

Capitel VI.

Giftwirkung der organischen Basen.

Von den organischen Basen (resp. deren Salzen) haben viele eine kaum merkliche, andere eine äusserst intensive toxische Wirkung — besonders bei höher stehenden Thieren, deren Nerven in erster Linie angegriffen werden. Es liegt hier das noch dunkelste Gebiet der Toxicologie vor uns; wir begnügen uns desshalb mit einem kurzen vergleichenden Resumé.

Man kann sich die Wirkung so denken, dass die Basen sich mit den activen Proteinstoffen der Zellen verbinden und dadurch eine Störung des Gleichgewichts im Plasmakörper herbeiführen, was besonders bei Ganglienzellen verheerende Wirkungen nach sich zieht. Jene Verbindungsfähigkeit ist aber durch verschiedene Factoren beeinflusst, durch die Configuration und den Verdünnungsgrad des Giftes, durch den Labilitätsgrad der Protoplasmaart, durch die Configuration der Molecule der activen Proteinstoffe der Zellen und durch die spezifische Tectonik (micellaren Aufbau) des Plasmakörpers. Dass organische Basen sich mit activem Eiweiss verbinden können, geht aus Beobachtungen an Pflanzenzellen mit gespeicherten activen Proteinstoffen hervor.¹⁾

Begünstigt die Configuration der Eiweissmolecule und die Tectonik des Protoplasmas die Fähigkeit der Anlagerung der Base, so wird selbst bei bedeutender Verdünnung des Alkaloids eine Störung im Gleichgewicht des Protoplasmas erfolgen. Die verschiedenen functionirenden Nerven dürften aber jedenfalls einen Unterschied im Aufbau ihres Protoplasmas besitzen. Sehr gut sagt C. Binz in seinem Werke: Vorlesungen über Pharmakologie: »Die bedeutende Verschiedenheit der Functionen verschiedener Nerven, d. h. ihrer Anfangs- und Endorgane zwingt uns zur Annahme, dass deren Bau und chemische Zusammensetzung ein gänzlich von einander verschiedener ist. Was darum von Seiten eines fremden Körpers in dem einen Nerven zum Reiz und zur Steigerung seiner

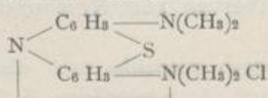
¹⁾ Ueber Alkaloidwirkungen vergleiche auch die zutreffenden Bemerkungen von Nothnagel und Rossbach, Arzneimittellehre, S. 644—649.

Thätigkeit wird, das wird in dem andern zur Depression und Lähmung.« Der erste minimalste Eingriff wird einen Reiz hervorrufen, wo aber der Eingriff gleich gründlich stattfinden kann, folgt der Tod der Zelle.

Dass durch den Aufbau (Tectonik) einer Protoplasmaart die Fähigkeit des Eiweissstoffes, gewisse Verbindungen einzugehen, verloren gehen kann, indem benachbarte Eiweissmoleculc die zur Anlagerung geeigneten Stellen besetzen, wird aus folgendem, allerdings etwas ferne liegenden Beispiel erhellen: Wie bekannt, verbindet sich Eiweiss bei Gegenwart von Essigsäure mit Ferrocyankalium, und diese Verbindung liefert mit Eisenchlorid, unter Lostrennung jenes Salzes vom Eiweiss, Berlinerblau. Diese Eigenschaft, Ferrocyankalium anzulagern, ist nun dem organisirten Eiweiss des lebenden oder toten Protoplasmas verloren gegangen. Erst wenn man die Zellen in verdünnter Kalilauge aufquellen lässt und so die Tectonik völlig aufhebt, ist diese Fähigkeit wieder da.¹⁾ Auf ähnlichen Verhältnissen beruht auch die Fähigkeit verschiedener Protoplasmaarten, sich durch bestimmte Farbstoffe zu färben; es kommt hier einerseits auf die Dimensionen der intermicellaren Räume an, andererseits auf die Moleculargrösse des färbenden Körpers, vorausgesetzt, dass die in Betracht kommenden Farbstoffe im Wesentlichen denselben chemischen Charakter besitzen, also z. B. zu den basischen Farbstoffen gehören. So wird Methylenblau besonders gerne von lebender Nervensubstanz aufgenommen²⁾ und vom Axencylinder festgehalten, so dass es Ehrlich für möglich hielt, bestimmte Nervenendigungen in noch lebendem Zustande zu verfolgen, eine Hoffnung, welche allerdings nicht völlig in Erfüllung ging. Es ergaben sich aber manche merkwürdige tinctorielle Differenzen, so z. B. färbt sich die Spiralfaser der sympathischen Ganglienzellen blau, der gerade Fortsatz derselben aber nicht; die sensiblen Nervenendigungen färben sich, die motorischen Nervenendigungen der Willkürmuskeln aber im Allgemeinen nicht mit Methylenblau.

¹⁾ Vergl. Loew, Bot. Ztg. 1884. S. 274.

²⁾ Ehrlich, Biol. C. 6, 214. Methylenblau hat folgende Structurformel:



Weder Fuchsin, noch Methylviolett, noch Saffranin färben den Axencylinder und es ist daher klar, dass die Verwandtschaft gerade zu Methylenblau ganz besonderen Verhältnissen zuzuschreiben ist. Ehrlich glaubt, dass diese Verhältnisse sind: Sauerstoffsättigung und alkalische Reaction, was mir unwahrscheinlich ist.¹⁾

