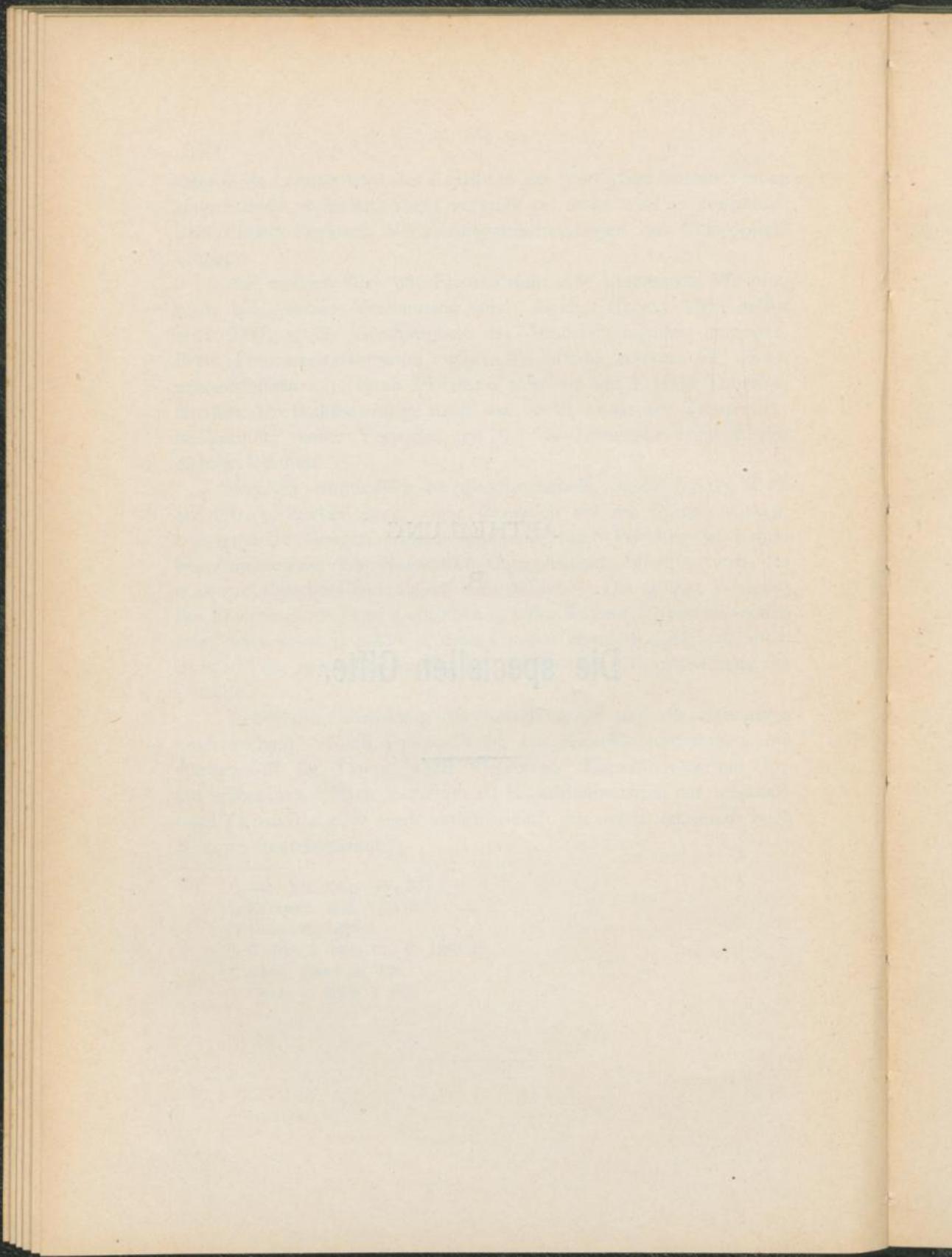


ABTHEILUNG

B.

Die speciellen Gifte.

---



## Capitel V.

### Die toxischen Proteinstoffe.

**D**ie weitaus interessantesten Giftstoffe in chemischer, medicinischer und physiologischer Hinsicht sind die giftigen Eiweisskörper, deren Entdeckung erst in die allerneueste Zeit fällt und die daher der Forschung ein weites Feld darbieten, obwohl schon eine stattliche Zahl der wichtigsten Beobachtungen vorliegt.

Als im Jahre 1884 Bruylants und Venneman giftige Eiweissstoffe im Jequiritysamen nachwiesen und zwei Jahre später W. Mitchell und T. Reichert, ferner Wolfenden solche Stoffe im Schlangengifte auffanden, wurde diesen Thatsachen noch wenig Beachtung geschenkt, man zweifelte sogar daran; denn es widerstrebte ja allen herkömmlichen Anschauungen, dass die wichtigsten aller Nahrungstoffe auch Giftnatur annehmen könnten. — Als aber bald darauf (1888) in Nencki's Laboratorium von Hammerschlag aus Tuberkelbacillen ein giftiger Eiweisskörper isolirt wurde, als dann 1889 H. Buchner zeigte, dass im Blute verschiedener Thiere Eiweisskörper vorkommen, welche giftig auf Bacterien wirken, bildete diese Körperclasse bald den Mittelpunkt des medicinischen Interesses, und mit Recht; denn bald darauf bewies Rudolf Emmerich, welcher schon im Jahre 1887 die Vernichtung von Bacterien im kreisenden Blute constatirt hatte,<sup>1)</sup> dass auch das Wesen der künstlichen Immunität auf der Bildung bacterienfeindlicher Eiweiss-

<sup>1)</sup> Ueber die Ursache der erworbenen Immunität, in »Fortschritte der Medicin« 1887.

stoffe im Blute beruhe. Er wurde damit der Begründer der Blutserumtherapie.

Ueberblicken wir die bisherigen Ergebnisse der Forschung, so lassen sich vier Hauptgruppen von toxischen Proteinstoffen unterscheiden:

- I. Solche, die von Bacterien producirt werden und giftig für Thiere sind: die Toxalbumine im engeren Sinne.
- II. Solche, die in Thieren physiologisch oder pathologisch producirt werden und giftig für Bacterien sind: die Alexine und Immuntoxinproteine.
- III. Solche, welche von Phanerogamen und höher stehenden Pilzen producirt werden und giftig auf Thiere wirken: Abrin, Ricin, Robin, pflanzliche Enzyme, Phallin.
- IV. Solche, welche von gewissen Thieren stammen und giftig auf andere Thiere wirken: Gifte im Aalblut, in Spinnen, in Schlangen, thierische Enzyme.

Die giftigen Proteinstoffe sind dadurch characterisirt, dass sie ihren Giftcharacter beim Erhitzen der wässrigen Lösung leicht einbüßen. Manche, wie z. B. die Alexine, verlieren ihre Wirkung schon bei 56°, andere erst bei 60—70°, wieder andere erst bei Siedetemperatur, und einige, wie die vom Anthraxbacillus gebildete, giftige Albumose, sind selbst nach kurzem Kochen der wässrigen Lösung noch giftig (Sidney Martin). Als eine geradezu merkwürdige Ausnahme aber muss es erscheinen, dass bei 120° aus Bacterien (Pyocyaneus, Pneumobacillen, Prodigiosus) extrahirte Proteinstoffe nach H. Buchner noch giftige Wirkungen äussern können.<sup>1)</sup>

Nach Nencki's Ansicht<sup>2)</sup> gehören die toxischen Eiweisskörper zu den Enzymen, die theils zu den coagulablen Eiweisskörpern, theils zu den Peptonen in nächster Beziehung stehen, erstere verlieren bei weit niedriger Temperatur ihre Giftnatur als letztere. Die Wirkung der Toxalbumine und Enzyme auf den thierischen Organismus ist die gleiche, es tritt Oedem auf, dann Fibringerinnung, Verstopfung der Blutgefässe, ferner Affectionen von Seiten des

<sup>1)</sup> Münchner Med. Wch. 1891.

<sup>2)</sup> Schweizer Wch. f. Pharm. 1891 Nr. 29.

Darmcanales. Ausserdem haben allerdings einzelne Toxalbumine noch ihre specifischen Wirkungen auf das Nervensystem z. B. das Tetanusgift. Wassermann und Proskauer<sup>1)</sup> hegen die Vermuthung, dass die Toxalbumine nicht mit Sicherheit zu den Eiweisskörpern zuzurechnen seien, sondern die giftige, leicht veränderliche Substanz werde mit den Eiweisskörpern niedergerissen und hafte diesen mechanisch an. Dagegen spricht aber, dass der Verlust der Giftigkeit bei den coagulablen, toxischen Proteinen mit dem Coagulationspunkt zusammenfällt und dass bei der chemischen Veränderung dieser Körper stets auch der Giftcharakter verschwindet<sup>2)</sup>.

Gegen die Ansicht von der Enzymnatur der Toxalbumine hat Fermi eingewendet, dass von 114 beschriebenen pathogenen, d. h. Toxine bildenden Bacterien blos 26 ein proteolytisches Enzym bilden, und andererseits von 134 bekannten Enzyme bildenden Microben nur 25 pathogen sind, d. h. Toxalbumine bilden.<sup>3)</sup>

Allein Nencki hat schon betont (l. c.), dass der Enzymbegriff weiter gefasst werden muss und die wenigsten Toxalbumine hydrolytisch auf Proteinstoffe oder Kohlehydrate wirken. Es ist beobachtet, dass Abrin weder auf Eiweissstoffe peptonbildend<sup>4)</sup>, noch auf Stärke saccharificirend wirkt, allein seine furchtbare Giftigkeit kann doch wohl nur mit einer enzymartigen Thätigkeit zusammenhängen — einer Thätigkeit, welche es ermöglicht, dass ein und dieselbe kleine Menge immer von Neuem zur Wirksamkeit gelangen kann. Am meisten dürften manche Toxalbumine in ihrer Wirkung dem Labferment ähneln, von welchem nach Soxhlet ein Theil bis an zwei Millionen Theile Casein zur Gerinnung bringen kann.

<sup>1)</sup> Deutsche Med. Wch. 1891 Nr. 17.

<sup>2)</sup> Allerdings ist beim Toxalbumin der Diphtherie von Brieger und Fränkel (Berl. kl. Wch. 27) beobachtet worden, dass es Eindampfen mit Salzsäure bei 50° verträgt, woraus die Beobachter Schlüsse gegen die Enzymnatur ziehen.

<sup>3)</sup> Arch. f. Hyg. 14.

<sup>4)</sup> Lacerda theilte dagegen i. J. 1881 (Gaz. med. de Paris Nr. 27) mit, dass das Gift von Schlangen (*Lachesis rhombeata*) bei längerer Digestion (48<sup>h</sup>) mit Muskelfasern diese weich und zerreiblich macht und gekochtes Eiweiss angreift, Stärkemehl aber nicht verzuckert. Kaliumpermanganat wirkt der Giftwirkung entgegen.

### Die Toxalbumine im engeren Sinne.

Bei verschiedenen pathogenen Spaltpilzen ist in neuester Zeit die Bildung von Toxalbuminen dargethan worden, so beim Tuberkelbacillus (Nencki, Hammerschlag), beim Cholerabacillus (H. Scholl), beim Staphylococcus aureus (Christmas, Brieger) beim Diphtheriebacillus (Roux und Jersin) beim Tetanus- und Typhusbacillus (Brieger, Fränkel, Kitasato), beim Milzbrandbacillus (Sidney Martin), bei den Bacillen der Schweinecholera (Novi).

Manche der von den Bacterien secernirten Toxalbumine sind auch für die sie producirenden Bacterien wieder giftig und manchmal noch giftiger für andere Bacterienarten. Darauf mag der Antagonismus mancher Bacterienarten z. B. der zwischen Erysipel und Milzbrand im Thierkörper (Emmerich) beruhen, sowie der von Bacillus fluorescens putr. und Bac. typh. abdominalis (Garré).

Kühne, Brieger u. A. sind der Ansicht, dass die Toxalbumine aus dem Substrat gebildet werden und nicht Secrete aus dem Bacterienleibe sind. Hugouenq und Eraud beobachteten, dass der Gonococcus von Neisser nur bei Züchtung in peptonhaltigen Lösungen, nicht aber in Asparaginlösung einen giftigen eiweissartigen Körper bildet.

Dzierzgowski und Rekowski fanden, dass die Producte der Diphtheriebacillen, wenn letztere auf Glucose haltigem Nährboden wachsen, nur eine schwach toxische Wirkung besitzen (Arch. des scienc. biol. I.)<sup>1)</sup> Andererseits ist allerdings von H. Buchner gezeigt worden, dass aus den Leibern von Pneumobacillen, Pyocyaneus und Prodigiosus extrahirte Proteinstoffe intensive Röthung an der Injectionsstelle bei subcutaner Injection und Fieber erzeugen können.

### Die Alexine und Immuntoxinproteine.

Hierher gehören theils Albumine, theils Globuline. Während die Alexine Buchners die natürliche Immunität bedingen, liegen die Immuntoxinproteine Emmerichs der künstlichen Immunität zu Grunde.

<sup>1)</sup> Nach Guinochet (Arch. de med. experimental 1892) und nach Uschinsky (Ibid. 1893) können Diphtheriebacillen auch in eiweissfreien Nährlösungen Toxalbumin bilden.

Was zunächst die Alexine betrifft, so ist wahrscheinlich bei jeder Thierart, welche von Natur aus immun gegen eine bestimmte Infektionskrankheit ist, ein spezifisches Alexin im Blute anzunehmen; möglicherweise sind diese Alexine alle stereochemische Isomere. Buchner fand, dass die bakterienfeindliche Wirkung des Blutserums durch Erwärmen auf 55° verloren geht, ebenso durch starkes Verdünnen des Serums, oder wenn durch Dialyse der Salzgehalt des Serums entfernt wird.<sup>1)</sup> Andererseits haben R. Emmerich und J. Tsuboi gezeigt, dass ein solches wirkungslos gewordenes Serum wieder wirksam gemacht werden kann durch Zusatz kleiner Mengen (0,3 %) Aetzatron und Wegdialysiren des Ueberschusses<sup>2)</sup>.

Bis jetzt sind die Alexine freilich nicht in chemisch reinem Zustande isolirt worden, wenn auch die Producte, welche Hankin aus Ratten, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden darstellte,<sup>3)</sup> ziemlich reine Producte sein mögen. Der schützende Eiweisskörper der Ratte reagirt nach Hankin alkalisch, die anderen neutral. Ein bacterientötendes Globulin extrahirte Halliburton aus Lymphdrüsen von Hund und Katze mit  $\frac{1}{10}$  gesättigter Glaubersalzlösung. Aber nicht nur der schützenden Wirkung des Serums, sondern sehr wahrscheinlich auch der bakterienfeindlichen Wirkung des Muskelsaftes, des Speichels und der Milch, sowie des Eiereiweisses liegen Alexine zu Grunde. Cholera- und Typhusbacillen werden vom Muskelsafte der Hunde, Kaninchen und Pferde getötet.<sup>4)</sup> Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Typhus- und Cholera-bacillus werden, wenn sie nicht in zu grosser Menge vorhanden sind, vom Speichel zerstört; weniger empfindlich sind Diphtheriebacillen, gar nicht Diplococcus Pneumoniae.<sup>5)</sup>

Nencki hat die Ansicht vertreten, dass auch die schützenden Eiweisskörper eine Enzymnatur besitzen<sup>6)</sup> und Tizzoni und Cattani rechnen auch das Tetanus-Antitoxin künstlich gegen Tetanus immunisirter Thiere zu den Enzymen.<sup>7)</sup> Man könnte sich

<sup>1)</sup> C. Bkt. 7, 561.

<sup>2)</sup> C. Bkt. 1893. I. Bd.

<sup>3)</sup> Brit. Med. Journ. 1889.

<sup>4)</sup> Tria, C. Bakt. 1891.

<sup>5)</sup> Sanarelli, C. Bkt. 10, 817.

<sup>6)</sup> Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte 1890.

<sup>7)</sup> C. Bkt. 9, 685.

diese Enzymwirkung so denken, dass das Protoplasma der Bacterien durch das eingedrungene Enzym gelöst wird; da aber die Alexine nicht gegen alle Bacterienarten schützen, so müsste man weiter postulieren, dass die Eiweissstoffe, aus denen das Protoplasma verschiedener Bacterienarten besteht, nicht identisch sind, sondern höchstens stereochemisch isomer. Dass es bei der Wirkung von Enzymen oft auf unglaubliche Feinheiten ankommt, geht besonders aus den schönen Untersuchungen Robert Hartig's über die Pilzparasiten der Bäume hervor.<sup>1)</sup> So löst das Ferment des Hausschwammes nur die Cellulose des Holzes, nicht aber den eingelagerten Holzgummi, während das Enzym von *Trametes pini* umgekehrt nur den Holzgummi, nicht aber die Cellulose auflöst. Die Eiche wird von zehn verschiedenen Parasiten befallen, von denen jeder ein verschieden wirkendes Enzym absondert.

Zwei dieser Parasiten, der *Polyporus igniarius* und der *Polyporus dryadeus* sondern ein Stärke lösendes Enzym aus, wenn sich aber diese beiden Parasiten im Eichenholz begegnen, bleibt die Stärke intact! Hier kann man nicht anders als eine Verschiedenheit der beiden Diastasearten annehmen und eine vernichtende Wirkung der einen auf die andere, etwa in ähnlicher Weise, wie Pepsin das Trypsin vernichtet. Auch kann man hier an eine Analogie denken mit zwei optischen Antipoden, welche sich leicht zu einer optisch unwirksamen Verbindung vereinigen.

