

89634.

Versuche
über die
chemische Nachweisbarkeit
des Curarins

in thierischen Flüssigkeiten und Geweben.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

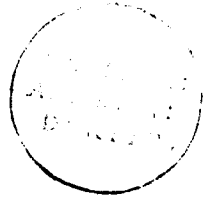
Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der
Kaiserlichen Universität Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Carl Koch.

Estländer.



Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. Alex. Schmidt. — Prof. Dr. A. Vogel.

Prof. Dr. G. Dragendorff.

Dorpat.

Druck von C. Mattiesen.

1870.

[Handwritten signature]

Gedruckt auf Verfügung der medicinischen Fakultät.
Dorpat, d. 25. März 1870.

N^o 53.
(L. S.)

J. v. Holst,
d. Z. Decan der med. Fakultät.

D39008

Seinem Vater

dankbaren Herzens

der Sohn.

Mit grosser Genugthuung ergreife ich die Gelegenheit, Herrn Prof. Dr. Dragendorff, der mich bei Bearbeitung des vorliegenden Themas nicht allein mit Rath und That unterstützt, sondern auch durch seinen in ebenso lehrreicher als zukommender Weise gewährten Beistand meine Arbeiten wesentlich gefördert, hier öffentlich meinen wärmsten und aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Das Curare nimmt in der jüngsten Geschichte der Physiologie einen wichtigen Platz ein; es hat eine ganze Literatur über sein physiologisches Verhalten hervorgeufen und ist in seiner Wirkungsweise so gründlich und ausführlich studirt worden, dass es in dieser Hinsicht zu den bekanntesten Giften gehört. Ueber das chemische Verhalten des Curare, seine Vertheilung, Ausscheidung aus dem thierischen Organismus, namentlich aber über den gerichtlich-chemischen Nachweis desselben, sind unsere Kenntnisse nur lückenhaft. Denn wenn auch *Bidder*¹⁾ beobachtet hat, dass der Harn curarisirter Frösche dem Curare ähnlich wirkt, so fehlte der chemische Beweis, dass dieser Harn Curarin enthalte.

Da über die Bereitungsweise und die wirksamen Bestandtheile des Curare sich in der Literatur die widersprechendsten Ansichten finden, wird es mir gestattet sein, zunächst hierauf näher einzugehen.

Unter Curare oder Urari und einigen andern Synonymen versteht man dasjenige amerikanische Pfeilgift,

1) Archiv f. Anat. Phys. u. wissensch. Med. v. p. 627—631. 1868.

dessen sich am Orinoko²⁾ und seinen Nebenflüssen, in Englisch- und Holländisch-Guyana³⁾, die nomadisirenden Indianer bedienen, bei denen es einen ihrer Haupthandelsartikel bildet. Die Art der Bereitung des Curare, über die früher so viel gefabelt wurde, ist jetzt ziemlich bekannt, da viele Reisende, wie *A. v. Humboldt*, *von Martius*⁴⁾, Gebrüder *Schomburgk*, *Youd*⁵⁾ und Andere, Augenzeugen derselben gewesen. Aus den Berichten dieser geht hervor, dass nur vegetabilische Substanzen benutzt werden und zwar die Rinde, die Früchte und das Holz verschiedener Strychneen, namentlich der *Strychnos toxifera* Schomburgk (Wittstein) und *Strychnos cogens* Benham (Henke), *Paullinia curaru* L. (Preyer), *Rouhamon guyanensis* Aubl. (*Lasiostoma cirrhosa* Villb.) (Martius).

Man verkleinert das Holz, die Rinde und Früchte obiger Pflanzen, weicht sie im Wasser so lange ein, bis es eine gelbe Farbe angenommen und sieht die Flüssigkeit von den festen Bestandtheilen ab. Hierauf wird die Colatur bis zur Syrupconsistenz abgedampft, was 48 Stunden und auch länger dauert, und der Rückstand in kleine Calebassen (Kürbisschalen) gegossen. Weder Schlangenzähne, noch stinkende (?) Ameisen, noch andere thierische Substanzen, wie sie mehrfach in der Literatur erwähnt werden, setzen die Indianer jenen Pflanzentheilen hinzu. Sollte es auch wirklich vorkommen, dass einzelne Indianer

2) Siehe Encyclop. Wörterbuch der med. Wissenschaft. Berlin 1847. Bnd. XXVI p. 471—473 Art. Woorara.

3) Allgemeine Giftlehre von *van Hasselt*. Braunschweig 1862 pag. 248.

4) *Buchner's* Repertorium für die Pharmacie. Bnd. XXXV. Hft. 2. 1830. pag. 183.

5) *Hasselt*, 277. S. auch Encyclop. Wörterbuch pag. 482.

animalische Gifte zusetzen, so kann an eine Wirkung derselben im Curare kaum gedacht werden, da ja diese Substanzen bekanntlich durch längeres Kochen ihre giftigen Eigenschaften vollkommen einbüßen.

Seitdem es ausserdem auf experimentellem Wege gelungen ist, aus der Rinde von *Strychnos toxifera* ⁶⁾ und aus den Früchten von *Paullinia curaru* L. ⁷⁾ einen Körper darzustellen, der in seinen physiologischen Wirkungen sich genau wie das Curare verhält, scheint die mysteriöse Frage nach der eigentlichen Quelle dieses so interessanten Präparates endlich gelöst zu sein ⁸⁾.

Im Jahre 1828 gelang es *Boussingault* und *Roulin* aus dem Curare ein Alkaloid darzustellen, das sie aber nicht krystallisirt erhalten konnten. Denselben Stoff hat später *Trapp* für die Untersuchungen *Pelikan's* isolirt. *Oberdörfer*, *Wittstein* u. A. haben ihn gleichfalls mehr oder weniger rein unter Händen gehabt ⁹⁾.

Da das Curare aus verschiedenen Strychneen gewonnen wird, ferner einige Pfeilgifte, z. B. das *Tieuté* ¹⁰⁾, Strychnin enthalten, so war es namentlich von grossem Interesse zu erfahren, ob das dargestellte Curarin Bei-

6) Vierteljahrsschrift für prakt. Pharmacie, herausgeg. von *Wittstein*, Bnd. VII. 1858. pag. 203.

7) Zeitschrift für Chemie, herausgeg. von *Huebner*, Jahrgang 8. Neue Folge. Bnd. I. pag. 383 aus den Sitzungsberichten der med. Section der niederrheinischen Gesellschaft.

8) Comptes rendus. Tome 60. 1865. p. 1329.

9) *Trapp*, *Wittstein*, *Buchner*. Conf. Zeitschrift für Chemie, herausgegeben v. *Hübner* 8. Jahrgang. Neue Folge Bd. I. p. 382.

10) Neues Repertorium für Pharmacie herausgeg. von *Buchner*. Bd. X. 1861 pag. 165.

mengungen von Strychnin enthalte. *Wittstein*¹¹⁾, dem eine genügende Quantität Curare zu Gebote stand, um umfassende chemische Untersuchungen anstellen zu können, liess sich durch die Farbenreaction verleiten, zu behaupten: „Die Aehnlichkeit der Reactionen des Strychnins und des sogenannten Curarins beweist nur, dass Letzteres Strychnin enthält.“ Obgleich die Erscheinungen, welche Dr. *Schlosser* bei mehreren physiologischen Versuchen mit demselben Curare beobachtete und ausführlich beschrieben hat, von den Strychninwirkungen vollkommen verschieden waren, führt *Wittstein* sie dennoch als Mitbeweis seiner Behauptung an. Aus der Rinde von *Strychnos toxifera* stellte er einen Körper dar, welcher dieselbe Reaction wie das „sogenannte Curarin“ zeigte. Er schloss daraus: „Diese Rinde enthält Strychnin und Brucin, welche sich in dem aus ihr bereiteten Curare wiederfinden¹²⁾).

*Buchner*¹³⁾ und *Henckel* weisen das Irrige dieser Ansichten entschieden zurück, indem sie auf einige Unterschiede der Reactionen des Curarins und Strychnins aufmerksam machen und ferner zur Unterscheidung beider die physiologischen Reactionen an Fröschen anführen, die *Wittstein* nicht gemacht. Das Curarin enthält ihrer Meinung nach kein Strychnin, welcher Ansicht sämmtliche Toxicologen sind. Hierfür sprechen ausser dem chemischen Verhalten besonders die von Prof. *Dragendorff* ausgeführten Experimente (siehe später) und die ganz

11) Vierteljahrsschrift für prakt. Pharmacie herausgeg. von *Wittstein*. Bd. VIII. 1859 pag. 402--17.

12) a. a. O. pag. 417.

13) a. a. O. pag. 356.

entgegengesetzten Vergiftungssymptome bei Thieren, denen man curarin- oder strychninhaltiges Pfeilgift beigebracht.

Soviel war bald klar, dass wenn dieses Alkaloid, das Curarin, der einzige wirksame Bestandtheil des Pfeilgiftes ist, die einzelnen Curaresorten ungleiche Mengen desselben enthalten mussten. *Claude Bernard* stellte mit 12 verschiedenen Sorten Curare physiologische Versuche an und fand, dass bei einigen Sorten die toxische Wirkung fast gleich war, bei anderen hingegen sich wie 1 : 6 verhielt ¹⁴⁾.

Aber es war auch noch garnicht bewiesen, dass nur das Curarin im amerikanischen Pfeilgifte wirke. Da letzteres aus verschiedenen Pflanzentheilen bereitet wird, lag die Frage nahe, ob das giftige Princip nicht als Resultirende mehrerer verschiedener Bestandtheile anzusehen sei.

Um über erstere Frage Aufschluss zu erhalten, übergab *Claude Bernard Dr. W. Preyer* im Jahre 1865 3 Sorten Curare, die aus verschiedenen Quellen bezogen waren und die sich am wenigsten wirksam erwiesen hatten, mit der Bitte, aus jeder derselben das Curarin darzustellen.

Preyer bereitete das Curarin wie folgt ¹⁵⁾: „Das pulverisirte Curare wird nach dem Zusatz einiger Tropfen concentrirter Sodalösung mit absol. Alkohol ausgekocht. Vom alkoholischen Auszug wird der Alkohol abdestillirt

14) *Comptes rendus*. 1865 Bd. 60. p. 1328.

15) *Zeitschr. für Chemie*, herausgeg. von *Huebner*, VIII. Jahrgang. Neue Folge. Bnd. I. pag. 382.

und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Dadurch wird ein unlösliches Harz abgeschieden. Die wässrige Lösung fällt man mit Sublimat, zerlegt den Niederschlag mit Schwefelwasserstoff und erhält so eine noch unreine Lösung der salzsauren Base. Zur völligen Reinigung wiederholt man die Fällung mit Sublimat (oder auch ebenso gut mit Platinchlorid) noch einige Male, bis man endlich eine farblose Lösung der salzsauren Base erhält, die beim Verdunsten im Vacuum krystallisirt. — Statt durch Sublimat kann man die vom Harz befreite Lösung des Alkaloids mit einigen Tropfen Salpetersäure ansäuern und durch Phosphormolybdänsäure fällen. Der voluminöse Niederschlag wird durch Barythydrat zerlegt, bei 100° eingetrocknet und dann mit absol. Alkohol ausgezogen. Concentrirte Schwefelsäure ertheilt dem reinen Curarin eine prachtvolle blaue Farbe. Mit doppelt-chromsaurem Kali und Schwefelsäure erzeugt es dieselbe violette Farbe wie das Strychnin. Concentrirte Salpetersäure ertheilt dem Curarin eine Purpurfarbe.⁶ Hieraus ist ersichtlich, warum *Wittstein* das Curarin mit Strychnin verwechselte.

Claude Bernard ¹⁶⁾ und *Preyer* ¹⁷⁾ stellten mit dem von letzterem dargestellten reinen und mit dem salzsauren und essigsauren Curarin physiologische Versuche an Fröschen, Hunden, Kaninchen und Vögeln an, denen sie es subcutan beibrachten. Sie fanden, dass das Curarin 20mal wirksamer ist als das Curare, aus dem es dargestellt worden, und dass die physiologischen Wirkungen

16) Comptes rendus. Tome 50. 1865. p. 1328. S. auch der Apotheker. Jahrgang V. 1865. p. 285.

17) Berliner klin. Wocheuschr. 1865 N^o 40. Vortrag des Dr. *Preyer*.

des Curare und des Curarins vollkommen identisch sind. Da der Rückstand des Curare, woraus man das Curarin ausgezogen, weder die chemische noch die physiologische Reaction des Curarins gab, konnte *Preyer* den Schluss ziehen, die toxische Wirkung rühre nur von einem einzigen Stoff her¹⁸⁾. Auch mir ist es nicht gelungen, Anzeichen eines zweiten wirksamen Bestandtheiles des Curare zu erlangen. Ich habe zur Lösung dieser Frage folgende Versuche unternommen.