Die Unterschiede der Wirkungen verschiedener Alkaloide auf nervöse Apparate des Thieres sind höchst merkwürdig. So wirkt das Strychnin weit stärker auf das Rückenmark ein, als das Chinin, welches auch auf Grosshirn und Herzganglien wirkt. Auch Atropin wirkt auf die Grosshirnfunctionen, aber auch auf periphere Nervenapparate — theils in erregender, theils in lähmender Weise, und vorzugsweise auf Drüsen des Verdauungscanals. — Coniin wie Nicotin wirken lokal erregend auf die sensiblen Nerven, doch verlangsamt letzteres zugleich den Herzschlag. Das Curare wiederum verursacht Lähmung in den intramusculären Endigungen der motorischen Nerven. Das Veratrin, von dem 0,05 g tödtlich auf einen Menschen wirken können, ist characterisirt durch erregende, dann lähmende Wirkungen auf centrale, das Morphin durch solche auf sensorische Apparate. Das Protoveratrin, welches für Frösche 5mal, für Kaninchen 25mal so giftig wie Veratrin ist, verbindet Charactere der Wirkungen von Veratrin, Aconitin und Delphinin.²⁾ Das Corydalin bedingt bei Katzen (37 mg des HCl—Salzes pro kg) intravenös injicirt fast augenblicklich die furchtbarste Epilepsie. Das Cocaïn wirkt erst erregend, dann deprimirend auf die Nervencentra, die reflectorische Thätigkeit des Rückenmarks wird erhöht und die von hier zum Auge gehenden Sympathicusfasern gereizt.³⁾ Das Muscarin hat manchfaltige Wirkungen auf Herz, Darm, Drüsen, Pupille und centrales Nervensystem.

Manche der Alkaloide wirken auf viele Abtheilungen des Organismenreiches giftig, andere wieder nur auf einzelne wenige.

¹⁾ Anders liegt der Fall bei der Alizarinfärbung, welche Lieberkühn und Edinger in der Grosshirnrinde erhielten; die gelbe Färbung durch die violette Natriumverbindung deutet hier auf sauer reagirende Gebiete.

²⁾ Watts, Ch. C. 1892. I. In ähnlicher Weise vereinigt nach H. Meyer das Chelidonin toxische Merkmale des Morphins und des Cocains. Arch. exp. Path. 1892.

³⁾ Durdafi, D. Med. Wch. 13, 127. Von höchstem Interesse ist auch der »Antagonismus« verschiedener Basen. Auf ein mit Atropin behandeltes Herz hat Muscarin keine Wirkung (Schmiedeberg), das Hyoscin ist ein Antagonist des Pilocarpins (Kobert).

Zu ersterer Gruppe gehören z. B. Strychnin, Chinin, Cinchonin, Solanin,¹⁾ Cocain, zu letzterer Morphin, Atropin, Chinolin, Muscarin, Neurin.

Merkwürdig ist die von P. Bert und von Demant gemachte Beobachtung, dass neugeborene Hunde weit mehr Strychnin vertragen, als erwachsene²⁾. Die scheinbar grosse Resistenz der Ascariden gegen Strychnin hat Schröder dahin aufgeklärt, dass sie in dieser Lösung ihren Mund nicht öffnen und das Gift den weit langsameren Weg durch die Haut nehmen muss³⁾. Darauf mag wohl auch die scheinbar geringe Giftigkeit des Strychnins für Schnecken und Wasserkäfer beruhen, welche Kruckenber⁴⁾ beobachtete. — In 0,05 proc. Strychninlösung, in welcher Infusorien und Rädertierchen sehr bald zu Grunde gehen, sah H. Klebs manche Flagellatenarten (*Euglena*, *Phacus*) längere Zeit fortleben⁵⁾. Während bei Wirbelthieren Strychnin ein weit stärkeres Gift ist als Chinin, ist das Verhältniss für Infusorien und Diatomeen umgekehrt. Für chlorophyllhaltige Infusorien (*Zygoselmis orbicularis*), ist wie Charpentier beobachtete, das Cocain 20mal giftiger als Strychnin. Auch Veratrin ist ausserordentlich giftig für Infusorien (Kühne) Frösche leben in 0,05 % Morphinlösung monatelang. Chinin und Atropin tödten sie rasch, noch rascher Strychnin und Veratrin in ebenso starken Lösungen (Marcacci).

Strychnin (0,05 %) verhindert die Entwicklung des Froscheies, Morphin und Atropin nicht. Kaulquappen sterben rascher durch Chinin, Strychnin und Veratrin, als durch Morphin und Atropin (Marcacci). Nach demselben Autor wird die Milchsäuregärung begünstigt durch Atropin und Morphin, verzögert durch Chinin und Strychnin, also dort Reizung, hier Lähmung. Chinin, Strychnin, Veratrin, schädigen die Keimkraft der Erbse, nicht aber thut dieses

¹⁾ Nach Perles (Arch. exp. Path. 1889) tötet eine 0,5 % Solaninlösung in zwei Minuten Amöben, momentan Infusorien und sistirt binnen 15 Minuten die Eigenbewegung von Bacterien. Milzbrandbacillen entwickeln sich in einer Nährgelatine nicht mehr nach Zusatz von 1 % Solanin. Schimmelpilze kommen in 1 % Solaninlösung noch fort, in concentrirterer aber nicht mehr.

²⁾ Vergl. auch Falk, Pflüg. Arch. 34, 530.

³⁾ Arch. f. exp. Path. 19, 209.

⁴⁾ Physiol. Studien 1880 I Abthlg. S. 95.

⁵⁾ Ueber die Organisation einiger Flagellatengruppen, 1883. S. 59.

Morphin. Mais, Bohnen und Lupinen werden durch diese vier Alkaloide getötet, schwächer wirkt Atropin. Morphinsalze wirken auf die Wurzeln erwachsener Pflanzen nicht ein, wohl aber Chinin und Strychnin¹⁾. Nach Detmer beeinträchtigt eine 0,2 % Atropinlösung das Wachstum von Erbsenkeimlingen keineswegs erheblich, wohl aber wirkt eine ebenso starke Lösung von salzsaurem Chinin tödlich. Während Nicotin und Strychnin (1:437) das Protoplasma der Droseratentakeln töten, wirken Morphin, Curare und Colchicin nicht schädlich ein (Darwin).

