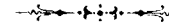


85917^u

Ueber
Ricin, ein giftiges Ferment

aus den Samen von Ricinus comm. L. und einigen
anderen Euphorbiaceen.



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades

eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität
zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

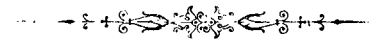
von

Hermann Stillmark,

Estonus.

Ordentliche Opponenten:

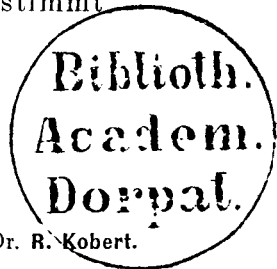
Prof. Dr. B. Körber. — Prof. Dr. M. Runge. — Prof. Dr. R. Kobert.



Dorpat.

Schnakenburg's Buchdruckerei.

1888.



MEINER MUTTER

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Professor Dr. R. Kobert.

Dorpat, den 17. Februar 1888.

No. 62.

Decan: Raehlmann.

IN

LIEBE UND DANKBARKEIT.

9 89 814

Beim Scheiden von hiesiger Hochschule fühle ich mich gedrungen, allen meinen hochverehrten Lehrern für die mir durch sie zu Theil gewordene wissenschaftliche Ausbildung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Insbesondere gilt derselbe Herrn Prof. Dr. K o b e r t, dem ich vorliegendes Thema verdanke und der mich bei Bearbeitung desselben in freundlichster Weise vielfach mit Rath und That unterstützt hat.

A. Einleitung.

Die zur Pflanzenklasse der Euphorbiaceae gehörende Ricinuspflanze war schon in den ältesten Zeiten bekannt. Calliaud¹⁾ fand die Samen derselben in einigen ägyptischen Sarkophagen, welche wenigstens 4000 Jahre alt sein mussten. Ob sie, wie Einige vermuthen²⁾, der in der Bibel³⁾ sogenannte „Kürbis“ des Jonas sei, lässt sich nicht bestimmt behaupten.

Auch die alten Griechen und Römer waren mit dem Ricinus bekannt. Von den griechischen Schriftstellern erwähnen ihn Herodot, Theophrast⁴⁾, Hippokrates, Dioscorides, Strabo (17, 2) Nicander⁵⁾. — Herodot⁶⁾ erzählt, dass „das Oel, welches die im Marsch-

1) Dict. univ. de mat. med. t. VI.
2) Vgl. Dr. Canavane, diss. on ol. palm. Christi. 2 ed. Lond. 1769.
3) Jonas, IV, 6. Vergl. auch Harris, nat. hist. of the bible.
4) Theophrasti historia plantarum I, 10, 1.
5) Nicander, Theriaca, v. 676.
6) II, 94.

		Citirt nach J. Pereira's Hdb. d. Heilmittellehre, bearb. v. Buchheim, 1848. Bd. II, p. 217.
--	--	---

land wohnenden Aegyptier gebrauchen, aus der Frucht des Wunderbaums (*σιλλικύπριον*), welchen sie *Κίκι* nennen, gewonnen werde. Sie säen den Wunderbaum, welcher in Griechenland von selbst wild wächst. Dieser trägt seine übelriechenden Früchte sehr reichlich. Sie werden gesammelt, gestampft, gepresst oder geröstet und dann gekocht. So fließt das Oel aus, welches ebensogut wie Olivenöl in der Lampe brennt, aber vielen Rauch macht.“ — Die Hippokratiker¹⁾ bedienten sich der Wurzel innerlich gegen hysterische Zufälle. — Nach Dioscorides²⁾ wird das Ricinusöl folgendermassen gewonnen: „Man nimmt die reifen Samen (*κρότων*), trocknet sie in der Sonne, bis ihre Schale abfällt; dann wirft man sie, ohne die Schale, in einen Mörser, stösst sie sorgfältig, thut sie in einen mit Wasser gefüllten verzinneten Kessel und kocht sie. So geben sie ihr Oel von sich; es schwimmt auf dem Wasser und wird abgeschöpft. — Die Aegyptier verfahren anders: sie reinigen die Samen gut, mahlen sie dann auf einer Mühle und pressen das Mehl aus. Das Oel wird äusserlich und innerlich gebraucht.“ — Was den Namen „*Κρότων*“ anbetrifft, so sagt Dioscorides an einer andern Stelle (IV, 161), dass derselbe von der Aehnlichkeit mit einem Thiere komme, welches *Κρότων* (Hundszecke) heisst. Auch der lateinische Name „*Ricinus*“ deutet die Aehnlichkeit der Samen dieser Pflanze mit der Hundszecke

1) J. H. Dierbach, d. Arzneimittel des Hippokrates 1824. Hippokrates de nat. mul. 573. de morb. mul. 2, 670. Editio Anutii Foesii Genevae, 1657.

2) Dioscorides, de mat. med. I, 38.

(*Ixodes Ricinus*) an. Doch mag Wittstein¹⁾ mit seiner Behauptung Recht haben, dass der Name des Gewächses wohl zunächst aus dem Griechischen *κίκι*, *κικινος* entstanden und das Insekt *Ricinus* erst nach der Pflanze so benannt sei. Nach Wittstein (l. c.) scheint weiter das Stammwort des griechischen *κίκι* im hebräischen Worte *kikar* (rundlich) zu liegen.

Plinius²⁾ erwähnt *Ricinus* an zwei Stellen. In Buch XV, cap. 7, spricht er von künstlichen Oelen und sagt: „Nächst dem Oel vom Oelbaum und dem von *Chamelaea* ist das vom *Cici* zu erwähnen, einem in Aegypten häufig wachsenden Baum, den Einige *Croton*, Andere *Sili* nennen; erst unlängs hat man dort angefangen, es zu bereiten. Er wächst auch in Spanien schnell zu der Höhe eines Oelbaums heran, hat einen dem Steckenkraute ähnlichen Stengel, Blätter wie der Weinstock und Samen gleich denen kleiner und blasser Trauben. Bei uns nennt man ihn wegen der Aehnlichkeit seines Samens *Läusebaum*. Man kocht den Samen mit Wasser und schöpft das oben schwimmende Oel ab. — In Aegypten dagegen, wo derselbe in reichlicher Menge vorkommt, presst man ihn, nachdem er mit Salz bestreut ist, ohne Anwendung von Feuer und Wasser aus. Zu Speisen eignet es sich nicht, wohl aber zum Brennen.“

Im Buch XXIII, cap. 41, erzählt er ferner: „Das *Ciciöl* trinkt man mit gleichen Theilen warmen Wassers zum Abführen; namentlich aber soll es das Zwerchfell

1) G. C. Wittstein, Vollst. etymol.-chem. Handwörterbuch etc. München 1847.

2) Die Naturgeschichte des *Cajus Plinius Secundus* von G. C. Wittstein, Leipzig 1881.

reinigen. Auch hilft es bei Gliederkrankheiten, allen Arten von Verhärtungen, bei Krankheiten der weiblichen Genitalien, der Ohren, bei Brandwunden, in Verbindung mit der Asche der Stachelschrecke aber bei Entzündung des Anus und bei Krätze. Es verbessert die Farbe der Haut und bewirkt, dass auf Glatzen das Haar wieder wächst. Den Samen, woraus es bereitet wird, rührt kein Thier an. Aus den Trauben macht man hellbrennende Lampendochte. Das Oel selbst aber giebt wegen seiner zu grossen Fettigkeit nur ein dunkles Licht. Die Blätter legt man frisch auf die Mammae und Augenflüsse, mit Essig auf die Rose, mit Wein gekocht und mit Zusatz von Gerstengraupen und Safran auf entzündete Theile. Für sich 3 Tage lang auf das Gesicht gelegt, reinigen sie dasselbe.“

Galen erwähnt das Mittel nur ganz kurz als Abführmittel. — Avicenna (II, 2, 523) kennt es als Abführmittel und Hautmittel (z. B. bei Scabies). — Paulus von Aegina¹⁾ unterscheidet ausdrücklich die abführende Wirkung der Samen von der des Oeles; die Blätter sollen wie die Samen, nur milder wirken.

Alexander von Tralles²⁾ kennt das Mittel nicht nur als Abführmittel, sondern auch als Anthelminthicum bei „breiten Würmern.“

Ricinus communis L., früher auch *Granum regium*, *Cerva* aut *Cataputia major*, *Palma Christi*, *Manus Christi*, *Mirabilis Arbor*, *Mirasole*, *Zecca*, *Mamona*,

1) The seven books of Paulus Aegineta by Fr. Adams. London 1847, Tome III, p. 170.

2) Alexander von Tralles von Th. Puschmann. Wien 1878, Bd. II, p. 594.

Eranda, Gemeiner Wunderbaum¹⁾ genannt, kommt in Griechenland, Nord-Afrika, am Cap, in Ostindien, Nord-Amerika²⁾ sowie im Kaukasus³⁾ als wildwachsender Baum vor, während er bei uns nur krautartig erscheint.

Die Samen haben, verschiedenen Varietäten entsprechend, verschiedene Grösse, Farbe und Zeichnung sowie eine ovale, etwas zusammengedrückte Gestalt. Meist sind sie blassgrau, mit gelblichen oder bräunlichen Streifen gezeichnet. Der Samenkern besteht aus einem öligen Eiweisskörper und einem Embryo, dessen Samenlappen häutig oder blättrig sind.

Man gewinnt das Oel aus den Samen in verschiedener Weise, und zwar scheint die Bereitungsweise von Einfluss auf die Wirkung zu sein. Während in einigen Gegenden das Oel „heiss gepresst“ oder gar mit Alkohol extrahirt wird, zieht man in Frankreich und Italien diesen Methoden die des „kalten Pressens“ vor. Nach Ansicht französischer und anderer Autoren ist dieses die einzige rationelle Art der Darstellung, weil bei Anwendung dieser — im Gegensatze zu den anderen — keine Spur des Ricinusgiftes in das Oel übergehe.

Es dürfte von Interesse sein, eine Methode der Oelbereitung⁴⁾ kennen zu lernen, wie sie gegen-

1) Pauli Hermanni, *Cynosura* etc... cur. J. Boecklero Ed. II. 1745.

2) Dr. G. C. Wittstein, Vollst. etymol.-botan. Handwörterb. Erlangen 1856.

3) Scherer-Virchow-Eisenmann, Jahresber. über d. Fortschr. in d. Heilkund. 1864.

4) Wiggers u. Husemann, Jahresber. über d. Fortschr. d. Pharmacognosie, Pharmacie u. Toxikologie 1866, nach Pharmac. Journ. and Transact. 2 Ser. VIII, 250, 1866.

wärtig in Italien — und zwar vorzugsweise in der Provinz Verona — üblich ist: Nach Enthüllung der Samen durch zwei rotirende Walzen und Reinigung durch ein Windrad werden die schlechten Kerne sorgfältig entfernt. Die gesunden und reinen dagegen werden zerstampft und in Räumen, deren Temperatur etwa 22° ist, in länglichen starken Pressbeuteln von Hanf zwischen eisernen und auf 32° bis 33° erhitzten Platten der Wirkung einer hydraulischen Presse ausgesetzt. Das Oel, das auf diese Weise gewonnen wird, stellt die erste Qualität dar; eine zweite wird dadurch erhalten, dass man die Presskuchen der ersten wieder zerstampft und zwischen eisernen Platten, die auf 38° bis 40° erhitzt sind, noch einmal auspresst. Man gewinnt auf diese Weise im Durchschnitte 40% Ricinusöl. Das so gewonnene veroneser Oel erster Qualität ist geschmacklos und schwächer purgirend als das andre.

Während das Alterthum nur die purgirende Wirkung des Ricinus kannte, wurde in neuerer Zeit von dieser, meist dem Oele zugeschriebenen Wirkung eine zweite und zwar eine toxische unterschieden, welche den ausgepressten oder auch nicht ausgepressten Samen zukommt und, wie wir in dem Capitel über die Casuistik sehen werden, sogar schon Menschenleben gekostet hat. So wird auch die Angabe des Plinius verständlich, dass kein Thier die Ricinussamen anrührt.

Dieses bisher noch nicht genügend erforschte toxische Princip der Ricinussamen genauer kennen zu lernen, ist der Zweck der vorliegenden Arbeit.

B. Chemischer Theil.

I. Historisches über die Bestandtheile des Ricinus.

1. Ueber das resp. die toxischen Principien.

Wenn es auch schon den Aerzten des vorigen Jahrhunderts bekannt war, dass in den Ricinussamen ein giftiger Körper enthalten sei, — wofür schon die im nächsten Capitel wiedergegebene, zum Theil älteren Autoren entnommene Casuistik der Vergiftungen spricht — so gingen doch die Ansichten über die Natur des toxischen Principis sowohl als auch in der Frage, in welchen Theilen des Samens die giftige Substanz enthalten sei, stark auseinander.

Den Sitz des Giftes anlangend, suchte man das toxische Princip bald im Perispermium, bald im Embryo, bald in den Cotyledonen¹⁾. — Während die älteren Forscher, wie Joh. Jacob Plenck²⁾, Conrad Moench³⁾, Johann Albrecht⁴⁾, sich mit grosser

1) Dr. med. Th. und Dr. phil. A. Husemann, Handbuch der Toxikologie. 1862, pag. 445.

2) Plenck, J. J., Toxikol. 1785, p. 159.

3) Moench, Conrad, Syst. Lehre etc. von denen gebräuchlichsten einfachen und zusammengesetzten Arzneymitteln 1795.

4) Albrecht, Joann. Frid. etc., Commentatio, in qua propositur recensensus eorum alim. etc. p. 36, 1806.

Entschiedenheit dafür aussprachen, dass in der Schale und der äusseren dünnen Haut, die den Kern umhüllt, der giftige Stoff sich befinde, versichern Perleb¹⁾, Jussieu²⁾ und Deyeux, dass derselbe ausschliesslich in dem Embryo enthalten sei, während noch Andere, wie Boutron-Charlard und Henry jun.³⁾ den Eiweisskörper für den alleinigen Sitz desselben halten. Soubeiran⁴⁾ fand, dass wenigstens bei den Samen von *Jatropha Curcas* (= semina Ricini majoris) auch die übrigen Theile des Samens noch sehr stark drastisch wirken. Nach den neuesten Untersuchungen Werners⁵⁾, dessen vortreffliche Arbeit ich noch mehrfach zu citiren Gelegenheit haben werde, erscheint es uns als ausgemacht, dass das giftige Princip vorwaltend im Embryo, aber auch im Endosperm, nicht jedoch in der Schale zu suchen sei.

Ueber die Natur des giftigen Princips und seine Identität resp. Nichtidentität mit dem abführenden herrschen, wenn möglich, noch grössere Differenzen in den Ansichten der Autoren. Es sei mir gestattet, diese

1) K. J. Perleb, Aaran 1818. Citirt nach Marx, Lehre von den Giften, Bd. II, p. 96.

2) De Candolle, *essai sur les propr. d. plantes* p. 263. — Citirt nach Pereiras Handbuch der Heilmittellehre, bearbeitet von Buchheim 1848. Bd. II, p. 217.

3) *Journ. de pharmacie t. X*, pag. 466. Citirt nach Pereiras Handbuch der Heilmittellehre, bearbeitet von Buchheim 1848. Bd. II, p. 217.

4) Nach F. L. Strumpf, *Arzneimittellehre*. Berlin 1855. Bd. I, p. 220.

5) Werner, Emil (Warschau). Ueber Ricinin und den wirksamen Bestandtheil der Ricinussamen. *Pharm. Zeitschrift für Russland*, 1870. Nr. 2, S. 33.

Ansichten einer ausführlicheren Besprechung zu unterziehen.

Nach Soubeiran¹⁾ beruht die purgirende Eigenschaft der Samen und des fetten Oels auf der Gegenwart theils einer harzigen Substanz, ähnlich der in den Croton-Samen enthaltenen, theils einer scharfen fetten Säure, deren Menge sich mit dem Alter (durch Ranzigwerden des Oels) vermehrt.

Orfila²⁾ nimmt — übereinstimmend mit Anderen — an, dass die Schärfe des Samens von der Ricinsäure abhängt.

Nach Wayne³⁾ scheint die grössere cathartische Kraft der Ricinusbohnen und der Presskuchen durch die Gegenwart eines sauren Körpers bedingt zu sein, der im neutralen Oele nur wenig löslich sei und aus seiner alkoholischen Lösung durch Bleiacetat abgeschieden werden könne.

O. Popp⁴⁾, der die Circularpolarisation des Ricinusöls bestimmt und constatirt hat, dass dasselbe die Ebene des polarisirten Lichts nach rechts drehe, und zwar im Gegensatz zu allen übrigen Oelen, die sich gegen polarisirtes Licht indifferent verhielten, glaubt nun auf Grund dieser Thatsache und der, dass sich ein constanter Stickstoffgehalt im Oele nachweisen lasse, annehmen zu müssen, dass die purgirenden

1) *Journ. de pharm.* 1829, XV, p. 501. Citirt nach Dr. G. Wittstein, *Vollst. etymol.-chem. Handwörterb. etc.* 1847.

2) M. Orfila, *Lehrb. d. Toxikol.* Nach der 5. Aufl. bearb. von Dr. G. Krupp. Th. II, p. 102 u. 103.

3) Wiggers und Husemann, *Jahresb. über d. Fortschr. der Pharmacogn., Pharmacie und Toxikologie* 1881 und 1882 (nach *Arch. d. Pharmacie* (3) XX, p. 237).

4) *Archiv der Pharmacie*, Bd. 195, p. 233. 1871.

den Eigenschaften des Oels nicht diesem selbst, sondern dem Gehalte an einem stickstoffhaltigen Bestandtheile zuzuschreiben seien. Dieser Bestandtheil sei ein Alkaloid, welches wie fast alle Alkaloide die Eigenschaft habe, das polarisirte Licht abzulenken. — Es würden demnach bei der Oelgewinnung die stickstoffhaltigen Bestandtheile von dem Oele aufgenommen und diesem die medicinischen Wirkungen verliehen (Vergl. Archiv der Pharmacie Bd. 195, pag. 233, 1871).

Buchheim¹⁾ glaubt, dass das indifferente Ricinusöl keine besondere Einwirkung auf den Organismus äussere, sondern dies erst dann thue, wenn es verseift wird, oder, wenn ihm, wie dies bei dem officinellen Crotonöl der Fall ist, die bei der Verseifung entstehenden Producte bereits beigemischt sind. „So würde es sich erklären“ fährt Buchheim fort, „warum jene Oele nicht schon im Munde und Magen, sondern erst im Dünndarme zur Wirksamkeit gelangen.“ — Die bei der Verdauung entstehenden wirksamen Stoffe seien Zerstellungsproducte von unbekanntem Körpern, die schon den indifferenten Oelen beigemischt waren und an denen das Ricinusöl jedenfalls sehr arm, das Crotonöl dagegen sehr reich sei. — Nach Buchheims Ansicht ist mit der Annahme sehr wenig gewonnen, dass es Harze seien, da die verschiedenartigsten Körper unter dem Namen „Harz“ zusammengeworfen zu werden pflegen. Aus der Entstehung jener Stoffe, sowie dem Umstande, dass dieselben den Oelsäuren so hart-

1) Buchheim, Ueber d. pharmacol. Gruppe des Crotonöls. Virchows Arch. Bd. XII. 1857. — Vergl. Krich, Exper. quaed. pharmacol. de oleis Ricini, Crotonis et Euphorbiae Lathyridis. Diss. Dorpat 1857.

näckig anhängen, möchte er schliessen, dass sie saurer Natur, also Harzsäuren seien.

Werner's¹⁾ Versuche, das purgirende und toxische Princip der Ricinussamen zu isoliren, haben nicht zum Ziele geführt. Es waren Versuche, die er mit Wolfring und Dobieszewski theils an Hunden, theils an Menschen anstellte. Die Resultate seiner Arbeiten sind folgende:

1) Das Ricinusöl enthält das purgirende und toxische Princip in viel geringerer Menge als die Samen.

2) Das aktive Princip löst sich in absolutem Alkohol, Aether und Benzin nicht; der Rückstand der so behandelten zerstampften Samen wirkt so stark, wie die nicht extrahirten.

3) Es ist in kaltem Wasser löslich; der kalte Auszug aus vorher mit Alkohol entfetteten Samen wirkt fast ebenso stark wie die entsprechende Samenmenge: bei einer Dosis von 1—2 Drachmen, mit 2 Unzen gefertigt, traten beim Menschen einige schmerzlose, flüssige Stühle, mitunter auch Erbrechen auf, während bei einem erwachsenen Hunde schon $\frac{1}{2}$ Drachme genügte, um eine starke Wirkung hervorzubringen.

4) Es zersetzt sich leicht, besonders in der Wärme.

5) Es lässt sich aus der wässerigen Lösung weder durch Fällen mit 4 Vol. 90° Alkohol noch durch Behandeln mit Bleiessig gewinnen.

6) Selbst durch Abdampfen im Vacuum über Schwefelsäure erhaltenes Extract ist in grossen Mengen (bis 20 Grm.) wirkungslos.

1) Werner, Emil, (Warschau), Ueber Ricinin und d. wirksamen Bestandtheil der Ricinussamen. Pharm. Zeitschr. für Russland 1870. Nr. 2, S. 33,

7) Das wirksame Princip der Ricinussamen ist kein Harz und entsteht auch nicht durch Einfluss von Wasser aus einem supponirten Ricinamygdalin durch Spaltung, da sich der beim Anstossen mit Wasser und besonders bei Kalilaugenzusatz wahrnehmbare Geruch auch nach zuvorigem Ausziehen mit Alkohol entwickelt und bei den Süßmandeln in gleicher Weise auftritt.

8) Es findet sich vorwaltend in den Embryonen, aber auch im Endosperm, nicht dagegen in den Schalen.

Werner erkannte ferner in dem von Tuson (s. u.) angeblich isolirten Alkaloid Ricinin eine nicht stickstoffhaltige Substanz und eine Verbindung von Magnesia mit einer eigenthümlichen Säure, welche verschieden von Wein-, Citronen- und Aepfelsäure ist. Er fand für das sog. Ricinin die Zusammensetzung $C_{11} H_{20} O_{10} Mg_2 + 6H_2O$.

Was nun dieses eben erwähnte Alkaloid Ricinin anbetrifft, so will es R. V. Tuson¹⁾ im Jahre 1864 dargestellt haben. Man erhält es nach ihm durch wiederholtes Auskochen der zerquetschten Samen mit Wasser, Verdampfen des vom fetten Oel getrennten Auszugs zur Extractconsistenz und Behandeln des Extracts mit siedendem Alkohol. Das erkaltete Filtrat wird von der abgeschiedenen harzartigen Materie getrennt und nach dem theilweisen Abdestilliren des Alkohols der Ruhe überlassen, wo sich das Ricinin krystallinisch absetzt. Es bildet nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol unter Zusatz von Thierkohle rechteckige Prismen oder Tafeln von schwach bitterem, dem der bitteren

1) Quat. Journ. of the Chem. Soc. II, 195. Citirt nach d. Cannstatt-Eisenmann'schen Jahresber. 1864. — Vergl. auch H. Will, Jahresber. über d. Fortschr. d. Chemie etc. 1864, p. 457.

Mandeln etwas ähnlichem Geschmack. Es schmilzt zu einer farblosen, beim Erkalten nadelförmig krystallisirenden Flüssigkeit und sublimirt, wie es scheint, unverändert. Es löst sich leicht in Wasser und Alkohol, nur wenig in Aether oder Benzol und färbt sich, in concentrirter Schwefelsäure gelöst, auf Zusatz von etwas zweifach-chromsaurem Kali grünlich. — Jodsäure ist, selbst in der Wärme, ohne Einwirkung auf die Base. Dieses Alkaloid wirke weder giftig noch purgirend.

Tuson¹⁾ weist die von Werner aufgestellte Behauptung, dass sein Ricinin kein Alkaloid sei und viel Asche hinterlasse, mit folgenden Ausführungen zurück: Das Ricinin, das er aus Ricinussamenkuchen (aus Indien und Italien) dargestellt habe, zeigte die Eigenschaft, bei vorsichtigem Erhitzen zu einer farblosen beweglichen Flüssigkeit zu schmelzen, die beim Erkalten zu einem Haufwerke von Nadeln erstarrte. Beim Erhitzen zwischen zwei Uhrgläsern sublimirte es anscheinend ohne Zersetzung. Wurde es auf Platin stark erhitzt, so verbrannte es mit stark leuchtender Flamme ohne Asche; beim Erhitzen mit festem Kalihydrate entwickelte es Ammoniak, enthalte also Stickstoff; nach Péligot's Methode wurde in dem Ricinin aus indischen Presskuchen 20,79%, aus italienischen 20,39% N gefunden.

Mir ist es nicht bekannt, ob Werner diese Polemik mit Tuson weiter fortgesetzt hat. Andererseits lag auch für mich keine Veranlassung vor, zur Beurtheilung dieser streitigen Frage eigene Untersuchungen

1) Chem. News, 22, 229. 1870. Citirt nach Chem. Centralblatt III. Folge. II. Jahrg. 1871, p. 21.

anzustellen, weil, wie Tuson selbst sagt, sein Ricinin nicht das toxische Princip der Ricinussamen repräsentire, während ja meine Untersuchungen gerade letzteres zum Gegenstande haben.

