



Pharmakologische Untersuchungen

über einige

Solvinpräparate.



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades

eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität
zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Ernst Kiwull

aus Riga.



Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. B. Koerber. — Prof. Dr. O. Küstner. — Prof. Dr. R. Kobert.



Dorpat.

Schnakenburg's Buchdruckerei.

1888.



Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Professor Dr. R. Kobert.

Dorpat, den 29. März 1888.

No. 102.

Druck: Raehmann.

Beim Scheiden von hiesiger Hochschule ergreife ich mit Freuden die Gelegenheit allen meinen hochverehrten Lehrern für die mir zu Theil gewordene wissenschaftliche Ausbildung meinen tiefsten Dank auszusprechen.

Insbesondere gilt derselbe Herrn Prof. Dr. R. Kobert, der mich bei Abfassung dieser Arbeit in liebenswürdigster Weise unterstützt hat.



A. Chemischer Theil.

1. Historisches.

Die unter dem Collectivnamen Solvin oder Polysolve neuerdings von Amerika aus für die medicinische Praxis empfohlenen Präparate sind im Wesentlichen Producte der Einwirkung concentrirter Schwefelsäure auf die verschiedensten Triglyceride der Fettsäuren, resp. auf die betreffenden freien Fettsäuren selbst. Es ist darnach leicht einzusehen, dass das Solvin kein einheitlicher Körper ist, sondern dass aus jedem Oele, Fette oder jeder Fettsäure sich ein besonderes Solvin darstellen lässt.

Diese Solvinpräparate sind nun keineswegs erst neuerdings entdeckte Verbindungen, sondern sie haben in der technischen Chemie, speciell in der Türkischrothfärberei, schon seit mehr als fünfzig Jahren eine Rolle gespielt. Schon der hochverdiente F. F. Runge¹⁾ empfahl nämlich in seiner Farbenchemie vom Jahre 1834 die Behandlung der Oele mit Schwefelsäure für die Zwecke der Türkischrothfärberei. Wenn er auch wesentlich vom

F. F. Runge, Farbenchemie, Theil I, 1834.

technologischen Standpunkt aus, die Solvinfrage berührte und die chemische Seite kaum berücksichtigte, so gebührt ihm doch das Verdienst, als Erster ein Solvinpräparat dargestellt und practisch verwerthet zu haben.

Nach Runge war es Fremy¹⁾, welcher die Einwirkung der Schwefelsäure auf Mandelöl und reine Oelsäure untersuchte. Er nennt den dabei sich bildenden Körper -- Oleïnschwefelsäure. Bei der Einwirkung von Schwefelsäurehydrat auf Baumöl oder Mandelöl in der Kälte zeigt sich bei Vermeidung aller Temperaturerhöhung keine schweflige Säure und es entstehen nach Fremy dabei zwei gepaarte Säuren -- Glycerinschwefelsäure und Oleïnschwefelsäure (letztere neben Margarinschwefelsäure.) Die Oleïnschwefelsäure ist nicht krystallisirbar. Die Verbindungen derselben mit Alkalien sind in Wasser löslich und diese Salzlösungen werden durch Erd- und Metallsalze gefällt. Eine Trennung von Margarinschwefelsäure und Oleïnschwefelsäure gelang nur sehr schwer.

Mehrere Jahrzehnte hindurch blieb dann die Oleïnschwefelsäure vollständig unbeachtet, bis im Jahre 1877 A. Müller-Jacobs²⁾ sich dieselbe als Beize für die Zwecke der Türkischrothfärberei patentiren liess. Er

1) Fremy. *Annal. d. Chem. und Pharmac.* Bd. XX S. 50. Citirt aus Liebig, Poggendorff und Woehler -- *Handwörterbuch der reinen und angewandten Chemie.* Bd. 5. Artikel -- Oleïnschwefelsäure pag. 672.

2) A. Müller-Jacobs.

a) *Dingl. polyt. Journ.* 229 pag. 344.

b) " " " 251 pag. 499 und 547.

c) " " " 254 pag. 302.

d) *Zeitschrift für Naturwissenschaften*, begründet von Giebel. Bd. LVIII 1885 (der vierten Folge vierter Band) pag. 249.

gibt der Beize den Namen Türkischrothöl, welcher Name jetzt sehr allgemein wird und die Bezeichnung Oleinschwefelsäure in der Technik ganz verdrängt hat.

A. Müller-Jacobs giebt eine sehr ausführliche und gründliche chemische Untersuchung über alle bei der Bildung von Türkischrothöl aller Arten verlaufenden Prozesse, wesshalb ich mich über seine Arbeit ausführlicher verbreiten werde.

2. Darstellung des Türkischrothöles.

Bei der Herstellung von Türkischrothöl und analogen Verbindungen lässt man auf irgend ein Oel von der Constitution der dreisäurigen Ester des Glycerins, z. B. auf Mandelöl, Olivenöl, Ricinusöl, Rüböl etc., nachdem dieselben gut gekühlt worden, concentrirte Schwefelsäure einwirken. In gleicher Weise kann man an Stelle der Fette die betreffenden reinen Fettsäuren setzen und daraus das Türkischrothöl entstehen lassen. Man hat genau darauf zu achten, dass die Massen sich nicht über 50° erwärmen und keine Entwicklung von schwefliger Säure, Bräunung und Zersetzung stattfindet, wobei tiefere Oxydationen erfolgen, die hier nicht erwünscht sind. Nach einigem Stehen wird die Reaction durch rasches Hinzufügen etwa des doppelten Volums möglichst kalten Wassers unterbrochen. Durch wässrige Salzlösungen wird endlich die überschüssige H_2SO_4 zum Theil in Na_2SO_4 umgewandelt, jedenfalls aber verdünnt und unschädlich gemacht.

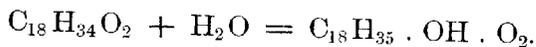
Die bei diesem Process sich bildenden Körper sind je nach der Menge, Concentration, Einwirkungsdauer der angewandten Schwefelsäure, sowie nach der End-

temperatur der Massen, sehr verschieden, sowohl was ihre chemische Zusammensetzung, als was ihre Eigenschaften angeht. Doch haben alle diese Producte das Gemeinsame, dass sie sich, wie sie auch entstanden sein mögen, nach Hinzufügen von Wasser in einen wasserlöslichen und in einen wasserunlöslichen Antheil trennen. Man verfährt zweckmässiger Weise so, dass man die Massen zuerst in ihrem gleichen Volum Aether löst, dann etwa die 10-fache Menge Wassers hinzufügt und stark schüttelt, worauf dann die beiden Schichten entstehen, welche sich nun leicht trennen lassen.

Ueber die bei diesen Reactionen verlaufenden chemischen Processe, haben Müller-Jacobs, Liechti und Suida, Ssabanejew und neuerdings Benedikt und Ulzer Untersuchungen veröffentlicht.

3. Eigenschaften des in Wasser unlöslichen Antheils des Türkischrothöles.

Der in Wasser unlösliche Theil besteht der Hauptmasse nach aus Oxystearinsäure und deren Anhydrid, Oelsäure und unter Umständen auch aus unveränderten Triolein. Die Umwandlung der Oelsäure in Oxystearinsäure erfolgt nach Benedikt und Ulzer¹⁾ durch Wasseraufnahme:



4. Eigenschaften des in Wasser löslichen Antheils des Türkischrothöles oder des Solvins.

Die in Wasser lösliche Verbindung reagirt nach Müller-Jacobs stark sauer, ist leicht löslich in

1) Wiener Monatshefte für Chemie 1887, pag. 208.

säurehaltigem Wasser, mischt sich überhaupt mit Wasser und Alkohol in jedem Verhältnisse. Der Körper hat in concentrirtem Zustande ein spec. Gewicht von 1,025 (bei 17,5°). Seine Lösungen schäumen beim Schütteln, und schmecken bitter, zusammenziehend und kratzend. Mit geringen Mengen von Mineralsäuren zusammengebracht entstehen leicht verschwindende Trübungen, nach Zusatz grösserer Mengen scheidet sich der Körper aus denselben unverändert aus. Durch anhaltendes Kochen mit Wasser, Säuren und Alkalien zersetzt er sich, ebenso bei längerem Stehen, sowohl in wässriger Lösung als auch in conc. Zustande unter gleichzeitigem Austritt von H_2SO_4 .

Die Salze der Alkalien sind vollkommen beständige Verbindungen und bilden mehr oder weniger dicke, syrupähnliche hellgelbe bis braune Flüssigkeiten, welche das Aussehen eines etwas dunklen Ricinusöls haben. Letztere Salze sind in Wasser und Alkohol klar löslich und lassen sich unzersetzt auf 100°—110° erhitzen. Bei Erhitzung über 110° tritt Zersetzung und zugleich Unlöslichkeit ein. Bei Null-Grad gerinnen die Alkalisalze zu einer hellgelben Masse, welche die Consistenz von Vascline besitzt. Eine Ausnahme macht das Ammoniumsalz, welches sich schon bei weit niedrigerer Temperatur als 100° unter Abgabe von freiem NH_3 zersetzt.

Aus den Salzen der Alkalien stellt man die Salze der Metalle und Erden dar, indem sie mit den Acetaten derselben versetzt werden. Sie bilden meist dickliche Oele oder lackartige Niederschläge.

Ein weiteres sehr wichtiges Characteristicum des wasserlöslichen Körpers und der wasserlöslichen Salze desselben ist nach Müller-Jacobs sein bedeutendes

Lösungs- und Emulsionsvermögen für eine grosse Anzahl anorganischer und organischer Körper, welche für sich allein nur schwer, ja selbst ganz unlöslich sind. So wird Selen und Schwefel gelöst, vom Schwefel in der Wärme $7\frac{1}{2}\%$; beim Erkalten scheidet sich ein Theil des Schwefels in Form von rhombischen Nadeln und Blättchen aus, während ca. 2—3 % in Lösung bleiben. Auch Phosphor zeigt ein ähnliches Verhalten, nur ist die Lösung nicht vollkommen klar. Ebenso werden Jod und Brom gelöst. Ferner werden Alkohol, Aether, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol, Terpentin, Petroleum, Nitrobenzol, Nitroglycerin gelöst. Diese Substanzen lassen sich in den Alkalisalzen der wasserlöslichen Verbindung gelöst mit beliebigen Mengen Wassers klar mischen, ohne dass Suspension oder Abscheidung an der Oberfläche erfolgt, besonders wenn das Alkali in geringem Ueberschusse vorhanden ist. Zusatz von NH_3 erhöht die Löslichkeit.

Ebenso lösen sich sämmtliche ätherische Oele und Fette, vom Terpentinöl 50 %, äther. Senföl 5 %, Citronenöl 2 % etc.¹⁾

Von organischen Säuren, sowohl festen als flüssigen, sind Benzoësäure, Salicylsäure, Carbolsäure 10 %, Sulfocarbolsäure, Chrysophansäure 3 % etc. selbst in grösseren Mengen mit den Alkalisalzen des betreffenden Körpers klar mischbar, ohne dass die Säure abgeschieden würde.

Ferner werden von organischen festen Substanzen noch gelöst Camphor 25 % — dieser bildet dabei eine

1) Die genaueren Angaben über das Lösungsvermögen für einzelne Stoffe citire ich nach A. Ganswindt, Pharmaceutische Centralhalle. 1886 pag. 410.

gelbliche Lösung, welche die Consistenz von Glycerin hat. — Jodoform ca. $3\frac{1}{2}\%$, Zucker 30 %, Thymol 2 %, β -Naphtol 1 %, Kohlenstofftrichlorid, Naphtalin, Anthracen, Cantharidin, Salicin, Anilin, Toluidin, Xylidin etc. viele Glycoside¹⁾, Gerbstoffe, fast sämmtliche Farbstoffe, selbst Indigo, wenn auch nur in sehr geringem Maasse, viele Alkaloide, so Morphinum, Chinin, letzteres beim Erwärmen in namhafter Menge und auch nach dem Erkalten bleiben noch 3—4 % in der Lösung.

Ferner vermögen die Alkalisalze der wasserlöslichen Verbindung 30—40 % unverändertes Oel aufzunehmen und bleiben damit bei nicht zu hohem Wasserzusatz noch klar. Doch geschieht der Nachweis des unveränderten Oeles leicht durch Auflösen der zu untersuchenden Substanz in ihrem 10—12fachen Volumen an Alkohol. Es tritt dabei eine Trübung ein, die Ausscheidung des Triglycerids erfolgt in einigen Tagen (natürlich Ricinusöl ausgenommen). Doch ist dabei zu achten, dass geringe Mengen Alkohol das Product klar lösen.

Mit dem Alter des Türkischrothöles nimmt der Gehalt an unverändertem Triglycerid ohne sichtbare äussere Aenderung ab (durch Ranzigwerden?). Die nämliche Spaltung (?) erfolgt nach Müller-Jacobs häufig unter Mitwirkung eines Pilzes, welcher grosse

1) Als vor etwa 4 Jahren Müller-Jacobs eine grössere Quantität Solvin durch Vermittlung des bekannten Physiologen Tiegel an Prof. Kobert übersandte, wurde in dem Begleitschreiben hervorgehoben, es sei sehr wahrscheinlich, dass das Solvin zur Darstellung der bekanntlich sehr schwer löslichen und schwer darstellbaren Digitalisbestandtheile, des Digitalins und Digitoxins, sich sehr nützlich erweisen werde. Leider zeigten darauf bezügliche Versuche Kobert's, dass zur Isolirung von dergartigen Pflanzenstoffen das Solvin sich sehr wenig eignet.

Aehnlichkeit mit dem *Saccharomyces cerevisiae* zeigt. Dabei kommt es namentlich im Sommer zu heftigen Gährungserscheinungen mit reichlicher Kohlensäure-Entwicklung, so dass oft Sprengung der Versandgefässe erfolgt. Da die Gährung in chemisch reinen Oelen ausbleibt, so mögen die stickstoffhaltigen schleimigen Bestandtheile schlecht gereinigter Oele die Gährung begünstigen. Zusatz von Salicylsäure oder Carbolsäure verzögert die Gährung, Quecksilberchlorid hebt sie völlig auf. — Hat die Gährung aufgehört, so hat sich sämtliches unverändertes Triolein zersetzt. — Der Gehalt an unverändertem Oel ist insofern von Bedeutung als Metallsalze der anorganischen und organischen Säuren, z. B. der Oelsäure, um so leichter gelöst werden, je reiner die Präparate sind. Im entgegengesetzten Falle entstehen pflasterähnliche Massen, weil sich unlösliche Seifen bilden¹⁾.

Ein weiteres sehr interessantes Verhalten ist, dass die wasserlösliche Verbindung und deren Salze sehr leicht durch thierische und pflanzliche Membranen diffundiren und dabei keinerlei Zersetzung erleiden, und noch die Diffusionsfähigkeit der in ihnen gelösten Stoffe vergrössern. So diffundiren Eiweiss und Farbstoffe, wie Indigo, in den erwähnten Substanzen gelöst, durch Membranen gegen Wasser in grösserer Menge, als dieses ohne dieselben der Fall ist. Gegen Ricinusöl diffundirend, wird soviel der wasserlöslichen Verbindung

1) Nach Convert (Pharmac. Rundschau 1885 pag. 154) entstehen durch wechselseitige Einwirkungen von Lösungen der Alkalisalze der wasserlöslichen Verbindung und Lösungen von Metallsalzen unlösliche Verbindungen, welche sich zur Herstellung schöner Pflaster auf kaltem Wege eignen würden.

aufgenommen, dass es emulgirbar wird. „Werden Membranen mit der wasserlöslichen Verbindung getränkt, so tritt eine Verlangsamung oder selbst Aufhören der Diffusionsströmung ein, wenn in den diffundirenden Lösungen ein Körper vorhanden ist, welcher mit der erwähnten Verbindung einen unlöslichen Niederschlag zu erzeugen im Stande ist,“ so Calcium- oder Aluminiumnitrat. Im entgegengesetzten Falle wird die Diffusion nicht wesentlich gestört. Die Hauptmenge der Salze der wasserlöslichen Verbindung findet sich bald auf der Seite der Membran, auf welcher die Salzlösung weniger concentrirt ist und zwar so lange, bis Gleichgewicht eingetreten ist.



Diese angeführten vielseitigen Eigenschaften der Alkalisalze der wasserlöslichen Verbindungen mögen wohl A. Müller-Jacobs veranlasst haben, sich diesen Körper unter dem Namen Solvin oder Polysolve patentiren zu lassen. (D. R.-P. vom 9. April 1886.) Der Vertrieb für Deutschland ist der bekannten Firma W. Kirchmann in Hamburg-Ottensen übergeben worden.

Schon früher hat Müller-Jacobs denselben Körper aus dem Ricinusöl unter dem Namen Türkischrothöl als Mordant für die Türkischrothfärberei sich patentiren lassen. (D. R.-P. Nr. 1488 vom 30. Septbr. 1877.)

Erwähnung verdient noch folgende Eigenschaft des Solvins¹⁾: Wenn in eine Mischung von Solvin mit dem gleichen oder doppeltem Volum Wasser, Alkohol, Aether oder Schwefelkohlenstoff ein Tropfen einer con-

1) Müller-Jacobs. Pharmac. Rundschau 1885, pag. 203.

centrirten Metallsalzlösung gebracht wird, so bildet sich sofort um den Tropfen eine Hülle, welche durch einen Niederschlag erzeugt wird. Es entsteht dabei eine sogn. künstliche Zelle nach Traube. Die Hüllen der Zellen lassen sich mit verschiedenen Farbstoffen prachtvoll färben. So giebt eine concentrirte Lösung von neutralem Aluminiumsulfat, die mit Alizarin versetzt worden ist, eine prachtvoll türkischrothe Zellwandung. Wird dasselbe mit Eisenchlorid gemacht und enthält das Solvin nur Spuren von Tannin, so wird die Zellwandung intensiv schwarz. Dabei erfolgt eine Endosmose durch die Zellwandung, indem Aether, Alkohol, resp. Schwefelkohlenstoff gegen Wasser ausgetauscht werden und ins Innere der Zelle treten. Einige Farbstoffe durchdringen auch leicht die Aluminiummembran und färben den Zellinhalt.

Soviel über die mannigfaltigen Eigenschaften der wasserlöslichen Verbindung oder des Solvins.

5. Chemische Constitution des Solvins.

Während man, wie schon oben ausgeführt, über die Natur des wasserunlöslichen Antheils des Türkischrothöles völlig im Klaren ist, gehen die Ansichten über die Natur der wasserlöslichen Verbindung auseinander.

Liechti und Suida¹⁾ führten Anfangs die Umwandlung der Ocle auf die Bildung eines wasserlöslichen Monoxyoleinsäure-Glycerin-Schwefel-

1) L. u. S.-Wagner's Jahresbericht: 1883, pag. 1089 und 1884, pag. 1122.

2) Mittheilungen des technologischen Gewerbemuseums in Wien I. Bd. pag. 7 u. 58 (diese Arbeit war mir nicht zugänglich.)

säure-Ester zurück, welcher gleichzeitig gebildeter freier Oxyoleinsäure als Lösungsmittel dienen würde. Die Schwefelsäure hätte hier, neben der verseifenden, wesentlich eine oxydirende Einwirkung. Nun stellte aber Müller-Jacobs fest, dass Liechti und Suida die Entstehung von Oxystearinsäure $C_{18}H_{36}O_3$ entgangen war — was sie auch später in den Mittheilungen des technologischen Gewerbemuseums zu Wien (pag. 64) zugeben. Darnach halten sie die wasserlösliche Verbindung für ein Gemenge von Oxystearinsäure und Oxyoleinsäure-Glycerin-Schwefelsäure-Ester.

Da aber Oelsäure dasselbe Product giebt, wie die Triglyceride, so war auch diese Ansicht nicht haltbar. Letzteres wurde in jüngster Zeit auch von R. Benedikt und F. Ulzer¹⁾ bestätigt, welche zeigten, dass die von Liechti und Suida zur Veranschaulichung des Processes der Einwirkung von Schwefelsäure auf Triglyceride aufgestellten Formeln neutralen Stoffen zukommen, während die wasserlösliche Verbindung in Wirklichkeit den Character einer starken Säure hat. Ferner müssten derartige Ester durch Kalilauge leicht zu verseifen sein, was aber hier nicht der Fall ist.

Müller-Jacobs (l. c.) erklärte im Gegensatze zu Liechti und Suida die betreffende Verbindung für eine Sulfosäure (eigentlich richtiger Sulfoleinsäure.) Im Wesentlichen schliesst sich auch Ssabanejew²⁾ dieser Ansicht an, und zwar erklärt er die im Reactionsproducte enthaltene Säure für Sulfooxystearinsäure.

1) Wiener Monatshefte f. Chemie 1887. VIII. Bd. IV. Hft, pag. 208.

2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XIX. 1886, pag. 239.

Doch genügte auch, wie wir sehen werden, die Annahme, dass der lösliche Theil des Türkischrothöles eine Sulfofettsäure sei, nicht. Benedikt und Ulzer (l. c.) unterzogen die Frage nach der Natur der wasserlöslichen Verbindung einer erneuten Prüfung, wobei sie auf folgende Weise verfahren. Sie stellten sich synthetisch eine Sulfosäure einer höhern Fettsäure dar, und verglichen deren Eigenschaften, mit denen des löslichen Antheils des Türkischrothöles.

Durch Einwirkung von Schwefel auf chemisch-reine Oelsäure, wurde zuerst ein schwefelhaltiges Oelsäurederivat (Schwefelölsäure nach Benedikt und Ulzer) dargestellt, und dasselbe wurde darauf einer Oxydation durch Permanganatlösung unterworfen.

Der Vergleich der so entstandenen Sulfofettsäure mit der löslichen Türkischrothölsäure ergibt nach B. und U. folgendes:

Beide sind mit Wasser in allen Verhältnissen mischbar, ihre wässrigen Lösungen schäumen beim Schütteln. Sie lassen sich daraus mit Kochsalz, verdünnter Schwefelsäure und Salzsäure aussalzen und sammeln sich als schwere Oele auf dem Boden der Gefässe an.

Mit den Salzen von Pb, Cu, Ca, Ba geben sie amorphe, meist schmierige Niederschläge.

Auch gegen concentrirte Alkalien verhalten sie sich ganz ähnlich, indem keine von beiden davon angegriffen wird.

In einem Punkte geht aber das Verhalten der beiden Säuren auseinander. Während die Sulfofettsäure weder durch verdünnte kochende Salzsäure, noch selbst beim Erhitzen mit conc. Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 150° zerlegt wird, — wird die Türkischroth-

ölsäure leicht in H_2SO_4 und Oxystearinsäure gespalten, wenn sie mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure gekocht wird. In Folge dessen kann die Letztere keine echte Sulfosäure sein.

Aus dem oben erwähnten Verhalten gegen kochende Alkalien und verdünnte Säuren schliessen Benedikt u. Ulzer, dass sie zur Classe der Aetherschwefelsäuren gehören muss. Eine Stütze hat diese Ansicht in dem Verhalten der Aethylschwefelsäure, welche sich beim Kochen, aber auch schon bei längerem Stehen, in Alkohol und Schwefelsäure spaltet, was man durch Zusatz von verdünnten Mineralsäuren noch beschleunigen kann. Kochen mit concentrirter Kalilauge lässt sie unverändert.

Somit haben wir in den Solvinpräparaten mit Alkalien neutralisirte saure Schwefelsäureäther oder, was dasselbe ist, Aetherschwefelsäuren der verschiedenen Fett- resp. Oelsäuren.

6. Synonyma des Solvins.

Hier wäre es auch am Platze auf einen Uebelstand hinzuweisen, dass für die Solvinpräparate so verschiedene Bezeichnungen gebräuchlich geworden sind. Fremy nennt das Product der Einwirkung von Schwefelsäure auf Oele — Oleïnschwefelsäure; — Müller-Jacobs — Türkischrothöl, — den wasserlöslichen Antheil des letzteren eine Sulfosäure resp. das Alkalisalz dieser Säure — Solvin oder Polysolve. Im Anschlusse daran nennt der Patentinhaber Kirchmann die Salze — Sulfoleate oder Sulfoleïnate. Benedikt und Ulzer — Alkalisalze einer Aetherschwefelsäure. Ganswindt führt einen ganz neuen Namen ein, wenn er die Präparate Sulfoseifen nennt.

Dass diese vielen Bezeichnungen nicht wesentlich dazu beitragen, ein Studium der einschlägigen Literatur zu erleichtern, ist wohl selbstverständlich.

7. Eigenschaften der von mir untersuchten Solvine.

Bei meinen Versuchen hatte ich es mir zur Aufgabe gemacht, zunächst die von Prof. Kobert¹⁾ mit dem Ricinusöl-Solvin v. Müller-Jacobs angestellten Versuche zu wiederholen, theils um sie zu bestätigen, theils um mich selbst mit den Eigenschaften dieses Körpers bekannt zu machen. Nächstdem wollte ich die bisherigen Untersuchungen fortsetzen und insbesondere die mit dem noch relativ unreinen Solvin-Präparate Müller-Jacobs gewonnenen Resultate mit einigen eigens zu diesem Zwecke dargestellten chemisch-reinen Solvin-Präparaten vergleichen. Diese zu meinen Untersuchungen dienenden Präparate wurden aus der Fabrik chemischer Specialitäten von W. Kirchmann in Hamburg-Ottensen bezogen.

Zur Untersuchung gelangten erstens das von Müller-Jacobs dargestellte Ricinusöl-Solvin, von dessen Eigenschaften oben die Rede ist; zweitens ein chemisch reines Ricinusöl-Solvin v. Kirchmann, welches in seinem äussern Verhalten einige Unterschiede vom ersten zeigte, indem es dickflüssiger und bedeutend dunkler gefärbt war, als das Solvin von Müller-Jacobs. Ein weiterer wesentlicher Unterschied bestand ferner darin, dass es sich in jedem Verhältnisse mit Wasser mischte und stets wasserklare Lösungen gab. Concen-

1) Kobert. Ueber den therapeutischen Werth des Solvins. Therapeutische Monatshefte 1887. December.

trirte Lösungen in dünnen Lagen der Luft ausgesetzt erstarrten zu einer harzähnlichen Masse.

Als drittes Untersuchungsobject diente ein aus *Oleum Rapae* dargestelltes Solvinpräparat. Dasselbe hatte eine stark dickflüssige, fast harzige Consistenz, war von hellgelber Farbe, war auch in Wasser in allen Verhältnissen löslich, zeigte aber immer trübe Lösungen.

Ein viertes Präparat war endlich ein aus chemisch reiner Oelsäure durch Einwirkung chemisch reiner concentrirter Schwefelsäure dargestelltes Solvin. Dasselbe stellte eine leicht flüssige, bernsteinfarbene Lösung dar, die in der Kälte feinste körnige Partikelchen ausscheiden liess, welche in der Lösung suspendirt gehalten wurden. Bei gelindem Erwärmen schon schwanden diese Partikelchen und traten dann erst wieder bei bedeutender Abkühlung auf. Die durch Erwärmen geklärte Flüssigkeit mischte sich mit Wasser in jedem Verhältnisse und gab vollständig klare Lösungen.

In ihren sonstigen chemischen Eigenschaften stimmten die von mir untersuchten Solvinpräparate in jeglicher Beziehung mit dem von Müller-Jacobs dargestellten Präparate überein, und verweise ich daher in Betreff des sonstigen chemischen Verhaltens auf die pag. 9 ausführlich dargelegten Eigenschaften.

Als wichtiges Factum muss ich jedoch anführen, dass gleiche gewogene Mengen der verschiedenen Solvinpräparate, bis zur Gewichtseconstanz getrocknet, völlig von einander abweichende Zahlen gaben, was durch einen verschiedenen Wassergehalt der Präparate bedingt ist.

Veraschungen gewogener Mengen gaben uns folgende Resultate:

Ricinusöl - Solvin Müller-Jacobs	1,4157
gab Trockensubstanz	1,0659
Aschenbestandtheile	0,1209
(bestehend aus Na_2CO_3 und NaSO_4).	

Daraus berechnete sich der Procentgehalt an
an organischer Substanz 66,75 %
Aschenbestandtheilen 8,54 %.

Ricinusöl - Solvin Kirchmann	1,7444
gab Trockensubstanz	0,9279
Aschenbestandtheile	0,1494

Daraus berechnete sich der Procentgehalt an
organischer Substanz 44,62 %
an Aschenbestandtheilen 8,50 %.

Oleum Rapae - Solvin	1,6798
gab Trockensubstanz	0,9455
Aschenbestandtheile	0,1839.

Daraus berechnete sich der Procentgehalt an
organischer Substanz 45,33 %
Aschenbestandtheilen 10,94 %.

Oelsäure - Solvin puriss.	1,7863
gab Trockensubstanz	0,6630
Aschenbestandtheile	0,1879.

Daraus berechnete sich der Procentgehalt an
organischer Substanz 26,60 %
an Aschenbestandtheilen 10,50 %.

Aus diesen Zahlen berechnete sich der Procentgehalt der einzelnen Präparate an Wasser folgendermaassen:

Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs	24,70 %	Wasser
Ricinusöl-Solvin Kirchmann	46,80 %	„
Oleum Rapae-Solvin	43,71 %	„
Oelsäure-Solvin puriss.	62,88 %	„

Da nach den angeführten Untersuchungen von Benedikt und Ulzer¹⁾ die Solvinpräparate, chemisch ausgedrückt, als ätherschwefelsaure Salze der Fettsäuren aufzufassen sind, so haben wir in dem von uns untersuchten Ricinusöl-Solvin ricinolätherschwefelsaures Natron als wirksame Substanz zu nehmen.

Bei dem aus Oleum Rapae dargestellten Solvin liegen die Verhältnisse nicht so einfach. Da nach einer neueren Arbeit von C. L. Reimer und W. Will²⁾ sich das Oleum Rapae erstens aus Trierucin, zweitens aus dem Glycerid der Rapinsäure und drittens aus dem einer bei 75° schmelzenden Säure zusammensetzt, die vielleicht Behensäure ist, — so haben wir im Oleum Rapae-Solvin ein Gemenge von ätherschwefelsaurem Natron der Eruca-säure, der Rapinsäure und einer dritten noch nicht genauer bestimmten Säure.

Im Oelsäure-Solvin wäre als wirksames Princip das ätherschwefelsaure Natronsalz der Oelsäure aufzufassen.

8. Reactionen der Solvine.

Dieselben sind mit dem Ricinusöl-Solvin Kirchmann und dem Oelsäure Solvin angestellt worden, da dieselben sich in jedem Verhältnisse mit Wasser klar mischten.

1) l. c.

2) Reimer und Will. Ber. d. deutsch. chem. Ges. XX, 1887, pag. 2385.

Concentrirte Schwefelsäure giebt eine leichte weisse Trübung, zugleich kommt es zur Abscheidung von Fetttropfchen an der Oberfläche; verdünnte Schwefelsäure giebt einen weissen Niederschlag.

Salzsäure . . .	}	geben weisse Niederschläge.
Salpetersäure		
Phosphorsäure		
Essigsäure . . .		
Weinsäure . . .		
Oxalsäure . . .		
Citronensäure		
Milchsäure . . .		

Conc. Gerbsäure und Gallussäure geben weisse Niederschläge, die sich in KOH lösen.

Bromwasser (sauer) weisse Fällung, durch KOH sich lösend.

Kalilauge ist mit beiden Präparaten klar mischbar.

Natronlauge giebt mit dem Ricinussolvin einen weissen Niederschlag, während es sich mit dem Oelsäure-Solvin klar mischt.

Barythydrat giebt einen weissen Niederschlag.

Ammoniak	}	mit beiden Substanzen klar mischbar.
Kohlensaures Natron		
Kohlensaures Ammon		

Schwefelammonium giebt eine leichte Trübung, die im Ueberschusse schwindet.

Chlornatrium, Chlorkalium, Chlorcalcium, Chlorbaryum geben weisse Niederschläge.

Jodkalium und Bromkalium ist mit beiden Substanzen klar mischbar.

Schwefelsaures Ammonium giebt eine weisse Trübung.

Schwefelsaure Magnesia und schwefelsaures Calcium geben weisse Niederschläge.

Schwefelsaures Natron giebt eine spurweise Trübung.

Schwefelsaures Kupfer giebt einen blau grünen Niederschlag.

Essigsames Ammonium giebt eine weisse Fällung.

Essigsames Kupfer giebt eine blaue Fällung.

Bleiessig und neutrales essigsames Blei geben weisse Niederschläge.

Essigsames Thallium (neutral) giebt einen voluminösen Niederschlag.

Essigsames Kali giebt eine leichte weisse Trübung.

Salpetersames Silber giebt einen weissen Niederschlag.

Alaun giebt einen weissen Niederschlag.

Zinnchlorür und Zinnchlorid geben weisse Niederschläge.

Eisenchlorid giebt einen gelben Niederschlag.

Quecksilberchlorid giebt einen weissen Niederschlag.

Quecksilberjodidjodkalium und Jodjodkalium sind mit den Solvinen klar mischbar.

Ferrocyankalium giebt einen weissen Niederschlag.

Millon's Reagens giebt eine weisse Fällung, die sich auch in der Hitze nicht verändert.

Kaliumbichromat (conc.) giebt eine Trübung, die auch in der Hitze sich nicht löst.

Kali hypermanganicum wird reducirt unter Bildung eines schwarzbraunen Niederschlages.

Zuckerkalklösung giebt einen weissen Niederschlag.

Chloralhydrat löst sich klar in Solvinen.

Nitrobenzol wird weder gelöst, noch emulgirt, entgegen den Angaben von M.-Jacobs.

Phenol-Salol	} lösen sich in Solvin.
β -Naphtol-Salol	
Naphtol	
α - und β Oxynaphtoësäure	
Nitronaphtalin	

Dinitronaphtolnatrium und Calcium lösen sich in der Wärme in Solvin, fallen aber in der Kälte wieder aus.

Harnsäure wird nicht gelöst.

Was das Verhalten der Solvinpräparate zu Fett, Oel, Wachs, Vaseline und Lanolin angeht, so mischen sich Vaseline und Wachs in der Wärme gut mit Solvinen und geben auch nach dem Erkalten salbenähnliche Massen. Fette, Oele und Lanolin mischen sich theilweise in der Wärme mit Solvinen, aber scheiden sich beim Erkalten nach einigem Stehen an der Oberfläche ab.

Das Gesamtergebnis wäre, dass die Solvinpräparate keineswegs fast alles lösen, ja nicht einmal gut emulgiren. Müller-Jacobs hat somit das Verhalten der Solvinpräparate unrichtig dargestellt.

B. Pharmacologischer Theil.

1. Versuche früherer Autoren.

Die interessantesten oben ausführlich besprochenen^f Eigenschaften der Solvinpräparate waren recht dazu angethan zu einer pharmacologischen Untersuchung des Stoffes aufzufordern. Prof. Kobert ist der Erste gewesen, der diese Fragen in die Hand genommen hat. Die darüber angestellten Untersuchungen finden sich im December-Heft der therapeutischen Monatshefte von 1887. (hrsg. von Liebreich, Langgard und Rabow.) unter dem Titel: „Ueber den therapeutischen Werth des Solvins.“

(In der Folge will ich in dieser Arbeit mich nur der Bezeichnung „Solvin“ bedienen, indem ich jedesmal den Namen des Oeles resp. der betreffenden Säure hinzufüge, dem das Solvin seine Entstehung verdankt. So nenne ich Ricinusöl-Solvin ein durch die Einwirkung von Schwefelsäure auf Ricinusöl entstandenes Solvin; Oelsäure-Solvin ein solches, welches durch Einwirkung von H_2SO_4 auf Oelsäure entstand. etc.)

Da die erwähnte Arbeit von Prof. R. Kobert die einzige bisher erschienene pharmacologische Unter-

suchung über das Solvin enthält, sei es mir gestattet, ausführlicher über die Resultate derselben zu berichten.

Zu den Untersuchungen diente ein von Müller-Jacobs zum Zwecke physiologischer Untersuchungen dargestelltes Ricinusöl-Solvin, welches eine klare gelbliche Flüssigkeit von ölicher Consistenz darstellte. Die Eigenschaften desselben stimmten mit dem oben beschriebenen Verhalten des wasserlöslichen Antheils des Türkischrothöls genau überein. Nur fand Kobert, dass bei etwas stärkerer Verdünnung des Solvins mit Wasser, als im Verhältnisse 1:2, die Lösung opalescent, ja bei sehr starker ganz aufgehoben wurde, was wohl durch einen Fettgehalt bedingt wurde. Nach Müller-Jacobs sollte es in Wasser in allen Verhältnissen löslich sein.

Von dem Gedanken ausgehend, dass das Solvin bei energischem Einreiben auf die Haut in grösserer Menge in den Organismus übergehe, und so eventuell specifische Wirkungen entfalten könne, — was ja nach den oben erwähnten Diffusionsversuchen recht wahrscheinlich war, — wurde der Einfluss des Solvins auf defibrinirtes Blut untersucht. Hierbei wurde constatirt, dass das Solvin noch bei einer Verdünnung von 1:2000 sofort, bei einer von 1:5000 im Verlaufe einiger Stunden rothe Blutkörperchen in toto auflöst, wobei das Blut lackfarben wird. Controllportionen zeigten nichts von dieser Auflösung. Diese Eigenschaft kommt nach Kobert der Ricinusätherschwefelsäure oder richtiger ihrem Natriumsalz zu, welche das wirksame Princip des Ricinusölsolvins vorstellen. Die eben angeführten Zahlen für den Grad der Blutkörperchenauflösung sind noch viel zu gering angesetzt, da die Ricinusätherschwefelsäure nur zu etwa 33% im Ricinusöl-Solvin enthalten ist.

Daher müsste theoretisch die Auflösung der Blutkörperchen noch bei einer Verdünnung von 1 : 15000 erfolgen.

Was die Einwirkung des Solvins auf Frösche anbetrifft, so wurde gefunden, dass subcutane Injectionen von 0,05 — 0,06 Grm. auf Frösche von 30 — 40 Grm. Gewicht sehr giftig wirkten. Die Vergiftungserscheinungen bestanden im Schwinden der Willkür- und Reflexbewegungen und entweder gleichzeitiger oder bald darauf erfolgender Lähmung des Herzens. Da solche Erscheinungen weder dem ricinolsauren Natron, noch dem Ricinusöl, die gleichzeitig im Ricinusöl-Solvin als Verunreinigungen vorhanden waren, in kleinen Dosen zukommen, so muss die Giftigkeit auf Rechnung der Ricinusätherschwefelsäure gesetzt werden, welche somit für Gehirn und Rückenmark der Frösche ein specifisches Gift ist, und zwar selbst als neutrales Alkalisalz.

Am Williams'schen Apparate wurde festgestellt, dass Solvin noch in einer Verdünnung von 1 : 7500 (auf Aetherschwefelsäure berechnet) die Herzthätigkeit schwächt, bei 1 : 5000 in kurzer Zeit die Herzthätigkeit ganz aufhebt, somit aber für das Froschherz ein recht starkes Gift ist. Natürlich betrifft die schädigende Einwirkung sowohl Ganglien, als Musculatur.

Denselben deletären Einfluss, wie auf die Herzmusculatur, übt das Solvin auch auf die quergestreifte Extremitätenmusculatur des Kaltblüters aus. Die isolirten Muskeln eines Frosches sterben in eine Lösung von Solvin gethan, schon bei einer Concentration von 1 : 500 (auf Ricinusätherschwefelsäure berechnet) rasch ab.

Was die Versuche mit intravenöser Injection von Solvin bei Warmblütern anbetrifft, so führt uns

Kobert Versuche an Hunden vor. Es wird durch intravenöse Injectionen eine schwere Allgemeinvergiftung veranlasst. Die Injection selbst ruft keine Aenderung in Frequenz der Respiration und des Pulses hervor. Nach der Injection sind die Thiere längere Zeit ganz wohl, bis schliesslich Mattigkeit, Brechdurchfall, der gegen Ende blutig wird, eintritt, worauf auch bald der Tod erfolgt.

Die Section ergiebt Auflösung der rothen Blutkörperchen und eine haemorrhagische Entzündung des ganzen Magendarmkanals.

Eine einheitliche Erklärung für die genannten Erscheinungen, wenigstens beim Frosch glaubt Kobert in der Lecithine-lösenden Eigenschaft des Solvins gefunden zu haben, da ja die Lecithine in den Ganglienzellen eine wichtige Rolle spielen.

Im Allgemeinen hat das Bild einer Solvinvergiftung grosse Aehnlichkeit mit den durch die Substanzen der Saponingruppe bedingten Vergiftungen.

Kobert zögert auch nicht in seiner Toxicologie¹⁾ dem Solvin einen Platz unter den Saponinsubstanzen einzuräumen.

Was die therapeutische Seite der Frage angeht, so rath Kobert das Solvin von Müller-Jacobs nur mit grosser Vorsicht in die Praxis einzuführen, entgegen Angaben aus Amerika, über die der Patentinhaber des Solvins W. Kirchmann brieflich berichtet, wonach grosse Dosen Solvin, innerlich gegeben, vollständig indifferent gewesen sein sollen, ferner dass es für äusser-

1) Kobert, R., Compendium der practischen Toxicologie. Stuttgart 1887, pag. 97.

liche Medicamente als ein reizloser, vorzüglicher Zusatz, sogar für Klystiere zu empfehlen sei.

Ausser den Kobert'schen Untersuchungen führt A. Ganswindt (l. c.) Angaben über die therapeutische Verwendung der „Sulfoseifen“ auf, wo nach Jodoform, Chloroform, Campher in Solvin oder „Sulfoseifen“ gelöst sich gegen Rheumatismus, neuralgische Schmerzen, Ischias bewährt haben sollen. Lösungen von Jodoform sollen gegen lymphangitische und serophulöse Affectionen und Parotitis gute Dienste geleistet haben. Mit Jodoform und Chloroform gemischt sollen Solvinpräparate bei Colica uteri und Oophoritig eine fast momentan schmerzstillende Wirkung gehabt haben. — Diesen Angaben glaube ich keine grosse Bedeutung zumessen zu dürfen, zumal auch Ganswindt nicht anführt, ob er die Versuche selbst gemacht oder sie aus andern Arbeiten citirt hat. Quellen darüber finden sich wenigstens in seiner Arbeit nicht angegeben.

2. Wirkung der Solvinpräparate aufs Blut.

a. Auf das Spectrum.

Für das Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs hatte schon Prof. Kobert ein Lackfarbigwerden defibrinirten Blutes durch die Substanz selbst bei einer Verdünnung von 1:5000 constatirt. Ich liess es mir nun angelegen sein, daraufhin auch die übrigen Solvinpräparate zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurden einige gleichgrosse Probirröhrchen mit defibrinirtem Blute, welches im Verhältnisse von 1:10 mit physiologischer ClNa-lösung

verdünnt war, gefüllt und einige Tropfen einer 10% Lösung der verschiedenen Präparate zu dem Blute zugesetzt. Es erfolgte fast momentan eine Dunkelfärbung des Blutes unter Schwinden der Deckfarbe. Im durchfallenden Lichte hatte das Blut dabei eine prachtvoll dunkelrothe Farbe, die besonders bei Verdünnung mit 0,75% ClNa-lösung deutlich wird. Eine Controllportion ohne Solvinzusatz zeigte nichts dergleichen.

Wird mit Solvin versetztes Blut mit Kochsalzlösung verdünnt und vor ein Spectroscop gebracht, so sind die beiden für Oxyhaemoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen sichtbar. Fügt man zu so behandeltem Blute reducirende Substanzen hinzu, wie Schwefelammonium, so tritt ganz wie bei normalem Blute eine Verschmelzung beider Streifen zu einem breiteren ein d. h. zum Spectrum des reducirten Haemoglobins.

Wurde einem Thier einige Zeit nach einer intravenösen Vergiftung Blut durch einen Aderlass entnommen, so zeigte sich, dass die Absorptionsstreifen des Oxyhaemoglobins erhalten waren und auch nicht bei einer letalen Dosis sich änderten. — Wir kommen also zu dem Resultat, dass eine Wirkung auf das Spectrum nicht vorhanden ist.

b. Wirkung auf die Blutkörperchen.

Eine mikroskopische Untersuchung des Blutes von an einer intravenösen Injection verstorbenen Thieren zeigte die rothen Blutkörperchen grösstentheils noch recht gut erhalten. Nur wenige erschienen gequollen und blassgrünlich gefärbt. Ausserdem fand sich reichlich Detritus im Blute.

Eine directe Beobachtung der Einwirkung der Solvine auf Blutkörperchen, speciell Froschblutkörperchen, unter dem Microscop, bietet in jeglicher Beziehung dieselben Verhältnisse, wie die von Prof. Kobert¹⁾, Tufanow²⁾, Pachorukow³⁾ und Atlass⁴⁾ untersuchten Saponinsubstanzen, so dass ich von einer Schilderung der Verhältnisse wohl absehen darf.

Vergleichende Blutkörperchenzählungen an gesunden und vergifteten Thieren waren wohl in Aussicht genommen, mussten aber aus äusseren Gründen unterbleiben.

Nachdem so im Allgemeinen eine Trennung des Haemoglobins vom Stroma durch die Solvine constatirt worden war, wurde noch genauer untersucht, bei welcher Concentration des Giftes im Blute überhaupt noch ein Lackfarbigwerden des Blutes erfolgt. Gleich grosse Probirröhrchen wurden mit Blut gefüllt, welches mit physiolog. ClNa-lösung im Verhältnisse 1 : 10 resp. 1 : 20 verdünnt worden war (9 Ccm. in jedes Gläschen), worauf in jedes Röhrchen 1 Ccm. einer Solvinlösung von verschiedener Concentration gegossen wurde. Zur Controlle wurde ein Probirröhrchen nur mit verdünntem Blute genommen.

Die Versuche wurden mit Menschen-, Hunde-, Katzen-, Kaninchen- und Rinderblut bei gewöhnlicher Zimmertemperatur angestellt.

1) Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakolog. 1887, pag. 233.

2) 3) 4) Arbeiten des pharmakol. Instituts zu Dorpat, hsgbn. von Kobert, Band I, 1888.

a. Ricinusöl-Solvin M. Jacobs.

		Grm.	Verhält- niss des Giftes z. Lösung	Zeit bis zur voll- ständ. Auf- lösung.
1 Cbcm. einer Lösung in				
Glas	I gebracht, enthielt	0,1000	1: 100	1 Min.
"	II " "	0,0200	1: 500	6 "
"	III " "	0,0100	1: 1000	10 "
"	IV " "	0,0040	1: 2500	90 "
"	V " "	0,0020	1: 5000	} ca. 12 St.
"	VI " "	0,0015	1: 7000	
"	VII " "	0,0010	1: 10000	

b. Ricinusöl-Solvin Kirchmann.

1 Cbcm. einer Lösung in				
Glas	I gebracht, enthielt	0,1000	1: 100	1 Min.
"	II " "	0,0500	1: 200	ca. 10 Min.
"	III " "	0,0100	1: 1000	ca. 90 Min.
"	IV " "	0,0075	1: 1333	ca. 5 Stund.
"	V " "	0,0040	1: 2500	ca. 15 St.
"	VI " "	0,0020	1: 5000	keine Aufl.

c. Oleum Rapae-Solvin Kirchmann.

1 Cbcm. einer Lösung in				
Glas	I gebracht, enthielt	0,1000	1: 100	1 Min.
"	II " "	0,0500	1: 200	10 Min.
"	III " "	0,0100	1: 1000	ca. 90 Min.
"	IV " "	0,0075	1: 1333	ca. 5 St.
"	V " "	0,0040	1: 2500	ca. 15 St.
"	VI " "	0,0020	1: 5000	keine Aufl.

d. Oelsäure Solvin.

1 Cbcm. einer Lösung in				
Glas	I gebracht, enthielt	0,1000	1: 100	1 Min.
"	II " "	0,0500	1: 200	10 Min.
"	III " "	0,0100	1: 1000	ca. 2 St.
"	IV " "	0,0075	1: 1333	ca. 5 St.
"	V " "	0,0040	1: 2500	ca. 15 St.
"	VI " "	0,0020	1: 5000	keine Aufl.

Der Auflösungsgrad für die einzelnen Präparate wäre somit für das

Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs 1:7000.

Ricinusöl-Solvin Kirchmann	} 1:2500.
Oleum Rapae-Solvin	
Oelsäure Solvin	

Somit kommt allen Solvinpräparaten eine blutkörperchenauflösende Wirkung zu. Eine theilweise Auflösung fand noch bei höherer Concentration statt. Ich habe dieselbe jedoch nicht quantitativ gemessen.

In den Controllportionen hatten sich die Blutkörperchen zu Boden gesenkt, während sich oben eine klare nicht gefärbte Flüssigkeit abgesetzt hatte.

Bei Körpertemperatur aufgestellte Blutproben mit Solvin ergaben quantitativ dieselben Resultate, nur dass die Trennung des Haemoglobins vom Stroma etwas rascher vor sich ging.

Aus diesen Versuchen erschen wir, dass dem Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs die grösste lösende Kraft auf Blutkörperchen zukommt, indem noch bei einer Verdünnung von 1:7000 eine Trennung des Haemoglobins vom Stroma statt hat. Die drei andern Solvine bieten wesentlich gleiche Verhältnisse dar, indem hier das Lackfarbigwerden des Blutes bei einer Concentration von 1:2500 erfolgt; also wirken sie viel weniger stark destruierend auf die Blutkörperchen ein. Die verschiedenen Blutarten verhielten sich in dieser Beziehung ganz gleich.

Genauere zeitliche Beobachtungen sind nicht angestellt worden, da die Blutproben meist die Nacht über stehen blieben. Im Allgemeinen scheint das Lackfarbigwerden des Blutes am schnellsten beim Müller-Jacobs-

Solvin einzutreten; die drei andern Präparate wirken schwächer, aber zeigen unter einander keine Unterschiede.

c. Wirkung der Solvinpräparate auf die Blutgerinnung.

Es kam uns darauf an zu constatiren, ob die Solvinpräparate in irgend welcher Weise im Stande wären, die Gerinnung zu alteriren, sie eventuell zu beschleunigen oder zu verzögern.

Zu diesem Behufe wurden Gerinnungsversuche an- gestellt, indem man Blut direct aus der Art. Carotis in eine Reihe von Probirröhrchen in Quantitäten von 5 oder 10 Cbcm. einfliessen liess. In den Probirröhrchen befanden sich Solvinlösungen von vorher genau bestimmter Concentration, nur eines derselben blieb zur Controlle ohne Solvinzusatz.

Ricinusöl-Solvin Kirchmann.

Pferdeblut	10 Cbcm.	zeigt Gerinnung in 10 Minuten.
"	"	mit Solvin 0,100 überhaupt keine Gerinnung, nur Dickflüssigkeit.
"	"	zeigt Solv. 0,080 Gerinnung in 35 M.
"	"	" " 0,040 " " 25 "
"	"	" " 0,010 " " 10 "
"	"	" " 0,006 " " 10 "

Oleum-Rapae-Solvin.

Pferdeblut	5 Cbcm.	zeigt Gerinnung in 10 Minuten.
"	"	mit Solv. 0,100 überhaupt keine Gerinnung.
"	"	mit Solv. 0,040 Gerinnung in 40 M.
"	"	" " 0,010 " " 15 "
"	"	" " 0,006 " " 10 "

Oelsäure Solvin.

Hundeblut	10 Cbcm.	zeigt Gerinnung in 6 Minuten.
"	"	mit Solvin 0,08 " 23 "

Hundeblut 10 Cbem. mit Solvin 0,04 in 20 Minuten.

" " " " 0,01 " 6 "

Oelsäure Solvin.

Pferdeblut 10 Cbem. zeigt Gerinnung in 45 Minuten.

" " mit Solvin 0,050 keine Gerinnung.

" " " " 0,020 Gerinnung in ca. 6 St.

" " " " 0,010 " " ca. 2 St.

" " " " 0,003 " " 40 Min.

" " " " 0,002 " " 35 "

Aus diesen Versuchen konnten wir nun folgende Resultate ziehen: Die Solvinpräparate haben in grösseren Dosen die Eigenschaft, die Gerinnung um ein bedeutendes zu verzögern, eventuell sie sogar ganz aufzuheben. Ob hingegen kleineren Quantitäten eine gerinnungsbeschleunigende Eigenschaft zukommt, war nicht unbedingt bewiesen, da nur in einem Falle ein positives Resultat erzielt worden war. Um letztere Frage weiter zu studiren, wurde frisch der Carotis entnommenes Hundeblut mit concentrirter Natriumsulfatlösung im Verhältnisse 1:4 vermischt, um die Gerinnung etwas zu verzögern, und dann in gleich grosse Probirgläschen gebracht, in denen Solvinlösungen (Ricinusöl-Solvin K.) verschiedener Concentration sich fanden. Eine Controllportion blieb ohne Solvinzusatz. Hierbei wurde für grosse Dosen dasselbe Factum wie oben beobachtet, für kleinere Dosen fand ich nur, dass das Gerinnsel in der gleichen Zeiteinheit in den Röhren mit Solvinzusatz consistenter war, als in der Controllportion. Eine auffällige Beschleunigung habe ich nicht finden können. — Auch ein zweiter in gleicher Weise ausgeführter Versuch bot dieselben Verhältnisse.

Alle Solvinpräparate haben in grösseren Dosen die Eigenschaft, die Gerinnung des Blutes um ein bedeutendes zu verzögern, sie eventuell ganz aufzuheben; kleineren Dosen scheint eine gerinnungsbeschleunigende Eigenschaft zuzukommen.

Die Versuche über die Wirkungsweise der verschiedenen Solvinpräparate auf den Thierkörper wurden an verschiedenen Thieren angestellt. Insbesondere erwiesen sich von Warmblütern Hunde als sehr geeignete Versuchsobjecte. Ausser an Hunden wurde an Katzen, Kaninchen und Ratten experimentirt. Die Substanzen wurden den Warmblütern auf verschiedene Weise dem Körper einverleibt, theils intravenös, theils per os, theils subcutan, endlich auch in die Haut verrieben.

In den Bereich der Untersuchungen wurden ferner Kaltblüter gezogen und zwar Frösche (*rana temporaria*); ferner von niedern Organismen Bandwürmer (*Taenia serrata* und *cucumerina*, *Botriocephalus latus*), von Ascariden *Ascaris mystax* aus dem Katzendarm, und *nigrovirens* aus dem Froschdarm; endlich einzellige Lebewesen, wie Flimmerzellen so wie Flagellaten und Opalinen aus dem Froschdarm.

3 a. Ergebnisse der Untersuchungen mit intravenöser Application der verschiedenen Solvinpräparate.

Die diesbezüglichen Versuche wurden zumeist an Hunden angestellt. Injicirt wurden die Substanzen in eine an der lateralen Seite der Hinterbeine befindliche grössere Hautvene. Die Injection erfolgte sehr langsam, da rasche Injectionen in mehreren Fällen plötzlichen

Tod des Versuchstieres zur Folge hatten. Dabei war das Sectionsresultat fast immer vollständig negativ. In einzelnen Fällen nur, wo der Tod auch plötzlich, und zwar unter dyspnoischen Erscheinungen erfolgte, fand man bei der Section recht typische Erstickungssymptome mit flüssigem Blute, Blutstauung im Herzen, im Bereiche der untern Hohlvene, zugleich zahlreiche Eechymosen am Herzen und an der Lungenoberfläche.

Auf Katzen wurde eine merkwürdige Einwirkung der Solvinpräparate constatirt. Es traten hier, auch wenn die Injection noch so subtil und langsam ausgeführt wurde, die Dosis minimal und die Substanzen selbst stark verdünnt waren, fast regelmässig Reizungserscheinungen von Seiten des Nerven- und Muskelsystems auf, die sich in Zuckungen oder Krämpfen äusseten. Letztere hatten zumeist einen tonischen Character und traten zuerst in den vordern und hernach in den hintern Extremitäten auf. Späterhin erfolgten die Krämpfe gleichzeitig in allen 4 Extremitäten. Auch nachdem die Versuchsthiere losgebunden waren und man die Injectionen unterbrochen hatte, dauerten die Krämpfe noch einige Zeit an. Ausserdem konnte man eine recht gesteigerte Reflexerregbarkeit constatiren, denn schon kleine mechanische Reize, so Berührung des Rückens mit dem Finger, riefen Krämpfe hervor. Während der ganzen Zeit der Krämpfe sind die Pupillen ad maximum dilatirt und reagiren nicht auf Licht. Mit dem Schwinden der Krämpfe schwindet auch die Mydriasis.

In einigen Fällen erholten sich die Katzen von diesen Erscheinungen und waren schon am nächsten Tage in nichts von einem gesunden Thiere zu unter-

scheiden. Trotzdem wurde einmal ein Thier 10 Tage nach der Vergiftung getödtet, um sich vom Zustande der innern Organe zu überzeugen. Diese zeigten aber weder macroscopisch noch microscopisch irgend welche pathologische Veränderungen.

In den meisten Fällen trat der Tod unter Zunahme der Erscheinungen und sehr beschleunigter Respiration in kürzester Zeit ein. In solchen Fällen ergab auch die Section keine genügende Erklärung für den Tod. Gewöhnlich fanden sich einige kleine Ecchymosen an der Lunge, sonst zeigte die Lunge aber kein Oedem, war eher blutarm, als blutreich und durchweg lufthaltig. Auch die übrigen Organe zeigten nichts Pathologisches.

Zu erwähnen wäre nur, dass in allen Fällen, die nicht sofort mit Tode abgingen, ausgedehnte Eiterungen an der Injectionsstelle eintraten, selbst wenn dieselbe mit Sublimat behandelt worden war. Diese Versuche wurden mit dem Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs und Kirchmann und mit dem Ol. Rapae-Solvin angestellt.

Erwähnung verdient wohl auch folgender Fall: (Exp. 9.) Einer Katze von 1700,0 Grm. wurde 2,0 Grm. Oleum-Rapae Solvin: gelöst in 8,0 Wasser langsam im Verlauf von 80 Minuten intravenös injicirt. Schon nach dem zweiten Cc. traten die Krämpfe auf und war stark erhöhte Reflexerregbarkeit vorhanden. Allmählich nahm letztere ab, die Krämpfe wurden seltener und es trat Schwund aller willkürlichen und reflectorischen Bewegungen auf. Die Pupillen waren dabei eng. In diesem Zustande wurden Nadelstiche, die die ganze Beinmusculation durchsetzten, absolut nicht empfunden. Die Respiration, welche anfangs etwas dyspnoisch gewesen war, wurde jetzt ruhig. Dieser narkotische Zustand

dauerte ca. 15 Minuten, dann erwachte das Thier, es traten abermals Krämpfe und Dyspnoe auf, und nach weiteren 20 Minuten und soeben beendeter Injection erfolgte der Tod des Thieres. — Die Section ergibt ausser geringem Lungenödem nichts Pathologisches.

Versuche an Katzen mit verschiedenen Solvinen.

Laufende Nummer.	Gewicht des Thieres.	Dosis.	Dosis pro Kilo.	Inject.-Dauer.	Erscheinungen in vita.	Sectionsbefund.
I. Ricinusöl-Solvin Kirchmann (12 %)						
1	1950 Grm.	2,0	1,02	35 M.	Krämpfe. Tod in 5 Min. nach beendeter Injection.	Negativ. <
2	1900 "	1,5	0,78	30 "	Krämpfe. Bleibt am Leben. Eiterung an der Injectionsstelle.	Sectiond. getödteten Thiere ergibt nichts Pathologisches.
3	2100 "	2,2	1,04	45 "	Krämpfe. Bleibt am Leben. Eiterungen.	Negativ.
4	1650 "	1,5	0,90	30 "	Krämpfe. Tod in 10 Minuten.	Negativ.
II. Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs (12 %).						
5	1750 Grm.	1,4	0,80	35 M.	Krämpfe. Tod in 15 Minuten.	Negativ.
III. Oleum Rapae Solvin (12 %).						
6	1700 Grm.	1,5	0,88	45 M.	Krämpfe. Tod in 45 Minuten.	Negativ.
7	1850 "	0,6	0,32	40 "	Krämpfe. Bleibt am Leben. Eiterungen.	
8	1600 "	0,5	0,31	40 "	Krämpfe. Bleibt am Leben. Eiterungen.	
9	1700 "	2,0	1,17	80 "	Tod am Schlusse der Injection.	Negativ. cf. pag. 25.

Von Katzen werden nach diesen Versuchen von den Solvinpräparaten 0,3 bis ca. 0,8 Grm. pro Kilo vertragen, trotzdem es während der Injection zu Krämpfen kommt. In einem Falle wurde sogar 1,04 Grm. pro Kilo gut vertragen. Es handelte sich aber in diesem Falle um ein sehr kräftiges, grosses Thier. (Exp. 3).

Grössere Dosen führen unbedingt zum Tode und die Lebensdauer berechnet sich dann nur nach Minuten. Der Sectionsbefund ist immer vollständig negativ. Ob man den schnellen Tod durch capillare Embolien erklären kann, was übrigens beim völligen Mangel von Lungenerscheinungen etwas gewagt erscheint, oder auf eine spezifische Giftwirkung, in Form einer anfänglichen Reizung der nervösen Centralorgane, die schliesslich in Lähmung übergeht, zurückführen soll, ist schwer zu entscheiden. Möglich, dass beide Momente hier mitspielen.

Gerade dieses rasche Absterben der Katzen bei völligem Mangel pathologisch-anatomisch nachweisbarer Veränderungen, zwangen mich die Untersuchungen über die Einwirkung der Solvinc auch auf andere Thiere auszudehnen.

Bei Hunden habe ich niemals Erscheinungen auftreten gesehen, die den soeben beschriebenen entsprachen. Wenn auch einige Mal der Tod des Versuchstieres auf dem Operationstische erfolgte, so fand man doch immer, wie schon erwähnt, typische Lungenerscheinungen, die den Tod dann bei der relativen Dickflüssigkeit der injicirten Flüssigkeiten rein mechanisch erklären liessen. Krämpfe habe ich bei Hunden niemals auftreten gesehen.

Während der intravenösen Injection oder sehr bald nach derselben, trat bei allen Versuchsthieren, sowohl bei

Hunden, als Katzen, eine bedeutend gesteigerte Peristaltik auf, die theils durch die Bauchdecken äusserlich sichtbar wurde, theils sich durch andauerndes Gurren dem Gehöre manifestirte. Schliesslich kam es zu profusem Kothabgang. Ferner trat Urinentleerung und mehrfaches Erbrechen auf. — Respiration und Herzthätigkeit schienen durch die intravenöse Injection garnicht alterirt zu werden, da weder eine Beschleunigung noch Verlangsamung constatirt werden konnte.

Von den Fesseln befreit, zeigten die Thiere kaum etwas Pathologisches. In den nächsten Stunden stellte sich dann gewöhnlich grosser Durst ein, die Schnauze der Thiere fühlte sich heiss an, vorgelegte Nahrung blieb unberührt, die Thiere waren für alle Liebkosungen unempfänglich.

Dieser Zustand dauerte mehr oder weniger lange an, um dann entweder in völlige Genesung überzugehen, oder unter Zunahme der Erscheinungen und Auftreten von profusen Durchfällen, die in einzelnen Fällen reichliche Blutbeimengungen zeigten, unter starker Abmagerung und hochgradiger Prostration zum Tode zu führen. Aufgefangener Urin zeigte in allen zum Tode führenden Fällen reichlichen Albumingehalt. Blut war nur in wenigen Fällen im Harn nachzuweisen. Microscopisch zeigten sich im Harn neben zahlreichen vielgestalteten isolirten Epithelien gut ausgebildete Epithelial-Cylinder.

An der Respiration ist im Verlaufe der Vergiftung nichts Abnormes zu constatiren, nur gegen das letale Ende hin wird sie frequenter und erschwert.

Ueber die Herzthätigkeit lässt sich wenig Sicheres aussagen. Einige Male wurde wenige Stunden

vor dem Verenden des Thieres Arrhythmie der Herzpulsation beobachtet.

Der pathologisch-anatomische Befund bei den mit Tode abgegangenen Vergiftungen durch die vier oben erwähnten Solvinpräparate war im Wesentlichen ein gleicher. Es zeigten sich hierbei nur einige graduelle Unterschiede in der Wirkungsweise. Die schwersten Erscheinungen machte ohne Zweifel das von Müller-Jacobs dargestellte Ricinusöl-Solvin. An Stelle einer allgemeinen Schilderung des Sectionsbefundes, mögen einige Versuchsprotocolle die Verhältnisse klar legen.

Versuch 10¹⁾. Ein ganz gesunder Hund von 17500 Grm. Gewicht erhält früh 10 Uhr in eine kleine Fussvene binnen einer Stunde 4,0 Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs verdünnt mit 16 Cc. Wasser, ohne dass er dabei irgend ein Zeichen von Unruhe oder Schmerz geäussert und ohne dass sich in der Frequenz der Respiration und des Pulses irgend etwas geändert hätte. Losgebunden war das Thier von einem normalen Hunde nicht zu unterscheiden. So blieb der Zustand auch am Nachmittag. Nach 24 Stunden war das Thier jedoch auffallend matt, nach 30 Stunden trat Brechdurchfall ein, der bald blutig wurde und in der 90. Stunde den Tod herbeiführte.

Section. Herz schlaff; Atrioventricularklappen sulzig infiltrirt mit lackfarbenem Blute. Unter dem Endocard aller vier Höhlen kleine Haemorrhagien.

Lunge in den untern Lappen fast blutleer: in den obern nussgrosse haemorrhagische Herde.

1) Kobert, Ueber den therapeutischen Werth des Solvins. (l.c.)

Magenschleimhaut auf der Höhe der Falten im Fundus blutig durchtränkt von dem im Magen enthaltenen reichlichen flüssigen Blute. An vielen Stellen des Fundus finden sich unabhängig von der blutigen Imbibition auch kleine Haemorrhagien in der Substanz der Mucosa.

Ileum auf fast Meterlänge mit blutigem, sehr mucinhaltigem Schleim gefüllt. Mucosa durchweg stark verdickt, so erweicht, dass sie sich auf den leisesten Druck abstreifen lässt, und von zahllosen kleinern und grössern Ecchymosen durchsetzt, die an vielen Stellen fast confluiren. Microscopisch sieht man, dass der Darminhalt aus Epithelzellen, ganzen Epithelfetzen, rothen und weissen Blutkörperchen besteht. Im untern Theil des Dünndarm werden die Blutaustritte seltener, finden sich aber doch noch dutzendweis, namentlich dem Verlauf der submucösen Venen entsprechend.

Serosa des Darms überall normal, lässt aber die Mucosa blauroth durchschimmern.

Harnblase enthält citrigen aber blutfreien Harn. Unter und im Gewebe der Mucosa mehrere stecknadelkopfgrosse Blutungen.

In der Nierencorticalis beiderseits einzelne punktförmige frische Eiterherde.

Milz und Leber (macroscopisch) normal.

Mesenterialvenen zum Theil mit kleinen Haemorrhagien besetzt.

Versuch 11¹⁾. Ein Hund von 22300 Grm. erhält 4,0 Ricinusöl-Solvin M.-J. intravenös, bleibt

1) Prof. Kobert. (l. c.)

40 Stunden ganz normal, höchstens dass er in der Annahme der Nahrung sehr wählerisch ist. Von diesem Zeitpunkte ab aber wird er schnell matt und bekommt erst Erbrechen, dann auch Durchfall. Das Erbrochene ist Anfangs blutfrei, dann schaumig hellroth und zuletzt schwarzroth. Mit dem Kothe wird nur sub finem Blut entleert. Nach etwa 130 Stunden erfolgt (unbeobachtet) der Tod.

Das Gewicht des Thieres betrug jetzt nur noch 18050 Grm.

Section: Herz bis auf einige punktförmige Blutaustritte dicht neben und in den Tricuspidalklappen normal.

Lunge zeigt mehrere nussgrosse luftleere Herde, deren Gewebe auf der Schnittfläche vorquillt.

Magenschleimhaut fast in toto wie schwarzer Sammet aussehend infolge ausgedehntester Flächenblutungen, deren Haemoglobin in Säurehaematin umgewandelt ist. Auf dem Querschnitt sieht man, dass die Schleimhaut enorm stark verdickt ist und fast in toto schwarz tingirt ist. Auch die Muscularis und Subserosa ist blutig imbibirt.

Der Magen enthält etwa $\frac{1}{2}$ L. flüssiges schwarzes Blut; eine noch grössere Menge derselben Flüssigkeit findet sich im Darmcanal.

Von aussen betrachtet sieht der Magen blaugrau aus, indem die schwarze Farbe der Mucosa durchschimmert. Die Serosa selbst ist an einzelnen mehr als 2 Cm. im Durchmesser haltenden Stellen ebenfalls von Blutaustritten durchsetzt, welche aber von aussen verlaufenden Gefässchen herkommen.

Duodenum und Jejunum sind mit schwarzem Blute prall gefüllt. Mucosa derselben ebenfalls stark geschwollen, entzündlich erweicht und mit Tausenden von kleineren und grösseren Haemorrhagien durchsetzt.

Im Ileum nehmen die Haemorrhagien an Menge etwas ab, hören aber selbst im Dickdarm nicht auf, sondern finden sich vereinzelt bis zum Anus hin.

Harnblase enthält gelben eiweissreichen Harn; im Gewebe der Blasenwandung sitzen jedoch theils in der Subserosa, theils in der Submucosa einzelne Blutaustritte.

Milz, Leber und Nieren ohne Besonderheiten.

Pancreas von viel rötherer Farbe als normal, scheinbar entzündlich geschwollen.

Mesenterium zeigt an mehreren Stellen Reihen von punktförmigen Blutaustritten.

Im Versuch 10 und Versuch 11 betrug die Dosis Solvin pro Kilo 0,23 und 0,17 (oder auf das wasserfreie Präparat berechnet 0,17 und 0,13 pro Kilo). Die krankhaften Erscheinungen traten erst nach 24 resp. 40 Stunden auf, der Tod erfolgte unter hochgradiger Prostration und profusen Durchfällen nach 90 resp. 130 Stunden. Der wesentliche Sectionsbefund war eine haemorrhagische Entzündung des ganzen Gastrointestinaltractus und Erscheinungen einer Blutdissolution.

In einem von mir angestellten Versuche (Exp. 12), wo es sich um einen Hund von 8500,0 Grm. handelte und derselbe 8,5 Grm. Ricinusöl-Solvin M.-J. intravenös erhielt, zeigten sich nach ca. 24 Stunden einige krankhafte Erscheinungen, bestehend in

Durst, Appetitlosigkeit und Schwäche. Diese Erscheinungen dauerten jedoch nur kurze Zeit an, und bald war der Hund in nichts von einem gesunden Thiere zu unterscheiden. Beobachtet wurde das Thier 14 Tage.

In diesem Falle sehen wir, dass kleinere Dosen des Ricinusöl-Solvin auch vertragen werden können. Auf das wasserfreie Präparat berechnet, betrug die Dosis hier 0,075 pro Kilo Thier.

Nächst dem Ricinusöl-Solvin M.-J. käme an Giftigkeit das chemisch reine Oelsäure-Solvin, welches in grösseren Dosen Erscheinungen bedingte, die in nichts von den vorigen zu unterscheiden waren. Dieses Factum war für uns von der grössten Bedeutung, da uns der Vorwurf gemacht werden konnte, die intensive Giftigkeit des M.-J. Solvins beruhe nicht auf einer specifischen Solvinwirkung (resp. Ricinusätherschwefelsäure-Wirkung), sondern könne auch theilweise in den vielen Verunreinigungen des erwähnten Präparates ihren Grund haben. Diesem Einwande konnte aber mit diesen Befunden, wo wir mit chemisch reinen Präparaten arbeiteten, ohne weiteres der Boden entzogen werden.

Trotzdem unterliessen wir es nicht, alle Präparate auf einen eventuellen Arsengehalt zu untersuchen, da derselbe doch zu den häufigsten Verunreinigungen der zur Herstellung der Solvine nothwendigen Schwefelsäure gehört. Mit chemisch reinen Reagentien angestellte Untersuchungen zeigten, dass alle von uns benutzten Präparate arsen-frei waren.

Da man ferner im Ricinusöl-Solvin als Verunreinigung wohl auch ricinolsaures Natron supponiren

musste, so habe ich auch damit einige Thierversuche angestellt, über deren Resultate ich anhangsweise berichten will. Hier möge nur vorausgeschickt werden, dass das ricinolsaure Natron in solchen Dosen, in welchen es im Solvin enthalten sein kann, kaum eine sichtbare Aenderung im Vergiftungsbilde des Solvin herbeizuführen im Stande ist.

Was die mit dem Oelsäure-Solvin gemachten Versuche angeht, so mögen hier folgende Platz finden.

Versuch 13. Hund von 12100 Grm. erhält 6,0 Oelsäure-Solvin intravenös (0,5 pro Kilo resp. 0,18). Während der Injection Erbrechen, Kothabgang. In den nächsten Stunden grosser Durst, Schwächegefühl, Durchfall, der jedoch erst gegen das Ende hin blutig wird. Im Urin ist Eiweiss nachzuweisen. Tod nach 3 Tagen.

Sectionsresultat: Eiterung an der Injectionsstelle. Nach Eröffnung der Bauchhöhle sehen die Darmschlingen dunkelviolett roth aus. In der Bauchhöhle selbst keine freie Flüssigkeit.

Magenschleimhaut zeigt eine dunkelrothe Färbung, den Inhalt bilden schwärzliche Massen (umgewandeltes Blut).

Duodenum zeigt hochrothe Injection, Trübung und Schwellung der Schleimhaut.

Jejunum und Ileum innen stark dunkelroth gefärbt, Ecchymosen unter der Schleimhaut, der Inhalt zeigt ähnliche Beschaffenheit, wie im Magen.

Im Dickdarm flüssiger Koth, der auch röthlich tingirt ist. Schleimhaut hochroth.

Nieren stark hyperaemisch, microscopisch bieten sich Zeichen einer acuten parenchymatösen Nephritis.

In der Milz, die sehr blutreich ist, lässt sich ein stark vermehrter Eisengehalt nachweisen, nach einer im hiesigen pathologischen Institute ausgeführten Untersuchung.

Leber blutreich.

Lungen zeigen einige Ecchymosen und kleinere blutleere Stellen

Herz in Diastole, einige Ecchymosen unter dem Endocard. Im Herzen einige Gerinnsel.

Versuch 14. Hund von 5100 Grm. erhält 5,1 Oelsäure-Solvin intravenös (1,0 resp. 0,37 pro Kilo). Während der Injection Erbrechen, Kothentleerung, Urinentleerung nicht blutig. Schon gleich nach der Injection hochgradige Schwäche, das Thier liegt auf der Seite. Nach einigen Stunden entleert sich ein blutiger Urin, bald auch blutiger Durchfall. Nach 26 Stunden erfolgt der Tod.

Section wie oben, nur dass sich in der Harnblase blutiger Urin findet.

Versuch 15. Hund von 8500 Grm. erhält 5,1 Grm. Oelsäure-Solvin intravenös (0,6 resp. 0,22 pro Kilo). Erbrechen während der Injection. Hund bleibt gesund. Kein Eiweiss im Urin. Beobachtungsdauer 10 Tage. Geringe Eiterung an der Injectionstelle.

Versuch 16. Hund von 5000,0 Grm. erhält 2,0 Grm. Oelsäure-Solvin intravenös (0,4 resp. 0,148 pro Kilo). Während der Injection Defäcation und Erbrechen. Nach beendigter Injection ist der Hund munter und bleibt es auch während der ganzen Zeit der Beobachtung, die sich durch 9 Tage hinzieht.

Vom Oelsäure-Solvin wäre also zu sagen, dass kleinere Dosen von 0,14 Grm. des wasserfreien Präparates pro Kilo Thier unbeschadet vertragen werden. Einmal wurde sogar eine Dosis von 0,22 pro Kilo gut vertragen, obgleich in einem andern Falle eine Dosis von 0,18 pro Kilo schon in 3 Tagen tödtlich wirkte. Eine grössere Dosis von 0,37 pro Kilo tödtete schon im Verlaufe von 26 Stunden. Die Erscheinungen während und nach der Injection und die pathologisch-anatomischen Befunde bei den Sectionen waren dieselben, wie beim Ricinusöl-Solvin, nur dass der Tod im Allgemeinen bei den Vergiftungen mit dem Oelsäure-Solvin in kürzerer Zeit eintrat.

Was die Versuche mit dem Ricinusöl-Solvin Kirchmann angeht, so waren die bei den diesbezüglichen Vergiftungen auftretenden Erscheinungen kaum in etwas von den soeben beschriebenen zu unterscheiden, sowohl was die Allgemeinerscheinungen, als was das Sectionsresultat betrifft. Nur zeigte sich, dass etwas grössere Dosen dieses Präparats, als bei den bisher untersuchten, ohne Reaction vertragen wurden.

Versuch 17. Einem Hunde von 7800,0 Grm. werden 4,0 Ricinusöl-Solvin Kirchmann intravenös beigebracht (0,5 resp. 0,27 pro Kilo). Während der Injection Erbrechen, Defaecation, Urinentleerung. Nach der Injection ist der Hund matt. Nach einigen Stunden treten Durchfälle auf, die bald Blutbeimengungen aufweisen. Erbrechen ist dabei nicht vorhanden. Unter Zunahme der Mattigkeit erfolgt nach 24 Stunden der Tod.

Section: In der Bauchhöhle reichliche Mengen haemorrhagischer Flüssigkeit, aber ohne

Blutkörperchen (lackfarben). Alle Därme sehen von aussen etwas dunkelblauroth aus. Darmmesenterium an einzelnen Stellen durch lackfarbiges Blut imbibirt, resp. abgehoben. Mesenterialdrüsen vergrössert, dunkelroth verfärbt.

Harnblase leer, aber ihre Schleimhaut nicht weiss, wie beim normalen Thier, sondern intensiv roth, namentlich am Fundus und am Blasenhal.

Magendarmkanal von der Cardia bis zum Anus mit reichlichen Mengen eines rothschwarzen Breies gefüllt, der sich als Gemisch von abgestossenen Epithelfetzen der Mucosa, Blut und sehr viel Mucin erweist. Nahrungsreste sind nur spärlich darin.

Magenschleimhaut statt weiss tief dunkelroth, fast schwarz (-haematinfarbig), nur die Pyloruspartie blasser. Dicht hinter dem Pylorus beginnt von neuem, und zwar ganz scharfrandig sich vom weissen Pylorus abhebend, dieselbe Entzündung, nur ist hier die Farbe nicht schwarz, sondern dunkelroth. Mucosa stark verdickt gelockert; Submucosa ödematös, ebenso die Subserosa. Die Entzündung betrifft etwa 25—28 Cm. des Darms, dann lässt sie nach, und hört, je weiter nach unten, desto mehr auf, während der Darm auch hier mit dem rothen Brei noch vollgepfropft ist. Dickdarm nur wenig entzündet.

Niere auf dem Querschnitt dunkelblutroth, selbst in der Marksubstanz, die sonst ja weiss ist.

Leber und Milz blutreich.

In der Lunge einzelne Hämorrhagien ins Gewebe und unter den Pleuraüberzug.

Herz von aussen normal. Sämmtliche Klappen, namentlich aber die Mitralis, ödematös-hämorrhagisch durchfeuchtet und dadurch verdickt.

Gallenblasenwandung stark verdickt durch ein lackfarbiges rothes Oedem. Galle durch Blutbeimischung deutlich roth.

Versuch 18. Hund von 8200,0 Grm. erhält 4,1 Grm. Ricinusöl-Solvin Kirchmann intravenös (0,5 resp. 0,26 Grm. pro Kilo). Während der Injection Erbrechen und Kothentleerung. Nach der Injection ist der Hund munter, wird aber nach 10 Stunden matt, verweigert Nahrung, zeigt grossen Durst. Auftreten blutiger Durchfälle. Kein Erbrechen. Tod erfolgt nach 48 Stunden.

Section bietet im wesentlichen denselben Befund, wie er soeben geschildert worden.

Versuch 19. Hund von 10 Kilo erhält 3,0 Ricinusöl-Solvin Kirchmann intravenös (0,3 resp. 0,16 pro Kilo Thier). Während der Injection Erbrechen. Nach der Injection ist der Hund einige Stunden matt und zeigt grossen Durst, erholt sich aber bald und bietet während einer durch 15 Tage fortgesetzten Beobachtung nichts Krankhaftes.

Versuch 20. Hund von 8450,0 Grm. erhält 3,4 Ricinusöl-Solvin Kirchmann in eine Fussvene (0,4 resp. 0,20 pro Kilo Thier). Erbrechen, Kothabgang bei der Injection. Nach der Injection ist der Hund munter und bleibt es auch. Beobachtungsdauer 14 Tage.

Nach diesen Beobachtungen werden von Hunden 0,16, ja selbst 0,20 Grm. des Ricinusöl-Solvin

Kirchmann pro Kilo Thier unbeschadet vertragen, während Dosen von 0,26 Grm. pro Kilo den Tod verursachten, der einmal schon nach 24 Stunden, in einem anderen Falle nach 48 Stunden eintrat.

Während nach den bisherigen Versuchen mit intravenöser Beibringung der Substanzen das Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs, das von Kirchmann und das Oelsäure-Solvin, sowohl was die Allgemeinerscheinungen, als was den Sectionsbefund angeht, wesentlich die gleichen Giftwirkungen entfalten, bietet das Oleum-Rapae-Solvin lange nicht so intensive Veränderungen. Es werden von diesem Präparate Dosen unbeschadet vertragen, die bei den andern schon intensiv giftig, ja selbst letal wirken können. Durch den verschiedenen Wassergehalt der Präparate lässt sich dieses Factum nicht erklären, es muss sich um eine specifisch schwächere Giftwirkung handeln.

Versuch 21. Hund von 9100,0 Grm. erhält 7,5 Grm. Ol. Rapae-Solvin intravenös (0,8 resp. 0,46 pro Kilo Thier). Erbrechen, Kothentleerung bei der Injection. Nach beendeter Injection ist der Hund etwas matt, zeigt grossen Durst, verweigert vorgelegte Nahrung. Nach 6 Stunden treten Durchfälle auf, die ohne Blutbeimengungen sind und auch bis zum Tode, der nach 50 Stunden erfolgt, keine solche zeigen.