Chinin, Strychnin, Morphin sind bei guter Nährlösung keine Gifte für die gewöhnlichen Fäulnisbakterien. In einer 1 proc. Lösung von essigsaurem Strychnin kann Schimmel wachsen, *Penicillium* gedeiht sogar ziemlich gut in einer zuckerhaltigen Nährlösung, welcher 1 proc. salzsaures Morphin zugesetzt ist. Dagegen keimten *Penicillium*sporen nicht in einer 10 proc. Saccharoselösung, welcher 0,25proc. salzsaures Chinin zugesetzt war (Manassein).

Ein Kaninchen verträgt mehr Morphin als ein Mensch; dagegen sind Cocaïn und Nicotin auch für viele nieder stehende Thiere giftig. Danilewsky beobachtete die anaesthesirende Wirkung des Cocaïns bei Coelenteraten, Echinodermen, Würmern,²⁾ Greenwood die lähmende Wirkung des Nicotins bei Echinodermen, Mollusken, Arthropoden und Würmern³⁾. Der Grad der Giftwirkung des Nicotins geht parallel der Ausbildung des Nervensystems, daher ist für Amöben Nicotin eigentlich gar kein Gift (Greenwood). Eine relativ geringe Empfindlichkeit hat auch *Actinosphaerium*, es stirbt in 0,1 proc. Nicotinlösung erst nach einigen Stunden; auch *Actinia* ist noch wenig empfindlich. Dagegen werden Regenwürmer schon in 0,01 proc. Lösung leicht angegriffen und in 0,05 proc. Lösung rasch getötet. Bei *Archidoris* bewirkt 0,01 proc. Nicotinlösung Aufhebung der beim gesunden Thier zu beobachtenden reflectorischen Contraction der Antennen auf Reize des Mantelrandes hin. Krebse sind gegen Lösungen von dieser Stärke sehr

¹⁾ Marcacci, Ann. di Chim. e di Farmacol. 1887. Den gleichen Unterschied bemerkt man bei Algen. Bei Maispflanzen constatirte Knop eine schädliche Wirkung von Chinin, Cinchonin und Morphin (Landw. Versuchsstationen 7, 463).

²⁾ Pflüg. Arch. 51, 446. Auch höhere Pflanzen werden durch Cocaïn geschädigt; eine 0,3 % Lösung von salzsaurem Cocaïn verhindert z. B. die Keimung der Kresse.

³⁾ Biol. C. 11, 534.

empfindlich und bei *Sepiola* ist die Empfindlichkeit bereits so gross, dass das Thier in 0,01 proc. Lösung schon nach wenigen Secunden stirbt (Greenwood). Auf junge Ephyren von *Aurelia* wirkt eine 0,01 proc. Lösung weit stärker als auf *Hydra*. Eine 0,05 proc. Lösung hebt bei letzterer die Empfindlichkeit für Reize auf, eine 0,5 proc. Lösung ist tödtlich.¹⁾

Grosse Unterschiede zeigen sich im Verhalten verschiedener Wirbelthiere zu Atropin.²⁾ Kaninchen vertragen Dosen, die für den Menschen letal sind. 0,25 g Atropinsulfat erzeugen bei Meerschweinchen, und 0,15 g bei Ratten lediglich Durchfall. Auch Igel und Beutelthiere vertragen grössere Mengen. Hunde ertragen 0,5—0,6 g innerlich, 0,75 g subcutan und 0,05 g intravenös. Sperlinge sterben nach 2—4 mg, Tauben noch nicht nach 0,03 g; 0,2 g töten einen Staar in einer Stunde, 0,42 g bedingen Erkrankung aber noch nicht den Tod eines Hahns. Frösche, die durch Atropin gelähmt wurden, können sich wieder erholen.

Solche gewaltige Unterschiede zeigen sich bei Coniin nicht, es ist für alle Thierarten von Flöhen und Fliegen bis zum Geier, Taube, Ente, Kaninchen und Pferd ein starkes Gift.³⁾ Infusorien sind nicht geprüft, ebensowenig verschiedene Pflanzen.

Grösseren Unterschieden begegnen wir aber wieder beim Coffein, welches Krämpfe und Störungen der Respiration und Circulation hervorruft. Frösche sind relativ wenig empfindlich und zwar werden Unterschiede in der Wirkung auf *Rana temporaria* und *Rana esculenta* berichtet,⁴⁾ Katzen sind ferner weit empfindlicher als Kaninchen. Dosen von 0,2—0,5 g sind letal für letztere, Katzen können schon bei 0,1 g nach mehreren Stunden sterben. Bemerkenswerthe Differenzen der letalen Dosen bei Tauben, Raben und Eulen, welche bei 0,12—0,5 g in $\frac{3}{4}$ — $3\frac{1}{4}$ Stunde zu Grunde gehen, konnten dagegen nicht beobachtet werden. Auch bei Nattern, Fischen, Hühnern, Hunden und Meerschweinchen wurde die Giftigkeit nachgewiesen. Beim Menschen zeigen sich je nach dem In-

¹⁾ Von Interesse ist ferner die Beobachtung Greenwoods, dass starke Nicotinslösung die Tentakeln brüchig macht, und die einzelnen Zellen sich trennen wie nach Maceration.

²⁾ Vergl. besonders Husemann und Hilger, die Pflanzenstoffe, Bd. II, S. 1202.

³⁾ Ibid. S. 919.