Im Jahre 1860 legte Petit¹⁾ der Pariser École de pharmacie eine Arbeit über Ricinus vor, in der er über ein von ihm gefundenes Alkaloid Ricinin spricht, das er durch Kochen mit Alkohol von 56° C. erhalten haben will. Dieses Alkaloid sei von weisslich-grauer Farbe, leicht löslich in Wasser und Säuren, wenig löslich in Oelen, löslich in Alkohol von 56°, dagegen unlöslich in concentrirtem Alkohol und in Aether. Nach der Ansicht des betr. Referenten des Dictionnaire encyclopédique (s. u.), dem ich diese Angaben entnehme, scheinen somit das Tuson'sche und Petit'sche Ricinin keineswegs identische Körper zu sein.

Boerner²⁾ hat das Tuson'sche Alkaloid ebenfalls nicht gefunden, dagegen erhielt er eine dem Emulsin ähnliche Substanz, als er den Pressrückstand mit Wasser zur Emulsion verrieb und diese mit Aether anhaltend schüttelte. Nach Abhebung der oberen das Fett enthaltenden Schicht wurde durch Zusatz von Alkohol zur unteren Emulsin hergestellt. Dieses entwickelte mit Amygdalin und Wasser nach einigen Tagen Blausäuregeruch.

Bower³⁾ glaubt dagegen, dass in dem Kern neben einem Proteinstoffe noch eine dem Amygdalin ähn-

1) Dictionnaire encyclopéd. des sciences med. Bd. V. Ser. III, p. 40.

2) Americ. Journ. of Pharm. Ser. 4. Vol. 48. p. 481. Citirt nach Wiggers u. Husemann, Jahresber. über d. Fortschr. etc. 1876.

3) Journal de pharm. et de chim. Citirt nach Hager, Handb. Th. II, p. 810. 1880. Das Original konnte ich nicht finden.

liche Substanz in den Ricinussamen vorhanden sei, welche im Contact mit Wasser die Entstehung eines widrig riechenden, giftigen, die Verdauungswege irritirenden Körpers veranlasst.

Auch Ritthausen¹⁾ konnte eine Blausäureentwicklung bei Behandlung des Ricinuspulvers mit Wasser oder Kaliwasser mit Sicherheit constatiren, woraus er, wie Bower, auf einen Gehalt an Amygdalin schloss. Bei den Versuchen der Darstellung des Amygdalins konnte es aber nicht erhalten werden, es verblieb vielmehr eine sirupöse Masse, welche, mit wenig zerriebenen süssen Mandeln vermischt und erwärmt, beträchtliche Mengen Blausäure entwickelte. Auch nach längerer Zeit entstanden darin keine Krystalle; gleichwohl sieht Ritthausen sich veranlasst, nach der Reaction, welche die Mandeln hervorriefen, auf einen beträchtlichen Gehalt an Amygdalin zu schliessen, so lange nicht nachgewiesen werden könne, dass noch andere Körper existiren, die sich unter denselben Umständen in derselben Weise zersetzen.

Es ist interessant, dass verschiedene Autoren, wie es scheint, vollkommen unabhängig von einander, zu demselben Resultate gekommen sind, eine blausäurebildende Substanz im Ricinussamen annehmen zu müssen, wenn auch ihre Interpretation dieser Thatsache wesentlich differirt. Während also Boerner sich für eine dem Emulsin ähnliche Substanz ausspricht, nehmen Bower und Ritthausen einen amygdalinartigen Stoff an, während Tuson nur

1) Dr. H. Ritthausen, Die Eiweisskörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Oelsamen. 1872.

einen Bittermandelgeschmack an seinem Alkaloid nachgewiesen haben will.

Die eben besprochenen Angaben veranlassten mich dazu, einige Versuche in dieser Richtung anzustellen, um so mehr, als ja Bower direct den aus der amygdalinähnlichen Substanz mit Wasser sich bildenden Körper für die giftige, die Verdauungswege irritirende Wirkung verantwortlich macht. Ueber die Resultate dieser Versuche siehe Seite 39.

Für einen fermentativen Process bei der toxischen Wirkung der Ricinussamen spricht sich auch Pécholier¹⁾ aus. Er glaubt, dass das giftige Princip derselben nicht ursprünglich präformirt sei, sondern erst im Organismus sich bilde, woher er das späte Auftreten der Krankheitssymptome ableitet (cf. d. Casuistik). Ferner vermuthet er, dass die Bedingungen zur Entwicklung des Giftes im Dünndarme günstiger seien, als im Magen, vielleicht wegen der fetten Körper, aus denen die Ricinussamen zusammen gesetzt sind.

Im Jahre 1884 will L. Brasse²⁾ in jungen Ricinussamen ein diastatisches Ferment nachgewiesen haben. Ob dieses mit dem giftigen Ferment identisch ist, fragt sich.

In neuester Zeit — 1887 — hat endlich Benecke³⁾ die Frage über die giftige Wirkung des Ricinuskuchens einer Untersuchung unterzogen und

1) G. Pécholier, Étude sur l'empoisonnement par les semences du Ricin 1869.

2) Compt. rend. 99, 878—879. Citirt nach Maly, Jahresb. über die Fortschr. d. Tierchemie 1884.

3) F. Benecke, Ueber d. giftige Wirkung des Ricinuskuchens. Zeitschr. d. allg. österreich. Apothekervereins. Nr. 26, p. 421. 1887.

folgende Resultate erhalten: Verf. stellt die Hypothese auf, dass es Pilze seien, welche indirect die giftige Wirkung dadurch herbeiführen, dass sie im Ricinussamen vorhandene ungiftige Stoffe in giftig wirkende umsetzen. Zu dieser Annahme ist er auf Grund folgender Thatsachen resp. Angaben gelangt:

- 1) Der Ricinuskuchen ist sehr zur Pilzbildung geneigt;
- 2) es wurde kein pilzfreier R.-Kuchen gefunden;
- 3) das giftige Princip ist anscheinend im Kuchen reichlicher als im Oel vorhanden;
- 4) bei den Chinesen soll das Oel in frischem Zustande als Speiseöl genossen werden;
- 5) beim Zutritt der Luft wird das Oel ranzig und darf in keinem Fall mehr innerlich angewandt werden, da es höchst schädliche, selbst giftige Eigenschaften annimmt.

Benecke hat ungefähr 10 verschiedene Muster von Ricinuskuchen mikroskopisch untersucht und stets in ihnen sowohl Bakterien in grosser Menge als auch sprosspilzähnliche Formen gefunden; letztere fand er auch, als er keimfähige Ricinussamen zu Brei zerstampfte, mit kochendem Wasser mehrmals das Oel extrahirte und dann den theilweise entölten Brei etliche Tage in einer Schale offen stehen liess. — Verf. betont in seiner Abhandlung ausdrücklich, dass es sich bei der Annahme der Pilzwirkung nur um „eine Muthmassung (und nicht mehr!)“ handle.

Damit glaube ich die wichtigsten Anschauungen über die Chemie der giftigen Bestandtheile referirt zu haben. Hinsichtlich der übrigen Bestandtheile der Ricinussamen ist Folgendes von chemischem Interesse:

2. Ueber die sonstigen Bestandtheile der Ricinussamen.

Die frischen Ricinussamen haben im Durchschnitte ein Gewicht von 0,4 Grm., von denen 0,32 auf den Kern entfallen. Nach den bes. in der älteren Literatur vielfach citirten Bestimmungen Geiger's¹⁾ enthält

der Kern	46,19%	fettes Oel,
" "	2,40%	Gummi,
" "	0,50%	Käsestoff,
" "	20,00%	Faser mit Stärkemehl;
die Schale	1,91%	geschmackloses Harz u. Extractivstoff,
" "	1,91%	braunes Gummi,
" "	21,00%	Faser.

Nach Hager²⁾ kommen auf 100 Th. Samen 24 Th. Schale und 76 Th. Kern, welch' letzterer 45—50% fettes Oel enthält, eine Angabe, die, wie man sieht, ungefähr mit der Geiger'schen übereinstimmt.

Was das Oel³⁾ selbst nun anbetrifft, so ist zu erwähnen, dass das kaltgepresste ein nahezu farbloses und geruchloses, dickflüssiges Liquidum von mildem, sehr wenig kratzendem Geschmack darstellt; das heissgepresste, das gewöhnlich im Handel vorkommt, ist dagegen schwach gelblich gefärbt und besitzt einen eigenthümlichen Geruch und einen besonderen, mehr

1) Geiger: Trommsd. Neues Jahrbuch II. 2, 178 und Jahrbuch XXI. 1, 91. — Nach Wittstein, Vollst. etymol.-chem. Handwörterbuch etc. Zugl. als synopt. Encyklop. d. ges. Chemie 1847.

2) Dr. H. Hager, Handb. d. pharm. Praxis. Th. II, p. 810, 1880.

3) E. Schmidt, Ausf. Lehrb. d. Pharm. Chem. Bd. II, 1882.

oder minder kratzenden Geschmack. Sein spec. Gewicht beträgt bei 15° C. 0,9615. In der Kälte scheiden sich daraus wenige krystallinische Flocken aus; bei —18° C. findet ein vollständiges Erstarren zu einer weissen butterartigen Masse statt. In dünner Schicht ausgebreitet, trocknet das Ricinusöl langsam zu einer harzartigen Masse ein. In Berührung mit salpetriger Säure oder Untersalpetersäure erstarrt es allmählich zu einer festen Masse. — Das Ricinusöl enthält neben kleinen Mengen von Tristearin und Tripalmitin als Hauptbestandtheil das Triglycerid der von Saalmüller¹⁾ beschriebenen Ricinolsäure, das Ricinolein ($C^3 H^5 (O.C^{18} H^{33} O^2)^3$). Von allen anderen Oelen unterscheidet es sich durch seine Löslichkeit in jeder Menge absoluten Alkohols und in Eisessig. — Die Ricinolsäure $C^{18} H^{34} O^3$ ist ein dickflüssiges, blassgelbliches, geruchloses, in Alkohol und Aether leichtlösliches, sauer reagirendes Oel vom spec. Gewichte 0,94 bei 15°. Unter 0° erstarrt sie zu einer körnig-krystallinischen Masse. Salpetrige Säure führt dieselbe in die isomere, in Nadeln krystallisirende, bei 50° schmelzende Ricinelaidsäure über.

Es ist keinem Zweifel unterworfen, dass diejenige Sorte von Cholesterin, welche man als Phytosterin bezeichnet, allen Samenölen, also auch dem Ricinusöle zukommt und einen für den Aufbau des Embryo bestimmten Körper darstellt, gerade so wie es im Eidotter des Hühnereies zum Aufbau der Gewebe des Hühnchens beiträgt²⁾.

1) Ann. Chem. Pharm. 64, 108.

2) Salkowski in d. Zeitschr. f. analyt. Chem., herausg. v. Dr. C. Remigius Fresenius. Jahrg. XXV, Heft 5, 1887.

Was nun die uns hauptsächlich interessirenden Eiweisskörper anbetrifft, so ist für die Kenntniss derselben die Monographie Ritthausen's¹⁾ von grundlegender Bedeutung.

Das Material zu seinen Untersuchungen stellte sich Ritthausen auf folgende Weise her: Nachdem er die Pressrückstände von Ricinussamen gepulvert und gesiebt hatte, schüttelte er kräftig das so gewonnene feine Pulver mit Aether und goss dann das in demselben suspendirte feine weisse Mehl mit dem Aether ab. Das sich nun absetzende Mehl, das Ritthausen „Krystalloidmehl“²⁾ nennt, wurde mit absolutem Alkohol gewaschen, damit entwässert und schliesslich über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

Die interessanten Resultate seiner Arbeit sind folgende:

Die Proteinkörner und Krystalloide der Ricinussamen enthalten ausser Eiweisskörpern andere N-haltige Verbindungen, leicht löslich in Wasser und salzhaltigem Wasser, wahrscheinlich als Glycoside; jedenfalls sind sie wesentlich ärmer an N als die Eiweisskörper und, wie es scheint, nicht krystallisirbar. Ferner nimmt R. im Krystalloidmehl einen Gehalt an Traubenzucker an.

1) H. Ritthausen, Ueber d. Eiweisskörper der Ricinussamen der Proteinkörner, sowie der Krystalloide dieser Samen in Pflügers Arch. 1879. Bd. XIX, p. 15 u. Ritthausen, Die Eiweisskörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte u. Oelsamen. 1872.

2) Die sog. Aleuron- od. Proteinkörner in den Ricinussamen enthalten die Reservenährstoffe und stehen zu dem Vitellin in naher Beziehung. In die Proteinkörner sind die Krystalloide oder krystallisirtes Eiweiss eingebettet.

Die Krystalloide sind in Wasser von 40—50° C. grösstentheils löslich, während die Proteinkörner und die Hüllmasse fast ganz unlöslich sind.

Aus der wässerigen Lösung wird durch CO₂ ein Theil der gelösten Eiweisskörper gefällt, während ein anderer ungelöst bleibt. 10-procentige NaCl-Lösung löst gleichfalls bedeutende Mengen Eiweisskörper. Ausser NaCl lösen auch KCl, NH₄Cl und CaCl₂ in 10- bis 12-procentiger Lösung grosse Mengen Eiweisssubstanz auf, und die entstehenden Flüssigkeiten verhalten sich gegen H₂O und CO₂ genau wie die NaCl-Lösung. — Saure, mit wenig Salz-, Schwefel-, Essigsäure gemischte Wässer verhalten sich den zuletzt genannten Salzen ähnlich. Wasser mit 1 Grm. KHO pr. Liter löst fast die gesammte Menge der Eiweisskörper des Krystalloidmehls auf. Die mittelst Kaliwasser gelösten und durch Säure gefällten Substanzen haben eine nahezu übereinstimmende Zusammensetzung.

Die Zusammensetzung des in den Proteinkörnern und Krystalloiden vorwaltenden Eiweisskörpers ist derjenigen, welchen R. aus Lupinen dargestellt und Conglutin genannt hat, sehr ähnlich. Die procentische Zusammensetzung ist folgende:

C	= 51,3 %
H	= 6,9 %
N	= 18,4 %
S	= 0,9 %
O	= 22,3 %

Es enthalten jedoch die Proteinkörner und Krystalloide auch C-reichere und N-ärmere Eiweisskörper. — Nachgewiesen wurden ferner in Weingeist leicht lös-

liche und aus dieser Lösung durch absoluten Alkohol fällbare Proteinsubstanzen (Glutenide).

R. folgert nun aus dem Gesagten, dass in den Ricinus-Krystalloiden mindestens zwei Eiweisskörper von verschiedener Zusammensetzung, von denen einer dem Conglutin sehr ähnlich, der andere aber reicher an C und ärmer an N ist, enthalten sind. Ferner nimmt er die Existenz von in H_2O und Chloriden zumeist unlöslichen Eiweisskörpern an. Durch Auflösen in Kaliwasser und Fällen mit Säuren wird die Zusammensetzung aller dieser Eiweisskörper, die sich leicht darin lösen, nicht geändert.

Vier Jahre später — 1882 — ist es Ritthausen¹⁾ gelungen, krystallisirtes Eiweiss aus den Ricinuspressrückständen darzustellen und zwar aus dem durch Abschlämmen mit Aether gewonnenen Krystalloidmehl durch Behandeln mit der Weyl'schen Salzlösung bei gewöhnlicher Temperatur, wodurch Proteinsubstanz gefällt wurde.

Nun versuchte er nach Grübler's²⁾ Verfahren krystallinische Substanz herzustellen. Von der durch H_2O aus der Salzlösung gefällten Proteinsubstanz, circa 10 % des Klebermehls, war ein beträchtlicher Theil in 20-proc. Kochsalzlösung unlöslich; die darin lösliche Substanz jedoch gab nach dem Grübler'schen Verfahren krystallinische Abscheidung, wie es schien, dem regulären System angehörend. Die Ausbeute an krystallisirtem Eiweiss ist natürlich sehr gering, da

1) Journ. f. pract. Chemie Bd. 25, 1882, p. 130 u. Bd. 3, 1881, p. 481.

2) Grübler, Ueber ein kryst. Eiweiss der Kürbissamen im Journ. f. pract. Chemie Bd. 23, 1881, p. 97.

sich, wie gesagt, nur ein kleiner Theil der durch H_2O gefällten Proteinsubstanz in 20 % Kochsalzlösung gelöst hatte. Dieses Eiweiss ist mit dem krystallinischen Hühnereiweiss identisch.

Die procentische Zusammensetzung ist:

Aschefrei
C — 50,88
H — 6,98
N — 18,57
S — 0,77
O — 22,79.

Die in 20-proc. Salzlösung unlösliche Substanz, gelöst in kalihaltigem Wasser, filtrirt und mit wenig H_2SO_4 gefällt, war etwas reicher an C als der krystallinische Körper; Ritthausen hält ihn für ein in Folge der Beimischung C-reicherer Proteinkörper unlösliches krystallinisches Eiweiss. Dieser Körper ist in Glycerin und Wasser von gewöhnlicher Temperatur löslich.

Ein genaueres Eingehen auf diese Arbeit hielt ich vor Allem deswegen für geboten, als, wie es sich in der Folge zeigen wird, der Körper, den ich auf seine physiologische Wirkung hin untersuchte, aller Wahrscheinlichkeit nach ein Eiweisskörper ist.

II. Eigne Anschauungen und Versuche.

1. Anorganische Bestandtheile.

Um doch einigermaßen auch über die unorganischen Bestandtheile der Ricinussamen orientirt zu sein, wurde aus Mangel an Angaben darüber in der Literatur eine diesbezügliche qualitative Analyse der Aschen bestand-

theile unter gütiger Beihilfe des Assistenten des pharmacol. Instituts, Herrn Dr. Zaleski, vorgenommen.

20 Stück gut ausgebildeter enthülster lufttrockner Ricinussamen, welche ein Gewicht von 5,166 Grm. hatten, werden verascht und liefern 0,152 Asche d. h. 2,9%. Ein Same ohne Schale wiegt also im Durchschnitt 0,25 und enthält 0,007 Asche. Die Asche wird mit Wasser aufgenommen. Die so entstehende stark sauer reagirende Flüssigkeit wird zunächst auf

1) Phosphorsäure geprüft, deren Anwesenheit durch Eisenchlorid auf folgende Weise nachgewiesen wird: Nach Abstumpfung der ursprünglichen stark sauren Flüssigkeit mit Ammoniak, bis nur Spuren der sauren Reaction wahrzunehmen sind, und Zusatz von essigsaurem Ammon (wobei durch chemische Umsetzung der vorhandenen Salze, wie der Chloride und Acetate, sich freie Essigsäure bildet) wird Eisenchlorid zugesetzt, wobei phosphorsaures Eisen als gelblicher Niederschlag niederfällt.

2) Kalk. Schon die ursprünglich saure Flüssigkeit giebt mit oxalsaurem Ammon einen deutlichen weissen Niederschlag von oxalsaurem Kalk, welcher bei Abstumpfung der Säure noch reichlicher wird.

3) Schwefelsäure ist nicht vorhanden.

4) Chloride sind reichlich vorhanden.

Nach Zusatz von salpetersaurem Silber zur zu untersuchenden Flüssigkeit entsteht ein reichlicher weisser Niederschlag, der sich in Ammoniak löst und mit Salpetersäure wieder gefällt wird.

5) Eisen ist vorhanden: mit Ferrocyankalium und Essigsäure bildet sich Berliner Blau.

6) Zur Ermittlung der Alkalien wird die ursprüngliche Flüssigkeit nach Ausfällung mit kohlen-saurem Ammon in salmiakhaltiger Flüssigkeit und Ammoniak mit folgendem Auswaschen in einer Platinschale verdunstet, der Rückstand getrocknet und bis zur Entfernung der Ammoniaksalze geglüht. — Der sich bildende Rückstand erweist die Anwesenheit von Alkalien.

Alle Aschenbestandtheile treten quantitativ gegen die Phosphorsäure zurück, mit der allein wir im Nachstehenden gelegentlich es zu thun haben werden.

2. Ueber einen organischen Bestandtheil, das Ricin.

Bei aufmerksamer Durchsicht der vorstehenden Capitel wird man zu der Einsicht gebracht, dass die Darstellung des toxischen Princip's aus den Ricinussamen bei Benutzung lediglich chemischer Untersuchungsmethoden kaum thunlich sein dürfte; denn es sind in den Samen sehr verschiedene Stoffe enthalten, und gerade diejenigen, denen man die giftige Wirkung am ersten zuschreiben möchte, sind nicht krystallisirbar und chemisch auch sonst schlecht charakterisirt.

Ich habe daher den Weg der pharmakologischen Isolirung d. h. eine Combination chemischer Operationen mit fortwährenden Controleversuchen der Wirkung am Thier resp. an Blut¹⁾ angestellt und auf diese Weise schliesslich eine überaus giftige Substanz aus den Samen abgetrennt. — Zur leichteren Orientirung des Lesers scheint es mir jedoch gerathen, bei der Beschreibung meiner Versuche die chemischen und pharmakologischen

1) Warum gerade am Blut, wird weiter unten besprochen werden.

von einander zu trennen. Ich spreche daher hier zunächst nur von den chemischen Manipulationen, durch welche die durch weiter unten folgende Vergiftungsversuche als sehr activ erwiesene Substanz gewonnen wurde, welche ich der Bequemlichkeit halber als Ricin bezeichnen möchte.

I. Darstellung des Ricins.

Das mir zur Verfügung stehende Material bestand aus Ricinuspresskuchen, frischen und mindestens 30 Jahre alten Ricinussamen. Letztere stammten von einer Sendung Samen, die Prof. Buchheim zum Zweck der Versuche mit Krich¹⁾ durch die hiesige Apotheke des Herrn Th. Köhler hatte kommen lassen. Die frischen Samen bezog ich aus der Samenhandlung von E. Benary in Erfurt. Die Presskuchen stammten aus einer Moskauer Fabrik. Ueber die Darstellung derselben konnte mir jedoch — aus mir unbekanntem Gründen — keine Auskunft gegeben werden! Sie waren fest gepresst, fast steinhart, durchaus nicht ölig anzufühlen und absolut frei von Schimmel, was, wie wir durch Benecke²⁾ wissen, von Bedeutung ist.

Den eigentlichen Methoden der Darstellung gingen bei mir stets folgende vorbereitende Operationen voraus. Die enthülsten Ricinussamen, resp. die in einem Mörser zerstoßenen Stücke eines Ricinuspresskuchens werden in einer Reibschale fein zerrieben. Nach Zusatz von Wasser, 10 % NaCl-Lösung, Essigsäure etc., je nachdem welche von den gleich zu

1) Krich, Exper. quaed. pharmacol. de oleis Ricini etc. Diss. Dorp. 1857.

2) F. Benecke, l. c.

nennenden Extractionsmethoden gewählt wurde, wird eine Emulsion hergestellt und diese filtrirt. — In das Filtrat geht keine Spur von öligen Bestandtheilen über, wie durch den Augenschein sowie durch geeignete Behandlung mit Aether leicht constatirt werden kann. — Da ich aus redactionellen Gründen es für practisch halte, die Darstellungsmethoden im Exper. Theile (s. d.) genauer wiederzugeben, so verweise ich hiermit in Bezug auf die Details auf diesen. Ich begnüge mich daher, die Methoden an dieser Stelle nur zu nennen und zum Schluss die Ausbeute an Ricin tabellarisch wiederzugeben. Diese immer in der Kälte ausgeführten Darstellungsmethoden sind nun folgende:

I. Extraction mit destillirtem Wasser und Fällung mit

1) Kohlensaurem Natron, wobei von dem entstehenden Phosphatniederschlag stets eine merkbare Menge des Giftes mechanisch mit niedergerissen wird, etwa in der Weise, wie die Fermente des Pancreasauszuges dabei würden mitgefällt werden. Eine mindestens eben so grosse Menge von Ricin bleibt aber in Lösung und geht mit in das Filtrat. Diese Methode der Fällung des Giftes hat daher kein weiteres Interesse und wurde auch nur versuchsweise angewandt.

2) Fällung mit essigsäurem Blei reisst ganz in derselben Weise wie der vorige Niederschlag einen unberechenbaren Theil des Ricins mit nieder. Da das Blei nachher schwer zu entfernen ist, ohne die Wirksamkeit des Ricins zu beeinträchtigen, so wurde diese Methode sofort wieder verworfen.

3) Fällung mit Essigsäure und Ferrocyankalium. Dabei fällt von den vorhandenen Stoffen

Nichts weiter als Eiweisskörper und mit ihnen unser Ricin und zwar quantitativ. — Aus dem Niederschlage, der in frischem Zustande gelb aussieht und sich bei Abschluss von Sauerstoff auch so hält, bei Luftzutritt dagegen sich langsam bläut, lässt sich durch Auflösen desselben in Wasser, welches etwas Natriumcarbonat enthält, und Filtriren die wirksame Substanz unverändert wieder ausziehen. Die Lösung enthält dann nur noch etwas Blutlaugensalz; ferner kann auch dieses noch durch Dialyse entfernt werden, und man hat dann das Ricin ziemlich rein. Diese Methode der Darstellung ist einfach und ziemlich brauchbar. Sie wurde in vielen Fällen angewandt.