I. Das Curarin stellte ich mir das erste Mal genau nach der Methode *Preyers* dar (s. pag. 11 u. 12). Ich erhielt aus 2 grm. Curare 0,077 grm. salzsaures Curarin, das grüngelblich gefärbt war und in einer Dosis von 0,000022 grm. toxische Wirkungen bei Fröschen hervorbrachte, von denen sie sich am andern Tage zu erholen anfangen. Auf Schwierigkeiten bin ich hierbei nur beim Filtriren des durch Schwefelwasserstoff zerlegten Sublimatniederschlags gestossen, indem, um das feinvertheilte Schwefelquecksilber zu entfernen, die Flüssigkeit selbst nach Zusatz von Bolus wiederholt filtrirt werden musste, ehe das Filtrat so klar war, dass ich es durch Kohlenpulver entfärben konnte. *Preyer* erwähnt dieser Schwierigkeiten garnicht. Dieser Versuch bewies mir, dass es nicht immer gelingt ein so wirksames Alcaloid wie *Preyer* zu erlangen, da von dem mir zur Verfügung stehenden Curare dieselbe Dosis erforderlich war, um gleiche Wirkungen beim Frosche hervorzurufen.

18) Man kann also nur von der toxischen Wirkung und dem chemischen Verhalten des Curarins sprechen, was ich im Verlaufe meiner Arbeit thun werde.

II. Bei der zweiten Darstellung wurden 6 grm. Curare mit Wasser $\frac{1}{2}$ h. lang gekocht und filtrirt. Der mehrmals ausgewaschene Filtrerrückstand wog nach dem Trocknen 0,6005 grm.; $\frac{1}{20}$ hievon in 5 Ccm. aq. suspendirt und 1 Ccm. von letzterer Lösung einem Frosch beigebracht, tödtete ihn in 40 Minut.

a) Das Filtrat wurde unter Zusatz von Sodalösung und Glaspulver eingedampft, der Rückstand 5mal je $\frac{1}{2}$ h. lang mit immer neuen Portionen absol. Alkohols in einem Kochfläschchen gekocht und der Alkohol filtrirt. Der Glaspulverrückstand endlich mit aq. digerirt und filtrirt. Das Filtrat tödtete einen Frosch.

b) Der Alkohol (a) wurde abdestillirt, der Rückstand in aq. aufgenommen und wie bei der ersten Darstellung, mit Sublimat etc. behandelt, mit Glaspulver eingedampft, und der Rückstand wieder 5mal je $\frac{1}{2}$ h. lang mit absol. Alkohol ausgekocht.

c) Erst nach 4maligem Filtriren war das alkoholische Filtrat klar, worauf der Alkohol abdestillirt, der Rückstand in aq. aufgenommen und in der Meinung, dass so färbende Verunreinigungen zu entfernen wären, der Dialyse unterworfen wurde.

Der Rückstand des eingedampften

1.	Diffusates	wog	0,68909	grm.
2.	„	„	0,3705	„
3.	„	„	0,1559	„
4.	„	„	0,0699	„
			<hr/>	
			1,28539	grm.

d) Diese Diffusatrückstände, die beide nicht farblos waren, wurden in aq. gelöst, Phosphormolybdänsäure zugesetzt, wobei sich ein voluminöser Niederschlag bildete, der abfiltrirt wurde.

In diesem Filtrat, das ich wie (e) behandelte, konnte ich kein Curarin nachweisen.

e) Den Niederschlag (d) zerlegte ich mit Barythydrat, leitete Kohlensäure hinein, filtrirte und dampfte das Filtrat ein. Hierbei bildete sich an den Rändern des Platinfäßes und auf der Oberfläche der Flüssigkeit ein dickes Häutchen, weshalb ich mich genöthigt sah, das obige Filtrat wiederum mit Glaspulver einzudampfen und den Rückstand wie oben mit Alkohol auszukochen. Der in aq. gelöste Rückstand nach Abdestilliren des Alkohols war klar und wog nach dem Eindampfen 0,426 gm.

Da *Preyer* behauptet, Curarin löse sich in Chloroform, wurde das Curarin in aq. gelöst, mit Glaspulver eingedampft und 8 Tage lang mit Chloroform digerirt. Das Chloroform färbte sich hierbei goldgelb. Einige Tropfen gaben auf Uhrgläsern verdunstet mit concentrirter Schwefelsäure und chromsaurem Kali sehr geringe blaue Streifen. Die physiologische Reaction war deutlich (Tod des Thieres nach 40 Min.), allein ich musste, um sie hervorzurufen, sämtliches Chloroform verdunsten und den in aq. gelösten Rückstand verbrauchen.

Der vom Chloroform befreite Glaspulverrückstand wurde mit aq. digerirt und gekocht. Das aus dem eingedampften Filtrat erhaltene Curarin wog 0,271 gm. Physiologische Reaction an Fröschen erhielt man bei einer Dosis von 0,0003 gm.

III. 4 grm. Curare verarbeitete ich wie II, nur dass ich statt mit Sublimat mit Tanninlösung fällte.

a) Die Flüssigkeit filtrirte ich, kochte den ausgewaschenen Filtrerrückstand mit Bleioxyd $\frac{1}{2}$ h. lang und zerlegte ihn mit Schwefelwasserstoff.

b) Das Filtrat (a) ging leider verloren und es konnte daher nicht erwiesen werden, ob es Curarin enthielt, was aber nicht anzunehmen, da Tannin alles Curarin fällt.

c) Das Filtrat (a) nach dem Zerlegen mit Schwefelwasserstoff dampfte ich ein; der Rückstand wog 0,1425 grm. Bei 0,00356 grm. traten beim Frosch erst Vergiftungssymptome ein.

IV. 0,4 grm. Curare wurde wie III behandelt, nur wurde der Gerbsäureniederschlag statt mit Bleioxyd mit Magnesia $\frac{1}{2}$ h. lang gekocht und darauf warm filtrirt.

a) Der Rückstand des Filtrats, welcher nach dem Abdampfen 0,191 grm. wog, wurde in absol. Alkohol gelöst, der Alkohol filtrirt, wobei auf dem Filter ein voluminöser Niederschlag hinterblieb.

b) Der Rückstand des alkoholischen Filtrats wog 0,063 grm. und lieferte bei der quantitativen Analyse, die Herr Professor Dragendorff auszuführen die Güte hatte, 0,010 grm. pyrophosphorsaure Magnesia. Wir hatten mithin aus 0,4 grm. 0,053 grm. Curarin erhalten. Bei einer Dosis von 0,00009 grm. traten die ersten Intoxicationerscheinungen beim Frosche ein.

Der Uebersicht wegen gebe ich das aus dem Curare bei den 4 verschiedenen Bereitungsweisen gewonnene Cu-

rarin nach procentischen Verhältnissen ¹⁹⁾ an und stelle die Dosis, bei der ich eine physiologische Reaction erhielt, nebenbei:

I.	Darstellung aus 2 grm. Curare	0,077	Curarin =	3,85%	Dosis	0,000022
II.	„ „ 6 „ „	0,271	„ =	4,517%	„	0,0003.
III.	„ „ 4 „ „	0,1485	„ =	3,5602%	„	0,00356.
IV.	„ „ 0,4 „ „	0,053	„ =	1,325%	„	0,00009.

Da *Preyer* bei der Bereitung des Curarins gewiss auf dieselben Schwierigkeiten wie ich gestossen ist, von denen er aber gar nicht spricht, ich ferner keine irgendwie grössere nachweisbare Verluste an Curarin in den Filtrerrückständen hatte, die eine Zersetzung des Curarins herbeiführen könnten, ist mir die Differenz in der Wirkungsweise des von mir dargestellten Curarins mit dem von *Preyer* unerklärlich. *Preyer* behauptete nämlich, wie ich oben angeführt habe, dass sein Curarin 20mal stärker wirke als das Curare, aus dem er es dargestellt, während das von mir dargestellte Curarin im besten Falle bei gleicher Dosis dieselbe Wirkung wie das Curare hatte, aus dem ich es genommen (conf. pag. 39).

*Beigel*²⁰⁾ in London, der Curarin subcutan bei Epilepsie anwandte, fand, dass Curarin in einer Dosis von 13 Mgm. völlig unwirksam blieb, während Curare, das nach *Preyer* 20mal schwächer als Curarin wirken soll, bei $\frac{3}{4}$ Gr. = 45 Mgm. deutliche Wirkungen äusserte. *Beigel* untersuchte den Harn seiner Patienten, nachdem er ihnen

19) In der Berliner klinischen Wochenschrift 1868 № 7 p. 76 ist ein Brief *Preyer's* abgedruckt, in dem er sagt, dass er 4,6 pro Cent Curarin aus einer Curareart gewonnen. Sonst finden sich hierüber keine Angaben.

20) Berliner klinische Wochenschrift 1868 № 7 u. 9.

grössere Dosen Curare gegeben, in dem er keine Spuren von Zucker nachweisen konnte. Es ist zu bedauern, dass *Beigel* nicht noch grössere Dosen Curarin injicirte, um zu finden, wann es erst wirkte. Jedenfalls spricht die *Beigel'sche* Beobachtung für die von mir gefundenen Resultate, indem er constatirt hat, dass das nach *Preyer's* Methode bereitete Curarin mitunter nicht einmal 3mal so stark wirkt wie das Curare. Mir gelang es aber nur in einem Falle zu zeigen, dass beide in gleicher Dosis wirken, sonst war die Wirkung eine viel schwächere. Diese Widersprüche aufzuklären, unsere Kenntnisse über das noch wenig gekannte Curarin zu erweitern, muss ich Fachmännern überlassen. Nur darauf möchte ich aufmerksam machen, dass meine Versuche das Curarin um so weniger wirksam ergaben, je stärkere Basen bei der Bereitung mitwirkten. Wenn das Curarin das einzige Wirksame des Pfeilgiftes ist, so muss es bei der Isolirung jedenfalls theilweise zersetzt werden und wird dasselbe daher mehr oder weniger verunreinigende wirkungslose oder minder wirksame Producte enthalten.

Wie schon oben erwähnt worden, brachten *Claude Bernard* und *Preyer* das Curarin und seine Salze subcutan bei, um die physiologische Wirkung zu prüfen. *Bernard* nahm nämlich auf Grund seiner Experimente, hinsichtlich derer ich hiermit auf die Originalabhandlungen verweise²¹⁾, an, das Curare sei vollkommen wirkungslos wie das Viperngift, wenn es per os beigebracht wird,

21) Comptes rendus Band 60 1865 p. 535.

da die Schleimhaut des Magens und Darms es nicht resorbiren.

Das Curare ist bei physiologischen Experimenten stets subcutan angewandt worden und es hat sich der Glaube an die *Bernard'sche* Ansicht bis in die neueste Zeit erhalten. Selbst in Handbüchern der Toxicologie findet sich diese irrige Ansicht vertreten. *Sonnenschein* ²²⁾ sagt: „Die ausserordentliche Giftigkeit des Curare ist allgemein anerkannt, wenn es subcutane Anwendung findet. Innerlich genommen, soll es indifferent sein.“ Von Curarin sagt er: „Innerlich genommen ist es ohne allen Einfluss und äussert seine verderbliche Einwirkung nur dann, wenn es direct ins Blut gebracht wird²³⁾. *Husemann* ²⁴⁾ und *Hasselt* ²⁵⁾ weisen das Irrige dieser Ansicht zurück und sind der Meinung, dass bei Weitem grössere Gaben nothwendig wären, um vom Magen aus eine Vergiftung hervorzurufen. Um diese so wichtige Frage zu beantworten, stellte Prof. *Lussana* zu Parma eine Reihe von Versuchen an, bei denen er die Wirkungen des Curare nach Injection unter die Haut mit denjenigen nach Einverleibung desselben durch den Mund oder Mastdarm verglich. Aus den von *Lussana* ²⁶⁾ gegebenen tabellarischen Uebersichten führen wir an, dass das Verhältniss der tödtlichen

22) Handbuch d. gerichtl. Chemie v. *F. L. Sonnenschein*. Berlin 1869 p. 249.

23) L. c. p. 243.

24) Handbuch d. Toxicologie von *Th. Husemann*. Berlin 1862 p. 529.

25) Allgemeine Giftlehre v. *A. v. Hasselt*. Braunschweig 1862 p. 285.

26) *Schmidt's* Jahrbücher. Band 131. Jahrgang 1868 p. 161 (aus dem Italienischen von *E. Janssens*: Journal de Bruxelles XLI. p. 571. Decembre 1865).