⁴⁾ Ibid. S. 1381.

dividuum verschiedene Grade der Empfänglichkeit. Für Infusorien und Algen ist Coffein kaum ein Gift zu nennen; sie bleiben sogar in 0,5% Lösungen tagelang lebendig. Algen, welche wie Spirogyra gespeichertes actives Eiweiss im Zellsaft enthalten, erfahren in dessen Lösung eine merkwürdige tropfenartige Ausscheidung des letzteren.¹⁾

Von gewissem Interesse ist der Unterschied in der Wirkung von Chinin und Chinolin auf niedere Pilze.²⁾ Fäulniss-Spaltpilze leiden in ihrer Entwicklung nicht, wenn 1^o/₀₀ eines Chininsalzes zur Nährlösung gesetzt wird, wohl aber wird die Entwicklung völlig durch ebenso starke Chinolinsalzlösung sistirt, obwohl sonst Chinolin ein weit schwächeres Gift als Chinin ist. Noch interessanter ist aber die Beobachtung Donaths, dass dieser Empfindlichkeit gegenüber Sprosspilze (Hefe) selbst durch eine 5% Lösung von salzsauerm Chinolin nicht im Geringsten in ihrer Gärthätigkeit beeinflusst werden.

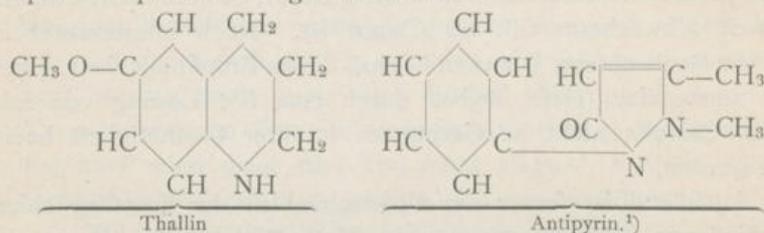
Auffallend ist ferner der Unterschied in der Empfänglichkeit verschiedener Bacterienarten gegen Methylviolett oder Pyoktanin; so wird der Staphylococcus aureus schon bei einem Gehalt des Nährbodens an Farbstoff 1:6000000 am Wachsthum gehindert, während der Typhusbacillus noch bei 1:5000 wächst (Jänike.)

Mit den Beziehungen zwischen chemischer Constitution und Alkaloidwirkung ist in der Neuzeit die Forschung mehr als je beschäftigt. Zahlreiche Chemiker sind an der Arbeit, die Constitution von Alkaloiden zu ergründen, so W. Koenigs und H. Skraup beim Chinin, Pinner und Blau beim Nicotin, Knorr beim Morphin, Einhorn beim Cocaïn, Tafel beim Strychnin, Ladenburg und Merling beim Atropin; bei manchen Alkaloiden ist sie in neuester Zeit bereits festgestellt worden, so die des Coffeïns durch E. Fischer, des Papaverins von Hesse und Goldschmidt, des Narkotins von Roser, des Coniins von Ladenburg, des Trigonellins von Hantsch und Jahns, des Pilocarpins von Hardy und Calmels (Vergl. Pictet, die Pflanzenalkaloide, Berlin 1891). Es liegt in der Natur der Sache, dass von gewissen Atomgruppierungen

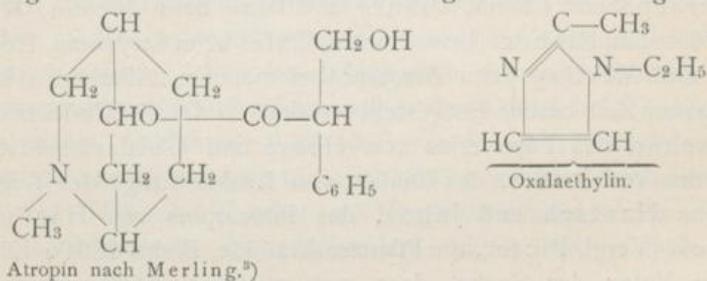
¹⁾ Vergl. Loew und Bokorny, Flora 1892. Beiheft.

²⁾ Von antiseptischen Chinolinderivaten haben Emmerich und Kronacher besonders das Diaphtherin sehr wirksam befunden gegen Eiterbakterien, Milzbrandbacillen und andere Microben. Das Diaphtherin $C_{24}H_{20}N_2SO_6 + 4H_2O$ liefert als Spaltungsproducte: Oxychinolin, Phenol und Schwefelsäure (Ziegler).

bestimmte Effecte erzielt werden, nur darf man nicht zu weit gehen und jedesmal nur eine einzige Atomgruppierung für einen bestimmten Effect verantwortlich machen; wir wissen z. B., dass Körper sehr verschiedener Constitution Temperatur herabsetzend wirken können, so z. B. ausser Chinin: salicylsaures Natron, Aethyl-oxyhydrochinolin (Kairin), der Methylaether des Oxychinolintetrahydrürs (Thallin), Methyltetrahydrochinolin (Kairolin) das Phenyl-dimethylpyrazolon (Antipyrin), Acetanilid, das Paraacetphenetidin (Phenacetin), und ebenso können sehr verschiedenartig constituirte Körper Temperatur steigernd wirken.



Man kennt die specifischen Wirkungen von Atropin und einigen anderen Tropicinen genau, aber merkwürdigerweise fand H. Schulz, dass ein ganz anders constituirter Körper, nämlich das eine narkotisch riechende Flüssigkeit bildende Oxalaethylin $\text{C}_6 \text{H}_{10} \text{N}_2$ ebenso wirkt wie Atropin.²⁾ Wird in diesem Molecül aber ein Atom Wasserstoff durch ein Atom Chlor ersetzt, so wirkt das Product wie Morphin narkotisch auf's Gehirn, die Pupillen erweiternde Wirkung ist verschwunden und nur die Vagus lähmende ist geblieben.



¹⁾ Das Antipyrin ist ein Nervengift, das auf's Rückenmark, dann auf's Gehirn und periphere Nerven wirkt. Es setzt den Stoffwechsel im Thier herab. Für Algen und Infusorien ist es in 1/100 Lösung ungiftig.

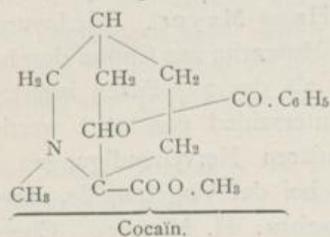
²⁾ Arch. f. exp. Path. 13, 304 und 16, 256.