II. Vielfach wurde die Extraction mit 10% NaCl-Lösung angewandt und zwar seltener

1) die Kochsalz-Extraction und Fällung des Filtrats mit Essigsäure, weil diese, wie aus der unten angegebenen Tabelle hervorgeht, eine nur geringe Ausbeute an Ricin lieferte, als vielmehr

2) die Extraction mit 10% NaCl-Lösung und Fällung durch Magnesium- und Natriumsulfat. Letztere Methode ist von Sidney Martin¹⁾ mit Benutzung der Untersuchungen von Kühne und Chittenden (Jahresb. Thierchemie 13, 27; 14, 13) und von Vines (Proc. roy. soc. 28, 1878; 30, 1880; Journ. of physiol. 3) angegeben und von ihm für die Trennung der verschiedenen Albuminstoffe in pflanzlichen Extracten empfohlen worden. Sidney Martin nennt die von ihm im getrockneten Saft von

1) Citirt nach Maly, Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie für das Jahr 1885, p. 250.

Carica Papaya ausser Globulin und Albumin gefundenen zwei Albuminstoffe α - und β -Phytalbumose. Erstere ist nach ihm die Trägerin der Fermentwirkung und ist identisch mit Wurtz' Papain. — Nach dieser von Sidney Martin empfohlenen Methode nun verfahren, extrahirte ich zuerst fein zerriebene Ricinussamen bei neutraler Reaction mit 10% NaCl-Lösung und übersättigte das erhaltene Extract mit Magnesiumsulfat. Der starke entstehende Niederschlag wurde sodann nach vorgenommener Abkühlung von den überschüssigen Magnesiumsulfatkristallen mechanisch und von sonstigen Salzresten durch Dialyse gereinigt und enthielt fast alles Ricin und zwar in sehr reiner Form. — Das mit Magnesiumsulfat gesättigte neutrale Filtrat wird ausserdem mit Natriumsulfat gesättigt. Die so entstehende Fällung enthält allerdings noch Ricin, aber nur in so geringer Menge, dass ein mit Blut angestellter Versuch nur undeutlich die typische Ricinwirkung zeigt. — Da schon durch Magnesiumsulfat das Ricin ausgefällt wird, scheint es der β -Phytalbumose Sidney Martins zu entsprechen.

Die folgenden Methoden:

III. Alkalische Extraction nach Ritthausen und Fällung mit Essigsäure;

IV. Saure Extraction und Fällung mit Ferrocyankalium;

V. Die Glycerin-Extraction — fanden nur selten Verwendung, erstere, weil die Filtration des Extractes nur schwer von Statten ging, letztere, weil sie nur zu solchen physiologischen Versuchen benutzt wurden, die die Constatirung einiger chemischer Eigenschaften des Ricins zum Zwecke hatten.

Ausbeute an Ricin.

Auf 1 Grm. lufttrockner Samen kamen im Durchschnitt nach allen Versuchen bei der

- | | |
|--|------|
| 1) Wasserextraction — 20 Mgrm. aschefreigerechn. Ricin d. h. | 2,0% |
| 2) Sauren Extraction — 6 " " " d. h. | 0,6% |
| 3) NaCl-Extraction und Fäll. mit Essigsäure { 9 " " " d. h. | 0,9% |
| 4) NaCl-Extraction und Fäll. mit Magnesium- und Natriumsulfat } 23 " " " d. h. | 2,3% |

Die in den lufttrocknen Samen vorhandene Menge des Giftes beträgt also mindestens 2,3%, wahrscheinlich aber etwas mehr, da die quantitative Abscheidung schwierig ist; ich möchte vermuthen, dass 2,5% Ricin vorhanden sind.

Die zur quantitativen Darstellung des Ricins bei weitem vorzuziehende Methode ist somit die letzte; sie erfordert aber Uebung.

An dieser Stelle will ich bemerken, dass die quantitativen Bestimmungen in folgender Weise vorgenommen wurden: Eine genau abgemessene Menge der Lösung des Giftes, z. B. 1 CC., bei schwachen Lösungen entsprechend mehr, wurde im Platintiegel zur Trockne verdunstet und dann bei 100—105° C. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Sodann wurde der Trockenrückstand bei dunkler Rothglut verascht und das Gewicht des Tiegels mit der Asche von dem Gewicht des Tiegels mit der Trockensubstanz abgezogen. Die Differenz habe ich als Ricin berechnet. Es liegt auf der Hand, dass ich dabei vielleicht zu grosse Werthe bekommen habe, indem ja indifferente Eiweisskörper neben dem Ricin zugleich vorhanden sein können; jedenfalls aber können meine Werthangaben nicht zu

klein ausgefallen sein, und darauf kommt es mir gerade an. — Ich bitte daher den Leser, alle nachstehenden quantitativen Angaben über das Ricin so verstehen zu wollen, dass die in Wahrheit vorhandenen Ricinmengen wohl etwas kleiner, auf keinen Fall aber grösser gewesen sein können.

II. Reactionen der wässerigen Lösung des Ricins.

Das Filtrat der Samenemulsion reagirt in Folge der Anwesenheit saurer Phosphate schwach sauer, die wässerige Lösung des reinen Ricins dagegen neutral. Der Geschmack der letzteren ist in keiner Weise scharf.

1) Beim Kochen der wässerigen Lösung entsteht eine Trübung.

2) Beim Kochen und nachfolgendem Zusatz von HNO₃ entsteht ein Niederschlag, der sich, wenn nicht gekocht wurde, beim Ueberschuss der Säure wieder löst.

3) Mit Essigsäure entsteht schon in der Kälte eine starke Fällung, die sich beim Ueberschuss der Säure ganz wieder löst.

4) Mit Essigsäure und Ferrocyankalium versetzt, entsteht ein voluminöser Niederschlag.

5) Mit Millon's Reagens gekocht, entsteht ein dunkel-violetter Niederschlag.

6) Bei Zusatz von Oxalsäure entsteht ein Niederschlag, der sich bei Anwesenheit genügender Säuremengen gleich wieder auflöst.

7) Bei Zusatz von Weinsäure entsteht eine Fällung, die beim Ueberschuss der Säure sich wieder auflöst.

8) Durch Salzsäure wird eine Fällung hervorgerufen, die sich gleich wieder auflöst.

9) Die Ricinlösung giebt deutliche Biuretreaction und zwar schon in der Kälte.

10) Nach Zusatz von Jodquecksilberjodkalium zu der mit Salzsäure versetzten Lösung entsteht ein voluminöser Niederschlag.

11) Nach Zusatz von Phosphorwolframsäure zu der mit Salzsäure versetzten Lösung entsteht gleichfalls ein voluminöser Niederschlag.

12) Die mit Quillajasäure¹⁾ übersättigte Lösung giebt einen voluminösen Niederschlag.

13) Um das Verhalten zu Stärke zu prüfen, verfuhr ich folgendermassen: Ich stellte zunächst 2 Mischungen her und zwar:

I. 5 CC. mit Wasser angerührter Stärke (rohe Stärke) werden mit 2 CC. einer Ricinlösung (= 6 Milligrm. Ricin) versetzt.

II. 5 CC. derselben Stärkemischung ohne Zusatz von Ricin als Controleportion.

Diese beiden Mischungen brachte ich in einen Raum, dessen Temperatur ca 30° C. betrug, und liess sie 24 Stunden lang stehen. Nach Verlauf dieser Zeit war keine Spur von Zucker in I und II nachzuweisen.

Dasselbe Resultat hatte ein analog ausgeführter Versuch mit gekochter Stärke, bei dem Fäulniss nach Möglichkeit vermieden worden war.

Damit ist constatirt, dass das Ricin keine diastatische Wirkung hat. Zugleich ist durch diesen Versuch bewiesen, dass das diastatische Ferment von

1) Vergl. Pachorukow, Ueber das Sapotoxin. Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat. Bd. I, 1888, p. 1.

L. Brasse¹⁾ und mein Ricin nicht identische Körper sind.

14) Verhalten zu Amygdalin:

Eine aus den Sem. Ricini mit Wasser hergestellte Emulsion theilte ich in vier Portionen. Zwei Portionen versetzte ich mit Amygdalin, während ich zu den beiden anderen nichts zusetzte. — Darauf liess ich je eine amygdalinhaltige und eine amygdalinfreie Portion mehrere Tage hindurch in einem Raume, dessen Temperatur ca. 30° C. war, und die anderen zwei in einem Raum, der gewöhnliche Zimmertemperatur hatte, in gut verkorkten Flaschen stehen. — Schon nach 2—3 Tagen war und zwar nur in den mit Amygdalin versetzten Portionen ein deutlicher Blausäuregeruch zu constatiren.

Was beweist uns nun dieser Versuch? Man könnte aus demselben schliessen wollen, dass unser Ricin das Amygdalin zerlegt. Seitdem jedoch Hermann Grisson²⁾ gezeigt hat, dass die Fäulnissbakterien sowohl im Darm wie ausserhalb in Eiweisslösungen Amygdalin energisch zerlegen, können wir aus demselben auch schliessen, dass die in Ricinlösungen bei Zimmertemperatur stets sich entwickelnden Bakterien das Amygdalin zersetzen. Hätten wir statt Ricin Fleischsaft oder eine andre Eiweisssubstanz zugesetzt, so wäre dieselbe Zerlegung eingetreten. — Ob das Ricin an sich Glycoside spaltet, kann daher auf diese Weise nicht entschieden werden, sondern nur mit sterilisirten Lösungen, welche ich für Ricin herzustellen ausser Stande bin.

1) Compt. rend. 99, 878—879. Citirt nach Maly, Jahresbericht etc. 1884.

2) Ueber d. Verhalten der Glycoside im Thierkörper. Regensb. 1887 (Rostocker Inaug. Diss.) p. 13.

15) Zur Prüfung des Verhaltens zu Emulsin wurden süsse Mandeln, die ja bekanntlich kein Amygdalin, wohl aber Emulsin enthalten, fein zerrieben, mit etwas Wasser versetzt und in 2 Portionen getheilt. Zu der einen wird Ricinlösung zugesetzt, während die andre ohne diesen Zusatz bleibt. Beide Portionen stehen mehrere Tage lang in einem 30° C. warmen Behälter und zeigen dann keine Spur von Blausäureentwicklung. Dieser Versuch beweist, dass aus dem Ricin sich durch Emulsin keine Blausäure abspalten lässt, wie man nach den Versuchen von Ritthausen hätte vermuthen können.

16) Das Verhalten des Ricins zu starken Alkalien (ohne Amygdalin) musste ebenfalls geprüft werden, da Ritthausen¹⁾ dabei aus den Eiweisskörpern der Ricinussamen hat Blausäure entstehen sehen. — Bei einem ganz nach der Angabe Ritthausens angestellten Versuche konnte jedoch ebenfalls keine Blausäureentwicklung wahrgenommen werden. — Also auch durch Alkalien wird aus dem Ricin keine Blausäure gebildet. Für das Verständniss des Verhaltens des Ricins im Organismus ist dieses natürlich von grösster Wichtigkeit.

Nach dem Verhalten des Ricins gegen Amygdalin, Emulsin, Alkali ohne Amygdalin, wie es sich in den Verss. 14, 15, 16 gezeigt hat, fühle ich mich bewogen, mich weder der Ansicht Boerners, der im Gegensatz zu Ritthausen und Bower eine dem Emulsin ähnliche Substanz in den Ricinussamen annimmt, anzuschliessen, noch der seiner Gegner. Boerner mag

1) Ritthausen, Die Eiweisskörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte u. Oelsamen. 1872.

vielleicht Recht haben, aber beweisende Versuche für seine Ansicht fehlen noch.

17) Verhalten des Ricins zur Dialyse:

Aus 16 Grm. enthülster alter Sem. Ricini wird eine Emulsion hergestellt und letztere filtrirt. Das Filtrat wird zur Hälfte (25 CC.) auf den Dialysator gebracht und drei Tage lang der Dialyse unterworfen, wobei die ausserhalb befindliche Wassermenge immer 3 L. betrug. In diesem Dialysatwasser liess sich nach dieser Zeit und nachdem dasselbe concentrirt worden, eine nicht unbedeutliche Menge von Phosphorsäure, sowie auch einige Salze, namentlich Kalk, constatiren.

Der Dialysenrückstand wird z. Th. verascht und fast aschefrei gefunden; z. Th. wird er mit Essigsäure und Ferrocyankalium versetzt. Es bildet sich eine grünliche Fällung, die nebst der Flüssigkeit auf das Filter gebracht wird. Nach beendigter Filtration wird der Filterrückstand auf einer Glassehale mit Kohlensäurem Natron verrieben, in dem er sich mit gelber Farbe auflöst. Die Lösung wird einer Katze subcutan injicirt (cf. Versuchsprot. p. 93), die an typischer Ricinusvergiftung stirbt: das Ricin durchdringt also nicht die Dialysenmembran! —

Dagegen lässt es sich durch die Dialyse von anhaftenden Salzen befreien, was für seine Darstellung von allergrösster Wichtigkeit ist.

18) Verhalten des Ricins zu Schwefelkohlenstoff.

In einem erst neulich, im Januar 1888, erschienenen Werke¹⁾ sagt Mentzien, dass das Ricinusgift sich mit Schwefelkohlenstoff leicht extrahiren lasse, woher

1) Ментинъ, Куръ фармакогнози (Materia medica) 1888.

das damit ausgezogene Oel giftiger sei als das ausgepresste. Nach M. gehört das Ricinusgift zu den „scharfen“ Stoffen. Auf ihm beruhe die purgative Wirkung des Oeles und die toxische der Ricinussamen und des Presskuchens. — Um mich von der Richtigkeit dieser Ansicht zu überzeugen, extrahirte ich 10 Grm. Presskuchen bei 30° C. 14 Stunden lang mit Schwefelkohlenstoff und verdunstete sodann das filtrirte Extract bei derselben Temperatur (30° C.). Der Verdunstungsrückstand, der noch Spuren von Oel enthielt, wurde mit physiol. NaCl-Lösung 1 Stunde lang digerirt und dann filtrirt. — Das Filtrat hätte jetzt alles Ricin enthalten müssen: es erwies sich bei einem Blutversuche als absolut wirkungslos. Das Ricin ist somit nicht in Schwefelkohlenstoff löslich und daher auch nicht mit dem Mentien'schen Stoffe identisch.

19) Verhalten zu Glycerin:

5 Grm. Sem. Ricin. werden mit Glycerin verrieben; dann wird die Masse durch Leinwand gepresst und die erhaltene trübe Flüssigkeit mit Aether und Alkohol gemischt: es entsteht eine Fällung, die von der Flüssigkeit abfiltrirt wird. — Der vierte Theil des mit Wasser aufgenommenen Filtrerrückstandes wird einer Katze subcutan injicirt. Das Thier stirbt an intensiver Entzündung des Magens und Darms. — Das Ricin hatte sich somit nach Analogie der unorganisirten Fermente in Glycerin gelöst und war aus dieser Lösung durch Alkohol gefällt, aber nicht unwirksam geworden.

20) Dieses Verhalten zu Alkohol wurde seiner grossen Wichtigkeit wegen für die Darstellung des Ricins noch in einem besonderen Versuche geprüft.

20 Grm. alter Ricinussamen werden mit viel Alkohol verrieben. Die beim Stehen sich bildende obere klare Schicht wird mehrmals abgegossen, der Alkohol wird erneuert. Nach etwa 48-stündigem Stehen wird die Masse filtrirt. Der Filtrerrückstand wird für mehrere Stunden in einen 30° C. warmen Behälter gebracht, um den Alkohol vollends abdunsten zu lassen. Der so getrocknete Filtrerrückstand wird mit Wasser zu einer Emulsion verarbeitet; letztere wird filtrirt. Das weingelbe klare Filtrat erweist sich bei einem Thierversuche als in hohem Grade giftig (cf. pag. 98). Alkohol löst das Ricin nicht und vernichtet es also entweder gar nicht oder nur bei sehr langer Einwirkung.

Ein in analoger Weise mit Aether hergestelltes Präparat zeigt dieselbe giftige Wirkung, woraus wir schliessen können, dass auch durch Aether bei kurzdauernder Einwirkung die Löslichkeit und Activität des Ricins in keiner Weise beeinträchtigt wird.

21) Verhalten gegen trockne Hitze:

20 Stück lufttrockner alter Ricinussamen werden bis zur Gewichtskonstanz bei einer von 30° bis 110° C. sehr langsam ansteigenden Temperatur getrocknet. Vor dem Trocknen wogen sie 6,4 Grm. nach demselben 5,1. Das Trocknen bei 110° C. dauerte 12 Stunden. Nachdem sie mit Wasser emulsionirt worden, was nur schwer gelingt, wird die Emulsion filtrirt. Bei der Neutralisation des schwach sauren Filtrats mit etwas Na-Lauge entsteht ein Niederschlag, der von der Flüssigkeit durch abermalige Filtration getrennt wird. Das Filtrat wird zu einem Thierversuche benutzt (cf. pag. 88), dessen Resultat uns den Beweis liefert, dass durch trockne

Hitze von 110° C. das Ricin seine Giftigkeit nicht einbüsst. Wir wissen durch Salkowski, dass dieser Satz auch für das tryptische Ferment des Pancreas gilt.

22) Verhalten gegen Kochen:

a) Bei alkalischer Extraction des Presskuchens wurde auf eine im Exper. Theil pag. 106 genauere angegebene Weise ein Präparat hergestellt, das sowohl bei subcutaner als auch intravenöser Application letal wirkte unter den Erscheinungen hochgradiger Ricinvergiftung. Dieses Präparat nun wurde andererseits z. Th. 2 Minuten lang gekocht und dann in einer Dosis, die 3. resp. 5 Mal so gross war, als die bei den eben erwähnten Versuchen gegebene, subcutan einer Katze injicirt und erwies sich als durchaus ungiftig!

b) Ein analoger Versuch mit dem aus Samen dargestellten Ricin ergab dasselbe Resultat. Damit ist constatirt, dass Kochen das Ricin unwirksam macht.

Durch einen weiteren Versuch mit Erwärmen des Ricins in wässriger Lösung auf 85—87° C. liess sich eine Abnahme der Activität nachweisen.

Es können uns diese Resultate nicht wundern, denn alle unorganisirten Fermente werden durch feuchte Hitze vernichtet, auch wenn sie trockne vertragen.

23) Verhalten gegen Wasserstoffsperoxyd:

Da eine aus einer Ricinlösung und dem doppelten Volumen concentrirter Wasserstoffsperoxydlösung bestehende Mischung nach mehrstündigem Stehen die typische Blutwirkung zeigt (vergl. Physiol. Th.), so ergibt sich daraus, dass Wasserstoffsperoxyd das Ricin nicht unwirksam macht. Dass das H₂O₂

nicht etwa schon vor dem Zusatz zum Ricin zersetzt war, wurde durch einen besonderen Versuch festgestellt; ferner entwickelte es beim Stehen mit dem Ricin langsam, aber fortwährend Sauerstoffblasen. Ich habe diesen Versuch mit H₂O₂ nur deshalb angestellt, weil sich in der Literatur die Behauptung findet, das H₂O₂ vernichte alle Fermente oder wenigstens die unorganisirten. Für Ricin trifft diese Angabe also nicht zu.

24) Das Verhalten des Ricins zum Blut kann man zwar auch sehr gut als chemische Reaction zum Nachweise desselben verwenden; ich ziehe es jedoch vor, über diese Reaction erst im physiologischen Theil zu sprechen.

Résumé.

Wenn ich zuletzt noch vorausgreife und anführe, dass sowohl bei Wasserextraction, als auch bei alkalischer, neutraler und saurer Extraction das Ricin in wirksamer Form mit in Lösung ging, so ergeben sich — meiner Meinung nach — folgende Schlussfolgerungen über die chemische Natur desselben:

1) Da durch die oben angegebenen Reagentien, wie Essigsäure und Ferrocyankalium, Kochen ohne weiteren Zusatz, Kochen mit Salpetersäure, Jodquecksilberjodkalium sich in den betreffenden Präparaten ein Niederschlag und ferner durch die Biuretreaction sich charakteristische Farbenreactionen hervorrufen liessen und da andererseits bei Thierversuchen die durch Essigsäure und Ferrocyankalium gefällte Substanz sich als

giftig erwies, so ist dieselbe aller Wahrscheinlichkeit nach ein Eiweisskörper und zwar vielleicht eine sog. Phytalbumose (vergl. p. 35).

2) Gegen die Annahme eines Alkaloids spricht die Thatsache, dass die Substanz durch Kochen unwirksam wird, während trockene Hitze von 100° C. das Gift nicht zerstört.

3) Gegen die Glycosidnatur spricht der Umstand, dass sich durch Kochen des Ricins mit Säuren kein Zucker abspalten lässt, und dass sich die Substanz durch Bleiessig selbst in ammoniakalischer Lösung nicht ausfällen lässt.

4) Ferner handelt es sich auch nicht um Blausäurebildung, denn sowohl die Blausäure als ihre nach einigen Autoren in den Ricinussamen vorkommende Muttersubstanz, das Amygdalin, sind in Alkohol löslich.

5) Ebenso kann es sich auch nicht um eine organische Säure handeln, denn diese würde vermuthlich nicht in gleicher Weise bei der Extraction mit Säuren und Alkalien in Lösung gegangen sein und würde ferner wohl durch Bleiessig sich haben ausfällen lassen. — Indessen wurde diese Annahme doch erst aufgegeben, nachdem auch noch festgestellt worden war, dass die Substanz selbst bei 72-stündigem Verweilen im Dialysator die Dialysenmembran nicht oder doch nur in sehr geringer Menge durchdrungen hatte, obwohl die Verhältnisse der Dialyse so günstig wie nur möglich gewählt waren, d. h. es befanden sich aussen 3 Liter destillirten Wassers, während innen 5 CC. der Flüssigkeit vorhanden waren. Da der Dialysenrückstand noch am Ende des Versuches seine volle Giftigkeit besass, konnte es kaum eine in Wasser lösliche organische Säure sein,

denn diese würde vermuthlich die Membran durchdrungen haben. Wissen wir doch durch Dragendorff und Podwyssotzki, dass selbst die Ergotinsäure oder Selerotinsäure, welche zu den complicirtesten organischen Säuren gehört, dialysationsfähig ist. — Eine andere organische Säure freilich, die Quillajasäure¹⁾, dialysirt nicht oder wenigstens nur in Spuren. An einen solchen Körper konnte man allerdings noch denken. Doch wurde diese Annahme schon durch das bereits erwähnte Verhalten des Ricins gegen Eiweissreagentien ausgeschlossen, das dasselbe als Eiweisskörper characterisirt

6) Es giebt in vielen Pflanzen unorganisirte Fermentsubstanzen, welche zu den Albuminen oder Albumosen gerechnet werden müssen. Dieselben sind manchmal in den Samen besonders reichlich vorhanden. Es lag daher nahe, auch hier an eine derartige Substanz zu denken.

Es ist bekannt, dass in rein chemischer Beziehung bis jetzt die Kenntniss der sog. „ungeformten Fermente“, wie des Papains, Emulsins, Invertins etc., eine noch sehr lückenhafte ist, doch sind — besonders durch neuere Untersuchungen — wenigstens einige allgemeine Eigenschaften derselben festgestellt worden. Zu diesen gehört:

1) Ihre Zugehörigkeit zu der grossen Gruppe der Eiweisskörper und zwar der in Wasser löslichen.

2) Wird als Characteristicum vieler dieser Substanzen ihre Fähigkeit, selbst durch lange dauerndes Trocknen bei Temperaturen von 100°—115° C. ihre Wirksamkeit nicht zu verlieren, angegeben, falls die Temperatur zu Anfang nur langsam gesteigert wurde.

1) R. Kobert, über Quillajasäure. Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. XXIII. Bd. 1887.

3) Kochen in wässriger Lösung vernichtet sie dagegen sofort.

4) Die Fermente haben alle eine grosse Neigung, beim Herausfallen indifferenten Niederschläge mitgerissen zu werden¹⁾.

5) Alkohol vernichtet die ungeformten Fermente nicht, falls die Einwirkung eine nur kurzdauernde ist.

6) Die meisten lösen sich auch in Glycerin und werden aus dieser Lösung durch Alkohol gefällt²⁾.

7) Die meisten Fermente, z. B. das Pepsin, diffundiren nicht durch Membranen³⁾.

8) Sie besitzen auffallende physiologische Wirkungen, einige besonders auf die Fibringerinnung des Blutes.

Vergleichen wir diese Characteristica der ungeformten Fermente mit den Eigenschaften, die uns der untersuchte Körper gezeigt hat, so drängt sich uns allerdings die Vermuthung, ja sogar die Ueberzeugung auf, dass wir es hier mit einem echten Fermente oder wenigstens mit einer den Fermenten sehr ähnlichen Substanz zu thun haben.