Hartig hat Pilze beobachtet, welche leichter Cellulose auflösen als Stärkemehl, andere wieder, welche Holzgummi und Cellulose zugleich lösen, und noch andere, welche nur Stärkemehl, aber keinen Holzgummi angreifen.

Wie viel grösser werden aber die Unterschiede in denjenigen Enzymen sein, welche auf Eiweisskörper wirken! Auf den Blättern der Eiche können, wie Th. Hartig und A. beobachteten, an denselben Stellen sich mehr als 30 verschiedene Gallenarten entwickeln, je nach der Art der Gallwespe, welche in das Blatt ihre Eier abgelegt hat; also ebenso viele verschiedene Reizstoffe (die enzymartige Natur sein dürften) als Wespenarten!

In mehrfacher Beziehung verschieden von der natürlichen Immunität ist das Wesen der künstlichen Immunität, bei deren

---

<sup>1)</sup> Lehrbuch der Baumkrankheiten, Berlin 1882.

Erforschung Rudolf Emmerich in erster Linie sich betheiligt hat. Er hat zuerst — und zwar schon im Jahre 1887 — wahrscheinlich gemacht, dass das Blut von Thieren, welche von einer Infectionskrankheit genesen sind, ein anderes Thier von dieser Krankheit heilen kann.<sup>1)</sup> Ogata und Behring bewiesen die Richtigkeit dieses Principes später experimentell für Milzbrand, Mäuse-septicämie, Diphtherie und Tetanus. Kurze Zeit darauf brachte dann Emmerich die experimentellen Beweise für Rotlauf und Pneumonie.

Mit dem Blute einer gegen eine Infectionskrankheit natürlich immunen Thierart oder den daraus isolirten Alexinen gelingt es durchaus nicht, eine andere Thierart durch subcutane Injectionen gegen jene Krankheit<sup>2)</sup> immun zu machen; es liegt hier also ein sehr bedeutsamer Unterschied zwischen der natürlichen und künstlichen Immunität vor. Weiter ist aber charakteristisch für letztere, dass gewisse zu den Proteinstoffen gehörende Bacterienproducte sich bei der Bildung des gegen die gleiche Bacterienart schützenden Eiweisskörper des Thierblutes betheiligen müssen. Dieser Umstand sowohl, als jener, dass die künstliche Immunität längere Zeit anhält, lässt schliessen, dass hier hochmoleculare Eiweisskörper vorliegen, welche nur schwierig in die thierischen Zellen hineindiosmiren können und desshalb lange unverändert, unzersetzt, unoxydirt im Blute kreisen. Nach Emmerich und Tsuboi<sup>3)</sup> verbindet sich ein gewisser im Blute vorhandener Eiweisskörper, das Immunprotein, beim Zustandekommen der künstlichen Immunität, mit bestimmten Bacterienproteinen (Toxinen) zu hochmolecularen Eiweisskörpern (den Immuntoxinproteinen), welche leichter in die Bacterienzellen dringen können als in die Zellen des Thieres und bei der Spaltung im Bacterienleibe nun zwei Gifte im status nascens entstehen lassen, wodurch die Bacterien absterben, was keines für sich allein in verdünnter Lösung zu Stande gebracht hätte. Es ist von Interesse, dass das Immuntoxinprotein des Tetanus (das »Tetanus-Antitoxin«) von Tizzoni und Cattani nur im Blute, nicht aber in den Muskeln, Leber und Milz der immunisirten Hunde

<sup>1)</sup> Arch. f. Hyg. 1887.

<sup>2)</sup> Versucht wurde das bei Rotlauf, Tuberculosis, Milzbrand vergeblich.

<sup>3)</sup> Die Schutz- und Heilsubstanz des Blutes, Wiesbaden 1892.

aufgefunden wurde.<sup>1)</sup> Dagegen muss nach Emmerich das Immuntoxinprotein des Rotlauf nicht nur im Blute, sondern auch in den Muskeln der immunisirten Kaninchen vorhanden sein, da auch der Muskelsaft immunisirende Wirkung besitzt. Während jenes Product sich verhält wie Globuline, verhält sich dieses wie ein Albumin. Jenes verliert beim Trocknen fast völlig seine Wirkung, dieses aber wurde von Emmerich und Tsuboi so dargestellt, dass es im trockenen Zustande längere Zeit aufbewahrt werden konnte, ohne dass die Wirkung verloren ging, ein höchst wichtiger Fortschritt! Sehr bemerkenswerth ist, dass der Gehalt des Serumglobulins in gegen Rotlauf complet immunisirten Kaninchen in auffallendem Grade abnimmt, ja öfter völlig verschwindet, so dass es scheint, als betheilige sich dasselbe bei dem Zustandekommen des sich nun wie ein Albumin verhaltenden Immuntoxinproteins. Diese Proteinstoffe besitzen offenbar sehr labile Atomgruppen; bei 65° wird das Tetanusantitoxin geschwächt, bei 68° verliert es die Wirkung ganz, ebenso durch sehr kleine Mengen HCl und etwas grössere Mengen Milchsäure. Kalihydrat in sehr geringer Menge verändert es nicht, wohl aber in grösserer. Merkwürdig ist, dass nach Tizzoni und Cattani das Blut der gegen Tetanus immun gemachten Thiere die Fähigkeit besitzt, (auch ausserhalb des Organismus) das Toxalbumin des Tetanus unwirksam zu machen. Es besteht noch eine Divergenz der Ansichten darüber, ob die Toxalbumine der Bacterien es sind, welche zur Bildung des immunisirenden Körpers beitragen, oder ob es andere für das Thier ungiftige Proteinstoffe der Bacterienculturen sind. Novi tritt für die erstere Auffassung ein, sie treffe bei der Immunisirung gegen Schweinecholera zu;<sup>2)</sup> Klemperer behauptet das gleiche in Bezug auf Pneumonie.<sup>3)</sup> Dagegen konnten Wassermann und Proskauer bei Diphtherie keine Immunisirung durch Injectionen kleiner Dosen des Diphtherietoxalbumins erzielen.<sup>4)</sup> Ebenso wenig gelang das Brieger, Kitasato und Wassermann bei Cholera und Tetanus. Letztere züchteten die Bacillen in Thymusdrüsenbouillon (nach dem Vorgang Wooldridge's) und erhielten ungiftige Producte, mit

<sup>1)</sup> C. Bkt. 9, 686 und 10, 33.

<sup>2)</sup> Berl. kl. Wch. 1891.

<sup>3)</sup> Z. kl. Med. 20, 165.

<sup>4)</sup> D. med. Wch. 1891.

denen Immunität erzielt werden konnte.<sup>1)</sup> Schon früher hatte Gamaleia beobachtet, dass bei Digestion von Milz mit dem Gift von *Vibrio Metschnikovi* bei 37° die Gifftigkeit verschwindet.<sup>2)</sup> Es wäre somit doch denkbar, dass die Toxalbumine unter gewissen Bedingungen in eine für das Thier ungiftige Modification übergingen, mit der aber doch noch zu immunisiren ist, ja gerade leichter immunisirt werden kann, weil man mit grösseren Mengen bei der Injection beginnen kann. So immunisirte Fränkel mit einer durch Erhitzen ungiftig gewordenen Bacteriencultur bei Diphtherie,<sup>3)</sup> unterscheidet aber streng zwischen der toxischen und immunisirenden Substanz, erstere verliert ihre Wirkung zwischen 55—60°, während bei 70° die immunisirende Substanz noch ihre Kraft besitzt. Hier wäre es offenbar wichtig, den immunisirenden Körper zu isoliren! Wenn wir nun einen grossen Unterschied in der Moleculargrösse zwischen den Alexinen auf der einen und den Immuntoxinproteinen auf der andern Seite annehmen, so erklärt sich, warum man disponirte Thiere mit den Alexinen natürlich immuner Thiere nicht immunisiren kann. Die Alexine gehören zum circulirenden Eiweiss, unterliegen dem täglichen Zerfall, der täglichen Neubildung. Einer fremden Thierart injicirt fällt ein Alexin, weil es in die thierischen Zellen eindringen kann, rasch dem Stoffwechsel anheim, wird aber nicht erneuert, weil die fremde Thierart hiefür nicht angepasst ist.

#### Die giftigen Proteinstoffe von Phanerogamen und höher stehenden Pilzen.

Nachdem Warden und Waddell die Beobachtungen von Bruylants und Vennemann über die Eiweissnatur des Giftes im Samen von *Abrus precatorius* bestätigt hatten, unterschied Sidney Martin ein giftiges Globulin und eine giftige Albumose in diesem Samen.<sup>4)</sup> Beide erzeugen Conjunctivitis (local applicirt), ferner bei Injection gastroenterische Erscheinungen, Temperaturerniedrigung und Schlafsucht. Das giftigere Product ist das

<sup>1)</sup> Z. Hyg. 12, 137.

<sup>2)</sup> C. r. soc. biol. 42, 694.

<sup>3)</sup> Chem. C. 1891, I, 102.

<sup>4)</sup> Proceed. roy. soc. 46. 94—108.

Globulin, das eigentliche Abrin, von dem nach Kobert schon 0,00001 g pro kg ein Säugethier bei intravenöser Injection unter Gerinnung der Blutkörperchen töten. Zwischen 75 und 80° coagulirt das Abrus-Globulin in 10 proc. Magnesiumsulfatlösung und verliert dabei seine Wirkung (Martin und Wolfenden). Bei Tötung mit der Abrus-Albumose bleibt das Blut lange flüssig oder halbflüssig. Circa 6,6 mg der Albumose sind tödlich für Ratten (Martin), sie verliert ihre Wirksamkeit bei 85°.

Aehnlich dem Abrin ist das Ricin, welches aus dem Samen von *Ricinus communis* durch 10 % Kochsalzlösung extrahirbar ist. Nach Kobert und Stillmark<sup>1)</sup> sind 0,00003 g pro kg Thier bei intravenöser Injection tödlich; etwas schwächer wirkt es per os. Bei einem Menschen von 60 kg würden 0,18 g per os tödlich wirken. Trocken verträgt Ricin 100°, in Wasser gelöst verliert es die Wirkung beim Kochen. Nach Ehrlich<sup>2)</sup> sind die Meer-schweinchen so empfindlich gegen Ricin, dass 1½ Millionen schon durch 1 g getötet werden könnten.

Kobert und Stillmark haben auch in dem Samen anderer Ricinusspecies, ferner in *Jatropha Curcas* und *Croton Tiglium*-Samen giftige Eiweisskörper nachgewiesen. Das Robin, die giftige »Phyalbumose« der Akazienrinde, wirkt weit schwächer als Abrin oder Ricin (Ehrlich). In neuester Zeit hat Kobert auch aus dem Knollenblätterschwamm (*Amanita phalloides*) einen sehr giftigen Eiweisskörper extrahirt, das Phallin, welcher bei 0,005 g pro kg Hunde und Katzen unter Symptomen ähnlich denen bei acuter gelber Leberatrophie tötet.

Diesen toxischen Proteinstoffen schliessen sich die bekannteren Enzyme an. Béchamp und Baltus fanden schon vor einer Reihe von Jahren, dass Malzdiastase (0,35 g pro kg) und Pancreatin (0,15 g pro kg) bei Einspritzung in die Blutbahn tödlich wirken. In neuester Zeit studirte Hildebrandt<sup>3)</sup> die Wirkungen von Invertin, Pepsin,

<sup>1)</sup> Arb. d. Pharm. Inst. z. Dorpat. 1889, Heft 3; ferner Stillmark, Ch. C. 1889, II, 978.

<sup>2)</sup> D. med. Wch. 1891, Nr. 32.

<sup>3)</sup> Virch. Arch. 121. 122. 131. Nach Hildebrandt gehören die Enzyme zu den chemotactisch wirkenden Substanzen; sie locken Leukocyten an. Der Ansicht Hildebrandts, dass die Enzyme allgemeine Protoplasmagifte seien, kann ich nicht beistimmen. Bacterien gedeihen vorzüglich in Diastaselösungen und Infusorien bleiben ebenso wie Algen in einer 0,5 ‰ Diastaselösung lebendig, bis starke Fäulniss eintritt.

Diastase, Labferment, Myrosin und Emulsin. Alle erwiesen sich als giftig. Je 0,1 g von Pepsin, Invertin oder Diastase führten den Tod von Kaninchen in ein paar Tagen bei subcutaner Injection herbei. Eine Temperatursteigerung war überall wahrzunehmen. Vom Labferment waren 2 g nöthig um ein Kaninchen von 1500 g zu töten. Invertin und Myrosin intravenös injicirt, vermindern bei Kaninchen die Gerinnungstendenz des Blutes, welcher bald eine Steigerung folgt. Das Blut enthält dann viel Fibrinferment. Nerven und Muskeln verlieren in einer Emulsin-Chlornatriumlösung bald die Erregbarkeit. Wird defibrinirtes Blut mit 10 Vol. 0,6% Kochsalzlösung gemischt, so tritt auf Zusatz von etwas Enzym eine Lösung der rothen Blutkörperchen ein und nach 24 Stunden ist Haemoglobin aus dem Oxyhaemoglobin gebildet. Invertin, Diastase, Emulsin, Myrosin zeigten diese Wirkung am stärksten, Lab kaum. Eine Vernichtung der Enzyme ist hiebei nicht wahrnehmbar (Hildebrandt).

#### Die von Thieren gebildeten giftigen Proteinstoffe.

Einer der merkwürdigsten toxischen Proteinstoffe ist wohl der im Serum des Blutes verschiedener Aal-Arten (*Muraenoidei*) (*Anguilla*, *Muraena*, *Conger*) vorkommende, von A. und U. Mosso und Springfield studirte und *Ichthyotoximum* genannte Körper.<sup>1)</sup> Das Aalblutserum besitzt einen scharfen Geschmack und fluorescirt; 0,02 cc. des Blutserums sind tödtlich pro kg beim Hund, bei subcutaner Injection; auch für Fische und Frösche ist es stark giftig. In den Magen gebracht ist es unschädlich. Das Blut der vergifteten Thiere coagulirt nicht mehr. Die Erscheinungen sind ähnlich wie beim Schlangengift; A. Mosso beobachtete starke Erregung, Erhöhung der Athmungsthätigkeit, Verringerung der Zahl der Herzschläge bei gleichzeitiger Verstärkung des Schlages. Magensaft, Essigsäure, Salzsäure, zerstören den Giftcharacter; Neutralisiren jener Säuren restituirt den Giftcharacter nicht wieder. Auch überschüssige (wie stark?) Alkalilaugen und

---

<sup>1)</sup> Rend. Acad. Linc., Rom 1888 und 1889. Ein einfacherer Name für das Gift wäre wohl *Piscin* statt *Ichthyotoximum*. Jener Name würde auch mehr die Verwandtschaft mit *Robin*, *Ricin*, *Abrin* andeuten. Das Spinnengift könnte man *Arachnin*, die Schlangengifte *Ophidine* nennen.

Ammoniak heben die Giftwirkung auf. Bei 70° coagulirt das Serum und die Giftigkeit verschwindet. Der Körper ist weder durch Kohlensäure, noch durch Ammonsulfat, noch durch Magnesiumsulfat fällbar (U. Mosso).

Toxische Globuline und Albumosen wurden von N. Wolfenden im Giftsecret der indischen Viper (*Daboia Russellii*) sowie in dem der Cobraschlange (*Naja tripudians*),<sup>1)</sup> von Mitchell und Reichert im Secret von Klapperschlangen<sup>2)</sup> (*Crotalus adamanteus*, *Crotalus durissus*) und *Ancistrodon piscivorus* nachgewiesen. In letzteren Giften sollen drei giftige verschiedene Globuline und ein giftiges Pepton vorhanden sein, im Secrete von *Naja* auch ein giftiges Albumin.

Martin weist auf die Aehnlichkeit der Wirkungen der Schlangengifte mit der des Abrins hin; ein Unterschied bestehe aber darin, dass erstere auch örtliche Lähmung und allgemeine Krämpfe hervorrufen, was Abrin nicht thut. Das getrocknete Cobragift bildet eine gummiartige Masse, von welcher 0,012 g eine Maus nach vier Minuten töten (Warden). 0,008 g wirken nicht mehr tödtlich auf eine Maus. Die Blutkörperchen der vergifteten Thiere erscheinen kuglich und klebrig, das Blut hat die Gerinnbarkeit verloren (Mitchell). Das Gift erleidet eine Abschwächung bei 79—85°; erst bei längerem Kochen wird es ganz unwirksam (Fayrer und Ward), was von dem nicht coagulablen Antheil der giftigen Eiweisskörper herrühren mag. Im trockenen Zustand hält sich das Gift jahrelang unverändert, ja verträgt es eine Temperatur von 115°. Salpetersäure, Jod, Brom, Silbernitrat, Quecksilberchlorid zerstören die Giftwirkung, nicht aber verdünnte Säuren oder Wasserstoff-superoxyd. (Mitchell und Reichert). Weder Schimmelpilze, noch Milzbrand-, noch Rauschbrandbacillen, noch die Fäulnisbakterien werden vom Gifte von *Naja* und *Crotalus afficirt*.<sup>3)</sup> Infusorien und Flagellaten werden nicht afficirt, dagegen Hydra, Turbellarien und Rotatorien, Krebse, Frösche. Igel sind nicht immer immun gegen Schlangenbisse (Heidenschild).

<sup>1)</sup> J. Th. 16, 351.

<sup>2)</sup> Researches upon the venoms of poisonous serpents, Smithsonian Contributions, Washington 1886; ferner J. Th. 17, 332.

<sup>3)</sup> Heidenschild, J. Th. 17, 330. Das *Crotalus*gift gibt nach Krafft's (Ber. D. Ch. Ges. 15, 2920) mit Jod-Jodkalium einen dichten, tiefbraunen Niederschlag.

Cobragift ist gegen verdünnte Kalilauge resistenter als Crotalusgift; die alkalischen Lösungen des Letzteren wirken bei der Injection weniger giftig, als die ursprüngliche neutrale Lösung (Wall). Nach vielfachen Behauptungen wirkt das Schlangengift (das per os nur bei leerem Magen schädlich wirkt) innerlich genommen der Wirkung des Bisses entgegen, ähnlich wie bei Curare (Biol. C. 7, 123). Auch die giftigen Eigenschaften mancher Spinnen beruhen auf (im ganzen Körper verbreiteten) toxischen Proteinstoffen, wie Kobert<sup>1)</sup> gezeigt hat. So tötet das Gift von *Lathrodactus tede-  
decim guttatus* einer in Russland vorkommenden Spinnenart Ratten, Katzen, Hunde, Igel, Vögel und Frösche. Es paralytirt bei millionenfacher Verdünnung, wirkt lähmend auf Herz- und Nervencentren bei Injectionen. *Per os* ist es unwirksam; durch Kochen verliert es seine Wirkung. —

Alle die beschriebenen Giftwirkungen der toxischen Proteinstoffe gewinnen aber noch an Interesse durch die Beobachtungen von Landois, Daremberg und H. Buchner, aus denen zu schliessen ist, dass jede Thierart Proteinstoffe besitzt, welche bis zu einem gewissen Grade schädlich für eine andere Thierart sind! Hundeserum tötet die Leukocyten von Menschen und Kaninchen augenblicklich und löst die rothen Blutkörperchen dieser Blutarten auf, verliert aber diese Wirkung nach einhalbstündigem Erwärmen auf 55°, also genau dann, wenn auch die bacterientötende Wirkung aufgehoben ist.<sup>2)</sup> Hundeserum zerstört die Blutkörperchen vom Schaf, Schwein, Pferd und Meerschweinchen nach Landois in einer Minute, jene des Kaninchens in zwei-einhalb Minuten, jene vom Menschen und Rind in neun Minuten. — Menschenserum zerstört bei 36° die Blutkörperchen vom Lamm und Kaninchen rasch, die von Hund und Katze aber nur langsam. Kaninchenserum, welches Typhusbacillen energisch tötet, wirkt nur langsam zerstörend auf die Blutkörperchen vom Meerschweinchen und Menschen, noch langsamer auf jene von Hund und Kalb.

Nach H. Buchner vernichtet das Hundeserum nicht bloss Kaninchenblutzellen, sondern es lähmt auch die keimtötende Action des Kaninchensersums. Ein Gemisch von Hundeserum und Kaninchen-

---

<sup>1)</sup> J. Th. 18, 241.

<sup>2)</sup> H. Buchner, Münchner Med. Wch. 1892, No. 8.

serum wirkt weniger stark tödend auf Typhusbacillen, als jede der beiden Serumarten für sich. Erinnerung das nicht lebhaft an die oben-erwähnte Beobachtung Hartig's, dass wenn jene zwei stärkelösenden Polyporusarten im Eichenholz zusammenkommen, die stärkelösende Eigenschaft ganz vernichtet wird!

Wie sind nun die merkwürdigen Wirkungen der Alexine, der Toxalbumine, sowie der verschiedenen Blutarten aufeinander zu erklären? Wie werden die pathogenen Bakterien durch die Alexine getötet? Wirken die Alexine nach Ansicht H. Buchner's lediglich durch Uebertragung eines Schwingungszustandes, ähnlich also wie die katalytischen Gifte: Aether, Chloroform etc.? Oder wirken sie durch einen directen chemischen Eingriff in die Zellen, nach Ansicht Emmerichs? Bei der künstlichen Immunität hat Klemperer noch eine andere Ansicht aufgestellt, nämlich, dass hier der Schutz gegen die pathogenen Bakterien dadurch zu Stande komme, dass die schützenden Eiweisskörper die Giftnatur der von den pathogenen Bakterien secernirten Toxalbumine vernichten -- also nicht die Bakterien selbst! Das hat aber R. Emmerich widerlegt, er bewies bei Rotlauf und Pneumonie, dass die Bakterien selbst zu Grunde gehen!

Doch gibt es einige Fälle, welche zeigen, dass ein giftiger Proteinstoff bei allmäliger »Anpassung« eines Thieres an denselben, im Thierkörper rasch unschädlich gemacht wird. Ehrlich<sup>1)</sup> gewöhnte allmähig Mäuse an steigende Ricindosen, machte sie »ricinest«, sie waren aber dadurch nicht auch abrinest geworden. Umgekehrt waren »abrinest« gemachte Thiere nicht auch ricinest, ein Beweis, dass die beiden giftigen Proteinstoffe doch wesentliche Unterschiede im Molecül besitzen müssen. Es ist die plausibelste Annahme hier die, dass im Körper eine Modification von Alexinen gebildet wird, welche direct in jene Gifte eingreift und sie unschädlich macht, indem die active Atomgruppe verändert wird oder durch Verbindung daraus ein hochmolecularer, nicht mehr der Osmose fähiger Eiweisskörper entsteht. Sewall gibt an, dass man mit dem Gifte der Klapperschlange durch Injectionen subletaler Dosen erfolgreich gegen die Vergiftung durch Biss impfen könne; diese Immunität halte aber nicht lange an.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 32.

<sup>2)</sup> J. Th. 18, 241.

In neuester Zeit hat H. Hildebrandt<sup>1)</sup> Thiere auch gegen Enzyme »immunisirt«. Er fand, dass Kaninchen, welche bei Injection von 1 g Emulsin in das Rectum sehr bald zu Grunde gehen, allmählig »emulsinfest« gemacht werden können, wenn mit Injectionen von 0,1 g begonnen wird und die Dosen langsam gesteigert werden. Er beobachtete, dass bei subcutanen Injectionen das Ziel nicht erreicht werden kann, sondern nur bei Injectionen in's Rectum, ein wichtiger Fingerzeig. Diese emulsinfesten Thiere erwiesen sich nun auch diastasefest — aber nicht ricinfest! Interessant ist, dass bei den emulsinfesten Thieren die normale saccharificirende Thätigkeit des Blutes herabgesetzt ist und Hildebrandt schliesst daraus, dass im Blute dieser Thiere ein »Antitoxin« gebildet würde, welches fähig ist, die Wirkungsfähigkeit von Emulsin sowohl, wie Diastase zu vernichten und auch diejenige der normal vorhandenen geringen Diastasemenge des Blutes mit vernichte. — Hier ist offenbar eine Veränderung durch einen directen chemischen Eingriff weit wahrscheinlicher als Umlagerung durch Contact. Damit ist aber auch der weitere Schluss weit wahrscheinlicher, dass die Alexine und Immuntoxinproteine das Protoplasma der pathogenen Bacillen ebenfalls durch directen Eingriff in die labilen Atomgruppen desselben töten, indem sie auf Atomgruppen von bestimmter Labilität einwirken, so dass nach Eingriff in die Oberflächenschicht des Plasmakörpers der Bacterien das Gesamtplasma derselben in Folge der Störung absterben muss. Die Möglichkeit des Eingriffes hängt offenbar auch noch mit der Configuration der schützenden Eiweisskörper zusammen. Bei den Eiweisskörpern sind viele stereochemische Isomere möglich und jede Thierart hat wahrscheinlich ihre speciellen Eiweissvarietäten im Blute. Es ist gewiss bezeichnend, dass Hühnereiweiss bei intravenösen Injectionen Albuminurie erzeugt, ja dass gewöhnliches Pepton schon in Gaben von 0,3 g pro kg beim Hunde toxisch wirkt und die Gerinnbarkeit des Blutes aufhebt. Es ist ferner nicht minder von höchstem Interesse, dass Oxyhämoglobine verschiedener Thierarten wesentliche Unterschiede in der Krystallform aufweisen und dass in Bezug auf Löslichkeit in Säuren und Alkalien bei dem Blutfibrin verschiedener Thiere deutliche Verschiedenheiten nachgewiesen wurden.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Virch. Arch. Bd. 131 S. 8.

<sup>2)</sup> Fermi, Z. f. Biolog. 8, und Deutschmann, Pflüg. Arch. 10, 509.  
Loew, Natürl. System der Giftwirkungen.

Es ist von Hofmeister gezeigt worden, dass bei der Bildung von Blotalbumin aus dem Nahrungseiweiss, resp. dem daraus im Verdauungstractus gebildeten Pepton die weissen Blutzellen oder Leukocyten eine grosse Rolle spielen; sie entstehen in der Darmschleimhaut, nehmen das Pepton auf und wandeln es in passende Eiweissstoffe um, wobei nicht nur Polymerisationsvorgänge, sondern auch Atomverschiebungen und Herstellung labilerer Atomgruppen im gebildeten Eiweiss eine Rolle spielen werden. Bei der wahrscheinlichen Verschiedenheit der Leukocyten verschiedener Thiere (siehe oben Landois, Buchner) und der Möglichkeit, dass aus dem gleichen Pepton durch verschiedenartigen Verlauf des Polymerisationsvorganges eine grosse Anzahl stereochemisch isomerer Eiweisskörper entstehen kann, begegnet die Folgerung keiner Schwierigkeit, dass das Blut verschiedener Thiere auch durch verschiedene Eiweissvarietäten charakterisirt ist.<sup>1)</sup> Die Leukocyten sind es, welche durch ihren Zerfall das Bluteiweiss liefern. Dass sie aber auch eine grosse Rolle bei der Heilung von Infectiouskrankheiten spielen, kann wohl nicht mehr bestritten werden; denn bei den meisten Infectiouskrankheiten tritt Leukocytose ein. Bei Leukaemie zeigt sich eine besonders starke Vermehrung der eosinophilen Zellen (Rieder). Dass bei Infectiouskrankheiten und Immunisirung die weissen Blutkörperchen auch Modificationen erfahren, haben in neuerer Zeit besonders Massart, Everard und Demoor bewiesen.<sup>2)</sup> Aber die Deutung, dass die vermehrten Leukocyten lediglich deshalb nützen, weil sie die pathogenen Bacillen auffressen, wie Metschnikoff u. A. wollen, kann gegenüber den Arbeiten von Emmerich, Hankin<sup>3)</sup> und anderen Forschern nicht mehr aufrecht erhalten werden. Die Leukocyten sind offenbar nicht nur die Lieferanten der Alexine, sondern sie bilden auch die Immuntoxinproteine Emmerichs unter Mitverwendung der Bacterientoxine.<sup>4)</sup>

Es fragt sich nun noch, lassen sich in den Alexinen, Immuntoxinproteinen, Toxalbuminen und Enzymen besonders labile Gruppen nachweisen? Man kann hier zuerst an Aldehyd- und Amidogruppen

<sup>1)</sup> Vergl. Loew, C. Bakt. 1892. S. 454.

<sup>2)</sup> Ann. Inst. Pasteur 1893.

<sup>3)</sup> C. Bakt. Bd. 11 und 12.

<sup>4)</sup> Die bei Leukocytosen häufig auftretende Peptonurie, welche Brieger beobachtete, ist vielleicht auf einen zu frühen Zerfall der Leukocyten zurückzuführen.

denken. Körper, welche diese beiden Gruppen zugleich enthalten, sind ausserordentlich leicht veränderlich und gehen in hochmoleculare Complexe über. So bildet z. B. der Amidoethylaldehyd, bald nachdem er aus seiner salzsauren Verbindung in Freiheit gesetzt wird, unter Verlust seines Reductionsvermögens eine Gallerte.<sup>1)</sup> Reducirende Gruppen lassen sich zwar im gespeicherten activen Eiweiss von Pflanzenzellen nachweisen,<sup>2)</sup> nicht aber in den gewöhnlichen Enzymen, worauf ich schon früher wiederholt hingewiesen habe.<sup>3)</sup> Nur bei zwei löslichen Eiweisskörpern ausserhalb der Zellen kann man nach den vorliegenden Erfahrungen auf Aldehydgruppen schliessen; Nencki und Macfadyen, welche verschiedene Enzyme und Toxalbumine mit alkalischer Silberlösung prüften, fanden nämlich bei den Cholerabacillen ein wie Trypsin Eiweiss verdauendes Enzym, das auch Stärke verzuckerte, welches reducierend auf jene Lösung wirkte.<sup>4)</sup> Ferner beobachtete Brieger in den Culturen von Diphtheriebacillen einen ungiftigen Eiweisskörper, welcher ein Phenylhydrazon lieferte, was auf eine Keton- oder Aldehydgruppe deutet; das giftige Protein in diesen Culturen gab eine solche Verbindung nicht. Es mögen aber wohl Aldehydgruppen in der polymeren schwerer erkennbaren Form vorhanden sein.

Was die Amidogruppe betrifft, so kann diese in Giften eine sehr wichtige Rolle spielen. Sie ist bald stabil und unschädlich wie in den Amidosäuren, bald labil und giftig, wie im Hydroxylamin  $\text{NH}_2\text{OH}$  und Diamid  $\text{N}_2\text{H}_4$ . Mit der Zunahme der Labilität nimmt die Giftwirkung zu, so dass empfindlicheres Protoplasma schon von den weniger labilen Amidogruppen, resistenteres Protoplasma nur von hochlabilen Amidogruppen afficirt wird.

Welchen grossen Unterschied die Einführung einer Amidogruppe in einen Complex mit Bezug auf die Giftwirkung machen kann, erhellt aus folgendem Beispiel: Das gewöhnliche Acetal  $\text{CH}_3\text{—CH} < \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$  wirkt, wie bekannt, schwach anästhesirend auf's Grosshirn, so dass es von Mering als Schlafmittel empfohlen wurde.

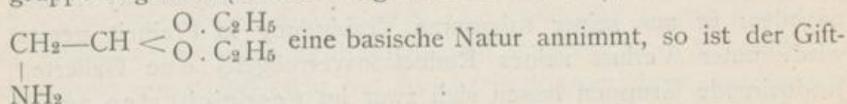
<sup>1)</sup> E. Fischer, Ber. D. Ch. Ges. 26, 92.

<sup>2)</sup> O. Loew und Th. Bokorny, Flora 1892. Beiheft. Vergl. auch frühere Mittheilungen derselben im J. Th. 19, 404 und 20, 4.

<sup>3)</sup> Pflüg. Arch. 27, 213 und Journ. f. pr. Ch. 1888, 103.

<sup>4)</sup> Schweizer Wch. f. Pharmacie. 1891. No. 29.

Störungen der Athmung und der Herzthätigkeit treten hier erst lange nach dem Eintritt der Narkose ein. Wird nun eine Amido-  
gruppe eingeführt (auf dem Wege über Chloracetal), womit das Product



character verändert. Es wirkt, wenn auch weit langsamer, dem Curare ähnlich und ausserdem schon auf das Herz und auf die vasomotorischen Nerven bei einer Dosis, welche eben nur zur Herbeiführung der Muskellähmung genügt.<sup>1)</sup>

Die Frage nun, ob labile Amidogruppen in den Toxalbuminen resp. Enzymen eine Rolle spielen, könnte man dadurch entscheiden, dass man jene Körper mit solchen Verbindungen in ganz neutralen Lösungen behandelt, welche noch bei grösserer Verdünnung leicht in Amidogruppen eingreifen. Wenn mit der Umänderung der Amido-  
gruppe auch die Wirkung verschwindet, so kann man wohl nicht anders als auf deren Bethätigung bei der Wirksamkeit schliessen. Ein leicht in Amidogruppen eingreifender Körper ist nun der Formaldehyd (siehe Cap. IV); derselbe hebt bei den Enzymen in der That die Wirkung auf.<sup>2)</sup> Wenn man z. B. eine Lösung enthaltend circa 10% eines Enzyms mit 7—8proc. Formaldehyd, CH<sub>2</sub>O, in mässig verdünnter, mit Soda genau neutralisirter Lösung vermischt und 24 Stunden stehen lässt, so ist die Wirkungsfähigkeit verschwunden. Lösungen von Diastase und Pepsin bleiben hiebei klar, andere Enzyme dagegen (Emulsin, Papayotin, Trypsin) liefern wie Propepton schon in neutraler Lösung (coagu-  
lable Eiweisskörper erst in angesäuerter) Niederschläge mit Form-  
aldehyd, welche unwirksam sind.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Mallèvre, Pflüg. Arch. 49, 484.

<sup>2)</sup> Dieser Effect kann hier nur durch einen directen Eingriff in Amidogruppen, nicht etwa mit Umlagerung labiler Gruppen durch Contact erklärt werden, wie das beim Unwirksamwerden durch Säuren, Alkalien oder Wärme anzunehmen ist. Hätte Formaldehyd eine solche Wirkung, so müssten Aether und Chloroform die Enzyme noch viel eher unwirksam machen; sie haben aber lediglich eine schwach verzögernde Wirkung auf die Enzymthätigkeit.

<sup>3)</sup> Loew, Ber. d. Ges. f. Morphologie und Physiologie in München 1888.

## 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.<sup>1)</sup>

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

---

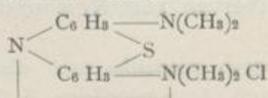
<sup>1)</sup> Ueber Alkaloidwirkungen vergleiche auch die zutreffenden Bemerkungen von Nothnagel und Rossbach, Arzneimittellehre, S. 644—649.

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.<sup>1)</sup> 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 aufgenommen<sup>2)</sup> 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.

<sup>1)</sup> Vergl. Loew, Bot. Ztg. 1884. S. 274.

<sup>2)</sup> 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.<sup>1)</sup>

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.<sup>2)</sup> 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.<sup>3)</sup> 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.

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

<sup>2)</sup> 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.

<sup>3)</sup> 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,<sup>1)</sup> 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 erwachsene<sup>2)</sup>. 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 muss<sup>3)</sup>. Darauf mag wohl auch die scheinbar geringe Giftigkeit des Strychnins für Schnecken und Wasserkäfer beruhen, welche Kruckenberg<sup>4)</sup> 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 fortleben<sup>5)</sup>. 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

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Vergl. auch Falk, Pflüg. Arch. 34, 530.

<sup>3)</sup> Arch. f. exp. Path. 19, 209.

<sup>4)</sup> Physiol. Studien 1880 I Abthlg. S. 95.

<sup>5)</sup> 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 Strychnin<sup>1)</sup>. 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,<sup>2)</sup> Greenwood die lähmende Wirkung des Nicotins bei Echinodermen, Mollusken, Arthropoden und Würmern<sup>3)</sup>. 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

<sup>1)</sup> 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).

<sup>2)</sup> 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.

<sup>3)</sup> 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.<sup>1)</sup>

Grosse Unterschiede zeigen sich im Verhalten verschiedener Wirbelthiere zu Atropin.<sup>2)</sup> 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.<sup>3)</sup> 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,<sup>4)</sup> 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-

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

<sup>2)</sup> Vergl. besonders Husemann und Hilger, die Pflanzenstoffe, Bd. II, S. 1202.

<sup>3)</sup> Ibid. S. 919.

<sup>4)</sup> 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.<sup>1)</sup>

Von gewissem Interesse ist der Unterschied in der Wirkung von Chinin und Chinolin auf niedere Pilze.<sup>2)</sup> Fäulniss-Spaltpilze leiden in ihrer Entwicklung nicht, wenn 1<sup>o</sup>/<sub>00</sub> 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.

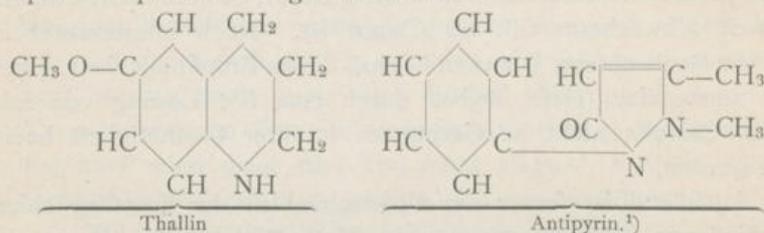
Auffallend ist ferner der Unterschied in der Empfänglichkeit verschiedener Bacterienarten gegen Methylviolett oder Pyoktanin; so wird der Staphylococcus aureus schon bei einem Gehalt des Nährbodens an Farbstoff 1:6000000 am Wachsthum gehindert, während der Typhusbacillus noch bei 1:5000 wächst (Jänike.)

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

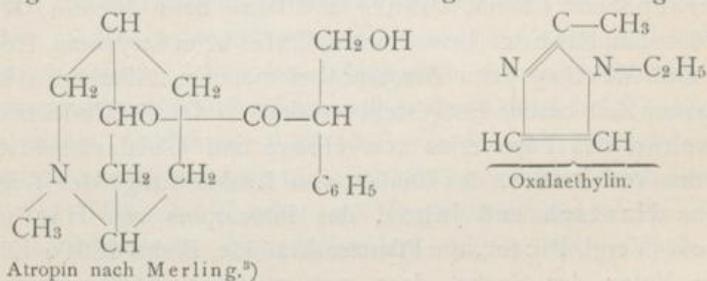
<sup>1)</sup> Vergl. Loew und Bokorny, Flora 1892. Beiheft.

<sup>2)</sup> 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 Tropeinen 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.<sup>2)</sup> 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.



<sup>1)</sup> 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.

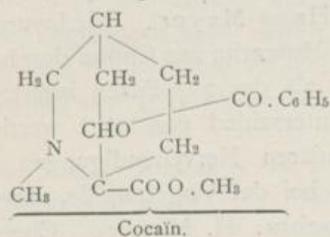
<sup>2)</sup> Arch. f. exp. Path. 13, 304 und 16, 256.

<sup>3)</sup> Zum Atropin hat das Cocaïn nahe chemische Beziehungen; ferner wirkt einerseits Cocaïn auch mydriatisch, andererseits das Benzoyltropeïn 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.<sup>1)</sup> 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:



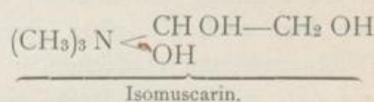
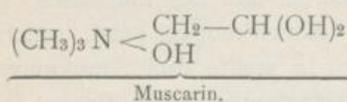
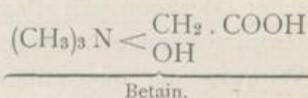
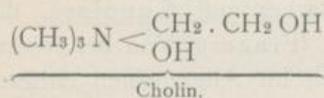
Das L—Benzoyllecgoninnitril, ein dem Cocaïn noch nahestehendes Derivat, bringt sowohl Mydriasis als auch Anaesthetie hervor, aber schwächer als Cocaïn (Ehrlich), während das L—Ecgoninamid ziemlich indifferent ist (Einhorn. Ber. D. Ch. Ges. 26, 964).

<sup>1)</sup> 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.<sup>1)</sup>

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:



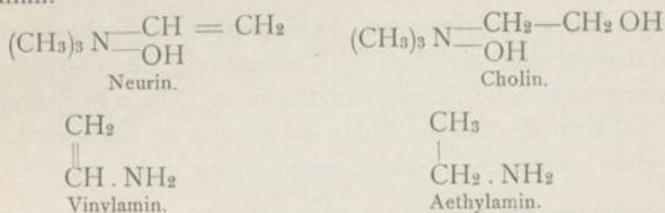
Beim Isomuscarin tritt neben der Curarewirkung auch Erregung der centralen Vagusganglien und eine beträchtliche Steigerung des Blutdruckes ein (Hans Meyer). Merkwürdigerweise hat aber auch das synthetische Muscarin, aus Cholin durch Oxydation erhalten, eine andere Wirkung als das aus Pilzen isolirte, obwohl bis jetzt kein chemischer Unterschied constatirt werden konnte;<sup>2)</sup> 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

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

<sup>2)</sup> 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 (Allylsenföhl, 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.

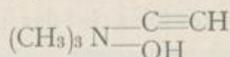
Merkwürdig ist, dass das Homologe des Neurins, das Allyltrimethylammoniumhydroxyd  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{array}{l} \text{---CH}_2\text{---CH} \\ \text{---OH} \end{array} = \text{CH}_2$  nach

H. Meyer ein nur schwach giftiger Körper ist.

Während das fast ungiftige Cholin durch Verlust von ein Molecül Wasser zum giftigen Neurin<sup>1)</sup> mit doppelter Bindung wird, wird letzteres noch zu einem weit giftigeren Körper, wenn unter

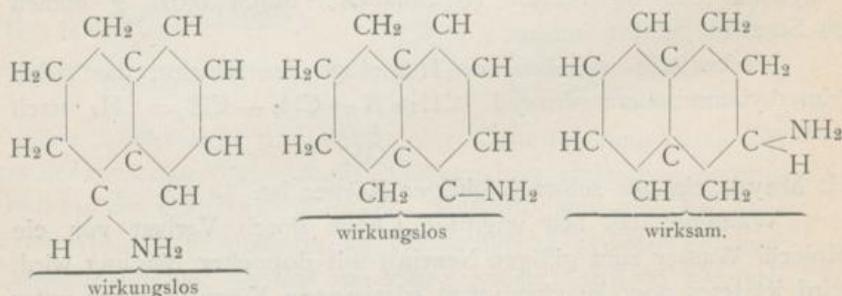
<sup>1)</sup> Hier bedingt also der Verlust der Elemente des Wassers eine Zunahme der Giftigkeit, während beim Morphin ein solcher Verlust (Bildung von Apomorphin) eine Abschwächung und bedeutende Veränderung des Giftcharacters mit sich bringt. Das Apomorphin wirkt nicht mehr narkotisch, sondern brechenerregend. 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 Acetyltrimethylammoniumhydroxyd<sup>1)</sup> daraus entsteht:



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

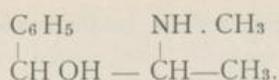
Sehr interessant sind die Verhältnisse zwischen chemischer Constitution und Giftwirkung, welche Filehne und Stern (Virch. Arch. 117, 418) bei den von E. Bamberger zuerst dargestellten hydrierten Naphtylaminen festgestellt haben. Es zeigen nämlich nur diejenigen  $\beta$ -Derivate, welche an dem die Amidogruppe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

<sup>1)</sup> Schmidt, Ann. Chem. Pharm. 267, 249.

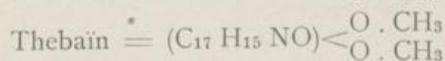
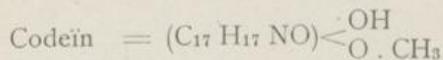
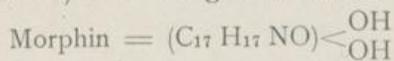
<sup>2)</sup> Virch. Arch. 124, 93. Das Pseudoephedrin und das von Nagai entdeckte mydriatisch wirkende Ephedrin sind aus Ephedra vulgaris gewonnene Basen.



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 ( $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}$ )<sub>2</sub> etc. sind giftiger als die entsprechenden einfachen und unterscheiden sich auch in der Wirkungsart.<sup>1)</sup>

Hervorzuheben ist die Beobachtung Stolnikows,<sup>2)</sup> 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.



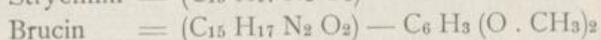
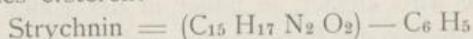
Von hohem Interesse ist, dass das Thebain durch verdünnte Salzsäure in zwei isomere (amorphe) Basen umgewandelt wird,

<sup>1)</sup> Mk. Kendrick und Dewar, Lond. R. Soc. Proc. 22, 432.

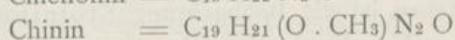
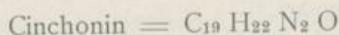
<sup>2)</sup> Z. physiol. Chem. 8, 266. — Vergl. auch oben Cap. IV, Phenole.

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

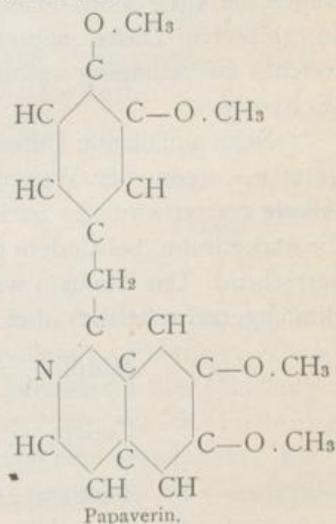
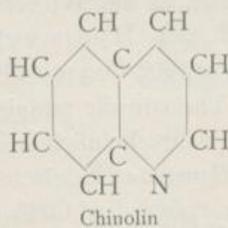
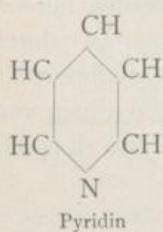
Das Strychnin ist weit giftiger als Brucin und doch ist der chemische Unterschied nur gering, letzteres ist das dimethoxylierte Derivat des ersteren:



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  $\alpha$ -Dimethylpiperidins) liegen nach Gürber (1890) ausschliesslich in den Nerven;  $\gamma$ -Isobutyl und  $\gamma$ -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 kommt<sup>1)</sup> 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.

<sup>1)</sup> 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.<sup>1)</sup> Infusorien, welchen  $\frac{1}{4}\%$  Lösung von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  $1\text{‰}$  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  $40^\circ$  erwärmen.<sup>2)</sup> 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.<sup>3)</sup>

### 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.

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

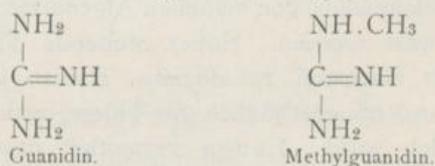
<sup>2)</sup> Loew, Pflüg Arch. 35, 512.

<sup>3)</sup> Fäulnisbakterien vertragen mehr, diese können sich nach Gottbrecht erst nicht mehr entwickeln (J. Th. 19, 521), wenn  $5\text{‰}$  kohlen-saures Ammoniak den Nährböden einverleibt werden.

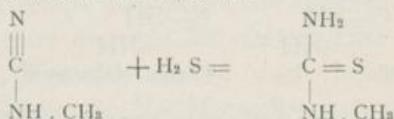


Von monosubstituirten Thioharnstoffen ist Phenylthioharnstoff giftig (Versuche an Fröschen, Kaninchen und Hunden), schwächer wirkt Allyl-, dann Acetylthioharnstoff. Die Warmblüter ergeben Lungenödem und Hydrothorax bei der Section; die auffälligste Erscheinung an Fröschen ist ein beträchtliches Anasacra. 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.<sup>1)</sup>

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.



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



## Capitel VII.

### Die indirect wirkenden Gifte.

Es lassen sich hier drei Gruppen unterscheiden:

- 1) Gifte, welche störend in die Athmungsvorgänge eingreifen: Kohlenoxyd, Kohlensäure, schwefligsaure Salze. Die Art der Störung ist bei diesen drei Substanzen durchaus verschieden.
- 2) Gifte, welche durch ihre Zersetzung (Spaltung, Oxydation) giftig wirken: Nitrite, Jodverbindungen, Azoimid.
- 3) Gifte, welche wahrscheinlich durch Veränderung des Quellungs-zustandes gewisser organisirter Gebilde structurstörend und in Folge dessen tödtlich wirken. Hierher gehören die neutralen Salze der Alkalien und der alkalischen Erden, sowie die oxalsauren Salze.

#### Giftwirkung des Kohlenoxyds.

Durch die Arbeiten von Claude Bernard, Hoppe-Seyler, Hermann, L. Meyer, ist das Verhalten des Blutes zu Kohlenoxyd und die Ursache der Giftwirkung desselben, welche in einer Störung der Athmungsvorgänge beruht, aufgeklärt worden. Das sich bildende Kohlenoxyd-Haemoglobin kann keinen molecularen Sauerstoff mehr binden und solchen nicht mehr den Organen zur Athmung liefern.<sup>1)</sup> Da darin die einzige Ursache der Giftwirkung liegt, so erklärt sich, warum Kohlenoxyd weder auf niedere Thiere, noch auf Pflanzen giftig wirkt. Es verlangsamt zwar die Keimung, aber selbst bei 79% CO in der Luft kommt sie noch nicht zum Stillstand.<sup>2)</sup> Es kann ferner die Entwicklung mancher Bacterienarten (*Pyocyaneus*) hemmen, tötet dieselben aber nicht.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Auch das bei 40° siedende Nickelkohlenoxyd ist für Wirbelthiere stark giftig, wenige Centigramme pro kg Thier bedingen den Tod; im Blute zeigen sich dann die Streifen des Kohlenoxyd-Haemoglobins (Hanriot und Richet, J. Th. 21, 48.

<sup>2)</sup> Linossier, C. r. 108.

<sup>3)</sup> Frankland, Ch. C. 1889, 752.

Sperlinge sterben, wenn der Gehalt der Luft an Kohlenoxyd ca.  $\frac{1}{450}$  beträgt, Hunde bei  $\frac{1}{250}$ , Kaninchen bei  $\frac{1}{70}$ .<sup>1)</sup>

Der Stoffwechsel wird bei der Kohlenoxydvergiftung herabgesetzt, das Blut wird kirschroth, der Tod erfolgt schliesslich durch Erstickung, wenn nicht künstliche Athmung längere Zeit unterhalten wird.

#### Giftwirkung der Kohlensäure.

Zahlreiche Forscher: Pflüger, Bert, Traube, Hoppe-Seyler, Friedlaender und Herter, W. Müller u. A. haben sich mit der Giftwirkung der Kohlensäure auf Thiere beschäftigt, worüber die Lehr- und Handbücher der physiologischen Chemie ausführlichen Aufschluss geben. Wir beschränken uns hier auf wenige Worte. Die Kohlensäure ist im Vergleich zum Kohlenoxyd nur ein schwaches Gift zu nennen. Sie wird immerwährend durch den Athmungsprocess in den Zellen erzeugt und muss stets entfernt werden. Ihre Menge darf sich über eine gewisse Gränze hinaus nicht anhäufen, widrigenfalls das Eindringen des Sauerstoffs erschwert und das Protoplasma durch die zunehmende Säuerung geschädigt wird. Ein solcher Zustand wird aber beim Einathmen kohlenäurereicher Luft geschaffen, die im Stoffwechsel erzeugte Kohlensäure bleibt nicht nur im Körper, sondern wird noch vermehrt durch einen Theil der eingeathmeten, und der Tod unter Lähmung der Athmungs- und Herzthätigkeit erfolgt, selbst wenn noch bedeutende Mengen Sauerstoff in der Athmungsluft vorhanden sind.

Friedländer und Herter liessen verschiedene Thiere in einem sauerstoffreichen aber abgeschlossenen Raume athmen<sup>2)</sup> und fanden, dass Kaltblüter (Schildkröten, Schlangen) gegen Anhäufung von Kohlensäure widerstandskräftiger sind als Warmblüter (Tauben, Kaninchen). Der Tod der Versuchstaube erfolgte nach 1 Stunde 50 Minuten bei 28,9% CO<sub>2</sub> neben 54,7% O<sub>2</sub>, der des Kaninchens nach 5 Stunden bei 46,3% CO<sub>2</sub> neben 29,7% O<sub>2</sub>; erst später starben Schildkröte und Ringelnatter. Bei kleineren CO<sub>2</sub>-Dosen (bis zu 20%) werden während einer Stunde lediglich Reizerscheinungen, Erregung der Athmung und Steigerung der Herzarbeit beobachtet (Friedlaender und Herter).

<sup>1)</sup> Gréhant, J. Th. 18, 50.

<sup>2)</sup> Z. physiol. Chem. II, 145.

Chlorophyll führende Pflanzen werden von reiner Kohlensäure im Dunkeln allmähig getötet und zwar tritt der Tod rascher in reiner  $\text{CO}_2$  ein, als in Wasserstoff- oder Stickstoffgas, ein Beweis, dass bei jener Wirkung nicht lediglich die Abwesenheit von Sauerstoffgas die Schuld trägt. Bei Lichtzutritt functioniren die Pflanzen aber in reiner  $\text{CO}_2$  noch, wenn auch schwach, sie zersetzen in ihren Chlorophyllapparaten Kohlensäure und schaffen dadurch Sauerstoff für die Athmung des Zellkernes und des Cytoplasmas, sowie für das Protoplasma der Chlorophyllkörper selbst. Mit fortdauernder, im Lichte stattfindenden Assimilation der  $\text{CO}_2$  wird letztere mehr und mehr durch  $\text{O}_2$  ersetzt, da diese Thätigkeit weit intensiver ist, als die Athmungsvorgänge, und so der schädliche Einfluss des Kohlensäureüberschusses allmähig paralysirt, wenn nicht etwa stets ein Strom von Kohlensäure den gebildeten Sauerstoff verdrängt.

Was niedere Pilze betrifft, so leben die Gärung erregenden Spross- und Spaltpilze auch in reiner Kohlensäure fort, sie können auch den Luftmangel lange Zeit vertragen, und die obligaten Anaëroben werden sogar durch Luftzutritt in ihrer Entwicklung gehemmt. Gewisse Bacterienarten aber werden durch Kohlensäure getötet (Fränkel<sup>1)</sup>), während sie in einer Wasserstoffatmosphäre lange Zeit am Leben bleiben können. Nach H. Buchner sind auch Cholera bacillen sehr empfindlich gegen kohlensäurereiche Luft. Der Rauschbrand bacillus, welcher niemals bei Gegenwart von Luft gedeiht, also exquisit anaërob ist, gedeiht zwar in einer Atmosphäre von Wasserstoff, nicht aber in einer solchen von Kohlensäure.<sup>2)</sup>

#### Giftwirkung der Sulfito und Thiosulfate.

Die neutralen Sulfito können bei Thieren schädlich wirken, indem sie, zu Sulfaten werdend, den zur Athmung bestimmten Sauerstoff in Beschlag nehmen, und so zur Erstickung des Nervensystems führen.

Neutrale schwefligsaure und unterschwefligsaure (thioschwefelsaure) Salze können für niedere Organismen nur als äusserst schwache Gifte bezeichnet werden. Gewöhnliche Wasserbacterien und Monadinen werden selbst durch durch 1proc. Lösungen nicht im geringsten geschädigt, selbst nach fünf Tagen merkt man keinen

<sup>1)</sup> Z. Hyg. 5, 35.

<sup>2)</sup> Kitasato, Z. Hyg. 6, 105.

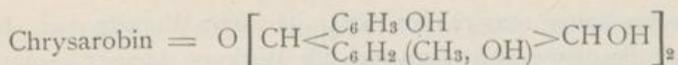
Einfluss auf ihre Bewegungsenergie. Infusorien und Diatomeen sterben allerdings sehr bald in 1 proc. Lösungen, doch werden manche Arten derselben selbst nach fünf Tagen nicht getötet, wenn 1 pro mille Lösungen zur Anwendung kommen. Spirogyren kränkeln in den 1 proc. Lösungen erst nach einigen Tagen, wobei das neutrale Natriumsulfit sich schädlicher erweist als das Thiosulfat (Hyposulfit). Die Chlorophyllkörper ziehen ihre Zacken ein, der Kern die Plasmastränge, während das Cytoplasma noch mehrere Tage (bei 10—12°) intact bleiben kann. Bei Anwendung von 1 pro mille Lösungen aber bemerkt man selbst nach 4 Tagen keine schädlichen Einwirkungen. Nur wenn die Algen längere Zeit bei höherer Temperatur (20—22°) gezüchtet wurden und im Zustande mangelhafter Ernährung sich befinden, sind sie sensibler. In Hyposulfit-Lösungen von 1 pro mille Gehalt bleiben Nematoden, Planarien und andere niedere Wasserthiere am Leben.

Bei Wirbelthieren dagegen müssen Sulfit e als ziemlich starke Gifte nach den Untersuchungen von L. Pfeiffer betrachtet werden; auf Kaltblüter wirken sie giftig durch Lähmung des Centralnervensystems. Die tödtliche Dosis bei subcutaner Injection beträgt bei Kaninchen und Meerschweinchen durchschnittlich 0,6 g  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  pro kg. Hunde, Katzen und weisse Mäuse werden erst bei Dosen von 1,3—1,6 pro kg getötet. Hunde zeigen Speichelfluss, Erbrechen, Dyspnoe und periphere Gefäßlähmung. 96,5% des Sulfits erscheinen als Sulfat im Harn, 3,5% als unverändertes Sulfit.

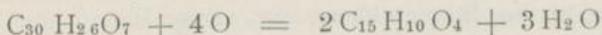
Bei intravenöser Injection genügen pro kg bei Kaninchen 0,2 g  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  und 0,4 g bei Katzen. —

Die freie schweflige Säure resp. Schwefeldioxyd ist ein allgemeines Gift und wurde im Cap. IV erwähnt.

Durch Sauerstoffabsorption schädlich wirkt auch das Pyrogallol, bei dem wir einen zweifachen Giftcharakter annehmen müssen (siehe oben Cap. IV, Phenole). Aehnlich wirken ferner die Leukosubstanzen vieler Farbstoffe, besonders aber solche aus der Anthrachinongruppe (die Anthrarobine), welche in alkalischer Lösung energisch Sauerstoff aus der Luft absorbiren, um in die zugehörigen Farbstoffe überzugehen (Liebermann). Die heilenden Wirkungen der Anthrarobine bei Hautkrankheiten beruhen auf der reducirenden Wirkung, sie ist nach Berend intensiver, wie die des Pyrogallols. Hieher gehören besonders das



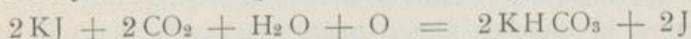
welches in alkalischer Lösung durch den Sauerstoff der Luft zu Chrysophansäure oxydirt wird:



Nach Godard (Chem. C. 1888, 803) ähnelt die Vergiftung durch Chrysarobin der durch Pyrogallol, 30 mg sind tödtlich pro kg Hund.

#### Giftwirkung von neutralen Jodiden.

Wie Binz gezeigt hat, wirkt Jodkalium dadurch giftig, dass im Organismus Jod abgeschieden wird, wobei ein Verbrauch von Sauerstoff stattfindet; das abgeschiedene Jod kann aber sehr labilen Verbindungen (activen Proteinstoffen) gegenüber wieder oxydirend wirken, indem es dabei selbst in Jodid übergeht. So kann dieselbe Menge Jod öfters auf zweifache Weise Schaden bringen. Binz drückte die Jodausscheidung im Thiere durch folgende Gleichung aus:



Er wies ferner darauf hin, dass Nitrite, Jodate, Ozon und Halogene Wirkungen ausüben, welche denen von Jodkalium und Jodoform in gewissem Grade analog sind.<sup>1)</sup> Die Zersetzung des Jodkaliums wird besonders von sauren Säften befördert, demgemäss liess sich vermuthen, dass für Organismen ohne saure Säfte das Jodkalium auch ohne jeden Schaden sei. Das ist auch der Fall. Ich beobachtete, dass Algen und Infusorien (darunter die so empfindlichen Vorticellen) nach fünf Wochen in einer 0,5proc. Jodkaliumlösung in Quellwasser lebend geblieben waren; die Zellen der Spirogyren zeigten lediglich eine geringe Verschmälerung der Chlorophyllbänder.

Schimmel-, Spross- und Spaltpilze ertragen bei neutralen Nährlösungen einen Gehalt derselben bis zu 1% KJ.

Höher stehende Pflanzen dagegen vertragen Jodnatrium oder Jodkalium nicht, sie haben sauren Zellsaft und scheiden bekanntlich

<sup>1)</sup> Virch. Arch. Bd. 113, 1888). Boehm und Berg beobachteten, dass eine neutrale Eiweisslösung durch Jodzusatze sofort sauer wird, wahrscheinlich durch Bildung von Jodwasserstoffsäure, demgemäss wird unter Wasserzersetzung eine, wenn auch geringfügige Oxydation des Albumins stattgefunden haben. Arch. exp. Path. Bd. 5.

auch einen sauer reagirenden Saft aus ihren Wurzeln aus. Ich verglich an Buchweizenpflanzen die Wirkung kleiner äquivalenter Mengen von NaCl, NaBr und NaJ. Bei  $0,2\frac{0}{00}$  NaCl gelangten die Pflanzen in der Wassercultur bis zur Fruchtreife; bei NaBr gelangten sie bis zur Blütenbildung, nur wenige Blüten aber erzeugten Samen. Meist fand ein Absterben der Pflanzen nach der Blütenbildung unter allmählichem Eintrocknen der Blätter statt. Bei NaJ aber fand gar keine Stoffzunahme bei den eingesetzten Keimlingen statt, sie starben bevor das erste Laubblatt entwickelt war! Knop hat an Maispflanzen ebenfalls dargethan, dass Jodkalium weit schädlicher ist als Bromkalium.<sup>1)</sup>

Die Wirkung des Jodoforms ist zum Theil ebenfalls auf Jodabscheidung zurückzuführen, was zuerst Binz hervorhob.<sup>2)</sup> Die leichte Zersetzlichkeit des Jodoforms ist besonders beim Sterilisiren von Jodoformmischungen zu beobachten, wobei in lufthaltigen Gefässen Jod frei werden kann.<sup>3)</sup> Von der Wirkung des Jodoforms auf Thiere sei hier nur erwähnt, dass es in gehörigen Gaben bei Hunden und Katzen narkotische Wirkungen herbeiführt (Binz), beim Kaninchen aber selbst in tödtlichen Dosen nicht (Högyes).<sup>4)</sup> Nach Pellacani hat Jodoform ausser der Wirkung des KJ und  $\text{JO}_3\text{K}$  (Depressionswirkungen) auch noch eine specifische reizende Wirkung auf das Nervensystem. (J. Th. 15, 117.)

Für niedere Pilze ist Jodoform kein Gift. Dass es keine dem Chloroform ähnlichen Wirkungen auszuüben vermag trotz analoger Constitution, hängt mit seiner viel schwereren Flüchtigkeit zusammen.

### Giftwirkung der salpetrigsauren Salze.

Nitrite sind nur da sehr giftig, wo sie zerlegt werden und so frei gewordene salpetrige Säure zur Wirkung kommen kann. Wahrscheinlich kann das lebende Protoplasma bei Mithilfe von Natriumbicarbonat das Natriumnitrit unter Bildung von neutralem Carbonat

<sup>1)</sup> Bot. C. 1885.

<sup>2)</sup> Zahlreiche Jodverbindungen wurden in neuerer Zeit als Ersatzmittel des Jodoforms in der Therapie empfohlen, so das Tetrajodpyrrol (Jodol), das Isobutylorthokresyljodid (Europhen), das Dithymoldijodid (Aristol), das dijdosalicylsaure Natrium und das Thiophendijodid.

<sup>3)</sup> Stubenrauch, Centrbl. f. Chirurgie, 1892.

<sup>4)</sup> Am empfindlichsten sind die weissen Mäuse (Kronacher, M. M. Wch. 1887).

und freier salpetriger Säure spalten. Man kann z. B. beobachten, dass eine langsame Zersetzung von Harnstoff unter Stickstoffentwicklung erfolgt, wenn  $\text{NaHCO}_3$  mit  $\text{NaNO}_2$  und Harnstoff in verdünnter Lösung mit Platinmohr in Berührung bleibt. Nach acht Tagen bei  $16-18^\circ$  haben sich 2—3 cc Stickstoff entwickelt. — Binz wies nach, dass Nitrite bei Thieren (Fröschen) narkotisirende Wirkungen ausüben.<sup>1)</sup> 0,03 g  $\text{NaNO}_2$  töten einen Frosch unter Lähmungserscheinungen. Meerschweinchen sterben bei 0,05 g unter Lähmung und Kyanose, gleichviel ob das  $\text{NaNO}_2$  innerlich gegeben oder subcutan injicirt wird. (Emmerich und Tsuboi.)

Für niedere pflanzliche oder thierische Organismen sind Nitrite ziemlich schwache Gifte zu nennen. In einer 1proc. Lösung von Natriumnitrit sterben Diatomeen und Infusorien sehr rasch; doch kann uns das von letzteren nicht Wunder nehmen, da sie gegen Salzlösungen von solcher Concentration überhaupt sehr empfindlich sind. Spirogyren leiden in dieser Lösung erst nach 3—4 Tagen; die absterbenden Zellen zeigen Granulationen, was schliessen lässt, dass das Nitrit im Protoplasma dieser Zellen zu Ammoniak reducirt wird, welches noch bei 0,01 % sehr schädlich wirkt.<sup>2)</sup> — Bei einer Verdünnung von 0,1 % äussert sich eine Giftwirkung des Nitrits auf Infusorien und Diatomeen erst nach einigen Tagen, nur einzelne Arten sterben schon nach einem Tag. Einzelne Diatomeen zeigten noch Eigenbewegung nach acht Tagen. Fadenalgen (*Spirogyra*, *Zygnema*) lassen hier selbst nach acht Tagen nichts Krankhaftes erkennen. Bei 0,01 % ist nach mehreren Wochen auch kein schädlicher Effect auf Infusorien und Diatomeen wahrzunehmen.<sup>3)</sup>

Nach den neuesten Untersuchungen von Emmerich und Tsuboi beruhen im Wesentlichen die Vergiftungserscheinungen bei Cholera auf der Nitritbildung durch den Cholera bacillus, wie die Uebereinstimmung der Symptome bei Cholera und Nitritvergiftung sowohl als der spectroscopische Nachweis von Methaemoglobin im Blute bei beiden Fällen beweist. —

<sup>1)</sup> Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. 1880. S. 133.

<sup>2)</sup> Das Ammoniak darf in diesen Pflanzen nur in dem Maasse gebildet werden aus den Nitraten resp. Nitriten, als die Verwendung derselben zur Eiweissbildung erfolgen kann (siehe oben S. 100).

<sup>3)</sup> Bacterien vertragen in alkalischen Nährlösungen selbst über 0,2% sehr gut. Vergl. auch S. 62.

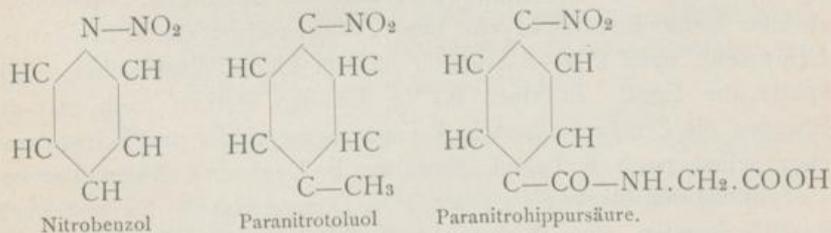
Dass Nitrate, welche für Pflanzen unschädlich sind, auch für Thiere weit weniger schädlich sind als Nitrite, ist leicht erklärlich, erst 2,5 g  $\text{NO}_3\text{K}$  pro kg Thier wirken tödlich (Mairet u. Combenale). Wahrscheinlich findet im Thierorganismus eine partielle Reduction zu Nitrit und Ammoniak statt. Ich habe gezeigt, dass Nitrate in wässriger Lösung durch Glucose bis zu Ammoniak reducirt werden können, wenn durch Platinmohr ein gewisser Bewegungszustand übertragen wird. Es ist hiezu also gar kein nascirender Wasserstoff nöthig. (Loew, Ber. d. D. Chem. Ges. 23, 675.)

#### Giftwirkung der Nitroverbindungen.

Da, wie Binz gezeigt hat, manche Nitroverbindungen wie die isomeren Salpetrigsäureester, Anlass zur Bildung von Natriumnitrit im Blute geben, so seien sie im Anschluss an dieses hier kurz erwähnt. Nach Cagnoli liefert auch das Glycerintrinitrat im Blute salpetrige Säure und wahrscheinlich darf man das auch für manche Nitrosoverbindungen annehmen. Amylnitrit, welches nach Binz lähmend auf gewisse nervöse Apparate wirkt, führt Glycosurie mit Polyurie herbei; ähnlich wirkt nach G. Hoppe-Seyler (1882) die Orthonitrophenylpropiolsäure, welche bei einem mittelgrossen Hund den Tod schon in einer Gabe herbeiführt, die ein Drittel von der beträgt, bei der sich ein Kaninchen noch wohl befindet. Etwas empfindlicher wird das Kaninchen bei Milchfütterung. Beim Hunde tritt Lähmung, Hyperämie der Leber und Anfüllung des Herzens mit Blutgerinnseln ein. — Nitromethan  $\text{CH}_3\cdot\text{NO}_2$ , Nitroaethan  $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$  und Nitrosoaethylen  $\text{CH}_3=\text{CHNO}$  bedingen in Dosen von  $\frac{1}{2}$ —1 g pro kg Thier Tod durch Athmungs lähmung (Gibbs und Reichert). Sehr giftig sind ferner Nitroso- $\beta$ -Naphtol und Orthodinitrokresol, dessen Kaliumverbindung »Antinonin« zur Vertilgung von Raupen und Pilzen (Hausschwamm) von W. v. Miller und Harz empfohlen wurde. Bei Picrinsäure (symmetrisches Trinitrophenol  $\text{OH}:\text{NO}_2:\text{NO}_2:\text{NO}_2 = 1:2:4:6$ ) ist die letale Dosis nicht bekannt. Karplus sah einen Mann nach Genuss von 5,8 g Picrinsäure wiedergenesen. Die wesentlichsten Symptome waren: Erbrechen, Schweissausbruch, leichter vorübergehender Collaps, Ikterus.

Die Nitrogruppe wird in ihrer Wirkung abgeschwächt, wenn stark negative Gruppen, wie Carboxyl- oder Sulfogruppe, im Molecül vorhanden sind, oder sich solche Gruppen beim Passiren des Thierkörpers anlagern können. So werden nach Sieber und Smirnow (Wien. Akad. Ber. 1887) die drei Nitrobenzaldehyde in Dosen von 0,1 g pro kg vom Hunde gut ertragen, während vom Dinitrokresol schon 0,05 g pro kg. tödtlich wirken (Weyl, Ber. D. Chem. Ges. 21, 512 und 2191). Aus jenen Aldehyden werden eben leicht Säuren gebildet. Bei Hunden zeigt sich hiebei, dass eine Amidogruppe aus der Nitrogruppe ebenso wenig entsteht, als Anilin sich aus Nitrobenzol im Thier bildet. (Cohn beobachtete nur beim Kaninchen eine so weit gehende Reduction beim Metanitrobenzaldehyd, der im Harne als Acetylamidobenzoessäure erschien.) — Ferner hat Weyl ein interessantes Beispiel dieser Art beobachtet: es ist nämlich das Martiusgelb oder Dinitro- $\alpha$ -Naphtol für Hunde ein starkes Gift (letal ca. 0,3 g pro kg), aber das Naphtolgelb S, eine Sulfosäure des Dinitro- $\alpha$ -Naphtols unschädlich.

Nitrobenzoensäuren sind weit weniger giftig als Nitrobenzol und der von Jaffé beobachtete grosse Unterschied in der Giftwirkung von Paranitrotoluol und Nitrobenzol beruht, wie dieser Forscher aufklärte, auf der Umwandlung des ersteren in paranitrohippursäuren Harnstoff.<sup>1)</sup> Dosen von 5 g jenes Nitrotoluols können täglich wochenlang gereicht werden, ohne dass Functionsstörungen im Bereiche des Nervensystems, wie sie das Nitrobenzol erzeugt, beobachtet wurden.



Das Verhalten von Nitroverbindungen zu Pflanzen ist noch wenig geprüft. Nach Knop sind nitrobenzoesaures und picrin-

<sup>1)</sup> Ber. D. Chem. Ges. 7, 1673. Das Orthonitrotoluol wird dagegen nach Jaffé (Z. physiol. Chem. 2, 47) in Orthonitrobenzylalkohol verwandelt, welcher mit Glycuronsäure gepaart als Harnstoffverbindung im Harne auftritt.

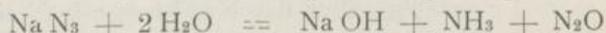
saures Kali sehr schädlich für Mais. Beide Salze sind bei 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Verdünnung aber nicht giftig für Schimmelpilze. Der Giftwirkung des Nitrobenzols wurde schon oben Cap. II gedacht.

### Giftwirkung des Azoimids.

Das erst in neuester Zeit von Curtius entdeckte Azoimid oder die Stickstoffwasserstoffsäure,  $\text{N} = \text{N}$  ist nicht nur im freien



Zustande, als Dampf eingeathmet stark giftig, sondern auch in Form neutraler Salze subcutan injicirt. Sie dürfte dadurch wirken, dass sie äusserst leicht zersetzt wird (die trockenen Salze sogar unter Explosion). Ich beobachtete, dass Platinmohr die wässrige Lösung des Natriumazoimids  $\text{Na N}_3$  unter Freiwerden von Ammoniak und Bildung eines chemisch indifferenten Gases zersetzt, welches nichts anderes sein konnte, als Stickstoffoxydul und gab folgende Gleichung:<sup>1)</sup>



Auch beobachtete ich die Entstehung von Granulationen beim langsamen Absterben von Spirogyren in verdünnten Lösungen jenes Salzes, was auf das Freiwerden von Ammoniak in den Zellen schliessen liess. Emmerich constatirte, dass schon 1 mg eine Maus in 9 Minuten unter Lähmungen und Krämpfen tötet<sup>2)</sup>. 0,03 g töteten ein Kaninchen in 1<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Stunden unter wesentlich denselben Symptomen (L. Pfeiffer und Loew).

In einer 0,5<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung jenes Salzes in Quellwasser sterben nach 30—40 Minuten: Nematoden, Planarien, Ostracoden, Copepoden, Asseln, kleine Insectenlarven, junge Wasserschnecken (Planorbis, Limnaea); nach 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—3 Stunden sterben kleine Wasserkäfer, noch später die Egel. In einer 0,1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung starben nach 20—40 Stunden die Crustaceen, nach 4 Tagen Wasserkäfer und Schnecken; aber selbst nach 6 Tagen lebten noch Egel und Insectenlarven.

Infusorien sterben in einer 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung von  $\text{N}_3\text{Na}$  erst nach 2—2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden, aber in einer 0,1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung selbst nach 12 Tagen

<sup>1)</sup> Ber. D. Chem. Ges. 24, 2953. Von meiner Beobachtung ausgehend gelang es später Herrn Wislicenus jun. aus Stickstoffoxydul und Natriumamid die Stickstoffwasserstoffsäure, resp. deren Na-Salz auch synthetisch darzustellen. Das Phenylazoimid (Triazobenzol oder Diazobenzolimid) ist ein schwächeres Gift, noch schwächer die Naphtylverbindung; vergl. S. 48.

<sup>2)</sup> Ibid. S. 2952.

nicht. Sprosspilze (*Saccharomyces cerevisiae*) sterben nach zwei Tagen in  $5\text{‰}$  Lösung jenes Salzes nicht, Schimmelpilze aber und Fäulnisbakterien können sich nicht entwickeln in Nährlösungen, welche  $0,5\text{‰}$  enthalten. Algen werden nur langsam angegriffen: in einer  $1\text{‰}$  Lösung sterben Diatomeen, Desmidiaceen und Oscillarien erst nach 4–5 Tagen, Spirogyren so langsam, dass man selbst nach 10 Tagen noch lebende Zellen beobachten kann. In mineralischen Nährlösungen, denen noch  $0,1\text{‰}$   $\text{Na}_3\text{Na}$  zugesetzt wurde, waren die Algen aber selbst nach Wochen gesund und *Vaucheria* zeigte sogar ein deutliches Wachstum.<sup>1)</sup>

Phanerogamen sind wieder empfindlicher gegen Azimid, als Kryptogamen; Lupinen- und Gerstenkeimlinge, ferner *Vallisneria*-blätter starben nach 3–4 Tagen in einer  $0,2\text{‰}$  Lösung des Natriumazimids.

#### Giftwirkung der neutralen Salze der Alkalimetalle.

Die neutralen Salze der Alkalimetalle sind für niedere pflanzliche Organismen wohl als ungiftig zu betrachten und für die niedersten thierischen Organismen auch nur bei relativ bedeutender Concentration (z. B. in 1% Lösungen) schädlich. Die Süßwasser-Infusorien sterben bald in 1–2 proc. Lösungen verschiedener neutraler Alkalisalze, sie sterben aber auch schon im destillirten Wasser frei von jeder Spur Metalloxyd.<sup>2)</sup> Es scheint, dass hier der Quellungs-zustand sensitiver Elementargebilde leicht verändert wird und dadurch schädliche Structurstörungen herbeigeführt werden. Nur allmählig steigende Concentrationen dürften sich als unschädlich erweisen und es gelang Czerny bekanntlich Süßwasseramöben so schliesslich an 4% Kochsalzlösung zu gewöhnen.

<sup>1)</sup> Wie ausserordentlich verschieden ist davon das Verhalten zu den beiden Specifica für Aldehyde (resp. Ketone): Hydroxylamin  $\text{NH}_2\text{OH}$  und Diamid  $\text{N}_2\text{H}_4$ ! Die Algen werden durch diese bei dieser Verdünnung längstens binnen 48 Stunden selbst bei völlig neutraler Lösung abgetödet.

<sup>2)</sup> Häufig enthält, wie schon erwähnt, das destillirte Wasser leise Spuren von Kupfer, Blei und Zink, von den Destillationsapparaten stammend. Solche leise Spuren Cu können bei Algen schon dem Chlorophyllkörper schaden und durch dessen Abtötung indirect auch die ganzen Zellen töten wie Versuche an Spirogyren ergaben. Nach Ringer und Buxton (*J. Th.* 15, 360) soll die Giftwirkung des destillirten Wassers auf »kräftigen endosmotischen Erscheinungen« beruhen. Demgegenüber sei erwähnt, dass die Infusorien in 1% Glucoselösung nicht absterben.

Bei niederen Pflanzen ist eine Angewöhnung an steigende Concentrationen von Kochsalz noch leichter. A. Richter fand<sup>1)</sup>, dass Diatomeen eine 7% Lösung ein Jahr, eine 10% Lösung einen Monat ertrugen, dass Chara eine 0,5% Lösung ein Jahr, eine 1% Lösung 4—5 Monate ertrug. Zygnema stellinum konnte allmähig an eine 2% Lösung angepasst werden, in einer 3% Lösung aber starb sie allmähig ab. Spirogyra zeigte nach sieben Monaten nur wenige lebende Zellen in circa 0,5% Lösung. Cosmarium dagegen vertrug eine 8% Lösung einen Monat. Ich selbst beobachtete einmal in einer 5% Lösung von Dinatriumphosphat, welche Spuren anderer Nährsalze enthielt, eine üppige Entwicklung von einzelligen Algen (Palmelleen). Mässige Mengen Chlornatrium werden von den Phanerogamen gut ertragen, doch treten bei Steigerung der Menge von Alkalimetallchloriden im Boden Aenderungen in der Qualität ein; die Cellulose wird vermehrt auf Kosten des Stärkemehls. Kaliumsalze sind bekanntlich für alle Pflanzen ebensowenig entbehrlich wie für die Thiere. Substituirt man die Kaliumsalze in Pflanzennährlösungen durch Natriumsalze so sterben die Pflanzen an Hungertod, weil das Protoplasma des Chlorophyllapparates keine organischen Nährstoffe mehr aus der Kohlensäure zu bilden vermag. Substituirt man aber die Kaliumsalze durch Lithiumsalze, so resultiren keine Hunger-, sondern geradezu Vergiftungserscheinungen bei Phanerogamen<sup>2)</sup>. Ebenso treten abnorme Verhältnisse ein, wenn man Kaliumsalze durch Rubidiumsalze substituirt und zwar ist Rubidiumnitrat noch weit schädlicher als Rubidiumchlorid, wie ich dargethan habe<sup>3)</sup>. Jenes Salz bringt bei Buchweizenpflänzchen abnorme Stärkeanschoppungen, Einrollen der Blätter und Verdickung und Torsion des Stengels hervor. Während diese Pflanzen noch vor der Blütenbildung sterben, tragen die unter dem Einfluss von Chlorrybodium stehenden Exemplare zahlreiche Blüten und zeigen jene Erscheinungen nicht. Sie sterben aber bald nach der Blütenbildung ab, nachdem die Chlorophyllkörper erkrankt sind. Bei niedern Pilzen und den einfacheren Algen wirken

<sup>1)</sup> Flora 1892, S. 54.

<sup>2)</sup> Nobbe, Die organische Leistung des Kalium in der Pflanze. S. 31.

<sup>3)</sup> Landw. Vers.-St. Bd. 21, 389. Birner und Lucanus experimentirten schon früher mit Nitraten von Rb und Cs an Haferpflanzen und constatirten, dass diese Metalle das Kalium hier nicht vertreten können.

weder Lithium- noch Rubidiumsalsze schädlich, ja bei den Pilzen können letztere sowohl als Caesiumsalsze sogar die Rolle der Kaliumsalsze mit Vortheil für das Wachsthum übernehmen.<sup>1)</sup>

Höherstehende Thiere sind gegen Chlornatrium ziemlich tolerant. Die tödtliche Dose für eine Maus ist nach Emmerich 0,06 g, das ist etwa 20 mal so viel als eine Maus normalerweise in ihrem Blute enthält und etwa 6 mal soviel als im ganzen Körper einer Maus vorhanden ist. Das Blut der Säugethiere liefert an 0,5% Asche, wovon öfters mehr als die Hälfte auf Kochsalsz kommt. 1 cc einer gesättigten Na Cl-Lösung einem Frosch injicirt, ruft Krämpfe hervor, die Thiere erholen sich aber wieder (Mallèvre). Weit schädlicher ist ein Uebermass von Kaliumsalszen; Bunge fand,<sup>2)</sup> dass 2,3 g Kali in Form des sauren Phosphats tödtlich auf ein Kaninchen wirkten. In Folge des Gehalts an Kalisalszen führen schon 10—25 g Fleischextract den Tod von Kaninchen in 1—1½ Stunde herbei.<sup>3)</sup> Ausführliche vergleichende Versuche mit den Salszen der verschiedenen Alkalimetalle hat Richet angestellt<sup>4)</sup>. Die tödtliche Minimaldose Rubidium (als Chlorid angewandt) wurde für Frösche, Fische, Schildkröten, Tauben, Kaninchen und Meerschweinchen zu 1 g pro kg Thier festgestellt. Die Giftigkeit von Kalium (als Chlorid) ist nahezu doppelt so gross, noch grösser ist die Giftigkeit des Lithiums. Die tödtlichen Dosen der drei Metalle (in Form der Chloride) verhalten sich nahezu wie 1:5:10, also annähernd wie die Atomgewichte. Richet meint, dass die Giftigkeit darauf beruhen könne, dass das in den Geweben enthaltene Chlornatrium durch jene Chloride ersetzt werde. Allerdings bleibt dann noch aufzuklären, warum dem Caesium (Cs = 132,5) mit einem höheren Atomgewicht als Rubidium (Rb = 85,2) doch wieder eine geringere Minimaldose zukommt.<sup>5)</sup>

Bei intravenöser Injection wirkt Rb 2—3 mal intensiver als bei subcutaner, denn Hunde sterben schon, wenn sie pro kg Körpergewicht 0,297—0,613 g Rb (als Chlorid) erhalten (Richet). Blake fand bei intravenöser Einspritzung die letalen Dosen pro

<sup>1)</sup> Nägeli, Sitzgsber. d. kgl. bayr. Ak. d. Wiss. 1879, S. 340.

<sup>2)</sup> Pflüg. Arch. 4, 235.

<sup>3)</sup> Bunge genoss selbst 34 g Fleischextract auf einmal, ohne nachtheilige Folgen zu verspüren.

<sup>4)</sup> C. r. Bd. 94, Bd. 101, u. Bd. 102.

<sup>5)</sup> C. r. 94, S. 1665.

kg Thier bei K 0,047 g und bei Rb 0,087 g;<sup>1)</sup> Botkin fand für Rb 0,04 g; Richet für K 0,025 g. Die tödtliche Wirkung bei intravenöser Injection beruht auf Herzlähmung, bei subcutaner auf einer allmäligen Lähmung des ganzen Nervensystems. Vor dem Tode tritt Temperaturabfall und Schwäche ein, besonders stark sind letztere Wirkungen bei Lithiumvergiftungen ausgeprägt (Richet), bei welchen die Muskeln nicht gelähmt werden. Harnack und Dietrich fanden, dass die Salze von Rb fast wie die von K auf die quergestreiften Muskeln des Frosches wirken, Cs aber zwischen Na und Rb zu stehen komme,<sup>2)</sup> so dass also die Reihe in Bezug auf die lähmende Wirkung hier wäre: Na, Cs, Rb, K. —

Nach Curci (1887) bewirken die Chloride eine Erhöhung des Blutdruckes und zwar die von K, Rb, Cs durch Erregung der Muskeln, die von Na und Mg durch Erregung der Nerven, die des Li, Ca und Sr durch Erregung beider.

Richet<sup>3)</sup> versetzte Meerwasser, in welchem sich verschiedene Fische befanden, mit steigenden Mengen Metallchloriden und fand so für die Metalle als Maximum, welches den Thieren gestattet, länger als 48 Stunden zu leben: bei Kalium 0,10 g (Ammonium 0,064), Natrium 24,17 g, Calcium 2,4 g, Strontium 2,2 g, Baryum 0,78 g, Magnesium 1,50 g pro Liter.

#### Giftwirkung der Baryumsalze.

Die auffallende Giftwirkung der Baryumsalze, hat man früher so erklärt, dass sich im Blute Baryumsulfat ausscheide, welches die Capillaren verstopfe. Cyon zeigte aber, dass die Baryumsalze nicht mechanisch durch Sulfatanhäufung schaden. Neumann<sup>4)</sup> injicirte frisch gefälltes Baryumsulfat (in Kochsalzlösung suspendirt, annähernd 0,5 g) Kaninchen in die Vena jugularis, wobei die Thiere stets am Leben blieben. Es fand sich kein Baryum im Harne vor, dagegen in Leber, Nieren, Milz und Knochenmark. Bei Einführung von

---

<sup>1)</sup> C. r. 102, 128. Nach Richet hebt selbst gesättigte Kochsalzlösung die Contractilität des Froschherzes nicht auf.

<sup>2)</sup> Arch exp. Path. 19.

<sup>3)</sup> C. r. 93, 649.

<sup>4)</sup> Pflüg. Arch. 36, 576.

Chlorbaryum aber war Baryum nicht in jenen Organen, sondern in den Knochen nachzuweisen, der grösste Theil jedoch im Harne. Neumann schliesst aus seinen Befunden, dass sich im Thierkörper kein Baryumsulfat bildet. Schon 0,3—0,8 g Chlorbaryum rufen am Menschen Kopfschmerz und Vergiftungserscheinungen hervor (Neumann). — Es stört die Functionen der Nervencentra, wirkt reizend auf die glatten Muskelfasern des Darmes, ruft bei Warmblütern Krämpfe hervor, und steigert anfangs den Blutdruck. [Chlorcalcium und Chlormagnesium bedingen nach Mickwitz erst Steigerung der Herzthätigkeit, dann Lähmung (bei Katzen und Fröschen) des Herzens und der Nervencentra.]

Linossier gab einem Kaninchen längere Zeit kleinere Mengen Baryumcarbonat (0,5—1,5 g pro Tag) und fand bei der Section in allen Organen, besonders aber in den Knochen, Baryum vor.<sup>1)</sup>

Ob wirbellose Thiere von Baryumsalzen angegriffen werden, ist meines Wissens nicht untersucht. Ich kann hier blos anführen, dass Infusorien (Vorticellen, Paramecium) in einer 0,1 % Lösung von Baryumnitrat in Quellwasser (mit Algenfäden) nach mehreren Wochen noch in lebhaften Bewegungen zu beobachten sind; auch Amöben befinden sich nach Wochen in dieser Lösung sehr wohl!

Für Pflanzen sind Baryumsalze nicht direct als giftig zu bezeichnen; sie könnten aber dann schädlich wirken, wenn sie die zur Assimilation bei der Eiweissbildung nöthigen Sulfate in unlösliches Baryumsulfat verwandeln und so die normalen Nährstoffe den Zellen entziehen. Wenn man aber den Schwefel in anderer Verbindung darbietet, schwindet auch dieser Einfluss. Ich habe längere Zeit Algen gezüchtet in Nährlösungen, welchen 0,4 % Baryumnitrat und der Schwefel in Form von formaldehydschwefligsaurem Natron, zugesetzt war. Spirogyren zeigen selbst in 1 % Lösung von Baryumnitrat nach zwei Tagen keine Schädigung. Knop fand,<sup>2)</sup> dass Maispflanzen Baryumsalze ohne Schaden aufnehmen. Auch niedere Pilze entwickeln sich in Nährlösungen, die Baryumsalze enthalten, sehr gut.

<sup>1)</sup> C. r. soc. de biol. 1887.

<sup>2)</sup> Bot. C. 22, 35.

### Giftwirkung der Magnesiumsalze.

Während die Magnesiumsalze per os bei Thieren wenig Schaden bringen, weil sie nur wenig resorbirt werden, sind sie bei intravenöser Injection ziemlich giftig; nach Reck sind 0,3—0,5 g MgSO<sub>4</sub> pro kg Hund oder Kaninchen tödtlich, wobei Schwächung der Herzaction, dann Lähmung der Respiration eintritt. Niedere Thiere sind weniger empfindlich. Ich sah Kaulquappen in 2 ‰ Lösung von Bittersalz in kalkhaltigem Quellwasser mehrere Wochen am Leben. Für Schimmel-, Spross- und Spaltpilze sind Magnesiumsalze unschädlich, aber für chlorophyllführende Pflanzen, höherstehende sowohl wie niedere (Algen), sind sie bei Ausschluss von Calciumsalzen unbedingt schädlich; sie können ihren ernährenden Effect hier nur entfalten, wenn Calciumsalze vorhanden sind. Keimlinge von *Vicia* und *Pisum* treiben in 0,5 % Lösungen von Magnesiumsulfat oder Nitrat keine neuen Nebenwurzeln mehr, und Wurzelhaube, wie Epidermiszellen sterben nach einigen Tagen ab. In einer ebenso starken Lösung von Calciumnitrat oder in einer gesättigten Gipslösung bleiben die Wurzeln am Leben und treiben Nebenwurzeln. Bei *Phaseolus*keimlingen stirbt die Wurzel nach fünf Tagen ab, wenn sie in eine Lösung von 1 ‰ Magnesiumsulfat + 1 ‰ Monokaliumphosphat gesetzt werden. Wolf beobachtete, dass die Wurzeln von Bohnenpflanzen in verdünnten Lösungen von Magnesiumsulfat bald abstarben.<sup>1)</sup> In einer 1 ‰ Lösung dieses Salzes sterben Algen (*Spirogyra*) nach 4—5 Tagen, während sie in ebenso starken Lösungen von Calcium-, Kalium- oder Natriumsulfat lange am Leben bleiben. In einer 1 proc. Lösung von Magnesiumnitrat sterben kleinere *Spirogyren* schon nach 6—12 Stunden, während ebenso starke Lösungen von Calcium-, Baryum-, Kalium- oder Natriumnitrat längere Zeit gut ertragen werden. Es zeigt sich, dass zuerst Zellkern und Chlorophyllkörper angegriffen werden. Wenn diese Organoide Calciumverbindungen des Nucleins enthalten (siehe folgenden Abschnitt), so erklärt sich die Giftwirkung der Magnesiumsalze durch Austausch von Ca gegen Mg, was eine Veränderung des Quellungszustandes und in Folge davon Structurstörung herbeiführen würde. Da die Gegenwart genügender Mengen von Calciumsalzen nicht nur die Giftwirkung der Magnesium-Salze völlig auf-

<sup>1)</sup> Wolf, Landw. Versuchs-Stat. 6, 218.

hebt, sondern auch die physiologischen Functionen derselben ermöglicht, so gewinnt jene Folgerung an Wahrscheinlichkeit.<sup>1)</sup> Auch bei Infusorien zeigt sich der auffallende Unterschied; in 0,2 % Lösung von Magnesiumsulfat sterben sie nach einer Reihe von Tagen ab, während in Lösung von 0,2 % Calciumsulfat sie nicht nur am Leben bleiben, sondern sich noch beträchtlich vermehren (besonders Vorticellen). Selbstverständlich ist hiebei für etwas Nahrung zu sorgen (Algenmasse mit Spaltpilzen).

#### Giftwirkung der oxalsauren Salze.

Obwohl die Giftwirkung der Oxalsäure und ihrer Salze seit lange bekannt ist, herrscht doch noch immer ein Dunkel über den eigentlichen Grund derselben. Durch Kobert und Küssner, welche Autoren auch einen historischen Ueberblick über alle einschlägigen Studien und Beobachtungen als Einleitung zu ihrer Mittheilung<sup>2)</sup> geben, wurde erforscht, dass Oxalsäure kein Herzgift ist, sondern in erster Linie auf das Centralnervensystem wirkt, dass oxalsaures Natron in geringen Dosen das vasomotorische Centrum in der Medulla oblongata reizt, in mittleren vorübergehend, in grösseren dauernd lähmt. Jene Forscher zeigten ferner, dass der Harn eiweisshaltig wird und eine reducirende Substanz enthält, welche aber nicht Glucose ist. Sie beobachteten Calciumoxalat in verschiedenen Formen im Harn sowohl als in den gewundenen Harncanälchen der Nieren, welche oft dicht damit angefüllt sind und die Harnsecretion erschweren.

Die Vermuthung Rabuteau's, dass sich aus der Oxalsäure Kohlenoxyd im Blute bilde und dadurch die Giftwirkung bedingt werde, konnten sie nicht bestätigen.

A. Fränkel<sup>3)</sup> schliesst aus Versuchen an Kaninchen, dass ausser der mechanischen Verstopfung noch ein zweiter Factor existiren muss, der die Harnverminderung bedingt, wahrscheinlich eine Entzündung des Nierenparenchyms.

Murset<sup>4)</sup> constatirte Nekrose des Epithels der Harncanälchen und in Fällen, wo der Tod in 3—4 Tagen erfolgte, auch Entzündung

<sup>1)</sup> Loew, Flora 1892 S. 383 u. 387.

<sup>2)</sup> Virchow's Archiv 78, 209—244.

<sup>3)</sup> Zeitschrift für klinische Medicin 2, 664—674.

<sup>4)</sup> Jahresberichte der Medicin 1885. I. 422.

der Glomeruli, bei höheren Graden auch eine »eigenthümliche vacuoläre Umwandlung des Kapseleithels, auf Durchtränkung des Protoplasmas mit schwach lichtbrechenden Massen beruhend, wodurch der Kern mechanisch (? L.) zu einem sternförmig gezackten Bilde zusammengepresst wird.«

Heymann verglich die Wirkung der Oxalsäure auf Frösche mit derjenigen ihrer nächsten Homologen, der Malonsäure, Bernsteinsäure und Brenzweinsäure,<sup>1)</sup> und fand in Uebereinstimmung mit Koch, dass 0,01 g freie Oxalsäure für einen Frosch von Mittelgrösse tödtlich ist und dass bei Malonsäure die letale Dose doppelt, bei Bernsteinsäure aber 4—5 mal so hoch ist. Aehnliches ergab sich für die Natronsalze.

Von einigem Interesse schien mir die Frage zu sein, ob lösliche oxalsaure Salze sich auch als Gifte für niedere Thiere, für grüne Pflanzen und Pilze erweisen.

In der Wirkung der Oxalate auf niedere Wasserthiere liessen sich nun grosse Unterschiede erkennen, der Tod trat bei einigen Arten (Asseln, Copepoden, Rotatorien) sehr bald, bei anderen (Wasserkäfer, Wassermilben und Nematoden) aber weit später ein, was wohl mit der verschiedenen Schnelligkeit zusammenhängen mag, mit der jene Salze zu den wichtigeren Organen vordringen können.

In 0,5 proc. Lösungen neutralen Kalium- oder Natrium-Oxalats sind Asseln, Copepoden und Rotatorien in 30—50 Minuten tot, dann folgen Egel und Planarien, hierauf Insectenlarven und Ostracoden, während nach 24 Stunden noch leben Wasserkäfer, Wassermilben<sup>2)</sup> und einzelne Nematoden. In einem Controlversuch mit neutralem weinsauren Kali lebten fast alle jene Organismen noch nach 24 Stunden, viele nach mehreren Tagen.

In einer 0,1 proc. Lösung neutralen oxalsauren Kali's starben Asseln, Copepoden und Rotatorien nach 3—4 Stunden, kleine Planarien nach drei Tagen und Ostracoden waren darin noch nach acht Tagen lebendig. Zu den resistenten Nematodenarten gehört

<sup>1)</sup> Du Bois Reymond's Archiv 1889, S. 168. Heymann schliesst aus seinen Beobachtungen, dass das steigende Moleculargewicht jener Säuren nicht allein die Abnahme der Giftigkeit bedingen könne.

<sup>2)</sup> Wassermilben starben erst nach 20 bis 22 Stunden in einer 1 proc. Lösung oxalsauren Natrons.

auch das Essigälchen (*Rhabditis aceti*), welches bekanntlich sich an 3—4proc. Essigsäure angepasst hat. Fällt man aus einem Essig, der diese Organismen in grösserer Menge enthält, zunächst den Kalk mit Oxalsäure aus und setzt dann noch 0,2proc. freie Oxalsäure zu, so sieht man nur einzelne Individuen noch nach zwei Tagen in Bewegung. Die meisten der vorhandenen Thiere sterben aber schon nach 10 bis 14 Stunden. Versetzt man denselben Essig mit 0,4proc. Weinsäure, so bleiben sämtliche Aelchen viele Tage lebend und in reger Bewegung, Oxalsäure ist also auch hier viel schädlicher als Essigsäure oder Weinsäure.

Infusorien, Flagellaten und Diatomeen findet man nach 15 Stunden in einer 0,5proc. Lösung von neutralem oxalsauren Kali oder Natron tot, dagegen in weinsaurem Kali oder Natron noch lebend. Allerdings gehen Infusorien und Diatomeen auch bald darauf in letzterer Lösung zu Grunde. Bei 0,2proc. Oxalat lebten nach 24 Stunden noch einige Vorticellen und Euglenen, und bei 0,1% schien die Giftwirkung fast verschwunden zu sein, denn Vorticellen, Paramaecien, Euglenen und Diatomeen waren nach drei Tagen noch in lebhafter Bewegung.<sup>1)</sup>

Fadenalgen, wie *Zygnema*, *Mougeotia*, *Vaucheria*, *Sphaeroplea*, *Cladophora*, *Oedogonium* sterben binnen 24 Stunden unter Verquellung der Chlorophyllkörper in einer 0,5proc. Lösung von neutralem oxalsauren Kali ab. Bei *Spirogyren* lässt sich sehr gut beobachten, dass zuerst der Zellkern angegriffen wird. Derselbe quillt in einer 0,5proc. Lösung nach einiger Zeit auf und wird öfter zu einem unregelmässigen zackigen Gebilde. Lässt man aber eine 2proc. Lösung auf diese Algen einwirken, so gewahrt man schon nach fünf Minuten, dass die Kerne sich auffallend stark contrahiren und nach zehn Minuten kein einziger Kern mehr intact geblieben ist. Das Cytoplasma ist allem Anschein nach noch völlig unverletzt, doch erholen sich die Zellen nicht wieder, wenn sie nach zehn Minuten wieder in kalkhaltiges Quellwasser zurückversetzt werden, die Zellen sind nach 24 Stunden in allen Theilen abgestorben. Der Einfluss der 2proc. Oxalatlösung

---

<sup>1)</sup> Nimmt man zu diesen Versuchen kalkhaltigen Schlamm, so ist viel Versuchslösung anzuwenden wegen allmählicher Calciumoxalatbildung, wodurch ein Fehler bedingt wird.

macht sich bei den Chlorophyllbändern der Spirogyren in ca. 20 Minuten geltend, wobei eine Veränderung der Conturen durch Verquellung sichtbar wird.<sup>1)</sup> Die Giftwirkung der Oxalate nimmt auch hier auffallend rasch mit der Verdünnung ab; in einer 0,1 proc. Lösung sterben kleinere Spirogyrenarten nach 3—5, grössere erst nach 8—10 Tagen ab. Oscillarien liessen darin drei Tage lang Bewegungen erkennen.

Freie Oxalsäure zeigt selbst bei erstaunlich grosser Verdünnung noch eine Giftwirkung auf Spirogyren, welche Algen überhaupt schon gegen jede saure Reaction sehr empfindlich sind. Es addirt sich hier der Säurecharacter zum Giftcharacter. So sind in einer Lösung von nur 0,0001 proc. freier Oxalsäure in destillirtem Wasser nach fünf Tagen die Zellkerne contrahirt bei noch normaler Beschaffenheit des Cytoplasmas. In einer Lösung der äquivalenten Menge Weinsäure waren aber selbst nach neun Tagen die meisten Zellen nicht im Geringsten geschädigt.