³⁾ Zum Atropin hat das Cocaïn nahe chemische Beziehungen; ferner wirkt einerseits Cocaïn auch mydriatisch, andererseits das Benzoyltropicin schwach anaesthe-

Man sieht also, dass einerseits sehr verschiedenartig constituirte Basen gleich wirken können, dass aber andererseits kleine Aenderungen in der Constitution bedeutende Unterschiede in der physiologischen Wirkung herbeizuführen vermögen. In beiden Beziehungen sind von der jetzigen Forschung die interessantesten Entdeckungen zu erwarten.

Alkaloide, welche heftige Krämpfe erregen, wirken lähmend, wenn sie am Stickstoff methylyrt werden. Werden die Basen Strychnin, Brucin, Codein, Morphin, Thebain und Nicotin am Stickstoff methylyrt, so sind die Producte weit weniger giftig als die ursprünglichen Alkaloide und zum Theil von anderer Wirkung (Stahlschmidt, Schroff, Brown und Frazer); die entstehenden quarternären Basen wirken curareartig, wie die meisten quarternären Basen überhaupt. [Auch Arsoniumverbindungen (Rabuteau) wirken curareähnlich.] Beim Atropin tritt in den Alkylderivaten bei gleicher mydriatischer Wirkung die Paralyse stärker auf (Gunning), die andern Atropinwirkungen dagegen fehlen (Frazer). Von der curareartigen Wirkung der quarternären Basen im Allgemeinen entfernt sich die Wirkung des Cholins, des Neurins und des Muscarins, es finden hier nach Coppola secundäre Einwirkungen statt, welche die Curarewirkung verdecken.¹⁾ Coppola stellte drei Ammoniumbasen dar, welche an Stelle des Trimethylamins jener Basen den

sirend. Die sauren Spaltungsproducte des Cocaïn können keine Anaesthetie hervorrufen. Einhorn gibt dem Cocaïn folgende Constitutionsformel:



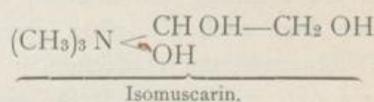
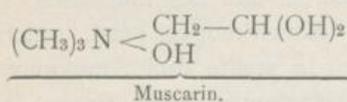
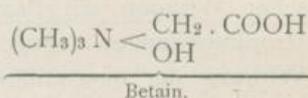
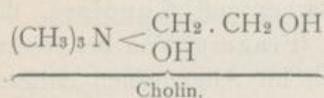
Das L—Benzoyllecgoninnitril, ein dem Cocaïn noch nahestehendes Derivat, bringt sowohl Mydriasis als auch Anaesthetie hervor, aber schwächer als Cocaïn (Ehrlich), während das L—Ecgoninamid ziemlich indifferent ist (Einhorn. Ber. D. Ch. Ges. 26, 964).

¹⁾ Auf niedere pflanzliche Organismen wirken die neutralen Salze der Ammoniumbasen gar nicht schädlich; Algen leben wochenlang in 0,2 o/o Lösung des Tetraäthylammoniumchlorids und Neurin ist für Schimmelpilze sogar ein vorzüglicher Nährstoff. Chinin dagegen ist für Algen ein sehr starkes Gift.

Pyridinring enthielten, das Pyridincholin, das Pyridinneurin, und das Pyridinmuscarin und fand, dass diese Basen jenen ganz analog, nur noch intensiver wirkten (Gazz. chim. 15,330).

Andererseits zeigten aber Clause und Luxinger, dass man auch die substituirte Aethylgruppe im Muscarin ersetzen kann, ohne den Giftcharacter wesentlich zu ändern; Amyl-, Valeryl-, Benzyl-, Glyceryl-Trimethylammoniumhydroxyd und auch Tetramethylammoniumhydroxyd bewirken nach jenen Forschern wie Muscarin eine Lähmung des Herzmuskels, so dass selbst starke electriche und mechanische Reize versagen. Atropin, Coffein und Veratrin heben die Lähmung wieder auf.¹⁾

Dem gegenüber muss es um so mehr auffallen, dass die isomeren Muscarine sehr grosse Unterschiede in der Wirkung zeigen und dass die nahe verwandten Basen Cholin und Betain nur schwache Gifte sind:



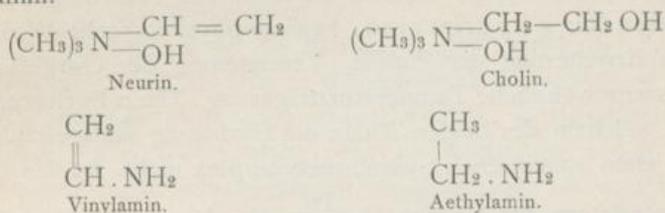
Beim Isomuscarin tritt neben der Curarewirkung auch Erregung der centralen Vagusganglien und eine beträchtliche Steigerung des Blutdruckes ein (Hans Meyer). Merkwürdigerweise hat aber auch das synthetische Muscarin, aus Cholin durch Oxydation erhalten, eine andere Wirkung als das aus Pilzen isolirte, obwohl bis jetzt kein chemischer Unterschied constatirt werden konnte;²⁾ jenes lähmt die intramusculären Nervenendigungen beim Frosch und bewirkt starke Myose bei der Vogelpupille, dieses aber zeigt keine dieser Wirkungen (Boehm, H. Meyer). Chemisch und physiologisch verschieden von diesen drei Muscarinen ist das Muscarin von Berlinerblau (Ber. Chem. Ges. 17, 1139), es bewirkt wie die

¹⁾ Fortschr. d. Med. 2, 276. Die Constitution des Muscarins wurde bekanntlich von Schmiedeberg und Harnack aufgeklärt.

²⁾ Schmidt hegt die Vermutung, dass stereochemische Isomerie vorliegt (Ber. d. D. Chem. Ges. 26, 806).

meisten Ammoniumbasen vermehrte Schweiss- und Speichelabsonderung, sowie Lähmung der Respiration (H. Meyer).