Gabe nach Injection des Curare, nach Einverleibung durch den Mund gleich 1 : 2 : 3 war.

Bevor ich mich zum Thema der vorliegenden Abhandlung wende, das hauptsächlich den gerichtlich-chemischen Nachweis des Curarins behandeln soll, habe ich die Bereitungsweise des Curare, die Darstellung des Curarins und die verschiedene Wirkung beider bei subcutaner Anwendung und vom Darmcanal aus, geschildert, weil dieses gerade Punkte sind, bei denen man beim Durcharbeiten der Literatur auf die meisten Widersprüche stösst.

Der gerichtlich-chemische Nachweis des Curarins hatte bis vor kurzer Zeit nur wissenschaftliche Bedeutung, da es ein so seltenes Gift war, dass es sich nur in den Händen weniger Physiologen und Toxicologen befand. Erst in den letzten zwei Jahren gelang es einigen Drogisten durch ihre Verbindungen mit Südamerika sich grössere Quantitäten Curare zu verschaffen. Mit der grösseren Verbreitung des Giftes wird die Laienwelt gewiss auch bald Kenntnisse von den eminent giftigen Eigenschaften desselben erlangen und da die subcutane Anwendung stark wirkender Arzneimittel den Laien immer mehr bekannt geworden ist, hat der Gerichtschemiker Aussicht, Fälle zur Untersuchung zu bekommen, in denen Mord oder Selbstmord auf diesem Wege begangen worden²⁷⁾. Seitdem in der neuesten Zeit das Curare, das Curarin und seine Salze auch arzneiliche Verwendung bei Epilepsie, Tetanus, Trismus, Hydrophobie und als

27) *Dragendorff* l. c. p. 215.

Gegenmittel bei Strychninvergiftungen gefunden, konnte es nicht ausbleiben, dass bei der so ungleichen Wirkungsweise des Curare medicinale Vergiftungen²⁸⁾ eintraten, von denen aber meines Wissens keine mit dem Tode endete.

Da eine Aufzählung dieser wenigen Fälle, die ausserdem in toxicologischer Hinsicht sehr dürftig beschrieben sind, wenig Bedeutung für das Thema dieser Arbeit hat, glaube ich mir keinen Vorwurf zuzuziehen, wenn ich auf die einschlägige Literatur verweise²⁹⁾. Die meisten Vergiftungen, die sonst durch Curare und Curarin stattgefunden, sind zufällig beim Experimentiren durch Unachtsamkeit entstanden und verweise ich auf den *Preyer'schen* Vortrag³⁰⁾, auf *Hasselt*³¹⁾ und auf den Supplementband zu *Husemann's* Toxicologie pag. 64.

Zur Constatirung einer Vergiftung kommen bekanntlich 3 Mittel in Betracht: der symptomatologische Beweis, der pathologisch-anatomische Leichenbefund und die chemische Analyse.

Was nun den symptomatologischen Beweis betrifft, so fehlen, wie ich oben angegeben, alle Beobachtungen an Menschen, die in toxicologischer Hinsicht Anspruch auf Genauigkeit machen könnten. Man müsste also im concreten Falle analog der Wirkung bei curarisirten Thieren schliessen,

28) *Schmidt's* Jahrb. Bd. 134, Jahrgang 1867. Referat aus d. ärztlichen Bericht des K. K. Krankenhauses zu Wien v. 1864 u. 1865, p. 138.

Siehe auch *Schmidt's* Jahrb. Bd. 133. Jahrgang 1868. p. 163. Referat aus d. Bull. de Théor. LXIX p. 294, 396. Oct. 15. № 15, 1865.

29) Berl. klin. Wochenschrift. 1865, № 40. Vortrag *Preyer's*, p. 3.

30) a. a. O. pag. 265.

31) a. a. O. pag. 264 u. 265.

wie dieselben von *Claude Bernard*³²⁾, *Kölliker*³³⁾, *Bilder* und *Böhlendorff*³⁴⁾ und v. A. beschrieben worden.

Vollkommen negativ ist der pathologisch-anatomische Leichenbefund bei mit Curare vergifteten Thieren ausgefallen und konnte man a priori annehmen, dass er nichts Characteristisches bieten würde.

Bei den von mir angestellten Experimenten habe ich die Symptome beschrieben, die sich an den mit Curare und Curarin vergifteten Thieren zeigten, und auch den Leichenbefund mit in die Beschreibung aufgenommen. Verwerthen kann ich diese Reihe von Beobachtungen nicht, was auch nicht in meiner Absicht liegt, da die Frage, die ich mir gestellt, lediglich darin bestand, ob es möglich ist, bei einer Curare- oder Curarinvergiftung den Beweis einer solchen auf chemisch-analytischem Wege zu führen. Sagte ich oben, dass unsere Kenntnisse über das chemische Verhalten des Curarins lückenhaft sind, so bezieht sich dieses namentlich auf den gerichtlich-chemischen Nachweis. Ein Theil der Toxicologen erwähnt dieses Nachweises garnicht, ein anderer verweist auf eine Arbeit zweier französischer Aerzte, *Voisin* und *Liouville*³⁵⁾, deren chemischen Theil *M. Z. Roussin* ausführte. Da es die erste Methode der Abscheidung des Curarins ist, will ich sie ausführlich wiedergeben.

Die hauptsächlichsten Eingeweide wurden fein zer-

32) a. a. O. Comptes rendus. T. 31, p. 533.

33) *Virchow's Archiv*. Bd. 10, p. 8-13.

34) *Virchow's Archiv*. Bd. 10, p. 12. S. auch *Archiv f. Physiologie u. Anatomie v. Reichert u. Dubois-Reymond*. Jahrgang 1859, p. 99; ferner *Annales d'hyg. publ. et de méd. lég.* 1866. XXVI p. 165

35) a. zuletzt angegebenen Ort. 157.

schnitten und in Form eines Breies auf das Wasserbad gebracht. Die völlig eingetrockneten Organe wurden durch mehrmalige Behandlungen mit Weingeist von 95° erschöpft. Die vereinigten weingeistigen Flüssigkeiten wurden filtrirt und im Wasserbade abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, filtrirt und abgedampft. Dieser zweite Rückstand wurde darauf nochmals dieser Behandlung unterworfen, und schliesslich in ein Paar Cubik-Centimetern destillirten Wassers aufgelöst. Dieser braun gefärbte, klare Rückstand gab keine chemischen Reactionen, aus denen auf Curarin hätte geschlossen werden können, wohl aber physiologische Reactionen an Fröschen und Kaninchen. Die beiden obengenannten Aerzte, sowie *Tardieu* und *Roussin* ³⁶⁾ legen hauptsächlich Gewicht auf die physiologischen Reactionen, die sie allein für vollkommen beweiskräftig ansehen. Sie halten ausserdem „das Auftreten von Zucker im Harn für eine der hervorstechendsten Erscheinungen bei Curarevergiftungen, welcher Nachweis von den chemischen Reactionen nur in Frage kommt.“ Es gelang ihnen wiederholt, Zucker im Harn darzuthun bei Menschen und Thieren, denen sie Curare hypodermatisch oder mittelst eines Klysters beibrachten. Das Auftreten von Zucker im Harn ist aber etwas nicht der Curarevergiftung Eigenthümliches, sondern tritt auch bei andern Vergiftungen auf. Dieses ist eine den meisten Toxicologen bekannte Erscheinung, da, um einige Beispiele hier anzuführen, nach Kohlenoxydgas- und Chloroform- sowie auch nach Blei- und

36) Die Vergiftungen in gerichtärztl. u. klin. Beziehung v. *Tardieu* u. *Roussin*. Deutsch v. *Theile* u. *Ludwig*. Erlangen 1868.

Kupfervergiftung der Zuckergehalt des Harns constatirt wurde.

Nach *Preyer* ist der gerichtlich-chemische Nachweis äusserst einfach. Er sagt: „Das Verhalten des Curarins gegen concentrirte Schwefelsäure giebt ein bequemes Mittel ab, das Alkaloid im Organismus nachzuweisen. Man braucht nur die Auszüge einzudampfen, den Rückstand mit absolutem Alkohol auszuziehen, die alkoholische Lösung zu verdunsten und den Rückstand mit einem Tropfen concentrirter Schwefelsäure zu versetzen.“³⁷⁾

Wie ich später zeigen werde, hat mir das Anstellen von Farbenreactionen die grössten Schwierigkeiten bereitet, und gelangte ich nach dem von *Preyer* anempfohlenen Verfahren zu gar keinen Resultaten.

Zur Nachweisung des Curarins in den Untersuchungsobjecten, die den von mir vergifteten Versuchsthiereu entnommen wurden, bin ich im Wesentlichen der Methode gefolgt, die Herr Prof. Dr. *Dragendorff* für dieses Alkaloid³⁸⁾ anempfohlen. Dieselbe schliesst sich an das von ihm benutzte Untersuchungsverfahren auf Alkaloide überhaupt an. Es tritt bei Abscheidung des Curarins nur der Unterschied ein, dass es in der wässrigen Lösung gelöst bleibt, da es das einzige bis jetzt bekannte Alkaloid ist, das weder aus saurer noch alkalischer Lösung, in die von genanntem Autor zur Abscheidung der Alkaloide vorgeschlagenen Lösungsmittel: Aether, Amylalkohol, Chloroform, Petroleumäther oder Benzin übergeht. In einem

37) Zeitschrift f. Chemie u. a. O. p. 383.

38) L. c. p. 221.

künstlichen Speisebrei, dem Prof. *Dragendorff*³⁹⁾ Strychnin und Curare beigemischt, gelang es ihm mittelst seiner Abscheidungsmethode sowohl das Strychnin, als Curarin gesondert befriedigend nachzuweisen.

Wie ich später auseinandersetzen werde, sah ich mich nur in einem Punkte veranlasst, das für den Curarinnachweis vorgeschlagene Ermittlungsverfahren zu modificiren. Ich will mich aber hier aller Vorbemerkungen enthalten, da ich der systematischen Darstellung des analytischen Ganges dadurch vorgreifen und die Uebersichtlichkeit beeinträchtigen würde. Ich werde die Art der Abscheidung des Curarins daher in der Reihenfolge mittheilen, wie ich sie bei den verschiedenen Untersuchungsobjecten ausgeführt, werde später die Modification des von mir eingeschlagenen Verfahrens anführen und glaube dadurch der Beurtheilung des Lesers ein anschauliches Bild zu entwerfen.

Die zu untersuchenden Organe wurden nach gehöriger Zerkleinerung bis zur dünnflüssigen Breiconsistenz mit destillirtem Wasser versetzt, dem diluirte Schwefelsäure bis zur deutlichen sauren Reaction zugesetzt wurde.

Die sauren wässrigen Auszüge wurden unter wiederholtem Umrühren 24 Stunden lang bei einer Temperatur von 40°—50° C. digerirt, darauf colirt, der ausgedrückte Rückstand im Colatorium wiederum bis zur dünnflüssigen Breiconsistenz mit schwefelsäurehaltigem Wasser versetzt, bei derselben Temperatur wie früher 24 Stunden lang

39) Die Einzelheiten siehe Pharm. Zeitschrift f. Russland. Jahrg. V. p. 153.

digerirt, colirt und die vereinten beiden Colaturen im Wasserbade zur Syrupconsistenz eingedampft.

Die auf diese Weise gewonnenen Flüssigkeiten wurden mit dem drei- bis vierfachen Volumen Alkohol versetzt und unter mehrmaligem Umschütteln 24 Stunden lang stehen gelassen. Durch Filtriren befreite ich darauf das alkoholische Gemenge von den niedergeschlagenen Albuminaten und schleimartigen Substanzen, brachte das Filtrat in eine Retorte und destillirte den Alkohol fast vollständig ab. Nach dem Erkalten der wässrigen Flüssigkeit, wobei sich meistens Fett und andere unlösliche Substanzen abgeschieden hatten, wurden sie durch ein mit Wasser benetztes Filtrum filtrirt und mit dem halben Volumen Amylalkohol c. 2 Stunden lang geschüttelt.

Letzterer entzog der sauren wässrigen Flüssigkeit viele Verunreinigungen, was an der schmutziggelben Farbe bemerklich war. Nach vollständig eingetretener Sonderung beider Flüssigkeiten, die ohne Schwierigkeit in verhältnissmässig kurzer Zeit eintrat, trennte ich beide Flüssigkeiten mittelst einer Bürette oder eines Scheidetrichters, versetzte die saure wässrige Lösung mit einer neuen Portion Amylalkohol, schüttelte anhaltend und trennte die Flüssigkeiten wie oben. Erst dann war der Amylalkohol verhältnissmässig wenig gefärbt, enthielt wenig Verunreinigungen und war meist von strohgelber Farbe.

Die saure wässrige Flüssigkeit wurde darauf bis zur Syrupconsistenz eingeeengt und mit c. 2 Unzen Alkohol von 95° versetzt, nach anhaltendem Umrühren filtrirt, zum Filtrat einige Tropfen Barytwasser zugesetzt, Kohlensäure hineingeleitet und wiederum filtrirt. Der Alkohol

wurde darauf im Wasserbade abgedampft und der Rückstand in 10 bis 15 Cubikcentimetern Wasser gelöst. Die Auszüge der verschiedenen Organe waren gelb oder braunroth gefärbt mit Ausnahme der Nieren, die gewöhnlich eine hellere Farbe zeigten.

Hatte ich es mit Blut, Faeces und Erbrochenem zu thun, so setzte ich Glaspulver hinzu und dampfte ohne irgend welche vorhergehende Behandlung auf dem Wasserbade bis zur vollkommenen Trockenheit ein. Der aus den Porcellanschalen erhaltene Rückstand wurde dann im Mörser fein gepulvert, mit schwefelsäurehaltigem Wasser übergossen und, wie ich bei den Organen angegeben, 2 mal je 24 Stunden lang digerirt und jedes Mal abgepresst.

Die vereinigten Colaturen wurden bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand in destillirtem Wasser aufgenommen und darauf filtrirt. — Bei den Faeces trat jetzt dieselbe Behandlungsweise ein, wie ich sie bei den Organen beschrieben, nachdem zu den eingeengten Colaturen derselben Alkohol hinzugesetzt worden war. (Conf. pag. 26). — Beim Blut wurde das Filtrat eingedampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol behandelt, filtrirt, das Filtrat abgedampft, der strohgelb gefärbte klare Rückstand in 10 Ccm. Wasser aufgenommen.

Den Harn versetzte ich so lange sich noch ein Niederschlag bildete mit Barytwasser, fügte Glaspulver, bis sich ein dünnflüssiger Brei bildete, hinzu und dampfte auf dem Wasserbade bis zur Trockne ein. Das Glaspulver wurde fein zerrieben in Flaschen gebracht, mit absolutem Alkohol übergossen, so dass das Glaspulver reichlich überschichtet war und 3 Tage lang unter öfterem Umschütteln

digerirt. Hierauf der absolute Alkohol vom Glaspulver filtrirt, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in destillirtem Wasser aufgenommen, Kohlensäure hineingeleitet, wieder filtrirt, das Filtrat mit Amylalkohol 2 Stunden lang geschüttelt, der Amylalkohol abgehoben, die Harnportion noch zweimal mit einer neuen Portion Amylalkohol versetzt und wiederum anhaltend geschüttelt. Nach dreimaligem Behandeln mit Amylalkohol, dampfte ich die Harnportion ab und löste den Rückstand in 10 Ccm. Wasser, wobei ich stets eine dunkelbraun gefärbte Flüssigkeit erhielt.

Dies war das von mir angewandte Abscheidungsverfahren.

Da die wässerigen Auszüge, wie oben angegeben, sowohl bei den Organen, als thierischen Flüssigkeiten mehr oder weniger stark gefärbt waren, so wurden sie, um sie möglichst zu entfärben, mit Amylalkohol zwei oder drei Mal geschüttelt. Nach Prof. *Dragendorff*⁴⁰⁾ nimmt der Amylalkohol am reichlichsten von den ebengenannten Lösungsmitteln färbende Verunreinigungen, aber auch aus solchen neutralen Lösungen fast alle übrigen bekannten Alkaloide auf. Dies möge zur Motivirung meiner Wahl von Amylalkohol dienen.

Um die phosphorsauren Salze aus dem Harn, den Faeces und den Organen zu entfernen, versetzte ich sie mit Barytwasser und entfernte durch Kohlensäure den überflüssigen Baryt.

Es handelte sich jetzt für mich darum, die nach der obigen Methode gewonnenen Auszüge auf ihren etwaigen

40) a. a. O. pag. 223.

Curaringehalt durch Anstellung von chemischen und physiologischen Reactionen zu prüfen.

Was letztere betrifft, so giebt es wenig Alkaloide, deren toxische Wirkung genauer studirt und so charakteristisch ist, wie gerade die des Curarins. Aus diesem Grunde legen auch die meisten Toxicologen beim Curarinachweis das meiste Gewicht auf die physiologischen Reactionen und halten sie allein schon für vollkommen beweiskräftig ⁴¹⁾. Auch ich schliesse mich dieser Ansicht an, wesshalb ich auch mit jedem Auszuge von Organen und thierischen Flüssigkeiten physiologische Versuche angestellt habe. Zur physiologischen Reaction benutzte ich Frösche, die bekanntlich ausserordentlich empfindlich gegen das Curarin sind, und brachte ihnen 1 Ccm. von dem zu untersuchenden Auszuge vermittelt einer graduirten Glasröhre subcutan in den vordern Lymphraum bei. Trat keine Wirkung ein, so injicirte ich nach 10 bis 15 Minuten noch 1 Ccm. Lösung. Sah ich auch dann nach 10 Minuten keine Lähmung eintreten, so konnte ich sicher sein, wie ich wiederholt constatirt, dass, wenn ich auch grössere Quantitäten Flüssigkeit injicirt hätte, sie wirkungslos geblieben wären. Ich kann nicht umhin, hier zu bemerken, dass ich die physiologischen Reactionen an Winterfröschen machte, die bereits 3--6 Monate eingefangen waren. Nach den Beobachtungen von Prof. Dr. *Bidder* ⁴²⁾ an curarisirten Fröschen ist der Widerstand, den Winterfrösche der Curarinwir-

41) *Tardieu* u. *Roussin* a. a. O. pag. 461.

42) *Archiv f. Anat., Phys. u. wiss. Med.* V., pag. 615. 1868.

kung entgegensetzen, ein grösserer als bei Sommerfröschen, auf welchen Umstand ich hier hinweisen möchte.

Aber es war doch, wie ich schon früher bemerkte nöthig, zunächst durch chemische Experimente zu beweisen, dass das in meinen Praeparaten Wirkende in der That Curarin sei. Denn wenn auch durch Prof. *Dragendorff's* Versuche bewiesen ist, dass das nach seiner Methode Isolirte die chemischen Reactionen des Curarins theilt, so war doch unerwiesen, ob das auch von dem durch den Körper Gewanderte gelten könne. Auch blieb es für jedes, in forensischen Analysen, abgeschiedene Gift wünschenswerth, die Zuverlässigkeit des physiologischen Versuches durch das chemische Experiment zu bestätigen.

Schon bei der Darstellung des Curarins habe ich einige sehr charakteristische Reactionen auf dasselbe angeführt, die *Preyer* anführt und auf die ich hiemit verweise⁴³⁾. Um sowohl diese Reactionen zu prüfen, die Empfindlichkeitsgrenze der Reaction festzustellen, als auch das Verhalten des Curarins gegen die von Prof. *Dragendorff* in seinem oft citirten Werke empfohlenen Gruppenreagentien kennen zu lernen, bereitete ich aus dem von mir dargestellten Curarin (Darstellung I) eine titrirte wässrige Lösung. Am meisten Interesse musste die Schwefelsäurereaction und die mit Schwefelsäure und chromsaurem Kali bieten, welche letztere namentlich nicht nur die prägnanteste ist, sondern auch mit der des Strychnins, was die Färbung betrifft, übereinstimmen sollte. — Schon Prof. *Dragendorff* macht in seinem Werke p. 264 auf einige sehr wesentliche Un-

43) Zeitschrift für Chemie. 8 Jahrg. Neue Folge, Bd. 1 p. 383.

terschiede beider aufmerksam, die ich durch meine Untersuchungen vollständig bestätigt fand. — Ich will die von mir auf Curarin gemachten Reactionen und den Unterschied derselben von den Strychninreactionen ausführlich mittheilen, da viele Toxicologen beide für vollkommen gleich ansehen und diese Alkaloide nur durch physiologische Reactionen zu unterscheiden meinen.

Concentrirte Schwefelsäure.

$\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Ccm. derselben gab mit 0,00006 grmm. Curarin das durch Verdunsten einer geeigneten Lösung auf einem Uhrgläschen ausgeschieden war⁴⁴⁾, folgende Reaction: beim Zusetzen der Schwefelsäure Rothfärbung derselben, welche Färbung beim Stehen dunkler wird, nach 4 Stunden in eine rosenrothe übergeht und dieselbe noch am andern Tage zeigte. Strychnin bleibt unverändert. Wenn ich statt der concentrirten Schwefelsäure, Schwefelsäuredihydrat oder Schwefelsäuretrihydrat anwandte, so trat die blaue Färbung nur spurenhafte ein und war sehr undeutlich.

Die beachtenswerthen Erscheinungen, welche beim Erwärmen der Schwefelsäurelösung einiger Alkaloide beobachtet worden, veranlassten mich abgedampfte Lösungen von Curarin in Uhrgläschen mit verdünnter Schwefelsäure (1 : 50) zu übergießen und auf das Dampfbad zu stellen. Die saure Flüssigkeit blieb anfangs vollkom-

⁴⁴⁾ Die Verdunstung der Lösung fand unter Glasglocken bei gewöhnlicher Tempr. statt. Unter den Glocken befand sich ein Gefäß mit Schwefelsäure.

men ungefärbt, als sie aber fast abgedampft war und der Concentrationsgrad der Säure mithin zugenommen, wurde sie anfangs röthlich und kurze Zeit darauf purpurfarben, welche Farbe, wenn man weiter erhitzte, in schwarz überging. Entfernt man das Uhrglas, wenn sein Inhalt purpurroth gefärbt ist, vom Dampfbade, so ist die Färbung noch 1—2 Stunden deutlich sichtbar. Fügte man der purpurroth gefärbten Flüssigkeit chromsaures Kali hinzu, so verschwindet das Purpurroth sofort, ohne eine Blaufärbung zu zeigen.

Ich prüfte die Empfindlichkeitsgrenze dieser für das Curarin so charakteristischen Reaction und fand, dass sie der mit concentrirter Schwefelsäure und der weiter unten näher besprochenen mit concentrirter Schwefelsäure und chromsaurem Kali vollkommen an die Seite zu stellen ist, da sie ebenso scharf, wie die beiden genannten ist.

Schwefelsäure und Chromsaures Kali.

Die zu untersuchende Substanz wurde auf einem Uhrgläschen mit circa $\frac{1}{2}$ Ccm. concentrirter Schwefelsäure übergossen, ein Glasstab in eine Lösung von chromsaurem Kali getaucht und mit der Spitze des so befeuchteten Glasstabes die saure Lösung umgerührt. Es werden beim Curarin an den Stellen, wo man mit dem Glasstabe herumgefahren, zuerst braunroth gefärbte Fäden sichtbar, die sich rasch blau färben, allmählich roth werden und diese Färbung noch mehrere Stunden, ja selbst Tage behalten. Bei 0,00006 grmm. Curarin trat obige Reaction nicht ganz deutlich ein, wohl aber bei 0,00012 grmm.

Dieselbe Reaction zeigt das Strychnin, nur mit dem Unterschiede, dass der Uebergang von blau in violett und kirschroth ein rascherer ist und diese Färbung beim Strychnin in viel kürzerer Zeit als beim Curarin verschwindet.

Aus diesen Auseinandersetzungen ist ersichtlich, dass bei einiger Aufmerksamkeit eine Verwechslung dieser beiden Alkaloide schwer ist, dafür bürgt schon das Verhalten gegen Schwefelsäure allein.

Das Verhalten des Curarins gegen die übrigen Gruppenreagentien, mit Ausnahme der Salpetersäure, durch die es purpurroth gefärbt wird, bot nichts Characteristisches. — Meine Beobachtungen stimmten in diesen Punkten vollkommen mit den von Prof. *Dragendorff* in seinem Werke bei den Alkaloidreactionen angegebenen Erfahrungen überein, und glaube ich sie daher übergehen zu können. Hier sei nur erwähnt, dass Platinchlorid und Gerbsäure bei 0,00006 und 0,00012 grmm. Curarin starke wie bei den übrigen Alkaloiden gefärbte Niederschläge hervorbringen, während durch Sublimat eine Trübung erst bei 0,00048 grmm. eintritt.

