die Albumine von der Gerbsäure gefällt werden, dass aber die Tannate derselben sich bereits in einem Salzsäurequantum wieder lösen, welches dem normaler Weise im Magensaft vorhandenem entspricht, während die Tannalbuminate nur in Alkalien und in einem Ueberschuss von Eiweiss sich als löslich erwiesen. Lewin's Untersuchungen zufolge wird demnach das in den Magen gelangte Eiweiss durch Tannin als Tannalbuminat gefällt und als solches verdaut, d. h. das Tannalbuminat unter dem Einflusse des Pepsintannats in Peptontannat umgewandelt und nun, von der Salzsäure des Magensaftes gelöst, von den aufsaugenden Gefässen aufgenommen. Da hier durch das Peptonat eine Fällung des Serum-eiweisses erfolgen würde, nimmt Lewin an, dass unter dem Einfluss der Blutalkalien dasselbe zu Alkalitannat zersetzt werde, einer Verbindung des Tannins, der, wie er glaubte, keine eiweissfällende Wirkung mehr zukomme.

Im Darmkanale gestalten sich nach Lewin die Verhältnisse insofern einfacher, als das in denselben gelangende Tannin bereits hier zu Alkalitannat wird und in dieser Form anstandslos zur Resorption gelangt. Er ist nun der Ansicht, dass das Alkalitannat im Organismus eine dem Tannin bei lokaler Application analoge adstringirende Wirkung ausübe und zwar in Folge seiner den Geweben Wasser und Sauerstoff entziehenden Eigenschaft. Er stützt diese Ansicht durch Untersuchungen über die Elasticitätsverhältnisse der Muskeln normaler und mit Tannin vergifteter Frösche. Schon früher hatte Hennig darauf aufmerksam gemacht, dass der dem direkten Tannineinflusse unterworfenen Froschmuskel sich durch Zug, hervorgebracht durch Belastung des aufgehängten Muskels mit einem Gewichte, nicht zu der dem normalen Muskel proportionalen

Länge ausdehnen lässt, andererseits nach Entfernung der Belastung auch nicht zur ursprünglichen Kürze zurückkehrt. Lewin hat ein vollkommen analoges Verhalten der Muskeln bei Fröschen konstatiren können, denen vorher Tannin subcutan injicirt worden war, und er schliesst daraus, dass eine Adstriction der Muskeln auch im Körper erfolgt sein müsse.

Ihm scheint daher die Annahme berechtigt, dass durch Darreichung von Tannin per os auch entferntere Organe beeinflusst werden können, um so mehr als er durch weitere Versuche beweisen zu können glaubte, dass nicht sämtliche Gerbsäure bereits in der Blutbahn einer vollständigen Oxydation unterliege. Er injicirte zu dem Zwecke Kaninchen intravenös gereinigtes Tannin und will dasselbe im sauren Harne der Versuchsthiere zum Theil unverändert wieder nachgewiesen haben.

Somit schien durch die Arbeit von Lewin die Frage, ob eine Einwirkung auf innere Organe durch Tannin möglich sei, in bejahendem Sinne gelöst, namentlich aber schien die stets behauptete günstige Beeinflussung der Albuminurie durch Tanningebrauch erwiesen, nachdem Ribbert nachweisen konnte, dass eine bei Thieren (Kaninchen) künstlich erzeugte Albuminurie durch intravenöse Injection von gerbsaurem Natron vermindert, resp. aufgehoben werden könne.

Neuere Untersuchungen haben jedoch die von Lewin gemachten Beobachtungen sowie seine Schlussfolgerungen wieder in Frage gestellt.

Versuche die Briese, angeregt durch die erwähnten Untersuchungen von Ribbert, mit Natrum tannicum an Nierenleidenden anstellte, ergaben nicht die erwarteten Resultate, indem in keinem der von ihm behandelten Fälle eine Beeinflussung der Eiweissausscheidung sich konstatiren liess. Dann aber waren es Stockman und vor Allem Mörner, die bei ihren Untersuchungen zu Resultaten kamen, die den

therapeutischen Werth des Tannins in den Fällen, wo eine Einwirkung auf entferntere Organe erzielt werden soll, sehr in Frage stellen.

Stockman kann dem Tannin in Folge seiner Wirkung auf Eiweiss wohl eine protective lokale, aber keine entferntere adstringirende Wirkung zuschreiben. Seine Versuche an Hunden mit Application des Tannins per os ergaben, dass dasselbe im Magendarmkanal zum grössten Theil in Gallussäure umgewandelt wird und als solche durch den Harn zur Ausscheidung gelangt. Dagegen will er bei Hunden nach Darreichung von Alkalitannat die Gerbsäure als Alkalitannat fast unverändert im Harne nachgewiesen haben. Nach Stockman deutet dieses Verhalten auf einen raschen Uebergang des Alkalitannats ins Blut, sodass eine Verwandlung desselben im Tractus nicht stattfindet, während er die von ihm gemachte Beobachtung, dass bei Kaninchen auch nach Einführung von Tannin Alkalitannat und nur wenig Gallussäure im Harne sich vorfindet, durch den Umstand erklärt wissen will, dass der grösste Theil des eingeführten Tannins im alkalischen Mageninhalt (?) sofort an das Natrium gebunden werde. Freies Tannin hat Stockman im Harne nicht nachweisen können und bezieht er die gegentheilige Angabe Lewin's auf einen Säuregehalt des bei der Ausscheidung des Tannins benutzten Essigaethers.

Für die Beurtheilung des Verhaltens der Gerbsäure im Organismus scheint mir aber am wichtigsten die Arbeit von Mörner zu sein.

Mörner, der an Menschen und Hunden experimentirte, hatte sich zur Aufgabe gestellt, quantitativ zu bestimmen, wieviel von dem per os eingenommenen Tannin wieder zur Ausscheidung gelangt. Er fand, dass beim Menschen nach Darreichung von weniger als 8,0 grm. Tannin weder Gallus-

säure noch Gerbsäure im Harne oder den Faeces sich nachweisen lassen. Erst bei der genannten Dosis erscheint ein unbedeutender Bruchtheil des eingenommenen Tannins, nämlich nur 0,5 bis 1,0 %, als Gallussäure im Harne wieder, während bei Darreichung einer gleichen Dosis Gallussäure etwa 30 % ausgeschieden werden. Aehnliche Resultate lieferten seine Versuche an Hunden. Für die wahrscheinlichste Erklärung dieses bemerkenswerthen Factums hält Mörner folgende: Die in den Darm gelangende, an Eiweissstoffe gebundene Gerbsäure wird unter Einfluss der dort herrschenden alkalischen Reaction nur allmählich freigelassen und tritt nun (ob als Alkalitannat oder bereits als Gallussäure, steht dahin) nur in kleinen Mengen und während einer längeren Zeitdauer ins Blut, was ihre relative vollständige Verbrennung begünstigen muss, während die Gallussäure, da sie Verbindungen einzugehen keine Neigung hat, schnell resorbirt wird, sodass einem grösseren Theile Gelegenheit gegeben wird durch die Nieren ausgeschieden zu werden.

Freies Tannin oder Alkalitannat hat Mörner weder bei Menschen noch bei Hunden jemals in den Excreten nachweisen können und geht somit aus seinen Untersuchungen hervor, dass die Gerbsäure im Organismus, wenigstens nach Darreichung per os, zum grössten Theil einer vollständigen Oxydation unterworfen wird.

Nachdem bisher nur Arbeiten Berücksichtigung gefunden haben, die sich auf das Schicksal des Tannins im Organismus beziehen, gebe ich in Folgendem eine kurze Uebersicht über die bis jetzt vorliegenden Untersuchungen über die Wirkung des Tannins auf den Thierkörper, sowie seine bactericiden Eigenschaften.

Ich habe schon erwähnt, dass in der Mitte dieses Jahrhunderts allgemein ein gefässverengernder Einfluss der Gerb-

säure angenommen wurde. Diese Annahme hat durch die neueren Untersuchungen nur zum Theil eine Bestätigung gefunden. Nachdem bereits Rosenstirn und Fikentscher auf Grund ihrer Untersuchungen darauf hingewiesen hatten, dass bei lokaler Application von Tannin keine Verengung der Gefässe, sondern im Gegentheil eine Erweiterung derselben eintrete, hat Heinz weitere Untersuchungen nach dieser Richtung angestellt. Er fand, dass das Tannin ebenso wie das Natron tannicum bei lokaler Application auf das Mesenterium des Frosches und Kaninchens in geringer Concentration eine Gefässverengung, in stärkerer eine von einer kurzdauernden Verengung eingeleitete Erweiterung der Gefässe bewirkt. Nach subcutanen Injectionen von Natriumtannat konnte er, wie bereits Fikentscher, eine Verengung der Mesenterialarterien unter gleichzeitigem Sinken (!) des Blutdruckes an Fröschen, weniger deutlich an Kaninchen, beobachten.

Thomson vindicirt dem Alkalitannat auf Grund von Durchströmungsversuchen an Nieren eine gefässerweiternde Wirkung.

Was die entzündungswidrigen Eigenschaften des Tannins anlangt, so konnte Heinz feststellen, dass im entzündeten Mesenterium des Frosches die lebhafteste Auswanderung der Leucocyten durch Berieselung des Mesenteriums mit Tanninlösung sofort vollkommen sistirt werden kann, selbst bei Anwendung von Concentrationen, die eine Gefässerweiterung zur Folge haben.

In Betreff der secretionshemmenden Wirkung des Tannins bei lokaler Application auf Schleimhäute lauten die früheren Angaben sehr verschieden. Wahrscheinlich ist nach den neuesten Untersuchungen von Schütz, dass hier direkt die secernirenden Elemente getroffen werden, unabhängig vom

Nervensystem und der Blutvertheilung. Auf eine Hemmung der Secretion im Darm wird auch von Hennig und Lewin die bekannte stopfende Wirkung des Tannins zurückgeführt.

Die bactericiden Eigenschaften des Tannins sind durch Abbot und Walliczek einer näheren Prüfung unterzogen worden. Sie fanden, dass Eitercoccen bereits durch eine 0,5-proc. Lösung bei 2-stündiger Einwirkung sicher getödtet werden, während der Bacillus anthracis selbst bei 24-stündiger Einwirkung einer 10,0-proc. Lösung noch entwicklungsfähig blieb. Gleichwohl war eine ausgesprochene Abnahme der Zahl der Kolonien erkennbar. Aus Walliczek's Versuchen ging ferner hervor, dass die Verlängerung der Einwirkungszeit entschieden energischer wirkt als die Erhöhung des Procentgehaltes der Tanninlösung.

Ich habe nun in nachstehenden Untersuchungen einen weiteren Beitrag zur Frage über die Wirkung des Tannins auf den thierischen Organismus zu geben versucht. Von der Ansicht ausgehend, dass das Tannin im Darmkanale nur in einer alkalischen, Eiweiss nicht mehr fällenden Lösung zur Resorption gelangen könne, habe ich das Schicksal einer solchen Lösung nach intravenöser Injection, sowie die toxischen Wirkungen derselben zum Gegenstand meiner Untersuchungen gemacht.

II. Chemisches.

Da sämmtliche im Handel unter dem Namen Tannin (Acidum tannicum) befindlichen Präparate neben Gallusgerbsäure mehr oder weniger grosse Mengen Gallussäure enthalten, es aber im Interesse der Reinheit der Versuche lag,

eine von Gallussäure möglichst freie Gerbsäure in Anwendung zu bringen, habe ich das käufliche Tannin zuerst einer Reinigung nach der von Löwe angegebenen Methode unterworfen. Das Verfahren war folgendes: 120 grm. des besten käuflichen Tannins wurden in einem Liter einer Mischung von gesättigter Kochsalzlösung und Wasser aufgelöst und in einer verschlossenen Flasche mehrere Tage an einem dunklen Orte stehen gelassen. Es hatte sich dann ein geringer, dickflüssiger Bodensatz in dem Gefässe abgelagert. In der davon abgehobenen klaren Lösung wurde nun bis zur Sättigung reines Kochsalz gelöst. Nach 24-stündigem ruhigem Stehen, während welcher Zeit die Gallusgerbsäure sich in Gestalt einer gelben, klebenden Masse abgeschieden hatte, wurde letztere von der darüberstehenden Flüssigkeit getrennt, wiederum in einem Liter Wasser gelöst und die Gerbsäure zum zweiten Male durch Zusatz von Kochsalz gefällt. Dieselbe wurde darauf in 1 Volumen gesättigter Kochsalzlösung und 2 Volumen Wasser aufgelöst, die Lösung filtrirt und aus derselben die Gerbsäure mit neutralem Essigaether ausgeschüttelt. Nach Trennung des Essigaethers von der Kochsalzlösung wurde derselbe der Destillation unterworfen, wobei die Gallusgerbsäure nach anhaltendem Trocknen bei möglichst niedriger Temperatur als eine hellgelbe, amorphe Masse erhalten wurde, welche an absoluten Aether keine lösliche Bestandtheile abgab. Eine 10-proc. wässerige Lösung des so gereinigten Tannins war vollkommen klar, von nur weingelber Farbe und liess sich in derselben durch Zusatz von Cyankalilösung selbst bei längerem Schütteln unter Einfluss des Luftsaauerstoffes keine Gallussäure durch Rothfärbung der Flüssigkeit nachweisen.

Die Gallusgerbsäure, die nach Schiff*) im Wesent-

*) Nach den neuesten Untersuchungen von Günther, welcher die Gallusgerbsäure optisch activ fand, und Schiff, welcher diese

lichen als eine anhydridartige Verbindung der Gallussäure, die Digallussäure $C^{14}H^{10}O^3$, aufzufassen ist, zu der noch wechselnde Mengen eines Digallussäure-Glycosids kommen, löst sich in etwa 5 Thln. Wasser, 2 Thln. Glycerin und 2 Thln. Alkohol von 90 Proc. zu einer gelblich gefärbten, Lakmus röthenden Flüssigkeit auf. Wasserfreier Aether, Chloroform, Benzol lösen sie nicht. Aus ihrer wässrigen Lösung wird die Gerbsäure durch NCl und KCl , sowie durch Salz- und Schwefelsäure gefällt. Sie ist eine schwache Säure, die kohlen saure Salze zerlegt, ihre Salze sind jedoch sehr inconstant. Die mit verdünnter Alkalicarbonatlösung versetzte Auflösung von Gerbsäure oxydirt sich beim Stehen an der Luft in kürzester Frist unter Grün- oder Blaufärbung.

Bei der trockenen Destillation (bei $215^{\circ} C.$) zerfällt die Gerbsäure in CO^2 , Pyrogallol und Melangallussäure, beim Kochen mit verd. Schwetelsäure oder Kalilauge in Gallussäure. Auf alkalische Kupferlösung, sowie auf Silber- und Goldsalzlösungen wirkt sie reducirend ein.

Die für uns wichtigste Eigenschaft der Gerbsäure ist ihre Fähigkeit mit Eiweisskörpern und eiweissartigen Substanzen (Leim) schwer lösliche Niederschläge zu bilden. Die Tanninalbuminate sind, wie Lewin gezeigt hat, vollkommen unlöslich im Wasser, löslich dagegen in conc. Essigsäure, verd. Milchsäure, in einem Ueberschuss von Eiweiss oder Leim, sowie endlich in Aetzalkalien und Alkalicarbonaten. Eine schwache alkalisch gemachte Tanninlösung, also das Alkalitannat, hat nach Lewin keine sichtbare Einwirkung auf Eiweiss.

Beobachtung bestätigte, ist die Gerbsäure keine anhydridartige Verbindung der Gallussäure, sondern wahrscheinlich eine Ketonverketzung von Gallussäuremolekylen.

Was diese letztere Angabe Lewin's anbetrifft, so sei hierzu bemerkt, dass ich mich, wie schon früher Heinz, von einem derartigen Verhalten des Alkalitannats gegen Eiweisskörper nicht habe überzeugen können.

Durch eine Reihe von Versuchen konnte ich feststellen, dass, um den durch ein bestimmtes Quantum Tannin im Blutserum oder Leim erzeugten Niederschlag wieder in Lösung zu bringen, resp. denselben überhaupt zu verhindern, ein Zusatz von einer etwa gleichen Menge Natron carbonicum nöthig ist. Eine nur schwach, aber noch deutlich alkalisch reagirende Tanninlösung giebt stets mit Eiweiss einen Niederschlag. Berücksichtigen wir dabei, dass 322 grm. Gerbsäure bereits von 106 grm. Natron carbonicum gebunden werden, so ist wohl der Schluss erlaubt, dass es sich wahrscheinlich nur um eine Lösung der entstandenen Tanninalbuminate durch das Alkali, nicht aber um ein Fehlen jeder Einwirkung des Alkalitannats auf Eiweiss handelt.

Dagegen kann ich die von Lewin angegebene und von Heinz ebenfalls bestrittene Löslichkeit des Tanninalbuminats in überschüssigem Eiweiss bestätigen. Setzt man zu 4 ccm. Blutserum 1 ccm. einer 20-proc. Tanninlösung, so entsteht ein dicker, gelb-weisslicher Niederschlag; verdünnt man diesen mit 25 ccm. Wasser, so lösen 3 ccm. Serum etwa 2 ccm. des verdünnten Niederschlages vollkommen klar wieder auf.

In Kürze seien hier die verschiedenen in der Literatur angegebenen Methoden, die zur Isolirung des Tannins aus seiner wässrigen Lösung dienen können, sowie die Reactionen desselben angegeben.

Die Gerbsäure lässt sich aus ihrer sauren oder neutralen, zur Hälfte mit Kochsalz gesättigten Lösung sowohl durch Essigaether wie Aether ausschütteln. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Gallussäure in der Lösung ist eine Trennung

beider Substanzen auf diesem Wege jedoch nicht möglich, da letztere unter denselben Bedingungen ebenfalls in die genannten Aether übergeht. Brauchbarer in dieser Beziehung ist die Methode, die auf der Fällbarkeit der Gallusgerbsäure durch Kochsalz beruht, und welche von mir auf p. 16 zur Darstellung reinen Tannins benutzt wurde. Eine Trennung ist hier durchführbar, da Gallussäure durch conc. Kochsalzlösung nicht gefällt wird, sondern in Lösung bleibt.

Durch Fälln mit neutralem Bleiacetat lässt sich die Gerbsäure ebenfalls aus ihrer Lösung isoliren und aus dem gut ausgewaschenen Bleiniederschlage durch Schwefelwasserstoff wiederum freimachen. Indessen gelingt in dieser Weise der Nachweis nur da, wo erheblichere Mengen vorhanden sind, da die Methode nicht ohne bedeutende Verluste ausführbar ist.

Die wichtigsten Reactionen zum Nachweise der Gallusgerbsäure sind folgende:

Eine wässrige Lösung der Gallusgerbsäure wird auf Zusatz von Ammoniak oder Natronlauge roth (noch bei 1 : 120,000); die Rothfärbung nimmt beim Schütteln der Lösung zu, bläst aber beim Stehen nicht vollständig ab. Ein Sodazusatz färbt die Lösung mehr braun.

Eisenchloridlösung giebt eine schwarzblaue oder schwarzgrüne Färbung (1 : 60,000), desgleichen eine wässrige Lösung von vanadinsaurem Ammon (1 : 24,000). Mörner's Reagens*) ruft eine burgunderrothe Färbung hervor.

Auf Zusatz von Eisenvitriollösung färbt sich die Lösung blaviolett.

Fügt man zur Gerbsäurelösung einen Tropfen Jodlösung,

*) Mörner's Reagens besteht aus: 1 Theil Eisenchloridlösung (20%), 1 Theil Weinsäurelösung (20%), 4 Theile Ammoniak (10%). Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 16. 1892. 256.

so entsteht bei Gegenwart einer Spur Ammoniak eine tief rothe Färbung.

In einer Leimlösung erzeugt Gerbsäurelösung einen flockigen Niederschlag, der sich auf Zusatz von Alkalien wieder löst.

Kalkmilch giebt mit einer Lösung von Gerbsäure einen blauen, Barytwasser einen grünen Niederschlag.

Mit neutralem Bleiacetat entsteht ein weisser Niederschlag, der sich in verd. Essigsäure nicht löst; mit Silbernitrat ebenfalls ein weisser, bei Gegenwart von überschüssigem Ammoniak ein schwarzbrauner Niederschlag.

Fehling'sche Lösung wird durch Gerbsäure reducirt.

Abgesehen von diesen der Literatur entnommenen Reactionen konnte ich noch folgende Reactionen der Gallusgerbsäure feststellen, die zum Theil auf eine Reduction der betreffenden Reagentien zurückzuführen sind.