Welch' grossen Unterschied in der physiologischen Wirkung auch der Uebergang der einfachen in doppelte und dreifache Bindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen ausmacht, zeigt sich nicht nur bei nicht basischen Körpern (Allylsenfö, Acrolein, Crotonaldehyd sind weit giftiger als die zugehörigen gesättigten Verbindungen), sondern auch bei den Basen. Das ergibt sich z. B. beim Neurin, welches weit giftiger wirkt als das ihm entsprechende Cholin; sowie beim Vinylamin gegenüber dem ungiftigen Aethylamin.



Ehrlich fand, dass Meerschweinchen durch 0,03 g salzsaures Vinylamin pro kg binnen 10 Stunden, durch 0,015 g binnen 24 Stunden getötet werden.

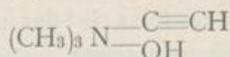
Merkwürdig ist, dass das Homologe des Neurins, das Allyltrimethylammoniumhydroxyd $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{array}{l} \text{---CH}_2\text{---CH} \\ \text{---OH} \end{array} = \text{CH}_2$ nach

H. Meyer ein nur schwach giftiger Körper ist.

Während das fast ungiftige Cholin durch Verlust von ein Molecül Wasser zum giftigen Neurin¹⁾ mit doppelter Bindung wird, wird letzteres noch zu einem weit giftigeren Körper, wenn unter

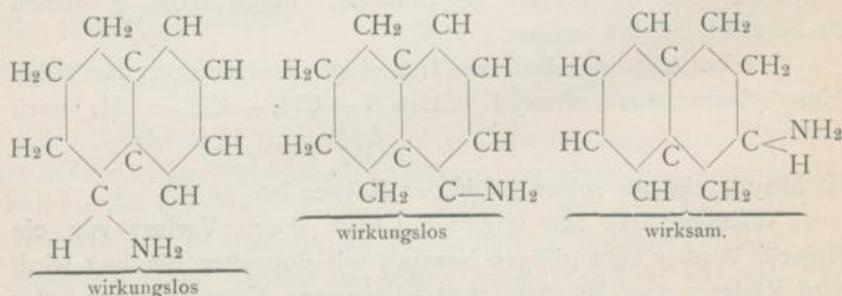
¹⁾ Hier bedingt also der Verlust der Elemente des Wassers eine Zunahme der Giftigkeit, während beim Morphin ein solcher Verlust (Bildung von Apomorphin) eine Abschwächung und bedeutende Veränderung des Giftcharacters mit sich bringt. Das Apomorphin wirkt nicht mehr narkotisch, sondern brechenerregend. Verliert das Atropin die Elemente des Wassers, so geht es in Apoatropin $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_{21}$ über, welches nicht mehr mydriatisch wirkt und zu den tetanisirenden Giften gehört (Maracchi). Verliert das Digitalin (siehe Anhang) die Elemente des Wassers, so ist die Giftwirkung ganz vernichtet. Es kommt also sehr viel darauf an, wie die Elemente des Wassers vorher in den Molecülen gelagert waren; die rationellen Formeln allein können dem Arzte, dem Physiologen, die Hoffnung zum Verständniss dieser Unterschiede geben!

Verlust von zwei Wasserstoffatomen das Acetyltrimethylammoniumhydroxyd¹⁾ daraus entsteht:



Dieses bewirkt intravenös injicirt bei Warmblütern Stillstand der Herzthätigkeit und der Respiration.

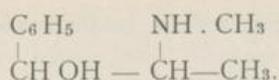
Sehr interessant sind die Verhältnisse zwischen chemischer Constitution und Giftwirkung, welche Filehne und Stern (Virch. Arch. 117, 418) bei den von E. Bamberger zuerst dargestellten hydrierten Naphtylaminen festgestellt haben. Es zeigen nämlich nur diejenigen β -Derivate, welche an dem die Amidogruppe besitzenden Ring hydriert sind, gewisse physiologische Wirkungen, nämlich Erweiterung der Pupille, Verengerung der Ohrgefäße und eine aussergewöhnliche Temperatursteigerung. Die α -Derivate, gleichviel an welchem der beiden Ringe die Hydrierung stattgefunden hat, zeigen jenen specifischen Symptomencomplex nicht. Ist das einzelne Wasserstoffatom der Gruppe $\text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{NH}_2 \end{array}$ durch ein Alkyl ersetzt, so bleibt jene Wirkung ebenfalls aus.



Der Umstand, dass das Pseudoephedrin einen gleichen Symptomencomplex herbeiführt, veranlasste Filehne, ebenfalls bei diesem Körper in der gesättigten Seitenkette die β -Stellung der Amidogruppe zu dem vorhandenen Benzolringe, (welche Ladenburg bereits acceptirt hatte) vom physiologischen Standpunkte aus als richtig zu erklären. Es kommt ihm demnach die Constitutionsformel zu:

¹⁾ Schmidt, Ann. Chem. Pharm. 267, 249.

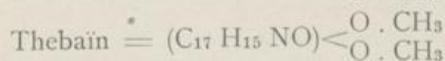
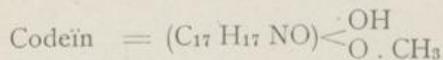
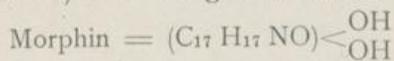
²⁾ Virch. Arch. 124, 93. Das Pseudoephedrin und das von Nagai entdeckte mydriatisch wirkende Ephedrin sind aus Ephedra vulgaris gewonnene Basen.