Wir haben demnach für das Curarin recht empfindliche und characteristische Reactionen. Zur Identitätsbestimmung des Curarins habe ich an den Auszügen aus Organen und thierischen Flüssigkeiten stets alle drei Reactionen gemacht. Ich brachte 1—2 Ccm. des zu untersuchenden wässerigen Auszuges auf ein Uhrglass, goss 4 — 5 Ccm. verdünnter Schwefelsäure (1 : 50) hinzu, stellte es auf das Dampfbad und wartete die eintretende Farbenreaction ab; auf das andere goss ich 1—2 Ccm. concentrirter Schwefelsäure, beobachtete die ein-

tretenden Veränderungen, fügte dann chromsaures Kali hinzu und hatte somit an zwei Portionen alle drei für das Curarin charakteristischen Reactionen gemacht. Es ist bekanntlich durchaus erforderlich für die Farbenreaction, dass das Alkaloid in der grösstmöglichen Reinheit in den Auszügen vorhanden ist, indem die Gegenwart von Verunreinigungen die Reactionen theilweise trüben, theils garnicht zu Stande kommen lassen. Ich habe oben bei der Beschreibung der von mir angewandten Abscheidungsmethode erwähnt, dass sämmtliche von mir dargestellten Extracte mehr oder weniger dunkel tingirt waren, woher ich a priori darauf gefasst sein musste, keine deutlichen Farbenreactionen zu erhalten. Bei den Extracten aller Organe, dem Blut, dem Harn und den Faeces blieben sie in der That der Verunreinigungen wegen aus oder waren vollkommen ungewiss, während durch die physiologischen Reactionen die Anwesenheit von Curarin auf das Evidenteste nachgewiesen werden konnte. Durch mehrmaliges Eindampfen, Lösen des Rückstandes in absolutem Alkohol und Filtriren hoffte ich die Auszüge zu entfärben, diese Operationen jedoch erwiesen mir gar keine Dienste. Ich brachte die Extracte in einen Dialysator und hoffte mit dem Diffusat Farbenreactionen anstellen zu können, doch auch bei der Dialyse gingen die färbenden Verunreinigungen in das Diffusat über, das sich, was die physiologischen Reactionen anbetrifft, vollkommen wirksam erwies. Ich musste mich bei meinen drei ersten Experimenten mit dem Nachweis des Curarins durch physiologische Reactionen für's Erste allein begnügen, stellte aber die

gewonnenen Auszüge bei Seite, hoffend, sie noch späterhin verwerthen zu können.

In seiner oben citirten Arbeit behauptet *Preyer*, das Curarin sei in Chloroform löslich, während Prof. *Dragendorff* (pag. 264) bei seinen Untersuchungen an einer Curaresorte das Curarin in Chloroform nur schwierig lösen konnte. Auch ich stellte hierüber Versuche an, und gelang es mir nach längerer Maceration das Curarin spurenhaft im Chloroform nachzuweisen, jedoch in genügender Quantität, um Farbenreactionen und physiologische Reactionen anstellen zu können. Prof. *Dragendorff*, der sich auch hievon überzeugte, machte mir im Hinblick hierauf den Vorschlag, den Rest der Extracte, nachdem ich physiologische Versuche angestellt, mit Glaspulver bis zur Trockene einzudampfen, letzteres im Mörser zu zerreiben, in Flaschen zu füllen und mit Chloroform einige Wochen lang stehen zu lassen. Er meinte, das Chloroform würde zunächst die färbenden Verunreinigungen lösen, und da das Curarin nur spurenhaft in dasselbe übergehe, könne man diesen ersten gefärbten, unbrauchbaren Auszug entfernen, ohne zu befürchten, durch denselben alles Curarin extrahirt zu haben. Beim Behandeln mit einer neuen Chloroformmenge werde dieselbe stets weniger gefärbt und daher geeigneter zu Farbenreactionen sein. Da der Rückstand der Auszüge sich nicht trocken eindampfen liess, wurde Glaspulver zugesetzt. Hiebei erreichte man noch den Zweck, dass das im Extract enthaltene Curarin beim Abdampfen sich an die einzelnen Glaspartikelchen heftete und daher der Berührungsfläche zwischen dem Alkaloid und dem Chloroform die grösst-

mögliche Ausdehnung gegeben wurde. Nach vier Wochen filtrirte ich das Chloroform vom Glaspulver ab. Es war bei den Auszügen der meisten Organe vollkommen farblos, nur das Chloroform, das mit dem Rückstande der Faeces in Berührung gewesen, blieb strohgelb tingirt. Sehr gespannt waren wir auf die Resultate der chemischen Reactionen. Es traten die schönsten Curarinreactionen selbst bei den schwachgefärbten Chloroformauszügen nach dem Abdampfen ein, desgleichen gab der Chloroformrückstand, in Wasser gelöst, deutliche physiologische Reactionen. Es lag uns jetzt daran, zu erfahren, ob im Glaspulverrückstand, das schon, wie oben beschrieben, einmal mit Chloroform behandelt, noch Curarin enthalten oder ob sämmtliches Curarin in Chloroform übergegangen war. Der Glaspulverrückstand wurde daher noch einmal mit Chloroform übergossen und 14 Tage lang stehen gelassen. Die Curarinreaction trat ebenso prägnant wie das erste Mal ein. Dieselbe Operation wiederholte ich mit ein und demselben Glaspulverrückstand fünf Mal, wobei ich beim dritten und vierten Male noch ziemlich deutliche Reactionen erhielt; beim fünften Male blieb sie aus. Bei der Darstellung der Auszüge aus den Organen meines letzten Versuchsthieres, die mir, wie ich später zeigen werde, die meisten Schwierigkeiten bereitete, schienen mich die chemischen Reactionen im Stich zu lassen, da die Chloroformauszüge das erste Mal so stark gefärbt waren, dass keine Farbenreaction eintrat. Der zweite Auszug war bei einigen Organen schon weniger gefärbt und lieferte chemische Reactionen; der dritte Auszug enthielt bei sämmtlichen Organen so wenig Ver-

unreinigungen, dass die Farbenreactionen sehr schön eintraten.

Ausser den chemischen und physiologischen Reactionen hatte ich aber noch einen dritten Beweis dafür, dass ich es mit Curarin zu thun hatte. Die *Dragendorff'sche* Abscheidungsmethode der Alkaloide liefert ihn mir. Statt des Amylalkohols hätte ich ebenso gut die übrigen Lösungsmittel anwenden können, ohne befürchten zu müssen, dass das Curarin in dieselben übergehe (conf. p. 40). Alle bis jetzt bekannten Alkaloide, in saurer oder alkalischer Lösung mit diesen Lösungsmitteln geschüttelt, wären in ihnen gelöst worden, und der Rückstand hätte gar keine Reaction gegeben.

Die verschiedene Löslichkeit des Curarins und aller übrigen Alkaloide giebt daher bei obiger Methode ein bequemes Mittel ab, dieselben, wenn sie auch in Gemeinschaft mit dem Curarin in einem Untersuchungsobjecte vorkommen, zu trennen und gesondert nachzuweisen, wie es Prof. *Dragendorff* beim Curarin und Strychnin gelungen.

Im Jahre 1866 entdeckte *Schroff*⁴⁵⁾, dass das Methylstrychnin ähnlich dem Curare wirke, welches *A. G. Brown* und *Th. Fraser*⁴⁶⁾ vollkommen bestätigten. Da mithin eine Methylstrychninvergiftung leicht mit einer Curarinvergiftung verwechselt werden könnte, prüfte ich das Verhalten des Methylstrychnins zum Benzin. 0,05 grm. Methylstrychnin löste ich in Wasser, säuerte die Lösung an und schüttelte anhaltend mit Benzin. Der Verdun-

45) Wochenblatt der Ges. d. Aerzte in Wien 1866 p. 157—162.

46) Centralblatt d. med. Wissenschaften 1868. p. 406. Journ. of Anat. and Physiol. II. 224—242. 1868 Mai.

stungsrückstand des Benzins erwies sich chemisch und physiologisch indifferent. Ich setzte der wässerigen Lösung darauf Ammoniak bis zur deutlichen alkalischen Reaction hinzu und schüttelte wiederum anhaltend mit Benzin. Der Rückstand desselben nach dem Verdunsten färbte Conc. SO_3 nicht, Conc. SO_3 und KO 2CrO_3 , färbte sich sogleich intensiv blau, verd. SO_3 (1 : 50) wurde schwarz.

Wie aus obigen Auseinandersetzungen ersichtlich, verhält sich das Methylstrychnin ganz analog dem Strychnin, was die Abscheidungsmethode und die Reactionen betrifft, die Prof. Dr. *Dragendorff*⁴⁷⁾ angegeben.

Prof. *Dragendorff* theilte mir mit, dass die physiologische Wirkung des Aethylstrychnins dieselbe wie die des Methylstrychnins sei, und dass er gefunden, das Aethylstrychnin löse sich ebenso leicht in Benzin wie das Strychnin. Dieser Umstand ermöglicht auf leichte Weise die Unterscheidung zwischen Curarin und Aethylstrychnin. Folgender Versuch möge noch hier seine Stelle finden. Im medicinischen Centralblatt⁴⁸⁾ theilt Herr *J. Setschenoff* mit, dass Herr *Diedülin* in Petersburg aus *Cynoglossum officinale* ein Extract bereitet habe, das wie das Curare wirke. Um mich hievon zu überzeugen, zerrieb ich 300 grm. frische Wurzeln von *Cynoglossum officinale*, digerirte dieselben 24 St. lang bei 50° mit Wasser, dem einige Tropfen Schwefelsäure zugesetzt waren und colirte. Die Colatur wurde filtrirt, das Filtrat bis zur Syrupconsistenz eingeengt. Dieses Extract brachte ich

47) Архивъ, суд. Мед. Д. I.

48) а. а. О. 1868. р. 211.

Fröschen in verschiedenen Quantitäten subcutan bei, ohne irgend welche physiologische Curarinreactionen zu erhalten. Mit chemischen Reagentien behandelt, waren die Resultate negativ.

Bevor ich die Abscheidungsversuche bei den von mir vergifteten Thieren mittheile, werde ich noch eine Reihe von Voruntersuchungen anführen, die ich an wässrigen Lösungen des Curare und künstlichen, organischen Gemengen angestellt habe, um einerseits die nachweisbaren Mengen des Alkaloids, andererseits die brauchbarste Abscheidungsmethode aufzufinden. Zugleich erscheint es mir hier am Ort, Einiges über das Curare, mit dem ich experimentirte, mitzutheilen.

Mir standen bei meinen Untersuchungen zwei Sorten Curare zu Gebote, die beide von *C. Krüger*, Apotheker in Waltershausen, bezogen waren. Die eine Sorte, vor zwei Jahren gekauft, erhielt ich aus dem pharmaceutischen Institute hieselbst, die zweite verdanke ich der Güte des Herrn Prof. *Dragendorff*, der sie mir im September vorigen Jahres verschrieb. Beide Sorten stimmten dem Ansehen und der Wirkung nach mit den von *Bernard*⁴⁹⁾, *Kölliker*⁵⁰⁾, *Kühne*⁵¹⁾, *Böhlendorff*⁵²⁾ gebrauchten Giften überein. Es kam mir namentlich darauf an, die Wirksamkeit meiner beiden Curare-Sorten zu prüfen. *Böhlendorff* und *Kühne*⁵³⁾ sahen nach der Dosis von 0,000025

49) Comptes rendus Tome 60. 1865. pag. 1327.

50) *Virchows Archiv* X. Bd. 1856. pag. 7 u. 8.

51) *Archiv für anat., phys. u. wissenschaftliche Medicin.* 1860. p. 489.

52) Physiologische Untersuchungen über die Wirkung des amerikanischen Pfeilgiftes auf die Nerven. Inauguraldissertation. Dorpat 1865.

53) a. a. O.

grmm. einer titrirten wässrigen Lösung ($= \frac{1}{40}$ Milligrmm. oder $= \frac{1}{2500}$ gr. Medicinalgewicht) die ersten Vergiftungserscheinungen bei Fröschen eintreten und konnten hieraus den Schluss ziehen, dass ihr Curare „dem stärksten bisher bekannten gleichkomme“. Auch mir gelang es mit derselben Dosis bei Fröschen Vergiftungserscheinungen zu erzielen und zwar mit jeder der beiden Curare-Sorten.

Versuche mit wässrigen Lösungen des Curare.

I. Zum Nachweise, ob Curare bei der Dialyse diffundirt, brachte ich 20 Ccm. Curarölösung (0,1 grm. auf 100 Ccm. aq.) in einen gläsernen Dialysator, dessen untere Oeffnung mit Pergamentpapier überspannt war. Den Dialysator stellte ich mit seinem Inhalte in ein Becherglas, das 40 Ccm. destillirten Wassers enthielt. Nach 24stündiger Dialyse wurde die äussere Flüssigkeit entfernt, und durch eine neue gleich grosse Menge destillirten Wassers ersetzt. Die Diffusate der drei ersten Tage gaben physiologische Reactionen, die Farbenreactionen waren zu erkennen, doch nicht sehr deutlich.