Ammoniummolybdat giebt mit Gerbsäurelösung eine purpurrothe Färbung. Phosphormolybdänsäure erzeugt bei Gegenwart von Salzsäure eine langsam entstehende grüngelbe Trübung; fügt man dagegen nach Zusatz von Phosphormolybdänsäure einen Tropfen Ammoniak hinzu, so nimmt die Lösung eine grüne, schnell tiefblau werdende Färbung an (1 : 320,000).

Phosphorwolframsäure giebt nach Zusatz von Ammoniak eine mehr blauviolette Färbung.

Frøehde's Reagens wird durch Gallusgerbsäure grün, Liebermann's *) orange gefärbt.

Da im Laufe der Untersuchungen wiederholt die **Gallussäure** als Zersetzungsprodukt der Gerbsäure uns entgegen treten wird, so mögen hier einige Angaben über den Nach-

*) Liebermann's Reagens besteht aus einer Auflösung von salpêtriger Säure in Schwefelsäure.

weis derselben und die sie kennzeichnenden Reactionen Platz finden.

Wie schon oben erwähnt, lässt sich die Gallussäure aus ihrer sauren wässrigen Lösung durch Aether und Essigaether ausschütteln. Durch conc. Kochsalzlösung wird sie nicht gefällt, wohl aber durch neutr. Bleiacetat, doch gilt auch für den Nachweis der Gallussäure durch Fällen derselben mit Bleiacetat das bei der Gerbsäure darüber Gesagte.

Von der Gerbsäure ist sie durch folgende Reactionen zu unterscheiden: Gallussäure fällt weder Leim noch Eiweiss. Eine wässrige Lösung derselben giebt mit Cyanalkalilösung eine beim Schütteln zunehmende Rothfärbung.

Der durch neutr. Bleiacetat erzeugte weisse Niederschlag löst sich in verd. Essigsäure.

Barytwasser ruft in einer Lösung von Gallussäure einen schmutzig blauen Niederschlag hervor, ammoniakalische Pikrinsäurelösung zunächst Rothfärbung, die jedoch alsbald in Grün übergeht.

Phosphormolybdänsäure giebt bei Gegenwart von Salzsäure eine langsam entstehende rein grüne Färbung; eine oxydfreie Eisenvitriollösung keine Färbung, beim Stehen an der Luft färbt sich die Lösung jedoch lasurblau.

Die übrigen Reactionen weichen nicht von denen der Gerbsäure ab und verweise ich daher auf die dort erwähnten.

Ich habe im vorstehenden Kapitel einen kurzen Ueberblick über die Chemie der Gallusgerbsäure, so weit wenigstens sie für die folgenden Untersuchungen von Interesse sein musste, zu geben versucht.

Ich möchte hier nur noch ausdrücklich betonen, dass bei allen meinen Versuchen nur das von mir nach der Löwe'schen Methode gereinigte, von Gallussäure freie Tannin zur Anwendung kam, und zwar bei allen Thierversuchen in einer stark alkalischen, Eiweiss nicht mehr fällenden Lösung.

III. Pharmakologisches.

Wirkung auf Blutlösungen.

Versuch I. Es werden 5 Gläser mit Blutlösung (1 ccm. Ochsenhlt und 99 ccm. destillirten Wassers) aufgestellt. Jedes enthält 10 ccm.

Es werden versetzt:

Glas I	mit 0,5 ccm. einer 1-proc. Tanninlösung	=	5,0 mg. Tannin
„ II	„ 1,0 „ „ „	=	10,0 „ „
„ III	„ 1,5 „ „ „	=	15,0 „ „
„ IV	„ 2,0 „ „ „	=	20,0 „ „
„ V	bleibt ohne Zusatz.		

Der in den 4 ersten Gläsern durch das Tannin hervorgerufene Niederschlag wird darauf durch vorsichtigen Zusatz einer sehr verdünnten Sodalösung gelöst.

Nach 6 Stunden hat die Blutlösung in den Gläsern I bis IV eine deutlich bräunliche Färbung angenommen und zeigt bei der spectroscopischen Untersuchung den Absorptionsstreifen des Methaemoglobins neben denen des Oxyhaemoglobins.

Nach 24 Stunden waren die Blutlösungen in den Gläsern II, III und IV tief braungrün und undurchsichtig geworden, während die im Glase I noch den Absorptionsstreifen des Methaemoglobins erkennen liess. Das Controlglas V zeigte nach wie vor die gewöhnlichen Absorptionsstreifen des Oxyhaemoglobins.

Es bestätigt somit dieser Versuch die bereits von Vorkampff-Laue gemachte Beobachtung, dass das Tannin ebenso wie die übrigen reducirenden Substanzen das Oxyhaemoglobin in Methaemoglobin umwandelt.

Versuche, die Wirkung des Tannins auf die Blutkörperchen extra corpus zu studiren, scheiterten an dem Umstande, dass nach Zusatz von Tannin zu einer Blutmischung (1 ccm. Blut und 99 ccm. physiologischer Kochsalzlösung) ein Niederschlag entstand, andererseits nach Zusatz einer alkalischen Lösung desselben die Blutmischung nach 24 Stunden trübe geworden war und eine tief grüne Färbung angenommen hatte.

Mit Sicherheit zu entscheiden, ob eine Auflösung der Blutkörperchen stattgefunden hatte, schien aus genannten Gründen nicht möglich. Ich muss daher die Frage offen lassen.

Allgemeinwirkung auf Kaltblüter.

Alle Versuche an Fröschen wurden an der hier am meisten verbreiteten Art, der *Rana temporaria*, gemacht. Die Application des Tannins erfolgte subcutan in einer durch Zusatz einer hinreichenden Menge Natron carbonicum deutlich alkalisch gemachten Lösung.

Versuch II. 7./IV 95.

Einem kleinen, 40 grm. schweren Frosch wird um 5 h 0,02 grm. Tannin subcutan in den Rückenlymphsack injicirt.
8./IV. Hockt still im Behälter; etwas matt.
9./IV. Normales Verhalten.
10./IV. Weist nichts Abnormes auf. Erhält die Freiheit.

Versuch III. 8./IV 95.

Ein 30 grm. schwerer Frosch erhält um 3 h subcutan 0,04 grm. Tannin.
4 h. Sitzt unbeweglich, reagirt auf mechanische Reize nur träge.
5 h. Wird todt gefunden.
Section: Keine pathologisch - anatomischen Veränderungen wahrnehmbar.

Versuch IV. 4./IV 95.

Ein kleiner, 35 grm. schwerer Frosch erhält um 10 h subcutan 0,03 grm. Tannin.
4 h. Der Frosch bewegt sich nur mit Anstrengung. Erträgt längere Zeit die Rückenlage. Reagirt nur schwach. Athmung normal.
7 h. Auf den Rücken gelegt, verbleibt er einige Zeit in dieser Lage.

10 h. Reagirt auf die stärksten mechanischen Reize nur schwach, auf elektrische sehr lebhaft. Bewegungen fast ganz aufgehoben. Wird gefensteret. Das Herz arbeitet etwas schwach und langsam, aber regelmässig.
Sectionsbefund negativ.

Versuch V. 10./IV 95.

Einem kleinen Frosch von 35 grm. Gewicht wird um 11 h 0,04 grm. Tannin subcutan injicirt.

12 h. Bewegt sich sehr lebhaft.

4 h. Sitzt still. Bewegt sich auf Antreiben nur träge und kraftlos.

7 h. Scheint sehr matt. Reagirt auf mechanische Reize, aber schwach.

10 h. Wird todt gefunden.

Section negativ.

Versuch VI. 15./IV 95.

Ein grosser, 55 grm. schwerer Frosch erhält um 11 h subcutan 0,06 grm. Tannin.

6 h. Sitzt still, sonst normales Verhalten.

16./IV 11 h. Bewegungen matt und langsam. Reagirt wenig.

6 h. Wird todt gefunden.

Section: In der Peritonealhöhle ein seröser Erguss, im Uebrigen negativ.

Aus diesen und anderen hier nicht protokollirten Versuchen geht hervor, dass die Vergiftungserscheinungen nach subcutaner Injection von Tannin bei Fröschen in Trägheit und Mattigkeit und in einer wenn auch nicht immer sehr deutlich ausgesprochenen Herabsetzung der Reflexerregbarkeit bestehen. Dieselben traten in den meisten Fällen nach 3 bis 6 Stunden ein, wobei sich zuerst die Muskelschwäche geltend machte, welcher nach einiger Zeit die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit folgte.

Die Section liess bei fast allen Versuchen keine pathologisch-anatomischen Veränderungen erkennen, nur 1 Mal fand sich ein seröser Erguss in der Peritonealhöhle.

Die letale Dosis beträgt für Frösche 0,03 bis 0,06 grm. pro Thier, pro Kilo also ca. 0,85 grm.

Allgemeinwirkung auf Warmblüter.

In allen Fällen wurde das Tannin den Versuchsthieren (Katzen und Hunden) intravenös applicirt, und zwar in einer durch Zusatz einer gleichen Quantität Natron carbonicum stark alkalisch gemachten Lösung, also in einer Lösung, die mit

Eiweiss keinen Niederschlag mehr giebt. Mit Berücksichtigung jedoch der ungemeynen Zersetzlichkeit alkalischer Tanninlösungen wurden dieselben stets im Augenblicke der Injection frisch hergestellt, indem erst in der Injectionsspritze die Mischung der Tannin- und Alkalicarbonatlösung vorgenommen wurde. Zu concentrirte Tanninlösungen (über 5%) wurden vermieden, ebenso ein zu schnelles Injiciren derselben.

Da eine schädigende Wirkung des Natron carbonicum in den von mir angewandten Mengen nicht ohne Weiteres ausgeschlossen werden konnte, wurden mehrere Controlversuche an Hunden und Katzen ausgeführt, welche ergaben, dass Injectionen von 40 ccm. einer 0,6 bis 5,0-proc. Natroncarbonicum-Lösung ohne merkliche Störungen vertragen werden.

Um die Resultate meiner Untersuchungen etwas übersichtlicher zu gruppiren, werde ich zunächst aus der grossen Zahl von Versuchen einige besonders charakteristische Vergiftungs- und Sectionsprotokolle anführen und die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen, sowie die Untersuchungen über das Schicksal des intravenös injicirten Tannins in besonderen Kapiteln zusammenfassen.

Versuch VII. 1./XI 94.

Einem kleinen schwarzen Hunde von 6200 grm. Körpergewicht wird um 5 h die linke vena jugularis freigelegt, in dieselbe nach dem Herzen zu eine Canüle eingeführt und vermittelst einer Pravaz'schen Spritze 0,72 grm. Tannin in 0,6-proc. alkalischer Lösung injicirt, also pro Kilo 0,12 grm. Tannin.

Am Abend wiederholtes Erbrechen und Durchfall.

2./XI. Der Zustand dauert fort. Der Harn (120 ccm.) ist alkalisch und dunkler als normal.

3./XI. Das Erbrechen hat aufgehört, während der Durchfall anhält. Die Faeces zeigen Beimengungen schwärzlicher Massen (Blut?). Der Harn (35 ccm.) ist icterisch (Nachweis von Gallenfarbstoffen durch die Gmelin'sche und Rosin'sche Probe). Der Hund ist äusserst matt und scheint

somnolent. Gegen Abend wird die Athmung angestrengt und etwas beschleunigt. Puls annähernd normal.

4./XI. Der Hund ist in der Nacht verendet.

Section: Gewicht der Leiche 5700 gm. Todtenstarre stark ausgeprägt. Unterhautzellgewebe icterisch verfärbt. Die subcutanen Venen mit flüssigem dunklem Blute gefüllt. Herz mässig contrahirt; entsprechend dem Vorhofe des rechten Herzens zahlreiche Blutaustritte unter dem Pericard, desgleichen reichliche subendocardiale Blutaustritte. Im rechten Herzen ein Thrombus älteren Datums, den Semilunarklappen fest aufsitzend. Die Aorta stark icterisch verfärbt.

Pleurahöhlen leer. Beide Lungen collabiren gut. Unter der Pleura pulmonalis vereinzelte Ecchymosen. Lungen durchaus lufthaltig. Die Schleimhaut der Bronchien unverändert. Die Pulmonalgefässe bieten nichts Abnormes dar.

In der Peritonealhöhle kein Inhalt. Die mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen auffallend dunkel. Milz normal. Die Schleimhaut des Magens stark hyperaemisch. Im Fundus des Magens vereinzelte Ecchymosen, in der Nähe des Pylorus einige geschwürige Stellen, welche mit dicken Blutcoagula bedeckt sind. Das Duodenum schon von Aussen dunkel in Folge von Haemorrhagien, welche die Wandungen durchsetzen und namentlich subserös eine dicke Schicht Blut bilden. Der Dünndarm zeigt von Aussen strichförmige Blutungen, welche längs und quer verlaufen und offenbar in der Muskulatur desselben liegen. Dieselben gehen durch den ganzen Dünndarm. Die Schleimhaut desselben ist fleckig geröthet. Der Inhalt des Darmes bildet eine theerartige Masse (wahrscheinlich Blut aus dem Magen). Im Dickdarm, der Höhe der Längsfalten entsprechend, finden sich zahlreiche linsenförmige Blutaustritte. Im Mastdarm sind dieselben ganz vereinzelt.

Die Leber ist mässig gross und blutreich. Die Leberacini zeigen in der Peripherie eine tief braunrothe Verfärbung, während die Centren derselben einen helleren, gelbbraunen Farbenton aufweisen.

Die Nieren sind sehr blutreich, namentlich ist das Mark auffallend dunkel. Die Kapsel ist leicht abziehbar.

In der Harnblase icterischer Harn; die Schleimhaut derselben normal.

Versuch VIII. 5./XI 94.

Einem grauen, 3350 gm. schweren Kater wird um 4 h 0,12 gm. Tannin intravenös injicirt, also pro Kilo 0,036 gm. Tannin.

Im Laufe des Tages sind keine Vergiftungssymptome zu bemerken.

6./XI. Der Kater hat nichts gefressen, schläft beständig. Athmung und Puls normal. Harn (85 ccm.) von normaler Farbe, alkalisch.

7./XI 10 h. Der Kater ist sehr matt und deutlich somnolent. Reagirt auf mechanische Reize schwach und träge. Harn (60) von etwas dunklerer Farbe als normal.

6 h Abends. Der Kater ist hochgradig somnolent. Die Athmung ist tief und angestrengt, 44 Athemzüge in der Minute. Puls annähernd normal.

8./XI. Der Kater wird am Morgen todt gefunden.

Section: In den Körperhöhlen kein abnormer Inhalt.

Die Lungen zeigen einige subpleurale Ecchymosen, sind aber sonst vollkommen normal.

Das Herzfleisch von guter Consistenz. Im linken Ventrikel einige linsenförmige Blutaustritte unter dem Endocard. Die Milz sehr blutreich. Die Schleimhaut des Intestinaltractus blass, mit Schleim bedeckt, zeigt aber nirgends Blutaustritte.

Die Leber weist ein der Muskatnussleber sehr ähnliches Bild auf. Die centralen Theile der Acini sind tief braunroth gefärbt, während die Peripherie eine hellere, gelbbraune Färbung zeigt.

Die Nieren sind blutreich.

Die Harnblase leer, die Schleimhaut derselben unverändert.

Versuch IX. 23./XI 94.

Einer schwarzen Katze von 3300 gm. Körpergewicht wird um 10¹/₂ h 0,1 gm. Tannin in 0,4-proc. alkalischer Lösung intravenös injicirt, also pro Kilo 0,03 gm. Tannin. Am Nachmittage keine Störung des Befindens zu bemerken.

24./XI. Die Katze ist matt und schläfrig. Appetit gering. Kein Erbrechen oder Durchfall. Athmung und Puls normal. Der Harn (30 ccm.) ist dunkler als gewöhnlich, alkalisch. Enthält Spuren von Eiweiss.

5 h. Intravenöse Injection von 0,12 gm. Tannin in 0,4-proc. Lösung, also pro Kilo 0,036 gm. Tannin.

9 h. Status idem.

25./XI. Es besteht Somnolenz, die sich im Laufe des Tages zur totalen Bewusstlosigkeit steigert. Die Athmung ist tief und beschleunigt. Die Zahl der Athemzüge steigt gegen Abend auf 50 in der Minute. Pupillen erweitert. Puls et-

was schwach. Der am Morgen gelassene Harn (90 ccm.) ist von braunrother Farbe und zeigt bei der spectroscopischen Untersuchung den Absorptionsstreifen des Methaemoglobins. Enthält Spuren von Eiweiss.

26./XI. Die Katze ist in der Nacht verendet.

Section: Die subcutanen Venen mit sehr dunklem Blute gefüllt. In der Peritoneal- und Pleurahöhle kein abnormer Inhalt. Im linken Ventrikel des Herzens zahlreiche subendocardiale Blutaustritte. Aorta leicht icterisch verfärbt. Unter der Pleura pulmonalis vereinzelte Ecchymosen, sonst sind die Lungen nicht verändert. Die Schleimhaut des Magens und Dünndarms hyperaemisch.

Die Leber blutreich. Die Centren der Acini sind dunkelbraunroth, die Peripherie derselben gelbbraun.

Die Nieren sind blutreich und von normaler Consistenz.

Die Harnblase leer; die Schleimhaut derselben unverändert.

Die Untersuchung des Gehirnes ergibt kein positives Resultat.

Versuch X. 1./XII 94.

Ein grosser, 13,500 grm. schwerer Hund erhält um 12 h intravenös 0,8 grm. Tannin in 3,2 proc. Lösung, also pro Kilo 0,061 grm. Tannin.

6 h. Weist nichts Abnormes auf.

2./XII. Keinerlei Vergiftungssymptome zu bemerken. Der Harn (410 ccm.) ist alkalisch und von normaler Farbe.

3./XII. Status idem.

4./XII. Status idem.

5./XII. Intravenöse Injection von 1,2 grm. Tannin in 4,0-proc. Lösung, also pro Kilo 0,09 grm. Tannin. Gleich nach der Injection heftiges Erbrechen und Durchfall.

6./XII. Der Hund mehr matt und schläfrig. Athmung und Puls normal. Das Erbrechen und der Durchfall dauern fort. Kein Harn.

7./XII. Die allgemeine Schwäche nimmt zu. Der Harn (360 ccm.) ist stark icterisch (Nachweis von Gallenfarbstoffen durch die Gmelin'sche und Gerhardt'sche Probe). Die spectroscopische Untersuchung des Harnes fällt negativ aus. Kein Eiweiss.

8./XII. Status idem. Wird um 12 h aus der Carotis entblutet.

Section: Unterhautzellgewebe icterisch verfärbt. Herz und Lungen normal. Die Schleimhaut des Magens und oberen Dünndarms injicirt. Leber und Milz sehr blutreich. Befund im Uebrigen negativ.

Versuch XI. 27./I 95.

Ein kleiner, 7000 grm. schwerer Hund erhält um 12 h intravenös injicirt 0,574 grm. Tannin, also pro Kilo 0,082 grm. Tannin.

28./I. Der Harn ist deutlich icterisch (Nachweis von Gallenfarbstoffen durch die Gmelin'sche Probe). Der Hund zeigt sonst keine wesentlichen Störungen.

¹/₁₀ h. Intravenöse Injection von 0,805 grm. Tannin in 3,6-proc. Lösung, also pro Kilo 0,117 grm. Tannin. Gleich nach der Injection verliert das Thier das Bewusstsein. Es stellen sich tonische Krämpfe, Erbrechen und Durchfall ein. Puls 84, ziemlich kräftig. Athmung normal. Nach einer halben Stunde erholt sich der Hund etwas; das Bewusstsein kehrt wieder. Er versucht zu gehen, taumelt aber und fällt zu Boden. Gegen 12 h wird die Athmung beschleunigt, das Bewusstsein schwindet von Neuem und unter tonischen Krämpfen und plötzlichem Sistiren der Herzaction verendet das Thier um 12 h 45 m.

Section: Die subcutanen Venen sind mit ungemein dunklem und flüssigem Blut gefüllt. Unter der Pleura pulmonalis wenige Ecchymosen. Herz normal. Aorta icterisch verfärbt. Die Serosa der Peritonealhöhle entzündet. Die Schleimhaut des Magens und des gesammten Darmes hochgradig hyperaemisch und mit zahlreichen linsenförmigen Blutaustritten bedeckt. Im oberen Theil des Dünndarms findet sich auf der Schleimhaut ein graugelblicher, fest aufsitzender Belag.

Die Leber ist sehr blutreich und zeigt in der Peripherie der Acini eine dunkel braunrothe Verfärbung.

Nieren und Milz blutreich, sonst normal.