Die homologen Basen der Pyridinreihe zeigen toxische Wirkungen, die in ihrer Art gleich, aber an Intensität verschieden sind; die letale Dose wird kleiner, je höher in der Reihe die Base steht. Die höheren Glieder der Pyridinreihe wirken ähnlich wie die niederen Glieder der Chinolinreihe, aber intensiver. Diese Wirkung besteht hauptsächlich in Paralyse der Respirationscentra. Die durch Verdoppelung gebildeten Basen: Dipyridin, Parapicolin ($\text{C}_6\text{H}_7\text{N}$)₂ etc. sind giftiger als die entsprechenden einfachen und unterscheiden sich auch in der Wirkungsart.¹⁾

Hervorzuheben ist die Beobachtung Stolnikows,²⁾ dass die Ueberführung von Morphin in Morphinaetherschwefelsäure hinreicht, den Giftcharakter sehr stark abzuschwächen, ja denselben ganz zu verändern. Jene Aethersäure wird im Körper in andere zur Zeit unbekannte Aetherschwefelsäuren umgewandelt, sie unterliegt also, wie Morphin, leicht der Zerstörung. Während 1,0—1,2 g Morphin und 2 g Codein letale Dosen für Hunde mittlerer Grösse sind, vertragen sie 4,9 g Morphinaetherschwefelsäure sehr gut (Stolnikow). In grösseren Dosen nähert sich die Wirkung der des Codeins, welches auf Athmung und Blutdruck keinen merklichen Einfluss hat (Schröder).

Sehr auffällende Unterschiede in der Wirkung werden hervorgerufen, wenn der Wasserstoff der Hydroxylgruppen durch Alkyle ersetzt wird. So ist bei Morphin, Oxymorphin, Oxydimorphin die narkotische, bei Codein und Thebain die tetanische Wirkung vorherrschend. Das Thebain wirkt (wahrscheinlich weil es eine doppelte Bindung mehr besitzt) aber heftiger als Codein.



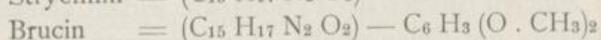
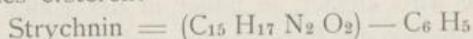
Von hohem Interesse ist, dass das Thebain durch verdünnte Salzsäure in zwei isomere (amorphe) Basen umgewandelt wird,

¹⁾ Mk. Kendrick und Dewar, Lond. R. Soc. Proc. 22, 432.

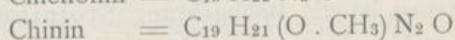
²⁾ Z. physiol. Chem. 8, 266. — Vergl. auch oben Cap. IV, Phenole.

Thebenin und Thebaicin, welche in ihrer physiologischen Wirkung abgeschwächt sind.

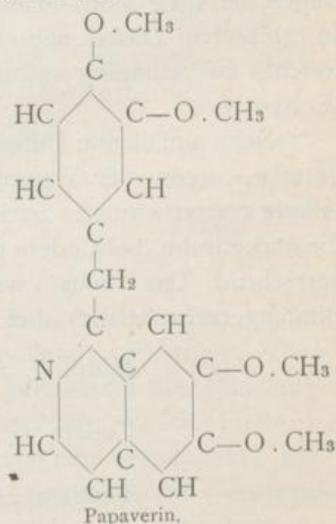
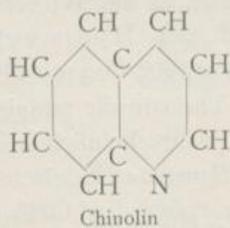
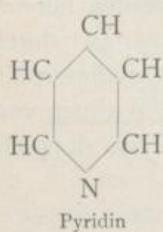
Das Strychnin ist weit giftiger als Brucin und doch ist der chemische Unterschied nur gering, letzteres ist das dimethoxylierte Derivat des ersteren:



Das Cinchonin, das ähnlich wie Chinin, aber schwächer wirkt, unterscheidet sich von letzterem durch den Mangel einer Methoxygruppe ($\text{O} \cdot \text{CH}_3$), welche beim Chinin in Parastellung zum Stickstoff steht.



In naher Beziehung zum Chinin steht das Chinolin, welches ausser geringer temperaturherabsetzender Wirkung noch unangenehme Nebenwirkungen (Erbrechen z. B.) hat. 0,6—1,0 g führen beim Kaninchen nach »willkürlicher« und Reflexlähmung zum Tod. Das Chinolin ist wie das nur schwach giftige Pyridin und Papaverin (ein Derivat des Isochinolins), eine tertiäre Base:



Beim Chinolin constatirten Krolikowski und Nencki, dass die Einführung der Carboxylgruppe den Giftcharacter abschwächt. Ein Kaninchen verträgt 1,0 g ortho-oxychinolin-carbonsaures Natron, Hunde von 12 kg Gewicht täglich 2—4 g ohne jede Störung (Wien.

Ak. Ber. 1888). Es herrscht hier also dasselbe Gesetz wie bei den Phenolen. Andererseits wird durch Wasserstoffzufuhr die Wirkung verstärkt (siehe Cap. IV). Während das Paraoxychinolin nur schwach wirkt und 0,6 g bei Kaninchen unbedeutende Temperaturerniedrigung bewirkt, tötet 0,6 g Tetrahydroparaoxychinolin Kaninchen binnen zwei Stunden (Jaksch).

Nach Gaule (Archiv f. Phys. 1890) wirkt das Piperidin $C_5H_{11}N$ in auffallender Weise auf die Blutkörperchen, wobei helle Stellen (Vacuolen) auftreten. Wenn Seitenketten in den Piperidinkern eintreten, so wird diese Wirkung schwächer, und die auf das Nervensystem nimmt zu; Methyl, Aethyl, Propyl bewirken, in jenen Kern eingeführt, periphere, die höheren Alkyle aber centrale Lähmung. Lähmungen der willkürlichen Muskeln können entweder ihre Ursache in den Muskeln selbst haben, wie bei Coffein, oder in den peripheren Enden der Nerven wie bei Curare, oder im Centralnervensystem, wie bei den echten Narcoticis. Die Lähmungsursachen bei den Lupetidinen (Derivaten des α -Dimethylpiperidins) liegen nach Gürber (1890) ausschliesslich in den Nerven; γ -Isobutyl und γ -Hexyllupetidin sind nach ihm auch Herzgifte (Siehe Cap. II).