II. Um zu erfahren, ob nicht Curarin in die oftgenannten Lösungsmittel beim Schütteln übergehe, wurde 0,3 grm. gepulvertes Curare in 50 Ccm. destillirten Wassers gelöst und in saurer und alkalischer Lösung mit Amylalkohol, Benzin, Petroleumaether und Chloroform anhaltend geschüttelt.

Die abgedampften Rückstände der drei ersten Lösungsmittel gaben weder Farben- noch physiologische Reactionen. Die Chloroformauszüge, welche durch Schütteln

sowohl des sauren, als auch der alkalischen wässerigen Curarelösungen gewonnen waren, gaben verdunstet mit verdünnter Schwefelsäure (1 : 50) eine Rosafärbung, mit concentrirter Schwefelsäure und chromsaurem Kali behandelt eine spurenhafte Blaufärbung, die rasch verschwand. Mithin war das Curarin nur in sehr geringen Quantitäten in das Chloroform übergegangen (conf. pag. 15).

Abscheidungsversuche aus künstlichen organischen Gemengen.

I. Die beiden folgenden Versuche lieferten den Beweis, dass man bei einem auf die Mithilfe der von *Preyer* benutzten Fällungsmittel basirten Verfahren, keine recht befriedigende Resultate erhält. Es wurde Menschenharn in 3 Portionen von je 100 Ccm. mit einer titrirten wässrigen Curarelösung versetzt und wie folgt verarbeitet:

Der Harn wurde abgedampft, der Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen, mit demselben 24 Stunden lang stehen gelassen, der Alkohol filtrirt und abgedampft. Der dunkelbraune, in cr. $1\frac{1}{2}$ Unzen destillirten Wassers aufgenommene Rückstand wurde mit Amylalkohol versetzt und anhaltend geschüttelt, hierauf der Amylalkohol abgehoben, durch eine neue Portion ersetzt und dieselbe Operation wie oben noch 2 Mal vollführt. Den vom Amylalkohol befreiten wässerigen Auszug, löste ich nach dem Eindampfen in absolutem Alkohol, filtrirte und dampfte das Filtrat ein. Dieselben Operationen wie mit dem Alkohol wiederholte ich mit destillirtem Wasser, löste den

Rückstand wieder in absolutem Alkohol, säuerte den alkoholischen Auszug mit Salzsäure an und fügte Sublimat hinzu, wobei sich ein geringer Niederschlag bildete.

a. Ich filtrirte die Flüssigkeit, legte das Filter nebst Inhalt in eine Flasche mit Schwefelwasserstoffwasser, stellte letztere 1 Stunde lang auf das Dampfbad, filtrirte die warme Flüssigkeit und dampfte sie ein. Den Rückstand löste ich in 1 Ccm. Wasser, und stellte mit demselben Phys. R.⁵⁴⁾ und F. R. an.

b) In das Filtrat (cf. oben a nach Zusatz von Sublimat) leitete ich Schwefelwasserstoff, filtrirte die Flüssigkeit, dampfte sie ein, löste den Rückstand in 2 Ccm. Wasser und stellte mit letzterer Flüssigkeit Phys. R. und F. R. an.

Harnportion 1 mit 0,005 grm. Curare.

a. Der gefärbte Rückstand gab bei diesem und bei allen übrigen Auszügen keine F. R., wohl aber Phys. R.

b. Die F. R. blieb bei dieser, wie bei den übrigen Harnportionen vollkommen aus. Auf einen Frosch äussert sie keine Wirkung.

Harnportion 2 mit 0,010 grm. Curare.

a. Deutliche Phys. R.

b. erwies sich physiologisch unwirksam.

54) Der Kürze wegen soll von nun an bedeuten: Chlfrm. R. = Verdunstungsrückstand des Chloroforms. F. R. = Farbenreaktion. Phys. R. = physiologische Reaction; verd. S. 1 : 50 = verdünnte Schwefelsäure (1 : 50); conc. S + KO₂ CrO₃ = concentrirte Schwefelsäure und chromsaures Kali.

Harnportion 3 mit 0,020 grm. Curare.

- a. Dasselbe Resultat wie bei 2 a.
- b. Geringe Intoxikationserscheinungen.

II. Drei Harnportionen wurden wie bei I mit Curarelösung versetzt und auf gleiche Weise bis nach der Amylalkoholabschüttelung verarbeitet. Conf. I. Die von Amylalkohol abgeschiedene Lösung dampfte ich ein, löste den Rückstand in Wasser und unterwarf die wässrige Lösung der Dialyse.

Da der Diffusatrückstand nach dem Eindampfen von dunkelbrauner Farbe und daher nicht tauglich zu F. R. war, versuchte ich ihn wie folgt, zu entfärben.

a) Ich löste ihn in 6 Ccm. destillirten Wassers, setzte 3 Tropfen Salpetersäure hinzu und darauf Phosphormolybdänsäure, die einen voluminösen Niederschlag hervorbrachte und filtrirte.

b) Das Filtrat (a) kochte ich mit caustischem Baryt, filtrirte, leitete Kohlensäure hinein, filtrirte die Flüssigkeit und dampfte ein. Den Rückstand zog ich mit absolutem Alkohol aus, dampfte ihn ab, und löste den Rückstand in Wasser. Die Lösung gab weder F. R. noch Phys. R.

c) Den Filtrerrückstand (a) wusch ich mit Barytwasser aus, filtrirte, entfernte den überflüssigen Baryt durch Kohlensäure und filtrirte wiederum. Auch dieses Filtrat gab bei allen 3 Harnportionen keine chemische Reaction und erwies sich, Fröschen subcutan beigebracht, unwirksam. Statt dass ich wie oben angegeben mit Sublimat oder Phosphormolybdänsäure das Curarin zu fällen suchte, wandte ich Platinchlorid an. Doch war das Resultat ebenso

unbefriedigend wie bei I und II, da ich im Filtrat vom Platinchloridniederschlage wirksame Bestandtheile nachweisen konnte.

III. Drei Harnmengen behandelte ich wie bei I, dampfte die Lösung nach dem Schütteln mit Amylalkohol ein, löste den Rückstand in 5 Ccm. Wasser und stellte die Reaction mit dieser Lösung an. Bei allen drei dunkelbraun gefärbten Lösungen erhielt ich keine F. R. wohl aber Phys. R. Dampfte ich aber den Rückstand mit Glaspulver ein und digerirte mit Chloroform, so erhielt ich bei allen drei Portionen deutliche F. R.

In derselben Weise wie der Harn wurden 3 Portionen Schafblut zu je 100 Ccm. mit Curarelösung versetzt. Ich behandelte das Blut wie ich es auf pg. 38 geschildert und unterwarf den wässerigen Auszug der Dialyse.

Blutportion 1 mit 0,005 gramm. Curare.

I. Diffusat. Chemische Reaction⁵⁵⁾ und Phys. R. deutlich.

II. Diffusat. Dasselbe Resultat wie bei I.

III. Diffusat. Keine F. R. und Phys. R.

Blutportion 2 mit 0,010 gramm. Curare.

1. Diffusat. Sehr intensive F. R. und Phys. R.

55) Beim Blute trat jedes Mal nach dem Zusetzen der Conc. S. starke Salzsäureentwicklung durch die in ihm enthaltenen Chloride ein. Erst nachdem die Salzsäureentwicklung nach einigen Minuten aufgehört, trat die F. R. auf das deutlichste ein. Ich habe diese Salzsäureentwicklung beim Anstellen der chemischen Reactionen auch beim Harn und den Organen einige Male beobachtet. Nie hinderte sie das Zustandekommen der F. R.

2. Diffusat. Dasselbe Resultat, wie beim 1. Diffusat.

3. F. R. unentschieden, keine Phys. R.

Blutportion 3 mit 0,020 grm. Curare.

Das 1, 2, 3 Diffusat stimmt in seinem chemischen und physiologischen Verhalten vollkommen mit der Blutportion 2. überein.

Versuche an Thieren.

Experiment I. 1. Nov. a. p. 12 U. 20 M. Mittags.

Es wird einem grossen Kater durch die Schlundsonde 0,2 grm. Curare in 8. Ccm. Wasser gelöst in den Magen eingebracht. — Das Wohlbefinden des Versuchsthiers war den Tag über ungetrübt und es zeigten sich keinerlei Intoxicationerscheinungen.

2. Nov. Vollständiges Wohlbefinden des Thieres, Verhalten stiller als gestern, Fresslust vorhanden. Es werden im Käfig ungefähr eine Unze harte, schwärzliche Faeces vorgefunden.

3. Nov. Vollständiges Wohlbefinden des Thiers. Der gelassene Harn (I) wurde aufgefangen; Faeces setzte das Thier nicht ab.

4. Nov. Verhalten wie früher. Der gelassene Harn (II) wurde verarbeitet. Faeces fanden sich nicht vor.

Ergebnisse der Analyse⁵⁴).

I. Faeces. Die chemischen Reactionen fallen negativ

56) Bei den 3 ersten Experimenten wurden die Reactionen an den in Wasser gelösten Rückständen angestellt; erst vom 4. Experiment an, der

aus, während der Rückstand sich physiologisch als sehr wirksam erweist.

II. Harn I, II wird der Dialyse unterworfen und mit dem im Wasser gelösten ersten und zweiten Diffusatrückstand werden die F. R. und Phys. R. angestellt. Erstere sind unentschieden, während letztere sehr ausgesprochen sind.

Experiment II. Versuchsthier: ein gutgenährter, grosser Kater.

Am 13. Nov. a. p. 12 $\frac{1}{2}$ U. Mittags werden dem Thiere in derselben Weise wie in Exp. I 0,4 grm. Curare beigebracht.

Bis 4 U. ist das Thier ganz munter, zeigt keinerlei Intoxicationserscheinungen. Es finden sich im Käfig um diese Zeit ungefähr 3 Unzen Erbrochenes vor, um 7 Uhr Faeces (I).

14. Nov. Munterkeit, Appetit. Faeces (II) und Harn (I) werden am Morgen vorgefunden, am Abend wiederum eine geringe Quantität Faeces (III).

15. Nov. Befinden vollkommen gut. Eine geringe Quantität Harn (II) ist gelassen. Faeces (IV) finden sich im Käfig vor.

16. Nov. Befinden wie früher. Harn (III) und Faeces (V) werden entleert.

Die Analyse ergab:

1. Das Erbrochene giebt ungewisse F. R., während es sich physiologisch als sehr wirksam erweist.

Rückstand mit Chloroform digerirt und mit dem Chloroform R. die chemischen Reactionen gemacht.

2. Faeces (I). Der Nachweis des Curarins durch F. R. misslingt bei diesem wie bei allen übrigen Faecesauszügen. Die Phys. R. ist sehr deutlich.

Faeces (II) Verhalten wie I.

Faeces (III) dasselbe Resultat wie bei I.

Faeces (IV) keine Phys. R.

3. Harn I, II, III. Es gelingt in diesen drei Harnmengen nicht, die Anwesenheit des in Rede stehenden Giftes durch chemische Reagentien nachzuweisen, wohl aber evident durch physiologische Reactionen. Bei der Harnportion III ist die toxische Wirkung gering und es erholt sich der Frosch schon am andern Tage.

Experiment III. 18. Nov. a. p. 10 U. 40 M. Vorm. Dasselbe Versuchsthier wie beim Exp. I. Oesophagotomie mit darauf folgender Injection von 0,6 grm. in destillirtem Wasser gelöstem Curare in den Magen und sofortiger Ligatur der Speiseröhre. Respfrq. 24—26 in der Minute. — 10 U. 45 M. Es treten Würgebewegungen auf, das Maul, aus dem flüssiger Speichel fliesst, ist geöffnet. Das Thier wird unruhig. — 11 U. 15 M. Von Zeit zu Zeit noch Vomituritionen. — 11 U. 25 M. Der sonst sehr unruhige Kater sitzt ruhig, Respiration oberflächlich. Respfrq. 16 in der M. Aus dem Maul fliesst schaumiger Speichel. — 11 U. 40 M.: Das Thier liegt zusammengekauert, zittert am ganzen Körper, Puls 98 arhythmisch, Respfrq. 10 in der M. ganz unregelmässig; das Zittern nimmt zu, Zuckungen der Extremitäten, Unvermögen sich fortzubewegen. Pupillen etwas erweitert. — 11 U. 48 M. Athmungsbewegungen kaum mehr bemerkbar. Puls 68, höchste Prostration.