In der Harnblase icterischer, blutig tingirter Harn. Die Harnblasenschleimhaut etwas hyperaemisch. Der Harnblase direct entnommene Harn zeigt bei der spectroscopischen Untersuchung die Absorptionstreifen des Oxyhaemoglobins.

Die angeführten Protokolle mögen zur Charakterisirung der durch Tannin erzeugten Vergiftungssymptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen der Organe genügen.

Es ist aus ihnen ersichtlich, dass das Tannin bei intravenöser Injection in selbst stark alkalischer, Eiweiss nicht mehr fällender Lösung auf Warmblüter in verhältnismässig kleinen Gaben eine deletäre Wirkung ausübt, indem bei Katzen bereits eine Dosis von 0,036 grm. pro Kilo den letalen Aus-

gang im Laufe von etwa 3 Tagen herbeiführt. Hunde werden erst bei Verabreichung von 0,10 bis 0,12 grm. Tannin pro Kilo Körpergewicht getödtet, während für Frösche die letale Dosis ca. 0,85 grm. pro Kilo beträgt. Auch in den Symptomen der Vergiftung unterscheiden sich Katzen und Hunde nicht unwesentlich. Während bei letzteren schwere Darmerrscheinungen, wie heftiges Erbrechen und Durchfall, das erste und konstanteste Symptom der Vergiftung bildeten, fehlten die genannten Symptome bei Katzen oder traten doch ganz in den Hintergrund. Nur zweimal wurde bei letzteren ein vorübergehender Durchfall beobachtet. Neben diesem Symptom zeigten vergiftete Hunde bei subacut verlaufender Vergiftung eine rasch fortschreitende Kachexie und, namentlich nach wiederholten kleineren Gaben, schwersten Icterus. Der Tod trat in solchen Fällen unter zunehmender Schwäche und gegen Ende dyspnoisch werdender Athmung ein.

Konnte schon bei Hunden mitunter eine mehr oder weniger ausgesprochene Somnolenz beobachtet werden, so beherrschte letztere bei Katzen vollständig das Vergiftungsbild. War den Katzen eine nicht zu hohe Dosis (über 0,04 grm. Tannin pro Kilo) injicirt worden, so trat nach 12- bis 24-stündigem relativem Wohlbefinden eine im Laufe der nächsten Tage wachsende Betäubung ein, in der die Katzen auch auf energische mechanische Reize nur träge und schwach reagirten. In diesem Zustande blieben sie etwa 24 bis 36 Stunden. Die Athmung, die anfangs stets normal war, bekam dem Ende zu, gewöhnlich erst am dritten Tage nach der Injection, einen hochgradig dyspnoischen Charakter. Das Maul wird weit geöffnet, die Athemzüge sind tief und angestrengt, Frequenz derselben etwa 40 bis 60 in der Minute. Bald darauf legen sich die Katzen unter Anzeichen grosser Schwäche und immer zunehmender Betäubung auf die Seite und gehen meist am

Ende des dritten Tages unter plötzlichem Erlöschen der Athmung und der bis dahin scheinbar kräftigen Herzthätigkeit ohne nennenswerthe Convulsionen zu Grunde.

Bei zwei sehr acut verlaufenden Vergiftungen (Versuch XI und ein hier nicht protokollirter Versuch) wurden bei Hunden tonische Krämpfe beobachtet. Unter Erbrechen und Beschleunigung der Athmung verendeten die Thiere in tiefer Bewusstlosigkeit bereits nach einigen Stunden.

Der Harn vergifteter Katzen war meist von dunklerer Farbe als normal, jedoch liessen sich Gallenfarbstoffe in demselben nur in einem Falle mit Sicherheit nachweisen. Wiederholt enthielt er eben noch nachweisbare Spuren von Eiweiss, aber nie Cylinder oder Nierenepithelien. Bei einer Katze (Versuch IX), der im Laufe von 30 Stunden 2 mal 0,03 grm. Tannin pro Kilo intravenös injicirt worden war, zeigte der Harn nach der zweiten Injection eine rothbraune Farbe und bei der spectroscopischen Untersuchung den Absorptionsstreifen des Methaemoglobins.

Bei Hunden war der Harn in den meisten Fällen, namentlich nach wiederholter Injection kleinerer Dosen, hochgradig icterisch, dagegen habe ich Methaemoglobinurie bei letzteren mit Sicherheit nicht nachweisen können, wohl aber 1 mal Haemoglobinurie (Versuch XI). Die Faeces der an Icterus leidenden Hunde waren stets sehr reich an Gallenfarbstoffen.

Was die Sectionsbefunde anlangt, so zeigte die Leber mit Tannin vergifteter Katzen regelmässig ein der Muskatnussleber sehr ähnliches Bild. Die centralen Partien der Leberacini waren dunkel rothbraun verfärbt, mitunter in der Mitte noch einen hellen Punkt erkennen lassend, während die Peripherie derselben einen helleren, blass gelbbraunen Farbenton aufwies. Bei Hunden fand sich insofern eine Abweichung

von dem eben skizzirten Bilde, als hier die Peripherie der Acini als dunkel braunrothe Zone die helleren Centren umgab. Die Zeichnung der Leber war bei Hunden übrigens nicht in allen Fällen mit gleicher Deutlichkeit ausgesprochen.

Von den übrigen Sectionsbefunden ist zu erwähnen das regelmässige Vorkommen vereinzelter Ecchymosen unter der Pleura pulmonalis. Die Lungen selbst liessen niemals irgendwelche pathologisch-anatomischen Veränderungen erkennen. Im Herzen fanden sich unter dem Endocard sehr häufig, wenn auch nicht konstant, mehr oder weniger zahlreiche Blutaustritte, hauptsächlich im linken Ventrikel; nur 1 mal wurden dieselben auch unter dem Pericard angetroffen (Versuch VII).

Was den Magendarmkanal anbetrifft, so differirten hier die Befunde bei Katzen und Hunden. Während bei ersteren meist jede Veränderung fehlte, oder nur eine mässige Hyperaemie sich vorfand (Versuch IX), war bei Hunden der Magendarmkanal, namentlich in seinem oberen Abschnitte, regelmässig hochgradig verändert. Neben einer Hyperaemie fanden sich 2 mal zahlreiche Ecchymosen in der Magenschleimhaut, 1 mal nicht tiefgreifende Geschwürbildungen in der Pars pylorica. Der obere Dünndarm war konstant hyperaemisch und von Haemorrhagien durchsetzt. Bei einem Versuche, bei dem Haemoglobinurie bestanden hatte, fand sich ein croupöser Belag auf der Schleimhaut des Dünndarms und eine Hyperaemie der Harnblasenschleimhaut.

Das Blut mit Tannin vergifteter und aus der Carotis entbluteter Thiere gerann nur äusserst langsam und ganz mangelhaft. Ich glaube, dass dieses Verhalten nicht allein auf die durch die Injection alkalischer Tanninlösungen erhöhte Alkalescenz des Blutes zurückzuführen, sondern auch als eine Wirkung des Tannins zu betrachten ist, um so mehr als bereits Hennig, der Thieren Tanninlösungen ohne Alkalizusatz

intravenös injicirte, dieselbe Beobachtung hat machen können. Jedenfalls schien mir die Thatsache erwähnenswerth.

Mikroskopische Untersuchungen.

Zur Härtung meiner Präparate bediente ich mich einer Methode, die im Institute von Prof. Kobert ausgebildet worden ist und sich auch bei meinen Untersuchungen in bester Weise bewährt hat. Die Methode hat vor allen anderen den Vorzug, dass bei der Härtung der Objecte die Blutkörperchen erhalten bleiben. Sie besteht im Wesentlichen darin, dass das zu härtende Object auf 24 Stunden in eine 4-proc. Formalin-physiologische Kochsalzlösung und dann erst in absoluten Alkohol gelegt wird. Nach mehrmaligem Wechsel des Alkohols werden die gänzlich entwässerten Stücke in bekannter Weise in Celloidin eingebettet.

Zur Aufhellung der Schnitte bediente ich mich eines möglichst dicken, wenig flüchtigen Origanumöls.

Sämmtliche Schnitte wurden mit Alauncarmin gefärbt und in Canadabalsam eingeschlossen.

Mikroskopisch untersucht wurden folgende Organe:

Das Herz von einer Katze (Versuch VIII), Leber und Nieren von verschiedenen Versuchsthieren (Hunden und Katzen), ferner die Milz, die Lymphdrüsen und das Duodenum von einem Hunde (Versuch VII).

Herz. Die Veränderungen im Herzen bestehen hauptsächlich in wenigen, nicht umfangreichen Blutaustritten, welche sich namentlich in der Nähe des Endocards vorfinden, und in einer stärkeren Blutfüllung der Muskelspalten und Capillaren. Die Querstreifung der Muskelsubstanz ist überall deutlich erkennbar.

Das Blut ist in dickeren Schichten vielleicht von dunklerer Farbe als normal, die Blutkörperchen lassen sich jedoch sowohl in den Gefässen, wie in den Blutaustritten gut von einander abgrenzen.

Leber. Die Leber mit Tannin vergifteter Katzen zeigt bei der mikroskopischen Untersuchung in allen Fällen eine zum Theil schon makroskopisch wahrnehmbare, ganz charakteristische Veränderung. Im Centrum eines jeden Acinus finden sich so zahlreiche, dicht neben einander gelagerte Blutaustritte, dass das Parenchym der Leber hier vollständig von denselben verdeckt erscheint. Nur stellenweise sind die centralsten Theile der Acini frei von denselben und umgeben dann die Blutaustritte wie ein Ring die übrigens nicht in allen Präparaten hyperaemische Vena centralis. Wo die Blutaustritte weniger dicht gedrängt neben einander liegen, findet sich zuweilen eine mässige Anhäufung von Lymphkörperchen in der Umgebung derselben. In der äussersten Peripherie der Acini werden Blutaustritte nie angetroffen und sind hier das Parenchym und die strotzend mit Blut gefüllten Capillaren, deren Blutsäulen aber nicht continuirlich, sondern vielfach unterbrochen erscheinen, überall wahrnehmbar. Wie die Capillaren, so zeigen auch die portalen Venen eine Ueberfüllung mit Blut.

Die Blutkörperchen lassen sich in nur wenigen Präparaten und nur zum Theil mit einiger Deutlichkeit erkennen, in den meisten bildet das Blut eine gleichmässige, in dickeren Schichten gelbbraun bis orange gefärbte Masse.

In Präparaten von einer aus der Carotis entbluteten und mit 2-proc. Zucker-physiologischer Kochsalzlösung durchspülten Katze zeigen die centralen Partien der Acini nach wie vor die blutige Durchtränkung des Gewebes, dagegen haben sich alle Gefässe, auch die Capillaren, wenigstens in den

von den Blutaustritten nicht eingenommenen Partien, gut ausspülen lassen.

Das Parenchym der Leber erscheint, so weit es nicht von den Blutaustritten verdeckt ist, getrübt. Die Leberzellen sind gequollen, körnig, mitunter von hellglänzenden Fetttröpfchen durchsetzt, die Kerne derselben theilweise schlecht oder gar nicht tingirbar.

Das periportale Gewebe weist eine mehr oder weniger ausgesprochene kleinzellige Infiltration auf.

Wiederholt fanden sich in den Lebern der Katzen Pigmentablagerungen, deren Deutung mir nicht gelungen ist. Dieselben waren stets streng auf das von Blutaustritten eingenommene centrale Gebiet der Acini beschränkt und wurden daher in der Peripherie derselben nie angetroffen. Die Pigmente waren von brauner bis braunschwarzer Farbe, von unregelmässiger Gestalt und sehr wechselnder Grösse. Meist diffus im Blute zerstreut, liessen sie bei anderen Untersuchungen eine netzförmige Anordnung erkennen. Eine genauere Lokalisation war jedoch nicht möglich. Die Versuche auf mikrochemischem Wege die Natur dieser Pigmentirungen festzustellen ergaben keine sicheren Resultate. In der Annahme, dass es sich um Verbindungen der Gerbsäure handeln könnte, wurden die mikroskopischen Schnitte auf 5 bis 8 Minuten in 0,5-proc. Eisenchloridlösung gelegt. Es konnte jedoch nur ein Dunklerwerden des in den Präparaten befindlichen Blutes, aber keine Farbenveränderung der Pigmente erzielt werden. Desgleichen misslang ein in derselben Weise angestellter Versuch, nachdem die Pigmente durch 1 bis 3 Minuten lange Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd *) auf die mikro-

*) Die Schnitte wurden zu dem Zwecke zwischen Uhrschälchen gebracht, zwischen denen Wasserstoffsuperoxyd durch Uebergiessen von Natriumsuperoxyd mit sehr verdünnter Salzsäure erzeugt worden war.

skopischen Schnitte entfärbt worden waren. Dagegen liessen sich in den so behandelten Schnitten durch die Perls'sche Berlinerblau-Reaction¹⁾ eben noch erkennbare Spuren von körnigem Eisen nachweisen. Der Nachweis desselben wurde in der Weise geführt, dass die betreffenden Schnitte auf 8 bis 12 Stunden in eine 1,5-proc. Ferrocyankalilösung gelegt und darauf auf wenige Augenblicke in eine 0,45-proc. Salzsäurelösung übertragen wurden. Das in den Präparaten als kleine blaugefärbte Punkte wahrnehmbare Eisen fand sich jedoch so spärlich und nicht allein in dem von den Pigmenten vorher eingenommenen Gebiete, dass ein Zusammenhang desselben mit den erwähnten Pigmentirungen als nicht erwiesen betrachtet werden muss.

Die Möglichkeit, dass es sich nur um Kunstproducte handelte, ist übrigens nicht ohne Weiteres zu verneinen. Es sind in letzter Zeit Verbindungen der Gerbsäuren mit Formaldehyd (Tannoforme²⁾) bekannt geworden, welche es nicht unmöglich erscheinen lassen, dass sie sich auch bei der Härtung der Organe von mit Tannin vergifteten Thieren in Formalin in denselben bilden könnten. Für diese Annahme spricht der Umstand, dass die genannten Pigmentirungen sich hauptsächlich am Rande der Präparate vorfanden, also dort, wo die Härtungsflüssigkeiten am intensivsten eingewirkt hatten. Versuche, die Objecte nicht in Formalin, sondern nur in Alkohol zu härten, misslangen insofern, als in den so gehärteten Präparaten so zahlreiche Parhaemoglobinkristalle³⁾ sich vorfanden, dass eine Beurtheilung der pathologisch-anatomischen Verhältnisse unmöglich erschien.

1) Virchow's Archiv, Bd. 39. 1867. 42.

2) Apotheker-Zeitung, 1896. Nr. 11.

3) Bunge. Arbeiten des pharmakolog. Instituts zu Dorpat, XI-XII. 1895. 241.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber von Hunden ergibt einen Befund, der in mancher Hinsicht von den oben geschilderten, bei Katzen erhaltenen Befunden abweicht. Der Unterschied besteht hauptsächlich darin, dass bei Hunden in den Centren der Acini niemals Blutaustritte angetroffen werden, dagegen wohl in der Peripherie derselben. Die Blutaustritte liegen hier in unmittelbarer Nähe der periportaln Gefässe, sind aber ganz vereinzelt und von nur sehr geringem Umfange. Die Capillaren in der Umgebung derselben sind mit Blut überfüllt, lassen sich aber auch in den centralen Theilen der Acini überall noch erkennen. Die portaln Gefässe zeigen ebenfalls eine hochgradige Ueberfüllung mit Blut, nicht dagegen die centraln Venen. Das Parenchym weist wie bei Katzen eine Veränderung auf. Die Leberzellen erscheinen gequollen und körnig getrübt, die Kerne derselben sind jedoch meist noch tingirbar. In Schnitten vom Versuche VII, welche 5 bis 6 Minuten in 0,5-proc. Eisenchloridlösung gelegen hatten, zeigte der Inhalt der grossen Gallengänge eine intensiv grüne Verfärbung.

Pigmente wurden bei Hunden in der Leber nicht angetroffen.

Nieren. Die untersuchten Nieren von Katzen zeigen eine nicht in allen Fällen gleich stark ausgesprochene Hyperaemie des Organes, welche sich weniger auf die Gefässschlingen der Glomeruli als auf die den Harnkanälchen parallel laufenden Gefässe bezieht. Das in den Gefässen befindliche Blut zeigt eine normale Färbung und sind die Blutkörperchen wenigstens zum Theil gut erhalten.

Das Epithel der Harnkanälchen ist getrübt, stellenweise von hellglänzenden Fetttröpfchen durchsetzt, weist aber keine pathologische Veränderung auf.

Milz. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Milz eines Hundes (Versuch VII) findet sich eine so hochgradige Ueberfüllung derselben mit Blut, dass die rothen Blutkörperchen das ganze Parenchym zu bilden scheinen, während alle übrigen zelligen Elemente nur als spärliche Einlagerungen hervortreten. Auch die Malpighi'schen Körperchen sind grössten Theils vom Blut verdeckt. Die in den Trabekeln verlaufenden Gefässe zeigen Ueberfüllung mit Blut. Letzteres lässt nicht überall mit genügender Deutlichkeit die einzelnen Blutkörperchen erkennen und erscheint das Blut, namentlich in dickeren Schichten, dunkler als normal, die Farbe desselben mehr gelbbrann.

In dem vom Blut eingenommenen Territorium finden sich zahllose, hellglänzende Gebilde von gelbröthlicher Farbe. Dieselben sind von annähernd runder Gestalt und wechselnder Grösse. Während wenige kaum grösser als rothe Blutkörperchen zu sein scheinen, übertreffen viele diese an Grösse um das 3- bis 5-fache. Die Vertheilung derselben im Präparate ist dabei keine gleichmässige. Während sie stellenweise nicht sehr zahlreich vorgefunden werden, finden sie sich an anderen Stellen in sehr grosser Anhäufung. Ausserhalb des Blutes, so in den Malpighi'schen Körperchen, werden sie nur selten und dann ganz vereinzelt angetroffen.

In mit Ferrocyankali und Salzsäure in der oben beschriebenen Weise behandelten Schnitten zeigen die erwähnten Gebilde eine intensiv blaue Färbung, so dass die naheliegende Annahme, dass es sich um mit Eisen überladene Leucocyten handelt, als erwiesen betrachtet werden kann.

Die von Quincke¹⁾ zum Nachweise des Eisens ange-

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 25 u. 27, p. 580, resp. 193.

gebene Schwefelammonium-Reaction fiel ebenfalls in positivem Sinne aus.

An Leucocyten nicht gebundenes Eisen ist durch Ferrocyankali-Salzsäure in nur sehr geringen Mengen durch eine stellenweise schwach blaue, diffuse Verfärbung der Präparate nachweisbar.

Lymphdrüsen. Untersucht wurden die mesenterialen Lymphdrüsen eines Hundes.

Die Kapsel und die Lymphfollikel der Rindenschicht zeigen keine Veränderungen, dagegen finden sich in den Follikularsträngen der Marksubstanz die bereits bei der Milz beschriebenen hellglänzenden, gelbröthlichen Körperchen, und zwar sind sie hier an einigen Stellen in solchen Mengen vorhanden, dass das Gewebe der Follikularstränge ihnen gegenüber in den Hintergrund tritt. In grösster Anhäufung finden sie sich in der Umgebung der Lymphsinuse. In mit Ferrocyankali-Salzsäure behandelten Schnitten haben sie sich tiefblau gefärbt, daneben findet sich aber auch eine starke diffuse Blaufärbung innerhalb der Follikularstränge der Marksubstanz. Es handelt sich also auch hier um eine Ablagerung von Eisen in theils ungebundener, theils an Leucocyten gebundener Form.

Duodenum. Zur Untersuchung gelangte das Duodenum von einem Hunde (Versuch VII). Bei der Section des Thieres wurde das Duodenum nicht wie gewöhnlich aufgeschnitten, sondern wurden aus der Continuität desselben Stücke entnommen und zur mikroskopischen Untersuchung gehärtet.

Die pathologischen Veränderungen bestehen im Wesentlichen in einer starken, ungleichmässigen Gefässfüllung und zahlreichen Blutaustritten, welche sich in allen Schichten, namentlich aber in der Muscularis in grosser Ausdehnung vorfinden. In der Mucosa sind sie seltener und zeigen hier die

Gefässe in der Umgebung derselben eine Ueberfüllung mit Blut. Das in den Gefässen und den Blutaustritten befindliche Blut lässt die einzelnen Blutkörperchen mit grösster Deutlichkeit erkennen. Die Spitzen der Zotten sind zum grössten Theil in eine annähernd homogene Masse umgewandelt, an deren Basis sich eine Anhäufung von Lymphkörperchen konstatiren lässt. Die betreffende Masse scheint theils aus zerfallenem Blut, theils aus abgestossenen Epithelzellen zu bestehen.