Andrerseits dürfen wir uns nicht verhehlen, dass es sich um einen in den Augen eines Chemikers zwingenden Beweis nicht handeln kann, denn die vielfachen Bemühungen, die ungeformten Fermente zu isoliren, haben bei der bisher so mangelhaften Kenntniss

1) Brücke, Sitzungsber. d. Wiener Acad. Bd. 43. S. 601. 1861.
A. v. Heltzl, Beitr. z. Lehre v. Verdauungsfermente des Magensaftes. Dorpat 1864. Citirt nach Bunge, Lehrb. der phys. und pathol. Chemie 1887.

2) v. Wittich, Pflügers Arch. }
Bd. 2. S. 193. 1869. u. Bd. 3. S. 339. 1870. } Citirt nach Bunge, Lehrb.
3) Krasilnikow, Medicin. } der physiol. und pathol.
Westn. 1864. u. A. } Chemie. 1887.

derselben doch nur Resultate ergeben, deren Richtigkeit noch keineswegs über jeden Zweifel erhaben ist. „Es gelingt“, sagt Bunge¹⁾, „in der That, aus fermenthaltigen Lösungen Niederschläge zu gewinnen, denen die fermentirende Eigenschaft noch anhaftet. Doch haben wir keine Garantie dafür, dass diese stets amorphen Niederschläge chemische Individuen seien. So oft man sie einer Elementaranalyse unterworfen hat, ergab sich eine Zusammensetzung, welche der der Eiweissstoffe und Peptone sehr ähnlich ist. — Wir können gar nicht wissen, ob das Ferment nicht vielleicht bloss einen kleinen Bruchtheil des analysirten Stoffgemenges ausmacht, so klein, dass er das Resultat der Analyse kaum beeinflusst.“

Fassen wir das Gesagte zusammen, so können wir die Resultate der vorstehenden chemischen Untersuchungen in etwa folgender Weise präcisiren:

Das Ricin ist ein Eiweisskörper, eine sog. Phytalbumose, und gehört zu der Gruppe der „ungeformten Fermente.“

1) G. Bunge, Lehrb. der phys. u. pathol. Chemie. Leipzig 1887, p. 167.

C. Pharmakologischer Theil.

A. A. Physiologisches.

A. Wirkung des Ricins auf das Blut.

Die bei weitem interessanteste Wirkung des Ricins ist die auf das Blut. — Bevor ich dieselbe einer genaueren Besprechung unterziehe, halte ich es für zweckentsprechend, die Darstellung der von mir zu den betr. Versuchen benutzten Präparate in Kürze anzugeben. (Genauerer über die Darstellungsmethoden findet sich im Exper. und Chem. Theil).

1) Saure Extraction:

Aus einer nicht zu kleinen Menge enthülster Sem. Ricini wird mit Wasser, das durch Zusatz von einigen Tropfen Eisessig sauer gemacht worden ist, eine Emulsion hergestellt; letztere wird filtrirt. — Der durch Zusatz von etwas Essigsäure und Ferrocyankalium entstehende Niederschlag wird durch nochmalige Filtration von der Flüssigkeit getrennt und dann mit Wasser und Kohlensaurem Na aufgenommen. Die so entstehende schwach alkalische Lösung ist die zu den Blutversuchen benutzte.

2) Eine grössere Ausbeute an Ricin giebt uns folgende, daher vorzuziehende Methode mit neutraler Extraction:

Enthülste Sem. Ricini werden mit 10% NaCl-Lösung zerrieben, emulsionirt; die Emulsion wird filtrirt. Das Filtrat wird mit überschüssigem Magnesiumsulfat versetzt, wodurch eine Fällung entsteht. Das überschüssige Magnesiumsulfat krystallisirt in der Kälte aus und kann — wenigstens zum Theil — leicht entfernt werden; z. Theil dagegen wird das Präparat durch Dialyse von ihm befreit. — Der so von den Salzen gereinigte Dialysenrückstand wird mit Wasser und soviel Kohlensaurem Na aufgenommen, bis er sich vollkommen gelöst hat und schwache, aber deutliche alkalische Reaction zeigt.

Versuche:

Präparat aus 10 Grm. Sem. Ricini.

Darstellung: saure Extraction.

Gesamtmenge des Ricins: 67 Milligrm.

Ann.: Die Lösung wird der einfacheren Rechnung wegen mit 0,75% NaCl-Lösung so verdünnt, dass 1 CC. derselben 1 Milligrm. Gift enthält.

Versuch 1.

1 CC. der so verdünnten Lösung wird mit 1 CC. Kaninchenblut und 18 CC. physiol. NaCl-Lösung versetzt und nach 10 Minuten filtrirt. — 1 Controleportion wird ebenso gemischt, doch ohne Gift gelassen und ebenfalls nach 10 Min. filtrirt. Bei der Filtration liefert die Controleportion ein Filtrat, welches fast sämtliche rothe Blutkörperchen enthält. Die vergiftete Portion dagegen liefert ein wasserklares Filtrat, und auf dem Filter bleibt ein Klumpen, bestehend aus den durch Fibrin(?) mit einander verklebten rothen Blutkörperchen. Concentration des Ricins in der Lösung = 1:20000.

Versuch 2.

Der Versuch 2 wird in gleicher Weise ausgeführt, wie Versuch 1, nur mit dem einen Unterschiede, dass die Lösung noch 3fach verdünnt wird. — Nach 30 Min. wird filtrirt. Bei der ersten Filtration gehen einige Blutkörperchen durch, bei der zweiten durch dasselbe Filter jedoch nicht mehr. Bei der Controleportion ist auch durch vielmaliges Filtriren keine Aenderung der Blutflüssigkeit zu erzielen. Concentration des Ricins in der Lösung = 1:60000.

Beobachtet man den Vorgang dieser Zusammenballung im Reagensglase, so fällt uns auf, dass schon nach Zusatz von stark verdünnter Ricinlösung nach einigen Minuten sich einzelne kleine Flocken bilden, von denen jede aus mehreren rothen Blutkörperchen besteht. Nach Verlauf von nochmals einigen Minuten tritt auch eine Verklebung dieser Flocken unter einander ein, wonach sich die Coagula langsam zu Boden senken, einen Klumpen bildend, der geronnenem Blute äusserst ähnlich sieht. Der Process der Verklebung (oder Gerinnung?) schreitet offenbar noch längere Zeit hindurch weiter fort, denn wenn das Präparat noch etwa 1—2 Stunden ruhig gestanden hat, hat die am Boden sitzende Masse bereits eine derartige Consistenz erhalten, dass sie bei vorsichtiger Entfernung aus dem Reagensglase dessen Abguss darstellt. Die über den rothen Blutkörperchen beim Stehen sich bildende Schicht besteht aus klarem Serum, welches bei einer etwa vorgenommenen Filtration ebenso klar durch das Filter geht.

Bei Zusatz von sehr geringen Quantitäten Ricin tritt — wenigstens scheint es so bei makroskopischer Beobachtung — keine Verklebung der Blutkörperchen

zu grösseren Klumpen ein, während die Filtration trotzdem gelingt. Dasselbe Resultat liefert die Filtration eines mit stärkerer Lösung versetzten Blutes, wenn dieselbe noch vor der Flockenbildung vorgenommen wird. Ferner scheint auch das Blut verschiedener Thiere¹⁾, ein graduell verschiedenes Verhalten gegen das Ricin zu haben: so tritt der besprochene Process im Kaninchenblute z. B. ungleich energischer (schon bei einer Verdünnung des Giftes wie 1:60000) ein als beim Katzenblute, das schon bei Zusatz einer dreimal stärkeren Lösung (1:20000) kein ganz blutkörperchenfreies Filtrat liefert. Diese Verschiedenheit des Verhaltens verschiedener Blutarten kann uns nicht wundern; haben doch noch neuerdings Krüger²⁾ einerseits und Marchand³⁾ und Cahn⁴⁾ andererseits auf ähnliche Verschiedenheiten hingewiesen.

Der eben beschriebene, so sehr merkwürdige Vorgang legte zunächst die Frage sehr nahe, von welchen Theilen des Blutes er ausgehe — ob vom Serum oder von den Blutkörperchen? Zur Beantwortung dieser Frage verfuhr ich folgendermassen:

Versuch 3.

5 CC. Hundebloodserum werden mit gleichfalls 5 CC. Ricinlösung (= 57,5 Mgrm. Ricin) versetzt. Nach mehrtägigem Stehen ist keine Veränderung der Flüssigkeit zu bemerken.

1) Untersucht wurden Pferde-, Kaninchen-, Katzen-, Hunde-, Hühnerblut.

2) F. Krüger, Ueb. d. ungleiche Resistenz des Blutfarbstoffs verschiedener Thiere gegen zersetzende Agentien. Zeitschr. f. Biol. Bd. 24, 1887, p. 318.

3) Marchand, Ueber die Wirkung der chlorsauren Salze im Arch. für exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd 24. 1887.

4) Cahn, Beitr. z. Kennt. d. Wirk. d. chlors. Salze. Ibidem.

sigkeit zu constatiren. Somit wird, wie es scheint, das Serum vom Gifte nicht weiter in der uns interessirenden Richtung alterirt.

Versuch 4.

Andrerseits liess ich, um die Wirkung des Ricins auf reine rothe Blutkörperchen zu studiren, Pferdeblut 6 Stunden lang centrifugiren. Die durch dreimaliges Auswaschen mit 2% Natriumsulfatlösung auf der Centrifuge gereinigten Blutkörperchen wurden dann mit einer Ricinlösung versetzt, wonach sofort eine Zusammenballung derselben eintrat.

Die Vers. 3 und 4 liefern uns scheinbar den Beweis, dass nur die rothen Blutkörperchen von dem Gift beeinflusst werden, nicht aber das Serum. Doch dem ist nur so, falls man beide einzeln mit Ricin versetzt. Beim Versetzen eines Gemisches von Serum und Blutkörperchen mit Ricin ist der Ablauf des Vorganges ein anderer. Während nämlich ein Auswaschen des Coagulum, wie es in Vers. 1 und 2 mit defibrinirtem Blute gewonnen wurde, eine weissliche, fibrinähnliche, in Wasser unlösliche Substanz lieferte, verhielt sich dagegen die aus reinen Blutkörperchen durch Zusatz von Ricin gewonnene Masse anders: beim Schütteln mit viel Wasser lösten sich die Coagula auf und es war nun wenigstens makroskopisch keine Spur von den beschriebenen Gerinnseln zu sehen.

Aus diesen beiden Vers. (3 und 4) können wir vielleicht den Schluss ziehen, dass der fragliche Process allerdings hauptsächlich von den rothen Blutkörperchen ausgeht, dass aber andrerseits eine dem gewöhnlichen Fibringerinnsel ähnliche

Substanz — wenigstens in grösserer Menge — nur bei Gegenwart von Serum gebildet wird.

Doch woraus besteht nun diese fibrinähnliche Substanz? Welche Structur zeigt sie bei mikroskopischer Beobachtung?

Nachdem ich zur Beantwortung dieser Frage das Coagulum sorgfältig mehrmals mit Wasser ausgewaschen, durch Zerzupfen etc. für die mikroskopische Untersuchung vorbereitet hatte, zeigte sich mir bei mittelstarker Vergrösserung folgendes Bild: Ich konnte deutlich ein aus zahllosen Fäden bestehendes Netzwerk erkennen. Diese Fäden zeigten die grösste Aehnlichkeit mit Fibrinfäden. Hier und da sah man noch theils zerfallene, theils scheinbar unveränderte rothe Blutkörperchen, die jedoch nie vereinzelt, sondern stets in Gruppen vereinigt vorkamen. Nach sorgfältigem Auswaschen des Präparates mit Wasser erschien dasselbe blass und zeigte keine Spur von Pigment. — Wenn auch bei mikroskopischer Untersuchung das fragliche Gebilde dem Fibrin sehr ähnlich sieht, so ist damit natürlich noch lange nicht gesagt, dass es wirklich Fibrin ist. — Leider war ich durch äussere Umstände dazu gezwungen, meine Untersuchungen in dieser Frage hier abubrechen. — Nur noch zwei Versuchsarten möchte ich anführen, von denen ich a priori annehmen konnte, dass sie weitere bestätigende Resultate liefern würden für die Vermuthung, dass es sich bei der Ricinwirkung um eine Art von Fibringerinnung handle:

1. Durchströmungsversuch.

Die frisch herausgeschnittene Niere eines jungen Rindes wird ca. 1 Stunde nach dem Schlachten in den

von Thomson¹⁾ beschriebenen Wärmekasten gebracht und in derselben Weise, wie bei den Thomson'schen Versuchen, mit unverdünntem Blute desselben Thieres durchströmt.

Nachdem das Organ sich wieder belebt hatte, wird die Menge des ausgeflossenen Blutes bestimmt: Der Strom zeigt eine entschiedene Tendenz zum Ansteigen. Pro Minute fliessen nämlich durch: 7, 15, 18, 14, 18, 23, 23 Cub.-Ctm. — Als jetzt statt des normalen Blutes vergiftetes (Ricin: Blut = 1:5350) während 4 Minuten durchgelassen wird, findet fast kein Ansteigen mehr statt. Die erzielten Werthe sind: 23, 23, 25, 22, 18, 25. — Als wieder normales Blut durchströmt, hebt sich der Strom sofort wieder so, dass pro Min. in den nächsten 5 Min. je 40 CC. durchfliessen.

Bei einer neuen Vergiftung (Ricin: Blut = 1:6968), welche 6 Min. dauert, sinkt die Strommenge in den ersten 3 Min. auf 38 CC., in den folgenden 3 auf 25. Trotzdem jetzt wieder normales Blut durchströmt, findet ein weiteres Sinken statt, so dass in den nächsten 4 Min. im Durchschnitt 16 und in den darauf folgenden 10 Min. durchschnittlich 16,8 CC. durchströmen. Erst dann lässt die Nachwirkung nach und es strömen pro Min. durch: in den nächsten 4 Min. im Durchschnitt je 26, in den darauf folgenden 4 Min. je 34, in weiteren 4 Min. je 54.

Damit scheint mir bewiesen, dass durch das Ricin die Strombreite ausserordentlich verkleinert wird, ganz ähnlich, wie dies auch Tufanow²⁾ beim Cyclamin gesehen hat.

1) Hermann Thomson. Ueber d. Beeinflussung d. peripher. Gef. durch pharmakol. Agentien. Diss. Dorpat. 1886.

2) Tufanow, über Cyclamin. Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, herausg. von Kobert, Bd. I, 1888.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass bei Anwendung grösserer Dosen von Ricin die Strombahn in irreparabler Weise verlegt werden.

2. Versuche mit nicht defibrinirtem Blute.

1) Frisch der Ader entnommenes Katzenblut wird in 3 Portionen à 20 CC. getheilt. Zu der einen Portion wird 1 CC. einer Ricinlösung, die 28,7 Milligrm. Ricin und 52,0 Milligrm. Asche enthält, zugesetzt. Die zweite versetzte ich mit den nach der Veraschung eines C.-Centimeters derselben Ricinlösung verbliebenen 52,0 Milligrm. Aschenbestandtheilen. Dieses geschieht, um ganz sicher zu sein, dass eine etwaige Wirkung der Ricinlösung auf das Blut nur diesem und nicht etwa den Salzen zuzuschreiben sei, die mit in der Lösung vorhanden sind. — Eine dritte Portion besteht aus reinem Blut.

Während nun die Gerinnung des normalen Blutes und des mit den Aschenbestandtheilen versetzten nach etwa 7 Min. so weit gediehen ist, dass beim Umkehren des Glases das Blut nicht herausfliesst, ist das mit Ricin versetzte noch ganz flüssig. Erst nach weiteren 8 Min. ist auch das vergiftete Blut geronnen.

2) Ein zweiter Versuch mit Pferdeblut giebt mutatis mutandis dasselbe Resultat.

Wenn es somit nach diesen beiden Versuchen auch den Anschein hat, als ob das Ricin die normale Gerinnung aufhalte, so muss man doch andererseits bedenken, dass die benutzten Ricinmengen sehr grosse waren und dass möglicher Weise bei Zusatz kleiner Dosen die Wirkung eine umgekehrte gewesen wäre. —

Ich erinnere hier nur an die Eigenschaft des Cyclamins, in geringen Dosen die Gerinnung des Blutes zu befördern, während grössere Mengen dieselbe verzögern.

Aehnliche Resultate sind unter Prof. Alex. Schmidt für viele Substanzen gewonnen worden.

Fasse ich das über die Wirkung des Ricins auf das Blut Gesagte zusammen, so ergibt es eine Bestätigung unserer schon im chemischen Theile geäusserten Ansicht, dass das Ricin ein Ferment ist. Die Wirkung desselben lässt sich meiner Meinung nach in drei Factoren zerlegen:

1) Das Ricin ermöglicht die Filtration des Blutes in dem Sinne, dass das Serum klar durch das Filter geht und die rothen Blutkörperchen auf dem Filter bleiben.

Es ist allgemein bekannt, wie grosse Schwierigkeiten sich der Trennung der Blutkörperchen vom Serum durch Filtration entgegenstellen. Wenn es auch verschiedene Substanzen giebt, wie schwefelsaures Na und Zuckerlösung, welche — ersteres Säugethierblut, letzteres Froschblut filtrationsfähig machen, so ist die Benutzung dieser Methoden der Trennung der körperlichen Elemente vom Serum immerhin zuweilen eine missliche, weil sehr grosse Quantitäten der fraglichen Substanzen zugesetzt werden müssen, um die betr. Wirkung zu erzielen. Im Säugethierblut tritt sie erst nach Zusatz von $\frac{1}{7}$ (!) Vol. conc. Natriumsulfatlösung ein. — Das Ricin bewirkt dasselbe schon in einer Verdünnung von 1:60000!

Wenn ich ferner berücksichtige, mit welchem Aufwand an Zeit und Arbeit und welcher Umständlich-

keit die Trennung der Blutkörperchen vom Serum durch Centrifugiren verknüpft ist, während die Wirkung des Ricins eine fast momentane ist, so glaube ich zu dem Schlusse berechtigt zu sein, dass das Ricin bei physiologisch-chemischen Arbeiten wenigstens in einigen Fällen (etwa bei quantitativen Blutanalysen) von nicht zu unterschätzendem Werthe sein dürfte!

2) Es bewirkt im defibrinirten serumhaltigen Blute bei dem sub 1) angeführten Verklebungsprocesse der rothen Blutkörperchen die Bildung einer fibrinähnlichen Substanz.

3) In grossen Dosen verzögert es die normale Blutgerinnung.

Ich kann nicht umhin, an dieser Stelle den Wunsch auszusprechen, dass Andere diese hochinteressanten Eigenschaften des Ricins, deren Wesen ich nur habe andeuten können, genaueren Untersuchungen unterziehen möchten, Untersuchungen, die auszuführen ich leider durch äussere Verhältnisse verhindert war!

B. Wirkung auf das Williams'sche Froschherz.

Da es — wegen der eben besprochenen Wirkung des Ricins auf das Blut — selbstredend nicht möglich war, defibrinirtes, nur mit NaCl-Lösung verdünntes Blut für den Williams'schen Versuch zu benutzen, wie es wohl gewöhnlich geschieht, so stellte ich mir (nach Tufanow's Vorgange) aus Pferdeblutserum und physiologischer NaCl-Lösung eine Nährlösung her, indem ich zu 1 Theil Serum 3—4 Theile 0,75% Kochsalzlösung setzte.

Das Resultat des Versuchs war ein derartiges, dass es unnütz wäre, das ganze Protocoll hier wiederzugeben, da das Ricin selbst in einer Menge von 11,5 Mgrm. auf 25 CC. Flüssigkeit keine Wirkung auf das Herz, die Frequenz seiner Contractions, die Art der letzteren zu haben scheint.

Allerdings trat zum Schlusse des Versuchs hin, der übrigens 1 Stunde lang dauerte, eine Verringerung der Frequenz von ca. 21 auf 18 pro Min. ein, doch ist dieselbe natürlich zu gering, als dass sie uns zu dem Schlusse berechtigen könnte, das Ricin sei ein Herzgift, um so weniger als beim Williams'schen Versuch die Gifte viel intensiver zu wirken pflegen, als beim lebenden Thiere.

Es ist ja immerhin möglich, dass das Ricin langsam eine Wirkung auf das Herz ausübt, doch ist sie dann jedenfalls sehr gering, denn die bei obigem Versuch der Serumflüssigkeit zugesetzte Quantität Ricin (11,5 Mgrm.!) war eine enorme. Genügte doch schon $\frac{1}{100}$ dieser Dosis, um eine Katze von 2000 Grm. unter den heftigsten Vergiftungserscheinungen sterben zu lassen!

C. Wirkung auf den isolirten Nerven und Muskel.

a) Wirkung auf den Muskel.

Versuch 1.

Beide von der Haut befreiten Unterschenkel eines Frosches werden in mit physiol. Kochsalzlösung gefüllte Uhrschildchen gebracht und auf ihre elektrische Erregbarkeit geprüft. Da beide bei demselben Rollenabstände zuerst Zuckungen zeigen, sich somit also

gleich erregbar erweisen, wird der eine Unterschenkel in eine mit 1 CC. Ricinlösung (= 11,5 Mgrm. Gift) versetzte 0,75% NaCl-Lösung (4 CC.) gelegt. — Erst nach Verlauf von $5\frac{1}{2}$ Stunden zeigt der in der vergifteten Lösung liegende Unterschenkel eine etwas geringere Erregbarkeit.

Versuch 2.

Ein zweiter analoger Versuch mit einer weniger concentrirten Ricinlösung (11,5 Mgrm. Gift auf 25 CC. NaCl-Lösung) giebt folgendes Resultat: nach ebenfalls 5 Stunden ist kein Unterschied der Erregbarkeit zu constatiren.

Versuch 3.

Dass es das Ricin gewesen ist, das die in Versuch 1 geschilderte schwache Wirkung auf den Muskel gehabt hat und nicht etwa das in der Lösung mit enthaltene Magnesiumsulfat, wurde dadurch bewiesen, dass bei einem dritten Versuche die Ricinlösung zuerst gekocht und dann genau in derselben Weise wie bei Versuch 1 verfahren wurde. Nach 5 Stunden waren dabei die beiden Unterschenkel gleich elektrisch erregbar geblieben.

b) Wirkung auf den Nervenstamm.

Die beiden Nn. ischiadici eines Frosches werden aus den Oberschenkeln herauspräparirt und hart am Beckenausgange abgeschnitten. Die mit ihnen im Zusammenhang stehenden Unterschenkel werden von der Haut befreit und in mit NaCl-Lösung (0,75%) gefüllte Uhrschildchen gebracht. Die Nn. ischiadici dagegen werden in zwei andere, dicht daneben gestellte, vorläufig nur mit Kochsalzlösung (je 5 CC.) gefüllte Schäl-

chen gelegt und auf ihre elektrische Erregbarkeit geprüft. Nun wird eine starke Ricinlösung (1 CC. = 11,5 Mgrm. Gift) in das eine Schälchen zu dem N. ischiadicus gebracht, nachdem beide Nerven sich als gleich elektrisch erregbar gezeigt hatten. — Der Versuch wird mehrere Stunden lang fortgesetzt, erweist aber keine Verminderung der elektrischen Erregbarkeit des der Ricinlösung ausgesetzten Ischiadicus.

Vorstehende Versuche erlauben uns den Schluss, dass das Ricin keine Wirkung auf den isolirten Nerven hat, während Herz und Muskel von ihm lähmend beeinflusst zu werden scheinen, aber auch nur in minimaler Weise.

D. Wirkung auf den Gesamtorganismus.

Da sowohl bei subcutaner als auch bei intravenöser Application sowie bei der Darreichung per os das Ricin qualitativ völlig gleiche Vergiftungserscheinungen an meinen Versuchsthiere hervorgebracht, so glaube ich, dieselben hier zusammen besprechen zu dürfen.

Vor Allem sind es die hochgradigen Darmerkrankungen, die das Wesen der Ricinvergiftung ausmachen. Der Dünndarm und in zweiter Linie auch der Magen und Dickdarm zeigen das Bild einer intensiven Entzündung. Blutrothe Verfärbung der Darmschleimhaut, zahlreiche grössere und kleinere Ecchymosen sind in Kürze die hervorstechendsten pathol.-anatom. Erscheinungen einer Vergiftung durch Ricin. — Alle anderen — übrigens nicht sehr zahlreichen — Symptome treten gegen die Affection des Gastrointestinaltractus in den Hintergrund.