Anhang.

Giftwirkung der Ammoniaksalze.

Die neutralen Ammoniaksalze (Sulfat, Chlorid) können zum Theil eine den Alkalisalzen ähnliche giftige Funktion ausüben, zum Theil aber auch dadurch giftig wirken, dass sie in den Zellen gespalten werden, wodurch das Ammoniak allein zur Wirkung kommt¹⁾ oder auch indem sie nach Umsetzungen mit andern Salzen in kohlen-saures Ammoniak oder Diammonphosphat übergehen, welche dem freien Ammoniak im gewissen Grade ähnlich wirken können. Im Blute der Warmblüter bleibt eingeführtes Ammonsulfat sicher nicht lange bestehen, es wird mit dem Natriumbicarbonat resp. Natriumphosphat des Blutserums rasch Umsetzung erfahren.

¹⁾ Siehe oben: Allgemeine Gifte, Cap. IV.

Kleine Mengen von Ammoniaksalzen werden, wie Nencki, Knie-riem, Drechsel u. A. zeigten, im Säugethier rasch in Harnstoff verwandelt, grössere Mengen aber üben ziemlich starke Giftwirkung aus, indem sie nach Binz dem Strychnin ähnlich das respiratorische Centrum und das Rückenmark reizen.¹⁾ Infusorien, welchen $\frac{1}{4}\%$ Lösung von Na_2SO_4 nicht schadet, sterben bald in einer Lösung der äquivalenten Menge Ammoniumsulfat, auch wenn das angewandte Wasser frei von Calciumbicarbonat ist, sich also kein Ammoniumcarbonat bilden kann. Was höher stehende Pflanzen betrifft, so ist bekannt, dass Ammoniaksalze für dieselben keine so günstige Stickstoffquelle abgeben als Nitrate, obwohl letztere bei der Eiweissbildung erst in Ammoniak übergeführt werden müssen. Ein schädlicher Einfluss eines Ueberschusses von Ammoniaksalzen ist also hier nicht zu verkennen.

Auch manche Algen (Spirogyren) sind gegen neutral-reagirende Ammoniaksalze selbst bei 1‰ Verdünnung sehr empfindlich; Spalt-, Spross- und Schimmelpilze sind dagegen sehr resistent zu nennen, so kann man die Zellen der Bierhefe mit einer 10 proc. Salmiaklösung ohne Schaden längere Zeit auf 40° erwärmen.²⁾ Gegen kohlen-saures Ammoniak ist sie aber weit empfindlicher, und zwar vertragen sie von diesem bei weitem nicht so viel wie von kohlen-saurem Natron.³⁾

Giftwirkung der Harnstoffe.

Einer Anzahl von substituirten Harnstoffen wurde schon oben, Cap. IV, Erwähnung gethan. Der gewöhnliche Harnstoff $(\text{CO})\begin{matrix} \text{NH}_2 \\ < \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ ist für Thiere ein relativ schwaches Gift, ebenso für höhere Pflanzen und für Algen, keines dagegen für niedere Pilze. Beim Hund töten erst 4 g pro kg, Frösche sterben nach Injection von $\frac{1}{30}$ des Körpergewichts, Tauben bei $\frac{1}{35}$, Meerschweinchen bei $\frac{1}{50}$, Kaninchen bei $\frac{1}{100}$. Ammoniakbildung im Blute ist dabei nicht nachweisbar.

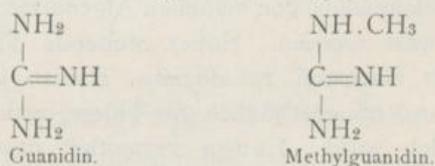
¹⁾ Aehnlich wirken auch die neutralen Salze der Alkylamine, während die Platin-Ammoniakbasen curareartig wirken (Hofmeister).

²⁾ Loew, Pflüg Arch. 35, 512.

³⁾ Fäulnisbakterien vertragen mehr, diese können sich nach Gottbrecht erst nicht mehr entwickeln (J. Th. 19, 521), wenn 5‰ kohlen-saures Ammoniak den Nährböden einverleibt werden.

Von monosubstituirten Thioharnstoffen ist Phenylthioharnstoff giftig (Versuche an Fröschen, Kaninchen und Hunden), schwächer wirkt Allyl-, dann Acetylthioharnstoff. Die Warmblüter ergeben Lungenödem und Hydrothorax bei der Section; die auffälligste Erscheinung an Fröschen ist ein beträchtliches Anasacra. Diphenyl- und Dimethylthioharnstoff sind ungiftig, dagegen sind Allyl-Phenylthioharnstoff, Allyl-Aethylthioharnstoff und Methyl-Aethylthioharnstoff wieder giftig; die Giftwirkung dieser zweifach substituirten Thioharnstoffe ist aber wieder verschieden von derjenigen der einfach substituirten, jene erzeugen hauptsächlich nervöse Complicationen, diese aber Oedem. Lange vermuthete, dass die Giftwirkung möglicherweise auf eine Abspaltung von Cyanamiden beruhe, allein es ergab sich, dass letztere anders und zwar in erster Linie aufs Herz wirken. Jene Wirkungen sind daher den Thioharnstoffen selbst zuzuschreiben.¹⁾

Auch Guanidin und Methylguanidin wirken giftig. Nach Gergens ruft ersteres Muskelzuckungen und heftige Erregung des Rückenmarks und dann Lähmung hervor; letzteres tötet nach Hoffa Kaninchen bald unter den Symptomen der Dyspnoe und Convulsionen. In einer 0,5 % Lösung von Guanidinsulfat sterben Diatomeen und Infusorien bald, Fadenalgen aber langsam.



¹⁾ Lange, Chem. C. 92, II. Bekanntlich können sich aus Cyanamiden und Schwefelwasserstoff Thioharnstoffe bilden, z. B.:

