

Untersuchungen

über

P T O M A I N E

von

Professor Dr. L. Brieger,

Assistent der ersten medicin. Universitätsklinik in Berlin.

Dritter Theil.

Berlin 1886.

Verlag von August Hirschwald

NW. Unter den Linden 68.

Herrn Dr. Ernst Leyden

Geheimen Medicinalrath und Professor

hochachtungsvoll

gewidmet

vom Verfasser.

A. Einleitung.¹⁾

Das wechselnde Bild der Infectionskrankheiten weist darauf hin, dass dieser Krankheitsgruppe, welche bekanntlich die überwiegende Mehrzahl aller Erkrankungen umfasst, ganz differente Ursachen zu Grunde liegen. Bereits kennt man auch eine Anzahl verschiedenartiger pathogener Bakterien, deren ursächlicher Zusammenhang mit einer Reihe von Krankheiten ausser allem Zweifel steht. In welcher Weise aber diese kleinsten parasitären Wesen ihr Zerstörungswerk am menschlichen und thierischen Organismus vollziehen, harrt noch der Erkenntniss. Wirkten alle diese deletären Eindringlinge in uniformer Weise, dadurch dass sie bei ihrer Propagation die von ihnen besetzten Gewebstheile in Folge Absperrung der Ernährung derselben rein mechanisch abtödten, so müssten die durch sie vermittelten Krankheiten in einheitlicher Symptomengruppe uns entgegentreten. Dieser beliebten Anschauung widerspricht jedoch die Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungen. In Folge dessen wurden die biologischen Verhältnisse herangezogen zur Erklärung der Krankheitssymptome, welche nach der Invasion jener verderblichen Organismen zu Tage treten. Und zwar glaubte man, dass in der Entziehung von Sauerstoff durch

1) Die hier eingehender erörterten Gesichtspunkte habe ich theilweise bereits in einem Vortrage, gehalten auf dem Congress für innere Medicin den 14. April 1886, kurz angedeutet.

die Bakterien das Hauptmoment ihrer Schädlichkeit beruhe. Mag auch diese Annahme für manche Krankheiten zutreffen, so fehlen zur Zeit doch noch völlig überzeugende Versuche über die Sauerstoffzehrung im durchseuchten Organismus, die wohl hauptsächlich in der von Ehrlich inauguirten Richtung sich werden bewegen müssen. Ohne Zweifel sind aber viele dieser kleinsten Lebewesen, wie die Experimente von Pasteur, Nencki u. A. beweisen, Anärobien. Hier kommt also jener Factor gar nicht in Frage. Es bleibt uns daher nur übrig, die nach dem Eindringen von Bakterien beobachteten Erscheinungen als den Ausdruck chemischer Umsetzungen, angeregt durch jene Parasiten, zu betrachten. Die Bakterien sind lebende Wesen, und jedes lebendige Geschöpf bedarf zu seinem Unterhalt bestimmter Nährstoffe. Mit der Aufnahme von Nahrungsteilen fallen dieselben sofort chemischen Prozessen anheim, sei es dass die eingeführten Substanzen sich zu complexer zusammengesetzten Körpern aufbauen, sei es dass sie einen allmälichen Abbau erleiden, wobei schliesslich ihre Elemente zu den denkbar einfachsten Verbindungen zusammen treten können.

Welche hervorragende Rolle dem Chemismus in dem Leben der Bakterien zufällt, zeigen jene Vorgänge in dem Naturhaushalt, die uns zuerst Pasteur und später Schützenberger klargelegt haben. Die Alkoholgärung, die schleimige Gärung, die Milch- und Buttersäuregärung, die Ammoniakgärung, Prozesse, welche vielfach erst das Dasein höher organisirter Geschöpfe ermöglichen, werden von specifischen kleinsten Organismen vermittelt. Und mehr und mehr häufen sich die Thatsachen, welche die Wichtigkeit jener Lebewesen in ökonomischer Beziehung darthun.

Die Aufschliessung der Ackerkrume, die Ueberführung unlöslicher und nicht assimilirbarer Substanzen in ihre löslichen und für die Pflanzen aufnahmefähigen Modificationen dürfte wohl zum grössten Theil das Werk von Bakterien oder ihnen nahestehender Pilze sein. So ist die Umwandlung des Ammoniak in Salpetersäure, in welcher Form einzig die Pflanzen den für ihr Gedeihen unumgänglich nothwendigen Stickstoff aus dem Boden zu absorbiren vermögen, wie Schlösing und Müntz lehrten, ausschliesslich das Werk von specifischen Bakterien. Auch die Ernährung mancher Bäume, insbesondere die unserer einheimischen Cupuliferen, ist nach B. Frank an die Symbiose eines Pilzes gebunden. Aus der von diesem Botaniker zuerst beobachteten Thatsache der stetigen engsten Umstrickung der Wurzeln dieser Bäume durch das Mycel eines Pilzes, eine Erscheinung, die als Mycorrhiza bezeichnet wird, lässt sich nur folgern, „dass hier ein dem Baume fremdes Wesen, nämlich der Pilz, als der alleinige Zuführer alles für den Baum erforderlichen Wassers und Nahrungsmaterials aus dem Boden erscheint“. Boussingault's Keimversuche in destillirtem Wasser, sowie die nach Nencki allerdings nicht ganz einwandsfreien Keimungsexperimente Duclaux's in Humuserde, welche reichlich mit organischem Material beladen war, der aber alle Bakterien entzogen worden, offenbaren in eclatanter Weise die Bedeutung der Bakterien bei der Erzeugung unserer Nährstoffe.

Es ist also zunächst die chemische Kraft der Bakterien, welche die Action derselben kennzeichnet. Demgemäß kann das klinische Verständniss von der Natur der Krankheiten sich nicht blos mit der Entdeckung der Krankheitsträger begnügen, sondern wird insbesondere den Che-

mismus derselben ergründen müssen. Vielleicht dürfen wir dann auch hoffen, über klinische Vorgänge, die unserem Gegenstande scheinbar ferner liegen, Aufklärung zu finden, so z. B. über den klinisch ungemein wichtigen, trotz aller literarischer Fehden seinem Wesen nach noch vollkommen unbekannten Fieberprocess, der gerade bei den infectiösen Krankheiten drohend in den Vordergrund tritt. Lässt sich nachweisen, dass bei derartigen Erkrankungen chemische Spaltungen angeregt werden, so müssen dieselben nach thermochemischen Gesetzen sich regeln. Und hier ist dann der Ausgangspunkt gegeben für ein Verständniss der Fieberbewegungen, selbstverständlich aber nur in so weit, als denselben chemische Umsetzungen zu Grunde liegen.

Vorläufig wissen wir allerdings nur sehr wenig von der chemischen Energie pathogener Mikroorganismen. Wie ich bereits früher erwähnte, hat man bisher nur ganz auffällige Acte chemischer Thätigkeit dieser kleinsten Krankheitsträger verzeichnet, so die Fähigkeit derselben, event. Koch'sche Nährgelatine zu zerlegen etc.¹⁾ Nur den Angriff der Krankheitsträger auf so leicht zersetzbare Substanzen, wie es die Kohlehydrate sind, verfolgte man etwas eingehender. Will man aber volle Einsicht in die chemische Wirksamkeit einer specifischen Bakterie gewinnen, so muss der Einfluss derselben auf verschiedene Medien geprüft werden. Die wenigen Versuche, welche nach dieser Richtung hin grösstentheils mit nichtpathogenen Bakterien unternommen worden sind, deuten darauf hin, dass die Umsetzungskraft der Bakterien sich in ganz verschiedener Weise bethätigen kann. So konnte Fitz durch den Butter-

1) l. c. p. 65.

säurebacillus, welcher die Kohlehydrate in Buttersäure zerlegt, aus Glycerin vorzugsweise Propylalkohol erhalten, während Müntz die Betheiligung dieses Organismus an der Nitrification im Boden constatirte. Auch meine und Hüppe's Untersuchungen sprechen zu Gunsten jener Annahme. Neuerdings hat Adrian J. Brown für den Essigsäurepilz auf ein ähnliches Verhalten aufmerksam gemacht. Während dieser Pilz Aethylalkohol zu Essigsäure oxydirt, verwandelt er Propylalkohol zu Propionsäure, hingegen Methylalkohol, primärer Isobutylalkohol und Amylalkohol werden durch ihn gar nicht zerlegt. Dextrose wird durch den Essigsäurepilz einzig in Gluconsäure, Mannitol aber in Lävulose übergeführt. Auf Rohrzucker, Milchzucker und Stärke wirkt der Essigsäurepilz nicht ein. Brown's Untersuchungen ergeben weiterhin eine Bestätigung des Satzes, dass wir in den Bakterien zum Theil die feinsten Reagentien zum Studium der Constitution complexer Substanzen besitzen, und dass bisweilen mit ihrer Hülfe sich ebenso distinct operiren lässt, wie mit den schärfsten chemischen Reagentien. So wird die durch das Bacterium aceti aus Mannitol erzeugte Lävulose nicht weiter verändert, auch die aus Inulin dargestellte Lävulose wird durch dieses Ferment nicht weiter oxydirt. Es müssen also in der Constitution der Dextrose, welche aus Mannitol durch Einwirkung von Natriumamalgam entsteht, und in der der Lävulose erhebliche Differenzen obwalten. Noch schlagender illustriren die hochinteressanten Versuche von Lewkowitsch die reactive Schärfe der Pilze. Durch das Wachsthum von Penicillium glaucum wird die in einer geeigneten Nährlösung enthaltene inactive Mandelsäure in der Weise gespalten, dass der linksdrehende Theil zum Aufbau der Zellen verwendet wird,

während der rechtsdrehende übrig bleibt. Umgekehrt wird aus Reinculturen eines nicht näher charakterisirten Schizomyceten, denen inactive Mandelsäure hinzugesetzt sind, nur Linksmandelsäure gewonnen, der rechtsdrehende Anteil hingegen von dem Spaltpilz verbraucht. Durch diese Versuche war somit von Lewkowitsch die bis dahin unbekannte Thatsache von der Zusammensetzung der inactiven Mandelsäure oder, wie Lewkowitsch sie nennt, der Paramandelsäure aus zwei activen Säuren ermittelt worden. Eine gleiche Zerlegung der inactiven Mandelsäure in ihre Componenten gelang weiterhin dem gleichen Forscher nur durch Kochen derselben mit Cinchonin. Auch die Glycerinsäure und die Aethylidenmilchsäure werden durch *Penicillium glaucum* optisch activ, die erste Säure wird linksdrehend, die andere jedoch rechtsdrehend.

Hinsichtlich der chemischen Energie pathogener Bakterien habe ich in meiner zweiten Abhandlung über Pto-maine besonders die Fähigkeit derselben, basische Producte zu bilden, geprüft, da das Studium der Fäulnissprocesse ergab, dass gerade aus dieser Reihe am meisten schädliche Substanzen hervorgehen. Hand in Hand mit der Erforschung des Chemismus der pathogenen Bakterien muss aber auch die Klarlegung der durch den Fäulnissprocess geschaffenen basischen Producte gehen.

Das Hauptstück des Verdauungsschlauches der höher organisirten lebenden Wesen, das den grössten Theil des Binnenraumes des Menschen einnimmt, stellt nichts Anderes dar als einen grossen Fäulnisheerd, in dem unaufhörlich schädliche Substanzen erzeugt werden. Zur Zerstörung derselben stehen nun dem gesunden Organismus eine grosse Anzahl Hülfsmittel zur Verfügung. Thatsächlich nachge-

wiesen ist die Paarung des im Darm entstehenden Phenol, Kresol, Indol, Skatol mit Schwefelsäure — die Aetherschwefelsäuren Baumann's — in Folge dessen nehmen jene normaler Weise allerdings nur in geringer Menge gebildeten Gifte eine für den Organismus unschädliche Form an. Haben diese Processe bei gesunden Geschöpfen somit schon eine gewisse Bedeutung, so ist dies in erhöhtem Maasse bei kranken Individuen der Fall, wenn die normalen Functionen mehr oder weniger darniederliegen und die Schutzmittel, welche dem körperlichen Mechanismus zur Verfügung stehen, nicht mehr gehörig ihres Amtes walten. Allerdings wissen wir über alle diese Vorgänge noch herzlich wenig. Demgemäß durfte das Studium der Fäulnissprocesse, wie es von Nencki inauguriert wurde, nicht ausser Acht gelassen werden, zumal bezüglich der Charakterisirung der basischen Fäulnissproducte noch recht erhebliche Lücken auszufüllen sind.

Die Nomenelatur jener basischen Producte, welche wir in thierischen Geweben finden, bedarf vorerst aber noch einer Besprechung, da hierin Verwirrung einzureissen droht. Wenn auch selbstverständlich die chemische Terminologie massgebend sein sollte, so verlangt doch der medicinische Brauch für dieses eigenartige Gebiet eine besondere Bezeichnung. Hielten wir an dem Ausdrucke Ptomaine als Name für die basischen Producte der Fäulniss fest, so wäre es nöthig, für die Basen, welche der Action pathogener Bakterien ihren Ursprung verdanken, eine andere Benennung in die Medicin einzuführen. Meiner Ansicht nach wäre dies gerechtfertigt, wenn wir beweisen könnten, dass der Chemismus aller sogenannten Fäulnissbakterien nach einer ganz anderen Richtung hin sich erstreckt als

die pathogenen Bakterien bekunden. Da dies aber nicht der Fall ist, so erlaube ich mir vorzuschlagen, den Ausdruck Ptomaine, in Erweiterung des von Selmi eingeführten Begriffes, für alle durch die Kraft der Bakterien entstandenen basischen Producte festhalten zu wollen. Zur näheren Charakterisirung der giftigen Ptomaine gestatte ich mir die Bezeichnung Toxine zu gebrauchen.

Im Gegensatz hierzu ist der von Armand Gautier aufgestellte Name Leucomaine (*λευκόμαια* Eiereiweiss) zu bringen, insofern darunter alle jene Basen zu begreifen sind, welche während des Lebens in den thierischen Substraten präformirt sich vorfinden und als Producte des normalen Stoffwechsels anzusehen sind. Ehe ich auf meine eigenen neueren Untersuchungen eingehe, muss ich dieser von Gautier isolirten Körper hier gedenken, da möglicher Weise zwischen diesen Substanzen und den Ptomainen Beziehungen bestehen, vielleicht in der Weise, dass in ihnen ein Theil der Muttersubstanzen der Ptomaine zu suchen ist, vorausgesetzt, dass diese Leucomaine, wie Ed. Schär bei der Besprechung der Gautier'schen Arbeit in No. 32 der Chemiker-Zeitung (1886) mit Recht einwendet, nicht selbst Fäulnissbasen sind, welche vom Darmtractus aus in den Blutstrom aufgesogen und von diesem aus wieder in den Secreten ausgeschieden oder da und dort in den Geweben deponirt werden können.

Gautier verarbeitete frisches Rindfleisch und Liebigsches Fleischextract in der Weise, dass er diese Substanzen mit Wasser und wenig Oxalsäure extrahirte, die Extracte im Vacuum bei 50° C. eindampfte, alsdann mit absolutem Alkohol erschöpfte und mit Aether fällte. Dieser syrupöse Niederschlag krystallisirt theilweise beim Stehen, man fügt

alsdann etwas absoluten Aether hinzu, und nach einigen Tagen trennt man die Krystalle von dem Syrup und wäscht denselben mit 99gradigem Alkohol aus. Diese Krystalle (A) werden nunmehr mit 95gradigem Alkohol ausgezogen, der Alkohol wird theilweise verdampft, und beim Erkalten erhält man citronenfarbige Krystalle (B), aus deren Laugen sich neue Krystalle (C) ausscheiden. Die Krystalle (A), mit Wasser ausgekocht, lassen nur eine geringe Portion gelbweisser Krystalle (D) zurück, während man aus den Mutterlaugen schliesslich noch weitere Krystalle von orangegelber Farbe (E) erhält. Einzig also mit Aether, Alkohol und Wasser erzielt Gautier, seiner Angabe nach, eine scharfe Trennung seiner Substanzen. Folgende Basen beschreibt nun Gautier:

1. Xanthokreatinin, $C_5H_{10}N_4O$ (Portion B), krystallisiert in schwefelgelben Blättchen vom Aussehen der Cholestearin- tafeln; es schmeckt etwas bitter, ist, gleichwie sein Chlorhydrat und Chlorplatinat, leicht löslich in Wasser und kann aus heissem 99gradigem Alkohol umkrystallisiert werden. In vieler Hinsicht gleicht es dem Kreatinin, daher sein Name. Bei der Oxydation mit frisch gefälltem Quecksilberoxyd entstehen daraus lange weisse Nadeln, die bei $174^{\circ}C$. schmelzen und dem Coffein ähneln. Das Xanthokreatinin ist giftig und bewirkt bei Thieren Niedergeschlagenheit, Somnolenz, hochgradige Müdigkeit, Defäcation und wiederholtes Erbrechen.

2. Crusokreatinin, $C_5H_8N_4O$ (Portion E), von gelber Farbe, daher der Name. Sein Chlorhydrat und Chlorplatinat krystallisieren in leicht löslichen Nadeln, sein Chloraurat in schwer löslichen Körnern; beim Erhitzen wird das Golddoppelsalz reducirt. Auch diese Base theilt mit dem

welche nur in entwickelungsfähigen Zellen angetroffen werden. Kreatinin die Eigenschaften der gleichen Krystallform, der alkalischen Reaction, und der Fähigkeit, in concentrirter Lösung mit Chlorzink sich zu paaren. Es unterscheidet sich von dem Kreatinin durch den Atomcomplex CNH.

3. Amphikreatinin, $C_9H_{19}N_{17}O_4$ (Portion D), eine schwache Base, ähnelt dem Kreatin und ist möglicher Weise eine Verbindung desselben mit einer Base, die sich durch den Mehrgehalt der Elemente des Cyanwasserstoffes, CNH, von Kreatin unterscheidet.

4. Pseudoxanthin, $C_4H_5N_5O$, aus den alkoholischen Mutterlaugen der vorher geschilderten Körper nach Verjagen des Alkohols durch Kupferacetat ausgefällt, gleicht dem Xanthin bezüglich seiner physiologischen und chemischen Eigenschaften und unterscheidet sich von diesem Körper nur in der Zusammensetzung durch ein Minus von C und O.

5. Die Base $C_{11}H_{24}N_{10}O_5$, aus den Mutterlaugen des Xanthokreatinin, und

6. Die Base $C_{12}H_{25}N_{11}O_5$, aus den Laugen des Cruso-kreatinin gewonnen.

Bemerkenswerth sind die Beziehungen dieser Körper zum Kreatin und Kreatinin und die Rolle, welche der Eintritt und Austritt des Atomcomplexes CNH bei der Bildung aller dieser Substanzen spielt. Selbstverständlich werden diese Körper noch genauer studirt werden müssen, zumal die Angaben über die erfolgreiche Trennung derselben doch gar zu dürftig sind. Die Anhäufung dieser Basen im Organismus — im Urin, Speichel, Blut, ja selbst in den drüsigen Absonderungen des Seidenwurmes konnte Gautier deren Anwesenheit constatiren — beeinflusst nach diesem Autor das Centralnervensystem ungünstig, obwohl ausser der apho-

ristischen Bemerkung über die Wirkung des Xanthokreatinin auch nicht das Mindeste über die Giftwirkung der anderen Basen mitgetheilt wird. So sollen die nervösen Zufälle bei Anämie und Chlorose dadurch entstehen, dass die Eliminirung der obigen oder ähnlicher Substanzen durch den Urin, der nach Gautier unablässig jene Gifte herauschwemmt, verhindert ist und dadurch dass die Oxydation dieser Körper, welche normaler Weise fort und fort im Organismus vor sich gehen soll, bei diesen Krankheiten zerstört wird. Dass dem lebenden Gewebe enorme Oxydations- und Reductionskraft innewohnt, wissen wir allerdings durch Ehrlich's u. A. Untersuchungen, dass aber Gautier's Substanzen durch diese Processe ihrer supponirten schädlichen Eigenschaft beraubt werden, dürfte wohl erst noch bewiesen werden müssen. Auch der weiteren Behauptung Gautier's, dass neben den alkaloidartigen Substanzen noch andere stickstoffhaltige, nicht krystallisirbare Körper, denen ganz furchtbar giftige Eigenschaften zugesprochen werden, im menschlichen Körper sich bilden, wird nach Darstellung und Recognoscirung derselben als reine chemische Individuen gewiss Niemand widersprechen.

Den Gautier'schen Körpern reihen sich noch an das von Kossel entdeckte Adenin, $C_5H_5N_5$, und die von G. Salomon aus menschlichem Urin dargestellten Xanthinderivate, das Dimethylxanthin, $C_7H_8N_4O_2$ (Paraxanthin von seinem Entdecker genannt), ein Isomeres des Theobromin, und das Heteroxanthin, $C_6H_6N_4O_2$, welches wahrscheinlich Methylxanthin ist.

Diese Körper sind besonders deshalb interessant, weil sie höchstwahrscheinlich durch Zersetzung der Nucleine,

den, entstehen. In welcher Weise diese sowie die übrigen der Xanthingruppe angehörigen Glieder, welche, soweit ich sie prüfen konnte, nur in unverhältnissmässig grossen Gaben giftig sind — nach Filehne bedarf es vom Xanthin bei Fröschen subcutaner Dosen von 10 bis 30 mgr, um den Tod unter den Erscheinungen der Rückenmarkslähmung und der Muskelstarre hervorzurufen — durch den Angriff von Bakterien zerlegt werden, ist noch wenig bekannt. Durch den Fäulnissprocess werden sie jedenfalls zerstört. So hat A. Baginsky in frischen Pancreasdrüsen erhebliche Mengen von Xanthin, Guanin und Hypoxanthin gefunden, während in gesauertem Pancreas nur noch geringe Quantitäten davon nachzuweisen waren. Am meisten widersteht das Hypoxanthin der Fäulniss. Nach meinen Erfahrungen verschwinden die Xanthinkörper bei langdauernder Fäulniss überhaupt vollständig. Indessen lassen gewisse specifische Bakterien, so der Typhusbacillus (Eberth-Koch), der Staphylococcus pyogenes aureus (Rosenbach), der Streptococcus pyogenes (Rosenbach) und ein von mir aus menschlichen Exrementen gezüchteter, besonders für Meerschweinchen stets pathogener Bacillus, die Angehörigen der Xanthingruppe, selbst nach vierwöchentlicher Einwirkung, intact.

Unsere Kenntniss der Ptomaine ist in der allerletzten Zeit nur wenig gefördert worden. Vaughan konnte aus giftigem Käse, nach dessen Genuss ca. 300 Personen erkrankten, durch Extraction mit Aether aus alkalischer Lösung geringe Mengen von nadelförmigen Krystallen gewinnen, welche, auf die Zunge von Menschen gebracht, eine scharfe, brennende Empfindung hervorriefen, worauf sich dann Trockenheit im Halse, das Gefühl von Zusammengeschnürtsein und Ubelkeit einstellte; daneben wurden auch

noch diarrhoische Ausleerungen beobachtet. Nach Vaughan wird dieser Körper, welchen er Tyrotoxicon nennt, nicht durch die Fällungsmittel der Alkaloide gefällt und giebt mit Ferricyankalium und Eisenchlorid Berlinerblau, reducirt auch Jodsäure.

Der unvollkommenen Methode, mittelst deren Vaughan operirte, — Extraction des alkalisch gemachten Wasser- auszuges des giftigen Käses durch Aether, — ist es wohl zuzuschreiben, wenn die Ausbeute an dem giftigen Princip recht unbedeutend war. Aus 16 Kilo von einem Käse erhielt Vaughan einmal 0,5 Grm., ein anderes Mal 0,1 Grm. Tyrotoxicon. Uebrigens glaubt Vaughan selbst nicht, sämmtliches Gift aus dem Käse extrahirt zu haben.

Es liegen noch verschiedene Angaben vor, denen zu- folge bei der Cholera (Koch, Nicati und Rietsch), bei dem Milzbrand (Hoffa, cf. dagegen Nencki) und beim Tetanus traumaticus (Rosenbach, Flügge) Ptomaine, und zwar Toxine sich bilden, doch ist bisher keins derselben als chemisches Individuum dargestellt worden.

Meine Arbeiten über diesen Gegenstand konnte ich erst nach Ueberwindung von allerlei äusseren Schwierigkeiten wieder aufnehmen, doch war ich ausser Stande, die Versuche in dem Umfange zur Ausführung zu bringen, wie es im Interesse der Sache vielleicht wünschenswerth gewesen wäre.

B. Methodik.

In meinen früheren Abhandlungen habe ich der Methodik eine etwas eingehendere Besprechung gewidmet, weil von der rationellen Handhabung derselben der Erfolg

abhängig ist. Selbstverständlich muss in erster Linie die Bildung von Kunstprodueten verhütet werden. Auf einige derartige Fehler habe ich bereits aufmerksam gemacht und will deshalb nicht mehr darauf zurückkommen. Nur einen Vorwurf, der indirect an meine Adresse gerichtet wurde, glaube ich nicht übergehen zu dürfen, obwohl ich denselben bereits in der Zeitschrift für klinische Medicin widerlegt habe. Man hegte die Ansicht, dass schon beim Eindampfen der Cholinsalze sich Neurin bildet und dass demgemäß die Entstehung jener Gruppe von Ptomainen, welche muskarinartig wirken, mit Misstrauen zu betrachten ist. Ich hebe dem gegenüber nur hervor, dass ich gerade als zweckmässigste Darstellungsmethode des Cholins Kochen der lecithinhaltigen Organe mit concentrirter Salzsäure empfohlen habe. Trotzdem habe ich das Punctum saliens jener abfälligen Kritik noch einmal geprüft und reproducire hier wiederum meine Versuche, welche die gänzliche Wirkungslosigkeit der Salzsäure gegenüber dem hier nur in Frage kommenden Chlorhydrat und Chlorplatinat des Cholins darlegen. Allerdings bemerke ich im Voraus, dass das, was von jener Seite als Neurin (Vinyliumbase) bezeichnet wird, gar nicht damit übereinstimmt. Da man gegenwärtig immer noch Verwechslungen zwischen dem Cholin (Oxäthyliumbase) und dem Neurin (Vinyliumbase) begegnet, so mögen die von mir bereits früher angegebenen Unterscheidungsmerkmale hier wiederholt werden.

Die Platindoppelverbindung des Cholin krystallisiert gewöhnlich in Form über einander geschobener Tafeln, bisweilen auch in Gestalt von flachen Prismen, während das Doppelsalz des Neurin, wie ich bereits früher erwähnte, in Oktaedern krystallisiert, wodurch beide auf den ersten

Blick unterschieden werden können. Auch ist das Neurinplatinat in Wasser bedeutend schwerer löslich als das leicht lösliche Platindoppelsalz des Cholin. Herr Dr. C. A. Tenne, Custos am hiesigen mineralogischen Institut, hat die Güte gehabt, das Platindoppelsalz des Neurin krystallographisch genauer zu bestimmen. Die untersuchten Krystalle entstammen synthetisch dargestelltem Neurin und gaben bei der Analyse 33,68 pCt. Pt, die Theorie verlangt 33,97 pCt. Pt. Ich gebe in Folgendem die von Herrn Dr. Tenne ermittelten Daten wieder:

„Die Krystälchen des Neurinplatinates gehören dem regulären System an und sind sämmtlich durch die Flächen des Oktaeders $O, (III)$ begrenzt. Die vorgenommenen Winkelmessungen schwanken in ziemlich weiten Schranken um den durch die Theorie geforderten Winkel von $108^{\circ} 28,2'$, welcher Umstand seinen Grund in zu schneller Krystallisation und daherführender Unebenheit der Flächen, sowie in Wachsthumsscheinungen — eingesunkene Flächen mit vorragenden, dieselben rings umwallenden Kanten — hat. Zwillinge sind nicht beobachtet.

Die optische Untersuchung gab ein den Anforderungen des regulären Systems entsprechendes Resultat, indem kleine Krystälchen zwischen gekreuzten Nicols im durchfallenden Licht völlig dunkel bleiben.“

Das zu nachfolgenden Versuchen verwendete Cholin wurde aus menschlichem Gehirn nach dem oben skizzirten Verfahren dargestellt, und früher schon einmal vollständig durchanalysirt. Das aus der salzauren Verbindung dargestellte Cholinplatinat krystallisierte in leichtlöslichen, orangerothen, flachen Prismen, welche 31,85 pCt. Pt. enthielten. Die Theorie verlangt 31,87 pCt. Pt. Dieses Platindoppelsalz

wurde mit 15 proc. Salzsäure 6 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, alsdann zur Verjagung der Salzsäure eingedampft und dreimal umkristallisiert. Es zeigte sich nicht im mindesten verändert und kristallisierte in denselben leichtlöslichen orangerothen Prismen. Die Platinbestimmung ergab 31,74 pCt.

Dieses Platinat wurde nun 8 Stunden lang mit 30 proc. Salzsäure auf dem Wasserbade erhitzt, alsdann eingedampft und dreimal umkristallisiert. Auch diesmal erhielt ich das Platinat unverändert wieder, denn eine Analyse liess wiederum 31,74 pCt. finden. Schliesslich wurde diese Platinverbindung 6 Stunden lang mit einem grossen Ueberschuss von rauchender Salzsäure auf dem kochenden Wasserbade erhitzt, hernach wurde eingedampft, die letzten Reste von Salzsäure wurden in vacuo über Natronstückchen entfernt und dann dreimal umkristallisiert. Die Analyse ergab 31,84 pCt. Pt. Während dieser Operation wurde keine Spur von harzigen Producten wahrgenommen, das Platinat blieb vollkommen intact.

Dieses Platinsalz wurde nun mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das Filtrat zum dicken Syrup mit Salzsäure eingedampft. Ueber Schwefelsäure kristallisierten Nadeln aus, die an der Luft bald wieder zerflossen.

0,05 Grm. dieser Nadeln einem Kaninchen von 1250 Grm. Körpergewicht subcutan injiziert, bewirkten nur eine kurz dauernde Vermehrung der Speichelabsonderung, die sich ausser durch öfter wiederholte Schluck- und Leckbewegungen noch dadurch kundgab, dass zwischen Unterlippe und der Zahnreihe des Unterkiefers Speichel hervorquoll, welcher aber nur die Lippe benetzte, ohne über dieselbe herabzufliessen. Herz und Athmung waren gar nicht affiziert. Nach

meinen früheren Mittheilungen bedarf es einer hypodermatischen Gabe von ca. 0,1 Grm. salzauren Cholin auf 1 Kilo Kaninchen, um sämmtliche Vergiftungsscheinungen prägnant zum Ausdruck zu bringen. Meerschweinchen wurden durch Injection von 0,05 Grm. des Chlorhydrates nicht im Geringsten alterirt. Anders aber verhielten sich dagegen Frösche. Incorporirte man diesen Thieren durch die Lymphbahnen 0,05 Grm. des salzauren Salzes, so trat Lähmung und ganz exquisiter diastolischer Herzstillstand ein, der durch Atropin sofort gehoben wurde. Zur Illustration des Gesagten füge ich folgenden Versuch an:

Rana esculenta. Herz freigelegt.

| Zeit: | Herzcontractionen | |
|-------------|-------------------|--|
| | in der Minute: | |
| 10 U. 38 M. | 32 | kräftige Systole. |
| 10 - 58 - | 32 | 0,05 Grm. salzaures Cholin in den Oberschenkel injicirt. |
| 11 - 2 - | 25 | |
| 11 - 5 - | 12 | Herzcontractionen schwächer. Diastole verlängert. |
| 11 - 13 - | 11 | |
| 11 - 21 - | 10 | |
| 11 - 36 - | 2 | |
| 11 - 47 - | 3 | |
| 11 - 52 - | 3 | |
| 12 - 6 - | — | Herz verharrt in diastoli- schem Stillstand. Injection von 0,001 Grm. Atropin. |
| 12 - 8 - | 20 | |
| 12 - 13 - | 20 | |
| 12 - 20 - | 32 | Thier bewegt sich wieder. |

Der Rest des salzsauren Salzes, das zu diesen Experimenten gedient hatte, wurde in Alkohol gelöst, mit Platinchlorid gefällt und der getrocknete Niederschlag aus Wasser umkrystallisiert. Das Platinat enthielt 31,68 pCt. Pt.

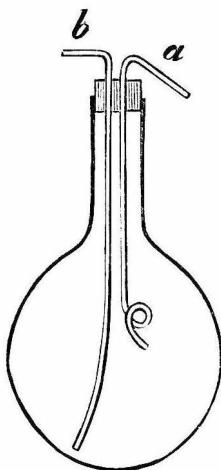
Aus diesen Versuchen folgt, dass sowohl die Platinverbindung des Cholin als auch dessen Chlorhydrat mit Salzsäure erhitzt werden können, ohne irgend welche Umwandlung dadurch zu erleiden.

Die behufs Darstellung von Ptomainen noch immer mit Vorliebe gebräuchlichen Verfahren von Otto Stas und Dragendorff sind, obwohl von unschätzbarer Bedeutung zum Auffinden der vegetabilischen Alkaloide in thierischen Geweben, für unseren Zweck ganz unbrauchbar. Die reinen Ptomaine gehen in die bei jenen Methoden zur Anwendung kommenden Lösungsmittel nur in ganz geringen Mengen hinein. Auch die jüngst von Hoffa behufs Versuches der Darstellung des Milzbrandalkaloides geschilderte, von E. Fischer für diese Zwecke ausgearbeitete Methode ist nicht zweckentsprechend. Sie besteht darin, dass die inficierten Nährlösungen mit Salzsäure oder Schwefelsäure angesäuert und dann im Vacuum, das ähnlich wie unten angegeben construirt worden, abgedampft wurde. Der Rückstand wurde alsdann mit absolutem Alkohol extrahirt, die alkoholische Lösung durch ein mit Alkohol benetztes Filter geklärt und sodann ebenfalls im Vacuum verflüchtigt. Nach Aufnahme in Wasser und Zusatz von Natronlauge werden die frei gewordenen Basen mit Aether ausgeschüttelt. Wie ich bereits gezeigt habe, gehen aber nur sehr wenig Ptomaine in Aether hinein, ausserdem zersetzen sich manche dieser Substanzen sofort, wenn sie mit Alkalien in Berührung

kommen. In Folge dessen ist diese Methode wohl kaum zu gebrauchen.

Nur durch successive Fällungen lassen sich hier Erfolge erzielen. Ist es dann gelungen, die Ptomaine in Form von Doppelsalzen aus ihren Lösungen niederzuschlagen, so erwachsen neue Schwierigkeiten dadurch, dass gewöhnlich sich nicht nur ein einziges Ptomain in dem Präcipitat vorfindet, sondern dass jener Niederschlag aus einer Anzahl von Doppelverbindungen verschiedener Ptomaine gebildet wird. Ich gebe deshalb hier den Weg an, welcher sich mir gewöhnlich am zweckmässigsten erwies, bemerke aber gleich im Voraus, dass Abweichungen von diesem schematischen Gange häufig genug nothwendig sind, insofern als bei der Scheidung der einzelnen Körper das eine oder das andere der Reactife mehr oder weniger nützlich sich erweist.

Die zu verarbeitenden Massen wurden stets fein zerhackt und dann mit schwach salzsäurehaltigem Wasser ausgekocht. Beim Kochen hat man sorgsam darauf zu achten, dass die schwach saure Reaction erhalten bleibt und dass diese Manipulation nur wenige Minuten andauert. Alsdann filtrirt man vom Unlöslichen ab und dampft das Filtrat anfänglich auf einem Gasofen, bei zunehmender Concentration aber auf dem Wasserbade zur Syrupdicke ein. Hat man es mit sehr übelriechenden Substanzen, wie es die alkoholischen und wässerigen Fäulnissextracte grösstentheils sind, zu thun, so kann die Anwendung des folgenden einfachen Apparates, den Herr Bocklisch construirte, sehr empfohlen werden (cf. Zeichnung). Das zu verdampfende Filtrat wird in einen Rundkolben gefüllt, welcher durch



einen doppelt durchbohrten Kautschukstopfen verschlossen ist, in den zwei gekrümmte Glasröhren eingelassen sind. Die Röhre b reicht bis nahe an den Boden, während die Röhre a in einer gewissen Entfernung von dem Flüssigkeitsniveau gehalten wird. Die Röhre a wird mit einer Wasserstrahlluftpumpe in Verbindung gebracht, welche die sich entwickelnden Dämpfe absaugt. Um das Zurückfliessen des Condenswassers, dass sich in den kälteren Theilen der Röhre bildet, zu verhindern, wird die Röhre am unteren Ende kreisförmig umgebogen. Durch die Röhre b, welche noch eine feine capillar ausgezogene Röhre trägt, lässt man einen Luftstrom eintreten, welcher die Flüssigkeit in fortwährender Wallung erhält und so die an der Oberfläche sich bildende Haut zerstört und zugleich verhütet, dass sich der Kolbenboden mit einer Kruste bedeckt, welche das Zerspringen des Kolbens veranlassen könnte. Je nach der Regulirung

des Luftzutrittes kann man ein grösseres oder geringeres Vacuum im Kolben erzeugen. Der eingedampfte dickflüssige Syrup wird mit 96 proc. Alkohol aufgenommen, das Filtrat mit warmer, alkoholischer Bleiacetatlösung versetzt. Vom Bleiniederschlage wird abfiltrirt, zum Syrup eingedampft und dieser noch einmal mit 96 proc. Alkohol erschöpft. Dieser Alkohol wird nun verjagt, mit Wasser aufgenommen, das Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt und die Flüssigkeit mit wenig Salzsäure zur Syrupconsistenz eingeengt. Dieser Syrup wird mit Alkohol erschöpft und mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung gefällt. Der Quecksilberchloridniederschlag wird mit Wasser ausgekocht, und es lassen sich dann schon durch die verschiedene Löslichkeit der Quecksilberdoppelverbindungen Trennungen einzelner Ptomaine erzielen. Glaubt man vermuten zu dürfen, dass durch den Bleiniederschlag Ptomaine mit niedrigeren seien, so kann man denselben durch Schwefelwasserstoff entbleien und nach dem weiteren Untersuchungsgange mit verarbeiten. Ich habe nur bei der Operation mit Muscheln aus dem Bleiniederschlage noch geringe Mengen von Ptomainen extrahiren können.

Das Quecksilberfiltrat, von Alkohol und Quecksilber nach Aufnahme mit Wasser befreit, wird eingedampft, wobei die überschüssige Salzsäure durch Soda sorgsam abgestumpft wird, — das Ganze darf nur noch schwach sauer reagiren, — alsdann wird nochmals mit Alkohol wiederholt erschöpft, um die anorganischen Bestandtheile möglichst abzutrennen. Der alkoholische Rückstand wird in Wasser gelöst, die Salzsäure durch Soda gebunden und mit Salpetersäure angesäuert, alsdann mit Phosphormolybdänsäure versetzt. Die abfiltrirte Phosphormolybdänsäure-Doppelverbindung wird durch neu-

trales Bleiacetat zerlegt, welche Manipulation man durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbade beschleunigen kann. Nach Entfernen des Bleies durch Schwefelwasserstoff kann der eingedampfte Syrup nun mit Alkohol behandelt werden, wodurch auch schon manche Ptomaine als Chlorhydrate eliminirt werden, oder aber man bewerkstelligt alsdann durch Ueberführung in Doppelsalze eine Trennung dieser Substanzen. Auch in dem Phosphormolybdänsäurefiltrat kann nach Entziehung der Phosphormolybdänsäure durch neutrales Bleiacetat, nach Versetzen mit gewissen Reactifen bisweilen noch irgend ein Ptomain erhalten werden. Es scheint mir noch erwähnenswerth, dass man höchst selten die Chlorhydrate in reiner Form erhält, sondern dass es am zweckmässigsten erscheint, von der Eigenschaft dieser Substanzen, mit Goldchlorid, Platinchlorid und Pikrinsäure Doppelverbindungen einzugehen, Gebrauch zu machen, weil dann die grössere oder geringere Löslichkeit dieser Doppelsalze eine Reindarstellung der einzelnen Substanzen ermöglicht. Welches von diesen Reagentien am ehesten zum Ziele führt, lehrt die Erfahrung. Versäumt man nie, den Schmelzpunkt dieser Doppelverbindungen zu prüfen, so wird man sich leicht über den Grad der Reinheit überzeugen. Zu beachten ist noch, dass manche Goldsalze sich beim Erwärmen in wässriger Lösung leicht zersetzen, ein Uebelstand, dem man durch Zusatz von Salzsäure leicht begegnen kann. Die salzsäuren Salze dieser Substanzen erhält man aus den Doppelverbindungen dadurch, dass man aus den Quecksilber-, Platin- und Golddoppelverbindungen durch Schwefelwasserstoff die Metalle entfernt, während man aus den Pikraten durch Aufnahme mit Wasser, Ansäuern mit Salzsäure und wiederholtes Ausschütteln mit Aether die

Pikrinsäure wegschafft. Im Laufe der Abhandlung werde ich noch auf die Art und Weise, in welcher die einzelnen Doppelverbindungen der von mir dargestellten Substanzen am bequemsten erhältlich waren, zurückkommen.

Beträchtliche Schwierigkeiten bei der Reindarstellung der Ptomaine verursacht eine stickstoffhaltige, ungiftige amorphe eiweissartige Substanz, die in alle Lösungsmittel mit hineingeht und nur durch vorsichtiges Ausfällen mit neutralem alkoholischen Bleiacetat, im Ueberschuss davon ist sie löslich, entfernt werden kann. Ist dieser Eiweisskörper, der mit Platinchlorid eine amorphe Verbindung mit ca. 29 pCt. Platingehalt liefert und sehr stark reducirend wirkt, eliminiert, so krystallisiren dann die Chlorhydrate der Ptomaine resp. deren Doppelsalze ohne Weiteres.

C. Ptomaine der Fäulnissbakterien.

Das Studium jener basischen Producte, welche, ähnlich den Vorgängen in dem Naturhaushalt, durch langsame Verwesung ohne erhebliche Sauerstoffzufuhr entstehen, harrt noch der Erledigung. Diesbezügliche Versuche habe ich in der Weise unternommen, dass ich grössere Mengen 1) von inneren Organen von Menschen (Herz, Lungen, Leber, Milz, Nieren), 2) von Pferdefleisch, 3) von Seedorschen in grossen Mengen in hölzernen Tonnen übereinander geschichtet in einem allseitig abgeschlossenen geräumigen Behältniss oberhalb eines Pferdestalles während der Monate October, November, December und Januar sich selbst überliess.

Die Temperatur in dem Raume schwankte zwischen $+5^{\circ}$ und -9° C. Bei der Verarbeitung rochen die Massen allerdings faulig, doch waren dieselben nur wenig zerflossen. Die mittleren und unteren Schichten des Pferdefleisches zeigten noch ihren natürlichen rothen Farbenton.

Ueber die Untersuchung der Ptomaine aus den Seedorschen, wie überhaupt aus den Fischen, welche Herr Bocklisch auf meine Veranlassung hin in Erweiterung meiner früheren Untersuchungen fortsetzte, erstattet Herr Bocklisch weiter unten selbst Bericht.

I. Ptomaine aus menschlichen Leichentheilen.

In ca. zwei Centnern von diesen Leichentheilen fanden sich im Quecksilberniederschlage sehr viel Cadaverin und Putrescin, die nach Eliminirung des Quecksilbers durch wiederholtes Umkristallisiren aus Alkohol, in welchem das salzsche Cadaverin hineingeht, von einander getrennt wurden. Behufs absoluter Reindarstellung dieser beiden Körper muss man auf das differente Verhalten der Quecksilber- oder Golddoppelsalze dieser Basen recuriren, insofern als das Chloraurat des Putrescin ziemlich schwer löslich, das Golddoppelsalz des Cadaverin aber in Wasser sehr leicht löslich ist, während die Quecksilberdoppelsalze sich umgekehrt verhalten. Bei grösseren Mengen von Material kann auch das differente Verhalten der Siedepunkte der freien Basen mit Vortheil verwerthet werden. Das Putrescin wurde an seinen charakteristischen Eigenschaften erkannt. Dass die andere Base in der That Cadaverin war, ergab die Analyse des Chlorplatinates mit 38,27 pCt. Pt., die Theorie

fordert 38,48 pCt. Pt. Ausser den Quecksilbersalzen dieser beiden Ptomaine wurde noch eine leichter lösliche Quecksilberdoppelverbindung erhalten. Nach Ausscheiden des Quecksilbers durch Schwefelwasserstoff resultirte daraus ein leicht in Alkohol übergehendes Chlorhydrat, dessen Chlorplatinat in Wasser äusserst leicht löslichen Blättchen krystallisiert. Nur durch Umkrystallisiren dieser Blättchen aus salzsäurehaltigem Alkohol gelang es, ein möglichst analysenreines Präparat zu erhalten, dessen Werthe hier folgen:

| | Gefunden | Berechnet |
|----|----------|-------------------------------|
| | VII VIII | für $(C_6H_{14}NO_2)_2PtCl_3$ |
| Pt | 29,39 — | 29,34 pCt. |
| C | — 21,64 | 21,32 - |
| H | — 4,51 | 4,15 - |

Die etwas erheblichere Abweichung der gefundenen Kohlenwasserstoffzahlen von der theoretischen Forderung erklärt sich aus der geringen Menge von Substanz, welche aus diesem Rohmaterial erhalten wurde, in Folge dessen die Reinigungsprocedur mit vielen Schwierigkeiten zu kämpfen hatte. Grössere Ausbeute an diesem Ptomain wurde aus faulem Pferdefleisch erzielt. Weiter unten komme ich auf dieses, übrigens giftige Ptomain noch einmal etwas ausführlicher zurück.

Nach Behandlung des Quecksilberfiltrats mit Schwefelwasserstoff schlug Phosphormolybdänsäure daraus ein Harz nieder, nach dessen Zerlegung durch Bleiacetat ein in farblosen Blättchen krystallisirendes Chlorhydrat resultirte. Mit Eisenchlorid und Ferricyankalium färbt sich dieses salzaure Salz blau. Die freie Base reagirt stark alkalisch, riecht ammoniakalisch und zeichnet sich durch ihr starkes Re-

ductionsvermögen aus. Nur mit Pikrinsäure geht dieses Ptomain eine handliche Doppelverbindung ein. Mit Platinchlorid liefert es nach einiger Zeit einen äusserst leicht löslichen Platinsalmiak. Aus Goldchlorid wird sofort metallisches Gold niedergeschlagen, das Pikrat krystallisiert in breiten Prismen, die bei 195° C. schmelzen, und hat die Zusammensetzung $C_8H_{11}NO \cdot C_6H_2(NO_2)_3OH$.

| Versuch IX, | X | Theorie |
|-------------|-------|------------|
| C 45,27 | — | 45,08 pCt. |
| H 3,99 | — | 3,82 - |
| N — | 15,17 | 15,30 - |

Die übrigens ungiftige Base $C_8H_{11}NO$ nenne ich Mydin (*μυδίων*, verfaulen). Beim Destilliren zersetzt sich dieses Ptomain.

Auffällig ist, dass kein heftig wirkendes Gift bei dieser Art der Fäulniss gebildet wird. Ich hoffte gerade durch diesen Versuch in den Besitz von recht viel Mydalein zu kommen, um dessen Zusammensetzung endgültig festzustellen. Es scheint doch der Eintritt eines gewissen Quan- tums von Luftsauerstoff nothwendig zu sein, um den Fäulnissbacterien die Bildung von kräftig wirkenden Toxinen zu ermöglichen.

II. Ptomaine aus vier Monate altem faulem Pferdefleische.

Ein Centner Pferdefleisch kam nach viermonatlichem Stehen zur Verarbeitung.

a) Quecksilberniederschlag.

In dem Quecksilberniederschlage fanden sich viel Cada- verin und Putrescin. Nach Zerlegen der Quecksilbersalze

durch Schwefelwasserstoff und wiederholtem Aufnehmen der eingedampften Filtrate mit absolutem Alkohol konnte das Putrescin zum grössten Theil eliminiert werden. Längeres Stehenlassen der alkoholischen Lösung bewirkte die Ausscheidung auch der letzten Reste des Putrescin. Dies alkoholische Liquidum wurde nun wieder mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung gefällt und der Niederschlag des Oefteren mit nicht zuviel Wasser ausgekocht. Das schwer lösliche Cadaverinquecksilberchlorid krystallisierte bald heraus und in dem Filtrate blieben leicht lösliche Quecksilberverbindungen zurück, welchen mittelst Schwefelwasserstoffes das Quecksilber entzogen wurde. Dieser Rückstand, zum Syrup eingedampft, erwies sich als ein Gemenge von zwei verschiedenen Substanzen, deren vollständige Trennung in folgender Weise gelang: Durch Versetzen mit Goldchlorid fällt ein in Blättchen krystallisirendes, in Wasser schwer lösliches Golddoppelsalz heraus, das in reinem Zustande bei 176° C. schmilzt und nach der Formel $C_7H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot AuCl_3$ zusammengesetzt ist.

| Gefunden | | | | Berechnet |
|----------|-------|-------|------|--|
| XI | XII | XIII | | für $C_7H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot AuCl_3$ |
| Au | 40,78 | — | — | 40,45 pCt. |
| C | — | 17,31 | — | 17,25 - |
| H | — | 3,72 | — | 3,70 - |
| N | — | — | 2,85 | 2,89 - |

Dieses Golddoppelsalz ist dimorph; es schiesst beim Umkrystallisiren bisweilen in Nadeln an, die sich aber wieder in Blättchen zurückverwandeln können. Das Chlorhydrat krystallisiert in feinen Nadeln, die in absolutem Alkohol unlöslich sind. Ausser mit Goldchlorid verbindet sich dieser Körper noch mit Phosphormolybdänsäure als gelbes, mit

Phosphorwolframsäure als weisses Präcipitat, mit Kalium-Quecksilberjodid, mit Kalium-Cadmiumjodid, mit jodhaltiger Jodwasserstoffssäure, mit Jodjodkalium giebt dieses Chlorhydrat eine anfangs ölige, bald aber zu Nadeln erstarrende Fällung, während es mit Kalium-Bismuthjodid nur als ziegelrothes, amorphes Pulver niederfällt. Mit Platinchlorid und Pikrinsäure verbindet sich das Chlorhydrat nicht. Bei der Behandlung dieses Chlorhydrates mit frisch gefälltem Silberoxyd wurde ein beträchtlicher Theil des letzteren in Lösung gehalten, und konnte daraus durch vorsichtiges Agiren mit Schwefelwasserstoffwasser entfernt werden, während mit einer ammoniakalischen Silberlösung keine Fällung entsteht. Das Filtrat reagirt schwach sauer. Aus demselben fielen beim Kochen mit Kupferacetat amorphe Flocken nieder. Die unter dem Exsiccator zu Blättchen erstarrende Masse, welche an der Luft bald zerfliesst und säuerlich schmeckt, geht weder mit Silberoxyd noch mit Kupferoxydhydrat eine Verbindung ein. Die freie Substanz lässt bei der trockenen Destillation ein stark sauer reagirendes, brenzlich riechendes Destillat übergehen, dass nunmehr weder mit Platinchlorid noch mit Goldchlorid eine Verbindung eingeht. Auch Kupferacetat reagirt nicht mehr damit. Phosphormolybdänsäure hingegen paart sich damit zu einer amorphen Masse. Eisenchlorid und Ferrieyankalium werden sofort durch das Destillat zu Berlinerblau reducirt, während die ursprüngliche Substanz diese Fähigkeit nicht besitzt.

Wir haben es hier also mit einem eigenartigen Körper zu thun, der, da er keine Base ist, eigentlich nicht zu den Ptomainen, insofern man darunter ja nur basische Producte versteht, zu rechnen ist. Die saure Reaction dieses Körpers $C_7H_{17}NO_2$ gegen Lakmuspapier beweist, dass er schwach

saure Eigenschaften besitzt, doch geht er mit Basen keine Verbindung zu Salzen ein; ein Tropfen Soda hebt die saure Reaction von grösseren Quantitäten dieser Substanz sofort auf. Anfänglich hielt ich die saure Reaction für eine fremde Beimengung, Präparate von verschiedener sorgfältiger Darstellung ergaben aber immer dasselbe Resultat. Die von Hofmeister für die Amidosäuren als charakteristisch angegebene Rothfärbung mit Eisenchlorid zeigt diese Substanz nicht, auch gibt sie damit keine Fällung.

Der Körper $C_7H_7NO_2$ ist giftig und weicht demnach auch von dem physiologischen Verhalten der Amidosäuren, woran man zunächst denken muss, ab, welche, soweit sie untersucht sind, selbst in grösseren Gaben als ungiftig befunden wurden. Die geringe Menge von Material gestattete mir auch hier wieder nicht, ausgiebige physiologische Versuche anzustellen. Ich kann mich bei den physiologischen Prüfungen nur darauf beschränken, eine eventuelle Giftwirkung der von mir gefundenen Substanzen zu ermitteln, und muss es glücklicher Situirten überlassen, durch Verarbeitung grösserer Mengen von Rohmaterial nach meinen Methoden das zu genauerem Studium der Giftwirkung erforderliche Quantum von wirksamer Substanz sich zu verschaffen und damit die Lücken in dem physiologischen Verhalten derselben auszufüllen.

Bei Fröschen ruft dieses Gift eine curareähnliche Wirkung hervor. Wenige Minuten nach der Injection verfallen die Thiere in einen lähmungsartigen Zustand, sie reagiren zwar auf Reflexe, vermögen aber ihre Glieder nicht aus der einmal angenommenen Stellung fortzubewegen; auf den Rücken gelegt, verharren sie ruhig in dieser Situation. Zeitweise erschüttern heftige fibrilläre Zuckungen die Ge-

sammelmusculatur. Die Pupillen sind erweitert, die Herzaction wird allmälig schwächer, das Thier stirbt aber erst nach mehreren Stunden, wobei das Herz in Diastole stillsteht.

Um die Beeinflussung des Herzens durch dieses Gift etwas genauer zu verfolgen, legte ich bei einem kräftigen Exemplar von *Rana esculenta* das Herz frei und konnte so das Spiel und die Abnahme der Herzcontractionen genau registiren.

| Zeit: | Herzcontractionen in der Minute: |
|------------|--|
| 1 U. 18 M. | 40 kräftige Zusammenziehungen. |
| 1 - 24 - | 40. |
| 1 - 27 - | 40. Injection von 0,01 Grm. $C_7 H_{17} NO_2 \cdot ClH$ in den Oberschenkel. |
| 1 - 31 - | 30. Herzaction wird unregelmässig; zwischen 2—3 Contractionen kurze Pause. |
| 1 - 35 - | 30. Herzcontractionen schwächer. |
| 1 - 45 - | Diastole verlängert. |
| 1 - 55 - | 20. |
| 2 - — - | 10. Herz verharrt vorzugsweise in diastolischem Stillstand. |
| 2 - 10 - | Injection von 0,001 Grm. Atropin; ohne Erfolg. |
| 3 - — - | 5. |
| 4 - — - | Tod. Herz steht diastolisch still. |

Injicirt man Meerschweinchen Gaben von 0,05 bis 0,3 Grm. des salzauren Salzes, so werden die Thiere kurze Zeit darauf von einem leichten Schauer befallen, die Atemfrequenz wird allmälig schneller, die Unterlippe benetzt sich leicht, die Pupillen, anfänglich verengt, erweitern sich bald ad maximum und verhalten sich nunmehr gegen Lichteinfall gänzlich reactionslos. Die Körpertemperatur bleibt anfänglich normal; bald aber treten die kurz dauernden Schüttelfrösste in rascher Folge auf; die Thiere kauern auf dem Boden, die Schnauze fest gegen die Unterlage gedrückt, ähnlich wie es bei dem Gifte der Miesmuschel beobachtet wurde. In immer kürzeren Intervallen

wiederholen sich die klonischen Krampfattacken, oft in solcher Heftigkeit, dass die Thiere unwillkürlich nach vorwärts getrieben werden. Jetzt wird auch die Speichel- und Thränensecretion abundanter, ohne aber je jene Excessivität zu erreichen, wie wir sie bei den muscarinähnlichen Ptomainen beobachten. Die allgemeine Körpertemperatur sinkt unter Abnahme der Atemfrequenz. Die Ohren, vorher stark injicirt, erblassen und fühlen sich kalt an. Die fest auf dem Boden unter Anziehung der Extremitäten hockenden Thiere verharren in absoluter Bewegungslosigkeit. Entfernt man die fest an den Leib angezogenen Extremitäten, so bleiben dieselben in der ihnen angewiesenen Stellung, nur der Kopf fällt im Lufthunger zeitweise nach hinten und oben. Die Herzaction wird unregelmässig, weniger frequent als vorher. Diese Scenen spielen sich sehr langsam, innerhalb mehrerer Stunden ab, selbst nach Injicirung von relativ grossen Gaben. Durch Schlagen auf die Unterlage, sowie durch jeden anderen Reiz werden übrigens Krampfanfälle hervorgerufen, die oft so heftig sind, dass die Schnauze hörbar auf den Boden aufschlägt; dabei findet öfter Abgang von Urin und Fäces statt. Kurz vor dem Hinscheiden der Thiere erlischt die Stärke der klonischen Krämpfe, die Thiere machen öfter Würgbewegungen und fördern dabei grössere Mengen von Speichel heraus. Die Extremitäten gleiten dann aus, die Thiere sinken völlig gelähmt auf die Seite, nur zeitweise erfolgen noch tiefe Atemzüge, und in diesem Zustande völliger Kraftlosigkeit sterben die Thiere. Bei der Section findet sich das Herz im diastolischen Stillstande, die Därme blass, fest contrahirt, Blase leer und zusammengezogen.

Aus den von dem Golddoppelsalz abfiltrirten Laugen

wird nach Entfernung des Goldes durch Schwefelwasserstoff die oben bei den Ptomainen der Leichen kurz erwähnte Base $C_6H_{13}NO_2$ erhalten. Ihr Chlorhydrat stellt einen farblosen, zerfließlichen Syrup dar, der mit Goldchlorid zu gar keinem, mit Platinchlorid zu einem in Wasser sehr leicht löslichen Doppelsalz zusammentritt. Durch wiederholtes Umkristallisiren aus salzsäurehaltigem absoluten Alkohol lässt sich dieser Platinsalmiak vollständig reinigen. Er schmilzt bei $193^{\circ}C$. unter Zersetzung und setzt sich zusammen nach der Formel $(C_6H_{13}NO_2 \cdot ClH)_2 \cdot PtCl_4$.

Versuch

| | XIV | XV | XVI | XVII | Theorie |
|----|-------|-------|-------|------|------------|
| Pt | 29,47 | 29,56 | — | — | 29,34 pCt. |
| C | — | — | 21,36 | — | 21,32 - |
| H | — | — | 4,29 | — | 4,15 - |
| N | — | — | — | 4,17 | 4,15 - |

Nur noch mit Phosphormolybdänsäure vereinigt sich dieses Chlorhydrat in Gestalt von Würfeln, mit Ferricyankalium und Eisenchlorid setzt es nach einiger Zeit Berlinerblau ab. Entzehlt man mit feuchtem Silberoxyd, so bleibt ein stark alkalisch reagirender Syrup zurück, der im Vacuum bald zu Blättchen erstarrt, die in Alkohol, Aether etc. unlöslich sind. Bei der Destillation zersetzt sich die freie Base. Dieses Ptomain ist ein, wenn auch nicht sehr kräftiges Gift; in Folge dessen nenne ich es vorläufig Mydotoxin ($\mu v \delta \alpha \omega$, verfaulen). Seine Wirkung ist die gleiche wie die des Körpers $C_6H_{17}NO_2$, mit dem vereint es im Fleische aufgefunden wurde. Nur entwickeln sich die einzelnen Vergiftungssymptome noch viel langsamer als bei jenem Körper, so dass der Tod der Versuchstiere (Meerschweinchen) oft erst nach 12 Stunden eintrat. Weisse

Mäuse hingegen sind gegen diese beiden Gifte sehr empfindlich. Kurze Zeit nach der Injection selbst kleiner Dosen wurden diese Thiere von paroxysmenweise auftretenden Krämpfen befallen, die Augäpfel wölbten sich hervor; Thränenträufeln, Diarrhoe, Dyspnoe stellte sich ein, und innerhalb kurzer Zeit verendeten diese Thiere.

b) Quecksilberchloridfiltrat.

Mittelst Phosphormolybdänsäure wurde in dem entquecksilberten Filtrate ein Niederschlag hervorgerufen, der durch essigsaures Blei zerlegt und mit wenig Salzsäure nach der Entbleiung eingedampft wurde. Durch pikrinsaures Natrium wurde alsdann daraus ein harziges Pikrat niedergeschlagen, das mit viel Wasser ausgekocht in Gestalt von verfilzten, in Wasser sehr schwer löslichen Nadeln erstarrte. Durch wiederholtes Lösen derselben in kochendem absoluten Alkohol wurde schliesslich ein analysenreines Pikrat vom Schmelzpunkt 192° C. hergestellt. Die Analyse dieses Pikrates lehrte, dass dasselbe nach der Formel $C_6H_7N_3 \cdot C_6H_2(NO_2)_3OH$ zusammengesetzt war.

| | Versuch | | Theorie |
|---|---------|-------|------------|
| | XVIII | XIX | |
| C | 31,82 | — | 31,78 pCt. |
| H | 3,93 | — | 3,31 - |
| N | — | 27,53 | 27,81 - |

Dieses Pikrat wurde in Wasser gelöst, mit Salzsäure versetzt, und diese Lösung sehr oft mit Aether bis zur gänzlichen Entfernung der Pikrinsäure ausgeschüttelt. Das farblose Filtrat, zum dünnen Syrup eingedampft, krystallisirte im Vacuum zu derben Prismen, die in Alkohol unlöslich sind, mit Platinchlorid sehr leicht lösliche Nadeln liefern.

Behufs analysenreiner Darstellung des Golddoppelsalzes war wiederholtes Umkristallisiren desselben aus salzsäurehaltigem Wasser nothwendig, da in reinem Wasser beim Erhitzen Zersetzung des Chloraurates erfolgt. Die Analyse ergab folgende Zahlen:

| | Gefunden | | | Berechnet |
|----|----------|------|-------|--|
| | XX | XXI | XXII | für $C_2H_7N_3 \cdot HCl \cdot AuCl_3$ |
| Au | 47,84 | — | — | 47,70 pCt. |
| C | — | 5,81 | — | 5,81 - |
| H | — | 2,13 | — | 1,94 - |
| N | — | — | 10,09 | 10,16 - |

Dieses Chloraurat schmilzt bei 198° C. Das Chlorhydrat verbindet sich ausserdem noch mit Phosphormolybdänsäure zu einem gelben krystallinischen Niederschlage, mit Kalium-Wismuthjodid zu einem ziegelrothen Pulver, mit Jodjodkalium und jodhaltiger Jodwasserstoffsäure zu ölichen Tropfen. Alkoholisches Quecksilberchlorid fällt das Chlorhydrat aus seiner concentrirten Lösung, während wässerige Quecksilberchloridlösung darin keine Fällung hervorruft.

Die durch feuchtes Silberoxyd aus dem salzauren Salze in Freiheit gesetzte Base bildet eine farblose, leicht zerfließliche Masse von stark alkalischer Reaction.

Die aus der Analyse des Pikrates und des Chloraurates für die freie Base sich ergebende Formel $C_2H_7N_3$ wies darauf hin, dass dieser Körper Methyl-Guanidin (Methyluramin) ist. Ich stellte mir zum Vergleich durch Kochen von Kreatin mit Quecksilberoxyd und verdünnter Schwefelsäure das Methyluramin dar und fand das künstliche Präparat in allen seinen Eigenschaften mit dem von mir aus faulem Fleische erhaltenem Ptomain völlig übereinstimmend. Der Schmelzpunkt der Pikrate bei beiden Sub-

stanzen — die Identität des künstlichen Methylguanidin wurde durch eine Stickstoffbestimmung seines Pikrates erkannt — sowie der Chloraurate beider Substanzen ergab vollständige Uebereinstimmung.

Das Methylguanidin ist giftig. Diese Eigenschaft constatirten zuerst Gergens und Baumann; zwar studirten diese Autoren die Wirkung des Methylguanidin nur an Fröschen, bei denen damit aber dieselben Resultate erzielt wurden, wie bei der Application des Guanidin. Ich reproducire deshalb hier die diesbezüglichen Angaben von Gergens und Baumann:

„Wenn man einem Frosch einen Centigramm schwefelsaures Salz in wässriger Lösung in den Lymphsack des Rückens injicirt, so stellen sich nach einer wenige Minuten dauernden Zeitperiode von Unruhe des Thieres auffallende Erscheinungen am Muskelapparat ein. Dieselben lassen sich als zwei verschiedene Arten von krampfhaften Bewegungen erkennen. Zuerst treten, an den Rückenmuskeln beginnend, fibrilläre Zuckungen auf, die sich bald über den ganzen Körper des Thieres verbreiten, so dass die Oberfläche eines solchen Frosches in einer fortwährenden wellenförmigen Bewegung zu sein scheint. Etwas später beginnen krampfhafe Streckbewegungen der Extremitäten, anfangs in grösseren Zeitintervallen, später häufiger werdend und nach mehreren Stunden oft in tetanische Streckung übergehend. Auch machen sich häufig als erste Erscheinung später verschwindende Bewegungen des Kopfes nach unten mit Oeffnen des Maules bemerkbar, die als Brechbewegungen imponiren. Die vorerwähnten Streckungen der Beine sind vor Eintritt des Tetanus reflectorisch leicht hervorzurufen durch Kneipen einer Pfote und auch durch Berührung des Rückens oder Bauches. Während aller dieser Erscheinungen tritt eine starke Schleimabsondnung auf der Haut des Thieres ein.

Die freiwillige Fortbewegung ist bei kleinen Dosen (— 0,005 Grm.), die nicht zum Tetanus führen, gar nicht, bei grösseren in den ersten Stunden der Vergiftung nicht behindert.

Ebenso dauert trotz der Beteiligung der Athmungsmusculatur an den fibrillären Zuckungen die Respiration, wenn auch unregelmässig, fort..

Die Heraction ist durchaus unbeeinflusst, das Herz arbeitet kräftig ohne fibrilläre Zuckungen seiner Musculatur bei starker Füllung der Aorten. Bei kleinen Dosen geht der Zustand allmälig in Ruhe über, bei grösseren Dosen (0,01—0,05 Grm.), die eine 3—4 tägige Muskelunruhe resp. Tetanus zur Folge haben, liegt zwischen diesem Stadium und dem Stadium der Erholung eine mehrtägige, wohl durch Uebermüdung der nunmehr saure Reaction zeigenden Muskeln bedingte Lähmung. Hat man eine tödtliche Dosis injicirt, so erfolgt anstatt der Lähmungsperiode der Tod, und man findet das Herz im diastolischen Stillstand. Auf einen curarisirten Frosch hat das Guanidin gar keine Wirkung. Durch Curarisiren kann man die fibrillären Zuckungen und Krampfbewegungen in jedem Stadium der Vergiftung rasch zum gänzlichen Verschwinden bringen. Eine directe Wirkung des Giftes auf die Muskeln ist also selbst für die fibrillären Zuckungen als Ursache ausgeschlossen.

Durchschneidet man das Rückenmark, so werden durch die Vergiftung dieselben Erscheinungen hervorgerufen, wie beim unverletzten Frosch. Zerstört man das Rückenmark mittelst einer Sonde vollständig, so kommt es zu den fibrillären Zuckungen ganz in derselben Weise und am ganzen Körper, wie beim unverletzten Thier; die andere Form der Krämpfe fehlt jedoch. Durchschneidet man den Plexus ischiadicus, so werden nichtsdestoweniger in der gelähmten Extremität die fibrillären Zuckungen ausgelöst. Schneidet man endlich einem vergifteten Frosch ein Bein ganz ab, so zeigt dasselbe noch Stunden lang die fibrillären Bewegungen mit einer Lebhaftigkeit, die denen am mit dem Körper noch in Verbindung stehenden Bein kaum nachsteht. Nur im Moment der Durchschneidung des Nerven während der hierdurch erfolgenden Zuckung der ganzen Extremität tritt Ruhe ein, die sich manchmal auf einige Secunden ausdehnt.

Legt man einen ausgeschnittenen Froschmuskel oder eine abgeschnittene Extremität eines nicht vergifteten Frosches in einprozentige Kochsalzlösung, die mit einigen Tropfen einer Guanidinlösung versetzt ist, so erfolgen binnen kurzer Zeit die charakteristischen fibrillären Zuckungen und haben wir dieselben bis zu 20 Stunden lang andauern sehen. In mit Guanidin versetztem Wasser gelingt der Versuch natürlich auch, aber auf kürzere Zeit. Durch elektrischen oder mechanischen Reiz kann man vom Nerven aus bei dem vergifteten Thier, durch ersteren selbst noch im Stadium der Uebermüdung, auch direct Zuckung resp. Tetanus erzeugen, für deren Dauer dann die fibrillären Zuckungen an dem entsprechenden Muskelgebiet sistiren.

Aus Allem diesem geht hervor, dass die fibrillären Zuckungen nicht durch eine Einwirkung vom Centralnervenapparat aus erfolgen, aber auch, wie die Versuche an curarisirten Fröschen zeigen (wie ausserdem das Fortbestehen normaler Herzaction gegen die Eigenschaft des Guanidin als reines Muskelgift spricht), nicht durch den directen Einfluss des Giftes auf den Muskel selbst ausgelöst werden. Es muss also im Verlaufe der Nerven auf dieselben der die Zuckungen auslösende Reiz ausgeübt werden. An welcher Stelle dies geschieht, ist wohl kaum absolut sicher festzustellen. Jedenfalls aber spricht die Art der Bewegungen, die unabhängig von einander nur einzelne Bündel ein und desselben Muskels zugleich betreffen, für eine Einwirkung auf die intramusculären Verästelungen, wenn nicht auf die Endapparate selbst, ein Verhalten, das unseres Wissens ohne jede Analogie dasteht. Die zweite Art der Bewegungsscheinungen, die Krämpfe der Extremitäten, werden vom Rückenmark aus ausgelöst: dieselben erfolgen in gleicher Weise wie beim unverletzten auch beim geköpften Frosch, fehlen aber beim rückenmarkslosen.

Das Athmungszentrum wird offenbar in seiner Function nicht beeinträchtigt, denn die coordinirten Athembewegungen sind beim vergifteten Frosch vorhanden, wenn auch in ihrer Regelmässigkeit durch die fibrillären Zuckungen in den einzelnen Muskeln des Apparates gestört.

Ehe die Streckkrämpfe einen sehr hohen Grad erreicht haben, gelingt es bei einem Frosch, dem das Grosshirn abgetrennt ist, noch das reflectorische Quaken durch Streichen des Rückens zu erzielen. Beim geköpften Frosch gelingt es, auch selbst bei stark entwickelten Vergiftungsscheinungen, noch die Umlammerung des die Bauchhaut streichenden Fingers zu erzielen: die normalen Reflexe sind also nicht gestört oder wenigstens nicht aufgehoben.

Die Minimaldosis, durch welche beim Frosch noch deutliche Vergiftungsscheinungen, bestehend in fibrillären Zuckungen der Rückenmusculatur, hervorgebracht werden, ist ein Milligramm. Um einen Frosch zu tödten, bedarf es einer Injection von 0,05 Grm. Der Tod erfolgt alsdann erst nach einer bis zu 3 Tagen dauernden hochgradigen Erscheinung der beschriebenen Muskelsymptome an Stelle der bei kleineren Dosen eintretenden oben erwähnten Lähmung oder besser Uebermüdung.“

An Säugethieren haben Gergens und Baumann mit Methylguanidin nicht experimentirt. Vom Guanidin konnten

diese Forscher dagegen feststellen, dass bei Säugethieren das Bild der Guanidinvergiftung ein etwas anderes als bei Fröschen ist. Es treten hier die allgemeinen Krampferscheinungen gegenüber den fibrillären Zuckungen mehr in den Vordergrund. Ich selbst habe ca. 0,2 Grm. Methylguanidin, aus faulem Fleische dargestellt, einem Meerschweinchen subcutan injicirt, und beobachtete dabei Folgendes:

Unmittelbar nach der Injection tritt ausser einer frequenten Athmung kein besonderer Effect auf. Wenige Minuten nach der Einspritzung ändert sich die Scene. Es erfolgt reichlicher Stuhl- und Urinabgang, die Pupillen erweitern sich rasch ad maximum und bleiben reactionslos. das Thier bewegt sich nicht mehr von der Stelle; zieht man die Hinterbeine ab und kneipt dieselben, so werden sie einfach angezogen, ohne dass das Thier seinen Standort verändert. Bald aber wird das Thier unruhig, versucht mit den Vorderbeinen sich vom Platz zu bewegen, der Hintertheil versagt aber seinen Dienst, ohne dass jedoch eine ausgesprochene Lähmung der Extremitäten besteht. Die Athmung wird tiefer und mühevoller, der Kopf bald nach rechts, bald nach links geworfen, die hinteren und die vorderen Extremitäten werden allmälig gelähmt; es tritt Dyspnoe ein; das Thier fällt auf die Seite und verendet unter kurz dauernden allgemeinen klonischen Krämpfen. Leichte fibrilläre Zuckungen an der Rumpfmusculatur wurden nur anfänglich beobachtet. Diese Erscheinungen spielten sich innerhalb 20 Minuten ab. Die Section dieses Thieres ergab: das Herz im diastolischen Stillstand, die Därme mit Flüssigkeit gefüllt, die Blase contrahirt, die Nierenrinde hyperämisch, die Papillen der Nieren hingegen auffallend blass.

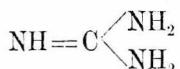
Als Quelle des Methylguanidin ist natürlich das Kreatin zu betrachten, und es müssen hier Spaltpilze oxydiren und wirken, denn nur bei der Oxydation geht das Kreatin in Methylguanidin über. Das Kreatin ist, obwohl es nach den Untersuchungen von Strecker und Erlenmeyer sowie von Baumann als ein substituiertes Guanidin



betrachtet werden muss, ungiftig (Bogossowsky¹⁾), während sein Abkömmling, das Methylguanidin



sowie das Guanidin



ziemlich heftige Gifte sind (Gergens und Baumann).

Bereits früher fand ich, dass die Action der Bakterien aus dem relativ wenig giftigen Cholin ganz ausserordentlich heftige Gifte, wie das Muscarin und das Neurin, bereiten kann; hier sehen wir nun, dass der Chemismus der Bakterien selbst aus für den Organismus ganz unschuldigen Bestandtheilen desselben Gifte produciren kann. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass das Kreatin sehr leicht in Kreatinin übergeht, eine Substanz, die im Gegensatz zum Kreatin ein ziemlich energisch wirkendes Gift ist, doch sind die Versuche hierüber noch nicht zum Abschluss gekommen.

Voit konnte zwar bei einem Hunde, dem er 8 Grm. Kreatinin mit 6 Grm. Kreatin vom Magen aus einführte, keine besonderen Veränderungen im Allgemeinbefinden desselben constatiren. Dagegen hat Meissner nach Einführung von 0,5 Grm. Kreatinin in die Vene eines

1) l. c. S. 395.

Kaninchens Abgeschlagenheit des Thieres beobachtet; das Thier konnte sich nicht mehr auf den Beinen erhalten, es lag dann flach am Tische mit zurückgeworfenem Kopfe, von Zeit zu Zeit traten Krämpfe der Extremitäten auf. Die Thiere erholten sich nach 40 Minuten bis zu 1 Stunde, schwächere Thiere erlagen unter urämischen Erscheinungen nach 16—18 Stunden. Goltz hält auf Grund eigener Beobachtung die Versuche von Meissner, der bei seinen Thieren die Ureteren be-hufs Retention des Giftes im Blute unterband, für unrichtig, da dadurch der natürliche Ausscheidungsweg versperrt war. Nach Perls bewirkt das Kreatinin, hypodermatisch applicirt, Coma, Convulsionen und Tod unter soporösen Erscheinungen, gleichgültig, ob die Versuchsthiere nephrotomirt waren oder nicht. Bogosslawsky konnte außer dieser Einwirkung des Kreatinin auf das Nervensystem bei der subcutanen Application noch eine vorübergehende Steigerung der Pulsfrequenz beobachten, doch gingen die Versuchsthiere (Kaninchen) selbst nach hypodermatischer Injection von 0,4 Grm. nicht zu Grunde. Bei subcutanen Einspritzungen von 0,01—0,03 Grm. Kreatinin an sich selbst bemerkte Bogosslawsky keine Einwirkung; dagegen wirkten subcutane Dosen 0,09—0,18 Grm. erregend auf das Herz und liessen die Körpertemperatur um ein Geringes ansteigen. Gaben von 1,0—1,4 Grm. Kreatinin, per os einverleibt, regten nur die Darmperistaltik etwas lebhafter an, sollen nach Bogosslawsky auch erregend auf den Puls eingewirkt haben, obwohl aus seinen Protokollen diese Auffassung nicht hervorgeht. Ich selbst habe einem Meerschweinchen von 435 Grm. Körpergewicht 0,2 Grm. reines salzaures Kreatinin subcutan einverleibt und nicht den geringsten Effect darnach beobachtet.

Welche Bakterien es nun sind, die das Kreatin in dem angegebenen Siune verändern, werden spätere Untersuchungen aufklären. Das Kreatin als solches scheint überhaupt der Energie der Bakterien wenig Widerstand zu leisten, wenigstens konnte ich bereits früher einmal melden, dass der Friedländer'sche Pneumoniecoccus, eine chemisch wenig thatkräftige Bakterie, aus dem Kreatin langsam aber stetig Essigsäure abspaltet.

Dass nun dem Guanidin resp. seinen Derivaten unter den Spaltungsproducten der in die menschlichen und thierischen Organe eindringenden Bakterien eine gewisse Rolle

zufällt, scheint mir sehr wahrscheinlich, da wir nun wissen, dass Bakterien auch oxydirend wirken können. Bei der Oxydation des Eiweisses bildet sich aber auch, wie Lösungen gefunden, Guanidin, allerdings in nur sehr geringer Menge.

Selbstverständlich habe ich es nicht unterlassen, frisches Pferdefleisch und Rindfleisch nach der oben angegebenen Methode zu behandeln, um ganz sicher zu gehen, dass keine der hier als Bakterienprodukte beschriebenen Substanzen präformirt sich vorfindet. Es wurden von jeder Fleischsorte 5—10 Kilo verarbeitet, um auch die event. Gegenwart von ganz geringen Mengen jener Substanzen darzuthun. In den Blei- und Quecksilberniederschlägen fanden sich neben Eiweisssubstanzen nur Xanthinkörper; in dem Quecksilberfiltrat wurde nach Beseitigung des Quecksilbers durch Phosphormolybdänsäure neben geringen Mengen von Xanthinderivaten nur noch Kreatinin, aus dem Kreatin durch Einfluss der Säure gebildet, niedergeschlagen. Dasselbe wurde ausser durch seine charakteristischen Eigenschaften und Reactionen (Weyl'sche Reaction etc.) noch dadurch recognoscirt, dass es in sein in Blättchen krystallisirendes Golddoppelsalz übergeführt und dasselbe dann analysirt wurde.

| Gefunden | | | | Berechnet |
|---------------|-------|-------------|-------------------------------------|------------|
| Pferdefleisch | | Rindfleisch | | für |
| XXIII | XXIV | XXV | $C_4H_7N_3O \cdot HCl \cdot AuCl_3$ | |
| Au | 43,89 | 44,04 | — | 43,48 pCt. |
| N | — | — | 9,22 | 9,20 - |

Der Schmelzpunkt des Kreatiningolddoppelsalzes liegt bei 168° C. Das Kreatinin verbindet sich auch mit Pikrinsäure zu einem sehr schwer löslichen Pikrat, das bei ca. 240° C.

schmilzt und das der Analyse gemäss nach der Formel $C_4H_7N_3O \cdot C_6H_2(NO_2)_3OH$ zusammengesetzt ist.

| Versuch XXVI | XXVII | Theorie |
|--------------|-------|------------|
| C 34,96 | — | 35,08 pCt. |
| H 3,20 | — | 2,92 - |
| N — | 24,40 | 24,56 - |

Bemerkenswerth erscheint es mir noch, dass ich bisher keiner der vielen von Gautier als Leucomaine beschriebenen Substanzen bei diesen Untersuchungen frischen Fleisches begegnet bin.

III. Ueber Ptomaine aus gefaulten Fischen.

Von
Oscar Bocklisch.

Faules Fischfleisch besitzt in der Regel stark toxische Eigenschaften, welche schon des Oefteren zu Vergiftungen im ausgedehnten Masse Veranlassung gaben. Dasselbe war wiederholt Gegenstand der Untersuchung, ohne jedoch erschöpfend behandelt worden zu sein. Auf Anregung des Herrn Prof. Brieger habe ich die von ihm begonnenen Untersuchungen über die Ptomaine aus gefaulten Fischen fortgesetzt. Zur Untersuchung kamen verschiedene Fischgattungen des Süß- und Meerwassers, und zwar wurde bei den meisten Fäulnissversuchen, soweit es möglich war, die gleichen äusseren Bedingungen innegehalten, um einen annähernden Vergleich ihrer Producte zu ermöglichen. Einen kleinen Theil meiner Untersuchungen habe ich bereits in den Berichten der deutschen chemischen Gesellschaft¹⁾ veröffentlicht.

1) Chem. Berichte XVIII, 86. XVIII, 1922.

1. Ptomaine aus Barsch.

15 Kilo frischer Barsche wurden zerkleinert und bei Zimmertemperatur während des Hochsommers 6 Tage der Fäulniss überlassen. Die Verarbeitung geschah in gleicher Weise wie Prof. Brieger oben angiebt.

Quecksilberchloridniederschlag.

Das Filtrat des zerlegten Quecksilberchloridniederschlages wurde zum Syrup eingedampft und derselbe mit absolutem Alkohol aufgenommen. Die alkoholische Lösung gab mit Platinchlorid einen ziemlich reichlichen voluminösen Niederschlag, der getrocknet mit heissem Wasser ausgezogen wurde. Beim Erkalten der Lösung fiel ein in schönen Nadeln krystallisirendes Platindoppelsalz aus; dasselbe ist in kaltem Wasser sehr wenig, in heissem Wasser schwer löslich. Die wiederholt umkrystallisirte Platindoppelverbindung gab bei der Analyse folgende Zahlen:

| | XXVIII | XXIX | XXX | XXXI | XXXII | |
|----|--------|-------|-------|-------|-------|------|
| Pt | 37,88 | 37,73 | 37,66 | — | — | pCt. |
| C | — | — | — | 12,10 | — | - |
| H | — | — | — | 3,89 | — | - |
| N | — | — | — | — | 5,48 | - |

Der Rest des Platinsalzes, welches mir noch von der Analyse verblieb, wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das salzaure Salz der Base daraus dargestellt. Dasselbe bildete lange farblose Nadeln, welche an der Luft nicht zerflossen. Es ist in Wasser leicht löslich, unlöslich dagegen in absolutem Alkohol. Versetzt man die wässerige, nicht allzuconcentrirte Lösung mit Platinchlorid, so fallen nach einiger Zeit wieder schöne lange orangerothe Nadeln

aus. Mit Goldchlorid giebt das salzaure Salz ein sehr leicht lösliches Doppelsalz. Phosphorwolframsäure und Phosphorantimonsäure geben weisse Niederschläge, die im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich sind. Phosphormolybdansäure erzeugt ein gelbes Präcipitat. Charakteristisch ist das Pikrat der Base, welches in gelben Blättchen ausfällt und in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich ist. Die Base zeigte muscarinähnliche Wirkung. Dieses Ptomain erwies sich beim späteren Vergleich mit dem Cadaverin $C_5H_{14}N_2$ als mit demselben identisch; die giftige Wirkung, welche es bei Thieren hervorrief, dürfte einer Beimengung zuzuschreiben sein, worauf auch die analytischen Daten hinweisen.

In der Mutterlauge des Cadaverin fand sich noch ein Gemenge von verschiedenen Platinsalzen, die sich trotz aller Sorgfalt durch Umkristallisiren nicht von einander trennen liessen. Deshalb wurde die Lösung mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das eingedampfte Filtrat mit Goldchlorid versetzt. Der Niederschlag wurde mehrmals umkristallisiert und erwies sich derselbe bei der Analyse als die Golddoppelverbindung des Neuridin:

| | Gefunden | | Berechnet |
|----|----------|-------|---|
| | XXXIII | XXXIV | für $C_5H_{14}N_2 \cdot 2HCl \cdot 2AuCl_3$ |
| Au | 50,23 | — | 50,38 pCt. |
| C | — | 7,63 | 7,67 - |
| H | — | 2,08 | 2,04 - |

Das Goldsalz des Neuridin ist im kalten Wasser ziemlich schwer löslich und krystallisiert beim Erkalten der heissen gesättigten Lösung in hellgelben, büschelförmig vereinigten kurzen Nadeln. Da die Mutterlauge des Neuridin beim weiteren Eindampfen ein schlecht krystallisierendes Goldsalz

ausfallen liess, so zerlegte ich dieselbe wiederum mit Schwefelwasserstoff, dampfte ein und nahm den Syrup mehrmals mit absolutem Alkohol auf. Das in absolutem Alkohol unlösliche salzaure Salz krystallisierte in Nadeln und gab mit Platinchlorid eine in heissem Wasser leicht, in kaltem Wasser weniger leicht lösliche Doppelverbindung. Dieselbe krystallisierte in orangegelben Blättchen und gab nachstehende Zahlen:

Gefunden

| | XXXV | XXXVI | XXXVII | XXXVIII | XXXIX | |
|----|-------|-------|--------|---------|-------|------|
| Pt | 39,32 | 39,31 | 39,34 | — | — | pCt. |
| C | — | — | — | 9,76 | — | — |
| H | — | — | — | 3,18 | — | — |
| N | — | — | — | — | 5,63 | — |

Berechnet

für $[(\text{CH}_3)_2\text{NH} \cdot \text{HCl}]_2\text{PtCl}_4$

Pt 39,36 pCt.

C 9,54 —

H 3,18 —

N 5,56 —

Auch das Verhalten der salzauren Base gegenüber den Alkaloidreagentien bewies die Identität des vorliegenden Ptomain mit dem Dimethylamin.

Die nach Entfernung des Dimethylaminplatinchlorids restirende Lauge enthielt noch ein Gemenge verschiedener Körper, allerdings in nur sehr geringer Menge. Beim Stehen der wässerigen Lösung unter dem Exsiccator schieden sich nach längerer Zeit unter Anderem orangerothe glänzende Octaeder aus. Dieselben wurden einzeln aus der Lauge herausgesucht und nochmals umkrystallisiert. Die pulverisierte, über Schwefelsäure getrocknete Substanz verlor beim

Erhitzen auf 100—110° kein Wasser und ergab nachstehenden Plattingehalt:

| Gefunden | Berechnet |
|----------|---|
| XL | für $[(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{HCl}]_2\text{PtCl}_4$ |
| Pt 37,58 | 37,28 pCt. |

Das Chlorhydrat entwickelte auf Zusatz von Natronlauge den Geruch nach Trimethylamin.

Die nunmehr vom Platin befreite Lauge zeigte noch exquisite giftige Wirkung, doch gelang es mir nicht, das giftige Princip zu fassen. Aus dem Quecksilberfiltrat war keine Base zu isoliren.

2. Ptomaine aus Härting.

Unter den übrigen Fischgattungen, deren basische Fäulnissprodukte zu ermitteln weiterhin von praktischem Interesse war, musste nun zunächst der Härting, als ein weit verbreitetes Nahrungsmittel, das schon wiederholt im verdorbenen Zustande zu Vergiftungsfällen Anlass gab, Berücksichtigung finden. Bevor ich jedoch die basischen Producte, welche aus der totalen Zersetzung des Härtings resultirten, untersuchte, war ein Ueberblick zu gewinnen über jene Basen, welche in den zum Genuss präparirten Härtingen aufgestapelt sind und die naturgemäss in der Härtingslake sich vorfinden mussten. Ueber die basischen Producte der Härtingslake liegen bereits Angaben vor von Winkler¹⁾ und Wettheim²⁾, die das Trimethylamin fanden, und von Tollens³⁾, welcher noch Methylamin darin nachwies. Die eben citirten Autoren unterwarfen die Lake behufs Gewinnung jener

1) Ann. 93, 321.

2) Jahresber. 1851, 480.

3) Zeitschr. f. Chem. 1866, 516.

Körper der Destillation mit Alkalien, und es war von vorne herein nicht abzusehen, ob diese Amine nicht aus complex zusammengesetzten Basen abgespalten worden waren. Demzufolge war eine nochmalige Untersuchung der Lake auch auf anderem Wege nothwendig.

Etwa 30 Liter Häringlake wurden mit Salzsäure angesäuert, zur Abscheidung der Eiweisstoffe aufgekocht und filtrirt. Das Filtrat wurde eingedampft, mehrmals von der ausgeschiedenen Menge Kochsalz abgesaugt, und der eingedickte Syrup endlich einige Male mit Alkohol aufgenommen, bis nur noch wenig im Alkohol unlöslicher Rückstand hinterblieb. Das alkoholische Filtrat wurde nun mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung gefällt und vom harzig ausgeschiedenen Niederschlag abfiltrirt.

a) Quecksilberchloridniederschlag.

Derselbe wurde mit Wasser ausgekocht, das gewonnene Filtrat mit Schwefelwasserstoff zerlegt und eingedampft. Behufs weiterer Reinigung nahm ich den braungefärbten Syrup mit Alkohol auf und fällte nochmals mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung. Wurde der Niederschlag mit Wasser ausgekocht und filtrirt, so schied sich beim Erkalten der Lösung ein schwer lösliches Quecksilberdoppelsalz aus, das nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser nahezu ungefärbt war. Die daraus dargestellte Platindoppelverbindung krystallisierte in den für das Cholinplatinat charakteristischen orangerothen über einander geschobenen Tafeln.

| | Gefunden | | | Berechnet |
|----|----------|-------|-------|-------------------------------|
| | XLI | XLII | XLIII | für $(C_5H_{14}NOCl)_2PtCl_4$ |
| Pt | 31,84 | 31,86 | — | 31,87 pCt. |
| C | — | — | 19,25 | 19,41 - |
| H | — | — | 4,86 | 4,53 - |

Die Mutterlauge des Quecksilberdoppelsalzes wurde nach der Entfernung des Quecksilbers durch Schwefelwasserstoff eingedampft, mit Alkohol aufgenommen und mit Platinchlorid gefällt. Der getrocknete Niederschlag löste sich sehr leicht in heissem Wasser und beim Erkalten der Lösung schieden sich grosse orangerote Octaeder aus, die nach wiederholtem Umkristallisiren für die Platindoppelverbindung des Trimethylamin übereinstimmende Werthe lieferten:

| | Gefunden | Berechnet |
|----|----------|-------------------------------------|
| | XLIV | für $[(CH_3)_3N \cdot HCl)_2PtCl_4$ |
| Pt | 37,16 | 37,25 pCt. |

Bei der weiteren Concentration setzte die Mutterlauge in geringer Menge Nadelchen ab. Eine Platinbestimmung gab Zahlen, die annähernd mit den für das Dimethylaminplatinat berechneten übereinstimmten.

Da die zurückgebliebene Lauge äusserst leicht löslich war und nur schwierig krystallisirte, unterwarf ich sie sammt dem alkoholischen Platinchloridfiltrat nach dem Ausfällen des Platin durch Schwefelwasserstoff der Destillation mit Natronlauge. Das über Salzsäure aufgefangene Destillat wurde eingedampft, mehrmals mit absolutem Alkohol extrahirt und jetzt liess die wässrige Lösung auf Zusatz von Platinchlorid Blättchen ausfallen, deren Platinbestimmung feststellte, dass hier die Doppelverbindung des Methylamin vorlag.

| Gefunden | Berechnet |
|----------|--|
| XLV | für $[\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}]_2\text{PtCl}_4$ |
| Pt 41,91 | 41,68 pCt. |

b) Quecksilberchloridfiltrat.

Dasselbe wurde durch Schwefelwasserstoff zerlegt, eingedampft und, da eine Ammoniumbase, welche durch Quecksilberchlorid unzweifelhaft ausgefällt werden musste, nicht vorhanden sein konnte, mit Natronlauge destillirt. Das über Salzsäure aufgefangene Destillat enthielt neben Methylamin geringe Mengen Trimethylamin und Dimethylamin. Das Platinsalz des letzteren, orangegelbe Prismen, gab folgende Werthe:

| Gefunden | Berechnet |
|----------|--|
| XLVI | für $[(\text{CH}_3)_2\text{NH} \cdot \text{HCl}]_2\text{PtCl}_4$ |
| Pt 39,08 | 39,36 pCt. |

Unter den in der Häringslake gefundenen basischen Körpern war das Cholin in weitaus überwiegender Menge vorhanden, denn aus obigen 30 Litern erhielt ich ungefähr 10 Grm. des salzauren Salzes. Nachdem nunmehr festgestellt worden, dass im unzersetzten Härting neben Cholin Trimethylamin, Dimethylamin und Methylamin vorkommen, waren somit andere Basen, welche sich neben den erwähnten unter den Zersetzungsp producten der Härtinge vorfinden, als Erzeugnisse der Fäulnissbacterien aufzufassen.

30 Pfund frische, ungesalzene Häringe wurden vom 26. März bis 7. April, also 12 Tage, der Fäulniss überlassen. Der alkalisch reagirende Fäulnissbrei wurde mit Salzsäure angesäuert, mit der zwei- bis dreifachen Menge Wasser verdünnt, aufgekocht und filtrirt. Das eingedampfte

Filtrat wurde mehrmals mit Alkohol erschöpft und dann die alkoholische Lösung mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung gefällt.

a) Quecksilberchloridniederschlag.

Die Verarbeitung desselben geschah wie bei dem der Häringsslake. Auch hier erhielt ich ein in Wasser schwer lösliches Quecksilberdoppelsalz, welches, in das salzaure Salz übergeführt, mit Platinchlorid ein in Wasser schwer lösliches Doppelsalz lieferte. Die Analyse des Platinsalzes liess folgende Werthe ermitteln:

| Gefunden | | | Berechnet |
|----------|--------|-------|-------------------------------------|
| XLVII | XLVIII | XLIX | für $C_5H_{16}N_2Cl_2 \cdot PtCl_4$ |
| Pt | 38,04 | 38,25 | 38,49 pCt. |
| C | — | — | 11,60 - |
| H | — | — | 3,48 - |

Es lag hier die Doppelverbindung des Cadaverin vor, was auch durch einen Vergleich mit den Reactionen, welchen die Alkaloidreagentien mit dem Chlorhydrat geben, bestätigt wurde. Eine wässrige Quecksilberchloridlösung giebt mit einer concentrirten Lösung des Cadaverinchlorhydrats eine in langen farblosen Nadeln krystallisirende Doppelverbindung, welche leicht in heissem, ziemlich schwer in kaltem Wasser löslich ist und der Zusammensetzung



entspricht. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung liegt bei 214° C.

| Gefunden | | Berechnet |
|----------|---|------------|
| L | für $C_5H_{14}N_2 \cdot 2HCl \cdot 4HgCl_2$ | |
| Hg | 63,56 | 63,54 pCt. |

Beim Erhitzen des Cadaverinchlorhydrates mit Natron-

lauge, Natronkalk und Barythhydrat destillirt die freie Base unzersetzt; sie besitzt einen coniinähnlichen Geruch und ist ungiftig. Nach dem Cadaverinplatinat krystallisirte aus der Mutterlauge ein Platinat in Form von goldgelben sechseitigen Blättchen. Da eine vollständige Trennung derselben von anhaftendem Cadaverinplatinat durch Umkrystallisation aus Wasser nur äusserst schwierig war, führte ich sie in das schwerer lösliche Golddoppelsalz über. Die Analyse ergab:

| | Gefunden | | Berechnet |
|----|----------|------|--|
| | LI | LII | für $C_4H_{12}N_2 \cdot 2HCl \cdot AuCl_3$ |
| Au | 51,47 | — | 51,30 pCt. |
| C | — | 6,22 | 6,25 - |
| H | — | 2,07 | 1,82 - |

Das Goldsalz enthält zwei Moleküle Krystallwasser, die es beim längeren Stehen über concentrirter Schwefelsäure und beim Erhitzen auf 100° verliert. In seinem Verhalten gegen die Alkaloidreagentien stimmte es mit dem Putrescin überein.

In der Mutterlauge der in Wasser schwer löslichen Quecksilberdoppelverbindungen wurden noch Trimethylamin und etwas Methylamin als darin befindlich erkannt.

| | Gefunden | Berechnet |
|----|----------|--|
| | LIII | für $(CH_3)_3N \cdot HCl \cdot AuCl_3$ |
| Au | 49,92 | 49,37 pCt. |

b) Quecksilberchloridfiltrat.

Das Filtrat wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt, eingedampft und mit Natronlauge destillirt. Das über Salzsäure aufgefangene Destillat wurde nach dem Eindampfen zur Trennung vom Salmiak wiederholt mit absolutem Alkohol

aufgenommen. Mit Goldchlorid gab die wässerige Lösung der Chlorhydrate eine reichliche Fällung. Die Golddoppelverbindung erwies sich bei der Analyse als diejenige des Trimethylamin.

| | Gefunden | Berechnet |
|----|----------|--|
| | LIV LV | für $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{HClAuCl}_3$ |
| Au | 49,49 — | 49,37 pCt. |
| C | — 8,93 | 9,02 - |
| H | — 2,61 | 2,50 - |

Die Mutterlauge krystallisierte nur schwierig, weshalb sie durch Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat eingedampft wurde. Auf Zusatz von Platinchlorid fielen Blättchen aus, die nach wiederholter Umkrystallisation mehrfach über einander geschichtet die Form von Wärzchen zeigten. Die Analyse lieferte nachstehende, für das Methylaminplatinit übereinstimmende Zahlen:

| | Gefunden | Berechnet |
|----|----------|---|
| | LVI LVII | für $(\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl})_2 \cdot \text{PtCl}_4$ |
| Pt | 41,63 — | 41,68 pCt. |
| C | — 4,92 | 5,05 - |
| H | — 2,63 | 2,52 - |

Das salzaure Salz entwickelte auf Zusatz von Aetzalkalien ein alkalisch reagirendes Gas mit ammoniakalischem Geruch.

Endlich erhielt ich aus dem Destillat noch ein leicht lösliches Platinsalz, welches in grossen dünnen Tafeln krystallisierte. Die durch die Analyse ermittelten Zahlen gestatteten nicht, eine übereinstimmende Formel zu berechnen; es mag die Verbindung noch nicht völlig rein gewesen sein. Nachstehend theile ich die Daten mit:

| | Gefunden | | |
|----|----------|-------|---------|
| | LVIII | LIX | LX |
| Pt | 28,57 | 28,56 | — pCt. |
| C | — | — | 22,34 - |
| H | — | — | 4,66 - |

Das chlorwasserstoffsaure Salz der Base ist in Wasser und absolutem Alkohol leicht löslich und giebt ausser mit Platinchlorid nur noch mit Phosphormolybdänsäure einen gelben Niederschlag, welcher jedoch sich im Ueberschuss des Fällungsmittels wieder löst. Die Substanz besitzt ein grosses Reductionsvermögen. Fügt man zu dem Phosphormolybdänsäureniederschlag einen Tropfen Ammoniaklösung, so tritt sofort Blaufärbung ein. Ebenso werden Kaliumferricyanür und eine Lösung von Kaliumferricyanür und Eisenchlorid sofort zu Berlinerblau reducirt. Bringt man zu einer Lösung des Chlorhydrats einen Tropfen Goldchlorid, so fällt metallisches Gold aus. Ob diese Substanz in irgend welcher Beziehung zu den Peptonen steht, lasse ich dahingestellt, da mir wegen Mangel an Material ein näheres Studium nicht möglich war.

3. Ptomaine aus Hecht.

Circa 50 Kilo Hechte, welche 6 Tage während des Sommers gefault hatten, wurden in der vorhergehenden Weise verarbeitet.

a) Quecksilberchloridniederschlag.

Der Niederschlag wurde mit Wasser ausgekocht und zerlegt. Alsdann wurde das Chlorhydrat nochmals nach der Aufnahme mit absolutem Alkohol durch alkoholische Quecksilberchloridlösung gefällt. Beim Auskochen

dieses Niederschlages blieb ein geringerer Theil ungelöst zurück, der bei näherer Untersuchung aus stark verunreinigtem Cadaverin bestand. Das in Wasser lösliche Quecksilbersalz konnte durch wiederholtes Umkristallisiren aus Wasser in ein schwer und ein leicht lösliches Quecksilberdoppelsalz getrennt werden. Das in Wasser schwerer lösliche Doppelsalz gab nach dem Zerlegen mit Schwefelwasserstoff ein Chlorhydrat, welches sich in seinen Reactionen gegen die gebräuchlichen Alkaloidreagentien und in seinem Platinsalz ganz wie das des Cadaverin verhielt. Die Analyse der Platindoppelverbindung gab folgende Werthe:

| Gefunden | Berechnet |
|----------|--|
| LXI | für $C_5H_{14}N_2 \cdot 2HCl \cdot PtCl_4$ |
| Pt 38,49 | 38,49 pCt. |

Das in Wasser leicht lösliche Quecksilbersalz hinterliess nach dem Zerlegen mit Schwefelwasserstoff und Eindampfen ein Chlorhydrat, welches sich als das des Putrescin erwies. Durch die Analyse des daraus dargestellten Golddoppelsalzes erhielt ich die Bestätigung.

| Gefunden | Berechnet |
|-------------|---|
| LXII | für $C_4H_{12}N_2 \cdot 2HCl \cdot 2AuCl_3 + 2H_2O$ |
| H_2O 4,51 | 4,47 pCt. |

Das bei 100° getrocknete Goldsalz ergab:

| Gefunden | Berechnet |
|----------|---|
| LXIII | für $C_4H_{12}N_2 \cdot 2HCl \cdot 2AuCl_3$ |
| Au 51,82 | 51,30 pCt. |

Die Mutterlauge von dem Putrescinquecksilbersalz wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt, eingedampft und das zurückbleibende Chlorhydrat durch Fällen mit Platinchlorid in die Platindoppelverbindung übergeführt. Dieselbe krystallisiert in Blättchen, deren Analyse finden liess:

| Gefunden | Berechnet |
|----------|--|
| LXIV | für $(\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl})_2\text{PtCl}_4$ |
| Pt 41,90 | 41,68 pCt. |

Das salzsaure Salz der Base krystallisiert in leicht löslichen Blättchen. Auf Zusatz von Natronlauge entwickelt sich schon in der Kälte der Geruch nach Methylamin.

b) Quecksilberchloridfiltrat.

Das alkoholische Quecksilberchloridfiltrat wurde eingedampft, wobei sich ein Quecksilbersalz ausschied, welches beim Kochen mit Wasser nur theilweise sich löste. Beim Erkalten des Filtrats fielen zwei Doppelsalze aus von verschiedener Löslichkeit, wodurch dieselben getrennt werden konnten. Das schwerer lösliche Quecksilberdoppelsalz, welches in braunen Krystallkrusten sich abschied, wurde mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus dem Chlorhydrat musste, da sich das Platindoppelsalz wegen seiner leichten Löslichkeit zur Reindarstellung nicht eignete, die Golddoppelverbindung hergestellt werden. Der Schmelzpunkt derselben wurde bei ca. 165° gefunden. Die Analyse ergab folgende Zahlen:

| | Gefunden | | Berechnet |
|----|----------|-------|--|
| | LXV | LXVI | für $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \text{AuCl}_3$ |
| Au | 47,53 | — | 47,69 pCt. |
| C | — | 11,02 | 11,62 - |
| H | — | 3,18 | 2,90 - |
| N | — | — | 3,29 - |
| | | 3,20 | |

Das leicht lösliche, in Nadeln krystallisirende Chlorhydrat geht noch mit nachstehenden Reagentien Verbindungen ein:

Phosphormolybdänsäure: Gelber Niederschlag.

Phosphorantimonsäure: Fällung, leicht löslich im Ueberschuss.

Kaliumquecksilberjodid: Oelige Fällung, bald körnig werdend.

Kaliumwismuthjodid: Ziegelrother Niederschlag.

Jodjodkalium: Braune ölige Fällung.

Jodjodwasserstoffsäure: Braune ölige Fällung.

In alkalischer Lösung entsteht durch alkoholische Quecksilberchloridlösung ein Niederschlag. Eine wässrige Lösung des Chlorhydrats, mit Natronlauge gekocht, entwickelt alkalisch reagirende Dämpfe. Diese Eigenschaft sowie die oben angeführten Reactionen mit den Alkaloidreagentien stimmen mit denen des Diäthylamin $(C_2H_5)_2NH$ überein.

Das leichter lösliche Quecksilberdoppelsalz wurde als dasjenige des Putrescin erkannt.

Das Filtrat der beim Eindampfen der alkoholischen ausgeschiedenen Quecksilbersalze wurde nach dem Verjagen des Alkohols mit Schwefelwasserstoff zerlegt, hernach mit Soda die Salzsäure abgestumpft und mit Salpetersäure angesäuert. Aus dieser Lösung fiel auf Zusatz von Phosphormolybdänsäure ein nicht unbedeutender Niederschlag aus, der mit neutralem Bleiacetat zersetzt wurde. Das mit Schwefelwasserstoff zerlegte Filtrat hinterliess nach dem Eindampfen ein Basengemenge, aus welchem durch keine chemische Operation ein reiner Körper isolirt werden konnte.

4. Ptomaine aus Seedorsch.

Die basischen Producte aus gefaultem Seedorsch ermittelte bereits Brieger. Es wurde von ihm eine Reihe interessanter Körper isolirt, theils von toxischer Wirkung

wie das Muscarin und der Körper von der Zusammensetzung des Aethylendiamin. Eine Wiederholung des Versuches war insofern geboten, als gerade diese Körper wegen der geringen Menge, in der sie auftraten, nicht näher studirt werden konnten. Namentlich bedurften die Körper von der Zusammensetzung des Aethylendiamin und das Gadinin $C_7H_{17}NO_2$ einer weiteren Charakterisirung.

Allerdings war eine genaue Einhaltung der gegebenen Bedingungen nicht möglich, da dieser Versuch während der Winterzeit angestellt wurde, und mag dieser Umstand wohl dazu beigetragen haben, dass ich nicht den gewünschten Erfolg in Nachstehendem verzeichnen kann. Es bedurfte bis zur Erzielung einer exquisiten Fäulniss der Fische über zwei Monate, da die Fäulniss wegen der herrschenden niedrigen Temperatur nur langsam Fortschritte machen konnte.

Der eingedampfte Extract wurde vor der Fällung mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung behufs weiterer Reinigung noch mit einer wässerigen alkoholischen Bleiacetat-lösung behandelt.

a) Quecksilberchloridniederschlag.

Derselbe wurde mit Wasser ausgekocht und Rückstand sowohl wie Filtrat durch Schwefelwasserstoff zerlegt. Im unlöslichen Rückstand fanden sich geringe Mengen von stark verunreinigten Basen, unter denen Cadaverin nachgewiesen werden konnte:

| Gefunden | Berechnet |
|----------|--|
| LXVIII | für $C_5H_{14}N_2 \cdot 2HCl \cdot PtCl_4$ |
| Pt 38,51 | 38,49 pCt. |

Aus dem noch sehr verunreinigten wasserlöslichen Quecksilbersalz wurde durch Schwefelwasserstoff das Quecksilber

ausgefällt, das eingedampfte Filtrat zur weiteren Reinigung mit Alkohol aufgenommen und mit Bleiacetatlösung versetzt. Das entbleite und eingedampfte Filtrat gab nach der Aufnahme mit Alkohol mit einer alkoholischen Quecksilberchloridlösung nun einen hellen körnig-krystallinischen Niederschlag, welcher aus vielem Wasser umkrystallisiert wurde. Als in Wasser schwer löslich erhielt ich ein Quecksilbersalz, welches in Blättchen krystallisierte und den Schmelzpunkt 214° zeigte. Das resultirende Chlorhydrat krystallisierte in leicht löslichen Prismen, war unlöslich in absolutem Alkohol und gab mit Goldchlorid ein ziemlich leicht lösliches Doppelsalz vom Schmelzpunkt 188° . Die Goldbestimmung liess finden:

| Gefunden | Berechnet |
|----------|---|
| LXIX | für $C_5H_{14}N_2 \cdot 2HCl \cdot 2AuCl_3$ |
| Au 50,70 | 50,25 pCt. |

Das Chlorhydrat gab sämmtliche Alkaloidreactionen des Cadaverin.

In der Lauge fand sich noch ein leicht lösliches Quecksilbersalz, welches aus heissem Wasser in Nadeln krystallisierte. Das daraus dargestellte Chlorhydrat erwies sich als ein Basengemenge. Durch Aufnahme mit absolutem Alkohol, wobei eine nicht unbedeutende Quantität in Lösung ging, konnte eine Trennung bewerkstelligt werden. Das Chlorhydrat, in Alkohol unlösliche Nadeln, erwies sich als das des Putrescin. Dasselbe giebt ein in Wasser schwer lösliches Pikrat, welches aus der heissen Lösung in Nadeln krystallisiert. Aus heissem wässerigen Alkohol fällt es beim Erkalten der Lösung in gelben Blättchen aus. Das Pikrat beginnt sich gegen 230° zu bräunen, wird beim weiteren Erhitzen immer dunkler gefärbt, bis es sich gegen 250°

unter lebhafter Gasentwicklung vollständig zersetzt. Eine Analyse, die von dem Pikrat ausgeführt wurde, liess folgende Werthe ermitteln:

| | Gefunden | Berechnet |
|----------|--|------------|
| LXX LXXI | für $C_4H_{12}N_2 \cdot 2C_6H_2(NO_2)_3OH$ | |
| C 35,06 | — | 35,16 pCt. |
| H 3,65 | — | 3,29 - |
| N — | 20,41 | 20,51 - |

Der in Alkohol lösliche Theil der Chlorhydrate krystallisierte nach dem Verdampfen des Alkohols in leicht löslichen Blättchen. Dieselben gaben ein leicht lösliches, in mikroskopischen Nadeln krystallisirendes Platindoppelsalz. Mittels desselben liess sich selbst durch oftmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser oder verdünntem Alkohol keine Reinigung erzielen. Dagegen gab das Chlorhydrat mit pikrinsaurem Natrium eine geeignete Verbindung. Das Pikrat ist schwer löslich in Wasser und krystallisirt aus der heissen Lösung in Prismen, deren Schmelzpunkt bei 221° gefunden wurde. In heissem absoluten Alkohol ist es nahezu unlöslich. Die Analyse liess erkennen, dass hier das Pikrat des Cadaverin vorlag.

| | Gefunden | Berechnet |
|--------------|--|------------|
| LXXII LXXIII | für $C_5H_{14}N_2 \cdot 2C_6H_2(NO_2)_3OH$ | |
| C 36,43 | — | 36,43 pCt. |
| H 4,01 | — | 3,57 - |
| N — | 19,71 | 20,00 - |

Eine Vergleichung der Reactionen, welche das aus dem Pikrat dargestellte chlorwasserstoffsaure Salz der Base mit den Alkaloidreagentien einging, ergab die völlige Uebereinstimmung desselben mit dem Cadaverin. Eine Eigenschaft des Cadaverin möchte ich an dieser Stelle hervorheben,

welche die Auffindung und Erkennung, sowie die Reindarstellung desselben oft sehr erschwert. Ist dasselbe wie im obigen Falle noch mit einer anderen Base gemengt, so werden die charakteristischen Eigenschaften seiner Doppel-salze öfters vollständig maskirt. Die Löslichkeit, die Kry-stallform ist eine verschiedene und selbst durch wieder-holtes Umkristallisiren der Doppelverbindungen ist eine Trennung nicht möglich, so dass man wähnt, Doppelsalz eines fremden Körpers vor sich zu haben, bis eine Analyse den Irrthum aufklärt.

Die restirende Lauge des Pikrats wurde mit Salzsäure angesäuert und die Pikrinsäure mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen der Lösung hinterblieb das Chlorhydrat, welches in Blättchen krystallisirte und sich bei der Analyse des Platinsalmiaks als reines Methylamin erwies.

| Gefunden | Berechnet |
|----------|---|
| LXXIV | für $[(\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl})_2 \cdot \text{PtCl}_4]$ |
| Pt 41,66 | 41,68 pCt. |

Sein Verhalten gegen die Alkaloidreagentien wie gegen Natronlauge entsprach auch vollständig dem des Methylamin.

b) Quecksilberchloridfiltrat.

Da dasselbe nach der Entfernung des Quecksilbers in alkoholischer Lösung mit Bleiacetatlösung noch eine starke Fällung gab, wurde es nochmals damit gereinigt. In der bleifreien salpetersauren Lösung entstand auf Zusatz von Phosphormolybdänsäure ein reichlicher krystallinischer gelber Niederschlag, welcher mit Bleiacetatlösung in gelinder Wärme zerlegt wurde. Das überschüssige Blei wurde im Filtrat durch Schwefelwasserstoff ausgefällt und die abfiltrirte Flüssig-

keit mit Salzsäure auf dem Wasserbade zum Syrup eingedampft. Durch Platinchloridlösung fiel ein Doppelsalz aus, das aus heissem Wasser in Blättchen krystallisirte und bei der Analyse für das Platindoppelsalz des Methylamin übereinstimmende Werthe lieferte:

| Gefunden | Berechnet |
|----------|--|
| LXXV | $(\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl})_2\text{PtCl}_4$ |
| Pt 41,57 | 41,68 pCt. |

Da der toxisch wirkende Körper, welchen Brieger aus Seedorsch isolirte, die gleiche procentische Zusammensetzung hat, so war eine eingehendere Prüfung nothwendig, um festzustellen, ob nicht doch der gefundene Körper in seinem Verhalten vom Methylamin Verschiedenheiten zeigte. Die Reactionen, welche mit den Alkaloidreagentien angestellt wurden, stimmten jedoch mit denen des Methylamin vollkommen überein. Auf Zusatz einer wässerigen Lösung von Natronlauge zum Chlorhydrat entwickelten sich schon bei gewöhnlicher Temperatur alkalisch reagirende Dämpfe und der Geruch nach Methylamin. Schliesslich wurde noch eine Quantität des Chlorhydrats einem Meerschweinchen injicirt, ohne dass jedoch eine toxische Wirkung, wie sie Brieger beobachtete, an dem Thiere wahrgenommen werden konnte.

Resumé.

Es kamen, wie aus Vorstehendem ersichtlich, vier Fischgattungen zur Untersuchung, wovon je zwei dem Süßwasser und je zwei dem Meerwasser entnommen worden waren. Ich stelle der Uebersicht halber die gefundenen basischen Körper zusammen. Ermittelt wurden im:

| 1. Barsch. | 2. Hecht. |
|----------------|----------------|
| Cadaverin, | Cadaverin, |
| Dimethylamin, | Putrescin, |
| Trimethylamin, | Methylamin, |
| Neuridin. | Trimethylamin. |
| 3. Hecht. | 4. Seedorsch. |
| Cadaverin, | Cadaverin, |
| Putrescin, | Putrescin, |
| Methylamin, | Methylamin. |
| Diäthylamin. | |

Die Fäulniss ergab im Wesentlichen, wie aus den Versuchen ersichtlich, unabhängig von den Bedingungen, unter denen der Fäulnissprocess verlief, die gleichen Producte bei allen zur Untersuchung gekommenen Fischgattungen. Es wurden in erster Linie gebildet: Cadaverin, Putrescin und mit Ausnahme von gefaultem Barsch auch Methylamin. In ihrer Menge überwiegen sie alle anderen Basen. Cadaverin und Putrescin treten meist gemeinschaftlich auf, doch ist ihr quantitatives Verhältniss an die Dauer der Verwesung gebunden. Im Anfang findet sich Cadaverin, ohne von Putrescin begleitet zu sein, wie aus dem Versuche mit gefaultem Barsch zu ersehen ist, dann gesellt sich bei längerer Dauer der Fäulniss Putrescin bei, allerdings anfänglich in nur geringer Menge, später überwiegt es aber das Cadaverin. Quantitativ weniger ergiebig gestaltete sich die Ausbeute an den übrigen von mir gefundenen basischen Körpern. Doch konnte ich in gefaulten Häringen in überwiegender Quantität Trimethylamin neben Methylamin gewinnen. Beide Körper scheinen aus dem Hering sehr leicht abgespalten zu werden, da dieselben sich bereits in der Häringslake, welche doch die basischen

Producte aus den allerersten Stadien der Umsetzung einschliesst, vorfindet. Das von mir in der Häringslake in grösserer Quantität gefundene Cholin wird bei der weiteren Fäulniss eine ergiebige Quelle für das Trimethylamin bilden. Beim Hecht war unter den gefundenen Fäulnissbasen Methylamin hervorragend betheiligt.

Befremdend ist die Thatsache, dass sämmtliche hier isolirte Basen ungiftig sind, wenigstens nicht in dem Masse toxische Eigenschaften zeigen, dass sie als die Urheber der Vergiftungerscheinungen gelten können. Es gelang mir in keinem der Versuche, das giftige Princip zu fassen resp. rein darzustellen. Soviel konnte ich constatiren, dass die hier auftretenden Toxine keine leicht fassbaren Doppelverbindungen mit anderen Körpern eingeht, sondern dass dieselben höchst wahrscheinlich äusserst leicht löslich sind. Stets fand sich das Gift in den allerletzten Laugen, welche von der Verarbeitung übrig geblieben waren. Durch Destillation derselben mit Alkalien werden nur ungiftige Basen in der Vorlage aufgefunden, während das Gift selbst durch diesen Process zerstört wird. Auch durch Extraction der Laugen mit Aether und andere Lösungsmittel, in die es in günstigem Falle in geringen Mengen übergeht, gelang mir die Isolirung nicht. Am stärksten giftige Eigenschaften zeigt die aus dem Fäulnissbrei frisch gewonnene Extractionsflüssigkeit. Während der Verarbeitung auf Basen nimmt die Giftigkeit der Extracte aber mehr und mehr ab, bis sie bisweilen gänzlich verschwindet. Mir scheint das Verschwinden der Gifte mit einer Oxydation Hand in Hand zu gehen, denn so lange der Extract noch stark reducirende Eigenschaften besitzt, ist das Vorhandensein von toxischen Körpern noch zu constatiren. Jedenfalls ist es Thatsache,

dass die mit Phosphormolybdänsäure in salpetersaurer Lösung behandelte Fischlauge meist ihre toxische Wirkung verliert.

Im ersten Fäulnissstadium der Fische treten die toxischen Erscheinungen am heftigsten auf, aber eine Isolirung des giftigen Princips ist mir auch hier nicht gelungen. So überliess ich in einem Falle etwa 5 Kilo Barben drei Tage während des Hochsommers der Verwesung; dieselben besassen ausgesprochenen Fäulnissgeruch und der gewonnene Extract zeigte, Thieren injicirt, stark toxische Eigenschaften; doch war ich im Stande, nur Cholin und Neuridin darin zu constatiren. Jedenfalls ist die Isolirung dieser Gifte aus dem Fäulnissgemenge sowie die Ermittelung ihrer chemischen Zusammensetzung, wenn sie gelingen sollte, mit grossen Schwierigkeiten verknüpft.

D. Ptomaine aus der giftigen Miesmuschel.

Eine im October v. J. durch den Genuss von Miesmuscheln (*Mytilus edulis*) hervorgerufene Massenvergiftung in Wilhelmshaven beschäftigte in der letzten Zeit vielfach die ärztlichen Kreise. In Rücksicht auf das öffentliche Interesse und im Hinblick auf die Wichtigkeit der Kenntniss jenes giftigen Princips für die Medicin glaubte ich wenigstens die für diesen Gegenstand fundamentale Thatsache, nämlich die Natur jenes Giftes ermitteln zu dürfen. Nachdem die Natur des Giftes erkannt war, konnte man auch die Hoffnung hegen, die Entstehung desselben aufzudecken. In Kürze habe ich über die Ergebnisse meiner Untersuchungen bereits berichtet.

Eine ausführliche Zusammenstellung unserer Kenntnisse über die Miesmuschelvergiftung findet sich in den Abhandlungen von Th. und A. Husemann (Handbuch der Toxikologie, 1862, S. 276) und in dem Artikel „Muschelgift“ in Eulenburg's Realencyklopädie, S. 329, von Th. Husemann.

Die Intoxication durch Miesmuscheln bewirkt drei differente Krankheitsbilder. Am häufigsten wurde die exanthematische Form dieser Vergiftung beobachtet: diffuse, exsudative Erytheme oder über den ganzen Körper verbreitete Urticaria, verbunden mit Angina und Dyspnoe. Seltener als diese Art der Intoxicationsäusserung kommen gastrische Beschwerden zur Beobachtung, die vollständig unter dem Bilde der Cholera auftreten können, wenn sie auch seltener zum Tode führen. Dieser choleraähnliche Erkrankungs-

modus tritt häufiger bei Fleischvergiftungen in den Vordergrund und ist alsdann oft genug mit Arsenikvergiftung verwechselt worden. Uebrigens vergehen oft 10—12 Stunden nach dem Genuss der Muscheln, ehe diese Erscheinungen zum Ausbruch kommen. Am gefährlichsten, wenn auch glücklicherweise am seltensten, ist die paralytische Form dieser Intoxication, die oft schon 1—2 Stunden nach dem verhängnissvollen Genusse eintritt und des Oefteren mit dem Tode endet. Die letztere Art der Vergiftung war es auch, die vorzugsweise bei der Wilhelmshavener Massenvergiftung in Scene trat.

Nach Taylor hat man in England, wo die Miesmuschelvergiftungen ziemlich häufig zu sein scheinen, folgende Symptome beobachtet: Unbehaglichkeit, Magendrücke, Gefühl von Schwere in den Extremitäten, Hitze, Trockenheit und die Empfindung von Zusammenziehung im Munde und Schlunde; Durst, Schauer, Athembeschwerden, Krämpfe in den Beinen, Schwellung und Entzündung der Augenlider, verbunden mit reichlicher Thränensecretion, Hitze und Jucken der Haut, gefolgt von einem Exanthem, ähnlich der Nesselsucht. Diese Symptome sind bisweilen begleitet von Kolik, Erbrechen und Diarrhoen. Innerhalb 10 Minuten bis 24 Stunden können diese Erscheinungen ablaufen und haben, falls nicht der Tod bald eintrat, tiefe Erschöpfung im Gefolge.

Crumpe behandelte drei Kinder an der irländischen Küste, welche gekochte giftige Muscheln, die angeblich grösser als die essbare Miesmuschel und von dunkler Orange-farbe gewesen sein sollen, gegessen hatten. Die Unglücklichen gingen unter Erscheinungen von Uebelkeit, Collapsus und Adynamie in wenigen Stunden zu Grunde. Die Section

wies starke Gasansammlung und rothgefärbten Schleim in den Gedärmen nach. Bei einem aaderen Kinde, welches wenige Muscheln ungekocht gegessen, beobachtete Crumpe Lividität des Gesichtes und Sprachlosigkeit, Adynamie, Schäumen des Mundes, doch trat Genesung ein. Auch auf Hühner wirkten die Muscheln toxisch. Erwähnenswerth ist, dass Crumpe sich für berechtigt hielt, einen in seiner Behandlung befindlichen Fall von Tetanus mit den Giftmuscheln zu behandeln, wobei er nach dem Genusse von drei giftigen Muscheln rasch die Muskelstarre weichen sah. In Folge dessen nimmt Crumpe an, dass das active Princip der giftigen Muscheln ein kräftiges Antispasmodicum darstellt.

Herr Kreisphysikus Dr. Schmidt mann in Wilhelmshaven, der sich um die Erforschung der Miesmuschelvergiftung die hervorragendsten Verdienste erworben hat, schildert in dem amtlichen Anzeiger des ihm unterstellten Kreises die von ihm beobachtete Vergiftung folgendermassen:

„Der Genuss gekochter blauer Muscheln (Miesmuscheln), welche von dem Boden eines auf der Werft frisch gedockten Wasserprahms entnommen waren, hat am Abend des 17. October und der darauf folgenden Nacht zahlreiche Vergiftungen von Werftarbeitern und deren Familienangehörigen verursacht. Die Krankheitssymptome treten in folgender Reihe in Erscheinung: Je nach der Menge der genossenen Muscheln tritt kurz darnach oder erst im Verlauf von mehreren Stunden ein zusammenschnürendes Gefühl im Halse, Munde, Lippen auf, die Zähne werden stumpf, als ob man in einen sauren Apfel gebissen hätte; Prickeln, Brennen in den Händen, später erst in den Füßen; Duseligkeit im Kopfe (kein Kopfschmerz); Gefühl, als ob sich die Glieder

heben wollen, als ob man fliegen wollte, die Beine nicht herabdrücken könne; Alles ist leicht; der Gegenstand, den man angreift, hebt sich gleichsam von selbst; allgemeine psychische Aufregung (gleich einem von Alkohol erheiterten Menschen), unruhiges Umherrennen, geringes Angstgefühl, leichte Brustbeklemmung; Puls hart, beschleunigt (80—90 Schläge); keine Temperatursteigerung; Pupillen werden weit, reactionslos (keine Beeinträchtigung des Sehvermögens); die Sprache schwer, abgebrochen, stossweise; Beine werden schwerer, steifes Gefühl darin, dann Schwindel, die Hände greifen stossweise nach einem Gegenstand, verfehlten beim Zugreifen das Ziel; Taumel; die Beine können den Körper nicht mehr tragen, derselbe rutscht in sich zusammen; dann heftiges Uebelsein, Erbrechen (kein Leibschermerz, kein Diarrhoe); taubes Gefühl in den Händen, in den Füßen Kältegefühl, dann fühlbare zunehmende Erkältung des ganzen Körpers, geringes Angstgefühl, als ob man ersticken wollte, im einzelnen Falle auch reichliche Schweißbildung, dann ruhiges Einschlafen bei ungetrübtem Bewusstsein. Die Einwirkung des Giftes auf den menschlichen Organismus ist eine so heftige, dass in dem ersten Fall schon $1\frac{3}{4}$ Stunden nach dem Genuss der Muscheln der Tod, und zwar unbemerkt von den Angehörigen, eingetreten war, in dem zweiten Fall nach $3\frac{1}{2}$, in dem dritten nach 5 Stunden. Der Genuss von 5—6 Muscheln hatte bei Erwachsenen schon heftige Vergiftungen zur Folge.“

Weiterhin sandte Schmidtmann Berichte über die von ihm erhobenen Beobachtungen an Virchow, der darüber öffentlich Mittheilung machte und insbesondere die pathologisch-anatomischen Befunde ausführlich erörterte. Bei einem in Folge dieser Vergiftung Gestorbenen fand sich

eine bedeutende Leichenstarre, die tagelang anhielt. Die Gefässer sämmtlicher Organe waren stark gefüllt, nur das Herz war welk und schlaff. Virchow wies dabei auf den auffälligen Umstand hin, dass das Blut des Vergifteten mit grosser Begierde Sauerstoff absorbierte. Von den anatomischen Befunden sind noch charakteristisch für diese Art der Vergiftung: starke Hyperämie und Schwellung der Schleimhaut des Magens sowie der oberen Theile des Dünndarms, die Virchow für Enteritis erklärt; colossale Anschwellung der Milz, bedingt durch zellige Hyperplasie der Pulpa mit Follikelvergrösserung, sowie eine eigenthümliche plaquesartige Sprenkelung der Leber, welche Virchow als hämorrhagische Infarcirung dieses Organs bezeichnet.

Am eifrigsten wurde naturgemäss die Frage nach der Herkunft des Giftes ventilirt.

Nach Husemann ist die Annahme Burrow's, dass die Miesmuschel in der Periode ihrer Befruchtungs- und Brunstzeit, welche in die heissen Monate Juni bis August fällt, giftige Eigenschaften besitzen, am wahrscheinlichsten und hat demgemäß auch die weiteste Verbreitung gefunden. Um diese Zeit fällt das an sich schon leicht zur Zersetzung geneigte Fleisch dieser Schalenthiere am ehesten Fäulnissprocessen anheim, und zwar handelt es sich dann nicht um stark vorgesetzte Verwesungszustände, welche sich durch üblichen Geruch und Geschmack zu erkennen geben, sondern um die ersten Zwischenprodukte der Zersetzung, die ohne wesentliche Veränderung der physikalischen Eigenschaften des Organeiweisses verlaufen (Th. Husemann). De Beume, Chenu, Du Rondeau nehmen hingegen an, dass die schädlichen Stoffe von aussen in die Muscheln hineingelangt seien,

und zwar sollen es besonders kleine giftige Seesterne sein, die, von den Muscheln verzehrt (?), alsdann diesen Thieren ihre Giftigkeit mittheilen. Scharfe Beweise hierfür sind aber nicht erbracht worden; allerdings fand de Beume unter dem Erbrochenen eines seiner Patienten auch kleine Seesterne vor, und auch Husemann hebt hervor, dass derartige Asterien in den Sommermonaten, wo die Muscheln am giftigsten wirken, in den letzteren häufig vorkommen.

Der wenigsten Anhänger erfreut sich schliesslich jene Hypothese, welche bestimmte giftige Species, die den essbaren Miesmuscheln beigemengt sein sollten (Crumpe 1872), für die Vergiftungen verantwortlich zu machen suchte. Einen mächtigen Vertreter fand aber letztere Hypothese anfänglich in Virchow. Schmidtmann und nach ihm Virchow constatirten, dass an den giftigen Muscheln die Schalen heller, gestrahlt erschienen, dass diesen Thieren ein süsslicher, ekelerregender, bouillonartiger Geruch anhaftete, dass das Fleisch gelblich, das Abkochwasser dieser Muscheln bläulich war. Bei den ungiftigen Muscheln hingegen waren die Schalen gleichmässig schwärzlich, die Muscheln selbst rochen nach Seewasser, ihr Fleisch sah mehr weiss und das Abkochwasser hell aus. Als eifriger Verfechter einer besonderen Species giftiger Miesmuscheln zeichnete sich auch Lohmeyer aus.

Dieser Ansicht trat aber das Gros der Zoologen entgegen. Nach Möbius sind die an den giftigen Miesmuscheln häufiger beobachteten äusseren Erscheinungen dadurch zu erklären, dass die Miesmuschel als ein sehr euryhalines und eurythermes Thier, d. h. als ein solches zu betrachten ist, das grosse Differenzen im Salzgehalt und in der Temperatur des Wassers verträgt, sich den verschiedenen Lebensbedin-

gungen anpasst und in Form und Grösse, Dicke und Breite, Färbung und Streifung sehr veränderlich ist. Im ruhigen Wasser bildet sie eine dünne, glänzende Schale, im bewegten, besonders auf flachem sandigen Grunde, sondert sie eine dicke widerstandsfähigere ab, wobei denn auch durch die Reibung mit dem Sande die äussere, ursprünglich glänzende Schicht matt und sogar gänzlich abgeschliffen werden kann, so dass die darunter befindliche weisse Kalkschicht hervortritt. Die Streifung der Muschelschalen ist ein Zeichen der Jugend, und die Farbendifferenzen des Fleisches der Thiere röhren nach Möbius davon her, dass die Sexualdrüsen, welche den grössten Theil des Mantels ausfüllen, bei den männlichen Miesmuscheln weiss, bei den weiblichen gelb sind.

Auch Franz Eilhard Schulze und v. Martens können vom zoologischen Standpunkte aus eine besondere Species der giftigen Miesmuscheln nicht anerkennen. Trotz alledem betont Virchow, wenn er auch der Auffassung Lohmeyer's von der besonderen Varietät der giftigen Miesmuschel nicht beistimmt, die relative Frequenz der atrophisch-albinistischen Merkmale der giftigen Miesmuschel gegenüber den ungiftigen, welche sich dadurch manifestirt, „dass die giftigen Miesmuscheln häufig gewisse Veränderungen aufweisen, die eine geringere Energie der Bildungsvorgänge anzeigen. Sie sind weniger pigmentirt, sie sind weniger stark, sie entwickeln sich nicht in der vollen Gestalt und Grösse; sie werden mehr breit, sie scheinen ein langsameres Wachsthum zu haben, sie haben etwas Atrophisches an sich.“

Zu Gunsten der älteren Auffassung von der Entstehung des Miesmuschelgiftes durch Fäulnissprocesse fallen Versuche von Schmidtmann recht gewichtig in die Wag-

schale. Schmidtmann stellte zunächst fest, dass die giftigen Muscheln aus dem stagnirenden Wasser der Hafenbassins sowie des dahin führenden Canals entstammten. Ganz gesunde Muscheln, die nun Schmidtmann dorthin verpflanzte, wurden innerhalb 14 Tagen stark giftig, verloren aber ihre Giftigkeit bald wieder, wenn sie von dort in frisches Wasser übertragen wurden. An der Stelle, wo dieser Canal in die Hafeneinfahrt mündet, Vorhafen genannt, werden die dort eingesetzten Muscheln weniger giftig. Auch Virchow konnte constatiren, dass die giftigen Muscheln ihre Giftigkeit verlieren, wenn sie 4 Wochen lang in einem Seewasseraquarium gehalten wurden.

Max Wolff, der ausser den Miesmuscheln noch andere Thiere des Wilhelmshavener Wasserbodens auf ihre eventuelle Giftigkeit prüfte, fand nur noch Seesterne mit denselben giftigen Eigenschaften wie die Miesmuschel behaftet, ganz übereinstimmend mit den oben angeführten Beobachtungen. Auch bezüglich der topographischen Verbreitung dieser Thiere konnte Wolff dieselben Standorte für die giftigen Seesterne nachweisen, wie sie bereits von Schmidtmann für die giftigen Miesmuscheln eruiert worden waren. Eine allmäliche Abnahme der Giftigkeit der Miesmuscheln im Laufe der Zeit wurde von allen Autoren bemerkt. Auf der Höhe der Giftigkeit der Muscheln ist nach Max Wolff die Leber der Hauptsitz des Giftes; Hand in Hand mit der Entgiftung aber soll nach Wolff dieses Gift in Circulation gerathen, denn in dieser Periode konnte Wolff auch mit Extracten der übrigen Weichtheile dieselben charakteristischen Intoxicationserscheinungen erzielen, wie sie ihm früher nur mit Extracten aus der Leber, die aber quantitativ auch jetzt noch das meiste Gift einschloss, gelungen waren.

Dieses Muschelgift ist, wie Schmidtmann, Virchow, Wolff und Salkowski einstimmig bekunden, eins der schwersten lähmenden Gifte, ähnlich in seiner Wirkung wie Curare. Nach einer privaten Mittheilung von Herrn Dr. Schmidtmann spielen sich die Vergiftungerscheinungen bei Thieren wie folgt ab: Als Versuchsthiere wurden von Schmidtmann hauptsächlich Kaninchen verwandt, ausserdem Hühner. Symptome einer unfreiwilligen Vergiftung sah Schmidtmann bei Katzen, die von den Muscheln gefressen hatten. Das abgekochte Muschelwasser, Kaninchen in den Magen gebracht, bewirkte sofortigen Beginn der Vergiftung. Der Kopf wird vorgestreckt und zurückgezogen, durch Bewegen der Kiefer und Zähne entsteht ein knirschendes Geräusch; Athmung ist beschleinigt; die hinteren Extremitäten sind gelähmt; Pupillen weit, aber nicht extrem; die Thiere fallen nach einer Seite; mit hochgezogenem Kopf kauern sie an der Wand; es finden einige kräftige Zuckungen mit den Vorderbeinen statt; darnach kommt noch etwa 2—3 mal in längeren Zwischenpausen eine oberflächliche Respiration zu Gesicht; das Herz arbeitet noch, aber sehr schwach; nach 1 Minute erfolgt der Tod. Die Starre tritt sehr schnell ein. Sodann macht Schmidtmann noch darauf aufmerksam, dass die Injection des giftigen Extractes viel langsamer wirkt als die Einführung desselben in den Magen, selbst wenn derselbe vollständig gefüllt ist. Das Thier zeigt nach der subcutanen Einverleibung des giftigen Extractes während der nächsten Minuten keine Veränderung in seinem Verhalten, dann beginnt die charakteristische Bewegung des Kopfes; das Thier schiebt die Brust auf dem Boden nach vorwärts, setzt die Hinterbeine weiter von sich, fällt dann zur Seite und verendet unter leichten Zuckungen.

In der Regel lassen die Thiere zuletzt Urin, und öfter fliest aus dem Munde eine geringe Menge Speichel. Ueberdies sah Schmidtman bei Thieren, welchen Absude eingeflösst wurden von Muscheln, die aus dem Bootshafen stammten, an welchem Standorte es nicht zur Bildung des kräftigen Giftes kam, neben den erwähnten Symptomen noch reichliche Salivation, doch erholten sich diese Thiere wieder.

Der Natur der Sache nach kann das Miesmuschelgift nur eine chemische Substanz sein.

H. Salkowski, der auf Virchow's Anregung nach ihr fahndete, stellte fest, dass das Gift mit Wasserdämpfen auch aus alkalischer Lösung nicht übergeht, und dass durch Kochen mit kohlensaurem Alkali dasselbe zersetzt wird. Auch konnte Salkowski den wässerigen, sauer reagirenden, giftigen Extract zur Trockene eindampfen und sogar 7 Minuten lang bei 110° C. erhitzen, ohne dass derselbe seine Wirksamkeit einbüsst.

Ich selbst verarbeitete die giftigen Muscheln, welche mir durch die Güte des Herrn Kreisphysikus Dr. Schmidtman, sowie der Herren Apotheker Koenig in Wilhelms-haven und in Bant, welchen Herren ich hiermit nochmals meinen besten Dank ausspreche, zugingen, in folgender Weise: Die noch lebenden Weichthiere — einmal kamen auch in Alkohol conservirte Muscheln zur Verwendung — wurden zerquetscht, dann mit schwach salzsäurehaltigem Wasser ausgekocht; hierauf wurden die festen Bestandtheile entfernt und die zurückbleibende Flüssigkeit zur Syrupconsistenz eingedampft, worauf man wiederholt mit Alkohol extrahirte. Man thut gut, die Rückstände sehr energisch mit Alkohol zu extrahiren und auszukneten, da sonst zuviel von dem Gifte im Rückstand verbleibt. Es empfiehlt sich

zur Abscheidung der die Filtration sehr störenden schleimigen Substanzen, vor der Filtration mit Bleiacetat zu fällen, einzudampfen und dann mit Alkohol zu extrahiren. Das in Lösung gegangene Blei wird durch Schwefelwasserstoff entfernt. Auch die Fällung mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung unterlasse man nicht, da gewisse Körper (cfr. unten Betain) theilweise dadurch eliminiert werden und auch dadurch die theure Phosphormolybdänsäure sehr gespart wird. Der Alkohol wird nun verjagt und der restirende Syrup mit Wasser aufgenommen und durch Kochen mit Thierkohle entfärbt. Man neutralisiert alsdann mit Soda, säuert mit Salpetersäure an und fällt mit Phosphormolybdänsäure. Da sich nur in saurer Lösung das Gift haltbar erwies, wurde die Phosphormolybdänsäure-Doppelverbindung durch neutrales essigsaures Blei zerlegt. Durch Anwärmen beschleunigt man die Zersetzung. Vom Unlöslichen filtrirt man ab, entbleit das Filtrat durch Schwefelwasserstoff und dampft die wasserklare Lösung, mit wenig Salzsäure versetzt, ein. Durch Aufnehmen mit absolutem Alkohol trennt man unlösliche organische Chlorhydrate ab. Zu dem Filtrat wird eine Lösung von Quecksilberchlorid in absolutem Alkohol hinzugefügt und hierdurch neben anderen Basen auch der grösste Theil des Giftes ausgefällt. Durch wiederholtes Umkrystallisiren der Quecksilberverbindungen in Wasser wurde das Gift zunächst als leicht lösliche Quecksilberdoppelverbindung gewonnen, nach deren Zerlegung durch Schwefelwasserstoff und Extraction mit absolutem Alkohol, in den das Gift leicht hineingeht, das giftige Princip der giftigen Miesmuschel möglichst rein dargestellt wurde. Durch Ueberführung in das Goldsalz, welches sich mikroskopisch in Form von Würfeln präsentirt, wurde diese Sub-

stanz in für die Analyse geeigneter Form gewonnen. Dieses Golddoppelsalz hat die Zusammensetzung $C_6H_{16}NO_2AuCl_4$.

| | Gefunden | | Berechnet |
|-------|----------|---------|---------------------------|
| LXXVI | LXXVII | LXXVIII | LXXIX |
| Au | 41,79 | 41,72 | — |
| C | — | — | 15,55 |
| H | — | — | 3,80 |
| N | — | — | 3,25 |
| | | | für $C_6H_{16}NO_2AuCl_4$ |
| | | | 41,64 pCt. |
| | | | 15,22 - |
| | | | 3,38 - |
| | | | 2,96 - |

Der Schmelzpunkt dieses Golddoppelsalzes liegt bei 182^0 C. Es hielt sehr schwer, diese Verbindung von anderen beigemengten Golddoppelsalzen zu trennen. Das daraus dargestellte Chlorhydrat krystallisiert in Tetraedern und wirkt äusserst giftig, ganz in der Weise wie es Schmidtmann u. A. geschildert haben. Die üblichen Alkaloidreagentien bewirken in den Lösungen dieses Chlorhydrates, wenn überhaupt, nur ölige Präcipitate. Die durch Kali in Freiheit gesetzte Base riecht widerlich, verliert aber beim ruhigen Stehen an der Luft rasch diesen durchdringenden Geruch und ist dann ungiftig. Durch Destilliren mit Kali wird diese giftige Base zerstört, in der Vorlage befindet sich nur ein aromatisch riechendes, nicht giftiges Product. Ich nenne diese giftige Base $C_6H_{15}NO_2$ bis zur Feststellung ihrer Constitution, als den Träger des specifischen Giftes der Muscheln: Mytilotoxin.

Neben diesem Gifte ist noch eine Reihe anderer Basen in den Miesmuscheln enthalten, von denen einige nur als Harze erhalten wurden. Ausserdem aber blieb nach dem Extrahiren mit absolutem Alkohol ein Chlorhydrat zurück, das als salzaures Betain (Oxycholin) $C_5H_{11}NO_2HCl$ erkannt wurde. Und zwar bildet dieses Chlorhydrat die Hauptmasse der ungiftigen Basen, liess sich aber davon nur

durch eine leicht lösliche Golddoppelverbindung trennen. Dieselbe bildet prachtvolle Blättchen, mikroskopisch den Cholestearintafeln gleichend.

Die Analyse dieses Golddopelsalzes ergab folgende Werthe:

| | Gefunden | | Berechnet |
|------|----------|--------|---------------------------|
| LXXX | LXXXI | LXXXII | für $C_5H_{12}NO_2AuCl_4$ |
| Au | 43,06 | — | 43,10 pCt. |
| C | — | 13,24 | 13,10 - |
| H | — | 2,93 | 2,63 - |
| N | — | — | 3,06 - |
| | | 2,98 | |

Der Schmelzpunkt dieses Golddopelsalzes liegt bei 209° C., bei welcher Temperatur auch, wie ich mich überzeugte, das synthetisch dargestellte, sowie das aus Runkelrüben isolirte Betaingolddopelsalz, Präparate, die ich der Güte des Herrn Dr. Bannow verdanke, schmelzen. Ein Vergleich des künstlichen und natürlichen Betain mit dem aus Muscheln gewonnenen Betain bewies deren Identität. Durch Behandeln mit feuchtem Silberoxyd entsteht das süßlich schmeckende reine Betain, das neutral reagirt. Zudem fand ich noch eine Reaction, die ganz charakteristisch für das salzsaure Betain ist und welche sowohl die künstlichen als die natürlichen Producte zeigen. Fügt man zu einer Lösung des salzsauren Betain sehr wenig Kaliumquecksilberjodid, so entsteht anfänglich ein hellgelber ölicher Niederschlag, der im Ueberschuss des Reagens verschwindet und beim Reiben mit einem Glasstabe in Form gelber Nadeln wieder zum Vorschein kommt.

Das Verhalten des salzsauren Betain gegenüber den Alkaloidreagentien, mit Ausnahme von Gold- und Platinchlorid, ist noch nicht eingehender geprüft und mag daher die beigefügte Tabelle darüber Aufschluss geben:

| | |
|-----------------------------------|---|
| Phosphorwolframsäure | weisse Fällung, löslich im Ueberschuss. |
| Phosphormolybdänsäure | gelber Niederschlag. |
| Phosphorantimonsäure | leicht im Ueberschuss lösliches Präcipitát. |
| Kalium-Bismuthjodid | ziegelrother Niederschlag. |
| Jod-Jodkalium | ölige Fällung. |
| Jodhaltige Jodwasserstoff-säure | krystallinischer Niederschlag. |
| Pikrinsäure | gelbe Nadeln. |
| Alkoholische Chlorzinklösung | Nadeln. |
| Quecksilberchlorid | ziemlich leicht lösliche kurze Prismen. |
| Ferricyankalium und Eisen-chlorid | nach einiger Zeit Blaufärbung. |

Das aus Muscheln gewonnene Betain wurde schiesslich noch mit Kalihydrat erhitzt und aus dem Destillat Trimethylamin in Gestalt seines Goldsalzes gewonnen. Die Analyse desselben ergab einen Goldgehalt von 49,13 pCt., die Theorie verlangt 49,37 pCt. Au. Das Hauptproduct bei einer derartigen Manipulation ist nach dem Entdecker des Betain, Scheibler, Trimethylamin; daneben treten aber noch andere Basen auf, besonders in grösserer Menge eine Base $C_8H_{17}NO_5$. Hiermit ist also das Vorkommen dieser Base, welche zu dem im Körper weit verbreiteten Cholin in naher Beziehung steht, sicher erwiesen.

Das Vorkommen von Oxycholin im menschlichen Urin ist übrigens bereits von Liebreich erwiesen worden. Meine Vermuthung, dass möglicherweise das Vorhandensein des

Betain an das in sehr grossen Mengen im Muschelleib aufgestapelte Glycogen geknüpft sei, konnte ich nicht bestätigen, da ich in einem anderen glycogenreichen Organ, in der Leber von Säugethieren, nur geringe Mengen von Cholin fand (Versuch: Au = 44,71 pCt., nach der Theorie 44,45 pCt.). In milderen Formen der Vergiftung bei Thieren konnte Schmidtmann auch Speichelfluss constatiren. Crumpe sah dieses Symptom auch bei einem Menschen. Eine in dieser Richtung hin wirkende Base habe ich auch noch in Form seines in Nadeln krystallisirenden Golddoppelsalzes isolirt, aber in zur Analyse nicht ausreichender Menge.

Auf Grund der oben besprochenen Thatsachen, besonders der Experimente von Schmidtmann, ist es höchst wahrscheinlich, dass die Bildung des Muschelgiftes durch Fäulnissprocesse angeregt wird; in Folge dessen versuchte ich durch Faulenlassen von gesunden Muscheln eventuell das Mytilotoxin zu gewinnen. Da das stagnirende Wasser, in dem die giftigen Muscheln gefunden wurden, selbst ungiftig ist (Schmidtman) und von den Bewohnern dieser unheimlichen Districte nur noch die Seeigel von Wolff als giftig befunden wurden, so muss die Bildung des Giftes in dem Körper der Thiere selbst vor sich gehen. Bei dem geringen Stoffwechsel und der Lebenszähigkeit der niederen Thiere überhaupt — ich erinnere hier nur an die Tardigraden, die bekanntlich vollkommen eintrocknen können, in Wasser aber wieder zu neuem Leben erwachen — ist es begreiflich, wenn in den ersten Stadien perverser Umsetzungen in ihren Gewebstheilen, durch die vielleicht der Anstoss zur Bildung des Giftes gegeben wird, das Leben nicht erlischt. Jene Umsetzungen aber werden in dem faulen Wasser eingeleitet, hören aber sofort wieder auf resp.

es erfolgt eine Ausspülung der giftigen Stoffwechselproducte, wenn die Thiere wieder in frisches Wasser versetzt werden. Bei einem Versuche, bei dem gesunde Muscheln nur drei Tage ausser Wasser gehalten wurden, konnte ich mir Absude darstellen, die Thiere unter Erscheinungen tödteten, welche allerdings insofern von dem Bilde der Miesmuschelvergiftung abweichen, als neben den Lähmungen besonders Krämpfe und Sialorrhoe in den Vordergrund traten. Eine Trennung dieser verschiedenen Gifte, unter denen, wie ich glaube, sich auch das Mytilotoxin vorfand — wenigstens waren unter den Krystallen der Golddoppelsalze, die für Mytilotoxin charakteristischen Würfelformen vorhanden — gelang mir vorläufig nicht. Auf meine Bitte hin hat Herr Apotheker Koenig in Wilhelmshaven die ausserordentliche Güte gehabt, $3\frac{1}{4}$ Kilo Muscheln 16 Tage lang faulen zu lassen, alsdann dieselben mit salzsäurehaltigem Wasser auszukochen und den eingedampften Extract mir zu übersenden. Aus diesem Auszuge habe ich aber kein Gift darstellen können. Die mir zur Vorprobe übersandten lebenden Muscheln enthielten eine äusserst geringe Menge einer zur Salivation anregenden Substanz; doch auch dieser Körper war durch die Fäulniss zerstört. Nur Cadaverin, Putrescin und Trimethylamin, letzteres in ziemlich erheblicher Quantität, konnte ich aus diesem Fäulnissabsud nach obigen Methoden isoliren. Das Cadaverin konnte ich am bequemsten in Gestalt seines Pikrates fassen, während die beiden anderen Substanzen in Golddoppelsalze umgewandelt wurden.

Die Analyse ergab für das pikrinsaure Cadaverin 20,06 pCt. N, entsprechend der theoretischen Forderung von 20 pCt. Das Golddoppelsalz des Putrescin enthielt 51,10 pCt. Au, berechnet dafür 51,30 pCt., und das Trimethyl-

aminchloraurat zeigte einen Goldwerth von 49,30 pCt., in Uebereinstimmung mit der Theorie (49,37 pCt. Au). Auch die Reactionen legitimirten diese Körper auf das Genaueste.

Systematische und verschiedentlich modifizierte Fäulnissversuche mit frischen Miesmuscheln, besonders in den allerersten Phasen der Zersetzung derselben, werden wohl einmal Licht auf die bisher noch räthselhafte Entstehungsweise des Mytilotoxin werfen.

E. Ptomaine aus Culturen pathogener Bakterien.

Im Interesse der Klinik liegt es, jene Ptomaine kennen zu lernen, welche, der Kraft pathogener Bacterien entsprossen, nach ihrer Aufnahme durch den lebenden Organismus Symptome hervorrufen, die einem wohl charakterisierten Krankheitsbilde entsprechen. Wenn in der That gewisse Krankheiten als der Ausfluss einer Vergiftung, angeregt durch die in den Körper eingedrungenen Mikroben, zu betrachten sind, so muss das giftige Princip darstellbar sein. Derartige Toxine in den Abgängen kranker Individuen sowie in den Organtheilen von an infectiösen Krankheiten verstorbener Personen zu suchen, ist für mich im Augenblick nicht ausführbar; zudem ist, wie ich bereits früher erwähnte, auch zu erwarten, dass auf diesem Wege nur geringe Quantitäten von Ptomainen zu erhalten sein werden, da jedenfalls der Tod erfolgt, sobald das für den Körper zuträgliche Maximum von Gift überschritten sein wird. Ich ziehe es deshalb

vor, auch weiterhin, wenn möglich, Reinculturen pathogener Bakterien nach dieser Richtung hin zu erforschen. Die Aufsuchung der Ptomaine in den menschlichen und thierischen Organtheilen wird alsdann sehr erleichtert sein, weil die Eigenschaften derselben schon von den Reinculturen her bekannt sein werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass im Organismus selbst nach der Invasion von Bakterien eine Reihe von Factoren in Thätigkeit treten, die ausserhalb des Körpers überhaupt nicht nachzuahmen sind. In erster Linie werden es die lebenden Zellen des Körpers sein, die, wie Metschnikoff's Beobachtungen lehren, chemische Kräfte entfalten und die nun im Verein mit der chemischen Energie pathogener Bakterien Processe anregen werden, über deren Natur uns vorerst noch jede Vermuthung fehlt. Ausserdem sind im lebenden Organismus ganz differente Nährstoffe dicht beisammen aufgespeichert, aus denen die Bakterien ihren Lebensbedarf entnehmen, wobei sie nun gewisse Substanzen mit Vorliebe verbrauchen werden. Dadurch aber wird der Chemismus von vornherein in bestimmte, für uns noch völlig verborgene Bahnen geleitet werden. Sodann kommt noch in Betracht, wie Ehrlich und ich in der von uns begründeten klinischen Lehre von der Mischinfection auf Grund klinischer und bakteriologischer Beobachtungen feststellen konnten, dass die Existenz mancher Bakterien im menschlichen und wohl auch im thierischen Körper dadurch ermöglicht wird, dass bereits andere kleinste Lebewesen in ihm sich angesiedelt haben, wodurch erst ein für das Gedeihen gewisser Mikroben günstiger Nährboden geschaffen worden ist. Wie Ehrlich und ich zeigten, können sogar für den gesunden Menschen ganz unschädliche Bakterien, wenn sie sich

auf bereits durchseuchtem Boden ansässig machen, äusserst zerstörend wirken (malignes Oedem bei Typhus abdominalis). Neuerdings habe ich selbst wieder Gelegenheit gehabt, diese Thatsachen durch klinische Beobachtungen zu erhärten. Das Wesen der chemischen Vorgänge, welche hierbei nothwendigerweise eine hervorragende Rolle spielen, ist uns vor der Hand auch noch verschlossen. Wenn wir nun ausserhalb des Körpers die chemische Productionskraft der pathogenen Bakterien studiren wollen, so müssen wir denselben ein möglichst reichhaltig zusammengesetztes Nährmaterial bieten. Diese deletären Lebewesen werden nicht auf jedem Nährstoffe, auf welchem sie gedeihen, auch Ptomaine resp. Toxine, falls sie überhaupt zu deren Bildung fähig sind, produciren können, sondern nur aus gewissen Nährböden unter ganz bestimmten Bedingungen dergleichen schädliche Producte abspalten. Ein solches günstiges Nährsubstrat ist das Fleisch, in dessen Absuden, soweit man weiss, alle bisher bekannt gewordenen Bakterien vortrefflich gedeihen. Meine ersten Versuche hatte ich mit Bouillon aus Muskelfleisch vom Menschen resp. mit solchem Fleische selbst angestellt, in der Meinung, dass die Spaltungsproducte, welche sich im menschlichen Organismus bei der Thätigkeit der Bakterien bilden, am ehesten aus vom Menschen herstammendem Material erhältlich sein würden. Zweckmässigkeitsgründe bestimmten mich aber bald, davon abzustehen und Gebrauch zu machen von Aufschwemmungen gewöhnlich von Rindfleisch, hier und da auch von Kalbfleisch, das Sulzeconsistenz in Folge des in geringen Mengen zugesetzten Wassers annahm, da bei einer solchen Beschaffenheit manche Bakterien erst ihre volle chemische Thätigkeit zu entwickeln scheinen.

Pferdefleisch eignet sich nicht zu derartigen Versuchen, weil es anscheinend sehr viel leimgebendes Gewebe enthält, das die weiteren Operationen sehr erschwert. Die zu den Versuchen benutzten Kolben enthielten in der Regel ca. 125 Grm. Rindfleisch und waren vier Tage hintereinander je zwei Stunden lang in strömendem Dampfe sterilisiert worden.

I. Versuche mit Reinculturen des *Staphylococcus pyogenes aureus* Rosenbach.

Die bereits in der vorigen Monographie beschriebenen Culturversuche mit diesem *Staphylococcus* habe ich noch zweimal, jedesmal mit 7 Kolben wiederholt und mir recht viel Salmiak, aber kein Toxin daraus darstellen können; daneben wurden stets Xanthinderivate und Kreatinin erhalten. Jenem ungiftigen organischen Salmiak, den ich bereits bei meinem ersten Versuche fand, begegnete ich zwar auch wieder, ohne aber zum genaueren Studium genügende Mengen gewinnen zu können. Bringt man den *Staphylococcus* auf Bouillon, der Glycogen (3 : 100) und etwas frisch gefällter kohlensaurer Kalk beigemengt sind, so gedeiht diese Bakterie bei Bruttemperatur sehr gut, greift aber das Glycogen nur sehr wenig an, wenigstens konnte ich den grössten Theil des Glycogen unzersetzt wieder gewinnen und nur die Bildung von sehr geringen Mengen organischer Säuren (besonders Oxalsäure) constatiren. Daraus dürfen wir wohl den Schluss ziehen, dass dieser *Staphylococcus* auch das im Körper reichlich aufgestapelte Glycogen fast gänzlich unberührt lassen wird.

II. Versuche mit Reinculturen des *Streptococcus* *pyogenes* Rosenbach.

Auf dickem Fleischbrei, auf mit vielem Wasser versetztem Fleische, auf Bouillon und auf sterilisirtem Blutserum wurden Massenculturen dieses *Streptococcus* gezüchtet und dieselben Nährsubstrate dann nach den obigen Methoden verarbeitet. Das Resultat war überall das gleiche: neben normalen Fleischbestandtheilen (Xanthin etc.) Ammoniak, insbesondere grosse Mengen Trimethylamin, welches aus dem Quecksilberchloridfiltrat nach dessen Entquecksilberung und nachfolgendem Eindampfen ausgeschieden wurde. Durch Ueberführung in das Goldsalz liess sich das Trimethylamin leicht vom Ammoniak trennen. Ausser durch seine charakteristischen Eigenschaften legitimirte sich das Trimethylamin noch durch die Analyse seines Golddoppelsalzes (Analyse LXXXIX).

III. Versuche mit Reinculturen des Koch-Eberth- schen *Typhusbacillus*.

Bei früheren Züchtungen des *Typhusbacillus* auf Fleisch hatte ich ein sehr kräftiges Toxin¹⁾), allerdings in nur sehr geringer Menge, erhalten, das, Meerschweinchen injicirt, dieselben der Herrschaft über ihre willkürlichen Muskeln beraubt und auf die Darm- und Speichelsecretion anregend wirkt. Die damals gefundenen analytischen Werthe gestatteten nicht die Feststellung einer empirischen Formel. Neuerdings habe ich auf Fleischbrei, der mit nur wenig Wasser

1) l. c. S. 68.

angerührt war, so dass er Sulzeconsistenz zeigte, die Koch-Eberth'schen Typhusbacillen ausgesät und diese Culturen bei Temperaturen von 37,5—38° C. 8—14 Tage lang stehengelassen. Aus dem Quecksilberchloridniederschlage resultirt nach Zerlegung und Eindampfen desselben ein leicht zerfliessliches salzsauers basisches Product, dessen Chlorplatinat in Form leicht löslicher Nadeln gewonnen wurde. Analysirt wurde das wegen seiner relativen Schwerlöslichkeit am bequemsten zu reinigende Golddoppelsalz, das entsprechend der Formel $C_7H_{17}NO_2, HCl, AuCl_3$ zusammengesetzt ist.

| Versuch | LXL | LXLI | LXLII | LXLIII | Theorie |
|---------|-------|-------|-------|--------|------------|
| Au | 40,67 | 40,78 | — | — | 40,45 pCt. |
| C | — | — | 17,38 | — | 17,25 - |
| H | — | — | 3,85 | — | 3,70 - |
| N | — | — | — | 2,97 | 2,89 - |

Der Schmelzpunkt dieses in Form von Prismen krystallisirenden Golddoppelsalzes liegt bei 176° C.

Diese Substanz ist nicht, wie anfänglich die Vermuthung nahe lag, identisch mit dem von mir aus faulem Fleische dargestellten Körper¹⁾), obwohl die Golddoppelsalze gleichwerthig zusammengesetzt sind, ja sogar denselben Schmelzpunkt besitzen. Die aus faulem Fleisch von mir isolirte Substanz ist ein Körper von schwach saurer Eigenschaft, während das aus Typhusculturen durch Behandlung mit Silberoxyd gewonnene reine Ptomain stark basischen Charakter zeigt. Ich nenne diesen letzteren Körper, da er ein specifisches Product der Wirksamkeit des Typhusbacillus ist und giftig wirkt: Typhotoxin. Das salz-

1) s. S. 27.

saure Typhotoxin verbindet sich mit Pikrinsäure zu einem schwer löslichen Pikrat, während die Substanz aus dem faulen Fleische, für die ich einen Namen vorläufig nicht proponiren kann, da der chemische Charakter derselben noch nicht eruiert ist, mit Pikrinsäure sich garnicht paart. Bezüglich des Verhaltens des salzsauren Typhotoxin gegen die übrigen Alkaloidreagentien giebt die beifolgende Tabelle Aufschluss:

| | |
|-------------------------------------|--|
| Phosphormolybdänsäure | gelbes } krystallinisches weisses } Präcipitat. ölige Tropfen, die nicht wie die betreffenden Doppel- verbindungen der aus fau- lem Fleische erhaltenen Substanz krystallinisch wer- den. |
| Phosphorwolframsäure | |
| Kaliumcadmiumjodid | |
| Kaliumquecksilberjodid | |
| Jod-Jodkalium | |
| Jodhaltige Jodwasserstoff- säure | |
| Kaliumbismuthjodid | harziges Präcipitat. |

Als unterscheidendes Merkmal des Typhotoxin gegenüber der erwähnten Fleischsubstanz kann noch aufgeführt werden, dass ersteres mit dem Ehrlich'schen Reagens (Sulfodiazobenzol) sofort gelb wird, welche Färbung auf Zusatz von Basen verschwindet, während letztere diese Reaction nicht giebt. Auch das physiologische Verhalten des Typhotoxin, dass allerdings erst noch genauer zu studiren ist, weicht wesentlich von dem Fäulnissproduct gleicher Zusammensetzung ab, insofern als hier unter den Symptomen Krämpfe sehr in den Vordergrund der dadurch inscenirten Vergiftung treten, während das Typhusgift die Thiere in einen mehr lähmungsartigen, lethargischen Zustand versetzt. Ich konnte zwar die Wirksamkeit des Typhotoxin nur an Mäusen er-

proben, doch spielten sich hier die Symptome in der gleichen Weise ab, wie ich sie früher¹⁾ bei Meerschweinchen bereits constatiren konnte. Das nähere Studium¹⁾ des Typhotoxin ist deshalb sehr erschwert, weil trotz Abänderung in der Beschaffenheit des Nährbodens der Ertrag an diesem Gifte oft ganz unerheblich ist, bisweilen sogar ganz ausbleibt. Die Ursachen dieses Misserfolges habe ich nicht nach allen Richtungen hin ergründen können. Die consistentere Beschaffenheit des Nährbodens ist sicher von Einfluss auf die Bildung des Typhotoxin, doch scheinen auch Temperatureinflüsse dabei massgebend zu sein, wenigstens habe ich aus Culturen, die aus Zufall 24 Stunden lang bei 39° C. verweilten, keine Spur des Giftes erhalten können. Bemerkenswerth ist noch, dass in Culturen, in denen kein Typhotoxin gefunden wurde, Kreatin resp. Kreatinin recht reichlich vorhanden war, während im umgekehrten Falle dieser normale Fleischbestandtheil quantitativ sehr zurücktrat. Dass die Structur des Fleisches durch den Typhusbacillus wenig leidet, habe ich bereits andernwärts erwähnt. Ich beabsichtige, Fleischculturen, welchen der Sauerstoff ferngehalten wird und in denen die Entwicklung der Bakterien in der Atmosphäre eines indifferenten Gases vor sich gehen soll, auf ihren Gehalt an Typhotoxin zu prüfen. Möglicherweise ist dieser Factor noch von Bedeutung.

Auf Bouillon, der Glycogen (3 : 100) zugesetzt worden, wachsen die Typhusbacillen bei Körpertemperatur sehr üppig, ohne aber das Glycogen selbst nach vierwöchentlicher Einwirkung irgendwie zu zersetzen, so dass ich dasselbe daraus fast quantitativ wiedergewinnen konnte.

1) l. c. S. 68.

IV. Versuche mit Culturen, die vorzugsweise den Erreger des Tetanus enthielten.

Durch die Güte des Herrn Geheimrath Prof. Dr. Koch erhielt ich durch Herrn Collegen Nietner zwei Culturen, die vorzugsweise aus Tetanusbakterien bestanden und von Herrn Collegen Nietner auf ihre Wirksamkeit geprüft worden waren. Dieselben entstammten den Tetanuskroben, die Herr Prof. Rosenbach vom Menschen gezüchtet hatte. Für meine Zwecke war es für den Augenblick gleichgültig, ob ich mit Reinculturen operirte oder nicht. Nachdem von Flügge, Nicolaier und Rosenbach erkannt worden ist, dass in letzter Instanz der Symptomencorplex des Tetanus durch chemische Producte verursacht wird, war es von Wichtigkeit, aus solchen Culturen das wirksame Agens zu isoliren.

Klinische Beobachtungen sowie pathologisch-anatomische Befunde konnten bisher über die Pathogenese des Tetanus keinen Aufschluss geben. Man zog deshalb zur Erklärung des Wesens dieser so furchtbaren Krankheit allerlei Hypothesen heran. Vorzüglich war es das sogenannte Krampfzentrum, das die klonischen und tonischen Krämpfe beim Tetanus vermitteln sollte. Romberg stellte sogar den Symptomencorplex des Tetanus in Parallele mit der Strychninvergiftung, ein Vergleich, der in neuerer Zeit von klinischer Seite auf Grund des zeitlichen Ablaufes des Symptome zurückgewiesen wird (cfr. Bauer in v. Ziemssen's Handbuch d. spec. Path. u. Ther., Bd XII, 2, S. 321).

Die fundamentalen Methoden von Koch leiten auch hier wieder die klinisch-empirische Richtung in neue Bahnen. Unter Flügge's Leitung ist es Arthur Nicolaier gelungen, durch Impfung mit Erdproben bei „Mäusen, Kanin-

chen und Meerschweinchen einen fast stets tödtlich verlaufenden Symptomencomplex hervorzurufen, der durch die andauernde krampfhaft Contractur gewisser Muskelgruppen und durch die von Zeit zu Zeit intercurrirrenden heftigen Streckkrämpfe an fast allen Rumpf- und Extremitätenmuskeln als Tetanus anzusprechen ist.“ Die Folgen der Impfung machen sich bei weissen Hausmäusen nach $1\frac{1}{2}$ bis $2\frac{1}{2}$ Tagen geltend und werden von Nicolaier folgendemassen geschildert:

„Es zeigt sich an einer hinteren Extremität, und zwar wird diejenige Extremität zuerst befallen, in deren Nähe das Impfmaterial eingebracht ist, eine etwas abducirte Stellung und geringe Streckung, so dass das Thier nicht mehr im Stande ist, das erkrankte Hinterbein an den Körper heranzuziehen. Innerhalb von vier bis sechs Stunden nimmt die geringfügige Streckung allmälig mehr und mehr zu, bis schliesslich die Extremität in einen starren, unbeweglichen Zustand kommt. Die Fusssohle ist dann nach oben gekehrt, die Zehen sind gespreizt. Der Schwanz des Thieres ist stark nach der erkrankten Seite verzogen und starr, fast unbeweglich. Allmälig entwickelt sich derselbe Process auch an der anderen hinteren Extremität. Ungefähr zehn Stunden nach Eintritt der ersten Krankheitssymptome vermag das Thier nur noch mit Hülfe der Vorderbeine sich mühsam fortzubewegen, wobei der Hinterleib mit den starren Extremitäten nachgeschleppt wird. Aber auch die Bewegungsfähigkeit der vorderen Körperhälfte bleibt nicht lange bestehen, und nach einiger Zeit ist das Thier gänzlich unfähig, sich von der Stelle zu bewegen. Zuweilen tritt schon in diesem Stadium der Tod ein. Die Mehrzahl der erkrankten Thiere bleibt jedoch noch ungefähr 12—20 Stun-

den am Leben. Im Verlauf dieser Zeit zeigen sich dann zeitweise heftige Contractionen der Streckmuskulatur des Nackens und des Rückens, wodurch der Kopf vollkommen in den Nacken gezogen und der Hinterleib mit den starren Beinen von der Unterlage, auf der er ruht, abgehoben wird. In diesem Zustande beschreibt der ganze Körper des Thieres geradezu eine nach der Bauchseite convexe Krümmung. Solche krampfartige Paroxismen treten in gewissen Intervallen spontan auf; ausserdem gelingt es aber fast stets, dieselben durch unbedeutende Veranlassungen künstlich hervorzurufen, z. B. durch leises Berühren des Körpers, durch Klopfen auf den Tisch etc. Die Respiration ist im Beginn der Krankheit ruhig und gleichmässig; im weiteren Verlaufe wird dieselbe indess mühsam; die Athemzüge sind tief und folgen langsam auf einander. In den letzten Stadien treten deutliche Athempausen auf, die 5 bis 15 Secunden andauern. Das Thier liegt nunmehr ganz bewegungslos da, und nur ein von Zeit zu Zeit auftretender tiefer Athemzug beweist, dass das Leben noch nicht vollkommen erloschen ist. Oft erst nach mehreren Stunden tritt dann wirklicher Stillstand der Respiration und der Tod ein.“

Dem Chirurgen Rosenbach gelang es, den Tetanus vom Menschen auf das Thier zu übertragen. Von einem Manne, der durch Erfrieren beider Füsse am Wundstarrkrampf tödtlich erkrankte, nahm Rosenbach Impfmaterial aus von in der Nähe der Wunde befindlicher Nervensubstanz und impfte dieselbe auf Meerschweinchen und Mäuse mit Erfolg. Rosenbach demonstrierte auch auf dem diesjährigen Chirurgencongress diese seine Entdeckung und bewies die Identität des von ihm entdeckten Tetanuserregers mit der von Nicolaier aus der Erde gewonnenen

Mikrobie. Unter Luftabschluss gelingt nach Angabe ihrer Entdecker der den Tetanus erregenden Mikrobie am leichtesten ihr Zerstörungswerk.

Zur Gewinnung von Massenculturen wurden von mir Kolben von 1 Liter Inhalt benutzt, die mit 500 Grm. Rindfleisch beschickt waren. Es wurde nun soviel Wasser hinzugesetzt, dass die Flüssigkeit bis nahe an den Hals des Kolbens heranreichte. Der Verschluss des Kolbens geschah durch einen doppelt durchbohrten Kautschukstopfen, in den zwei Röhren eingeführt waren, von denen die eine beinahe den Boden berührte, die andere nur ein wenig in den Hals des Kolbens hinabragte und nach aussen U-förmig gebogen war. Die äusseren Oeffnungen der Röhren waren durch Watte verschlossen. Nach viertägiger mehrstündiger Sterilisation wurden die Kolben inficirt, sodann Wasserstoff eingeleitet und in das U-förmige Rohr, dessen äusserer Schenkel eine kleine Kugel trug, eine geringe Quantität ausgekochten Quecksilbers und Wassers, welche als Ventil zur Verhütung des Entweichens des Wasserstoffgases dienten, hineingegossen. War die Luft nun völlig durch den Wasserstoff verdrängt, so wurde das Zuleitungsrohr abgeschmolzen. Derartig präparirte Kolben wurden nun mit Tetanusmikroben, die aber, wie ich hier noch einmal ausdrücklich hervorhebe, keine Reincultur darstellten, sondern noch mit geringen Mengen anderer Bakterien untermischt waren, beschickt und alsdann bei 37—38° C. acht Tage lang stehen gelassen. Da sich ein furchtbar intensiver Geruch verbreitete, so wurden die durch das U-Rohr entweichenden Gase (besonders reichlich trat Schwefelwasserstoff auf) durch eine Flüssigkeitsschicht geleitet, die anfänglich Kalium hypermanganicum enthielt, das aber durch den ausfallenden Braunstein die Ableitungsrohren bald verstopfte und des-

halb durch ein Gemisch von Kalium bichromicum und verdünnter Schwefelsäure ersetzt wurde. Durch diese Vorrichtung wurden die übelriechenden Stoffe grösstenteils zerstört. Die oben genauer geschilderte Methode der Fällung mit Phosphormolybdänsäure, welche mir bisher ganz gute Dienste bei der Auffindung der Basen geleistet hat, schmälerte hier die Ergebnisse ganz erheblich, da hierdurch das Gift zum grössten Theil zerstört wurde. Folgender Weg führt aber zur Darstellung des den Tetanus verursachenden Ptomain: Die durch Salzsäure schwach angesäuerten Culturen werden aufgekocht und nach der oben angegebenen Methode mit Bleiacetat und dann mit Quecksilberchlorid in alkoholischer Lösung behandelt. Das Quecksilberchloridfiltrat enthält, falls der Quecksilberchloridniederschlag gut ausgewaschen wird, den grössten Theil des wirksamen Princips. Nach Entfernung des Quecksilbers durch Schwefelwasserstoff in wässriger Lösung dampft man ein, nimmt den Rückstand wiederholt mit absolutem Alkohol, worin das Tetanusgift leicht löslich ist, auf, um den Salmiak möglichst zu eliminiren, und fällt dann mit alkoholischer Platinchloridlösung. Vorzugsweise wird dadurch Platin-salmiak und Kreatininchlorplatinat abgeschieden, während das tetanuserregende Gift im Alkohol an Platinchlorid gebunden zurückbleibt. Es hält ziemlich schwer, den Platin-salmiak durch einfaches Filtriren zu entfernen, da es immer wieder durch das Filter hindurch geht; man thut deshalb gut, die alkoholische Lösung sammt Niederschlag auf ein geringes Volumen einzudampfen und dann den Rückstand mit absolutem Alkohol zu erschöpfen und zu filtriren. Auf diese Weise erzielt man ein völlig klares Filtrat, aus dem durch Aetherzusatz ein flockiger Niederschlag abgeschieden wird, der sofort zerfliesst, wenn er auch nur mit äusserst geringen

Mengen von Wasser in Berührung kommt. Man saugt den Niederschlag deshalb mit der Wasserstrahlluftpumpe rasch ab, trocknet ihn im Vacuum und krystallisiert ihn wiederholt aus 96 prozentigem Alkohol um, aus dem beim Erkalten prachtvolle hellgelbe Blättchen sich ausscheiden. Trocknet man diese Blättchen wiederum im Exsiccator, so werden dieselben in Wasser ziemlich schwer löslich, so dass sie schliesslich daraus umkrystallisiert und in zur Analyse geeigneter Form gewonnen werden können. Diese etwas umständliche Reinigungsprocedur ist natürlich mit grossem Materialverlust verbunden, da das anfänglich so äusserst leicht lösliche Platindoppelsalz in grossen Quantitäten in den Laugen zurückbleibt. Die Analyse der Platindoppelverbindung liess Zahlen finden, die folgende Werthe lieferten:

| | Gefunden | | Berechnet |
|-------|----------|-------|------------|
| LXLIV | LXLV | LXLVI | LXLVII |
| Pt | 29,06 | 28,79 | — |
| C | — | — | 22,74 |
| H | — | — | 4,74 |
| N | — | — | — |
| | | | 4,27 |
| | | | 28,65 pCt. |
| | | | 22,57 - |
| | | | 4,63 - |
| | | | 4,05 - |

Da ich anfänglich dem Körper eine einfachere Formel zuschrieb, insbesondere glaubte, die Formel müsse sich halbiren lassen, stellte ich mir wiederholte Male peinlichst gereinigte Präparate dar, die aber stets dieselben Analyseresultate zeigten. Es ist daher kein Zweifel, dass dem Körper die Formel $C_{13}H_{30}N_2O_4$ zukommt. Das salzaure Salz dieses Ptomain $ClH, C_{13}H_{30}N_2O_4$, das zerfliesslich ist, verbindet sich ausser mit Platinchlorid nur noch mit Phosphormolybdänsäure, mit der es im reinen Zustande einen leicht löslichen krystallinischen Niederschlag eingeht, wel-

cher nach Zusatz von Ammoniak weiss wird. Ist dieses Chlorhydrat nicht ganz rein, so verharzt es sofort in Berührung mit Phosphormolybdänsäure, und auf Zusatz von Ammoniak zum Niederschlag tritt sofort intensive Blaufärbung auf. Mit Kalium-Wismuthjodid giebt dieses Chlorhydrat anfänglich ein amorphes, bald aber krystallinisch werdendes Präcipitat. Mit Ferricyankalium und Eisenchlorid färbt es sich langsam blau, möglicherweise auch noch durch minimale fremde Beimengungen bedingt, denn das einzig aus Alkohol umkrystallisierte Platinat lieferte ein Chlorhydrat, welches, mit obigen Reagentien zusammengebracht, sofort intensive Blaufärbung gab. Die durch Behandeln des Chlorhydrats mit frisch gefälltem Silberoxyd erhaltene reine Base ist gelb gefärbt und bildet einen stark alkalisch reagirenden Syrup, der gleichfalls die eben geschilderten Reactionen giebt, mit Ausnahme der Blaufärbung durch Ferricyankalium und Eisenchlorid.

Diese Base $C_{13}H_{30}N_2O_4$ ist jene Substanz, welche die Tetanusbakterien neben recht viel Ammoniak bilden und die bei Thieren den gleichen Symptomengencomplex vermitteln, welchen wir beim Menschen als das Krankheitsbild des Tetanus zusammenfassen. Ich habe die Wirksamkeit dieser Base, welche ich Tetanin benenne, bei Mäusen, Fröschen und Meerschweinchen geprüft. Die Symptome sind die gleichen wie sie Nicolaier schildert, nur spielen dieselben sich zeitlich viel rascher ab, je nach der Menge des injicirten Giftes. Die freie Base scheint noch energischer zu wirken als das Chlorhydrat. Ist die injicirte Dosis relativ gross, — quantitative Bestimmungen über die wirksamen Mengen sollen später nachgeholt werden, — so folgen bald

die klonischen und tonischen Krämpfe in heftigster Intensität und führen dann zum Tode. Man kann deutlich bei jeder Vergiftung zwei Phasen unterscheiden. In der ersten werden die Thiere abgeschlagen, lethargisch und schwer beweglich, alsdann werden sie plötzlich unruhig, das Diaphragma beginnt sich energisch zu contrahiren, daher erscheint die Athmung frequenter, und nun beginnt die zweite Phase, in der vorzugsweise tonische, weniger aber klonische Krämpfe die Situation beherrschen. Der Tod erfolgt häufig unter der Einwirkung einer heftigen Krampfattacke. Nach geringeren Vergiftungsgaben bleiben bei Mäusen die Krämpfe oft ganz aus, doch sind die Symptome der ersten Phase wohl ausgeprägt und dauern oft 10—12 Stunden an, nachher erholen sich die Thiere wieder. Geringe Dosen affizieren Meerschweinchen garnicht. Auch Frösche scheinen merkwürdigerweise weniger empfindlich zu sein, wenigstens habe ich bei gleichen Gaben bei Mäusen die Vergiftungssymptome viel rascher in Scene treten sehen als bei den Kaltblütern. Letztere werden alsdann ganz starr und zeigen ausgesprochenen Opistothonus; bisweilen aber befällt die Thiere eine eigenthümliche Schlaffheit der Glieder, die dann nur zeitweise von heftigen Stößen durchzuckt werden; allmälig werden dieselben weniger intensiv und die Thiere gehen in diesem erschlafften Zustande langsam ein. Bei stark vergifteten Meerschweinchen kommen die für den Tetanus des Menschen so charakteristischen Stöße sowie der Opistothonus recht deutlich zu Augenschein. Selbstverständlich werde ich noch grössere Quantitäten von Tetanin darzustellen bestrebt sein, um seine chemischen und physiologischen Eigenschaften schärfer zu präzisiren.

F. Zur Kenntniss der Constitution der Ptomaine.

Die Erforschung der chemischen Natur der Ptomaine sowie ihrer Beziehung zu anderen Verbindungen, d. h. die Aufstellung einer rationellen Formel an Stelle der empirischen Formel, ist durchaus nothwendig. Sind wir über die innere Structur der Ptomaine unterrichtet, die nach Kenntniss der rationellen Formel sich von selbst ergiebt, so lässt sich hoffen, dass uns auch weiterer Einblick verschafft werde in das feinere Getriebe der Bakterien im Körper. Aus der Zusammensetzung und Aneinanderfügung der einzelnen Radikale in dem als abgeschlossenes Ganze sich uns präsentirenden Ptomain oder Toxin können wir in letzter Linie den Schluss ziehen, aus welchen complexen Organbestandtheilen die Bakterien die Bausteine entnehmen zum Aufbau der Producte ihrer Lebensäusserung. Ist dieses Gebiet dann auch erschlossen, so werden die so räthselhaften Krankheitserscheinungen in ihren letzten Ursachen klar vor Augen liegen. Dieser Grund bestimmte mich auch, allmälig diese scheinbar nur den Chemiker interessirenden Untersuchungen, die aber, wie ich eben auseinanderzusetzen mich bemühte, für den Arzt nicht minder wichtig sind, in Angriff zu nehmen. Selbstverständlich lassen sich derartige Aufgaben nur mit recht viel Material ausführen.

Von den von mir dargestellten basischen Producten, welche der chemischen Kraft der Bakterien entspringen, sind ihrer Constitution nach bekannt:

die einfachen organischen Ammoniake:

Methylamin,

Dimethylamin,
Trimethylamin,
Aethylamin,
Diäethylamin (Bocklisch),
Triäethylamin,

und die complexer zusammengesetzten Basen:

Cholin,
Neurin,
Muscarin,
Betain und
Methylguanidin.

Ich habe nun versucht, die Constitution jene Ptomaine festzusetzen, die in grösseren Quantitäten in meine Hände kamen. Es lagen vor Gemenge von Quecksilberdoppelsalzen des Cadaverin und Putrescin. Die schwerere Löslichkeit des Cadaverinquecksilberchlorids gegenüber dem Putrescinequecksilberchlorid ermöglichte die oberflächliche Trennung beider Substanzen. Nach Gewinnung der Chlorhydrate aus diesen Doppelverbindungen wurde durch Umkristallisiren aus Alkohol eine weitere Reinigung erzielt. Das salzsaure Putrescin geht nicht in Alkohol hinein, während das salzsaure Cadaverin grösstentheils, falls der Alkohol nicht ganz absolut ist, sich darin löst. Alsdann wurden diese möglichst gereinigten Chlorhydrate mit Kali destillirt und das Destillat einer fractionirten Destillation unterworfen.

Das Cadaverin, welchem, wie aus den Analysen seines Pikrats und auch seiner anderen Doppelsalze hervorgeht, nur die empirische Formel $C_5H_{14}N_2$ zukommen kann, siedet bei $175^{\circ} C.$, raucht an der Luft, zieht sehr begierig Kohlensäure an und zeigt eigenthümlichen Samengeruch. Einen Körper von der gleichen Zusammensetzung und glei-

chem Siedepunkt hat kürzlich Ladenburg durch Behandlung von Trimethylencyanür in heißer alkoholischer Lösung mittelst Natrium synthetisch dargestellt und als Pentamethylendiamin erkannt:



Eine Vergleichung der Doppelsalze ergab, soweit die Beschreibung der Ladenburg'schen Base erkennen lässt, vollkommene Identität des Cadaverin mit dem Pentamethylendiamin. Wird das Cadaverin mit Essigsäureanhydrid zusammengebracht, so erstarrt es, gleich wie Ladenburg vom Pentamethylendiamin beschreibt, sofort zu einem in Nadeln krystallisirenden Acetderivat. Die trockene Destillation des Chlorhydrats des Cadaverin habe ich unterlassen, da meines Erachtens nach sich genügend Anhaltspunkte ergeben haben, welche der Identität des Cadaverin mit dem Pentamethylendiamin das Wort reden. Zudem ist die Ueberführung des salzsauren Pentamethylendiamin in Piperidin durch Erhitzen mit so vielen Verlusten verbunden, dass mein geringer Vorrath zu dieser Manipulation nicht ausgereicht haben würde. Herr Prof. Ladenburg, dem ich eine Quantität reines Cadaverin übersandte, hatte die Freundlichkeit, die Identität desselben mit dem Pentamethylendiamin zu bestätigen. Aus dem mir von Seiten des Herrn Prof. Ladenburg darüber freundlichst zugestellten Bericht hebe ich nur den Passus hervor, welcher das Herrn Prof. Ladenburg gelungene Experiment der Ueberführung des von mir eingeschickten Cadaverin in Piperidin behandelt: „Trotz der kleinen mir zu Gebote stehenden Menge ist mir dies durch Anwendung der von mir früher (Ber. 18, 3100) angegebenen Methode vollständig gelungen. Die entstandene Iminbase hatte die bekannten Eigenschaften des Piperidin

und wurde speciell durch den Schmelzpunkt ihres Chlorhydrats, 237° (Piperidinchlorhydrat 234—236°), und des sehr schön krystallisirten Platindoppelsalzes, 194—195° (Piperidinplatinchlorid 195—196°), charakterisirt. Die Platinbestimmung in dem letzteren ergab 34,41 pCt. Pt, während die Formel 34,54 pCt. verlangt.“ Damit ist wohl endgültig der Schlussstein der Identitätserklärung des Cadaverin und Putrescin geliefert.

Der Umstand, dass Herr Prof. Ladenburg aus dem Pentamethylendiamin ein Quecksilberdoppelsalz mit 3 Mol. Hg erhielt, während Bocklisch eine solche Doppelverbindung mit 4 Mol. Hg gewann, erklärt sich vielleicht daraus, dass wir in alkoholischer, Herr Prof. Ladenburg nur in wässriger Lösung operirten. Möglicherweise existiren mehrere Quecksilberdoppelsalze, da wir solche in Nadeln und in Blättchen krystallisirend erhielten. Mit der Untersuchung derselben sind wir jetzt beschäftigt. Die von uns anfänglich beobachtete schwache Blaufärbung des Cadaverin mit Ferrieyankalium und Eisenchlorid röhrt sicher von minimalen Beimengungen jener oben (cfr. Methodik) geschilderten eiweissartigen Substanz her. Reines Cadaverin zeigt ebenso wenig wie Pentamethylendiamin (Ladenburg) die Blaufärbung.

Uebrigens sind das reine Cadaverin sowie das reine Putrescin optisch inaktiv.

Nach früheren Versuchen glaubte ich mit grosser Wahrscheinlichkeit das Putrescin als dimethylirtes Aethylen-diamin ansprechen zu dürfen. Und zwar drängte zu dieser Auffassung der Umstand, dass die salzsäure Bäse beim Erhitzen mit salpetrigsaurem Kali in concentrirter wässriger Lösung ein durch Aether extrahirbares Oel lieferte, das mit

Phenol und Schwefelsäure die Liebermann'sche Nitroso-reaction gab. Zum Entscheid der Frage nach der Constitution des Putresein, das entweder ein Butylendiamin (Tetramethylendiamin) oder das bereits erörterte secundäre Diamin sein konnte, wurden folgende Experimente vorgenommen:

Zunächst stellte ich mir reines Putresein von constantem Siedepunkte dar. Durch einfache fractionirte Destillation lässt sich die freie Base nur sehr schwer vom Wasser befreien. Allem Anschein nach bildet diese Base gleich wie das Aethylendiamin ein Hydrat; wenigstens gelang es mir erst durch Destillation mit metallischem Natrium, ein wasserfreies Product zu erzeugen, das bei 156—157° C. siedet und dann zu Blättchen erstarrt. Das freie Putresein geht ebenso wie das freie Cadaverin nur sehr schwer in Aether über. Wenn nun das Putresein als ein Butylendiamin und somit als ein Homologes des Cadaverin zu betrachten wäre, so müsste durch erschöpfende Behandlung mit Jodmethyl eine Ammoniumbase entstehen, bei der sechs Methylradikale in das Molekül eingetreten sind.

5 Grm. reines Putresein wurden in Methylalkohol gelöst und mit der berechneten Menge Jodmethyl unter fortwährendem Abkühlen versetzt, alsdann das Reactionsproduct eine Stunde lang am Rückflusskühler erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die berechnete Menge Natriumhydrat in methylalkoholischer Lösung zur Zersetzung des Jodür hinzugefügt und nochmals etwas mehr als 2 Moleküle Jodmethyl eingetragen. Nach Beendigung der Reaction wurde das Product der Destillation mit Natriumhydrat unterworfen und das Destillat von Neuem mit Methyljodid versetzt und zur Mässigung der Reaction mit kaltem Wasser abgekühlt. Nach abermaligem Erhitzen am Rückflusskühler wurde nach

dem Erkalten der Methylalkohol vom auskrystallisirten Jodid abgegossen und das Jodid mit feuchtem Silberoxyd zerlegt. Die so gewonnene freie Base krystallisirt nach dem Eindampfen in langen Prismen, das daraus dargestellte Chlorhydrat in leicht löslichen Nadelchen. Dieses Chlorhydrat gab folgende Reactionen:

| | |
|--|---|
| Platinchlorid | Octaeder, ziemlich leicht löslich. |
| Goldchlorid. | schwer lösliche Krystalle von octaedrischer Form. |
| Phosphormolybdänsäure | gelbe } krystallinische |
| Phosphorwolframsäure | weisse} Fällung. |
| Kaliumquecksilberjodid | Prismen. |
| Kaliumwismuthjodid | braunrothe amorphe Fällung. |
| Jodjodkalium | |
| Jodhaltige Jodwasserstoff- säure | { Jodausscheidung. |
| Kaliumferrocyanür | gelbliches amorphes Präcipitat. |
| Pikrinsäure | Nadeln. |
| Quecksilberchlorid in wässriger Lösung | schwer lösliche Nadeln. |

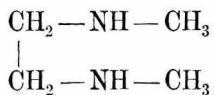
Die Analyse des Goldsalzes ergab:

| Gefunden | Berechnet |
|----------|----------------------------------|
| LXLVIII | für $C_8H_{22}N_2 \cdot 2AuCl_4$ |
| Au 47,58 | 47,81 pCt. |

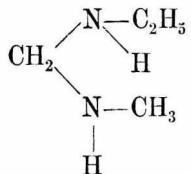
Es waren also vier Methylgruppen eingetreten. Auf diese analysirte Base wurde nochmals überschüssiges Jodmethyl zwei Stunden lang einwirken gelassen und dieses Reactionsproduct wieder in das Goldsalz übergeführt und

analysirt. Dasselbe enthielt 47,55 pCt. Au und erwies sich somit identisch mit dem vorher geschildert Product.

Aus diesen Versuchen geht nun hervor, dass das Putrescin keine primäre Base, sondern ein Imid ist, da nur vier Methylgruppen in die Ammoniakreste einzuführen sind. Diese Substanz ist somit kein Butylendiamin und also nicht homolog dem Cadaverin. Aus dem Umstände, dass das Putrescin eine Nitrosoverbindung giebt, folgt, dass dasselbe nur nach einer der folgenden Formeln construirt sein kann. Entweder ist es ein dimethylirtes Aethylendiamin:



oder es ist ein Methyl-Aethyl-Methylendiamin von etwa nachstehender Structur:



Die synthetische Darstellung dieser Substanzen und ein Vergleich derselben mit dem aus den Fäulnissgemengen dargestellten Putrescin wird darüber noch Auskunft geben.

Von welchen Organtheilen nun die Bakterien das Ammoniak und die Kohlenwasserstoffe der Aethylenreihe abbrechen und wie sie dasselbe wieder mit einander verschmeissen, wird sich wohl später auch noch feststellen lassen.

Von physiologischem Interesse ist nun die Thatsache, dass die Diamine, welche von mir als Ptomaine recognoscirt

wurden, grösstentheils (mit Ausnahme der Base von der Zusammensetzung des Aethylendiamin $C_2H_4(NH_2)_2$) ungiftig sind. Ladenburg wandelte aber das Pentamethylendiamin durch rasche Destillation seines Chlorhydrats in das giftige (Fliess) Piperidin ($C_5H_{11}N$) um. Obwohl ich selbst dem Piperidin weder innerhalb noch ausserhalb des Organismus bei meinen Untersuchungen begegnet bin, so lässt sich doch vorläufig nicht der Gedanke von der Hand weisen, dass einfache Abspaltungen von Ammoniak aus dem Pentamethylendiamin (Cadaverin) und dadurch Ueberführung der ungiftigen Substanz in eine giftige sich auch vermöge der Action lebender Kräfte vollziehen kann, und dass somit wieder durch ganz einfache chemische Processe aus ungiftigen Organtheilen giftige Producte entstehen werden.

Dass in der That durch ganz einfache Anlagerung von bestimmten Radikalen die Wirkung an und für sich indifferenter Substanzen total verändert wird, zeigen physiologische Versuche, die ich mit dem von mir aus dem Putresein durch Substitution von Methylradikalen dargestellten tetramethylirten Putresein angestellt habe. Dieses tetramethylirte Putresein ist im Gegensatz zu seiner Muttersubstanz enorm giftig. Und zwar äussert sich der Vergiftungseffect in ähnlicher Weise, wie ihn Glause und Luchsinger für alle Ammoniumbasen eruiren konnten und wie er in typischer Weise nach Vergiftungen mit Muscarin sich äussert, jener Vergiftungsmodus, der von Schmiedeberg und seinen Schülern eingehend studirt worden ist. Die Thiere (weisse Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen) bieten die gleichen Vergiftungerscheinungen dar, wie ich sie früher nach Incorporirung der Vinylbase (Neurin) geschildert habe. Abundante Speichelsecretion, Dyspnoe; anfänglich Zunahme,

später Abnahme der Athemfrequenz, Pupillenverengerung, Lähmung der Glieder- und Rumpfmusculatur, vermehrte Action der Darmperistaltik, Samenerguss und Harnträufeln, gegen das Lebensende hin heftige klonische Krämpfe. Bei Mäusen und Meerschweinchen folgen übrigens die Krämpfe alsbald nach der Einverleibung des Giftes in kurzen Intervallen rasch auf einander, so dass dieser Symptomencomplex gegenüber den übrigen Vergiftungerscheinungen sich sehr in den Vordergrund schiebt.

Auf die Genese mancher Ptomaine dürfte auch die Art der synthetischen Darstellung gewisser künstlicher Alkaloide durch Tanret ein Licht zu werfen geeignet sein. Tanret stellte durch Einwirkung von Ammoniak auf Zucker künstliche Alkaloide dar, und zwar Diamine ($C_{12}H_8N_2$ und $C_{14}H_{10}N_2$); in gleicher Weise können nun auch durch Erhitzen unter Druck aus Ammoniaksalzen mit organischen Säuren Alkaloide gebildet werden. Auch die mir allerdings nur im Auszuge zugänglichen Arbeiten von L. Niemilowicz, welche unter Leitung von Prof. v. Barth vorgenommen wurden, dürften für unseren Gegenstand von Bedeutung sein. Niemilowicz erhielt durch Einwirkung von Trimethylamin auf Monochloracetone eine als Koprinchlorid bezeichnete Verbindung $C_6H_{16}NOCl$, sowie durch die Reaction von Trimethylamin auf die äquivalente Menge von symmetrischem Dichlorhydrin eine Sepinchlorid genannte Base $C_6H_{15}NOCl$, und durch Einwirkung von 2 Mol. Trimethylamin auf 1 Mol. Dichlorhydrin einen mit der Bezeichnung Aposepinchlorid ($C_9H_{24}N_2OCl$) belegten Körper. Das Interesse für die zuerst erwähnte von diesen Verbindungen wird noch durch den Umstand gesteigert, dass dieselbe nach Versuchen von G. Exner curareähnliche Wirkung besitzt,

gleich wie manche der von mir dargestellten cholinartigen Verbindungen, die ja mit den von Niemilowicz erhaltenen Körpern in gewissen Beziehungen stehen. Es lässt sich hoffen, dass auch auf dem von jenen Forschern betretenen Wege die Genese dieser für die theoretische und praktische Medicin so wichtigen Substanzen allmälig klargelegt wird.

G. Schlussbemerkungen.

Die von mir zur Darstellung der Ptomaine benutzten Methoden dürften auch zur Isolirung der den Mediciner interessirenden wirksamen Principien mancher Pflanzen gute Dienste leisten.. Besonders habe ich hier im Auge das Secale cornutum, die Morcheln und Jequiritykörner. Die bisher aus diesen Droguen dargestellten wirksamen Präparate sind nur in der Form von sirupösen Massen erhältlich gewesen, bieten daher den chemischen Anschauungen gemäss keine Garantie der Reinheit und können wohl nur als dankbare Vorversuche anzusehen sein.

Vorläufig habe ich nur das für uns Mediciner wegen seiner Heilpotenzen so wichtige Secale cornutum berücksichtigen können. Es standen mir einige Kilo Mutterkorn vorjähriger Ernte, die aber nur noch wenig wirksam waren, zur Verfügung. Trotzdem verarbeitete ich diese Substanz, da auch nach dem Auffinden ungiftiger Basen sich erwarten liess, für die Erforschung der eventuell wirksamen Alkalioide gewisse Handhaben zu besitzen. Von dergleichen unwirksamen krystallinischen basischen Körpern sind,

wie auch aus der Zusammenstellung von Kobert in seiner vor einiger Zeit erschienenen Abhandlung über die Bestandtheile des Mutterkorns hervorgeht, bis jetzt dargestellt worden:

1. Trimethylamin, gefunden von Walz;
2. ein von Schmiedeberg abgeschiedenes Alkaloid, das nicht näher studirt worden ist;
3. das sogenannte Ergotinin von Tanret.

Aus dem Quecksilberchloridniederschlage des nach obigen Methoden behandelten Secale cornutum erhielt ich ein schwer lösliches, in Würfeln krystallisirendes Golddoppelsalz, das der Analyse gemäss wie das Cholin zusammengesetzt ist.

| | Gefunden | | Berechnet |
|----|----------|-------|--|
| | C | Cl | C ₅ H ₁₄ NOAuCl ₄ |
| Au | 44,56 | — | 44,45 pCt. |
| C | — | 13,68 | 13,54 - |
| H | — | 3,20 | 3,16 - |
| N | — | — | 3,16 - |
| | | 2,92 | |

Dieses Goldsalz zersetzte sich bei 240° C., während das aus thei-rischen Bestandtheilen dargestellte Cholingolddoppelsalz sich bei 249° C. zersetzt. Das aus dem Secale cornutum von mir dargestellte Cholin scheint nicht identisch mit dem gewöhnlichen zu sein, wenigstens krystallisiert sein Platindoppelsalz nicht in der gewöhnlichen Form, sondern ebenfalls in Würfeln, und sein Chlorhydrat sind lange Nadeln, die an der Luft nicht zerfließen. Möglicherweise ist der vorliegende Körper ein Isocholin.

Aus den Cholinlaugen wurde noch ein leicht lösliches Golddoppelsalz, in Blättchen krystallisirend, mit einem Gold-

gehalt von 43,08 pCt. gewonnen, vielleicht eine Doppelverbindung des Oxycholin.

Die auf Koch's Methoden fussende bakteriologische Forschung, welche jetzt allerorts mit regem Eifer gepflegt wird, häuft immer mehr und mehr That-sachen an, welche beweisen, dass die vegetativen Functionen der Menschen und Thiere, ähnlich wie die der Gebilde der Pflanzenwelt, deren Krankheiten fast ausnahmslos schon seit langer Zeit als durch Pilze bedingt anerkannt worden sind, am allerhäufigsten durch die Invasion parasitärer Organismen gefährdet werden. Das unheimliche Treiben jener deletären Eindringlinge muss sich aber in erster Linie, wie bereits oben erwähnt, durch chemische Umsetzungen verrathen. Sind nun die Producte jener perversen Gährungen mit giftigen Eigenschaften begabt, wie ich sie aus den Fäulnissgemengen und bei dem Studium der chemischen Lebensvorgänge der Typhus- und der allerdings mit anderen Bakterien untermengten Tetanusmikrobie als chemische Individuen darstellen konnte, so wird die durch Bakterien vermittelte Krankheit uns in manchen ihrer Symptome direct als Vergiftung imponiren. In der That sprechen auch viele klinische Erfahrungen zu Gunsten dieser Anschauung. Bereits früher hatte ich wahrgenommen, dass bei gewissen Krankheiten, Scarlatina, Diphtheritis, Erysipelas faciei und manchen Fällen von Pyämie die Ausfuhr von aromatischen Fäulnissproducten, insbesondere die des Phenol durch den Urin erheblich gesteigert ist. Ich glaubte deshalb derartige Krankheiten als „Fäulnisskrankheiten“ bezeichnen zu dürfen. Denn hier müssen abnorme Gährun-

gen — als eine solche ist wohl auch der Fäulnissprocess anzusehen — im kranken Organismus sich abspielen, und wird es sich gewiss verlohnend, bei solchen Krankheiten nach etwa ausgeschiedenen Ptomainen im Urin und den Fäces zu fahnden. Wenn ich auch in den Fleischculturen der als Träger der Eiterung bei pyämischen Krankheiten vielfach betheiligten Mikrokokken (*Staphylococcus pyogen. aur. R.* und *Streptococcus pyogenes R.*) Toxine nicht fand, sondern nur Ammoniak und Trimethylamin, welche vielleicht in *statu nascendi* reizend wirken können, so ist damit nicht gesagt, dass diesen Bakterien die Fähigkeit abgeht, dergleichen giftige Ptomaine zu bilden. Es sind eben vorläufig noch lange nicht die Bedingungen bekannt, welche zur Entstehung von Ptomainen ausserhalb des Körpers Anlass geben. Abgesehen von der Natur der Nährsubstrate und abgesehen von dem freien oder beschränkten Zutritt von Luftsauerstoff zu den Culturen, sind hier noch mancherlei Momente ausschlaggebend, die vorläufig sich nicht übersehen lassen. Die Kenntniss der Ursachen, welche zur Immunität sowie zum Absterben der Bakterien führen, wird auch hier den Wegweiser abgeben. Möglicherweise spielt auch die Symbiose von Bakterien bei der Production mancher Ptomaine eine Rolle. Wenn gewisse chemische Substanzen, hoher Druck und hohe Temperaturen, ja selbst directes Sonnenlicht, wie Duclaux jüngst gefunden, lähmend oder gar vernichtend auf die Energie der davon betroffenen Bakterien zurückwirken, so werden auch hierdurch die chemischen Lebensäusserungen derselben wesentlich beeinflusst werden. Doch sind, wie ich mich selbst überzeugte, die verschiedenen Farben des Sonnenspectrum ohne Einfluss auf die chemische Energie der Bakterien. So

erleidet die Farbstoffproduction des Mikrococcus prodigiosus, des Coccus des grünen Eiters, der schwarzen und der rosa Hefe keine Einbusse, unter welcher Hälfte des Spectrum man diese Pilze auch immer züchtet. Auch der Milzbrandbacillus gedeiht gleich gut unter der gelben und blauen Zone des Spectrum und behält dabei stets seine virulenten Eigenschaften.

Meine Untersuchungen über die Ptomaine pathogener Bakterien gedenke ich fortzusetzen.

Analytische Belege.

Die Analysen wurden nach den in den früheren Monographien beschriebenen Methoden ausgeführt.

Ad A.

- I. 0,2072 g Substanz gaben 0,0660 g Pt = 31,85 pCt.
(efr. Ueber Ptomaine, S. 77).
- II. 0,3046 g Substanz gaben 0,0967 g Pt = 31,74 pCt.
- III. 0,2136 g Substanz gaben 0,0678 g Pt = 31,74 pCt.
- IV. 0,3443 g Substanz gaben 0,1096 g Pt = 31,84 pCt.
- V. 0,3052 g Substanz gaben 0,0967 g Pt = 31,68 pCt.

Ad C. I.

- VI. 0,2346 g Substanz gaben 0,0898 g Pt = 38,27 pCt.
- VII. 0,1996 g Substanz gaben 0,0587 g Pt = 29,39 pCt.
- VIII. 0,4433 g Substanz gaben 0,3517 g CO₂ = 21,64 pCt.
C und 0,1800 g H₂O = 4,51 pCt. H.
- IX. 0,2642 g Substanz gaben 0,4386 g CO₂ = 45,27 pCt.
C und 0,0951 g H₂O = 3,99 pCt. H.
- X. 0,2010 g Substanz gaben V = 26,4 cem bei B = 758,5 mm und T = 17,7° C., also N = 15,17 pCt.

Ad C. II.

- XI. 0,1976 g Substanz gaben 0,0806 g Au = 40,78 pCt.
XII. 0,4305 g Substanz gaben 0,2733 g CO₂ = 17,31 pCt.
C und 0,1443 g H₂O = 3,72 pCt. H.
XIII. 0,3772 g Substanz gaben V = 9,2 cem bei B =
760,5 mm und T = 18,3° C., also N = 2,85 pCt.
XIV. 0,2283 g Substanz gaben 0,0673 g Pt = 29,47 pCt.
XV. 0,1150 g Substanz gaben 0,0340 g Pt = 29,56 pCt.
XVI. 0,3915 g Substanz gaben 0,3066 g CO₂ = 21,36 pCt.
C und 0,1513 g H₂O = 4,29 pCt. H.
XVII. 0,3260 g Substanz gaben V = 11,4 cem bei B =
769,5 mm und T = 14,5° C., also N = 4,17 pCt.
XVIII. 0,2368 g Substanz gaben 0,2763 g CO₂ = 31,82 pCt.
C und 0,0839 g H₂O = 3,93 pCt. H.
XIX. 0,1845 g Substanz gaben V = 44,2 cem bei B =
750 mm und T = 16,5° C., also N = 27,53 pCt.
XX. 0,2175 g Substanz gaben 0,1041 g Au = 47,84 pCt.
XXI. 0,3986 g Substanz gaben 0,0850 g CO₂ = 5,81 pCt.
C und 0,0765 g H₂O = 2,13 pCt. H.
XXII. 0,3100 g Substanz gaben = 27 cem bei B = 762 mm
und T = 18° C., also N = 10,09 pCt.
XXIII. 0,2237 g Substanz gaben 0,0982 g Au = 43,89 pCt.
XXIV. 0,2470 g Substanz gaben 0,1076 g Au = 43,56 pCt.
XXV. 0,2915 g Substanz gaben V = 24 cem bei B =
760,5 mm und T = 24,25° C., also N = 9,22 pCt.
XXVI. 0,2044 g Substanz gaben 0,2620 g CO₂ = 34,96 pCt.
C und 0,0590 g H₂O = 3,20 pCt. H.
XXVII. 0,1815 g Substanz gaben V = 39,4 cem bei B =
758 mm und T = 23° C., also N = 24,40 pCt.

Ad C. III.

- XXVIII. 0,1845 g Substanz gaben 0,0699 g Pt = 37,88 pCt.
XXIX. 0,2165 g Substanz gaben 0,0817 g Pt = 37,73 pCt.
XXX. 0,1553 g Substanz gaben 0,0585 g Pt = 37,66 pCt.
XXXI. 0,3212 g Substanz gaben 0,0416 g CO₂ = 12,10
pCt. C und 0,1125 g H₂O = 3,89 pCt. H.
XXXII. 0,2829 g Substanz gaben V = 13,2 ccm bei B
= 774 mm und T = 18° C., also N = 5,48 pCt.
XXXIII. 0,2880 g Substanz gaben 0,1447 g Au = 50,23 pCt.
XXXIV. 0,7700 g Substanz gaben 0,2156 g CO₂ = 7,63 pCt.
C und 0,1458 g H₂O = 2,08 pCt. H.
XXXV. 0,1831 g Substanz gaben 0,0720 g Pt = 39,32 pCt.
XXXVI. 0,2302 g Substanz gaben 0,0905 g Pt = 39,31 pCt.
XXXVII. 0,1929 g Substanz gaben 0,075 g Pt = 39,34 pCt.
XXXVIII. 0,4499 g Substanz gaben 0,1543 g CO₂ = 9,76
pCt. C und 0,1271 g H₂O = 3,18 pCt. H.
XXXIX. 0,1971 g Substanz gaben V = 9,8 ccm bei B =
751 mm und T = 19° C., also N = 5,63 pCt.
XL. 0,1860 g Substanz gaben 0,0699 g Pt = 37,58 pCt.
XLI. 0,2085 g Substanz gaben 0,0664 g Pt = 31,84 pCt.
XLII. 0,2473 g Substanz gaben 0,0788 g Pt = 31,86 pCt.
XLIII. 0,4240 g Substanz gaben 0,2994 g CO₂ = 19,25
pCt. C und 0,1856 g H₂O = 4,86 pCt. H.
XLIV. 0,2670 g Substanz gaben 0,0992 g Pt = 37,16 pCt.
XLV. 0,3063 g Substanz gaben 0,1284 g Pt = 41,91 pCt.
XLVI. 0,1986 g Substanz gaben 0,0776 g Pt = 39,08 pGt.
XLVII. 0,2592 g Substanz gaben 0,0986 g Pt = 38,04 pCt.
XLVIII. 0,2578 g Substanz gaben 0,0986 g Pt = 38,25 pCt.
XLIX. 0,4730 g Substanz gaben 0,2009 g CO₂ = 11,58
pCt. C und 0,1472 g H₂O = 3,45 pCt. H.

- L. 1,9524 g Substanz gaben 1,4400 g HgS = 63,56 pCt.
LI. 0,2570 g Substanz gaben 0,1325 g Au = 51,47 pCt.
LII. 0,4817 g Substanz gaben 0,1098 g CO₂ = 6,22 pCt.
C und 0,0901 g H₂O = 2,07 pCt. H.
LIII. 0,1943 g Substanz gaben 0,0970 g Au = 49,92 pCt.
LIV. 0,2792 g Substanz gaben 0,1382 g Au = 49,49 pCt.
LV. 0,4884 g Substanz gaben 0,1600 g CO₂ = 8,93 pCt.
C und 0,1150 g H₂O = 2,61 pCt. H.
LVI. 0,2606 g Substanz gaben 0,1085 g Pt = 41,63 pCt.
LVII. 0,5936 g Substanz gaben 0,1070 g CO₂ = 4,92 pCt.
C und 0,1407 g H₂O = 2,63 pCt. H.
LVIII. 0,2275 g Substanz gaben 0,0650 g Pt = 28,57 pCt.
LIX. 0,2479 g Substanz gaben 0,0708 g Pt = 28,56 pCt.
LX. 0,4133 g Substanz gaben 0,3380 g CO₂ = 22,34 pCt.
C und 0,1734 g H₂O = 4,66 pCt. H.
LXI. 0,2674 g Substanz gaben 0,1032 g Pt = 38,49 pCt.
LXII. 0,2182 g Substanz gaben einen Wasserverlust von
0,0100 g = 4,51 pCt. H₂O.
LXIII. 0,2182 g Substanz gaben 0,1079 g Au = 51,82 pCt.
LXIV. 0,2757 g Substanz gaben 0,1155 g Pt = 41,90 pCt.
LXV. 0,1679 g Substanz gaben 0,0798 g Au = 47,53 pCt.
LXVI. 0,4706 g Substanz gaben 0,1902 g CO₂ = 11,02 pCt.
C und 0,1348 g H₂O = 3,18 pCt. H.
LXVII. 0,3732 g Substanz gaben V = 10,4 ccm bei B =
750 mm und T = 16,5° C., also N = 3,20 pCt.
LXVIII. 0,1558 g Substanz gaben 0,0600 g Pt = 38,51 pCt.
LXIX. 0,1720 g Substanz gaben 0,0872 g Au = 50,70 pCt.
LXX. 0,2105 g Substanz gaben 0,2706 g CO₂ = 35,06 pCt.
C und 0,0693 g H₂O = 3,65 pCt. H.
LXXI. 0,1607 g Substanz gaben V = 29,4 ccm bei B =
760 mm und T = 25° C., also N = 20,41 pCt.

- LXXII. 0,2044 g Substanz gaben 0,2730 g CO₂ = 36,43 pCt. C und 0,0738 g H₂O = 4,01 pCt. H.
LXXIII. 0,1367 g Substanz gaben V = 24,4 cem bei B = 756 mm und T = 26° C., also N = 19,71 pCt.
LXXIV. 0,1812 g Substanz gaben 0,0755 g Pt = 41,66 pCt.
LXXV. 0,2112 g Substanz gaben 0,0878 g Pt = 41,57 pCt.

Ad D.

- LXXVI. 0,1809 g Substanz gaben 0,0756 g Au = 41,79 pCt.
LXXVII. 0,0822 g Substanz gaben 0,0343 g Au = 41,72 pCt.
LXXVIII. 0,7272 g Substanz gaben 0,4149 g CO₂ = 15,55 pCt. C und 0,2162 g H₂O = 3,3 pCt. H.
LXXIX. 0,3582 g Substanz gaben V = 10 cem bei B = 759,5 mm und T = 16,25° C., also N = 3,25 pCt.
LXXX. 0,2141 g Substanz gaben 0,0922 g Au = 43,06 pCt.
LXXXI. 0,4643 g Substanz gaben 0,2254 g CO₂ = 13,24 pCt. C und 0,1225 g H₂O = 2,93 pCt. H.
LXXXII. 0,3986 g Substanz gaben V = 9,6 cem bei B = 770 mm und T = 13° C., also N = 2,98 pCt.
LXXXIII. 0,2418 g Substanz gaben 0,1188 g Au = 49,13 pCt.
LXXXIV. 0,1939 g Substanz gaben 0,0867 g Au = 44,71 pCt.
LXXXV. 0,1540 g Substanz gaben V = 27,14 cem bei B = 754 mm und T = 21° C., also N = 20,06 pCt.
LXXXVI. 0,2100 g Substanz gaben 0,1073 g Au = 51,10 pCt.
LXXXVII. 0,2083 g Substanz gaben 0,1028 g Au = 49,34 pCt.

Ad E. II.

- LXXXVIII. 0,1698 g Substanz gaben 0,0846 g Au = 49,53 pCt.

Ad E. III.

- LXXXIX. 0,1972 g Substanz gaben 0,0800 g Au = 40,56 pCt.

- LXL. 0,1888 g Substanz gaben 0,0770 g Au = 40,78 pCt.
LXLI. 0,4080 g Substanz gaben 0,2600 g CO₂ = 17,38
pCt. C und 0,1415 g H₂O = 3,85 pCt. H.
LXLII. 0,2728 g Substanz gaben V = 7 ccm bei B =
760 mm und T = 17,3⁰ C., also N = 2,97 pCt.

Ad E. IV.

- LXLIV. 0,0984 g Substanz gaben 0,0286 g Pt = 29,06 pCt.
LXLV. 0,2153 g Substanz gaben 0,0620 g Pt = 28,79 pCt.
LXLVI. 0,3082 g Substanz gaben 0,2570 g CO₂ = 22,74
pCt. C und 0,1315 g H₂O = 4,74 pCt. H.
LXLVII. 0,3155 g Substanz gaben V = 11,8 ccm bei B =
762 mm und T = 21⁰ C., also N = 4,27 pCt.

Ad F.

- LXLVIII. 0,2839 g Substanz gaben 0,1351 g Au = 47,58 pCt.
LXLIX. 0,2658 g Substanz gaben 0,1264 g Au = 47,55 pCt.

Ad G.

- C. 0,2363 g Substanz gaben 0,1053 g Au = 44,56 pCt.
CI. 0,4161 g Substanz gaben 0,2055 g CO₂ = 13,68
pCt. C und 0,1204 g H₂O = 3,2 pCt. H.
CII. 0,3390 g Substanz gaben V = 8,8 ccm bei B =
758 mm und T = 22,6⁰ C., also N = 2,92 pCt.
CIII. 0,2105 g Substanz gaben 0,0907 g Au = 43,08 pCt.
-

Literatur.

- Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfniss des Organismus. Berlin, Hirschwald, 1885.
- Boussingault, Compt. rend.
- Nencki, Bericht der deutschen chemischen Gesellschaft, 1884, S. 2605.
- Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei der Fäulniss mit Pancreas. Bern 1876.
- Zur Geschichte der basischen Fäulnissproducte. Journ. f. prakt. Chemie, Bd. 26, S. 47 (Jahrg. 1882).
- Duclaux, Compt. rend., 1885.
- Schloesing u. Müntz, Ibid. 1879.
- Frank, B., Berichte der deutsch. botan. Gesellsch., 1885, Bd. III, Heft 4 u. 11.
- Fitz, Berichte der deutsch. chem. Gesellsch., 1882 u. 1884.
- Brown, Adrian J., Sitzungsberichte der Chemical Society von 1886.
- Brieger, Ueber Ptomaine. Berlin, Hirschwald, 1885.
- Weitere Untersuchungen über Ptomaine. Berlin, Hirschwald, 1885.
- Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 9, S. 1.
- Deutsche med. Wochenschr., 1885, No. 53.
- Berliner klin. Wochenschr., 1886, No. 10.
- Zeitschr. f. klin. Med., Bd. III, Heft 3, und Bd. XI, Heft 2 u. 3.
- Brieger u. Ehrlich, Berliner klin. Wochenschr., 1882, No. 44.
- Hueppe, Deutsche med. Wochenschr., 1884, No. 48—50.
- Lewkowitsch, Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., 1883, S. 1586 und 2722.

- Baumann, Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., Bd. IX, S. 54, 1715, 1389, 1747.
- Baumann u. Gergens, Pflüger's Archiv, Bd. XII, S. 205.
- Gautier, E. J. Armand, Sur les alcaloides derivés de la destruction bactérienne ou physiologique des tissus animaux. Paris 1886. Masson (Académie de médecine).
- Kosse, Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XVIII, S. 79 und 1828.
- Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. X, S. 205.
- Salomon, Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XVI, S. 195, und Bd. XVIII, S. 3406; cfr. auch Zeitschr. f. klin. Med., 1884, Bd. VII, Suppl., S. 63.
- Baginsky, A., Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. VIII, S. 395.
- Vaughan, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. VIII, S. 146.
- Hoffa, Die Natur des Milzbrandgiftes. Wiesbaden 1886, Bergmann.
- Bogossowsky, Archiv f. Anat. u. Physiol. von Du Bois-Reymond, 1872, S. 347 (s. daselbst die diesbezügl. Literatur).
- Taylor, On poissons. London 1875. p. 533.
- Schmidtmann, Wilhelmshavener Tageblatt vom 20. October 1885.
- Virchow, Berliner klin. Wochenschr., 1885, No. 48.
- Virchow's Archiv, Bd. CIV, S. 161.
- Lohmeyer, Virchow's Archiv, Bd. CIV, S. 169.
- Möbius, Kieler Zeitung vom 17. December 1885.
- Schulze, Franz Eilhard, Virchow's Archiv, Bd. CIV, S. 171.
- v. Martens, E., Virchow's Archiv, Bd. CIV, S. 174.
- Wolff, M., Virchow's Archiv, Bd. CIV, S. 180.
- Ibid., Bd. CIII, S. 187.
- Salkowski, Virchow's Archiv, Bd. CII, S. 578.
- Scheibler, Bericht der deutschen chemisch. Gesellschaft, Bd. III, S. 155.
- Liebreich, Bericht der deutschen chemisch. Gesellschaft, Bd. III, S. 161.
- Nicolaier, Deutsche med. Wochenschr., 1884, N. 52.
- Ladenburg, Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., Bd. XVIII, S. 2956 u. 3100.

- Fliess, Archiv f. Anat. u. Phys., 1882, S. 111, und 1883, S. 190;
Inaug.-Dissert., 1883, Berlin-Leipzig.
Tanret, Compt. rend., 1885, S. 1540.
Niemilowicz, L., Wiener Akademie der Wissensch., Sitzung vom
20. Mai 1886.
Glause u. Luchsinger, Fortschr. d. Med., 1884 S. 276.
Schmiedeberg u. Koppe, Das Muscarin. Leipzig 1869.
Kobert, Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. XVIII,
S. 316.
Duclaux, Compt. rend., Tome 101, No. 5.
-

Druckfehlerberichtigung.

Lies S. 100 Zeile 8 von oben Pentamethylendiamin anstatt Putrescin.