Welches ist nun die Genese dieser Veränderungen? Ich glaube berechtigt zu sein, dieselben hauptsächlich auf die Blutwirkung des Ricins zu beziehen. Das durch Vermischung mit Ricin geronnene Blut verstopft die Lumina der Darmcapillaren und bewirkt auf diese Weise die Ecchymosirungen, eine Wirkung, die vielleicht auch durch eine Alteration der Gefässwände unterstützt wird. Erosionen und Ulcera der Darmschleimhaut und der des Magens sind die natürlichen Folgen dieser Circulationsstörungen. Dass eine heftige Alteration des Allgemeinbefindens durch eine derartige hochgradige Erkrankung des Gastrointestinaltractus bedingt wird, ist wohl selbstverständlich: rapid schreitet der Verfall der Körperkräfte fort; die Thiere verweigern die Nahrungsaufnahme, sind häufig nicht mehr dazu fähig, Harn und Koth zu lassen, reagiren nicht oder nur schwach auf mechanische Reize und verharren bis zum Tode, der zuweilen unter Convulsionen eintritt, in somnolentem Zustande. Letztere Symptome, Somnolenz und Convulsionen, erklären sich gleichfalls zwanglos durch die Annahme von Thrombosirungen, wie sie das Ricin in den Hirngefässen vielleicht zu Stande bringt.

Wenn auch bei makroskopischer Beobachtung allerdings keine Veränderung in den anderen Organen haben nachgewiesen werden können, so bin ich doch davon überzeugt, dass bei mikroskopischer Untersuchung in ihnen Thromben sich werden finden lassen.

Andrerseits ist es wohl möglich, dass vielleicht besondere locale Verhältnisse das Ricin in seiner deletären Wirkung auf Magen und Darmcanal begünstigen. Das genauere Studium einer Reihe von Giften,

wie der Quillajasäure¹⁾ des Sapotoxins²⁾, Sene-
gins³⁾ und Cyclamins⁴⁾ hat nämlich dazu geführt,
anzunehmen, dass derartige Gefässalterationen, eventuell
mit völliger Verlegung des Lumens, am leichtesten
von allen Organen im Darm zu Stande kommen. Wei-
tere noch unveröffentlichte Versuche von Prof. Kobert
über Spinnengift bestätigen dieses. Zur Erklärung die-
ser Thatsache ist zu berücksichtigen, dass die Circula-
tion in den Darmzotten und der Darmschleimhaut über-
haupt eine rel. langsame ist, sowie zweitens, dass hier
das ganze Gewebe wahrscheinlich bis zur Submucosa mit
Fermentstoffen durchtränkt ist, welche Veränderungen
im Blute zu begünstigen im Stande sein dürften. —
Es kann uns daher nicht wundern, dass die verklebende
Wirkung des Ricins — selbst bei subcutaner und intra-
venöser Application — gerade in den Gefässen der Darm-
schleimhaut am stärksten zum Ausdruck kommt. Die
Darmschleimhaut aber verträgt eine derartige Stockung
der Gefässe am allerwenigsten, da kurz nach dem Ein-
tritt derselben die der Circulation beraubten Stellen dem
Verdauungsprocess anheimfallen, dadurch corrodirt wer-
den und nun der secundären Entzündung unterliegen.

Um dem Leser diese Wirkung im Detail vorzu-
führen, sei es mir gestattet, zuerst die Casuistik der
Menschenvergiftungen durch Ricinus und dann die
Protocolle meiner Thierexperimente zu besprechen.

1) R. Kobert, Ueber Quillajasäure. Arch. f. exper. Pathol.
u. Pharmakol. XXIII. Bd. 1887.

2) D. Pachorukow, Ueber Sapotoxin. Arb. d. pharm. Inst.
zu Dorpat, Bd. I, 1888, p. 1.

3) J. Atlass, Ueber Senegin. Ibidem, p. 57.

4) Tufanow, Ueber Cyclamin. Ibidem, p. 100.

B. B. Casuistik der Ricinusvergif- tungen am Menschen.

Die Zahl der in der mir zugänglichen Literatur
wiedergegebenen Fälle von Ricinusvergiftung ist keine
grosse. Sie betrifft ungefähr 100 Menschen, die Zahl
der tödtlich verlaufenen Fälle beläuft sich auf 8¹⁾. Doch
sind die Erscheinungen in vita sowohl als auch die pa-
thologisch - anatomischen Veränderungen, soweit sie
beobachtet worden sind, derart mit einander übereinstim-
mend, dass wir es wohl versuchen können, uns auf
Grund dieser Angaben ein Bild der Ricinusvergiftung
zu construiren.

1711.

I. Josephus Lanzoni²⁾ berichtet über zwei von
ihm beobachtete Fälle von Ricinusvergiftung.

Der eine Fall betraf ein Mädchen von 24 Jahren,
welche als Abführmittel 3 Gran (= 0,2 Gramm) noch
grünen Ricinussamen eingenommen hatte. 2 Stunden
darauf trat fürchterliches Erbrechen mit Schlucken,

1) In dem 1885 erschienenen Lehrbuch der Toxikologie
von L. Lewin ist nur ein Fall von Ricinusvergiftung mit Sections-
bericht referirt. Es schien mir daher schon aus diesem Grunde
verdienstlich, alle Fälle anzuführen.

2) J. Lanzoni, tractatus de venenis. Lausannae 1738, p. 247.

Angst, Cardialgie und Ohnmacht ein, so dass der Tod befürchtet wurde. Unter der Anwendung von Theriak und Milch innerlich, eines „herzstärkenden“ Pflasters äusserlich und eines „erweichenden“ Klysters trat jedoch Genesung ein.

II. Kurze Zeit darauf erhielt ein Soldat von einem Quacksalber Ricinussamen als Abführmittel, wie es scheint in ähnlicher Dosis, und bekam darnach eine zwanzig Tage anhaltende Dysenterie, die ihn an das Bett fesselte. Aber auch noch später litt er am Magen und hatte oft Erbrechen und Durchfall.

1821.

III. Ein in der älteren Literatur vielfach besprochener Fall von Ricinusvergiftung ist der Hale'sche, der dadurch zu einer besonderen Berühmtheit gelangt ist, als die Vergiftung durch intravenöse Injection von Ricinusöl hervorgerufen worden war.

Der Arzt E. Hale¹⁾ hat die Injection 1821 an sich machen lassen, um die Wirkung der Abführmittel bei directer Einführung ins Blut zu studiren. „Bei ihm bewirkte eine halbe Unze in eine Vene gespritzt, nach Herausnahme von acht Unzen Blut, nach 35 Min. den Geschmack von Oel auf der Zunge, Uebelkeit, Aufstossen, Eingenommenheit des Kopfes, Steifigkeit der Gesichtsmuskeln, Sprachlosigkeit, Angst, Anwandlung von Ohnmacht, häufigen Drang zum Stuhle ohne Ausleerungen, Fieber und dreiwöchentliches Kranksein“²⁾.

1) E. Hale, Ueber die Einspritzung von Arzneimitteln in die Blutadern. S. Julius u. Gerson's Journ. der aus. Lit. 1823. Bd. VI. S. 472. — Revue médicale 1823. Mai p. 28. — Froriep's Notizen. 1823. No. 94. S. 85. Bd. V. 1823.

2) C. Kissel, Hdb. d. physiol. Arzneiwirkungsl. 1856, p. 485.

Es ist wohl selbstverständlich, dass die eben geschilderten Krankheitssymptome nicht eo ipso dem giftigen Bestandtheile der Ricinussamen zugeschrieben werden dürfen, sondern möglicher Weise nur Oelwirkung sind, d. h. durch Embolie erklärt werden müssen.

1840?

IV. Hasselt¹⁾ erzählt einen Fall, wo in den 40^{er} Jahren ein zweijähriges Kind in Köln nach dem Gebrauch eines ranzigen Ricinusöles unter den Erscheinungen einer Enteritis starb.

1848.

V. Calloud²⁾ erzählt von einem jungen, kräftigen Manne, der 2 Grm. des Rückstandes nach Auspressung des Oeles nahm und bei dem sich danach ein 24 Stunden anhaltendes, so heftiges Erbrechen einstellte, dass sein Leben in Gefahr stand.

1856?

VI. Mialhe³⁾ sah durch eine Emulsion von 2—4 Unzen der Samen, innerlich genommen, Erbrechen und Purgiren entstehen.

1856.

VII. Baudé⁴⁾ beobachtete einen Fall, der die Vergiftung einer 54 Jahre alten Dame betraf und der trotz der heftigen Krankheitserscheinungen einen günstigen Verlauf nahm. Die Symptome, die sich bereits

1) Hasselt, allg. Giftlehre u. d. Gifte d. Pflanzenreichs. Bearb. von Henkel. 1862. Bd. I, p. 372.

2) Journ. de pharmacie et de chimie 1848 sept. p. 189.

3) Oesterlen, Handbuch d. Heilmittellehre. 1856, 6. Aufl.

4) Journ. de chim. médicale 1856, p. 707.

einige Stunden nach dem Genuss des Giftes (5—6 Ricinussamen) eingestellt hatten, bestanden in hochgradigem Icterus, Schwellung der Lunge, kleinem Puls, Verzerrung der Gesichtszüge, häufigen Stühlen, heftigen Schmerzen in der Reg. epigastrica, welche letztere sich auf Druck steigerten. — Nachdem Pat. auf Verordnung des Arztes ein Decoet von Leinölsamen und Soda in grösseren Dosen eingenommen hatte, verloren sich die Schmerzen und bereits nach 72 Stunden (nach der Vergiftung) war die Dame, abgesehen von Appetitmangel, der noch mehrere Tage lang dauerte, vollkommen wieder hergestellt.

1861.

VIII. R. Christison¹⁾ erzählt von einem tödtlich verlaufenden Falle von Ricinusvergiftung nach dem Genuss von 2 oder 3 Samen. Die Section ergab: Entzündung des Dünndarms, Erweichung der Magenschleimhaut, Erosionen und Ulcera derselben.

1862?

IX. Bergius²⁾ erzählt einen Fall von Ricinusvergiftung, wo sogar 1 Samen zu Intoxicationserscheinungen Veranlassung wurde, die namentlich in Uebelsein, Erbrechen und Durchfällen bestanden.

1862?

X. Nach 20 Samen³⁾ ist tödtlich verlaufende Gastroenteritis beobachtet worden. Dem Tode gingen Convulsionen und allgemeiner Collaps voraus.

1) Med. Times and Gaz. May 25, 1861, p. 555.

2) Nach Husemann, Hdb. d. Toxikol. Berlin 1862, p. 445.

3) ebendasselbst.

1862?

XI. Devergie¹⁾ giebt an, dass 2 Patienten durch 1 Unze Ricinusöl in 3 Stunden zu Grunde gingen.

1869?

XII. Bonnafous²⁾ berichtet von zwei Mädchen, bei denen sich nach dem Genuss von 5—6 Ricinussamen heftige Koliken einstellten und deren Leben ernstlich gefährdet erschien.

1869?

XIII. Tournefort³⁾ sah nach dem Genuss von 2 Samen, in Milch genommen, heftige (welche?) Wirkungen eintreten.

1869?

XIV. Houzé de l'Aulnoit⁴⁾ hat einen tödtlich verlaufenden Fall von Intoxication durch die Samen beschrieben, wo eine Hebamme und Kräuterhändlerin als Purgans 50—60 Grm. Sem. Ricini abgegeben, wovon aber nur 5—6 Grm., in einem Mörser zerstampft, genommen waren. Die Symptome waren unausgesetztes Erbrechen und blutige Stühle bis zum 5. Tage, an dem der Tod erfolgte. Post mortem fanden sich Eingesunkensein der Augen wie bei Cholera, Blässe der sichtbaren Schleimhäute, dunkelweinhofartiges Aussehen, Erweichung und Ecchymosirung des Dünndarms in einer Ausdehnung von 70 Ctm., bluthaltige Flüssigkeit

1) ebendasselbst.

2) u. 3) Citirt nach Pécholier, Étude etc. 1869.

4) Empoison. par la graine de ricin. Journ. de chim. méd. Mars. p. 119. 1869. Cit. nach Virchow-Hirsch, Jahresb. etc. 1869 u. Pécholier (s. u.).

im ganzem Darm bei ziemlich intacter, nur einige Gefässramificationen zeigender Magenschleimhaut, Hyperämie des Gehirns, der Leber, der Milz und der Lunge, starke Füllung der Gallenblase mit dunkler Galle, sowie Bluteoagula in beiden Herzhälften.

1869.

Pécholier¹⁾ hat im Jahre 1869 mehrere Fälle von Vergiftung durch Samen beobachtet.

XV. Eine 36jährige Frau ass drei Samen von einer in einem benachbarten Hofe vorhandenen Ricinuspflanze. Zwei Stunden nach dem Genusse trat Uebelkeit, nach vier Stunden Erbrechen auf, anfangs schlecht verdauter Nahrungsmittel, später schleimiger und blutiger Massen. Das Erbrechen wiederholte sich 7—8 Mal. Es stellte sich Angst, später heftige Schmerzen in der Herzgrube und Nabelgegend, Kopfweh, Durst, heisse Haut, kleiner frequenter Puls bei Verstopfung und Anurie ein, welche Symptome trotz einhüllender Mittel, Opium etc., bis 13 Stunden nach dem Einnehmen anhielten, dann allmählich abnahmen und allgemeines Unwohlsein, Anorexie und Kopfweh, bis 40 Stunden anhaltend, hinterliessen.

XVI. Dieselbe Menge Samen von dem nämlichen Exemplare bewirkten bei einer 20jährigen Frau nur minder intensive, nach wenigen Stunden schwindende Erscheinungen, bei einer dritten (XVII) angeblich nur Purgiren.

XVIII. In einem weiteren Falle traten bei einer kräftigen Frau nach 4 Samen $\frac{1}{4}$ Stunde nach dem

1) Pécholier, Étude sur l'empoisonnement par les semences de ricin. Montpellier 1869.

Abendessen wiederholtes heftiges Erbrechen und am folgenden Morgen Koliken und Diarrhoeen auf, 8 Tage später nach dem Genuss von 8 Samen schon in $\frac{1}{4}$ Stunde Vomitus, später reiswasserähnliche Stühle, Crampi, kalter Schweiß, Anurie, Aphonie, die mehrere Tage (Anurie und Emese 3 Tage, Diarrhoe und Koliken noch länger) anhielten und einen 8—14 Tage währenden Zustand von Adynamie bedingten.

XIX. Endlich wird von Pécholier ein von Gaube beobachteter Fall referirt: Vergiftung durch 5—6 Samen mit denselben Symptomen, wobei noch Icterus — vielleicht accidentell — bestand. In keinem Falle wurde Brennen im Halse beobachtet, vielmehr wurde der Geschmack überall als angenehm bezeichnet, worin Pécholier ein Moment zur Unterscheidung von anderen ähnlichen Intoxicationen durch Drastica sieht.

1870.

XX u. XXI. Im Jahre 1870 hatte Little¹⁾ Gelegenheit, zwei Fälle von Ricinusvergiftung zu beobachten. Ein Knabe von 6 und ein Mädchen von 3 Jahren erkrankten durch den Genuss einer nicht bekannten Quantität Ricinussamen unter choleriformen Erscheinungen, Collaps, Somnolenz. Genesung in 3 Tagen unter evacuirender, excitirender Behandlung.

1870.

XXII. Popp²⁾ überzeugte sich im Jahre 1870 in Aegypten von der energischen Wirkung unreifer Ricin-

1) Little, W., Two cases of poisoning by the seeds of Ricin. comm. Med. Times and May. 1870. Citirt nach Cannstatt's Jahresh. 1870.

2) Popp, O., Ueber die drastischen Eigensch. der aegypt. Ricinussamen. Arch. Pharm. (2) CXLIII. S. 143. 1870. Citirt nach Cannstatt's Jahresh. 1870.

nussamen, die bei seinem Begleiter 2 Stunden nach dem Genuss von 6 Stück Uebelkeit, Erbrechen, später Brechdurchfälle, kalten Schweiß und Collaps bedingten, welche Symptome erst am 3. Tage völlig nachliessen.

1871?

XXIII. Vergiftung eines Unterofficiers zu Civita vecchia im Jahre 1871, die von Rapp¹⁾ beobachtet und folgendermassen beschrieben wurde: Pat. hatte 1/2 Jahr alte, trockne, reife Samen, im Ganzen 17 Stück genommen. Den Geschmack bezeichnete er als mandelartig; nach 3—4 Stunden traten geringe diarrhoische Entleerungen auf, dann Pyrosis, Magenkrampf, Nausea und Erbrechen, woraus sich allmählich ein der Cholera im Stadium algidum ähnlicher, mit Crampi verbundener Zustand entwickelte, der mit Irritantien, Eis, Antispasmodica etc. bekämpft wurde; Erbrechen 21 Stunden nach der Einnahme des Giftes aufhörend, Anurie 15 Stunden anhaltend; Schwäche und Brechneigung nach Genuss von Speisen, mehrere Tage persistirend; am 3 Tage leichtes Fieber; völlige Genesung in 6—7 Tagen.

1871.

Chevallier²⁾ beschreibt mehrere Fälle von Ricinusvergiftung, die er z. Th. selbst beobachtet hat, z. Th. nach den Roferaten Anderer erzählt.

XXIV. Ein 6jähriger Knabe hatte 1—2 Stück Ricinussamen, die er für Bohnen hielt, genossen.

1) Rapp, Sur un cas d'empoisonnement par les semences de ricin. Gaz. d. Hôp. 93, p. 369, 1871. Citirt nach Cannstatt's Jahreshb. 1871.

2) Chevallier, Ann. d'Hyg. 1871, p. 400 und. ff.

Sehr bald traten heftige Koliken auf, die die Herbeziehung des Arztes nothwendig machten. Dieser verordnete, nachdem er über die Ursache der Schmerzen instruiert worden war, Brechmittel und beruhigende Arzneien, die die Anfälle bald aufhören machten. Das Kind blieb am Leben.

XXV. Ein Schlosser, der statt des vom Arzte in einem gegebenen Falle verordneten Ricinusöles, Ricinussamen eingenommen hatte, erkrankte an starken Leibschmerzen und Convulsionen, Icterus. Später wurde ein Fuss gangränös und machte eine Amputation nöthig. — Ausgang unbekannt¹⁾.

XXVI. Madame N. in Montredon, die an Migraine etc. litt, nahm auf den Rath ihrer Pächterin eine nicht bekannte Dosis von Ricinussamen ein und erkrankte an heftigen Durchfällen, die den Tod zur Folge hatten.

XXVII. Die Herren Beadle und Sohn, Oelfabrikanten zu Boston, hatten beschädigte und verdorbene Ricinussamen, die ihnen nichts mehr nützen konnten, vor die Thür ihres Etablissements werfen lassen. Einige Kinder, die auf der Strasse spielten, bemerkten die Samen, welche sie für Pistazien hielten; sie bemächtigten sich ihrer und vertheilten sie unter ihre Freunde. 70 Kinder erkrankten unter den schwersten Vergiftungserrscheinungen. Dank der energischen sofortigen Hilfe wurden sie alle nach längerer oder kürzerer Zeit wieder hergestellt.

1) Le salut publ. de Lyon. Citirt nach Chevallier (l. c.).

1872.

XXVIII. Bouchardat¹⁾ beobachtete im Jahre 1872 folgende Fälle von Vergiftung dreier Schwestern durch Ricinussamen: Die älteste, ein Mädchen von 18 Jahren, hatte ca. 20 Samen genossen, während von den jüngeren Schwestern die eine 5 und die andere nur 2 Samen genossen hatten. Alle drei erkrankten sehr schwer mit Erbrechen, starken Durchfällen, Schmerzen im Leibe. etc. — Später hatte das Krankheitsbild die grösste Aehnlichkeit mit dem der Cholera. — Die älteste Schwester starb nach 5 Tagen; die beiden anderen genasen.

Bei der Section zeigten sich in der Magenschleimhaut, besonders in der Gegend der grossen Curvatur, zahlreiche Ulcera und Erosionen.

1879.

XXIX. Im Jahre 1879²⁾ hatte ein erwachsener Mann einen Ricinussamenkern zur Hälfte gegessen. 5 Minuten später empfand er Brennen im Halse und dies Gefühl verbreitete sich durch den ganzen Tractus bis zum After. — Wenige Minuten später stellten sich Erbrechen und Durchfall ein und versetzten den Kranken in einen Zustand grosser Erschöpfung. — Wasserdampf-Inhalationen, Morphium, Brandy, Senfteige beseitigten die bedenklichen Symptome. — Während der drei nächsten Tage fühlte sich der Kranke schwach, seine Ver-

1) Ann. de Thérapeutique 1872, p. 103. Citirt nach Taylor, On poisons in relation to medical jurisprudence and medicine. 1875.

2) British med. J. II. 1879, 512. Citirt nach G. Dragendorff, Jahresb. etc. 1879.

dauung besonders lag sehr darnieder und Leibscherzen quälten ihn.

Symptome der Ricinusvergiftung am Menschen.

Wenn wir auf Grund der vorstehenden Angaben die Symptome einer Ricinusvergiftung kurz recapituliren, so sind die hervorstechendsten Erscheinungen bald nach dem Genusse des Giftes die einer intensiven Erkrankung des Gastrointestinaltractus. Uebelkeit, die sich gewöhnlich zu heftigen, wiederholtem Erbrechen steigert, ist das erste Symptom, wozu sich bald Erscheinungen von Seiten des Darms gesellen: heftige Koliken, häufige Stühle, die zuweilen einen blutigen Charakter annehmen, zuweilen an die Reiswasserstühle bei Cholera erinnern. — Es ist jedoch zu erwähnen, dass in manchen Fällen die Diarrhoe fehlt, eine Thatsache, die ich auch wiederholt bei Thierversuchen constatiren konnte. — Ja es wird sogar, wie z. B. in dem einen Pécholier'schen Falle, Obstruction beobachtet.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten zu den localen subjectiven (Schmerzen im Unterleibe, in der Herzgrube, Tenesmus) und den erwähnten objectiven Symptomen solche des gestörten Allgemeinbefindens: Kopfweh, Durst, heisse Haut, kleiner frequenter Puls, kalter Sch weiss, Icterus, Crampi, Anurie, Aphonie, — bis schliesslich unter Convulsionen oder den Erscheinungen der hochgradigsten Erschöpfung der Tod eintritt. — Manchmal bleiben noch Nachkrankheiten, wie Magenschwäche, wochenlang zurück.

In wie weit die Symptome der Ricinusvergiftung beim Menschen mit denen beim Thiere übereinstimmen, resp. wodurch sie sich von letzteren unterscheiden, soll

im Anschluss an den Experimentellen Theil erörtert werden. Erst dann werden wir der Frage näher treten können, ob die angeführten Vergiftungsfälle auf das Ricin bezogen werden können oder nicht.

Bevor ich auf meine eigenen Versuche übergehe, will ich es nicht unerwähnt lassen, dass bereits in den 40^{er} Jahren Orfila¹⁾ mehrere Thierexperimente mit Ricinussamen angestellt hatte; er vergiftete 4 Hunde mit zerriebenen Ricinussamen in verschiedenen grossen Dosen (1,2; 7,4; 10,1 Gramm).

Bei allen Thieren stellten sich flüssige Stühle, Würgen, Erbrechen, grosse Schwäche ein. Der Tod erfolgte nach 14—72 Stunden. Bei der Autopsie erwies sich der ganze Gastrointestinaltractus als hochgradig entzündet. — Orfila schliesst daraus, dass das in den Ricinussamen enthaltene Gift zuerst eine örtliche Reizung des Magens und Darms veranlasse und nach seiner Absorption auf das Nervensystem wirke.

1) M. Orfila, Lehrb. d. Toxikol. Nach der 5. Aufl. bearb. von G. Krupp, 1853. Th. II, p. 102 u. 103.

C. C. Versuchsprotocole.

I. Versuche mit Präparaten aus alten Sem. Ricini comm. L.

a. Versuche mit lufttrocknen Samen (Wasserextraction).

Aus einer bestimmten Menge enthülster Sem. Ricini (gewöhnlich 20 Grm.) wird durch Verreiben mit Aq. destill. eine Emulsion hergestellt. Dieselbe wird erst durch Leinwand gepresst und dann der Filtration durch ein Papierfilter überlassen. — Das Filtrat, eine absolut fettfreie, klare, weingelbe Flüssigkeit, reagirt schwach sauer. Es enthält das Ricin und ausserdem eigentlich nur noch merkbare Mengen von phosphorsauren Salzen, die natürlich auf die Wirkung ohne Einfluss waren. Mit diesem Filtrate stellte ich folgende Thierversuche an:

Versuch 1.

Einer Katze von 2400 Grm. Gewicht werden am 26. Aug. 4 h. 20 m. 5 Cub.-Ctm. dieses Filtrats, das einer Menge von 50 Mgrm. Gift entspricht, subcutan applicirt. Da bis 7 h. keine Aenderung im Befinden zu constatiren ist, wird die Injection (und zwar ebenfalls mit 5 CC.) wiederholt. — Am folgenden Tage erscheint

das Thier schwer krank: es verweigert die Nahrungsaufnahme, geht nur mit Mühe. — Am Nachmittage erfolgt eine normale Defäcation. — Das Thier liegt um diese Zeit bereits in somnolentem Zustande da, reagirt nur schwach auf mechanische Reize. — In der Nacht vom 22./23. Aug. erfolgt der Tod.