Lässt man eine 2 proc. Lösung von neutralem oxalsaurem Kali auf die Alge *Tolypella prolifera*, eine *Nitella*art mit lebhafter Plasmaströmung wirken, so ist nach wenigen Secunden die Bewegung sistirt, kehrt langsam wieder und hört nach einigen Minuten für immer auf!<sup>2)</sup> Offenbar ist die bald eintretende Schädigung der zahlreichen Chlorophyllkörper von Einfluss auf dieses Resultat, denn bei den Wurzelhaaren der verwandten Charaarten hört die Strömung nicht so auffallend rasch auf und in einer 0,2proc. Lösung kann man dieselbe stundenlang fortdauern sehen.

Für grüne Pflanzen constatirten bereits Schimper und Migula eine schädliche Wirkung der Oxalate, doch klärten sie diese Erscheinung in keiner Weise auf.<sup>3)</sup> Ich habe bei einem Schnitte durch die gewöhnliche Zwiebel die Wirkung einer 2 proc. Kalium-

<sup>1)</sup> Bei Controlversuchen mit ebenso starken Lösungen von schwefelsaurem oder weinsaurem Kali blieben jene Erscheinungen aus.

<sup>2)</sup> Zwar hört auch unter dem Einflusse einer zweiproc. Lösung neutralen weinsauren Kalis die Strömung bald auf, sie kehrt jedoch wieder und ist nach Stunden ebenso lebhaft wie zuvor!

<sup>3)</sup> Flora, 1889, 264. Manche Pflanzen enthalten zwar lösliches saures Kaliumoxalat; allein da dieses nur im Zellsaft enthalten ist und die Vacuole eine sehr dichte Wand besitzt, wird das Vordringen zum Kern und zu den Chlorophyllkörpern verhindert.

oxalatlösung unter starker Vergrößerung verfolgt und beobachtet, dass auch hier der Zellkern auffallend rasch angegriffen wird und nach 10—15 Minuten sich um nahe  $\frac{1}{5}$  seines Durchmessers contrahirt, wobei eine Trübung eintritt.

Blätter von *Elodea canadensis* und von *Vallisneria spiralis* hatten nach 36 Stunden in einer 1 proc. Lösung jenes Salzes den Turgor gänzlich verloren und waren todt, während in ebenso starken Lösungen von weinsaurem resp. schwefelsaurem Kali sie noch ganz unbeschädigt waren.

Für niedere Pilze sind oxalsaure Salze nicht giftig. Eine Nährlösung enthaltend je 0,5 % Asparagin und Glucose, je 0,05 % Dikaliumphosphat und Magnesiumsulfat, und noch 0,5 % neutrales Kaliumoxalat, entwickelte nach zwei Tagen bei 30° nach Infection aus faulem Fleischwasser eine dichte Bacterienvegetation, meist aus lebhaft sich bewegenden dicken Stäbchen bestehend.<sup>1)</sup> — Eine 0,5 proc. Lösung käuflichen Peptons, der noch 0,5 % neutrales Kaliumoxalat zugefügt wurde, entwickelte nach sechs Tagen eine ebenso intensive Bacterienvegetation wie eine Controllösung ohne das Oxalat; der faulige Geruch war ebenfalls in beiden Lösungen gleich intensiv.

Wird Sprosshefe 24 Stunden lang mit einer 2 proc. Lösung von neutralem Kaliumoxalat unter häufigem Aufschütteln in Contact gelassen, so bringt sie nachher, in eine 5 proc. Glucoselösung gebracht, noch eine ebenso intensive Gärung hervor, wie die Controlprobe, die in blossen Wasser verweilt hatte. Werden zu einer in lebhafter alkoholischer Gärung befindlichen Zuckerlösung 4 % oxalsaures Kali gesetzt, so wird der Vorgang anscheinend nicht im Geringsten verlangsamt. — Auch Schimmelwachsthum wird durch Oxalsäure nicht geschädigt; denn in einer 1 proc. Oxalsäurelösung, der man etwas Fleischextract zusetzt, entwickelt sich nach Infection mit *Penicillium*sporen bald eine üppige Pilzvegetation.

Freie Oxalsäure schadet Spross- und Spaltpilzen nicht mehr, wie freie Weinsäure, sie ist nicht schädlicher wie andere starke Säuren bei der gleichen Concentration. In einer 1 proc. Lösung sowohl von Oxalsäure als von Weinsäure wird z. B. nach 24 Stunden

<sup>1)</sup> Die Bacterien bedürfen zu ihren gewöhnlichen Lebensfunctionen offenbar des Kalkes nicht, wovon mich viele Versuche überzeugten.

die Gärthchtigkeit der Bierhefe vernichtet, während bei 10 facher Verdünnung jener Säuren dieselbe noch erhalten ist.

Die Oxalsäure ist also kein allgemeines Gift, indem die niederen Pilze nicht durch ihre Salze angegriffen werden. Für Chlorophyll führende Gewächse sowohl, wie für alles thierische Leben, sind lösliche oxalsaure Salze giftig, doch ist hervorzuheben, dass diese Giftwirkung bei fortschreitender Verdünnung auffallend rasch abnimmt.

Ich habe aus dem Studium der Giftwirkung der Oxalate auf Pflanzenzellen geschlossen, dass Zellkern und Chlorophyllkörper der grünen Pflanzen eine Calciumverbindung des Nucleins enthalten.<sup>1)</sup> Wird davon das Calcium als unlösliches Oxalat abgetrennt, so wird der Quellungszustand verändert, was eine Structurstörung und in Folge davon eine chemische Umlagerung der lebenden Materie bedingt. Ob dieser Schluss auch für den thierischen Zellkern berechtigt ist, muss durch weitere Studien entschieden werden. Amoeben geben hier vielleicht ein geeignetes Object ab.

---

<sup>1)</sup> Flora 1892 S. 376 und 385. Es ist sicher kein zufälliges Zusammentreffen, dass niedere Pilze weder von oxalsauren Salzen noch von Magnesiumsalzen afficirt werden, dass diese beiden Classen von Salzen aber chlorophyllhaltigen Zellen in gleicher Weise schaden.

## Anhang.

Giftwirkungen, für welche eine zuverlässige Erklärung noch nicht möglich ist.

Hierher gehören zunächst einige Säuren des Phosphors. Während Orthophosphorsäure und unterphosphorige Säure (als Natronsalze) ungiftig sind, wirken nach H. Schulz die Unterphosphorsäure, Pyro- und Metaphosphorsäure giftig, wenn als Natriumsalze Kaninchen subcutan injicirt.<sup>1)</sup> Ueber die phosphorige Säure sind die Meinungen noch getheilt, nach Neumann und nach Schulz ist sie nicht giftig,<sup>2)</sup> nach Thorpe und Tutton giftig.<sup>3)</sup>

Ich fand für Fadenalgen, Diatomeen und Infusorien neutrale Lösungen von metaphosphorsaurem Natron (1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>) ebenso unschädlich, wie unterphosphorigsaures oder phosphorigsaures Natron. Spirogyren sah ich sogar in 2% Lösungen des metaphosphorsauren Natrons nach einem Tag noch unbeschädigt. Da Metaphosphorsäure ein Bestandtheil des Zellkern-Nucleins ist (Leo Liebermann), so muss die Giftigkeit für Thiere doppelt auffallen. Pyrophosphorsaures Natron ist für Algen und Infusorien bei 1/2—1% schädlich, allein hier ist zum grossen Theil die starke alkalische Reaction jenes Salzes schuld, wie Controlversuche ergaben, bei denen mit Essigsäure die stark alkalische Reaction abgestumpft war. — Bei einer Verdünnung von 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> ist auch das unveränderte Pyrophosphat  $P_2O_7Na_4 + 10 aq$  ganz unschädlich! — Für Bacterien hat ebenfalls keines jener Salze irgend einen schädlichen Einfluss. —

Räthselhaft erscheint die Wirkung der Salze der Fettsäuren. Natronseifen der höheren Fettsäuren schädigen die Herzthätigkeit.

<sup>1)</sup> Arch. exp. Path. 18, 174. Vom Magen aus findet keine Giftwirkung statt.

<sup>2)</sup> Ibid. 23, 150.

<sup>3)</sup> Chem. News 61, 212. Nach Larmuth (Journ. of. anat. a. physiol. 11, 251) ist von den drei Vanadinsäuren, die Pyrovanadinsäure  $Vd_2O_7H_4$  die giftigste, dann folgt die Metavanadinsäure  $VdO_3H$ , zuletzt die Orthovanadinsäure  $VdO_4H_3$ .

0,11—0,14 g Oelsäure als Natronsalz bringt bei einem Kaninchen binnen 30—35 Minuten das Herz (sogar bei künstlicher Athmung) zum Stillstand. Von buttersaurem Natron schadeten selbst siebenmal grössere Dosen nicht (Munk). Die Seifen bedingen ferner, intravenös injicirt, eine Verminderung des Blutdruckes und in Folge dessen eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Hirns, und wirken wahrscheinlich desshalb auch narkotisirend (Munk). Die toxische Wirkung der Natronsalze niederer Fettsäuren wurde an Hunden, Katzen und Kaninchen von H. Mayer 1885 studirt. Das essigsäure Natron erwies sich so unschädlich, wie Kochsalz, schädlicher aber war Ameisensäure, propion-, butter- und baldriansäure. Die narkotische Wirkung (motorische und sensorielle Lähmung) steigt mit dem Kohlenstoffgehalt von der Essigsäure an. Bei Einführung von Halogen ändert sich das; während Buttersäure giftiger ist als Essigsäure, ist Trichloressigsäure umgekehrt giftiger als Trichlorbuttersäure.<sup>1)</sup> Das trichloressigsäure Natron bedingt motorische Lähmung und Schlaf bei Hunden und Katzen (H. Mayer, Bodländer), nach Hermann aber nur Lähmung (bei 2—9 g subcutan). Frösche werden erst bei 0,3 g dieses Salzes gelähmt.<sup>2)</sup> Chloroformabspaltung konnte in den Thieren nicht beobachtet werden.

Bei Pflanzen liegen noch keine Vergleiche vor. Ich kann lediglich die Nichtgiftigkeit neutralen Natriumacetats für Algen erwähnen.

Zum Schlusse sei hier noch mit wenigen Worten derjenigen stickstofffreien Spezialgifte gedacht, deren Constitution noch nicht, oder nur unvollständig erkannt ist, und über deren Giftwirkung man desshalb noch keine genügende Erklärung geben kann. Viele von diesen sind Glucoside. Es gehören hieher vor Allem: Digitalin  $C_{29}H_{46}O_{12}$ ,<sup>3)</sup> Digitoxin  $C_{21}H_{32}O_7$ , Digitonin  $C_{27}H_{46}O_{14}$ , Strophantin  $C_{31}H_{48}O_6$ , Oubain  $C_{30}H_{46}O_6$ , Helleborein  $C_{26}H_{44}O_{15}$ , Helleborin  $C_{36}H_{42}O_6$ , Saponin  $C_{19}H_{30}O_{10}$ , Smilacin  $C_{40}H_{70}O_{18}$ , Cyclamin  $C_{20}H_{34}O_{10}$ , Coriamyrthin  $C_{30}H_{36}O_{10}$ , Piscidin  $C_{29}H_{34}O_8$ ,

<sup>1)</sup> Nach Binz (Arch. exp. Path. **13**, 125) verhalten sich die Natronsalze der halogensubstituirten Fettsäuren in ihren Wirkungen ähnlich dem jodsauren und salpetrigsauren Natron.

<sup>2)</sup> Hermann, Pflüg. Arch. **35**.

<sup>3)</sup> Die Formel des Digitalins  $C_{29}H_{46}O_{12}$  wurde durch Kiliani sehr wahrscheinlich gemacht, nachdem Schmiedeberg es zuerst rein dargestellt hatte.

Anemonin  $C_{15}H_{12}O_6$ , Picrotoxin  $C_{30}H_{34}O_{13}$ , Cantharidin  $C_{10}H_{12}O_4$ , Quassiin  $C_{32}H_{42}O_{10}$ .

Von besonderem Interesse ist beim Digitalin eine Beobachtung Kiliani's, dass es nämlich bei Behandlung mit Essigsäureanhydrid ein Molecül Wasser abspaltet und dabei seine Giftigkeit verliert.<sup>1)</sup>

Auch unter den Spaltungsproducten des Digitalins mit Salzsäure: Digitalose ( $C_7H_{14}O_5$ ), Traubenzucker ( $C_6H_{12}O_6$ ) und Digitaligenin ( $C_{16}H_{22}O_2$ ) ist kein giftiger Körper. Es scheint demnach eine sehr labile Atomgruppierung vorhanden zu sein, welche leicht verändert wird. Das geht auch für Picrotoxin aus der Beobachtung hervor, dass es von verdünnter Kalilauge schon bei gewöhnlicher Temperatur völlig verändert wird.

Das Digitalinum verum bringt Herzstillstand hervor und zwar schon bei 0,5 mg beim Frosch, 2 mg bei Katzen, 4 mg bei Hunden und 15 mg bei Kaninchen (Boehm). Die Wirkung auf chlorophyllhaltige Pflanzen ist nicht untersucht; Pilze werden von verdünnten Lösungen offenbar nicht afficirt, denn Kiliani beobachtete in ca. 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösungen reichliche Schimmelbildungen, das Digitalin ist hier also ein guter Nährstoff.

Das Digitonin wirkt nach Boehm lokal Entzündung erregend, es wirkt nicht wie Digitalin. Wohl aber wirken letzterem ähnlich Oubain, Strophanthin<sup>2)</sup>, Oleandrin<sup>3)</sup> und Vernonin.<sup>4)</sup>

Sehr giftig ist das Digitoxin, von welchem schon 0,4 mg eine Katze töten (Binz); etwas weniger empfindlich sind Hund und Kaninchen, relativ weit empfindlicher aber der Mensch (Binz). Saponin, Cyclamin<sup>5)</sup> und Smilacin bedingen Reizung und Entzündung der Gewebe, sie wirken auf Nerven- und Muskelsystem.

Das Picrotoxin, durch Erregung von Nervencentren ein so starkes Gift für Wirbelthiere,<sup>6)</sup> scheint ungiftig für niedere Orga-

<sup>1)</sup> Arch. Pharm. 1892. Die ebenso mühsamen als ausführlichen Untersuchungen Kiliani's haben eine neue Zuckerart, eine Dimethylpentose, die Digitalose, als Spaltungsproduct des Digitalins ergeben.

<sup>2)</sup> Gley, Ch. C. 1888 S. 1281.

<sup>3)</sup> Die Raupen von Sphinx Nerei, die von Oleanderblättern leben, sind offenbar unempfindlich gegen Oleandrin.

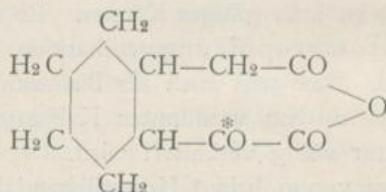
<sup>4)</sup> Heckel und Schlagdenhaufen, Ch. C. 1888. S. 1182.

<sup>5)</sup> Hilger und Mutschler, Ann. Chem. Pharm. 185, 214.

<sup>6)</sup> Nach Köppen (Ch. C. 1892) wirkt Coriamyrthin dem Picrotoxin ähnlich, aber schwächer.

nismen zu sein. Nach Chirone und Testa sind manche wirbellose Thiere unempfindlich dafür. Ich sah in einer 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung in Quellwasser nach 24 Stunden noch Infusorien (Vorticellen, Paramecium) und Diatomeen in lebhaftester Bewegung, sowie Fadenalgen nicht im Mindesten beschädigt.

Was das von Homolka studirte Cantharidin betrifft, so kommt ihm nach Spiegel (1892) wahrscheinlich die Constitutionsformel zu:



Es käme also ein hydrirter Benzolkern und eine labile Ketongruppe\* in Betracht. Es ist ein intensives Gift für Warmblüter, nur der Igel soll grössere Mengen ertragen. Es greift die Verdauungsorgane sehr stark an, wirkt auf Schleimhäute und Harnwerkzeuge, bei grösseren Gaben auch auf das Nervensystem, und wirkt athmungslähmend. Auch kantharidinsäure Salze sind noch stark giftig, indem 0,001—0,005 g von kantharidinsäurem Natron subcutan injicirt beim Menschen Albuminurie erzeugen (Grüttner).

Versuche mit Pflanzen sind nicht angestellt worden.

Höchst merkwürdig und der weiteren chemischen Untersuchung werth ist auch das Gift, welches in den Ovarien einiger japanischer Fischarten (Tetrodon; jap. Fugu) zur Laichzeit vorkommt und öfters Vergiftungen in Japan hervorruft, wo diese Fische genossen werden. Die Wirkungen äussern sich bei Kaninchen, Katzen und Hunden auf Respiration, Herz, Blutdruck und Nerven, wie die japanischen Forscher Takahashi, Tahara, Miura, Takesaki und Inoko mittheilten.<sup>1)</sup> Diese Forscher haben ferner festgestellt, dass das Gift weder zu den toxischen Proteinstoffen, noch zu den Alkaloiden gehören kann, dass es leicht diosmirt, in Wasser leicht, in absolutem Alkohol schwer, in Aether nicht löslich ist und selbst bei stundenlangem Kochen nicht verändert wird.

<sup>1)</sup> Arch. exp. Path. 26, 401; Virch. Arch. 122, 92 u. a. O.