11 U. 52 M. Der Herzschoc nur sehr schwach zu fühlen. Respirationsbewegungen haben aufgehört. Das Thier liegt regungslos. 12 Uhr, Herzpulsationen nicht mehr zu fühlen.

Section. Der Kater wird sogleich secirt. Bei Eröffnung des Brustkasten (12 U. 12 M.) pulsiren die Vorkammern schwach. Der linke Ventrikel ist contrahirt. Die Lungen blutreich, namentlich an den hinteren Partien, das rechte Atrium und der rechte Ventrikel sind mit flüssigem dunkelblauem Blute überfüllt, das an der Luft in gewohnter Weise gerann. Strotzend gefüllt sind die grossen venösen Gefässstämme, das Blut in ihnen flüssig, keine Coagula anzutreffen.

Im Magen $1\frac{1}{2}$ Unzen eines bräunlichen, sauer reagirenden Speisebreies. Magenschleimhaut intact. Am Dünndarm und Dickdarm nichts Abnormes. Die Leber auf dem Durchschnitt sehr blutreich, die Gallenblase contrahirt, der Inhalt dunkelgrün, dickflüssig. Nieren hyperaemisch, Milz, Blutgehalt mässig, Harnblase contrahirt, enthält einige Tropfen trüben Harnes.

Untersucht wurden: 1. Das Blut; 2. Das Herz und die Lungen; 3. Der Magen nebst Inhalt; 4. Der Dünndarm nebst Inhalt; 5. Der Dickdarm mit dem Koth; 6. Die Milz; 7. Die Leber nebst Gallenblase; 8. Die Nieren.

Ergebnisse der Analyse.

Die FR. fallen für das Blut und alle untersuchten Organe mit Ausnahme des Magens negativ aus. Beim Magen treten die Reactionen nicht deutlich hervor. Conc. Schwefelsäure färbt sich schwach roth, Conc. Schwefel-

säure und KO 2CrO_3 giebt keine Reaction; Verd. S. (1 : 50) wird purpurfarben. Physiologisch erweisen sich alle Auszüge mit Ausnahme des Blutes und der Milz, die keine Reactionen gaben, als sehr wirksam.

Experiment IV. 1. Dec. a. p. 10 U. 45 M. Versuchsthier: eine mittelgrosse, gutgenährte Katze. 0,6 grmm. Curare werden dem Thiere in derselben Weise wie in Exp. III beigebracht und der Oesophagus unterbunden. 11 U. 8 M. Das Thier sitzt ruhig im Käfig. Aus dem Maul fliesst reichlicher Speichel. Puls fällt in 10 M. von 120 auf 86 Schläge und wird der Herzschoc immer schwächer. Respfrq. 56 in der M. (vor der Oesophagotomie 30). 11 U. 30 M. Aus dem Käfig gehoben und gescheucht, fällt die Katze auf die Seite, die Extremitäten zucken, Pupillen erweitert. Das Thier athmet angestrengt; Frequenz der Athemzüge 26. Prostration bedeutend. Herzcontractionen arhythmisch. 11 U. 50 M. Diese toxischen Erscheinungen nehmen zu. Die Athmungsbewegungen werden weniger excursiv, sinken bis auf 8 in der Minute. Die Extremitäten zucken stärker. Der Speichelfluss nimmt zu; es stellen sich Vomituritionen ein. 12 U. Puls sehr klein, aussetzend, ab und zu eine Respiration. Einige Tropfen Harn werden entleert, die Respiration hat aufgehört, die Herzschläge werden immer seltener und hören plötzlich 80 Minuten nach Beibringen des Giftes auf.

Sectionsbefund. Die Section wird nach 30 M. gemacht. Beide Lungen beim Einschneiden blutreich, namentlich in den unteren Lungenlappen. Die grossen venösen Gefässe mit flüssigem Blut überfüllt, wie auch das rechte

Herz. Das linke Herz wie im Exp. III. Die Schleimhaut des Oesophagus *blass*. Der Magen enthält etwa 4 Unzen eines bräunlich gefärbten Speisebreies. Schleimhaut gerunzelt, mit zähem Schleim bedeckt. Am Dünn- und Dickdarm nichts zu bemerken. Die Leber und die Nieren hyperaemisch. Die Harnblase leer. Der Katze werden dieselben Untersuchungsobjecte wie beim Exp. III entnommen.

Chemische Analyse.

Beim Anstellen der chemischen Reactionen an den wässerigen Auszügen und am Blut dieselben Resultate wie bei Exp. III. Die Auszüge sämmtlicher Organe werden vereinigt, mit Glaspulver eingedampft und 4 Wochen lang mit Chloroform digerirt. ChlfrmR. und conc. S. gaben schöne rothe Färbung, conc. S und KO 2CrO_3 die schönste Blaufärbung, V. S. (1 : 50) Purpurfarbe. Der Glaspulverrückstand wurde noch 4 Mal, je eine Woche lang, mit neuen Mengen Chloroform digerirt. Beim zweiten ChlfrmR. dieselben Reactionen wie beim ersten, beim dritten ist die Reaction weniger intensiv, beim vierten nur noch spurenhaf, während sie beim fünften ChlfrmR. nicht mehr eintritt.

Was die Phys. R. anbetrifft, so stimmen sie bei jedem Organe vollkommen mit denen beim Exp. III überein.

Experiment V. 3. Dec. a. p. 4 U. Nachmittags. Versuchsthier eine grosse schlechtgenährte Katze. Vermittelt der Schlundsonde werden dem Thiere (wie bei Exp. I) 0,0675 grm. Curarin (II. Darstellung, pag. 9) beigebracht. Das Wohlbefinden des Versuchsthieres blieb ungetrübt. Appetit gut. Bis zum 12. Dec. wurde das Thier im Käfige

gehalten. Die in 24 h. gelassene Harnmenge wurde zusammen aufgefangen verarbeitet. Dasselbe geschah mit den in derselben Zeit abgesetzten Faeces.

Ergebnisse der Analyse:

Mit jeder der Harnportionen der vier ersten Tage erhält man deutliche Phys. R., die Harnportionen der folgenden Tage sind unwirksam. Die 4 wirksamen Harnportionen werden zusammen mit Glaspulver eingedampft. Conc. S. reagirt sehr deutlich; sehr schön Conc. S. und $\text{KO } 2\text{CrO}_3$; ebenso V. S. (1 : 50). Beim zweiten Chlfrm. R. dasselbe Resultat. Der dritte Chlfrm. R. giebt undeutliche Reactionen. Jeder Auszug der Faeces der drei ersten Tage giebt Phys. R., desgleichen ihr Chlfrm. R. deutliche F. R.

Experiment VI. 5. Dec. a. p. 3 U. Nachmitt. Versuchsthier eine mittelgrosse, gutgenährte Katze. 0,0675 grm. Curarin in 3 Ccm. Wasser gelöst (II. Darstellung) werden dem Thiere durch 2 subcutane Injectionen in die Hinterschenkel beigebracht (ein Explorativtrocart wird in die Haut gestossen und das Abflussrohr einer gutwirkenden kleinen Spritze in die Canüle gesteckt).

Aus den Einstichöffnungen entleert sich ein Tropfen Curarin-Lösung. Bis zum Abend zeigen sich keinerlei Intoxicationssymptome. Die Katze sitzt im Käfig ohne ihre Lage zu wechseln. 6. Dec. Das Thier verharret den ganzen Tag in sitzender Stellung; aus dem Käfig gehoben und gescheucht, ist sie in ihren Bewegungen träge. Rohes Fleisch und Weissbrod verschmäht sie, jedoch trinkt sie etwas Milch. Bis zum 11. Dec. finde ich sie stets sitzend oder liegend im Käfige, alle ihre Bewegungen sind träge. Ro-

hes Fleisch und Weissbrod bleiben fast unberührt. Erst am 11. Dec. wurde sie munter, miaute, es stellte sich Fresslust ein und sie wurde nicht mehr sitzend im Käfige angetroffen. Auch bei dieser Katze wurde die in 24 h. gelassene Harnmenge und die Faeces wie beim Exp. V verarbeitet.

Resultate der Analyse.

Jede der Harnportionen der 3 ersten Beobachtungen gab deutliche Phys. R., die der folgenden Tage riefen bei Fröschen keine Intoxicationen hervor. Der Chfrm. R. der 3 wirksamen Harnmengen lieferte exquisite Curarinreactionen. Die Faeces vom 7. und 8. Dec. gaben deutliche Phys. R. und chemische Reactionen, (am 6. Dec. waren keine Faeces im Käfige gefunden) während die der darauf folgenden Tage sich als physiologisch unwirksam erwiesen und die chemischen Reactionen negative Resultate gaben.

Experiment VII. 9. Dec. a. p. 2 U. 15 M. Versuchsthier eine grosse, gutgenährte Katze. Es werden ihr 0,1355 grm. Curarin (II. Darstellung), wie beim Exp. VI. durch 2 Injectionen in die Hinterschenkel und eine in den Vorderschenkel beigebracht. Aus den Einstichöffnungen entleert sich dieses Mal kein Tropfen der Curarin-Lösung. Bis 2 U. 45 M. ist das Thier ganz munter. Die Respfreq. steigt plötzlich um 10 in d. M. Herzcontractionen regelmässig, 120 in d. M. Auf die Diele gesetzt, macht die Katze Fluchtversuche, wobei sie sich langsam auf den Vorderbeinen mit grosser Mühe fortbewegt, da die Hinterbeine paralytisch nachschleppen. Sie

legt sich hin; gescheucht, erhebt sie sich, macht einige Schritte und fällt dabei auf die Seite. Respiration sehr beschleunigt, 56 in d. M., mühsam. Puls 140. 2 U. 55 M. Respfreq. 37. Zucken der Extremitäten. Pupillen erweitert. 3 U. Puls 200. Respfreq. 50 in d. M. Von nun an fällt die Respfreq. rasch und es hat die Athmung um 3 U. aufgehört, während die Herzcontractionen noch 9 M. lang zu fühlen sind.

Sectionsbefund.

Die Section wurde nach 18 Stunden gemacht. Todtenstarre stark entwickelt. Der pathologisch-anatomische Leichenbefund hat ausser der abnormen Blutvertheilung wie in Exp. III und IV nichts aufzuweisen.

Untersucht werden: 1) das Blut, 2) der Magen, Dünn- und Dickdarm nebst Inhalt. 3) Das Herz und die Lungen. 4) Die Leber mit der Gallenblase. 5) Die Nieren mit der Milz gemeinschaftlich.

Die chemische Untersuchung ergibt:

1) Das Blut: Die F. R. und Phys. R. fallen negativ aus. 2, 3, 4, jeder Auszug für sich giebt deutliche Phys. R., zusammen abgedampft, ist der erste Chlorfm. R. so gefärbt, dass keine F. R. eintritt. Der zweite Auszug giebt mit Conc. S. und Conc. S. und $\text{KO } 2\text{CrO}_3$ schwache, mit V. S. (1 : 50) vorzügliche Reactionen. 5) Giebt keine Reactionen.

Experiment VIII. 11. Dec. a. p. 3 Uhr Nachm. Versuchsthier ein grosser, gutgenährter Kater. Es werden dem Thiere 0,2 grm. Curare wie beim Exp. VII bei-

gebracht. Gleich nach der zweiten Injection beginnt der Kater keuchend zu athmen. Unvermögend sich fortzubewegen. 3 U. 5 M. steht die Respiration. 3 U. 12 M. ist der Herzschlag nicht mehr zu fühlen. Pupillen in mittlerer Erweiterung.

Section. Sie wird am Morgen des nächsten Tages gemacht. Todtenstarre ist sehr ausgesprochen. Pupillen erweitert. Der pathologisch-anatomische Leichenbefund bietet ausser einem höhern Grade von Hyperaemie nichts Abweichendes von dem früher, bei Exp. III, geschilderten. Dieselben Untersuchungsobjecte wie beim Exp. VII werden verarbeitet.

1) Blut. Verhalten wie beim Exp. VII. 2) Magen, Dünn- und Dickdarm erweist sich physiologisch wirksam. 3) Herz und Lungen: Phys. R. tritt ein; conc. S., schwache Rosafärbung. Conc. S. und KO 2CrO_3 , hie und da bläuliche Streifen. V. S. (1 : 50) dunkle Purpurfarbe. 4) Leber: Phys. R. tritt ein; Conc. S. und KO 2CrO_3 sehr undeutliche, V. S. (1 : 50) deutliche Reaction. 5) Nieren und Milz geben keine F. R. und Phys. R.

Experiment IX. 24. Jan. a. c. 3 U. Nachm. Versuchsthier ein grosser, 20 Kilogramm, 87 Gramm schwerer, gutgenährter Hund, dem wie beim Exp. III 0,2 grm. Curare durch drei subcutane Injectionen beigebracht worden.