Sectionsbefund: Die Injectionsstelle unter der Rückenhaut zeigt keine auffälligen Spuren einer Entzündung. Die Mesenterialdrüsen erscheinen blutig infiltrirt, vergrößert. Der Dickdarm ist normal. Von der Valvula Bauhini jedoch bis zum Duodenum herrscht hochgradigste Entzündung. Die Mucosa ist beträchtlich verdickt, z. Th. mit blutigem Schleim dick überzogen, aber auch an den von abstreihbarem Blute freien Stellen sind die Schleimhautgefäße so stark injicirt, dass man auf den ersten Blick eine continuirliche hämorrhagische Fläche vor sich zu haben glaubt. — Bei der mikroskopischen Untersuchung des den entzündenden Partien aufsitzenden Schleimes zeigt es sich, dass derselbe aus abgestossenen Darmepithelien, zahllosen Eiterkörperchen und rothen Blutkörperchen besteht. — Diese pathol. Veränderung reicht nach oben bis an das Duodenum; erst ungefähr 10 Ctm. vor dem Ausgange des Magens wird die Schleimhaut wieder normal. Letzteres gilt auch von der des Magens. Alle anderen Organe makroskopisch nicht verändert.

Aus vorstehendem Sectionsprotocolle ergibt es sich, dass wir es mit einer hochgradigen hämorrhagischen Entzündung des Dünndarms zu thun haben, welche das typische pathologisch-anatomische Bild einer Ricinusvergiftung zeigt. — Vor Allem aber ist die Thatsache für uns von hohem Interesse,

dass auch bei subcutaner Injection diese intensiven Darmerscheinungen durch das Ricinusgift hervorgerufen werden. Die Wirkung des Ricins ist also keine locale, nur bei Einführung desselben in den Darmkanal stattfindende. Dafür spricht auch, dass die Injectionsstelle unter der Haut unverändert gefunden wurde.

Versuch 2.

Einer Katze von 1350 Grm. Gew. werden am 25. Aug. 11 h. 12 CC. einer ebenso wie im Versuch 1 hergestellten Flüssigkeit in zwei Portionen, die etwa zusammen 80 Mgrm. Gift entsprechen, subcutan injicirt. — Bereits am Nachmittage desselben Tages ist die Apathie und Schwäche auffallend. — Mangel an Appetit. — Am Nachmittage des folgenden Tages — also ca. 30 Stund. nach der Vergiftung — stirbt das Thier unter Convulsionen. — Auch hier tritt keine Diarrhoe auf.

Sectionsbefund: Die Applicationsstelle nicht verändert. Mesenterialdrüsen wenig injicirt, nicht vergrößert. Im Dickdarm, der mit harten Fäcalmassen gefüllt ist, finden sich einige Ecchymosen. — Das untere Drittheil des Dünndarms normal; die Schleimhaut desselben erscheint eher blasser als normal. — Im mittleren Drittheil zeigt die Schleimhaut in Längsstreifen angeordnete hyperämische Stellen. Im obersten Drittheil ist die Schleimhaut intensiv geröthet und von blutig tingirtem Schleime reichlich bedeckt. — Die Pyloruspartie des Magens ist normal, dagegen erscheint der Fundus in grosser Ausdehnung blutig gefärbt, und zwar ist es die Schleimhaut, welche hyperämisch und hämorrhagisch ist; an einer Stelle findet sich ein eben wahrnehmbarer Defect

in derselben, der mit grau-grünlichen Fetzen bedeckt ist. Der Grund des Geschwürs ist intensiv geröthet. An der grossen Curvatur finden sich noch andere hämorrhagische Stellen und auf einer derselben ebenfalls ein kleiner Epitheldefect.

Aus diesen beiden Versuchen (1 und 2) ersehen wir, dass bei einfachem Filtriren der Ricinus-emulsion die giftige Substanz in das Filtrat übergeht.

In einer Reihe von Fällen habe ich nun in diesem, wie erwähnt, schwach sauren Filtrate durch Zusatz von kohlen-saurem Natron eine Fällung hervorgerufen, da saure Lösungen sich überhaupt zu physiol. Versuchen schlecht eignen, und da ferner der Einwand möglich war, die Vergiftungserscheinungen könnten, wenigstens bei Application des Giftes in eine Vene, auf der durch das alkalische Blut bewirkten Ausfällung der Phosphate in der Lösung beruhen, also grob mechanisch zu Stande kommen. — Nach der Fällung mit Na_2CO_3 filtrirte ich die Masse aufs Neue und erhielt eine ebenfalls klare, weingelbe, alkalische Flüssigkeit, welche ich sowie auch den so gewonnenen Filterrückstand zu den gleich zu besprechenden Thierexperimenten benutzte:

1) Versuche mit dem Filtrat.

Dieses müsste ja eigentlich die Gesammtmenge des Ricins enthalten. Es zeigte sich jedoch, dass durch den voluminösen Phosphat-Niederschlag ein Theil des Ferments mechanisch mit niedergerissen war.

Versuch 3.

Eine Katze von 2200 Grm. Gewicht erhält am 22. August 10 h. eine subcutane Injection von 9 CC.

des Filtrats und um 12 h. desselben Tages eine zweite von abermals 9 CC. Das Thier erhielt damit 0,062 Ricin pro Kilogramm. — 5 h. Nachmittags: Anscheinend normales Befinden. — 22/23 Nachts: Tod.

Section: Applicationsstelle normal. Im Proc. vermiformis und in den benachbarten Theilen des Dickdarms finden sich vielfach nekrotische Schorfe, in letzterem in der Längsrichtung angeordnet und einer Ausdehnung von etwa 8 Ctm. Diese Schorfe sitzen der Schleimhaut fest auf. — Im Uebrigen zeigt der Dickdarm in der Höhe der Falten Hyperämie. — Der Magen giebt normalen Befund, der obere Dünndarm in der Ausdehnung von etwa 10 Ctm. gleichfalls. Weiter nach unten erscheinen zahlreiche hyperämische Stellen. Die Peyer'schen Plaques sind geschwellt und blutig injicirt. — Das unterste Ende des Dünndarms unverändert. — In der Blaseschleimhaut mehrere linsengrosse Hämorrhagieen. Die Blase enthält eine grosse Menge eines eiweissfreien Urins. — Die Gallenblase prall gefüllt.

Versuch 4.

Kater v. 2700 Grm. Gew.

26. Aug. 12 h. Subcutane Inject. von 15 CC. des nach der Ausfällung der Phosphate erhaltenen Filtrats = 0,101 Ricin pr. Kilo.

Am 26. und 27. grosse Mattigkeit, Appetitmangel.

27./28. Nachts — Tod.

Diese Ricinus-Emulsion war wie die des vorigen Versuchs mit kohlen-saurem Natron ausgefällt und zwar im Ueberschuss, so dass als sicher angenommen werden kann, dass sie Nichts mehr enthielt, was durch das

alkalisch reagirende Blut eventuell hätte ausgefällt werden können. — Da das Thier nichtsdestoweniger unter den typischen Erscheinungen starb, so ist klar, dass die Vergiftungserscheinungen nicht etwa auf die im Blute ausfallenden Salze bezogen werden dürfen, sondern nur auf das Ricin.

Section: Applicationsstelle normal.

Der Dickdarm zeigt in seinen rectalen Partien Hyperämie und einige Ecchymosirungen. Der obere Theil des Dünndarms erscheint nur leicht hyperämisch, während nach unten stark geröthete Partien folgen, die in der Nähe des Dickdarms einen mehr hämorrhagischen Character annehmen.

Die Magenschleimhaut ist stark gewulstet, zeigt in der Gegend der kleinen Curvatur und bes. der des Pylorus hämorrhagische Stellen, am Pylorus eine grössere rundliche, ca. 1 Ctm. im Durchmesser haltende Hämorrhagie. — Der Darm ist fast durchweg mit blutig tingirtem Schleime erfüllt. — In beiden Herzhälften starke Gerinnungen. — Gallenblase prall gefüllt.

Nachdem ich die Wirkung vom subcutanen Gewebe aus festgestellt hatte, ging ich zu intravenösen Injectionen derselben Lösung (Filtrat) über, da zu vermuthen war, dass die Erscheinungen hier, namentlich falls es sich um ein Nervengift handelte, viel schneller und prägnanter eintreten würden.

Versuch 5.

Hündin v. 10200 Grm. Gew.

Menge der Inj.-Flüssigkeit = 10 CC.

Ricin pr. Kilo: 17 Milligrm.

Gehalt der Injectionsflüssigkeit an Aschenbestandtheilen 4,1 Milligrm. pr. Kilo Thier.

Lebensdauer: ca. 10 Stunden.

Erscheinung in vita: keine auffallenden.

Während der ganzen Dauer der Injection, welche 30 Minuten dauerte, war das Thier so unruhig, dass Puls und Athemfrequenz nur mit Mühe bestimmt werden konnten. Diese Bestimmungen ergaben übrigens normale Werthe. Gleich nach der Injection zeigte das Thier keine irgendwie bemerkenswerthen Symptome von Kranksein, ebenso wenig auch einige Stunden später. Der Tod erfolgte vielmehr erst in der Nacht, so dass er nicht beobachtet werden kann.

Der Sectionsbefund ist so interessant, dass ich ihn ausführlicher wiederzugeben für nöthig halte:

Der Dickdarm ist von der Bauhin'schen Klappe ab fast bis zum Anus in beträchtlicher Masse entzündlich infiltrirt und seine Wandung dadurch verdickt. — Auf der Höhe der Längsfalten finden sich zahllose Hämorrhagieen, die an vielen Stellen confluiren. Ueberall ist die Schleimhaut mit dickem glasigem Schleime bedeckt. Auch unter der Serosa sind an einzelnen Stellen Blutaustritte. Die Schleimhaut des Dünndarms ist schon dicht hinter dem Pylorus dunkelroth verfärbt und beträchtlich verdickt in Folge stärkster Füllung der Capillaren. Normale Stellen sind überhaupt im obern Drittheil des Dünndarms nicht aufzufinden. Die diesem Theil entsprechende Serosa ist hyperämisch, sonst nicht verändert. Nach der Mitte des Dünndarms zu nehmen die Erscheinungen ab, so dass nur einzelne Stellen als entzündlich veränderte bezeichnet werden können. — Im untern Drittheil sind namentlich die

Plaques Sitz einer heftigen Entzündung. — Auch die Schleimhaut des Proc. vermiformis erscheint mässig infiltrirt.

Die Magenschleimhaut ist in sehr beträchtlichem Grade geschwellt, hyperämisch, blutroth. Nach dem Pylorus hin nimmt die Injection ab, so dass diese Partie für fast normal gelten kann. Von aussen sieht man unter der Serosa zahlreiche streifenförmige Extravasate. Milz nicht vergrössert. — Die Blasenschleimhaut ist intensiv carmoisinroth, namentlich im Fundus und nach dem Ausgange zu, sehr stark verdickt und von zahlreichen Hämorrhagieen durchsetzt. — Der Harn ist nicht blutig. — Beide Nieren sind so stark blutartig, dass in der Farbe zwischen Rinden- und Marksubstanz kein Unterschied wahrzunehmen ist, vielmehr erscheinen beide blutroth, jedoch ist von Blutaustritten — wenigstens makroskopisch — Nichts zu sehen. — Uterus und Vagina normal. — Das Herz zeigt auf der Aussenwand des linken Ventrikels und dessen Vorhof zahlreiche warzige frische Auflagerungen, z. Th. blutiger Art. — Am Endocardium normale Verhältnisse. — Lungen normal. — Die Hirnsubstanz stark hyperämisch, auf der Schnittfläche zahlreiche Blutpunkte.

Vorstehender Versuch zeigt, dass selbst bei der Injection einer Ricinmenge, welche die stärksten anatomischen Veränderung bewirkt, die Symptome nicht sofort nach der Injection ins Blut auftreten, wie dies bei allen Nervengiften doch der Fall ist. Es ähnelt in dieser Beziehung unser Gift der Quillajasäure¹⁾, dem Sapo-

1) Kobert, Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. XXIII, pag. 233.

toxin¹⁾ und Senegin²⁾, welche ebenfalls ihre deletäre Wirkung, selbst bei Injection ins Blut, erst nach Stunden ja Tagen entfalten. — Wir werden daher auch hier eine ähnliche Erklärung wie dort geben müssen, nämlich dass erst langsam gewisse anatomische Veränderungen durch das Gift eintreten und dass diese dann secundär alle Krankheitserscheinungen und den Tod bedingen.

Dass wirklich bei der Injection ins Blut zunächst die wichtigsten nervösen Functionen unverändert bleiben, zeigt der folgende Versuch:

Versuch 6.

Kaninchen v. 2700 Grm. Gew.

Application: intravenös.

Menge der Inject.-Fl.: 12,8 CC.

Ricin pr. Kilo: 85 Milligramm.

Lebensdauer: 1½ Stunden.

Jede Injection betrug 25,5 Milligramm. Ricin.

Injectionen.	Zeit.	Pulsfrequenz.	Athemfrequenz.
Nr. 1.	10 h. 20 m.	200	72
.. 2.	10 h. 25 m.	220	64
.. 3.	10 h. 30 m.	220	72
.. 4.	10 h. 35 m.	240	52
.. 5.	10 h. 40 m.	200	52
.. 6.	10 h. 48 m.	220	52
.. 7.	10 h. 50 m.	220	54
.. 8.	10 h. 55 m.	240	66
.. 9.	11 h. — —	200	68

1) Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat, herausgegeben von Kobert, Bd. I, 1888, pag. 1.

2) ibid. pag. 57.

11 h. 5 m. Das Thier stirbt unter Opisthotonus. — Harn und Koth werden gelassen.

Bei der sofort vorgenommenen Section erwies sich der Gastrointestinaltractus bereits als stark geröthet, bes. hochgradig war die Hyperämie des Magens.

Der Vollständigkeit halber halte ich es für nöthig, schon an dieser Stelle zu erwähnen, dass auch der Blutdruck vom Ricin nicht beeinflusst wird. (cf. p. 106).

2) Versuche mit dem Filtrerrückstand (cf. p. 80). Der durch den Zusatz von kohlen-saurem Na in der filtrirten sauren Ricinusemulsion hervorgerufene Niederschlag wird, nachdem die Flüssigkeit abfiltrirt worden, vom Filter entfernt und mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure und Wasser aufgenommen. Die so gewonnene Flüssigkeit, deren Menge gewöhnlich eine nur geringe war (2—3 CC) und die eben merkbar sauer reagirte, wird zu folgenden Thierversuchen benutzt:

Versuch 7.

Kaninchen v. 2530 Grm. Gew.

Application: subcutan.

Menge der Inj.-Fl: 2¼ CC.

Lebensdauer: 30 Stunden.

Die Ricinmenge ist nicht bestimmt worden, doch kann sie eine nur geringe gewesen sein.

Erscheinungen in vita: Appetitmangel, Schwäche, keine Diarrhoe. Tod ohne besondere Erscheinungen.

Section: Applicationsstelle normal. Der Dickdarm ist von seiner Ursprungstelle ab bis zum Anus stark entzündet. Der Blinddarm ist frei, dagegen die Einmündungsstelle des Dünndarms in denselben

intensiv geröthet. Der Proc. vermiformis sieht hyperämisch aus.

Einzelne Dünndarmschlingen sehen intensiv dunkel aus, als ob sie mit Blut gefüllt wären. Beim Aufschneiden derselben zeigt es sich, dass sie in der That blutig tingirte Flüssigkeit enthalten. Die Schleimhaut ist hier überall stark entzündlich geröthet und geschwellt, z. Th. fetzenweise abgestossen. Stärker ist die Entzündung da, wo sich Plaques befinden, die von schwärzlichem Aussehen und stark infiltrirt sind. Auch an Stellen, die sonst keine Entzündung zeigen, sind wenigstens die Follikel entzündet. Der Magen zeigt sich im Fundus mässig geröthet, von vielen kleinen Blutaustritten durchsetzt. — In der Bauchhöhle findet sich eine grosse Menge seröser Flüssigkeit. — Die Mesenterialdrüsen stark vergrössert, blutig infiltrirt. Das grosse Netz zeigt zahllose, zwischen den Blättern sitzende Blutaustritte, von denen jeder einzelne punktförmig ist, die aber durch ihre grosse Zahl dem Netz das Aussehen einer blutigen Fläche geben. — Die Hämorrhagieen sitzen hauptsächlich im Verlauf der Gefässe; ebensolche Blutaustritte finden sich im Mesenterium dicht neben dem Ansatz des Dünndarms und Dickdarms an vielen einzelnen Stellen, in sehr grosser Anzahl neben der Vena mesenterica inf. u. d. V. haemorrhoidalis. — Auch die Niere zeigt unter dem Ueberzuge Hämorrhagieen. Eine ziemlich grosse Hämorrhagie befindet sich im Zwerchfelle. — Auf d. Pericardium einige Ecchymosen. Im Herzbeutel, sowie überhaupt in der Brusthöhle, reichliche Mengen einer röthlichen Flüssigkeit. —

Dieser interessante Versuch bestätigt die pag. 68 ausgesprochene Behauptung, dass durch den voluminösen Phosphatniederschlag ein Theil des Ferments mit niedergerissen worden war. —

Versuch 8¹⁾.

Junger Hund von 950 Grm. Gewicht.

Application: subcutan.

Menge d. Inj.-Fl. (Lösung des Filtrerrückstandes):
2½ CC.

Die Menge des Ricins ist nicht bestimmt worden.

Erscheinungen in vita: Erst Unruhe, dann Apathie, Appetitmangel, Somnolenz.

Lebensdauer: 36 Stunden.

Section: Abscess an der Injectionsstelle am Rücken. Geringe Hyperämie des Dünndarms.

Die durch die V.V. 3—8 gemachten Erfahrungen lehren uns also, dass, wenn wir in der sauren Ricinus-Emulsion durch kohlensaures Na eine Fällung hervorrufen und dann filtriren, sowohl das Filtrat als auch der Filtrerrückstand das Ricin enthalten, letzteres somit durch den voluminösen Phosphatniederschlag mechanisch mit niedergerissen wird, wie ich das bereits mehrfach ausgesprochen habe.

Dieselbe Erscheinung zeigte sich auch bei den folgenden Versuchen mit getrocknetem Samen:

b. Versuche mit getrockneten Ricinussamen.

Zwanzig Stück Sem. Ricini werden bis zur Gewichtskonstanz vorsichtig bei 110° C. getrocknet (cf. pag. 43).

1) Der Versuch 8 muss vielleicht als misslungen betrachtet werden, da ja eventuell eine sept. Infection die Hauptursache des Todes gewesen sein könnte.

Vorher wogen sie 6,423 Grm., nach dem Trocknen 5,120 Grm. Das Trocknen dauerte 12 Stunden. — Sie werden sodann mit Wasser zu einer Emulsion zerrieben, filtrirt. Das Filtrat wird mit kohlensaurem Na versetzt und vom entstehenden Niederschlage abfiltrirt. Das neue Filtrat und der Filtrerrückstand werden zu folgenden physiol. Versuchen benutzt:

1) Filtrat.

Versuch 9.

Einer Katze von 1400 Grm. Gewicht werden in mehreren Portionen im Laufe einer Stunde 23 CC. des Filtrats, d. h. ca 120 Mgrm. Ricin, subcutan injicirt. Während das Thier in den ersten Stunden nach der Injection sich anscheinend wohlfühlt — es frisst mit gutem Appetit — tritt plötzlich Erbrechen auf, das sich häufig wiederholt. — Der Tod erfolgt 24 Stunden nach der Injection.

Section: Applicationsstelle unverändert. Magen und Dickdarm normal. Vom Pylorus ab intensive Entzündung der Schleimhaut, welche im obern Drittheil des Dünndarms auch nicht die kleinste Stelle frei lässt. Nach unten hin nimmt die Entzündung an Intensität ab. Alle übrigen Organe normal.

2) Der Filtrerrückstand wird mit Wasser und einigen Tropfen verdünnter Salzsäure zerrieben und löst sich sofort in letzterer auf. Menge = 1 CC.

Versuch 10.

Kaninchen von 1900 Grm. Gewicht.

Subcutane Injection des obigen mit HCl aufgenommenen Filtrerrückstandes.

Lebensdauer: 36 Stunden.

Erscheinungen in vita: Appetitmangel, keine Diarrhoe.

Section: Im Magen finden sich mehrere grosse, offenbar aus Hämorrhagieen entstandene Ulcera, die fast bis zur Serosa reichen.

Aus diesen beiden Versuchen (9 u. 10) ergibt es sich, dass 12stündige trockne Hitze von 100—115° C. das Gift nicht zerstört.

e. Versuche mit gekochtem Ricin.

10 Grm. enthülster Samen werden mit 10% NaCl-Lösung bis zur Erschöpfung extrahirt; die Flüssigkeit wird filtrirt. Das Filtrat wird mit Essigsäure versetzt, der entstandene voluminöse Niederschlag wird gesammelt, mit schwach alkalischem Wasser gelöst, 1 Minute lang im Reagensglase gekocht und sammt dem entstandenen feinen Niederschlage einer Katze subcutan injicirt. (Vers. 11.) Das Thier bleibt gesund, woraus zu schliessen ist, dass durch Kochen das Gift zerstört wird.

d. Versuche mit auf 62° resp. 85° C. in wässriger Lösung erhitztem Ricin.

Ich habe weiter zwei dem vorigen vollkommen analoge Versuche angestellt, die sich von jenem nur dadurch unterscheiden, dass die giftige Substanz, statt gekocht zu werden, auf nur 62° C. resp. 85° 20 Minuten lang erhitzt wurde. Die damit angestellten physiologischen Experimente (12—13) ergaben das Resultat, dass durch 20 Minuten lang fortgesetztes Erhitzen auf 62° resp. 85° C. das Ricin noch nichts (bei 62°) oder wenigstens nicht viel von seiner Giftigkeit einbüsste. Ein Blutversuch mit

der auf 85° erhitzten Ricinlösung liess auf eine geringe Abnahme der Activität schliessen.

e. Fällung durch essigsäures Blei.

Es liess sich erwarten, dass in derselben Weise, wie durch Ausfällen der Alkaliphosphate ein Theil des Ricins mechanisch mitgerissen wurde, auch durch andere voluminöse Fällungen ein Niederschlag von toxischer Wirkung sich erzielen lassen könnte. Von hier in Frage kommenden Fällungen musste namentlich die mit Blei untersucht werden, weil es nicht undenkbar war, dass die wirksame Substanz in toto mit dem voluminösen ausfallenden phosphorsauren Blei mitgerissen werden könnte.

Zur Prüfung dieser Frage verfuhr ich folgendermassen: Ich stellte eine Emulsion aus 20 Grm. enthülster Ricinussamen her, filtrirte sie und setzte zum Filtrat neutrales essigsäures Blei. Es entstand ein voluminöser Niederschlag, von dem die Flüssigkeit abfiltrirt wurde. Filtrat und Fülterrückstand werden, wie folgt, weiter verarbeitet:

1) Das Filtrat wird — zur Entfernung des Bleis — der Einwirkung von Schwefelwasserstoff ausgesetzt. Die resultirende schwarze Flüssigkeit wird filtrirt. Das neutralisirte Filtrat wird zum Theil zu Vers. 14 benutzt.

Versuch 14.

Katze von 1450 Grm. Gewicht.

Application: subcutan.

Menge der Inj.-Fl.: 10 CC.

Ricinmenge: ca. 40 Mgrm. pr. Kilo Thier.

Erscheinungen in vita: keine Diarrhoe. Schwäche. Somnolenz.

Lebensdauer: 12 Stunden.

Section: Applicationsstelle unverändert. Hämorrhagische Entzündung des Dickdarms, Hyperämie des Dünndarms, die im obern Drittheil am intensivsten ist. Pylorus frei. Magenschleimhaut hyperämisch.

2) Der Filtrerrückstand wird zur weitem Reinigung vom Filter genommen, mit Wasser verrührt und aufs Neue mit essigsauerm Blei versetzt, filtrirt, der sich absetzende Filtrerrückstand durch Schwefelwasserstoff entbleit und nach Abtrennung des Bleis einem Kaninchen verfüttert. Er bildet jetzt eine farblose Flüssigkeit.

Versuch 15.

Kaninchen von 1240 Grm. Gewicht.

Application: per os mittelst der Schlundsonde.

Menge der Inj.-Fl: 40 CC.

Giftmenge: nicht bestimmt.

Lebensdauer: 96 Stunden.

Erscheinungen in vita: keine auffälligen.

Die Section ergibt einen durchaus negativen Befund, höchstens ist eine geringe Hyperämie des Dünndarms zu constatiren.

Die beiden vorstehenden Versuche (14 u. 15) berechnen uns zu dem Schlusse, dass durch neutrales essigsaueres Blei das Ricin zwar wohl mit niedergerissen, aber durch gutes Auswachsen die wirksame Substanz doch grösstentheils aus dem Niederschlage wieder ausgewachsen werden kann.

f. Versuch mit durch Dialyse gereinigtem Ricin.