Die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen der pathologisch-anatomischen Veränderungen an den mit Tannin vergifteten Warmblütern lassen sich in Folgendem zusammenfassen. Die in der Milz und den mesenterialen Lymphdrüsen nachgewiesene Ablagerung von Eisen, sowie die namentlich in der Leber, auch bei Härtung in Formalin, konstatirte Alteration der Blutkörperchen, welche hier häufig geschrumpft und unregelmässig contourirt oder aber zu mehr oder weniger homogenen Massen verschmolzen erscheinen, lassen auf eine schwere Schädigung der Blutkörperchen bei der Tanninvergiftung schliessen. Die anormale Farbe der Blutpigmente deutet ferner darauf hin, dass auch mit dem Haemoglobin eine Veränderung vor sich gegangen ist.

Thrombenbildung in den Gefässen, hervorgerufen durch Fällung des Serumeiweisses durch Tannin, konnte in den untersuchten Organen mit Sicherheit nicht konstatirt werden. Dagegen machten die gelbbraunen homogenen Massen in den Capillaren der Leber, sowie der Inhalt der periportalen Venen den Eindruck von in Folge von Gefässalteration und Zerstörung der Blutkörperchen entstandenen secundären Thromben. Wenn auch die Capillaren sich schon bei mässigem Druck leicht ausspülen und die betreffenden Präparate die freien Lumina sämtlicher Gefässe erkennen liessen, so sprechen doch die

kleinzellige Infiltration des periportalen Gewebes und die hin und wieder konstatirte Anhäufung von Lymphkörperchen in den centralen Partien der Acini für obige Annahme. Bei der Annahme einer Gefässalteration und Schädigung des Blutes durch Tannin würden auch die zahlreichen, in fast allen Organen sich vorfindenden Blutaustritte ihre Erklärung finden.

Ausser der erwähnten Veränderung des Blutes zeigen die inneren Organe mit Tannin vergifteter Warmblüter bei der mikroskopischen Untersuchung eine mehr oder weniger hochgradige Hyperaemie. Dieselbe ist in den verschiedenen Organen verschieden stark ausgesprochen und zwar am stärksten in der Milz und der Leber, verhältnismässig schwach in den Nieren. Neben dieser Hyperaemie finden sich in der Leber, dem Herzfleisch und bei Hunden auch im Duodenum und oberen Dünndarm zahlreiche Blutaustritte von meist typischer Anordnung.

Von den parenchymatösen Organen zeigt die Leber regelmässig eine deutliche Verfettung der Parenchymzellen und eine kleinzellige Infiltration des periportalen Gewebes, während die Nieren keine als pathologisch zu betrachtende Veränderungen aufweisen.

Wie erwähnt, lässt die in der Milz und den mesenterialen Lymphdrüsen konstatirte massenhafte Ablagerung von Eisen, wie namentlich die Untersuchungen von Lipski¹⁾ zeigen, auf einen starken Zerfall der rothen Blutkörperchen während des Lebens schliessen. Diese bei der Tanninvergiftung stattfindende Zerstörung der rothen Blutkörperchen darf jedoch nicht ohne Weiteres als eine direkte Wirkung des Tannins angesehen werden, da einerseits die Versuche, den

1) Lipski, Mikroskopische Untersuchungen über die physiologische und pathologische Eisenablagerung. Inaug.-Diss., Jurjew, 1896.

Einfluss desselben auf die Blutkörperchen extra corpus zu untersuchen, scheiterten, andererseits die Annahme, dass die im Körper sich bildenden Zersetzungsprodukte des Tannins eine derartige Wirkung ausüben, nicht unbedingt von der Hand zu weisen ist. Dass eine Zersetzung des Tannins im Organismus vor sich geht, zeigen aber nachfolgende Untersuchungen.

Ausscheidung aus dem Organismus.

Wie wir schon in der Einleitung sahen, ist die Frage über das Schicksal des in den Organismus eingeführten Tannins von den verschiedenen Autoren nicht in demselben Sinne beantwortet worden. Diese Differenz in den Angaben hat zum Theil wohl ihren Grund in dem äusserst schwierigen Nachweis des Tannins in den Excreten, wie in der Schwierigkeit den beständigen Begleiter desselben, die Gallussäure, vom Tannin zu trennen.

Fast alle von den verschiedenen Forschern gemachten Untersuchungen beziehen sich auf den Nachweis des Tannins und seiner nächsten Zersetzungsproducte im Harne, und zwar nach Darreichung des Mittels per os. Nur Lewin hat die Ausscheidung desselben nach intravenöser Injection untersucht. Während die älteren Autoren wie Wöhler, Frerichs, Schultzen u. a. auf Grund allerdings nicht ganz einwandfreier Untersuchungen annahmen, dass nur Gallus- und Pyrogallussäure zur Ausscheidung durch den Harn gelangen, wollen Lewin und Stockman Gerbsäure, resp. Alkalinat, Mörner wiederum nur Gallussäure im Harne der Versuchsthiere nachgewiesen haben. Die Galle ist bisher nicht Gegenstand der Untersuchung gewesen.

Ich habe meine Aufmerksamkeit in erster Linie auf die Untersuchung des Harnes gerichtet. Bevor ich jedoch

an dieselbe herantrat, überzeugte ich mich von der Brauchbarkeit der einzelnen in der Literatur angegebenen Methoden zum Nachweise des Tannins in Lösungen. Als die besten erwiesen sich die Methode der Ausschüttelung durch Essigaether aus mit Kochsalz zur Hälfte gesättigter Lösung und die der Fällung der Gerbsäure durch Zusatz von Kochsalz zur Lösung bis zur Sättigung. Auf dem zuerst genannten Wege ist, wie schon früher erwähnt, eine Trennung der Gerbsäure von der Gallussäure jedoch nicht möglich.

Zur Untersuchung gelangte nur ganz frischer und etwa 6 bis 14 Stunden nach der Application des Tannins gelassener Harn und zwar wurde die Untersuchung desselben in folgender Weise ausgeführt: Der alkalisch reagirende Harn (215 ccm.) von einem mit pro Kilo 0,07 gm. Tannin vergifteten Hunde wurde nach Zusatz von verd. Essigsäure bis zur deutlich sauren Reaction mit ca. 100 ccm. Aether 20 Minuten geschüttelt, der Aether vom Harne in der Bürette getrennt und letzterer einer zweiten Ausschüttelung mit Aether unterworfen. Hierauf wurde derselbe Harn zur Hälfte mit Kochsalz gesättigt und nun mit Essigaether zu wiederholten Malen ausgeschüttelt, und zwar so lange als nach dem Verjagen des Essigaethers der letzten Ausschüttelung der Rückstand eine mit Eisenchloridlösung sich blaufärbende Substanz noch erkennen liess. Der zur Ausschüttelung benutzte Aether und Essigaether wurden darauf getrennt der Destillation unterworfen und beide Rückstände, die sich vollständig in absolutem Aether lösten, in wenig Wasser aufgenommen. Beide Rückstände gaben mit Eisenchloridlösung eine schwarzblaue Färbung, mit einigen Tropfen Cyankalilösung eine beim Schütteln zunehmende starke Rothfärbung und alle übrigen der Gallussäure zukommende Reactionen, dagegen mit Leimlösung nicht die geringste Trübung. Es fiel somit die einzige Reaction,

die für die gleichzeitige Anwesenheit von Gerbsäure gesprochen hätte, negativ aus.

Bei einem zweiten Versuche wurde nach Verjagen des Aethers der Rückstand in Wasser gelöst und die filtrirte Flüssigkeit langsam im Wasserbade concentrirt. Nach vollständigem Verdunsten des Wassers fand sich eine reichliche Krystallisation typischer Gallussäurenadeln.

Um speciell Gerbsäure im Harne nachzuweisen, wurden 650 ccm. eines durch Zusatz von verd. Essigsäure schwach sauer gemachten Harnes von einem Hunde, dem 0,082 grm. Tannin pro Kilo intravenös injicirt worden war, mit gereinigtem Kochsalz gesättigt und 6 Stunden an einem vor Licht geschützten Orte stehen gelassen. Der auf dem Kochsalz lagernde Niederschlag wurde hierauf von dem darüberstehenden Harne getrennt, in conc. Kochsalzlösung ausgewaschen und in Essigaether aufgenommen. Nach Filtriren des Essigaethers wurde derselbe auf dem Wasserbade verjagt und der kaum erkennbare Rückstand, in wenig Wasser gelöst, auf Gerbsäure geprüft. Auch hier war das Resultat ein negatives, indem der Rückstand weder mit Leimlösung, noch mit den übrigen Reagentien eine deutlich erkennbare Reaction gab.

Da in der Literatur wiederholt Angaben über das Vorkommen von Pyrogallussäure im Harne nach innerlicher Darreichung von Tannin gemacht worden sind (Wöhler, Friedrichs, Schultzen), fand ich für nöthig, den Harn der Versuchsthiere auch nach dieser Richtung hin zu untersuchen. Ich bediente mich dabei eines Verfahrens, das sich nach langen vergeblichen Versuchen, Pyrogallol bei gleichzeitiger Anwesenheit von Gallussäure im Harn zu isoliren, als brauchbar erwies, wenigstens in Fällen, wo nennenswerthe Mengen desselben sich vorfinden. Dasselbe beruht im Wesentlichen darauf, dass das Pyrogallol sich aus alkalischem Harn durch

Amylalkohol und aus diesem wiederum leicht durch wenig Wasser ausschütteln lässt, während Gallussäure, wie ich mich durch mehrfache Versuche überzeugt habe, auf diesem Wege nicht isolirt werden kann. Ich habe jedoch Pyrogallol im Harne der Versuchsthiere in Uebereinsimmung mit Stockman niemals nachweisen können.

Die Untersuchung des Harnes mit Tannin vergifteter Katzen ergab dieselben Resultate, d. h. es konnte mit Sicherheit nur Gallussäure in demselben nachgewiesen werden.

Ich kann daher auf Grund vorliegender Untersuchungen die Angabe Lewins, dass nach intravenöser Injection von Tannin, ja selbst bei Application desselben auf die Haut, Gerbsäure im Harne nachweisbar sei, nicht bestätigen. Vielmehr geht aus ihnen hervor, dass wenigstens nach Injection alkalischer Tanninlösung in Dosen von 0,07—0,08 pro Kilo nur Gallussäure zur Ausscheidung durch den Harn gelangt, dass somit eine Oxydation des Alkalitannats im Organismus, sei es bereits in der Blutbahn, sei es in einem bestimmten Organe, vor sich gehen muss. Wie schnell dieselbe erfolgt, zeigt eine von mir gemachte Beobachtung an einem Hunde, der 1½ Stunden nach der Injection der alkalischen Tanninlösung verendete und in dessen der Harnblase direkt entnommenem Harne bereits nicht unerhebliche Mengen von Gallussäure nachgewiesen werden konnten.

Die Ausscheidung der Gallussäure dauert meist 36 bis 48 Stunden, selten länger. Bemerkenswerth ist die Thatsache, dass Katzen, denen 0,03 bis 0,04 grm. Tannin pro Kilo intravenös injicirt worden war, häufig zu einer Zeit verendeten, wo Gallussäure im Harne nicht oder nur noch in Spuren nachweisbar war.

Auf ein näheres Eingehen auf die von Stockman gemachte, mir nicht ganz verständliche Angabe, dass nach Dar-

reichung von Alkalitanat per os dasselbe bei Hunden fast unverändert durch den Harn zur Ausscheidung gelange, muss ich hier verzichten, da direkt darauf sich beziehende Untersuchungen von mir nicht ausgeführt wurden.

Was die Untersuchung der Galle anlangt, so konnte bei den verschiedenen Thierversuchen kein übereinstimmendes Resultat erhalten werden.

Während bei Katzen die mit Wasser bis zur citronengelben Flüssigkeit verdünnte Galle mit Eisenchloridlösung nur die ihr normaler Weise zukommende Reaction, einen hellen, grüngrauen Niederschlag, gab, verfärbte sich dieselbe bei Hunden bisweilen bei etwa gleicher Verdünnung auf Zusatz von Eisenchlorid schwarzgrün. Diese Reaction fehlte auch bei Hunden oder war wenigstens nicht deutlich ausgesprochen, wenn der Tod bereits kurze Zeit nach der Injection eingetreten oder nur eine verhältnissmässig kleine Dosis injicirt worden war. In den zwei Fällen, wo die Galle die erwähnte Reaction deutlich gab, wurden Versuche gemacht, Tannin oder Gallussäure in derselben nachzuweisen, jedoch blieben dieselben resultatlos. Der Nachweis wurde hier in derselben Weise zu führen gesucht wie beim Harne, d. h. die mit wenig Wasser verdünnte Galle wurde mit verd. Essigsäure bis zur sauren Reaction versetzt und nach Zusatz von Kochsalz mit Essigäther zu wiederholten Malen ausgeschüttelt. Dass der Nachweis der Substanzen auch in der Galle auf dem genannten Wege möglich ist, beweisen mir einerseits Versuche mit normaler Galle, zu der Tannin und Gallussäure in geringen Mengen hinzugefügt wurden, andererseits die bei den später zu erwähnenden Versuchen mit Tannigen erhaltenen Resultate, wenn auch eingeräumt werden muss, dass Spuren in dieser Weise nachzuweisen kaum gelingen dürfte. Ich möchte daher, falls spätere Untersucher ebenfalls zu negativen

Resultaten kommen sollten, annehmen, dass die Reaction weder auf Anwesenheit von Tannin noch Gallussäure beruht, sondern dass dieselbe auf sehr weitliegende, zur Zeit unbekannte Zersetzungsprodukte des Tannins zurückzuführen ist. Für diese Annahme scheint mir auch die Thatsache zu sprechen, dass eine derartige Verfärbung der Galle durch Eisenchloridlösung nur bei denjenigen Versuchsthieren beobachtet wurde, denen grosse Dosen von Tannin injicirt worden waren, also bei Katzen nach intravenöser Injection von 0,03 bis 0,04 grm pro Kilo vollkommen ausblieb.

Im Speichel der Versuchsthierc oder im Erbrochenen konnte weder Tannin noch Gallussäure nachgewiesen werden.

Im Anschluss an das vorstehende Kapitel sei an dieser Stelle der von mir versuchte Nachweis des Tannins in den Organen mit einigen Worten erwähnt.

Es lag nahe den Versuch zu machen, das Tannin selbst, resp. seine nächsten Zersetzungsprodukte in den Organen nachzuweisen, um auf diesem Wege über das Schicksal desselben im Organismus Auskunft zu erhalten. Leider ergaben meine, nach dieser Richtung sehr zahlreichen Versuche, auf die näher einzugehen hier zu weit führen würde, kein Resultat, welches zu weiteren Schlüssen berechtigen könnte, indem es mir nicht gelang, die einmal dem Organismus einverleibte Gerbsäure auf irgend einem Wege wiederzugewinnen. Nur in zwei Fällen konnten Spuren einer mit Eisenchlorid sich blau färbenden Substanz aus der Leber und 1 mal aus dem Blute extrahirt werden, jedoch in so geringen Mengen und so durch Beimengungen, von denen sie zu isoliren nicht möglich erschien, verunreinigt, dass eine nähere Bestimmung derselben sich als nicht durchführbar erwies. Die betreffenden Versuche

wurden in der Weise ausgeführt, dass die zu einem Brei zerriebene Leber mit Aether-Alkohol nach vorhergegangener Behandlung mit absolutem Alkohol extrahirt und die Auszüge auf dem Wasserbade eingedampft wurden. Zur Abscheidung aus dem Blute wurde durch Zusatz von verd. Essigsäure sauer gemachter Essigaether benutzt. In den genannten zwei Fällen handelte es sich ein mal um eine sehr acute, in wenigen Stunden tödtlich endende Vergiftung eines Hundes, in dem anderen Falle war der Hund bald nach der Injection des Giftes aus der Carotis entblutet und mit 2-proc. Zucker-physiologischer Kochsalzlösung durchspült worden.

Ein weiterer, in derselben Weise angestellter Versuch bei einem Hunde, ferner 2 Versuche bei Katzen fielen ganz negativ aus. Diese äussert spärlichen Resultate können nicht Wunder nehmen, falls in Betracht gezogen wird, dass das Tannin im Organismus offenbar einer rapid erfolgenden Zersetzung unterliegt, andererseits mit Eiweisskörpern Verbindungen eingeht, aus denen es nur schwer abgeschieden werden kann.

IV. Schlussbetrachtung.

Von den bei den vorliegenden Untersuchungen erhaltenen Resultaten verdient wohl das meiste Interesse die Thatsache, dass das Tannin bei intravenöser Injection in stark alkalischer Lösung schon in verhältnismässig kleinen Dosen den letalen Ausgang herbeiführt. Dieses Ergebniss ist um so auffälliger, als das Tannin per os in sehr bedeutenden Mengen ohne Gefährdung des Lebens genommen werden kann. Mit grösster Wahrscheinlichkeit ist die Erklärung für diese Thatsache in dem Umstande zu suchen, dass eine Resorption des

Tannins vom Magendarmkanale aus nicht, oder unter dem Einflusse des alkalischen Darminhaltes in nur sehr beschränktem Masse erfolgt. Wie wir in der Einleitung sahen, haben Lewin u. a. die Ansicht vertreten, dass die Gerbsäure als Alkali-tannat im Darmkanale zur Resorption gelange. Ich möchte nicht bestreiten, dass eine wenigstens theilweise Resorption der Gerbsäure nach Darreichung in stark alkalischer, Eiweiss nicht fällender Lösung möglich ist, namentlich in Anbetracht der Resultate, die ich bei den noch zu erwähnenden Versuchen mit Tannigen, einer dem Tannin in jeder Beziehung sich ähnlich verhaltenden Substanz, erhalten habe. Ob aber eine Resorption des Tannins auch nach Darreichung desselben in Pulverform erfolgt, ist fraglich, vielmehr muss angenommen werden, dass das in den Darmkanal gelangende, an Eiweisskörper gebundene Tannin bereits hier wenigstens zum grössten Theil einer Zersetzung unterliegt und, wenn überhaupt, nur Spuren zur Resorption gelangen, welche wahrscheinlich in der Blutbahn schon rasch vollständig oxydirt werden. Für diese Annahme spricht einerseits die Gefahrlosigkeit der Verabfolgung grösserer Dosen von Tannin per os, andererseits die von Mörrner konstatierte Thatsache, dass bei Hunden nach Darreichung von Tannin per os selbst bei Gaben bis zu 8,0 grm. keine Gallussäure zur Ausscheidung durch den Harn gelangt, während ich nach intravenöser Injection von wenigen Centigramm Tannin in stark alkalischer Lösung, also in einer Lösung, die aller Wahrscheinlichkeit nach im Darm zur Resorption kommen würde, bereits Gallussäure im Harne nachweisen konnte.

Kommen wir zum Schluss auf die muthmassliche Todesursache bei der Tanninvergiftung mit wenigen Worten zurück.

Die Annahme, dass trotz der alkalischen Lösung des Tannins durch primäre Thrombenbildung in den Gefässen in Folge

von Fällung des Serumeiweisses durchs Tannin der Tod bewirkt worden sei, an die man bei den sehr acut verlaufenden Vergiftungen hätte denken können, hat kaum einige Wahrscheinlichkeit für sich, da weder makroskopisch noch mikroskopisch primäre Thrombose mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Mit mehr Recht ist die Todesursache in der in vielen Fällen sicher nachgewiesenen schweren Schädigung des Blutes zu suchen. Sowohl die mikroskopischen Befunde, namentlich die bei Hunden nachgewiesene hochgradige Ablagerung von Eisen in der Milz und den mesenterialen Lymphdrüsen, wie auch der intra vitam beobachtete Icterus und die Haemoglobinurie lassen auf eine bei der Tanninvergiftung stattfindende Zerstörung der rothen Blutkörperchen schliessen. Dass dabei auch das Haemoglobin eine Umwandlung in Methaemoglobin erleiden kann, beweist der Versuch IX. Ob das Tannin allein die schädigende Wirkung aufs Blut ausübt, oder ob nicht vielleicht hier die im Körper sich bildenden Zersetzungsprodukte desselben eine Rolle spielen, muss unentschieden bleiben, solange nicht andere Zersetzungsprodukte als die Gallussäure mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. Dass es letztere nicht ist, welche deletär wirkt, beweisen zwei von mir angestellte Versuche an Katzen, bei welchen intravenöse Injectionen von 0,1 und 0,2 grm. Gallussäure pro Kilo noch keine Störungen im Befinden der Versuchsthiere hervorriefen.

Tannigen.

I. Literatur und Einleitung.

1. H. Meyer, Tannigen, ein neues Adstringens für den Darm. Deutsche med. Wochenschrift. 1894. Nr. 31.
2. Fr. Müller, Klinische Bemerkungen zum vorstehenden Aufsatz. Ibidem.
3. Meyer und Müller, Ueber Tannigen. Oesterreich.-Ung. Centralbl. f. med. Wissenschaften. 1894. Nr. 22.
4. Brestowski, Pharmakologie u. Toxikologie. 1894. 928.
5. C. Künkler, Klinische Untersuchungen über die Heilwirkung des Tannigens. Allgemeine med. Central-Zeitung. 1895. Nr. 13.
6. Loebisch, Neuere Arzneimittel. 1895. 294.
7. Drews, Allg. med. Central-Zeitung. 1895. Nr. 35 u. 36.
8. Strauss, Wien. Klin. Rundschau. 1896. Nr. 7.
9. Cadet de Gassicourt, Sitzung der Académie de médecine in Paris v. 3. Dec. 1895. Therapeut. Wochenschrift. 1895. Nr. 49. 1077.
10. de Buck, Tannigen, ein neues Darmadstringens. Wien. Klin. Rundschau. 1895. Nr. 36.

Im Jahre 1894 veröffentlichte Prof. Hans Meyer in der Deutschen Medicinischen Wochenschrift Nr. 31 einen Aufsatz über ein von ihm dargestelltes neues Adstringens für den Darm.

Von dem Gesichtspunkte ausgehend, dass die für die Einwirkung auf den Dünn- und Dickdarm bestimmten Adstringentien im Magen unwirksam bleiben und im Darm nur all-

mählich der Aufsaugung, resp. Zersetzung unterliegen sollen, kam Meyer zum Schluss, dass die zur Behandlung von Darmkrankheiten verfügbaren Arzneimittel diesen Anforderungen nicht entsprächen. Er versuchte daher aetherartige Verbindungen der Gallusgerbsäure darzustellen, die weniger zersetzlich als diese, den Magen ungelöst passiren und auf den Darm bis in die unteren Abschnitte desselben eine adstringirende Wirkung ausüben. Durch ein etwas modificirtes Verfahren bei der Herstellung der seit Hugo Schiff's*) Untersuchungen bekannten Pentacetylverbindung der Gerbsäure konnte er einen Essigsäureester derselben gewinnen, der therapeutisch verwendbar zu sein schien. Diese Acetylverbindung des Tannins, in der nur zwei Essigsäurerester enthalten, nannte er in Bezug auf ihre Abstammung Tannigen. Eine schwach alkalische Lösung dieser in kaltem Wasser fast unlöslichen Substanz fällte Leim und Eiweiss, hemmte die Drüsensecretion auf der Froschhaut, hatte zusammenziehenden Geschmack und zeigte überhaupt alle Eigenschaften eines Adstringens.

Durch eine Reihe von Versuchen an Thieren (Katzen) konnte Meyer sich von der Unschädlichkeit des Tannigens bei Darreichung desselben per os überzeugen. Seine Versuche zeigten, dass es „in Mengen von mehreren Gramm“ vertragen wird und durch Beschränkung der Secretion im Darmkanale Eindickung der Faeces bewirkt. In letzteren konnte er selbst bei relativ kleinen Dosen einen Theil des eingegebenen Tannigens unverändert nachweisen, wodurch wahrscheinlich wurde, dass die adstringirende Wirkung desselben, bei Katzen wenigstens, sich bis in den Dickdarm erstreckte. Da auch durch sehr grosse Dosen der Appetit der Versuchsthiere nicht geschädigt wurde, so schien das Tannigen in jeder Beziehung

*) Liebig's Annalen der Chemie. Bd. 170. 1873.

den an ein Adstringens für den Darm zu stellenden Anforderungen zu entsprechen.

Intravenös will Meyer Tannigen „in fünfprocentiger Boraxlösung zu mehreren Decigramm ohne alle Schädigung“ injicirt haben. Im Harne der Versuchsthiere konnte er Gallus-säure, aber kein Tannigen oder Tannin nachweisen.

Diese beim Thierexperimente erhaltenen günstigen Resultate veranlassten Meyer das Mittel der Marburger medicinischen Poliklinik zur Prüfung an Kranken zu übergeben. Der von Müller veröffentlichte Bericht über die mit demselben gemachten Erfahrungen bestätigt die gehegten Erwartungen. Müller konnte konstatiren, dass das Tannigen stets gern und selbst wochenlang ohne irgend welche Belästigung genommen wird und Darmleiden in günstigster Weise beeinflusst. Seine Anwendung scheint ihm besonders indicirt bei chronischen Darmkatarrhen in Dosen von 0,2 bis 0,5 gm. mehrmals täglich, jedoch konnte er selbst bei Gaben von 3,0 bis 4,0 gm. pro die weder Tannigen noch einen seiner Abkömmlinge in den Faeces der Kranken nachweisen.

Ebenso günstig spricht sich C. Künkler über den therapeutischen Werth des Tannigens aus. In den 41 von ihm in der Bonner medicinischen Poliklinik mit dem Mittel behandelten Fällen von Darmkatarrhen sah er in verhältnissmässig kurzer Zeit Genesung, resp. Besserung eintreten, selbst in Fällen, die durch eine andere Medication nicht gebessert werden konnten. Er wandte es namentlich bei den Darmkatarrhen des Kindesalters an, in Dosen von 0,1 bis 0,2 gm. 3 bis 4 mal täglich.

In demselben Sinne äussern sich Drews, Strauss u. a. über die Heilwirkung des Tannigens.

Diese klinischen Erfahrungen beweisen zur Genüge die Brauchbarkeit des Tannigens in therapeutischer Beziehung.

Ich habe mir nun auf Anregung Prof. Kobert's zur Aufgabe gestellt, die von Meyer bei Thierversuchen erhaltenen Resultate einer Nachprüfung zu unterziehen, zugleich aber sollen nachstehende Untersuchungen einen Vergleich des Tannigens mit dem Tannin in Betreff ihrer Wirkung und ihres Verhaltens im thierischen Organismus ermöglichen.

II. Chemisches.

„Das Tannigen bildet ein gelblich-graues, geruch- und geschmackloses, kaum hygroskopisches Pulver, welches trocken ohne Veränderung bis auf ca 180° C. erhitzt werden kann und erst bei 187 bis 190° unter Bräunung zu schmelzen beginnt; unter Wasser erweicht es bereits bei etwa 50° zu einer fadenziehenden, honigartigen Masse. In verdünnten Säuren und in kaltem Wasser ist der Körper nicht merklich, in Aether und in kochendem Wasser nur spurweise löslich, wird aber leicht von kaltem Alkohol und verdünnten Lösungen von phosphorsaurem Natron, Soda, Borax, Kalk und dergl. mit gelblich brauner Farbe aufgenommen; durch anhaltendes Sieden der alkalischen Lösungen oder auch nach tagelangem Stehen in der Kälte wird die Verbindung verseift unter Spaltung in Essigsäure und Gallussäure; nur bei Verseifung mit Ammoniak entsteht Gerbsäure.“ (Meyer).

Gegen Eiweisskörper verhält sich das Tannigen wie die Gallusgerbsäure. Eine schwach alkalisch reagirende Lösung desselben fällt Leim und Eiweiss, ein weiterer Zusatz von Alkali löst die entstandenen Eiweissniederschläge wieder auf.

Wie das Tannin besitzt es reducirende Eigenschaften.

Da Meyer, soweit mir bekannt, keine genaueren Angaben über den Nachweis des Tannigens gemacht hat, war

es in erster Linie meine Aufgabe die Reactionen desselben festzustellen, sowie zu versuchen, Tannigen in Excreten bei gleichzeitiger Anwesenheit von Gallus- und Gerbsäure nachzuweisen. Es gelang mir ein in dieser Beziehung sehr brauchbares Verfahren zu finden. Ich überzeugte mich nämlich, dass das Tannigen aus alkalisch reagirendem Harne sich ziemlich leicht durch Essigaether ausschütteln und auf diesem Wege von Gallussäure und Tannin trennen lässt, da letztere aus alkalischer Lösung nicht in den genannten Aether übergehen. Auch der Umstand, dass das Tannigen in kaltem Wasser fast unlöslich ist, kann im gegebenen Falle zur Isolirung desselben aus seiner alkalischen Lösung dienen, indem bei Neutralisation der Lösung das Tannigen als flockiger, weiss-gelblicher Niederschlag erhalten wird.

Durch neutr. Bleiacetat wird Tannigen ebenso wie Gerbsäure gefällt.

Was die Reactionen des Tannigens anlangt, so fand ich, dass fast alle bereits beim Tannin genannten auch dem Tannigen zukommen. Ich verweise daher auf die dort angeführten. Nur durch folgende Reactionen unterscheidet sich das Tannigen von der Gerbsäure:

Chlorkalklösung erzeugt in einer alkoholischen Lösung des Tannigens eine schnell vorübergehende tief blauviolette (noch bei 1 : 25,000), Jodwasser eine hell rothviolette Färbung. Fügt man zu einer alkoholischen Tannigenlösung ein Tropfen Jodlösung, so verfärbt sich dieselbe bei Gegenwart einer Spur Ammoniak dunkel rothviolett.

Meine Untersuchungen beziehen sich zunächst auf die Wirkung des Tannigens auf Blutlösungen und das Verhalten desselben im Thierkörper nach intravenöser Injection. Im Anschluss hieran habe ich eine Anzahl Versuche mit Dar-

reichung per os an Katzen sowohl, wie an mir selbst angestellt, wobei namentlich die Art der Ausscheidung besondere Berücksichtigung fand, und deren Resultate ich zum Schluss in Kürze wiedergebe.

III. Pharmakologisches.

Wirkung auf Blutlösungen.

Versuch I. Es werden 4 Gläser mit einer 1-proc. Kuhblutlösung (1 ccm. Kuhblut und 99 ccm. destillirten Wassers) aufgestellt. Zu den drei ersten, 10 ccm. enthaltenden Gläsern erfolgt ein Zusatz einer Auflösung von 0,2 gm. Tannigen in 10 ccm. einer 2-proc. Lösung von phosphorsaurem Natron, und zwar werden versetzt:

Glas I	mit 4 gtt. der Lösung	= 5,0 mg. Tannigen
" II	" 0,5 ccm. "	" = 10,0 mg. "
" III	" 1,0 ccm. "	" = 20,0 mg. "
" IV	bleibt ohne Zusatz.	

Zu den Blutlösungen I bis III wird hierauf tropfenweise soviel einer verdünnten Sodalösung hinzugefügt, als zur Lösung des entstandenen Niederschlages unbedingt nöthig ist. Nach 24 Stunden zeigten die Blutlösungen in den Gläsern I und IV eine normale Farbe und bei der spectroscopischen Untersuchung die Absorptionsstreifen des Oxyhaemoglobins, die in den Gläsern II und III waren rothbraun und zeigten spectroscopisch den Absorptionsstreifen des Methaemoglobins neben den nur undeutlichen Streifen des Oxyhaemoglobins.

Wie aus diesem Versuche hervorgeht, zeigt das Tannigen gegen Blutlösungen ein der Gerbsäure analoges Verhalten, d. h. unter dem Einflusse desselben erfolgt eine Umwandlung des Oxyhaemoglobins in Methaemoglobin. Im Ganzen scheint jedoch die umwandelnde Wirkung des Tannigens auf Blutlösungen eine geringere zu sein als die des Tannins.

Meine Versuche, die Wirkung des Tannigens auf die rothen Blutkörperchen zu untersuchen, führten wie beim

Tannin zu keinem Ergebnisse, und zwar aus denselben, bereits dort in dem betreffenden Kapitel angeführten Gründen.

Allgemeinwirkung auf Kaltblüter.

Zu den Versuchen wurden die hier am häufigsten vorkommenden Frösche (*Rana temporaria*) verwandt. Injicirt wurde das Tannigen in den Rückenlymphsack, und zwar in einer 5-proc. Natroncarbonicum-Lösung.

Ich führe von den zahlreichen Versuchen hier nur wenige an.

Versuch II. 9./IV 95.

Ein kleiner, 40 gm. schwerer Frosch erhält um 7 h subcutan 0,02 gm. Tannigen in obiger Lösung.

10./IV. Weist nichts Abnormes auf.

11./IV. Normales Verhalten.

12./IV. Status idem. Erhält die Freiheit.

Versuch III. 9./IV 95.

Einem kleinem, 42 gm. schweren Frosch wird um 10 h 0,04 gm. Tannigen subcutan injicirt. 6 h. Scheint etwas matt.

10./IV. Auf den Rücken gelegt, verweilt er einige Zeit in der Lage und wendet sich dann nur mühsam um. Reagirt auf mechanische Reize. Athmung normal.

11./IV. Bewegt sich selten und träge. Bewegungen geschehen mit wenig Kraft.

12./IV. Der Frosch ist munterer. Reagirt sehr energisch.

13./IV. Weist nichts Abnormes auf. Erhält die Freiheit.

Versuch IV. 11./IV 95.

Einem 45 gm. schweren Frosch wird um 6 h 0,06 gm. Tannigen subcutan injicirt. $\frac{1}{2}$ 10 h. Hockt still im Behälter. Sehr matt.

12./IV. Wird am Morgen todt gefunden.

Section: negativ.

Versuch V. 13./IV 95.

Ein kleiner Frosch von 43 gm. Gewicht erhält um 3 h 0,08 gm. Tannigen in den Rückenlymphsack injicirt.

5 h. Bewegungen werden schwerfälliger, sonst normales Verhalten.

9 h. Lässt sich durch mechanische Reize nicht aus der hockenden Stellung bringen, wohl aber bei Application des faradischen Stromes. Bewegungen träge und unsicher.

10 h. Wird todt gefunden.

Section: In der Peritonealhöhle ein seröser Erguss, im Uebrigen negativ.

Fasse ich die bei den Versuchen an Fröschen beobachteten Vergiftungserscheinungen zusammen, so ergibt sich ein Symptombild, das in vieler Beziehung dem der Tanninvergiftung gleicht. Auch hier äusserte sich die Allgemeinwirkung hauptsächlich in Trägheit und Mattigkeit, nur war die bei der Tanninvergiftung beobachtete Herabsetzung der Reflexerregbarkeit meist nicht vorhanden oder nur angedeutet. Die letale Dosis ist bei Tannigen jedoch eine höhere als bei Tannin nämlich 0,06 bis 0,09 gm. pro Thier, also pro Kilo ca. 1,34 gm., während Dosen von 0,02 und 0,03 gm. noch ohne merkliche Störungen vertragen wurden. Das Tannigen ist also weniger giftig als das Tannin. Die Sectionen ergaben keine pathologisch-anatomischen Veränderungen. Nur 1 mal fand sich ein seröser Erguss in der Peritonealhöhle.

Um die Wirkung des Tannigens aufs Herz zu untersuchen, wurde im Anschluss an vorstehende Versuche ein kleiner Frosch auf ein Brettchen gebunden und das Herz durch einen Fensterschnitt freigelegt. Dem Frosch wurden hierauf 0,04 gm. Tannigen in alkalischer Lösung in den Rückenlymphsack injicirt. Eine schädigende Einwirkung aufs Herz liess sich jedoch nicht erkennen, da im Laufe der nächsten 5 $\frac{1}{2}$ Stunden keine wesentliche Alteration des Herzschlages eintrat. Es wurde daher von weiteren Versuchen nach dieser Richtung hin Abstand genommen.

Allgemeinwirkung auf Warmblüter nach intravenöser Injection.

Die Versuche mit intravenöser Injection des Tannigens wurden in ähnlicher Weise ausgeführt wie die im ersten Ab-

schnitte der Arbeit beschriebenen Versuche mit Tannin. Zur intravenösen Injection gelangte eine stark alkalische, Eiweiss nicht fällende Lösung des Tannigens, welche wegen ihrer nur geringen Haltbarkeit jedes Mal erst kurz vor dem Gebrauche hergestellt wurde. An Stelle der von Meyer zu seinen Versuchen verwandten, an und für sich schon giftigen 5-proc. Boraxlösung bediente ich mich jedoch zur Lösung des Tannigens einer 5 bis 10-proc. Natroncarbonicum-Lösung.

Als Versuchsthiere dienten mir wie bei den Versuchen mit Tannin Hunde und Katzen.

Versuch VI. 7./II 95.

Einem mittelgrossen Hunde von 8200 gm. Körpergewicht wird um 5 h in die linke Fussvene 1,6 gm. Tannigen in 5-proc. Sodalösung injicirt, also pro Kilo 0,19 gm. Tannigen.

8./II. Es besteht leichter Durchfall, sonst anscheinend vollständiges Wohlbefinden. Harn (60) alkalisch, von dunklerer Farbe als normal. Enthält Spuren von Eiweiss.

9./II. Der Hund vollkommen normal. Der Harn neutral. hellgelb.

10./II. Status idem.

Versuch VII. 10./II 96.

Derselbe Hund erhält um 5 h intravenös 2,4 gm. Tannigen in 10-proc. Sodalösung, also pro Kilo 0,29 gm. Tannigen. Gleich nach der Injection stellt sich heftiges Erbrechen und Durchfall ein. Der Hund ist äusserst matt, taumelt beim Gehen und schläft im Käfig sofort ein. Die Athmung ist tief, aber nicht beschleunigt.

10 h. Der Hund liegt anscheinend bewusstlos auf der Seite. Puls ziemlich kräftig, Frequenz desselben annähernd normal.

11./II. Der Hund ist in der Nacht verendet. Der in der Nacht gelassene Harn ist mit Faecalmassen verunreinigt, zeigt aber bei der spectroscopischen Untersuchung noch deutlich das Oxyhaemoglobinspectrum.

Section: In den Körperhöhlen kein abnormer Inhalt. Unter der Pleura pulmonalis vereinzelte Ecchymosen. Lungen durchaus lufthaltig. Das Herz weist keine Veränderungen auf. Aorta leicht icterisch verfärbt. Die Schleimhaut des Magens und oberen Dünndarms zeigt hochgradige Hyperaemie,

welche in den unteren Abschnitten des Darmes abnimmt und schliesslich verschwindet. Im Duodenum und oberen Dünndarm finden sich subserös zahlreiche strich- und flächenförmige Blutaustritte, welche zum Theil in der Muskulatur zu liegen scheinen. Im unteren Theil des Ileum werden sie nicht mehr angetroffen. Im Dickdarm reichliche Ecchymosen, namentlich auf der Höhe der Falten.

Die Leber sehr blutreich, desgleichen die Milz und die Nieren. Die Harnblase leer; in der Schleimhaut derselben zahlreiche linsenförmige Blutaustritte.

Versuch VIII. 27./I 95.

Einer grauweissen Katze von 2650 grm. Gewicht wird um 12 h 0,2 grm. Tannigen in 20 ccm. 5-proc. Sodalösung in die Vena jugularis injicirt, also pro Kilo 0,08 grm. Tannigen.

Im Laufe des Tages keinerlei Symptome zu bemerken.

28./I. Katze sehr schwach, schläft beständig. Kein Appetit. Der Harn (50 ccm.) alkalisch, von normaler Farbe.

29./I 9 h Morgens. Ausserst matt und somnolent. Reagirt nur träge.

2 h. Die Katze liegt auf der Seite, das Bewusstsein scheint geschwunden. Die Athmung ist tief, aber nur wenig beschleunigt. Puls schwach. Wird um 5 h todt gefunden.

Section: Unter der Pleura pulmonalis wenige Ecchymosen, im Uebrigen zeigen die Lungen keine Veränderungen. Herz normal. Der Magendarmkanal weist nichts Abnormes auf. Die Leber ist sehr blutreich und zeigt eine Zeichnung, wie sie bereits nach intravenöser Injection alkalischer Tanninlösungen bei Katzen beobachtet wurde. Die Centren der Leberacini sind dunkel braunroth und treten stark gegen die hellere gelbbraune Peripherie hervor. Die Milz ist etwas blutreicher als normal, ebenso die Nieren. In der Harnblase wenige Tropfen eines normal aussehenden Harnes. Die Harnblasenschleimhaut normal.

Versuch IX. 31./I 95.

Eine graue, 2500 grm. schwere Katze erhält um 5 h. intravenös 0,25 grm. Tannigen, also pro Kilo 0,1 grm. Tannigen.

1./II. Keine Vergiftungssymptome.

Um 5 h. intravenöse Injection von 0,4 grm. Tannigen, also pro Kilo 0,16 grm. Tannigen.

20 Minuten nach der Injection stellt sich Durchfall ein. Der Gang der Katze wird taumelnd und unsicher. Eine schnell

zunehmende Schwäche und Betäubung macht sich geltend. Das Thier legt sich auf die Seite. Das Bewusstsein schwindet allmählich vollkommen. Die Athmung, die Anfangs normal war, wird angestrengt und beschleunigt, 60 Athemzüge in der Minute. Puls 64, kräftig. Unter tonischen Krämpfen, immer oberflächlicher werdender Athmung und plötzlichem Nachlassen der Herzthätigkeit tritt um $\frac{1}{2}$ 7 h. der Tod ein.

Bei der nach ca. 10 Minuten vorgenommenen Section zeigt das Herz noch Pulsation.

Section: Die subcutanen Venen mit dunklem Blut gefüllt. Auf den Lungen subpleurale Ecchymosen. Lungen lufthaltig. Die Pulmonalgefässe weisen nichts Abnormes auf. Herz normal. Die Schleimhaut des Magens unverändert, die des oberen Dünndarms hyperaemisch. Milz blutreich. Die Leber zeigt dasselbe Bild wie beim Versuche VIII. Die Nieren sehr blutreich. In der Schleimhaut der Harnblase einige linsenförmige Blutaustritte.

Drei weitere, in derselben Weise angestellte Versuche ergaben ähnliche Resultate.

Die angeführten Versuche beweisen zur Genüge, dass das Tannigen in stark alkalischen Lösungen intravenös injicirt durchaus nicht so ungiftig ist, wie Meyer auf Grund seiner Versuche angiebt, wenn auch die Giftigkeit desselben der des Tannins bedeutend nachzustehen scheint. Eine bei Gerbsäure absolut tödtlich wirkende Dosis von 0,19 grm. pro Kilo Körpergewicht wurde von einem Hunde (Versuch VI) noch ohne nennenswerthe Störungen vertragen und erst die intravenöse Injection von 0,29 grm. pro Kilo, also eine die letale Dosis des Tannins um mehr als das Doppelte übersteigende Menge, führte den Tod des Versuchstieres herbei. Dasselbe Verhältniss zeigte sich bei Katzen, indem für letztere die letale Dosis ca. 0,08 grm. pro Kilo (Tannin 0,036 grm.) betrug.

Hinsichtlich der Vergiftungssymptome habe ich wenig hinzuzufügen, da dieselben fast in jeder Beziehung den Symptomen der Tanninvergiftung gleichen, und ich daher auf die dort gegebene Schilderung verweisen kann. Hervorheben

möchte ich nur, dass auch bei Katzen nach Injection sehr grosser Dosen Tannigen Symptome von Seiten des Darmtractus, wie Erbrechen und Durchfall zur Beobachtung kamen. Methaemoglobinurie habe ich jedoch nach intravenöser Injection von Tannigen nicht konstatiren können, dagegen Haemoglobinurie sowohl bei einem Hunde, wie bei einer Katze (hier nicht protokollirter Versuch), Icterus leichten Grades nur bei einem Hunde (Versuch VII). Dass schwerer Icterus wie nach intravenöser Injection von Tannin nicht beobachtet wurde, hat seinen Grund wohl nur darin, dass eine subacute, resp. chronische Vergiftung nicht ausgeführt wurde.

Bei der in Versuch IX geschilderten, sehr acut verlaufenden Vergiftung einer Katze trat der Tod ein unter Erscheinungen, wie sie schon nach Injection einer sehr grossen Dosis Tannin bei einem Hunde beobachtet worden waren. Unter schnell zunehmender Betäubung, Beschleunigung der Athmung und tonischen Krämpfen verendete das Thier in tiefer Bewusstlosigkeit bereits nach wenigen Stunden.

Ueberblicken wir die Sectionsprotokolle und vergleichen wir sie mit denen, die wir bei den Versuchen mit Tannin erhalten haben, so finden wir auch hier in den wesentlichsten Punkten eine vollkommene Uebereinstimmung. Hier wie dort fanden sich regelmässig mehr oder weniger zahlreiche linsenförmige Blutaustritte unter der Pleura pulmonalis, mitunter auch unter dem Endocard mit Bevorzugung des linken Ventrikels. Bei zwei Versuchen mit Tannigen (Hund und Katze) wurden ausserdem zahlreiche Eechymosen in der Blasenschleimhaut angetroffen, namentlich auf der Höhe der Falten. Es ist dieser Befund in sofern bemerkenswerth, als er bei Vergiftungen mit Gerbsäure niemals gemacht werden konnte.

Die Leber zeigte bei Katzen stets die schon wiederholt beschriebene, charakteristische pathologisch-anatomische Ver-

änderung, dagegen war bei Hunden abgesehen von einem ziemlich hochgradigen Blutreichthum der Leber eine makroskopisch wahrnehmbare Veränderung nicht vorhanden.

Der Magendarmkanal war in seinem oberen Abschnitte bei Hunden hyperaemisch und die Wandungen des Duodenum und oberen Dünndarms von Blutaustritten durchsetzt. Bei Katzen fehlten die genannten Veränderungen nach kleinen Dosen (0,08 grm. pro Kilo), nach sehr grossen fand sich Hyperaemie des Dünndarms und 1 mal (hier nicht protokollirter Versuch) Geschwürsbildung in der Magenschleimhaut.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergab, soweit dieselbe ausgeführt wurde, eine so wesentliche Uebereinstimmung mit den bei der Tanninvergiftung erhaltenen Befunden, dass ich auf eine detaillirte Schilderung der mikroskopischen Verhältnisse hier verzichten zu können glaube. Zu erwähnen wäre nur, dass bei Katzen Pigmentablagerungen in der Leber nicht angetroffen wurden.

Die Leber eines Hundes (Versuch VII) zeigte in sofern eine Abweichung, als Blutaustritte in derselben ganz fehlten. In der Milz und den mesenterialen Lymphdrüsen desselben Versuchstieres konnte Eisen in ungebundener Form (es handelte sich um eine sehr acut verlaufende Vergiftung) durch die Perls'sche Berlinerblau-Reaction nachgewiesen werden.

Ausscheidung aus dem Organismus nach intravenöser Injection.

Haben die bisherigen Versuche gezeigt, dass die Gallusgerbsäure und das Tannigen in ihren Wirkungen auf den Organismus, was die Giftigkeit anlangt, sich zum Vortheil des Tannigens sehr wesentlich unterscheiden, was die Art der Wirkung aber anlangt, kaum eine in Betracht kommende Differenz aufweisen, so kam ich, entsprechend den verschiedenen che-

mischen Eigenschaften beider Substanzen, bei meinen Untersuchungen über die Ausscheidung des Tannigens in mancher Hinsicht zu anderen Ergebnissen als beim Tannin.

Meine Aufmerksamkeit war auch hier in erster Linie auf die Untersuchung des Harnes gerichtet. Zu dem Zwecke wurde der deutlich alkalisch reagirende Harn (180 ccm.) von einem Hunde, dem 0,19 grm. Tannigen pro Kilo intravenös injicirt worden war, zu wiederholten Malen mit neutr. Essigaether ausgeschüttelt und der zu den einzelnen Ausschüttelungen benutzte Essigaether vereinigt der Destillation unterworfen. Als Rückstand fanden sich zahlreiche weisse Krystalle neben einer mehr gelblich gefärbten, amorphen Masse. Die Krystalle, die ihrem Aeussern nach zu urtheilen Harnstoffkrystalle waren, wurden mit Wasser abgespült, während der in Wasser unlösliche Rückstand in Alkohol aufgenommen wurde. Die Alkohollösung des Rückstandes gab sämtliche Reactionen des Tannigens, namentlich mit Leimlösung einen sehr starken Niederschlag, dagegen liess sich Gallussäure in derselben durch Cyankalilösung nicht nachweisen.

Derselbe, bereits mit Essigaether ausgeschüttelte Harn wurde hierauf, nachdem verd. Essigsäure bis zur deutlich sauren Reaction hinzugesetzt worden war, mit Aether in derselben Weise wie mit Essigaether behandelt. Nach dem Verjagen des Aethers auf dem Wasserbade konnten in dem in wenig Wasser gelösten Rückstande ziemlich bedeutende Mengen Gallussäure nachgewiesen werden.

Ein Controlversuch bestätigte den eben angegebenen Befund.

Aus den angeführten Versuchen geht hervor, dass das Tannigen im Gegensatz zum Tannin zum Theil unverändert durch den Harn ausgeschieden wird, dass somit keine voll-

ständige Zersetzung desselben im Organismus vor sich geht. Es ist aber bei Beurtheilung des Gesagten nicht unberücksichtigt zu lassen, dass in Folge der geringeren Giftigkeit des Tannigens dasselbe in weit höheren Dosen injicirt werden konnte als das Tannin und dass vielleicht theilweise darin der Grund für dieses abweichende Verhalten zu suchen ist. Für diese Auffassung spricht ein Versuch, bei dem nach Injection einer nur kleinen Dosis wohl Gallussäure, aber kein Tannigen aus dem Harn isolirt werden konnte. Trotzdem möchte ich, namentlich in Anbetracht der noch zu erwähnenden Versuche, nicht bezweifeln, dass das Tannigen im Organismus in geringerem Grade einer Zersetzung unterliegt als das Tannin. Quantitativ zu bestimmen, wie viel von dem injicirten Tannigen unverändert oder als Gallussäure wieder ausgeschieden wird, erscheint kaum ausführbar wegen der Schwierigkeit, die mit der Isolirung der durch den Harn, besonders aber durch die Galle zur Ausscheidung gelangenden Substanzen verknüpft ist.

Was die Galle der mit Tannigen intravenös vergifteten Thiere anlangt, so zeigte dieselbe selbst in starker Verdünnung in fast allen Fällen auf Zusatz von Eisenchloridlösung eine schwarzblaue Verfärbung. Nur bei einer Katze, welche am dritten Tage der Vergiftung verendete, wurde die Reaction vermisst. Die Untersuchung der Galle führte zu ähnlichen Resultaten wie die Untersuchung des Harnes, indem auch hier der Nachweis von Tannigen bei einem Hunde (Versuch VII) gelang. Nur insofern war eine Abweichung zu konstatiren, als das Tannigen sich erst nach Ansäuern der Galle mit verd. Essigsäure durch Essigaether ausschütteln liess. Dieses abweichende Verhalten findet wohl darin seine Erklärung, dass das Tannigen mit den Bestandtheilen der Galle Verbindungen eingeht, die durch Säuren in ihre Com-

ponenten zerlegt werden, wobei freies Tannigen zur Ausscheidung gelangt.

Die alkoholische Lösung des nach dem Verjagen des Essigaethers erhaltenen Rückstandes gab neben den Reactionen des Tannigens mit Cyankalilösung eine sehr starke, beim Schütteln zunehmende Rothfärbung, was auf die gleichzeitige Anwesenheit von Gallussäure schliessen liess. Auf eine weitere Trennung beider Substanzen wurde verzichtet.

Wie das Tannin, so habe ich auch das Tannigen in den Organen nachzuweisen versucht. Die wenigen Versuche den Körper aus der Leber zu extrahiren misslangen gänzlich. Dagegen liess sich aus dem Blute von Versuchsthieren, welche 8 bis 10 Stunden nach der Injection verendet waren, durch Essigaether eine mit Eisenchlorid sich blaufärbende Substanz ziemlich leicht ausschütteln, jedoch stets nur in so geringen Mengen, dass eine nähere Bestimmung derselben nicht möglich war.

Versuche mit Darreichung per os.

Versuch X. 4./II 95.

Eine grauweisse Katze von 3000 grm. Körpergewicht erhält per os 0,3 grm. Tannigen. Das Mittel wird vermittelst einer Schlundsonde in Wasser suspendirt eingeführt. Nach der Darreichung keine Störung im Befinden zu bemerken.

5./II. In der Nacht normaler Stuhl. Appetit gut. Harn normal.

Die Katze erhält in den nächsten 5 Tagen täglich 0,3 grm. Tannigen. Der Stuhl erfolgte während der ganzen Dauer des Versuches regelmässig alle Nacht, nur waren die Faeces vielleicht trockener und von festerer Consistenz als normal. Der Appetit blieb ungestört.

Versuch XI. 11./II 95.

Dieselbe Katze erhält innerlich 1,0 grm. Tannigen. Am Abend mit Appetit gefressen.

12./II. In der Nacht ein fester, trockener Stuhl. Appetit gut. Erhält 1,0 grm. Tannigen.

13./II. Status idem. Innerlich 1,0 grm. Tannigen.

14./II. Status idem.

Versuch XII. 17./II 95.

Dieselbe Katze erhält innerlich 2,0 grm. Tannigen. Eine halbe Stunde nach der Application Erbrechen und leichter Durchfall. Am Abend nichts gefressen. Schläfrig.

18./II. Kein Stuhl und kein Erbrechen. Hat wenig gefressen.

19./II. Fester Stuhl. Appetit normal.

Versuch XIII. 27./II 95.

Eine kleine Katze von 2400 grm. Körpergewicht erhält per os 1,0 grm. Tannigen in Wasser suspendirt. Bald nach der Einführung Erbrechen. Am Abend nichts gefressen.

28./II. Kein Stuhl. Appetit sehr gering. Erhält 1,0 grm. Tannigen per os. Eine Stunde nach der Darreichung Erbrechen und breiiger Stuhl. Hat am Abend wenig gefressen.

29./II. Kein Stuhl. Appetit gering.

Wegen Erkrankung der Katze an einer intercurrenten Krankheit wird der Versuch unterbrochen.

Versuch XIV.

Vom 25. bis zum 28./II 95 nahm ich innerlich 3 mal täglich 0,5 grm. Tannigen. Während der Dauer des Versuches machten sich irgend welche Beschwerden nicht bemerkbar. Der Stuhl erfolgte wie gewöhnlich.

Versuch XV.

Am 2./III 95 nahm ich 3 mal täglich 1,0 grm. Tannigen. Nach dem Einnehmen waren Beschwerden nicht vorhanden, auch blieb der Appetit im Laufe des Tages ungestört.

3./III. Kein Stuhl. Appetit gut. Innerlich 3 mal täglich 1,0 grm. Tannigen.

4./III. Sehr fester Stuhl. Appetit normal. 3 mal täglich 1,0 grm. Tannigen.

5./III. Status idem.

Die Ergebnisse der vorliegenden und einiger anderer, hier nicht angeführten Versuche, stehen in einem gewissen Widerspruch mit der von Meyer gemachten Angabe, dass das Tannigen von Katzen bei innerlicher Darreichung selbst in

Gaben von mehreren Gramm ohne alle Schädigung vertragen werde. Wenn ich mich auch davon überzeugen konnte, dass dasselbe bei Katzen in Dosen bis zu einem Gramm keine schädigende Wirkung ausübt, so riefen doch höhere Dosen (über 1,0 grm.) regelmässig eine allerdings schnell vorübergehende Irritation des Darmtractus hervor, welche sich in Erbrechen, Appetitlosigkeit und Durchfall äusserte. Beim Menschen scheint, wie wenigstens aus dem Versuche XV hervorgeht, eine Dosis von 1,0 grm. Tannigen 3 mal täglich genommen, keine Störung des Appetites etc. im Gefolge zu haben, wahrscheinlich aber werden noch weit höhere Dosen gut vertragen.

Eine direct stopfende Wirkung des Mittels trat bei den Versuchen, vielleicht mit Ausnahme des zuletzt erwähnten Versuches, nicht deutlich zu Tage, dagegen konnte in den meisten Versuchen nach Darreichung kleinerer Dosen eine Eindickung und ein Trockenerwerden der Faeces constatirt werden. Bei Thieren oder Menschen mit Diarrhoe und wässrigem Darminhalt würde diese Wirkung natürlich viel deutlicher zum Ausdruck kommen können.

Intoxicationserscheinungen kamen nach Darreichung von Tannigen per os, abgesehen von den bereits genannten Symptomen von Seiten des Magendarmkanals und einer gewissen Apathie der Versuchsthiere, nicht zur Beobachtung, selbst nach Gaben von 2 grm. in Pulverform oder 5-proc. Soda-lösung. Aber auch die erwähnten Symptome schwanden stets in 2 bis 3 Tagen nach Aussetzen des Mittels.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen hinsichtlich der Ausscheidung des Tannigens nach innerlicher Darreichung lassen sich in Folgendem zusammenfassen.

Bei Katzen konnte nach einer Dosis von 0,3 grm. Tannigen oder bei den Versuchen an mir selbst nach 3,0 grm. pro die (3 mal täglich 1,0 grm.) weder im Harn noch in den

Faeces Tannigen oder einer seiner Zersetzungsproducte mit Sicherheit nachgewiesen werden. Dagegen fanden sich bei Katzen nach Darreichung von 1,0 grm. in den Faeces ziemlich beträchtliche Mengen Tannigen neben Gallussäure, im Harne nur Gallussäure. Bei der Untersuchung der Faeces wurde in folgender Weise verfahren: Die möglichst trockenen Faeces wurden unter Essigaether zerrieben und 3 Stunden in demselben stehen gelassen. Nach Abfiltriren des Essigaethers und Verjagen desselben auf dem Wasserbade wurde der gelbbraune Rückstand in Alkohol gelöst. Nach Filtriren der Lösung wurden mit derselben die Identitätsreactionen vorgenommen. Wie oben erwähnt, konnte Tannigen neben Gallussäure in dem Auszuge nachgewiesen werden. Der Nachweis der zuletzt genannten Substanz stützte sich übrigens nur auf die mit Cyankalilösung erhaltene Rothfärbung — eine Reaction, die dem Tannigen nicht zukommt.

Zu erwähnen wären hier noch zwei Versuche mit Darreichung von 1,0 und 2,0 grm. Tannigen in 5-proc. Soda-lösung. Sie sind insofern bemerkenswerth, als es mir beim ersten Versuche gelang, Tannigen im Harne der Katze mit Sicherheit nachzuweisen. Beim zweiten Versuche fiel der Nachweis allerdings negativ aus, wahrscheinlich aber nur deshalb, weil die Katze sehr bald nach der Application der Lösung fast Alles wieder erbrach. Jedenfalls beweist der Versuch, dass das Tannigen vom Darmkanal aus resorbirt werden kann. Dass die Resorption desselben nur in einer stark alkalischen Lösung, also nach Darreichung des Pulvers nur im alkalischen Darmsaft erfolgen kann, steht wohl ausser Zweifel. Aus diesem Grunde ist auch eine tödtliche Vergiftung mit Tannigen nicht wahrscheinlich, da die Alkalescenz des Darminhaltes kaum hinreichen dürfte, erheblichere Mengen desselben

in einer genügend kurzen Zeit zur Resorption kommen zu lassen. Auch bei den zwei erwähnten Versuchen mit alkalischen Tannigenlösungen trat der Tod nicht ein, vielmehr zeigten die Katzen bereits am dritten Tage nach der Darreichung des Mittels ein vollkommen normales Verhalten.

IV. Schlussbetrachtung.

Wenn auch die Ergebnisse meiner Untersuchungen in vieler Hinsicht von den von Meyer bei seinen Thierversuchen erhaltenen Resultaten abweichen, so sprechen dieselben mehr für als gegen den Werth des Mittels. Dass das Tannigen bei intravenöser Injection sich als giftig erwies, ist selbstverständlich und kann bei der Beurtheilung der therapeutischen Verwendbarkeit desselben wohl unberücksichtigt gelassen werden, da wie gesagt, eine Resorption des Tannigens vom Darmkanale aus wahrscheinlich nur in ganz beschränktem Umfange erfolgt, so dass eine Vergiftung bei Darreichung der Substanz per os nicht zu befürchten ist. Wichtig ist die Thatsache, dass zu hohe Dosen die Magenfunctionen stören, indem sie Appetitlosigkeit und Erbrechen hervorrufen. Jedoch tritt die schädigende Wirkung erst bei Gaben zu Tage, die auch auf den Darmkanal irritirend wirken, also bei der Verwendung des Mittels als Adstringens für den Darm gar nicht in Betracht kommen. Dosen, wie sie von Müller, Künkler u. a. angewandt wurden und sich bereits therapeutisch als wirksam erwiesen (bis 1,0 grm. 3 mal täglich), werden von Menschen, wie wenigstens aus den bisher gesammelten klinischen Erfahrungen und aus den Versuchen an mir selbst hervorgeht, noch ohne alle Schädigung des Appetits etc. vertragen.

Es scheint somit Meyer das Ziel, das er sich gesteckt hatte, nämlich ein Mittel zu finden, das eine Adstriction des Darmes ermöglicht ohne den Magen dabei nennenswerth zu belästigen, erreicht zu haben, da wohl anzunehmen ist, dass das Tannigen den Magen ungelöst passirt und erst im alkalischen Darminhalt zur Lösung gelangt, um hier hauptsächlich seine adstringirende Wirkung zu entfalten. Letzteres ist um so wahrscheinlicher als Alkalescenz der Lösung die eiweissfällende und secretionshemmende Wirkung des Tannigens, falls kein starker Ueberschuss von Alkali vorhanden ist, nicht verhindert (Meyer). Aus diesem Grunde wäre auch bei innerlichem Gebrauch des Mittels der reichliche Genuss von Alkalien zu vermeiden, dann aber schon deshalb, um eine Zersetzung des Mittels, welches sich bei längerem Contact mit Alkalien in Gallussäure umwandelt (Meyer), sowie eine Lösung desselben bereits im Magen nicht zu begünstigen.

Den Vorzug, den das Tannigen gegenüber der Gerbsäure besitzt, erblicke ich aber in dem Umstande, dass dasselbe bei ähnlicher physiologischer Wirkung offenbar in weit geringerem Grade einer Zersetzung im Organismus unterliegt als das Tannin. Für diese Annahme spricht einerseits die Thatsache, dass das Tannigen nach intravenöser Injection wenigstens grösserer Dosen zum Theil unverändert zur Ausscheidung gelangt, andererseits bei Katzen nach Darreichung per os schon nach einer Gabe von 1,0 grm. in den Faeces sich vorfindet. Vergleichen wir hiermit die Resultate meiner Untersuchungen über das Verhalten des Tannins im Organismus, ferner die Ergebnisse der von Mörner angestellten Versuche, welche zeigten, dass bei Hunden selbst nach Darreichung von 8,0 grm. Tannin per os keine Gerbsäure in den Faeces nachweisbar sei, so kann, wie ich glaube, an der Richtigkeit der oben ausgesprochenen Ansicht kaum noch ge-

zweifelt werden. Diese geringere Zersetzlichkeit des Tannigens ist es aber, die dasselbe zur Behandlung von Darmkrankheiten insofern geeigneter als das Tannin erscheinen lässt, als anzunehmen ist, dass die adstringirende Wirkung des Tannigens auf den Darm, auch bei Verordnung in den von Müller angewandten Dosen, sich weiter abwärts erstreckt, als es beim Tannin der Fall sein dürfte. Ob der günstige Einfluss auf Darmleiden einzig und allein auf die adstringirende Wirkung desselben zurückzuführen ist, oder ob dasselbe nicht ebenso wie die Gerbsäure bactericide Eigenschaften besitzt, müssen weitere Untersuchungen lehren. Jedenfalls fordern die bisherigen klinischen Erfahrungen, sowie die bei Thierversuchen erhaltenen Resultate zur weiteren Prüfung dieses Mittels am Krankenbette auf, welches schon nach den bisherigen Erfahrungen als eine nützliche Bereicherung unseres Arzneischatzes bezeichnet werden darf.

Gallanol.

I. Literatur und Einleitung.

1. Cazeneuve, Revue de therapeut. 1893. 214. Bef. Pharm. Centralh. 1893. 294.
2. Idem, Essais cliniques sur la Gallanol dans le psoriasis et l'eczéma. Lyon. médical. 1893. Nr. 15.
3. Idem, Action microbicide et antifermentescible du Gallanol. Lyon. méd. 1893. Nr. 31.
4. Bayet, La Clinique franc. Sept. 1893.
5. Nicolas, Lyon. médical. 5. Nov. 1893.
6. Gonon, Annales de Dermat. et Syphil. Nov. 1893.
7. Idem, Thèse de Lyon. Juli 1893.
8. H. Barendt, Liverpool. Med. Chir. Journ. Nov. 1893.
9. E. Merk's Ber. 1893. 54 und 1894. 70.
10. M. Leuzinger, Beiträge zum gerichtlich-chemischen Nachweis einiger neuerer Arzneimittel. Inaug. Diss. Dorpat. 1894. 67.
11. M. Joseph, Ueber Gallanol. Berl. klin. Wochenschrift. 1895. Nr. 8.
12. Loebisch, Neuere Arzneimittel. 1895. 283.

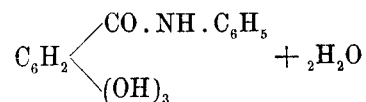
Das Gallanol (Gallanilid) ist im Jahre 1893 von Cazeneuve und Rollet zur therapeutischen Verwendung an Stelle des Pyrogallols und Chrysarobins empfohlen worden. Dasselbe soll reducirende und antiseptische Eigenschaften besitzen, vor dem Pyrogallol aber den Vorzug haben, ungiftig zu sein und auf die Haut applicirt nicht irritirend zu wirken.

Die zahlreichen Versuche, die die genannten Forscher, ferner Bayet, Gonon u. a. mit dem Mittel an Kranken anstellten, stimmen alle darin überein, dass das Gallanol auf Hautkrankheiten eine dem Pyrogallol analoge Wirkung ausübt. Aehnliche Resultate erhielt Joseph. Auch er konnte eine günstige Beeinflussung der Psoriasis, des Herpes tonsurans, Eczema marginatum etc. durch Application von Gallanol in 10 proc. Salbe oder Traumaticinlösung konstatiren, nur wirkt dasselbe nach seinen Erfahrungen schwächer und langsamer als das Pyrogallol und Chrysarobin. Dagegen konnte er im Gegensatz zu den französischen Autoren beim Eczem durch Gallanolbehandlung keine Besserung erzielen.

Diese an Kranken gemachten, im Ganzen günstigen Erfahrungen scheinen dem Mittel einen Platz im Arzneischatze zu sichern. Es war daher wünschenswerth das Gallanol einer Prüfung in Betreff seiner Giftigkeit und seines Verhaltens im thierischen Organismus zu unterziehen. Es kann jedoch nicht meine Aufgabe sein, nach allen Richtungen hin die Wirkung desselben zu erforschen. Immerhin dürften nachstehende Angaben über die Intensität und die Art der Wirkung dieser Substanz den Leser vorliegender Arbeit interessiren.

II. Chemisches.

Das Gallanol ist ein Anilid der Gallussäure nach Cazenouve von der Formel:



Es wird dargestellt, indem man Gallussäure mit einem Ueberschuss von Anilin erhitzt; das Reactionsprodukt wird zur

Entfernung überschüssigen freien Anilins mit durch Salzsäure angesäuertem Wasser gekocht. Die beim Erkalten sich auscheidenden Krystalle werden durch mehrmaliges Umkrystallisiren gereinigt.

Das Präparat bildet farblose, bitter schmeckende Krystalle (Schmelzpunkt 205° C.), die in kaltem Wasser schwer löslich sind, leicht löslich in kochendem Wasser, Alkohol, Aether und Glycerin, nicht merklich löslich in Fetten und Paraffin. Alkalien lösen es unter Braun- oder Rothfärbung, ohne es jedoch in der Kälte zu zersetzen.

Die wichtigsten Reactionen zum Nachweis des Gallanols sind nach Leuzinger folgende:

Die wässrige oder alkoholische Lösung des Gallanols färbt sich auf Zusatz von Eisenchloridlösung blauschwarz (1:40,000), von Ammoniak oder Natronlauge roth (noch bei 1:300,000, resp. 1:240,000); nimmt man statt Ammoniak eine Sodalösung, so erhält man mehr Braunrothfärbung (1:100,000). Beim Versetzen der Lösung mit Barytwasser entsteht ein grüner Niederschlag (1:5000).

In wässriger Gallanolösung giebt Eisenvitriollösung Blaufärbung (1:20,000), Phosphormolybdänsäure grüne, durch Zusatz von Ammoniak in tiefes Blau übergehende Färbung.

Eine wässrige Lösung von vanadinsaurem Ammon ruft schwarzblaue Färbung hervor.

Liebermann's Reagens wird auf Gallanolzusatz orange, Froehde's erst blau, dann schnell schmutzig grün.

Fehling'sche Lösung wird durch Gallanol reducirt.

Eine wässrige oder alkoholische Lösung von Gallanol färbt sich auf Zusatz von Cyankalilösung schön rothviolett.

Was die letztere von Leuzinger angegebene Reaction anlangt, so bedarf sie einer Ergänzung insofern, als das Gallanol gegenüber der Gallussäure im Verhalten gegen Cyan-

kalilösung eine Verschiedenheit aufweist, die zur Unterscheidung beider Substanzen dienen kann. Setzt man nämlich zu einer Gallanollösung einige Tropfen Cyankalilösung, so entsteht eine beim Schütteln zunehmende Rothfärbung, die beim ruhigen Stehen der Lösung schnell einer hellgelben Färbung Platz macht, während Gallussäurelösung nur sehr langsam zu einer wasserklaren Flüssigkeit abblasst.

Abgesehen von dieser letzten, können die angegebenen Reactionen zu der wichtigen Unterscheidung des Gallanols von der Gallussäure nicht verwandt werden. Nach einer Reihe von Versuchen gelang es mir eine Reaction ausfindig zu machen, die wohl dem Gallanol, jedoch nicht der Gallussäure zukommt. Sie besteht in Folgendem: Fügt man zu einer wässrigen oder alkoholischen Lösung von Gallanol vorsichtig einige Tropfen Jodwasser, so entsteht eine schön rothviolette Färbung, die nach einiger Zeit wieder verschwindet (noch bei 1 : 40,000).

Das Gallanol lässt sich aus seiner ammoniakalischen Lösung mit Amylalkohol und aus seiner sauren mit Aether und Benzol ausschütteln. Auch seine Fällbarkeit durch Bleiacetat kann man zum Nachweise desselben in Lösungen benutzen, doch ist die Methode nicht zu empfehlen.

Da das Gallanol in kaltem Wasser nur äusserst schwer löslich ist, sah ich mich genöthigt, bei allen meinen Versuchen eine alkalische Lösung desselben in Anwendung zu bringen. Die Lösungen wurden stets kurz vor dem Gebrauche frisch bereitet. Als Alkali wurde ausschliesslich kohlen-saures Natron benutzt und von demselben nur soviel zugesetzt, als zur Lösung der Substanz unbedingt nöthig erschien.

III. Pharmakologisches.

Wirkung auf rothe Blutkörperchen und Blutlösung.

Versuch I. Es werden 7 Gläser mit einer Blutmischung, bestehend aus 1 ccm. frischen, defibrinirten Kuhblutes und 99 ccm. physiologischer Kochsalzlösung aufgestellt. Zu 6 der je 25 ccm. Blutmischung enthaltenden Gläser wird ein bestimmtes Quantum einer Auflösung von 0,1 grm. Gallanol in 10 ccm. einer 2-proc. Sodalösung zugesetzt, und zwar werden versetzt:

Glas I	mit	3 gtt.	=	2,49 mg.	Gallanol
" II	"	6 gtt.	=	4,98 mg.	"
" III	"	1 ccm.	=	10,0 mg.	"
" IV	"	1,5 ccm.	=	15,0 mg.	"
" V	"	2,0 ccm.	=	20,0 mg.	"
" VI	"	2,5 ccm.	=	25,0 mg.	"
" VII	bleibt ohne Zusatz.				

Die Gläser werden verkorkt und stehen gelassen. Nach 24 Stunden sind in sämtlichen Gläsern die Blutkörperchen zu Boden gesunken. Die darüber stehende Flüssigkeit ist vollkommen klar und in den 6 ersten Gläsern von weingelber Farbe (Farbe der alkalischen Gallanollösung), zeigt aber keine Spur von Rothfärbung. Die spectroskopische Untersuchung der vorsichtig abgehobenen Flüssigkeit ergiebt ein negatives Resultat.

Versuch II. Es werden 7 Gläser mit 1-proc. Kuhblutlösung (1 ccm. Kuhblut und 99 ccm. destillirten Wassers) aufgestellt. Jedes enthält 10 ccm. der Blutlösung. Die 6 ersten Gläser werden versetzt mit einer Gallanollösung wie beim Versuche I, und zwar:

Glas I	mit	1 gtt.	=	0,83 mg.	Gallanol
" II	"	2 gtt.	=	1,66 mg.	"
" III	"	3 gtt.	=	2,49 mg.	"
" IV	"	6 gtt.	=	4,98 mg.	"
" V	"	1 ccm.	=	10,0 mg.	"
" VI	"	1,5 ccm.	=	15,0 mg.	"
" VII	bleibt ohne Zusatz.				

Nach 24 Stunden zeigten die Blutlösungen in den Gläsern I und VII bei der spectroskopischen Untersuchung die Absorptionsstreifen des Oxyhaemoglobins, dagegen in den Gläsern II bis IV den Absorptionsstreifen des Methaemoglobins (in

II nur schwach) neben mehr oder weniger deutlichen Oxyhaemoglobinstreifen. Die Farbe der Blutlösungen in den zuletzt genannten Gläsern war roth mit einem Stich ins Bräunliche bis rein braun.

Die Blutlösungen V und VI waren tiefbraun und durchsichtig geworden.

Aus vorstehenden Versuchen ergibt sich, dass unter dem Einflusse des Gallanols wohl eine Umwandlung des Oxyhaemoglobins in Methaemoglobin, jedoch keine Zerstörung der rothen Blutkörperchen stattfindet. Das Gallanol zeigt also gegen Blutlösungen ein der Gallussäure analoges Verhalten (Vorkampff-Laue).

Allgemeinwirkung auf Kaltblüter.

Bei allen Versuchen an Fröschen wurde das Gallanol in alkalischer Lösung mittelst einer Pravaz'schen Spritze in den Rückenlymphsack injicirt.

Nach subcutaner Injection milligrammatischer Dosen zeigten die Frösche keine bemerkbare Abweichung vom normalen Verhalten.

Versuch III. 27/III, 95.

Ein kleiner, 45 grm. schwerer Frosch erhält um 12 h subcutan 0,03 grm. Gallanol.

6 h. Frosch sehr unruhig. Athmung normal. Es besteht fortwährender Brechreiz.

28/III. Die Unruhe dauert fort, nur werden die Bewegungen matter. Im Laufe des Tages mehrmaliges Erbrechen.

29/III. Hockt still in seinem Behälter, reagirt aber prompt auf mechanische Reize.

30/III. Auf den Rücken gelegt, bleibt er einige Zeit in der Lage liegen und wendet sich dann mühsam um. Athmung normal.

5 h. Wird todt gefunden. Auf dem Boden des Behälters findet sich eine blutig tingirte, schleimige Masse, wahrscheinlich Erbrochenes.

Section: Herz in der Diastole. Im Magen und oberen Dünndarm blutiger Inhalt, im Uebrigen negativ.

Versuch IV. 28/III 95.

Ein kleiner, 35 grm. schwerer Frosch erhält um 3 h subcutan 0,05 grm. Gallanol.

$\frac{1}{2}$ h. Sitzt unbeweglich.

4 h. Erträgt längere Zeit die Rückenlage. Bewegungen ausserordentlich schwach und unsicher. Es besteht Brechreiz. Athmung gruppenweise.

$4\frac{1}{4}$ h. Liegt auf dem Rücken. Die Athmung steht, der Frosch reagirt aber noch energisch auf mechanische Reize. Wird gefensterst. Herzstillstand. Das Herz mechanisch aber noch erregbar.

Section: negativ.

Versuch V. 27./III 95.

Einem sehr grossen Frosch von 90 grm. Körpergewicht wird um 12 h 0,04 grm. Gallanol subcutan injicirt.

2 h. Scheint etwas ermattet, hüpfet nicht mit der früheren Lebhaftigkeit.

28./III 12 h. Weist nichts Abnormes auf. Erhält subcutan 0,08 grm. Gallanol.

1 h. Seine Bewegungen werden träge und matt, reagirt aber energisch auf mechanische und chemische Reize. Macht wiederholt Brechbewegungen. Athmung normal.

3 h. Liegt todt auf dem Rücken.

Section: Herz in der Diastole, im Uebrigen negativ.

Versuch VI. 28./III 95.

Ein grosser, 65 grm. schwerer Frosch erhält um 11 h subcutan 0,08 grm. Gallanol.

$\frac{1}{3}$ h. Wird still. Athmung normal.

12 h. Bleibt auf den Rücken gelegt in der Lage liegen. Reagirt lebhaft auf mechanische und chemische Reize. Das Herz wird durch einen Fensterschnitt freigelegt. Das Herz steht still, ist aber mechanisch noch erregbar.

Section: negativ.

In derselben Weise werden noch mehrere Versuche ausgeführt.

Fassen wir die Ergebnisse dieser Versuche zusammen, so sehen wir, dass die Allgemeinwirkung des Gallanols bei Fröschen sich in Erbrechen und Mattigkeit bei Erhaltung der

Reflexerregbarkeit und wenn auch herabgesetzter Bewegungsfähigkeit äussert. Die schwerste Schädigung erleidet, wie schon aus diesen Versuchen ersichtlich, die Herzthätigkeit.

Ich werde die toxischen Wirkungen des Gallanols aufs Herz in einem besonderen Kapitel näher besprechen.

Die letale Dosis beträgt bei Fröschen 0,03 bis 0,06 grm. pro Thier.

Die Sectionen ergaben meist keine pathologisch-anatomischen Veränderungen. Nur bei einer mehrere Tage dauernden Vergiftung war der Inhalt des Magens und oberen Dünndarms blutig verfärbt, ohne dass es mir gelang die Quelle der Blutung ausfindig zu machen. Bei allen Sectionen wurde das Herz in der Diastole angetroffen.

Wirkung auf das Herz.

Um die Beeinflussung des Herzens durch das Gallanol genauer zu untersuchen, wurde a) das ausgeschnittene Froschherz am Williams'schen Apparat befestigt und mit einer Blutmischung durchströmt und b) des Froschherz durch einen Fensterschnitt bloßgelegt.

a) Durchströmungsversuche am ausgeschnittenen Froschherzen mit dem Williams'schen Apparat.

Der Apparat wird mit einer Durchströmungsflüssigkeit gespeist, die aus 40 Theilen physiologischer Kochsalzlösung und 60 Theilen defibrinirten Blutes besteht.

In den nachstehenden Tabellen bedeutet T die Zeit, P die Anzahl der Pulse und Q die Menge des pro Minute gelieferten Blutes in Cubikcentimetern.

Versuch VII.

T	P	Q	Bemerkungen.
5 h 10 m	40	4,0	Apparat mit 50 ccm. normaler Blutmischung gefüllt.
15	40	4,0	
17	—	—	Zusatz von 2 mg. Gallanol in 1 ccm. 0,2-proc. Sodalösung. Concentration 1 : 25,000.
25	38	4,0	
30	36	3,0	
35	36	2,5	
45	36	3,0	
55	36	2,5	
6 h — m	36	2,5	
05	—	—	Zusatz von 2 mg. Gallanol. Concentration 1 : 12,500.
12	36	2,5	
15	33	2,5	
25	33	2,5	
43	30	2,5	
53	30	2,0	
7 h 08 m	30	2,0	
10	—	—	Normale Blutmischung.
20	33	3,0	
30	33	3,0	
31	—	—	Zusatz von 10 mg. Gallanol auf 40 ccm. normaler Blutmischung. Concentration 1 : 4000.
33	30	3,0	
38	29	2,0	
45	29	2,0	
55	29	2,0	
8 h — m	29	2,0	
15	28	1,0	Contractionen merklich schwächer.

Der Versuch wird unterbrochen.

Versuch VIII.

T	P	Q	Bemerkungen.
10 h 10 m	29	3,0	Apparat mit 50 ccm. normaler Blutmischung gefüllt.
15	29	3,0	
21	29	3,0	

T	P	Q	Bemerkungen.
10h25m	—	—	Zusatz von 0,02 grm. Gallanol in alkalischer Lösung. Concentration 1 : 2500.
28	30	4,0	
30	27	4,0	
32	24	4,0	
35	23	4,0	
38	22	4,0	
40	21	4,0	
45	19	3,5	
50	17	3,5	
55	16	2,0	
11h—m	15	2,0	Contractionen werden schwächer.
05	15	2,0	
30	13	1,5	
40	9	2,0	
12h03m	9	1,5	Contractionen regelmässig; Herz verweilt länger in der Diastole.
10	9	1,5	
30	9	1,0	
45	8	1,0	
1 h — m	9	unmerkbar	Kaum merkliche Contractionen.
15	9		
30	9		
45	9	0	
2 h 11	0	0	Herzstillstand in der Diastole.

Beim Durchströmen mit normaler Blutmischung erholt sich das Herz.

Versuch IX.