3 U. 2 M. Respfreq. 28. Puls 66. Am Halsband gezerrt, stemmt er sich mit der Pfote entgegen und leistet starken Widerstand.

3 U. 4 M. Das Thier kann sich, am Halsband gezogen nicht mehr entgegenstemmen. Es macht einige

Schritte, hebt dabei die Pfoten ungewöhnlich hoch und lässt sie plötzlich zu Boden fallen; legt sich auf den Bauch, wobei der Kopf auf die Brust sinkt. Gleich darauf fällt der Hund auf die Seite. Herzcontractionen ganz unregelmässig; Respfreq. nicht zu zählen. Ueber den ganzen Körper bricht ein Zittern aus, darauf Zucken der Extremitäten. Pupillen ad maximum erweitert. Reichlicher Speichel fliesst aus dem Maul, die Zunge ist hervorgestreckt. Koth und Harn werden entleert.

3 U. 5 M. steht die Respiration. 3 U. 9 M. Herzcontractionen nicht mehr zu fühlen.

Section. 3 U. 19 M. Bei Eröffnung des Brustkastens pulsirte das Herz nicht mehr. Das rechte Herz, desgleichen die Vena cava superior und inferior stark gefüllt. Beim Einschnitt entleert sich aus ihnen über 2 Pfund dunkles flüssiges Blut, das sehr rasch an der Luft gerann.

Lungen, Leber, Nieren hyperämisch. Milz blass, Blase enthält 1 Unze Harn.

Untersucht werden: 1) Der während der Agonie gelassene Harn (4 Unzen) mit dem bei der Section aus der Blase entleerten. 2) Das Blut. 3) Das Herz und die Lungen. 4) Magen, Dünn- und Dickdarm. 5) Die Leber. 6) Die Nieren. 7) Die Milz.

Sämmtliche Organe wurden wie früher verarbeitet, es hinterblieb aber nach dem Ausschütteln mit Amylalkohol und Verdampfen des wässerigen Auszuges ein voluminöser, dickflüssiger Rückstand, der sich erst in circa 100 Ccm. Wasser löste. Um ihn zu entfernen digerirte ich ihn zweimal 24 h. lang mit Alkohol von 95°, goss

den Alkohol vorsichtig ab und digerirte den Rückstand nochmals dieselbe Zeit mit absolutem Alkohol. Beide Alkoholportionen wurden zusammengegossen, der Alkohol abdestillirt und der Rückstand eingedampft. Das Volumen desselben war zwar geringer als früher, doch waren immer noch viel fremde Substanzen beigemischt. Der Rückstand wurde daher wiederum mit absolutem Alkohol zwei Mal 24 h. lang digerirt, Aether zugesetzt, so lange sich ein Niederschlag bildete, und 24 h. lang in der Kälte stehen gelassen. Der Alkohol wurde darauf filtrirt und das Filtrat abgedampft. Erst jetzt war der Rückstand gering, löste sich leicht in 8 Ccm. Wasser, das aber sehr dunkel gefärbt wurde.

Ergebnisse der Analyse.

1) Der Harn. Phys. R. deutlich. Chlorfrm. R. stark gefärbt. Conc. S. Gelbfärbung. Conc. S. und KO 2CrO_3 reagirt schwach, hie und da blaue, deutliche Streifen. V. S. (1 : 50) färbt sich braunroth.

2) Das Blut bringt Phys. R. hervor. Conc. S. Rosafärbung. Conc. S. und KO 2CrO_3 sehr ausgesprochene Reaction. V. S. (1 : 50) reagirt deutlich.

3) Das Herz und die Lungen reagiren physiologisch. Der erste ziemlich gefärbte Chlorfrm. R. giebt schwache, der zweite schon deutliche F. R.

4) Magen, Dünn- und Dickdarm reagiren physiologisch wie 3. Der dritte hellbraun gefärbte Chlorfrm. R. giebt erst chemische Reactionen.

5) Die Leber verhält sich wie 4, nur dass der dritte Auszug schwache, doch unverkennbare Reactionen giebt;

die F. R. beim vierten Chlorfrm. R. sind deutlicher, beim fünften negative Resultate.

6) Die Nieren gaben beide Reactionen; die chemischen erst beim zweiten Chlfrm. R.

7) Die Milz. Keine Phys. R. Der erste kaum gefärbte Chlfrm. R. gab ungewisse Reactionen.

Anhangsweise will ich folgendes Experiment mittheilen, das ich anstellte um zu sehen, ob das Curare die Wirkung des Strychnins zu paralysiren im Stande sei. Einer kleinen, ungefähr 8 Monate alten Katze wurde durch die Schlundsonde eine letale Gabe Strychnin⁵⁷⁾ 0,035 grm. in Wasser gelöst in den Magen gebracht. 10 Minuten nach Beibringen des Alkaloids traten die ersten Wirkungen ein. Gleich nach ihrem Eintreten injicirte ich in den Hinterschenkel 1 Ccm. Curarelösung (0,1 grm. Curare in 3 Ccm. Wasser gelöst). Da die Krämpfe zunahmen, injicirte ich nach 5 Minuten wiederum 1 Ccm. derselben Curarelösung in den andern Hinterschenkel. Als auch dann das Curare keine Wirkung äusserte, sah ich mich nach 5 Minuten veranlasst, wiederum 1 Ccm. Curarelösung zu injiciren. Die Katze hatte mithin 0,1 grm. Curare subcutan erhalten. Einige Minuten nach der letzten Injection war von den Wirkungen des Strychnins nichts mehr zu sehen und es bot die Katze vollkommen das Bild

57) Beiträge für den gerichtlich-chemischen Nachweis des Strychnins und Veratrins in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. Inaugural-Dissertation von P. G. A. Masing. Dorpat 1868. pag. 16.

einer mit Curarin vergifteten. Trotz Einleiten der künstlichen Respiration starb sie in wenig Minuten.

Wir hatten bei diesem Experiment eine reine medicinale Curarinvergiftung herbeigeführt.

Aus dem Herzen und den grossen Gefässen entleerte ich das Blut und bearbeitete es wie früher. Den wässrigen Auszug, mit dem ich sonst Farbenreactionen ange stellt, schüttelte ich in saurer Lösung zwei Mal mit Benzin. Die gewaschenen abgedampften Benzinauszüge gaben weder F. R. noch Phys. R. Ich setzte dem wässrigen Auszug darauf Ammoniak bis zur deutlichen alkalischen Reaction hinzu und schüttelte drei Mal anhaltend mit Benzin; der erste und zweite Benzinrückstand gab deutliche F. R. und Phys. R. des Strychnins, während der dritte sich als unwirksam sowohl chemisch als physiologisch erwies.

Ich konnte aus letzterem Umstand vollkommen sicher sein, alles Strychnin durch das Schütteln aus dem wässrigen Auszuge entfernt zu haben.

Den wässrigen Auszug dampfte ich ein und erhielt beim Verdunstungsrückstand unzweifelhafte F. R. und Phys. R. des Curarins.

Mithin ist es, wenn bei Strychninvergiftung Curarin als Antidot gegeben wird, möglich, beide auf das Unzweifelhafteste gesondert nachzuweisen.

Aus vorstehenden Versuchen und deren Ergebnissen glaube ich mich berechtigt, folgende Schlüsse zu ziehen:

1) Die von *Preyer* aufgestellte Ansicht, dass eine Dosis Curarin zwanzig mal stärker wirke als eine Dosis Curare, hat sich nicht bestätigt. Das von mir dargestellte Curarin wirkte nur in einem Falle ebenso stark wie das Curare, aus dem ich es dargestellt, sonst schwächer.

2) Verdünnte Schwefelsäure mit Curarin erwärmt färbt sich purpurfarben.

3) Der Nachweis des Curarins, sei es per os oder subcutan beigebracht, gelingt, wenn man sich der zuletzt von mir benutzten Methode bedient, durch chemische Reactionen, sowohl bei Vergiftungen, die letal enden, als auch bei chronisch verlaufenden.

4) Bei Curarinvergiftungen, die letal enden, ist das Curarin im Harn (Exp. IX) und in allen Organen nachweisbar. Im Blute gelang mir der Nachweis nur einmal (Exp. IX).

5) Bei chronisch verlaufenden Curarinvergiftungen ist das Curarin im Erbrochenen, (Exp. I Erbrechen 4 St. nach dem Einbringen des Curare durch den Mund) im Harn und den Faeces zwei bis drei Tage lang nachweisbar. In den Faeces sogar nach hypodermatischer Injection.

6) Die Ansicht Prof. Dr. *Bidder's*⁵⁸⁾, dass das Curarin unzersetzt aus dem Körper ausgeschieden werde, kann ich durch meine chemischen Untersuchungen vollkommen bestätigen.

7) Per os eingebracht treten bei letaler Dosis an Katzen erst nach ungefähr 45 Min. die ersten Intoxica-

58) Archiv für Anat., Physiol. und wissenschaftl. Med. V. 27—31.

tionserscheinungen ein, und es gelingt der Nachweis des Curarins im ganzen Verlauf des Darmtractus.

8) Da nach subcutanen Injectionen, die chronisch verlaufen, Curarin in den Faeces nachgewiesen wurde, lässt sich annehmen, dasselbe stamme aus der Leber, aus welcher es durch die Galle unzersetzt in den Darmkanal ausgeschieden wird. Da nun die chronischen und physiologischen Reactionen bei der Leber stets am prägnantesten waren, da ferner Curarin in den Faeces mehrerer Tage (Exp. II und VI) nachgewiesen wurde, so lässt sich ferner annehmen, die Leber sei dasjenige Organ, welches am reichlichsten Curarin zurückhalte, das sie erst allmählig ausscheide.

Analog verhält sich die Leber bei Strychninvergiftungen und bei Vergiftung mit einigen andern Alkaloiden. Ich erblicke in der Fähigkeit der Leber, dem Pfortaderblute das resorbirte Curarin zu entziehen, eine der Ursachen, weshalb das per os beigebrachte Curarin so schwach wirkt.

9) Die Leber, der Magen, das Herz und die Lungen sind in forensischen Fällen die Organe, welche am meisten Erfolg zur Constatirung einer Curarinvergiftung versprechen. In nicht letal verlaufenden Fällen wird die Untersuchung des Harnes und der Faeces eine Vergiftung mit Curarin ermitteln.



Thesen.

1. Alle bis jetzt bekannten Methoden das Curarin darzustellen, geben unbefriedigende Resultate.
 2. Das Beitzen bei Croup und Diphtheritis nützt nichts.
 3. Subcutane Sublimatinjectionen bei Syphilis nach Dr. G. Lewin sind sehr zu empfehlen.
 4. Das Ferrum dialysatum saccharatum ist allen andern Eisenpräparaten vorzuziehen.
 5. Die rationellste Behandlung des chronischen Trippers ist der fortgesetzte Gebrauch des Catheters.
 6. Die differentielle Diagnose zwischen virulentem und nicht virulentem Vaginalcatarrh ist nur durch den Nachweis der Ansteckungsfähigkeit des Secrets möglich.
-

Corrigenda.

- Pag. 10 Zeile 11 von unten statt wiederfinden lies wiederfinden^e.
" 15 " 1 " oben " die beide l. die.
" 17 " 12 " " " hatte, die l. hatte, oder chemische Pro-
cesse ausführte, die.
" 20 " 2 " " " Mund l. Mastdarm oder durch den Mund.
" 22 Citat 32 statt Compte rendu l. Comptes rendus.
" 24 Zeile 14 von oben statt gar keinen l. garkeinen.
" 28 " 11 " unten " ebengenannten l. obengenannten.
" 31 " 8 " oben " Schwefelsaure l. Schwefelsäure:
" 31 " 10 " " " Curarin das l. Curarin, das.
" 31 " 8 " unten " blaue l. rothe.
" 33 " 5 " " " Uhrglass l. Uhrglas.
" 36 " 12 " oben " das l. der.
" 38 Citat 47 statt D. lies F.
" 39 Zeile 2 von oben statt physiologische l. physiologischen.
" 40 " 13 " unten " entfernt, l. entfernt.
" 41 " 15 " " " befriedigende l. befriedigenden.
" 44 " 14 " oben " pag. 38 l. pag. 27.
" 50 " 3 " unten " pag. 9 l. pag. 13.
" 54 " 4 " " " der Pfote l. den Pfoten.
" 59 " 2 " oben " zwanzig mal l. zwanzigmal.
" 59 " 11 " " " Reactionen, sowohl l. Reactionen sowohl.
" 60 " 7 " " " chronischen l. chemischen.
-