Der Dialysenrückstand, von welchem pag. 41 ausführlicher die Rede war, wird mit Essigsäure und Ferrocyankalium versetzt: es tritt eine grünliche Fällung ein, die nebst der Flüssigkeit auf das Filter gebracht wird. Der grünliche Filtrerrückstand wird auf einer Glasschale mit kohlen-sauerm Na verrieben, worin er sich auflöst. — Die Lösung, 1½ CC, wird einer Katze injicirt.

Versuch 16.

Katze v. 1230 Grm. Gewicht.

Application: subcutan.

Menge d. Inj.-Fl: 1½ CC.

Menge d. Ricin: ca. 30 Milligramm. pro Kilo.

Lebensdauer: 24 Stunden.

Erscheinungen in vita: heftige Diarrhoe.

Section: Applicationsstelle unverändert. Das Rectum erscheint leicht entzündet. Die Entzündung nimmt nach oben an Intensität zu, um in den oberen Theilen des Dünndarms zu einer hochgradigen zu werden. Die Schleimhaut ist dunkelblauroth, ödematös, von zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt. Der Pylorus-theil des Magens frei, im Uebrigen ist die Magenschleimhaut stark hyperämisch, blauroth. — Einige lebende Entozoen werden dem Darm entnommen.

Dieser Versuch beweist uns, dass das Ricin die Dialysenmembran nicht oder vielleicht nur in Spuren durchdringt.

g. Directe Fällung mit Essigsäure und Ferrocyankalium.

In dem Filtrate einer Emulsion, die aus 27 Grm. Samen mit Wasser hergestellt worden war, wird durch

Essigsäure und Ferrocyankalium ein Niederschlag erzielt und auf dem Filter von der klar ablaufenden hellgelben Flüssigkeit getrennt. Dann wird er auf dem Filter solange mit Alkohol gewaschen, bis die Hauptmenge der überschüssigen Essigsäure entfernt worden ist, und darauf in eine Schale gebracht. Hier wird er mit etwas Na_2CO_3 zerrieben, wobei er sich fast ganz löst, so dass eine Filtration möglich wird. Bevor die so gewonnene Flüssigkeit, deren Menge = 5 CC. beträgt, auf seine physiol. Wirkung hin untersucht wird, werden $2\frac{1}{2}$ CC. derselben zu einigen chemischen Bestimmungen benutzt, welche beweisen, dass in der That ein Eiweisskörper in der Lösung vorhanden war. Ob ein wirksamer, zeigt nachfolgender Versuch.

Versuch 17.

Katze v. 2200 Grm. Gewicht.

Application: subcutan.

Menge der Inj.-Fl.: $2\frac{1}{2}$ CC.

Ricinmenge: nicht bestimmt.

Lebensdauer: 28 Stunden.

Erscheinungen in vita: Hochgradige Schwäche, die selbst das Stehen unmöglich macht.

Section: Applicationsstelle normal.

Der ganze Darm ist stark entzündet, besonders in seinen rectalen Theilen, die blutig verfärbt erscheinen. Auch an den übrigen Theilen des Darms ist fast durchweg eine starke Hyperämie, Schwellung der Plaques zu constatiren. — Die Darmwand ist stark geschwellt, ödematös. — Die Magenschleimhaut zeigt Hyperämie, an einzelnen Stellen Hämorrhagieen von etwa Linsengrösse und einige offenbar aus diesen entstandene Ulcera.

h. Saure Extraction.

Eine Menge von 10 bis 20 Grm. enthülster Sem. Ricini werden mit etwa 200 CC. Wasser, dem $\frac{1}{2}$ —1 CC. Eisessig hinzugefügt worden ist, zu einer Emulsion verrieben. Durch Zusatz von Ferrocyankalium und eventuell noch etwas Essigsäure entsteht ein Niederschlag, der durch Filtration von der Flüssigkeit getrennt wird. Der mit Soda aufgenommene fast neutrale Niederschlag wird zu den folgenden Thierversuchen benutzt:

Versuch 18.

Katze v. 2360 Grm. Gewicht.

Application: subcutan.

Ricinmenge pr. Kilo: 6,8 Milligramm.

Lebensdauer: 10 Stunden.

Erscheinungen in vita: kein Durchfall.

Section: Injectionsstelle normal. Hochgradige hämorrhagische Entzündung des ganzen Darms.

Versuch 19.

Kater v. 2480 Grm. Gewicht.

Application: intravenös.

Giftmenge pr. Kilo: 2,4 Mgrm.

Lebensdauer: 12 Stunden.

Keine auffallenden Krankheitserscheinungen.

Section: Darmentzündung.

Versuch 20.

Katze v. 3550 Grm. Gewicht.

Application: intravenös.

Giftmenge pr. Kilo: 0,85 Mgrm.

Lebensdauer: 18 Stunden.

Section: Darmentzündung.

Diese Versuche zeigen, dass das Ricin auch bei saurer Extraction mit in Lösung geht.

i. Alkalische Extraction.

Emulsion aus 20 Grm. Ricinussamen mit etwa 200 Grm. Wasser, dem $\frac{1}{2}$ CC. officineller Na-Lauge zugesetzt worden ist. Nur ein geringer Theil der Flüssigkeit geht durch das Filter. Das Filtrat wird mit Essigsäure versetzt, wodurch eine voluminöse Fällung entsteht. Der durch die nun vorgenommene Filtration entstehende Filtrerrückstand wird mit kohlen-saurem Natron aufgenommen und einer Katze von 1600 Grm. Gew. intravenös injicirt (Vers. 21). — Das Thier stirbt nach 16 Stunden. Section: Hämorrhagische Entzündung des Dünndarms.

Wenn auch durch diesen Versuch (21) bewiesen wird, dass bei alkalischer Extraction das Gift gleichfalls mit in Lösung geht, allerdings neben sehr vielen anderen Eiweissstoffen, so wurden trotzdem keine weiteren Versuche mit den Produkten dieser Extraction vorgenommen, weil, wie wir gesehen haben, die Gewinnung des Ricins nach dieser Methode wegen der Schwierigkeiten zu filtriren und der Abtrennung der anderen Eiweissstoffe eine unbequeme ist.

k. Extraction mit 10% NaCl-Lösung.

Eine kleine Menge zerriebener Sem. Ricini, z. B. 20 Grm., wird mit einer wenigstens zehn Mal so grossen Menge 10% NaCl-Lösung eine Nacht digerirt und dann mit neuen Mengen derselben Lösung auf dem Filter bis zur Erschöpfung extrahirt. Zum Filtrat wird in sehr geringen Mengen Essigsäure zugesetzt, die eine voluminöse Fällung hervorruft. Die ganze Masse wird

filtrirt. Der Filtrerrückstand (Nr. I) wird mit kohlen-s. Na aufgenommen und auf seine physiol. Wirkung hin untersucht. (Versuch 22, 23, 24). Das Filtrat wird wieder mit Essigsäure, dann mit Ferrocyan-kalium versetzt. Die dadurch entstehende mehr weniger voluminöse Fällung wird von der Flüssigkeit abfiltrirt. Auch dieser Filtrerrückstand (Nr. II) erweist sich noch als giftig.

1) Versuche mit dem nur durch Essigsäure erhaltenen Niederschlage.

Versuch 22.

Katze v. 1850 Grm. Gewicht.

Application: subcutan.

Menge der Inj.-Fl. = 1 CC., dargestellt durch Lösen des Filtrerrückstandes Nr. I.

Ricinmenge pr. Kilo: 15 Mgrm.

Lebensdauer: 30 Stunden.

Erscheinungen in vita: keine Diarrhoe. — Schwäche. — Somnolenz. — Appetitmangel.

Section: Injectionsstelle normal. Hämorrhagische Entzündung des Dünndarms, Hyperämie des Magens.

Versuch 23.

Katze v. 2550 Grm. Gewicht.

Application: intravenös.

Menge der Inj.-Fl. = 2 CC. derselben Flüssigkeit.

Ricinmenge pr. Kilo: 21 Mgrm.

Lebensdauer: 12 Stunden.

Erscheinungen in vita: kein Durchfall.

Section: Hämorrhagische Entzündung des Dünndarms.

Versuch 24.

Katze v. 1360 Grm. Gewicht.

Application: intravenös.

Menge der Inj.-Fl.: 7,1 CC.

Ricinmenge pr. Kilo: 47 Mgrm.

Lebensdauer: 12 Stunden.

Erscheinungen in vita: wie vorhin.

Section: Dunkelblaurothe Verfärbung des Dünndarms, leichte Hyperämie des Magens und Dickdarms.

II) Versuche mit dem durch Essigsäure und Ferrocyankalium erhaltenen Niederschlage (Nr. II).

Versuch 25 und 26.

Zwei Katzen v. 1570 Grm. und v. 1700 Grm. Gewicht wird der zweite Filtrerrückstand nach vorhergehender Lösung in Sodasolution in die Vene injicirt. Da beide nach einigen Stunden sterben und bei der Autopsie sich die für die Ricinusvergiftung charakteristischen pathol.-anatom. Veränderungen im Darm finden, so ist damit bewiesen, dass durch blosse, noch so vorsichtige Fällung mit Essigsäure nicht alles Gift niedergeschlagen wird, resp. dass wenigstens das vollständige Ausfällen desselben sehr schwer ist.

Das Filtrat des zweiten Niederschlages enthielt überhaupt keine Eiweisskörper mehr und daher selbstredend auch kein Ricin. — Will man die Fällung vereinfachen, so kann man natürlich gleich mit Essigsäure und Ferrocyankalium fällen.

I. Extraction mit Alkohol.

20 Grm. enthülster Sem. Ricini commun. werden in der Reibschale verrieben und mit einer grösseren Menge

absoluten Alkohols versetzt. — Die sich beim Stehen bildende obere klare Schicht wird mehrmals abgegossen, der Alkohol erneuert und schliesslich wird die Masse auf das Filter gebracht. Der Filtrerrückstand wird für mehrere Stunden in einen Behälter gebracht, dessen Temperatur ca. 30° C. beträgt, um den Alkohol vollends abdunsten zu lassen. — Der so getrocknete Filtrerrückstand wird mit Wasser zu einer Emulsion verrieben. Dieselbe wird filtrirt. Das Filtrat, dessen Gesamtmenge 50 CC. beträgt, wird zum Theil ($\frac{1}{5}$) zu folgendem Thierversuche benutzt. (Versuch 27.)

Versuch 27.

Katze von 1200 Grm. Gewicht.

Application: subcutan.

Menge der Inj.-Fl.: 10 CC.

Ricinmenge pr. Kilo: ca. 3 Mgrm.

Lebensdauer: 12 Stunden.

Symptome in vita: die gewöhnlichen. Kein Durchfall.

Section: Injectionsstelle unverändert. Zahlreiche Ulcerationen der Magenschleimhaut. — Pylorus frei. — Hyperämie bes. des obern Dünndarms; hier auch einige Hämorrhagieen. — Rectum hyperämisch.

Dieser Versuch zeigt, dass durch mehrmaliges Extrahiren mit relativ grossen Dosen Alkohols das Ricin den zerriebenen Ricinussamen nicht ganz oder gar nicht entzogen werden kann. Jedenfalls ist der ausgezogene Brei noch sehr giftig. Um zu constatiren, ob in den alkoholischen Auszug etwas übergeht, extrahirte ich 5 Grm. pulverisirten ölfreien Ricinuspresskuchens und verdunstete den alkoholischen Auszug bei

niederer Temperatur. Der sehr unbedeutende, in Wasser gelöste und filtrirte Verdunstungsrückstand wirkte auf das Blut nicht coagulirend ein, war also von Ricin frei. Unser Gift geht also nicht in den Alkohol über.

Dieselbe Extractionsmethode musste naturgemäss auch mit Aether versucht werden.

m. Extraction mit Aether.

20 Grm. Sem. Ricini. Die Darstellung des Präparates ist der des mit Alkohol extrahirten vollkommen analog, d. h. es wird das Pulver der mit Aether erschöpften Samen auf Ricin verarbeitet. — Das Filtrat, 35 CC. betragend, wird einem Kaninchen per os gegeben.

Versuch 28.

Kaninchen von 1350 Grm. Gewicht.

Application: per os mittelst der Schlundsonde.

Menge der Inj.-Fl.: 35 CC.

Giftmenge pr. Kilo: ca. 14 Mgrm.¹⁾

Lebensdauer: 32 Stunden.

Erscheinungen in vita: Heftige Durchfälle.

Section: Linsengrosse Hämorrhagien im Magen. Hyperämie und einige Ecchymosen im Dünndarm. Intensive Entzündung des Dickdarms, blutrothe Verfärbung der Schleimhaut desselben. Coecum normal.

Alkohol und Aether extrahiren diesen Versuchen zufolge die giftige Substanz nicht und zerstören sie ebensowenig.

¹⁾ Wegen Mangels an Kaninchen habe ich nicht eruiren können, welches die kleinste Dosis ist, die bei Application per os bereits letal wirkt; es unterliegt wol keinem Zweifel, dass sie niedriger ist, als die bei Versuch 28 verfütterte.

Dass in einem Falle heftige Durchfälle eintraten, im andern nicht, dürfte wohl so zu erklären sein, dass im Versuch 27 der Tod zu schnell eintrat, ehe es noch zur Entstehung von Diarrhoe hätte kommen können.

Es kann sich nach dem Obigen hier absolut nicht um einen der Crotonolsäure ähnlichen Körper handeln, denn dieser hätte sich vollständig mit Alkohol oder Aether extrahiren lassen müssen.

n. Glycerin-Extraction.

5 Grm. Sem. Ricini werden mit Glycerin verrieben. Nachdem die durch Leinwand filtrirte Flüssigkeit mit Alkohol und Aether gemischt worden, wird die beim Stehen sich bildende obere klare Schicht von der untern abgossen, letztere noch durch Filtration von dem Reste der Flüssigkeit befreit und der Filtrerrückstand mit Wasser aufgenommen. Der vierte Theil der auf diese Weise gewonnenen Flüssigkeit wird einer Katze subcutan injicirt (**Vers. 29**), die unter schweren Darmerscheinungen nach 36 Stunden stirbt. Aus diesem Versuch ergiebt sich die gleichfalls interessante Thatsache, dass das Ricin sich auch in Glycerin löst und aus dieser Lösung durch Alkohol gefällt wird. Oben hatten wir gesehen, dass Alkohol-Aether den Stoff nicht löst, hier sehen wir, dass dem entsprechend er durch Alkohol-Aether niedergeschlagen wird und zwar in wirksamer Form. Ob übrigens beim langen Stehen unter Alkohol-Aether das Ricin unwirksam wird, wie dies bei vielen Fermenten der Fall ist, habe ich nicht untersucht.

o. Fällung durch Magnesium- und Natriumsulfat.

Alte Sem. Ricini werden mit 10 % NaCl-Lösung extrahirt, das Filtrat in einen Raum, dessen Temperatur ca. 30° C. ist, zuerst mit Magnesiumsulfat übersättigt und dann in die Kälte gebracht, wo sich nach mehrstündigem Stehen in der Flüssigkeit neben grossen, leicht zu entfernenden Magnesiumsulfatkrystallen ein Niederschlag absetzt, der von der Flüssigkeit abfiltrirt wird.

Dieser Niederschlag (den wir der Bequemlichkeit halber a nennen wollen) wird zum Theil auf den Dialysator gebracht und zum Theil zu den unten angegebenen Versuchen (30—39) benutzt. Zum Filtrat dagegen wird nun Natriumsulfat, gleichfalls bis zur Uebersättigung, hinzugefügt. Die dadurch entstehende Fällung (b) wird von der Flüssigkeit durch Filtration getrennt und zu Thierversuchen benutzt, nachdem sie durch mehrtägige Dialyse von den Salzen befreit worden ist. Im zweiten Filtrat entsteht durch Essigsäure und Ferrocyankalium keine Eiweissfällung mehr; es war also kein Ricin mehr vorhanden.

1. Versuche mit dem Magnesiumsulfatniederschlage (a).

Ein Theil des Magnesiumniederschlages wird mehrstündiger Dialyse unterworfen, welche insofern ein befriedigendes Resultat ergiebt, als bei der chemischen Analyse der Dialysenrückstand sich als vollkommen aschefrei erweist.

Bei nochmaliger zwei Tage dauernder Dialyse des Dialysenrückstandes geht ein Theil des Ricins durch

die Membran: das Dialysat giebt die Kupferreaction, welche es vorher nicht gegeben hatte.

Dass ich so viele Versuche (No. 30—38) mit dem Magnesiumsulfatniederschlage angestellt habe, findet seine Erklärung in dem Bestreben, die minimale letale Dosis¹⁾ für das Ricin zu bestimmen. Wie weit mir diese Bestimmung gelungen ist, zeigen eben diese Versuche.

Versuch 30

Katze von 2350 Grm. Gewicht.

Application: intravenös.

Ricinmenge pr. Kilo: 41 Mgr.

Lebensdauer: 3½ Stunde.

Erscheinungen in vita: die gewöhnlichen. Kein Durchfall.

Section: Hochgradige hämorrhagische Gastro-Enteritis.

Versuch 31.

Kater v. 2400 Grm. Gewicht.

Application: intravenös.

Ricinmenge pr. Kilo: 20 Mgrm.

Lebensdauer: 10 Stunden.

Erscheinungen in vita { wie oben bei Vers. 30.
Section }

Versuch 32.

Katze v. 2450 Grm. Gewicht.

Application: intravenös.

Lebensdauer: 12 Stunden.

1) Ich habe diese Versuche nur für die Injection in das Venensystem gemacht. Bei subcutaner und stomachaler Application wirkt das Mittel naturgemäss schwächer, aber um nicht sehr viel.

Ricinmenge pr. Kilo: 10 Mgrm.
 Symptome in vita } wie oben.
 Sectionsbefund }

Versuch 33.

Katze v. 2200 Grm. Gewicht.
 Application: intravenös.
 Ricinmenge pr. Kilo: 4,1 Mgrm.
 Lebensdauer: 8 Stunden.
 Erscheinungen in vita } wie oben.
 Sectionsbefund }

Versuch 34.

Katze: von 3300 Grm. Gewicht.
 Application: intravenös.
 Ricinmenge pr. Kilo: 1,7 Mgrm.
 Lebensdauer: 15 Stunden.
 Erscheinungen in vita } wie oben.
 Sectionsbefund }

Versuch 35.

Katze v. 2700 Grm. Gewicht.
 Application: intravenös.
 Ricinmenge pr. Kilo: 0,4 Milligramm.
 Lebensdauer: 12 Stunden.
 Erscheinungen in vita } wie oben.
 Sectionsbefund }

Versuch 36.

Katze v. 1750 Grm. Gewicht.
 Application: intravenös.
 Ricinmenge pr. Kilo: 0,3 Mgrm.
 Erscheinungen in vita } wie oben.
 Sectionsbefund }

Versuch 37.

Katze v. 2000 Grm. Gewicht.
 Application: intravenös.
 Ricinmenge pr. Kilo: 0,1 Milligramm.
 Lebensdauer: 36 Stunden.
 Section: Hämorrhagische Entzündung des
 Dünndarms.

Versuch 38.

Kaninchen v. 1340 Grm. Gewicht.
 Application: per os.
 Giftmenge pr. Kilo: 77 Mgrm.
 Lebensdauer: 24 Stunden.
 Section: Heftige Darmentzündung.

Da bei so geringen Dosen wie 0,3 u. 0,1 Milligramm pr. Kilo Thier kaum eine Abnahme in der Intensität der Darmerscheinungen zu constatiren war, so liess ich meine Versuche zur Bestimmung der kleinsten tödtlichen Dosis fallen, halte mich aber für berechtigt, aus meinen Versuchen zu schliessen, dass die kleinste tödtliche Dosis unsres Fermentes eine so niedrige ist, dass das Ricin in dieser Beziehung mit den stärksten Giften concurriren kann.

2. Versuche mit dem Natriumsulfatniederschlage.

Der durch überschüssiges Natriumsulfat hervorgerufene Niederschlag wird auf den Dialysator gebracht. Nach mehrtägiger Dialyse erweist er sich bei intravenöser Injection (**Vers. 39**) als nur wenig giftig, da das betr. Versuchsthier trotz der grossen Quantität der eingespritzten Flüssigkeit am Leben bleibt, wenn auch einige Krankheitssymptome, wie vorübergehender Appetitmangel etc., vorhanden sind. — Dass er nicht ganz

ungiftig war, liess sich auch durch Versuche mit Blut leicht feststellen. Bei Zusatz zum Blut tritt nämlich die uns bekannte Zusammenballung der rothen Blutkörperchen ein, wodurch die Giftigkeit erwiesen ist.

II. Versuche mit frischen Sem. Ricini comm.

Da die frischen Samen von Ricinus comm. in genau derselben Weise verarbeitet wurden, wie die der übrigen Ricinusarten, so sollen sie mit ihnen zusammen pag. 112 besprochen werden, umso mehr als auch die physiologische Wirkung der einzelnen Arten die gleiche ist.

III. Presskuchenpräparate.

Es wäre eine Wiederholung, wenn ich die zahlreichen Versuche mit den aus den Ricinuspresskuchen dargestellten Präparaten ausführlicher wiedergeben wollte, weil Alles, was in Bezug auf die aus den Samen hergestellten gesagt ist, vollkommene Geltung auch für die ersteren hat¹⁾.

Auch bei den Presskuchen ging sowohl bei alkalischer, als auch neutraler und saurer Extraction das Gift mit in Lösung. — Die Resultate der chem. Analyse, der physiol. Versuche stimmten mit denen der analogen Samen-Untersuchungen so vollkommen überein, dass es mir daher nur erübrigt, einen Versuch hervorzuheben, der das noch nicht besprochene Verhalten des Ricins zum Blutdruck beleuchtet.

Eine bestimmte Menge in einer Handmühle gemahlene Ricinuspresskuchens wird mit Wasser, das durch Zusatz von etwas Kalilauge alkalisch gemacht

¹⁾ Allerdings mussten viel grössere Mengen des Presskuchens verarbeitet werden, um den Samen-Präparaten gleichwerthige Wirkungen hervorzubringen.

worden ist, zu einer Emulsion verrieben. Die Emulsion wird filtrirt. Das alkalische Filtrat wird durch etwas HCl neutralisirt. Die Flüssigkeit wird von dem sich bildenden voluminösen Niederschlage durch Filtration getrennt. Letzterer wird in stark verdünnter Sodalösung gelöst. 1 CC. enthält 0,0387 Grm. Ricin und 0,0082 Asche.

Versuch 40.

Bei einer Katze von 2720 Grm. Gewicht werden auf der rechten Seite die Vena Jugularis comm. und die Carotis blossgelegt. In die erstere wird zum Zweck der Injection eine verschliessbare Canüle eingeführt; die letztere wird mit dem Kymographion in Verbindung gebracht. Während der ersten Minuten werden der normale Blutdruck, die Puls- und Respirationfrequenz gemessen.

Die Injectionsflüssigkeit enthält im CC. 38,7 Mgrm. Ricin.

Injection von:	Zeit.	Puls pro Min.	Blutdruck im Durchschnitt.	Respiration pro Min.
	12 h. 7 m.	172	170	20
	— 9 m.	180	180	19
	— 11 m.	200	170	21
	— 13 m.	192	170	20
	— 14 m.	180	166	23
0,5 CC.	— 16 m.	220	160	24
	— 18 m.	192	160	22
	— 19 m.	240	174	26
1,4 CC.	— 22 m.	300	170	32
	— 26 m.	164	164	30
1,4 CC.	— 29 m.	200	164	30
	— 32 m.	162	160	30
1,4 CC.	— 34 m.	220	180	36
	— 37 m.	184	160	28
	— 41 m.	160	170	36
	— 44 m.	172	164	36
	— 50 m.			
	Das Thier wird losgebunden und ist scheinbar gesund.			

Nach 10 Stunden tritt der Tod ein.

Section: Dickdarm normal. — Hochgradige Entzündung des Dünndarms, dessen Schleimhaut dunkelblauroth verfärbt ist. — Pylorusgegend frei. — Der Magen schwach hyperämisch. — Die anderen Organe normal.

Aus der vorstehenden Tabelle ist ersichtlich, dass der Blutdruck vom Ricin auch in der grossen Dosis von 181,8 Milligrm. in keiner Weise sofort beeinflusst wird. — Dass er, wenn das Thier moribund wird, sinkt, ist wohl selbstverständlich, doch von mir nicht weiter untersucht.

Vergleichung der Ricinvergiftung des Menschen mit der des Thieres.