T	P	Q	Bemerkungen.
10h37m	24	5,0	Apparat mit 50 ccm. normaler Blutmischung gefüllt.
47	27	4,0	
50	30	4,0	
55	30	3,5	
11h—m	30	3,5	
03	—	—	Zusatz von 0,04 grm. Gallanol in alkalischer Lösung. Concentration 1 : 1250.
05	32	5,0	

T	P	Q	Bemerkungen.
08	24	4,0	
10	16	3,5	Contractionen wellenförmig, sehr schwach, arhythmisch.
12	16	3,0	
15	20	2,0	Normale Blutmischung.
20	20	2,0	
30	22	3,0	
40	26	3,0	
45	26	4,0	
50	—	—	Zusatz von 0,04 grm. Gallanol. Concentration 1 : 1250.
52	25	3,0	
55	25	3,0	Contractionen schwächer, aussetzend.
58	20	3,0	
12h—m	17	2,5	
06	13	1,5	
15	10	1,0	Kaum merkliche Contractionen.
20	8	0	
30	0	0	Herzstillstand in der Diastole.

Das Herz ist mechanisch erregbar und erholt sich schnell beim Durchströmen mit normaler Blutmischung.

b) Versuche an Fröschen mit Freilegung des Herzens durch einen Fensterschnitt.

Zu diesen Versuchen wurden die Frösche auf ein Brettchen gebunden und das Herz durch einen Hautschnitt und durch Entfernung des Sternums freigelegt.

Versuch X. 52 grm. schwerer Frosch.

T	P	Bemerkungen.
6 h — m	49	
03	47	

T	P	Bemerkungen.
6 h 07 m	47	Subcutane Injection von 0,01 grm. Gallanol in 1 ccm. 2,0-proc. Sodalösung.
10	—	
13	44	
17	44	
30	42	
45	41	
7 h 05 m	37	Contractionen kräftig. Athmung normal. Subcutane Injection von 0,02 grm. Gallanol in obiger Lösung.
8 h 00 m	36	
50	36	
9 h 10 m	35	Contractionen werden schwächer.
15	—	
30	32	
45	29	
10 h — m	26	Contractionen sehr schwach, arhythmisch. Subcutane Injection von 1 mg. Atropin.
10	26	
20	25	
30	23	

Der Versuch wird unterbrochen.

Versuch XI. 40 grm. schwerer Frosch.

T	P	Bemerkungen.
3 h 05 m	54	Subcutane Injection von 0,03 grm. Gallanol in alkalischer Lösung.
10	46	
13	46	
15	—	
18 m	42	
30	35	
35	31	
40	31	
45	30	
52	27	
57	24	Injection von 1 mg. Atropin.
4 h — m	0	
		Plötzlicher Herzstillstand in der Diastole. Herz mechanisch erregbar. Losgebunden bewegt sich der Frosch, aber kraftlos.
34	0	

Versuch XII. 50 grm. schwerer Frosch.

T	P	Bemerkungen.
11 h 56 m	55	Subcutane Injection von 0,04 grm. Gallanol in alkalischer Lösung.
12 h 00 m	55	
02	55	
03	—	
07	50	
08	50	
09	48	
15	45	
17	40	
18	—	
25	35	Contractionen werden schwach. Athmung normal.
28	13	
29	13	
30	13	
33	0	Subcutane Injection vom 1 mg. Atropin.
55	0	
		Kaum merkliche, in grossen Intervallen erfolgende Contractionen. Athmung gruppenweise. Bewegungen des Frosches keineswegs aufgehoben. Injection von 1 mg. Atropin.
		Herzstillstand in der Diastole. Auf mechanische Reize erfolgen schwache Contractionen. Der Frosch wird losgebunden; bewegt sich kraftlos.
		Frosch todt.

Wie vorstehende Versuche zeigen, ruft das Gallanol eine Pulsverlangsamung hervor, bei der das Herz eine Tendenz zum längeren Verweilen in der Diastole aufweist. Die sich im Pulsvolumen aussprechende Pumpkraft des Herzens erfährt dabei, wie aus der Berechnung des Pulsvolumens ersichtlich (0,116 vor und 0,156 nach dem Zusatz von Gallanol zur Blutmischung, Versuch IX), anfangs eine Steigerung und nimmt nur verhältnissmässig langsam ab. 2 mal kam eine Arhythmie des Herzschlages zur Beobachtung (Versuch IX und X).

Im Ganzen ist die Giftwirkung des Gallanols aufs Herz eine geringe. Ein Zusatz von 0,02 grm. Gallanol zu 50 ccm. der normalen Blutmischung, also eine Concentration von 1:2500, tödtet erst im Laufe von 4 bis 5 Stunden das Herz

ab, wobei der Herzstillstand stets in mehr oder weniger ausgesprochener Diastole erfolgt.

Versuche mit Concentrationen von 1:12500 und 1:4000 liessen ebenfalls eine wenn auch sehr langsam eintretende Pulsverlangsamung erkennen.

Um zu ermitteln, ob die erwähnte Pulsverlangsamung, resp. der Herzstillstand durch Vagusreizung bedingt sei, wurde gefensterten vergifteten Fröschen Atropin subcutan injicirt. Da letzteres jedoch wirkungslos blieb, wohl aber mechanische Reize das Herz nach bereits eingetretenem Stillstande zum vorübergehenden Schlagen veranlassten, so muss diese Beeinflussung des Herzens zurückgeführt werden auf eine Lähmung der Herzmuskulatur und der davon schwer trennbaren excitomotorischen Ganglien des Herzens.

Aus dem eben Erörterten geht zur Genüge hervor, dass das Gallanol eine spezifische Wirkung aufs Herz hat, also ein Herzgift ist. Berücksichtigen wir dabei, dass bei der bei Fröschen letalen Dosis (0,03 bis 0,06 grm.) eine Concentration im Organismus erreicht ist, die eine schnell abtödtende Wirkung aufs Herz ausübt, und der Tod der Frösche erst längere Zeit nach dem Herzstillstande erfolgt, so können wir wohl daraus den Schluss ziehen, dass bei der Gallanolvergiftung das Herz das zuerst absterbende Organ ist.

Allgemeinwirkung auf Warmblüter.

Als Versuchsthiere dienten mir Katzen. Die Application des Giftes erfolgte in allen Fällen intravenös und zwar gelöst in einer mit 5 Proc. Natron carbonicum versetzten physiologischen Kochsalzlösung. Wegen der nur geringen Löslichkeit des Gallanols selbst in genannter Lösung war ich genöthigt grössere Flüssigkeitsmengen zu injiciren. Die

schon früher von mir erwähnten Controlversuche bewiesen die Unschädlichkeit letzterer in den von mir angewandten Quantitäten.

Versuch XIII. 21./I 95.

Einem 3200 grm. schweren Kater wird um 11 h. 15 m. in die linke vena jugularis 0,6 grm. Gallanol in alkalischer Lösung injicirt, also pro Kilo 0,19 grm. Gallanol. Während der Injection sind keinerlei Störungen zu bemerken.

22./I. Keine Vergiftungssymptome. Kein Harn.

23./I. Kater normal. Harn (30 ccm.) alkalisch, von braunrother Farbe. Die spectroskopische Untersuchung des Harnes fällt negativ aus. Gallenfarbstoffe oder Eiweiss sind in demselben nicht nachweisbar.

5 h. Intravenöse Injection von 0,66 grm. Gallanol in 36 ccm. der genannten Lösung, also pro Kilo 0,2 grm. Gallanol.

24./I. Kater in der Nacht verendet. Der in der Nacht gelassene Harn ist von tiefbrauner Farbe, sonst normal.

Section: Pleurahöhlen leer. Beide Lungen zeigen in den hinteren, unteren Lungenpartien pneumonische Infiltrationen. Im Herzbeutel ein geringer seröser Erguss. Herz normal.

Die Magenschleimhaut im Fundus geröthet, in der Nähe des Pylorus grau verfärbt. Die Scheimhaut des Dünndarms sehr blass. Im Dickdarm einige linsenförmige Blutaustritte auf der Höhe der Falten.

Die Leber sehr blutreich, desgleichen die Nieren. In der Harnblase eine geringe Menge eines hellgelben, normal aussehenden Harnes.

Versuch XIV. 25./I.

Eine graue Katze vom 3000 grm. Körpergewicht erhält um 12 h. intravenös 0,45 grm. Gallanol, also pro Kilo 0,15 grm. Gallanol.

Im Laufe des Tages etwas matt, sonst keine Symptome.

26./I. Weist nichts Abnormes auf. Der frisch gelassene Harn ist von normaler Farbe, wird aber beim Stehen an der Luft braunroth.

Versuch XV. 30./I 95.

Einem schwarzen Kater vom 4200 grm. Körpergewicht wird um 12 h. 0,6 grm. Gallanol intravenös injicirt, also pro Kilo 0,14 grm. Gallanol.

- 5 h. Schläfrig, sonst anscheinend normal. Puls gut.
 31./I. Normales Verhalten.
 1./II. Status idem.
 2./II. Intravenöse Injection von 0,87 grm. Gallanol in 46 ccm. der Lösung, also pro Kilo 0,20 grm. Gallanol.
 3./II. Sehr matt. Hat nichts gefressen. Harn von braunrother Farbe, sonst normal.
 4./II. Status idem.
 5./II. Hat sich etwas erholt. Puls 100.
 6./II 12 h. Intravenöse Injection von Gallanol in derselben Dosis wie oben.
 9 h. Abends. Kater ausserordentlich schwach. Athmung normal. Leichter Durchfall. Puls sehr schwach, 84.
 7./II. Der Kater ist in der Nacht verendet.

Section: Auf den Lungen einige subpleurale Ecchy-mosen. Im Herzbeutel kein Erguss. Unter dem Endocard zahlreiche Blutaustritte.

In der Magenschleimhaut auf der Höhe einer Falte eine flächenförmige Blutung. Die ganze Magenschleimhaut grau verfärbt. Dünndarm normal. Im Dickdarm einige linsenförmige Blutaustritte.

Die Leber sehr blutreich. Die Galle dunkel und fadenziehend. Nieren und Harnblasenschleimhaut normal.

Versuch XVI. 3./IV 95.

Ein schwarzer Kater von 3400 grm. Körpergewicht erhält um 5 h. intravenös 1,0 grm. Gallanol in 50 ccm. der erwähnten Lösung, also pro Kilo 0,26 grm. Gallanol.

4./IV. Liegt erschöpft in einer Ecke des Käfigs, ist vor Schwäche nicht im Stande sich auf den Füßen zu halten, zittert am ganzen Körper. Bewusstsein nicht gestört. Kein Erbrechen oder Durchfall. Athmung normal. Puls ungemein schwach, nicht zählbar. Harn braunroth.

5./IV. Hat sich nur wenig erholt.

5 h. Intravenöse Injection von 1,0 grm. Gallanol wie oben.

6./IV. Wird am Morgen todt gefunden.

Section: In der Pleura- und Pericardialhöhle kein abnormer Inhalt. Lungen normal. Im linken Ventrikel des Herzens zahlreiche subendocardiale Blutaustritte.

Die Magenschleimhaut der Pars pylorica grau verfärbt. Dickdarmschleimhaut sehr blass. Im Dickdarm einige Ecchy-mosen. Leber und Nieren blutreich. Die Schleimhaut der Harnblase unverändert.

Bei meinen Versuchen an Warmblütern hatte ich insofern mit Schwierigkeiten zu kämpfen, als das Gallanol, selbst in stark alkalischen Lösungen nur schwer löslich, sich in kleinen Dosen als unwirksam erwies, andererseits in grossen Dosen aus dem eben angegebenen Grunde nicht injicirt werden konnte, ohne den Organismus des Thieres mit grossen Mengen einer 5-proc. Lösung von Natron carbonicum zu überschwemmen. Da Injectionen von über 50 ccm. genannter Lösung nicht rathsam erschienen, musste ich die zu injicirende Dosis auf mehrere Einzelgaben vertheilen, wodurch eine Bestimmung der letalen Dosis natürlich unmöglich wurde. Sie liegt jedenfalls sehr hoch, da eine intravenöse Injection von 0,15 grm. pro Kilo Gallanol von einer Katze (Versuch XIV) noch ohne nennenswerthe Störungen vertragen wurde. Wiederholte Injectionen von 0,2 grm. pro Kilo (Versuch XIII) führten bei Katzen den letalen Ausgang herbei.

Was die Symptomatologie der Vergiftung anlangt, so trat auch bei Warmblütern eine schwere Schädigung der Herzaction und eine immer mehr zunehmende Schwäche deutlich zu Tage. Erbrechen fehlte in allen Fällen, ebenso Symptome von Seiten des Centralnervensystems. Bei einem Versuche wurde ein vorübergehender Durchfall beobachtet (Versuch XV).

Frisch gelassener oder der Harnblase direkt entnommener Harn war stets von normaler Farbe, verfärbte sich aber beim Stehen an der Luft braunroth. Es ist dieses Verhalten, wie wir später sehen werden, auf die Anwesenheit von Gallanol im Harne zurückzuführen, das beim Stehen in alkalischen Lösungen eine braune bis braunrothe Färbung annimmt.

Methaemoglobinurie habe ich bei keinem Versuche beobachten können, ebenso wenig konnten jemals Gallenfarbstoffe im Harne nachgewiesen werden.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Organe der mit Gallanol vergifteten Thiere waren nicht sehr hochgradig. Bei allen Sectionen fanden sich einige linsenförmige Blutaustritte in der Schleimhaut des Dickdarms, 2 mal zahlreiche subendocardiale Blutaustritte im linken Ventrikel, 1 mal pneumonische Herde in den Lungen und ein seröser Erguss im Herzbeutel. Konstant war ferner eine eigenthümliche mehr oder weniger ausgesprochene graue Verfärbung der Magenschleimhaut der Pars pylorica und ein hoher Blutreichtum der Leber. Das war Alles, was sich bei den Sectionen konstatiren liess.

Mikroskopische Untersuchungen.

Mikroskopisch untersucht wurden das Herz, die Leber und die Nieren von einer Katze (Versuch XV).

Herz. Dasselbe zeigt bei der mikroskopischen Betrachtung, abgesehen von vereinzelt, nicht umfangreichen Blutaustritten, eine hochgradige Ueberfüllung der Muskelspalten und Capillaren mit Blut, welche stellenweise ein stärkeres Auseinanderweichen der Muskelsubstanz bedingt. Die Querstreifung der Muskelsubstanz ist jedoch überall deutlich erkennbar.

Die Blutkörperchen sind in allen Präparaten mit grösster Deutlichkeit von einander abzugrenzen.

Leber. Die wesentliche Veränderung der Leber besteht in einer hochgradigen Hyperaemie. Die Füllung der Gefässe erstreckt sich vor Allem auf die die portalen mit den centralen Gefässen verbindenden Capillaren und die centralen, in geringerem Grade auch auf die portalen Venen. Die Capillaren sind namentlich in der Nähe der Vena centralis so kolossal erweitert, dass im mikroskopischen Bilde das Parenchym der

Leber mehr oder weniger in den Hintergrund tritt. Das Blut weist in dickeren Schichten eine gelbbraune bis orange Farbe auf und sind die Blutkörperchen nur zum Theil erkennbar.

Das Parenchym der Leber lässt keine pathologischen Veränderungen erkennen.

Niere. Dieselbe zeigt eine hochgradige Füllung sämtlicher Gefässe mit Blut und die bei Katzen häufig normale Verfettung der Epithelien, sonst nichts Pathologisches.

Ausscheidung aus dem Organismus.

Um festzustellen, ob das Gallanol unverändert in den Harn übergeht, wurde der frisch gelassene, alkalisch reagierende Harn einer Katze (90 ccm.) mit dem halben Volumen Amylalkohol 20 Minuten geschüttelt, der Amylalkohol von ersterem in der Bürette getrennt und mit dem Harn nochmals in derselben Weise verfahren. Nach Vereinigung beider Portionen des zur Ausschüttelung benutzten Amylalkohols wurde derselbe auf dem Wasserbade verjagt. Den Rückstand bildeten weissgelbliche, zu Büscheln angeordnete Krystallnadeln, welche in Alkohol gelöst alle dem Gallanol zukommende Reactionen rein und deutlich gaben.

Die Untersuchung der Galle zeigte, dass auch durch sie die Ausscheidung des Gallanols aus dem Organismus erfolgt. Die Methode des Nachweises war hier dieselbe wie beim Harne, nur blieben als Rückstand nach dem Verjagen des Amylalkohols keine Krystallnadeln, sondern eine grünlich verfärbte, amorphe Masse zurück. Dass eine Krystallisation des Gallanols nicht erfolgen konnte, ist wohl auf eine Beimengung von Gallenbestandtheilen, die eine Krystallisation verhindern, zurückzuführen. Eine Trennung von diesen erwies sich als nicht möglich. Ich überzeugte mich übrigens durch

Controlversuche, die ich mit normaler Galle angestellt habe, dass die Anwesenheit von Gallenbestandtheilen auf das Gelingen der Reactionen des Gallanols keinen wesentlichen Einfluss ausübt.

Die Gegenwart von Gallussäure im Harn oder in der Galle konnte mit Bestimmtheit nicht nachgewiesen werden.

Es geht somit aus diesen Untersuchungen hervor, dass das Gallanol nach intravenöser Injection zum grössten Theil unverändert durch den Harn und die Galle zur Ausscheidung gelangt.

Der Nachweis des Gallanols in den Organen gelang nur in einem Falle, indem sich aus der zu einem Brei zerriebenen Leber einer nicht ausgespülten Katze mit absolutem Alkohol eben noch nachweisbare Spuren von Gallanol extrahiren liessen.

Die von mir ebenfalls beabsichtigten Untersuchungen über die Resorbirbarkeit des Gallanols durch die Haut konnten leider aus von mir unabhängigen Gründen nicht ausgeführt werden. Es ist natürlich diese Frage bei der therapeutischen Anwendung des Mittels von grösster Bedeutung und wären daher diesbezügliche Untersuchungen dringend erwünscht. A priori ist mit Berücksichtigung des Umstandes, dass das Gallanol sich selbst in Alkalien nur sehr schwer löst, wohl anzunehmen, dass eine Resorption desselben durch die Haut nicht oder unter Vermittelung der alkalischen Hautsecrete in nur sehr beschränktem Umfange erfolgt. Wenn auch im Laufe der Untersuchungen das Gallanol sich in Folge seiner Wirkung aufs Herz als eine in keiner Weise indifferente Substanz erwiesen hat, so glaube ich aus dem eben ange-

fürten Grunde doch, dass eine Gefahr mit der Application des Mittels auf die Haut nicht verknüpft ist und dass daher das Gallanol, falls es sich in der Therapie bewähren sollte, als Ersatzmittel des leicht resorbirbaren Pyrogallols empfohlen werden kann.

Berichte über Vergiftungen nach therapeutischer Anwendung desselben liegen meines Wissens bisher nicht vor.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite.
Tannin.	
I. Literatur und Historisches	5
II. Chemisches	15
III. Pharmakologisches	22
Wirkung auf Blutlösungen	22
Allgemeinwirkung auf Kaltblüter	23
Allgemeinwirkung auf Warmblüter	24
Mikroskopische Untersuchungen	33
Ausscheidung aus dem Organismus	42
IV. Schlussbetrachtung	48
Tannigen.	
I. Literatur und Einleitung	51
II. Chemisches	54
III. Pharmakologisches	56
Wirkung auf Blutlösungen	56
Allgemeinwirkung auf Kaltblüter	57
Allgemeinwirkung auf Warmblüter	58
Ausscheidung aus dem Organismus	63
Versuche mit Darreichung per os	66
VI. Schlussbetrachtung	70
Gallanol.	
I. Literatur und Einleitung	73
II. Chemisches	74
III. Pharmakologisches	77
Wirkung auf r. Blutkörperchen und Blutlösungen	77
Allgemeinwirkung auf Kaltblüter	78
Wirkung aufs Herz	80
Allgemeinwirkung auf Warmblüter	86
Mikroskopische Untersuchungen	90
Ausscheidung aus dem Organismus	91

Thesen.

1. Der innerliche Gebrauch von Tannin behufs Wirkung auf entferntere Organe muss als veraltet bezeichnet werden.
2. Das Tannigen ist geeignet das Tannin aus der Therapie der Darmkrankheiten vollständig zu verdrängen.
3. Um den bei Malaria häufig eintretenden Recidiven vorzubeugen, ist der zeitweilige Gebrauch von Chinin im Laufe des ersten Monats nach dem Anfalle unerlässlich.
4. Spontanheilungen bei Pustula maligna sind nicht selten.
5. Durch populär-wissenschaftliche Vorträge, welche an allen Universitäten zu halten wären, ist mehr als bisher für die Verbreitung hygienischer Grundsätze unter dem Publicum, namentlich aber unter den Frauen, Sorge zu tragen.
6. In Anbetracht der Gefahren, die der ärztliche Beruf mit sich bringt, wäre die Errichtung von Kranken- und Sterbekassen für Aerzte dringend erwünscht.
7. Es wäre wünschenswerth den naturwissenschaftlichen Unterricht ins Programm der Gymnasien aufzunehmen.