Bei einem Vergleich der Symptome der Ricinvergiftung am Menschen mit denen am Thiere fällt uns als übereinstimmend sofort die Localisation der hauptsächlichsten pathol-anatom. Veränderungen im Darne auf. Wir sehen die Ricin-Intoxication unter dem Bilde einer hochgradigen Affection des Gastrointestinaltractus und zwar einer hämorrhagischen Entzündung verlaufen. — Vor Allem erscheint der Dünndarm von derselben betroffen; häufig liess sich sogar eine isolirte Entzündung desselben ohne Mitbetheiligung des Magens und Dickdarms constatiren. — Nur in seltenen Fällen waren letztere stärker ergriffen als der Dünndarm. — Nach dem uns von Houzé de l'Aulnoit referirten Sectionsbefunde (cf. Casuistik p. 69) fand sich „Ecchymosirung und Erweichung des Dünndarms in einer Ausdehnung von 70 Ctm. bei ziemlich intacter, nur einige Gefässramificationen zeigender Magenschleimhaut etc.“ — ein Befund, der mit den Ergebnissen der

von mir ausgeführten Thiersectionen vollkommen übereinstimmt. — Der Eindruck, den man durch diese That-sachen gewinnt, ist, wie bereits erwähnt, der, dass das Ricin hauptsächlich im Dünndarm seine schädliche Wirkung entfaltet, während das Ergriffensein des Magens und Dickdarms vielleicht secundärer Natur ist.

Fast in allen Fällen kommt noch ein andres Symptom, das ich aus begrifflichen Gründen nicht jedes Mal besonders erwähnt habe, nämlich die starke Füllung der Gallenblase, zur Beobachtung. Auch Houzé de l'Aulnoit constatirte dieselbe. — Die Erklärung dieser Erscheinung dürfte wohl in dem mechanischen Verschluss der Gallenwege zu suchen sein, wie er ja häufig im Anschluss an Dünndarmkatarrhe aufzutreten pflegt. — Auf diesen Verschluss der Gallenwege wird auch der von Chevallier (cf. Casuistik p. 72) beobachtete Icterus zu beziehen sein.

Eine dritte häufiger wiederkehrende Erscheinung ist die pralle Füllung der Harnblase, die in einigen Fällen eine Erweiterung ad maximum zeigte. — Pécholier und A. haben bei Vergiftungen von Menschen mehrmals Anurie beobachtet. Dieselbe trat aber gewöhnlich erst in dem Stadium auf, das durch grosse allgemeine Schwäche sich kennzeichnete, und diese Schwäche ist wohl auch der Grund der Anurie. — Geringe entzündliche Veränderungen der Blasen-schleimhaut habe ich allerdings in einigen wenigen Fällen vorgefunden, doch waren sie, wie gesagt, so schwach entwickelt, dass sie wohl schwerlich als in ätiologischem Zusammenhange mit der Anurie stehend betrachtet werden können.

Von Interesse ist es, dass die Diarrhoe zu den nicht constanten Symptomen zu rechnen ist. In den fulminanten Fällen fehlte sie ganz oder es wurde sogar Verstopfung beobachtet. Auch hierin stimmt die Ricinusvergiftung des Menschen mit der der Thiere überein.

Cholera-Stühle, die zuweilen am Menschen beobachtet worden sind, habe ich an Thieren kein einziges Mal constatiren können.

Nur selten ist der Darm mit blutigem Schleim erfüllt: es scheint, als ob Blutungen ins Darmlumen nur bei den höchsten Graden der Vergiftung vorkommen.

Für die übrigen Symptome, wie Somnolenz, Convulsionen, habe ich als Erklärung schon an anderer Stelle (Physiol. Th. pag. 63) die Vermuthung ausgesprochen, dass es sich vielleicht um Thrombosirungen der Hirngefäße handle, deren Auftreten auf der ausführlicher besprochenen Wirkung des Ricins, Blutgerinnungen hervorzubringen, beruhen dürfte.

Fragen wir uns jetzt, ob wir berechtigt sind, die an Menschen beobachteten Vergiftungen durch Ricinusamen auf das Ricin zu beziehen, so glaube ich unbedenklich bejahend antworten zu können; denn die Symptome der Thiervergiftungen stimmen, wie wir gesehen haben, mit denen der Menschenvergiftungen überein. — Auch die an Menschen beobachteten Nachkrankheiten lassen sich durch die Annahme einer Thrombosirung der Schleimhautgefäße mit nachfolgender „Verdauungserosion“ wohl erklären.

Es fragt sich ferner, ob die Dosirung des Giftes bei unseren Thierexperimenten auf die Beobachtung an Menschen passt? Nehmen wir das Gewicht des Menschen zu 60 Kgrm. an, so würde bei Injection ins Blut

$60 \times 0,1$ Mgrm. = 6,0 Mgrm., d. h. das Gift eines einzigen Samens, noch eine tödtliche Dosis sein. — Berücksichtigen wir nun auch, dass die Wirkung vom Darmcanal aus eine schwächere¹⁾ (vielleicht etwa zehn Mal schwächere) ist, so würden doch 60 Mgrm. bereits eine bei Einnahme per os unbedingt tödtliche Dosis sein. In einem oben verzeichneten Falle trat der Tod abnormer Weise zwar schon nach dem Genusse von ca. 3 Samen (cf. pag. 68), in anderen dagegen noch nach einer viel grösseren Anzahl Genüsse ein. Im Durchschnitte dürften wohl etwa 10 Samen als tödtlich wirkend anzunehmen sein, eine Annahme, die, wie man sieht, mit der von uns durch Rechnung gefundenen Zahl ziemlich übereinstimmt, denn 10 Samen à ca. 0,25 Grm. enthalten nach der auf Seite 36 gegebenen Berechnung mehr als 60 Mgrm. Ricin.

1) Anm. Ich habe schon oben darauf hingewiesen, dass aus Mangel an geeigneten Versuchsthiere meine Experimente in dieser Beziehung ungenügend sind.

D. Ueber das Ricin einiger anderer Euphorbiaceen.

Bei der nahen Verwandtschaft des *Ricinus communis* mit den anderen *Ricinus*arten, mit *Croton Tiglium*, *Hura crepitans*¹⁾, *Jatropha Curcas*¹⁾, *Hyaenanche globulosa*¹⁾ in botanischer und toxicologischer Beziehung lag es nahe, auch letztere einer Untersuchung auf Ricin oder einen ähnlichen Stoff zu unterziehen. Freilich konnten eingehendere Untersuchungen nur mit *Croton* angestellt werden, weil die Menge der mir zur Disposition stehenden Samen von *Jatropha*, *Hura* etc., eine zu geringe war.

I. Versuche mit den Samen von

1) *Ricinus sanguineus* (Obermanni), 2) *R. africanus*, 3) *R. guyanensis nanus*, 4) *R. altissimus*, 5) *R. communis major* (Palma Christi) 6) *R. spec. Philippines*, 7) *R. brasiliensis*, 8) *R. borboniensis arboreus*, 9) *R. spectabilis*, 10) *R. jamaicensis*²⁾.

1) Die Samen von *Jatropha*, *Hura* und *Hyaenanche* sind mir von Herrn Prof. Dragendorff freundlichst überlassen worden, und sage ich ihm hiermit dafür meinen verbindlichsten Dank.

2) Diese eben genannten *Ricinus*arten sind — durch freundliche Vermittlung des Herrn Obergärtner Bartelsen — von E. Benary in Erfurt bezogen.

Die Samen aller oben genannten *Ricinus*arten wurden in gleicher, d. h. folgender Weise verarbeitet: Aus 20 Grm. enthülster Samen wird mit Wasser eine Emulsion hergestellt und letztere durch Filtration vom Oele und anderen Beimengungen getrennt. Das wasserklare, schwach gelbliche, sauer reagirende Filtrat wird einem Kaninchen per os gegeben. Nach 10—36 Stunden stirbt dasselbe nach augenscheinlichem Kranksein — Appetitlosigkeit, Apathie, Schwäche, zuw. Durchfall. — Die Autopsie constatirt für alle untersuchten Arten dieselbe giftige Wirkung auf den Darm, die sich bei den angewandten grossen Dosen in hochgradiger hämorrhagischer Entzündung desselben manifestirt.

II. Versuche mit den Samen von *Croton Tiglium*.

Der wirksame Bestandtheil der *Croton*samen resp. des *Croton*öls ist ebenso wie der der *Ricinus*samen der Gegenstand vielfacher Untersuchungen gewesen. Eine ausführliche Wiedergabe der bezüglichen Literatur findet der Leser in der Dissertation E. von Hirschheydt's¹⁾, der in seiner Arbeit zu dem Resultate kommt, dass die *Croton*olsäure allein der wirksame Bestandtheil des *Croton*öls ist. Wenn ich auch weit davon entfernt bin, die Richtigkeit dieser seiner Schlussfolgerung zu bezweifeln, so ist damit noch nicht gesagt, dass in den *Croton*samen nicht auch ausserdem ein unserem Ricin ähnlicher Stoff enthalten sein könne.

Von dieser Vermuthung ausgehend, stellte ich nun die unten zu besprechenden Untersuchungen mit den

1) E. v. Hirschheydt, Ueber die Wirkung des *Croton*öls. Diss. Dorpat 1886.

Crotonsamen an und zwar bediente ich mich derselben Methoden, mit Hilfe derer ich das Ricin dargestellt hatte. Um unnütze Wiederholungen zu vermeiden, werde ich daher nur die betr. Methoden nennen, wobei ich zugleich in Betreff der Details der Darstellung auf das im Exper. Theil über die Darstellung des Ricins Gesagte verweise.

A) Wassere extraction und Fällung mit kohlensaurem Na. (cf. p. 80).

1. Versuche mit dem Filtrat. (cf. p. 80).

a) Katze v. 2300 Grm. Gewicht.

Application: subcutan.

Giftmenge pr. Kilo: 2,9 Milligramm.

Lebensdauer: 102 Stunden.

Erscheinungen in vita: Anfangs scheinbares Wohlbefinden, dann Appetitmangel, Erbrechen, Apathie, kein Durchfall. Applicationsstelle nicht schmerzhaft.

Section: Applicationsstelle unverändert. Mesenterialdrüsen geschwellt, blutig infiltrirt. Der Darm, besonders der Dickdarm, erscheint an einigen Stellen stark von Gasen aufgetrieben, theilweise mit dunkelgelben Fäcalsmassen von mittelweicher Consistenz gefüllt. Im Rectum und den benachbarten Theilen des Colon starke dendritisch verzweigte Hyperämien; auch in den unteren Theilen des Dünndarms kleine hyperämische Stellen und einige wenige Ecchymosen. Die Blase ist ad maximum gefüllt und enthält eine grosse Menge eines trüben, flockigen, nicht eiweisshaltigen Urins. Die übrigen Organe normal.

b) Hund v. 3300 Grm. Gewicht.

Application: intravenös.

Giftmenge pr. Kilo: 43,2 Milligramm.

Lebensdauer: 2 Stunden.

(1 Injection entspricht 5,1 Milligramm. Gift)

Der Versuch dauert 1½ Stunden, während welcher im Ganzen 28 Injectionen gemacht werden. Während der ganzen Dauer des Versuchs werden Puls- und Athemfrequenz controlirt. Die bei diesen Zählungen gewonnenen Werthe berechtigen mich zu dem Schlusse, dass der uns interessirende Körper keinen Einfluss auf die Herzthätigkeit und die Respiration hat. — Eine halbe Stunde nach dem Versuche stirbt das Thier unter Convulsionen, ohne vorher irgend welche Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben. Section: Hyperämie des Magens und Darms. Ecchymosen im Dünndarm.

2. Versuch mit dem Filtrerrückstand.

Katze v. 1900 Grm. Gewicht.

Application: subcutan.

Giftmenge — nicht bestimmt.

Lebensdauer: 98 Stunden.

Erscheinungen in vita: keine auffallenden.

Section: Entzündung des Magens und Darms.

B. Extraction mit 10% NaCl.-Lösung und Fällung durch Essigsäure und Ferrocyankalium. (cf. pag. 96).

Versuche mit dem Niederschlage.

1. Kaninchen von 1200 Grm. Gewicht.

Application: per os.

Giftmenge pr. Kilo: 16,2 Milligramm.

Lebensdauer: 36 Stunden.

Erscheinungen in vita: Schwäche, Appetitmangel, kein Durchfall.

Section: Hämorrhagische Entzündung des Darms.

2. Katze von 2300 Grm. Gewicht.

Application: subcutan.

Giftmenge pr. Kilo: 3,9 Milligramm.

Lebensdauer: 10 Stunden.

Section: Darmentzündung.

C. Extraction mit 10 % NaCl-Lösung und Fällung durch Magnesiumsulfat (cf. p. 102).

Die Gesamtmenge der Lösung des Magnesiumsulfat-Niederschlages beträgt 15 CC.

1 CC. enthält 4,2 Milligramm. Organ. Substanz
und 5,7 „ „ Asche.

Die Lösung diente zu folgenden physiologischen Versuchen:

1. Katze v. 1810 Grm. Gewicht.

Application: intravenös.

Giftmenge pr. Kilo: 1,6 Mgrm.

Lebensdauer: 36 Stunden.

Section: Hochgradige Entzündung des ganzen Darms, dessen Schleimhaut dunkelblauroth verfärbt erscheint.

2. Blutversuch.

Dieser ergibt das Resultat, dass der aus den Crotonsamen in der angegebenen Weise extrahirte Stoff schon bei einer Verdünnung von 1:40000 die dem Ricin eigenthümliche Wirkung auf defibrinirtes Blut zeigt.

Nach allen den eben angeführten Versuchen kann es für uns keinem Zweifel unterliegen, dass in den Crotonsamen ein dem Ricin ähnlicher oder damit identischer Stoff enthalten ist: wenigstens erhalten wir einen bei derselben Darstellungsweise in physiolo-

gischer Beziehung dem Ricin sich vollkommen gleich verhaltenden Körper.

Wir haben jetzt zu der Frage Stellung zu nehmen: Beruht die Wirkung der Crotonsamen und vielleicht auch die des Crotonöls nur auf der Anwesenheit unsres Fermentes oder hat die Wirkung der von Buchheim¹⁾, Krich²⁾ und Hirschheydt³⁾ studirten Crotonolsäure mit dem Ricin Nichts zu thun?

Die Antwort ist folgende: Ein Blick auf die Darstellungsweise der Crotonolsäure zeigt, dass sie Nichts von Ricin enthalten kann. — Einen weiteren Beleg für letztere Ansicht liefert uns auch folgender, von Prof. Kobert angestellter Versuch: Er kochte fertige Crotonolsäure 2 Minuten lang, wobei alles Ricin hätte zu Grunde gehen müssen, und doch erwies die Säure sich noch als eminent giftig. — Endlich wirkt die Crotonolsäure, wie Kobert fand, bei Pflanzenfressern überhaupt ganz unverhältnissmässig viel schwächer als bei Fleischfressern, wenigstens bei Application per os; das Ricin aber wirkt, soviel ich gesehen habe, auf Katzen und Kaninchen gleichmässig giftig.

Wir müssen demnach in den Crotonsamen die Existenz zweier sehr starker, aber verschiedenen wirkender Gifte annehmen, die sich jedoch in der einen Beziehung unterstützen, nämlich in ihrer verderblichen Wirkung auf den Darm.

1) Buchheim, Ueb. die pharmacol. Gruppe des Crotonöls. Virch. Arch. Bd. XII.

2) Krich, Exper. quaedam de oleis Ricini etc. Diss. Dorp. 1857.

3) Hirschheydt, Ueb. die Wirkung des Crotonöls. Diss. Dorpat 1886.

III. Versuch mit den Samen von *Jatropha Curcas*.

30 Stück enthülster Samen dieser Pflanze (= 10 Grm.) werden mit Wasser und etwas Essigsäure zu einer Emulsion verrieben. Diese wird filtrirt, das Filtrat mit Ferrocyankalium versetzt. — Der so entstehende Niederschlag wird in alkalischem Wasser gelöst, filtrirt und die Menge auf 10 CC. gebracht. 2 CC., eingedunstet, liefern 19 Milligrm. organischer und 2 Milligrm. anorganischer Substanz. — 6 CC. werden einer Katze von 3300 Grm. Gewicht in die Fussvene eingespritzt: also pro Kgrm. 17,2 Mgrm. Das Thier verliert danach den Appetit und, obwohl die Wunde gut heilt, stirbt es nach 7×24 Stunden, ohne Durchfall und Erbrechen gehabt zu haben.

Section: Magen und Dünndarm sind in den obersten Partien in einer Ausdehnung von etwa 20 Cent. mit frischem, noch rothem Blut gefüllt. Die Schleimhaut des Dünndarms ist sonst normal, die des Magens erscheint auf der Höhe der Falten stark geschwellt, gelockert und von dunkelrother Farbe.

Also auch in den Samen von *Jatropha Curcas* ist Ricin oder ein ähnliches Ferment enthalten!

IV. Versuch mit den Samen von *Hura crepitans*.

4,5 Grm. enthülster Samen von *Hura crepitans* werden mit Wasser, dem $\frac{1}{2}$ CC. Eisessig hinzugefügt worden ist, extrahirt und das Extract filtrirt. Im Filtrat wird durch Essigsäure und Ferrocyankalium eine Fällung hervorgerufen. Durch abermalige Filtration wird der Niederschlag von der Flüssigkeit getrennt. Der auf diese Weise entstehende Filtterrückstand wird mit etwas Koh-

lensaurem Natron und Wasser aufgenommen und einer Katze subcutan injicirt. Das Thier bleibt am Leben und zeigt keinerlei Krankheitssymptome.

Dasselbe Resultat hat der

V. Versuch mit den Samen von *Hyaenanche globulosa*

aufzuweisen, nachdem die gleiche Menge (4,5 Grm.) derselben in gleicher Weise behandelt worden war.

Es hiesse vorschnell urtheilen, wenn wir aus diesen Versuchen schliessen wollten, dass in den Samen von *Hura* und *Hyaenanche* nicht ein dem Ricin analoger giftiger Körper enthalten sei. Der Grund des scheinbaren Misserfolges dieser beiden Versuche kann ja in der zu geringen Quantität der verarbeiteten Samen zu suchen sein.

Ich bin weit davon entfernt, behaupten zu wollen, dass ich durch vorliegende Arbeit die Frage der Ricinusvergiftung gelöst habe; soviel aber glaube ich doch wohl sagen zu können, dass ich zur definitiven Lösung derselben Material beigebracht und einige neue Gesichtspunkte aufgestellt habe. Theils die Kostspieligkeit der Versuche, theils Mangel an Zeit verhindern mich, die sich im Laufe der Arbeit bietenden neuen Fragen (z. B. nach der Natur des fibrinartigen Körpers) selbst zu lösen: aber auch schon zu neuen Fragen Anregung gegeben zu haben, ist ein gewisses Verdienst!

E. Résumé.

- 1) Der einzige oder wenigstens der wichtigste toxische Bestandtheil der Ricinussamen ist das „Ricin“.
- 2) Das Ricin ist ein Eiweisskörper und gehört zu den sogenannten ungeformten Fermenten.
- 3) Die Einwirkung trockener Hitze selbst über 100° verträgt das Ricin, ohne seine Wirksamkeit zu verlieren; Kochen dagegen macht es unwirksam.
- 4) In den Samen anderer Euphorbiaceen ist gleichfalls Ricin oder ein dem ähnlicher Stoff enthalten.
- 5) Das Ricin wirkt bei Darreichung per os, bei subcutaner und intravenöser Injection in qualitativ gleicher Weise typisch auf den Darm.
- 6) Das Ricin bewirkt in defibrinirtem serumhaltigen Blute eine Zusammenballung der rothen Blutkörperchen unter Bildung einer fibrinähnlichen Substanz.
- 7) Das Ricin verzögert in grossen Dosen die Gerinnung des frisch der Ader entnommenen, nicht defibrinirten Blutes.
- 8) Das Ricin macht defibrinirtes Blut filtrationsfähig, d. h. das klare Serum bildet das Filtrat, während die rothen Blutkörperchen auf dem Filter bleiben.
- 9) Diese Wirkung übt das Ricin schon bei sehr starker Verdünnung aus (1:60000).

10) Das Blut verschiedener Thierspecies scheint ein graduell verschiedenes Verhalten gegen diese Ricinwirkung zu haben.

11) Das Ricin übt keinen Einfluss auf den isolirten Nerven und den Blutdruck, keinen oder höchstens einen minimalen auf den isolirten Muskel und das Williams'sche Froschherz aus.

12) Schon bei einer Dosis von 0,1 Milligramm. pro Kilo Thier wirkt das Ricin von der Vene aus tödtlich, d. h. bei einem Verhältniss der Giftmenge zum Körpergewicht wie 1:10 Millionen.

13) Die Ricinussamen sind therapeutisch nicht zu verwenden; ebensowenig die Ricinuspresskuchen. Dagegen dürfte an eine Verwerthung der Presskuchen zu physiologisch-chemischen Zwecken wohl gedacht werden können.

14) Die Wirkung des Ricinusöles hat mit der des Ricins nichts zu thun.

Verzeichniss

der wichtigsten spec. auf Ricinus bezüglichen Arbeiten.

1. Benecke, F. Ueber die giftige Wirkung des Ricinuskuchens. Zeitschrift des allg. österreich. Apothekervereins Nr. 26, p. 421. 1887.
2. Buchheim, R. Ueber die pharmakol. Gruppe des Crotonöls. Virchows Archiv Bd. XII. 1857.
3. Canavane, on the oleum Palmae Christi. Edinburg 1769. trad. en fr. par Hamert. Par. 1777.
4. Chevallier in den Annales d'hygiène publ. et de médecine légale 1881, p. 400.
5. v. Hirschheydt, E. Ueber die Wirkung des Crotonöls. Diss. Dorpat 1886.
6. Krich, F. G. Experimenta quaedam pharmacologica de oleis Ricini, Crotonis et Euphorbiae Lathyridis. Diss. Dorpat 1857.
7. Pécholier, G. Étude sur l'empoisonnement par les semences du ricin. 1869.
8. Ritthausen, H. Die Eiweisskörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte u. Oelsamen. 1872.
9. Ritthausen, H. Ueber die Eiweisskörper d. Ricinussamen, der Proteinkörner sowie der Krystalloide dieser Samen. Pflügers Archiv. Bd. XIX, p. 45. 1879.
10. Ritthausen, H. Zusammensetzung der Eiweisskörper der Hanfsamen und des krystallisirten Eiweisses aus Hanf- und Ricinussamen, im Journ. f. pract. Chemie. Bd. XXV, 1882 u. XIII, 1881.
11. Werner, E. Ueber Ricinin u. die wirksamen Bestandtheile der Ricinussamen in der Pharm. Zeitschr. f. Russland 1870. Nr. 2, p. 33.

Thesen.

1. Der toxische Bestandtheil der Ricinussamen ist das „Ricin“.
2. Die Ricinussamen sind therapeutisch nicht zu verwenden.
3. An jeder Universität sollte ein Impfinstitut existiren.
4. Löwenhardt's Vorschlag, den Kaiserschnitt schon in der Agone der Kreissenden vorzunehmen, ist besonders in der Privatpraxis kaum ausführbar.
5. Das Turnen in den Lehranstalten sollte unter strengster ärztlicher Controle stehen.
6. Während des Bestehens acuter peritonitischer Prozesse sind Abführmittel nur mit grosser Vorsicht anzuwenden.

Inhalt.

	Seite.
A. Einleitung	7
B. Chemischer Theil	18
I. Historisches über die Bestandtheile des Ricinus	18
1. Ueber das resp. die toxischen Principien	18
2. Ueber die sonstigen Bestandtheile der Ricinussamen	24
II. Eigne Anschauungen und Versuche	29
1. Anorganische Bestandtheile	29
2. Ueber einen organischen Bestandtheil, das Ricin	31
I. Darstellung des Ricins	32
II. Reactionen der wässerigen Lösung des Ricins	37
Résumé	45
C. Pharmakologischer Theil	50
AA. Physiologisches	50
A. Wirkung des Ricins auf das Blut	50
1. Durchströmungsversuch	55
2. Versuche mit nicht defibrinirtem Blute	57
B. Wirkung auf das Williams'sche Froschherz	59
C. Wirkung auf den isolirten Nerven und Muskel	60
D. Wirkung auf den Gesamtorganismus	62
BB. Casuistik der Ricinusvergiftungen am Menschen	65
Symptome der Ricinusvergiftung am Menschen	75
CC. Versuchsprotocolle	77
I. Versuche mit Präparaten aus alten Sem. Ricini comm. L.	77
II. Versuche mit frischen Sem. Ricini comm.	106
III. Presskuchenpräparate	106
Vergleichung der Ricinvergiftung des Menschen mit der des Thieres	108
D. Ueber das Ricin einiger anderer Euphorbiaceen	112
I. Versuche mit den Samen von Ricin etc.	111
II. Versuche mit den Samen von Croton Tiglium	113
A. Wasserextraction und Fällung mit kohlensaurem Na.	114
B. Extraction mit 10% NaCl-Lösung und Fällung durch Essigsäure und Ferrocyankalium	115
C. Extraction mit 10% NaCl-Lösung und Fällung durch Magnesiumsulfat	116
III. Versuch mit den Samen Jatropha Curcas	118
IV. Versuch mit den Samen von Hura crepitans	118
V. Versuch mit den Samen von Hyaenanche globulosa	119
E. Résumé	120
Verzeichniss der wichtigst. spec. auf Ricinus bezügl. Arbeiten	122
Thesen	123