Section: Darmschlingen sehen von aussen nur wenig geröthet aus. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit.

Magen zeigt eine hochrothe Schleimhaut, die recht bedeutend geschwellt ist. Mageninhalt bilden normale Speisereste ohne Blut.

Duodenum, Jejunum und Ileum zeigen hochrothe Gefässinjection, Trübung und Schwellung der Schleimhaut; Inhalt nicht blutig.

Dickdarm relativ wenig roth; flüssiger nicht blutiger Koth in demselben.

Leber und Milz blutreich.

Nieren zeigen eine dunkelrothe Marksubstanz; microscopisch bieten sich Zeichen einer acuten parenchymatösen Nephritis.

Herz in Diastole, Blut flüssig. Herzklappen zeigen Imbibitionserscheinungen. E

Lungen zeigen einige subpleurale Ecchymosen, sonst nichts Pathologisches.

Versuch 22. Hund von 12050 Grm. erhält 8,4 Ol. Rapae-Solvin in eine Fussvene (0,72 resp. 0,4 pro Kilo). Erbrechen, Koth- und Urinentleerung. Grosse Schwäche nach der Injection; er liegt auf der Seite, erholt sich nach einigen Stunden, wird aber nach 10 Stunden wieder matt. Grosser Durst. Eiweiss im Urin. Durchfälle treten auf, unter hochgradiger Prostration erfolgt am 5. Tage der Tod.

Durchfälle zeigen in der ganzen Zeit keine Blutbeimengungen.

Die Section bot genau denselben Befund wie im Versuche 21, wesshalb ich von einer Schilderung abstehe.

Versuch 23. Hund von 7200,0 Grm. erhält 5,0 Ol. Rapae-Solvin intravenös (0,7 resp. 0,39 pro Kilo Thier). Beobachtungsdauer 14 Tage. Nichts krankhaftes am Thier wahrnehmbar.

Versuch 24. Hund von 8100,0 Grm. erhält 4,9 Grm. Ol. Rapae-Solvin intravenös (0,6 resp. 0,34 pro Kilo Thier). Das Thier bleibt 10 Tage in Beobachtung und zeigt in der ganzen Zeit keinerlei krankhafte Erscheinungen.

Vom Ol. Rapae-Solvin werden also noch grössere Mengen intravenös vertragen, als von den 3 andern untersuchten Solvinpräparaten. 0,34, selbst 0,39 Grm. pro Kilo Thier, liessen trotz 14 tägiger Beobachtungszeit nichts Krankhaftes an den Thieren constatiren. Eine Dosis von 0,4 pro Kilo tödtete einen Hund in 5 Tagen, eine solche von 0,46 in ca. 50 Stunden.

Die auch bei diesen Versuchen beobachtete Entzündung des Gastrointestinaltractus war eine sehr geringe, im Verhältnisse zu der durch die andern Solvinpräparate hervorgebrachten. Dementsprechend war auch im Verlaufe der Vergiftung nie blutiger Durchfall aufgetreten.

Fassen wir noch einmal kurz die pathologisch-anatomischen Befunde bei den durch intravenöse Beibringung der Solvinpräparate hervorgebrachten Vergiftungen zusammen, so ergibt sich folgendes:

Alle 4 Solvinpräparate machen an Hunden eine Entzündung des Gastrointestinaltractus, die nur beim Ol. Rapae-Solvin eine leichte, bei den andern aber eine schwere hämorrhagische ist. Zugleich kommt allen Präparaten eine mehr oder minder hochgradige Blutdissolution zu. Die Nieren zeigen microscopisch die Erscheinungen einer acuten parenchymatösen Nephritis. Die Milz zeigt einen vermehrten Blutgehalt, in einem Falle wurde ein sehr vermehrter Eisenge-

halt constatirt, wohl durch den Untergang zahlreicher rother Blutkörperchen bedingt. Die Leber ist blutreich, bietet microscopisch nichts auffälliges.

In den Lungen finden sich manchmal luftleere Stellen im Gewebe und einzelne Ecchymosen. Das Herz steht gewöhnlich in Diastole und ist meist durch flüssiges, theilweise lackfarbened Blut ausgedehnt, welches auch die Klappen imbibirt.

In der Giftigkeit für Hunde folgen aufeinander absteigend.

	Grösste Dosis, die eben noch vertragen wurde pro Kilo Thier.
1. Ricinusöl-Solvin von Müller-Jacobs	0,075.
2. Oelsäure Solvin	0,140.
3. Oleum Ricini Solvin Kirchmann .	0,210.
4. Oleum Rapae-Solvin	0,390.

3 b. Wirkung der Solvinpräparate auf den Blutdruck.

Schon früher bei Gelegenheit der Versuche mit intravenösen Injectionen an Hunden wurde ausgeführt, dass weder am Pulse, noch an der Respiration sich äusserlich sichtbare Alterationen nachweisen liessen. Nichtsdestoweniger wurde dieses in besonderen Versuchen genauer geprüft. Dabei liess sich weder durch kleine, noch grössere Solvindosen irgend eine Einwirkung auf das vasomotorische oder das Respirationcentrum constatiren. Puls, Blutdruck und Respiration wurden durch intravenöse Injection von Solvin (Oelsäure-Solvin) während der ganzen Beobachtungszeit in keiner Weise beeinflusst.

Der Versuch wurde in der gewöhnlichen Weise gemacht, dass die rechte Carotis eines Hundes (11500 Grm. schwer) freigelegt wurde und eine Canüle eingeführt wurde, welche durch eine mit einem Gemisch aus Natriumbic.- und Natriumcarbonatlösung gefüllte Bleiröhre mit einem Quecksilber-Manometer in Verbindung stand. Die Schwankungen im Blutdruck wurden an einer Scala abgelesen (verdoppelt) und beziehen sich auf Mm-Quecksilber. In die gleichfalls freigelegte Vena jugularis dextra wurde in verschiedenen Zwischenräumen Oelsäure-Solvin (62,82 % Wasser enthaltend) im Ganzen 12,0 Grm. = 4,46 des wasserfreien Präparates injicirt.

<u>Zeit.</u>	<u>Injection.</u>	<u>Puls.</u>	<u>Blutdruck.</u>	<u>Respiration.</u>
11 h. 46 m.	—	150	140	20
47 "	—	140	136	
48 "	—	134	130	
49 "	—	140	140	
50 "	—	136	150	
51 "	—	138	148	20
53 "	1,4	140	150	
54 "	—	140	150	
56 "	—	140	130—150	
12 h. —	1,4	138	140—150	20
2 "	—	142	140—150	
3 "	—	146	140—150	
6 "	1,4	146	140—150	
8 "	—	136	140—150	22
9 "	—	144	150—156	
12 "	1,4	146	136—142	
14 "	—	146	140—144	
15 "	—	144	140—144	

<u>Zeit.</u>	<u>Injection.</u>	<u>Puls.</u>	<u>Blutdruck.</u>	<u>Respiration.</u>
12 h. 16 m.	1,4	140	140—144	
18 „	—	146	136—140	20
20 „	1,4	148	140—144	
21 „	—	144	140—146	
23 „	1,4	144	130—142	20
24 „	—	140	140—144	
25 „	—	138	136—140	22
27 „	1,4	140	136—142	
30 „	—	140	136—140	20
32 „	0,8	140	136—142	
33 „	—	140	136—140	20

Der Hund wird, nachdem die Canülen entfernt und die Wunden vernäht worden sind, weiter beobachtet. Zunächst erscheint er noch ziemlich normal; aber schon in den nächsten Stunden stellt sich hochgradige Mattigkeit ein, es treten Durchfälle auf, die aber nicht blutig sind. Die Section ergibt einen Befund, der im Wesentlichen mit dem im Versuche 13 und 14 beschriebenen übereinstimmt. Es fehlte nur der blutige Inhalt im Gastrointestinaltractus.

Den Solvinpräparaten kommt somit keine unmittelbare Einwirkung auf das vasomotorische Centrum zu.

4. Wirkung der Solvinpräparate bei localer Application.

a. auf die Schleimhaut des Auges.

Gelegentlich der Eigenschaften der Solvinpräparate wurde schon erwähnt, dass denselben auch in verdünnten Lösungen ein recht unangenehmer bitterer, zusammenziehender, kratzender Geschmack zukommt, der einige

Minuten anhält und zu lebhaftem Räuspern und Speien Veranlassung giebt. Alle vier Präparate zeigen darin gleiche Eigenschaften, was ich durch Versuche an mir selbst bestätigen kann.

Werden einige Tropfen einer concentrirten Solvinlösung in den Conjunctivalsack eines Thieres (Katze) gebracht, so wurden die Lider sofort spontan geschlossen und zugleich tritt durch den sensiblen Reiz eine Verengerung der Pupille ein, die jedoch nur vorübergehend ist. In den nächsten Stunden producirt die Conjunctiva ein reichliches wässriges Secret. Die Schleimhaut der Conjunctiva zeigt eine gleichmässige Röthung, die immer mehr an Intensität zunimmt. Bald tritt eine Schwellung der Conjunctiva ein, sodass die Thiere die Augen geschlossen halten. Aus der Lidspalte quillt ein reichliches Secret hervor, welches anfangs dünnflüssig, später aber gelblich trübe wird und einzelne Flocken enthält und schliesslich rein eitrig wird. Das Oeffnen der Lidspalte gelingt nur schwer. Nach Abspülen des Secrets überzeugt man sich, dass auch die Hornhaut in Form oberflächlicher Epithelverluste mit afficirt ist. Die Pupille ist dabei eng und reagirt nicht.

Dabei zeigt die andere Conjunctiva, auf welche kein Solvin eingewirkt hatte, ein ganz normales Verhalten.

Genauere Studien über den Verlauf dieser Conjunctivalaffection sind nicht angestellt worden. Immerhin muss die Möglichkeit, dass es auch wie bei der Quillajasäure zur Ausbildung wirklicher Leukome kommen kann, nicht in Abrede gestellt werden. — Diese Versuche sind mit dem Ricinusöl-Solvin Müller-Jacobs in Substanz (24,7% Wasser enthaltend) und einer ca 20% Lösung des Ricinusöl-Solvin Kirchmann angestellt

worden. Das den andern Präparaten dieselben Wirkungen zukommen, glaube ich wohl annehmen zu können.

Starkverdünnte Lösungen aller Präparate machen nur eine kurzdauernde Hyperämie, ohne dass es zu einer eigentlichen eitrigen Conjunctivitis kommt.

Werden Stückchen der Rachenschleimhaut von Fröschen, deren Zellen Flimmerbewegungen zeigen, mit 1—2% Solvinlösungen zusammengebracht und unter dem Microscop beobachtet, so findet man, dass die Flimmerbewegungen sehr bald verlangsamt werden und nach 15 resp. 8 Minuten schliesslich ganz aufhören, und dass auch nach Abspülung mit physiol. Kochsalzlösung keine Erholung eintritt. In physiolog. Kochsalzlösung ohne Solvin liegend, zeigten Flimmerzellen durch mehrere Stunden die lebhaftesten Bewegungen. — In dieser Beziehung gleicht also Solvin nach Wagner¹⁾ dem Sublimat, Phenol, der Quillajasäure und dem Chininum muriaticum, welche alle die Flimmerbewegung schnell aufheben.

b. Versuche mit stomachaler Application der Solvinpräparate.

Da Injectionen der Solvinpräparate direct ins Blut lebhaftere Vergiftungserscheinungen hervorriefen, lag es nahe ähnliche Erscheinungen auch bei Injectionen in den Magen zu vermuthen. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass die verschiedenen Präparate immer im Verhältnisse 1: 4 in Wasser gelöst, mit Hülfe

1) Wagner, P. Beitrag zur Toxicologie des aus dem Aconitum Napellusknoten dargestellten reinen Alkaloids Aconitum crystallisatum purum und seiner Zersetzungsproducte. Inaug. Diss. Dorpat 1887.

einer Schlundsonde den Thieren in den Magen gebracht wurden.

Versuch 25. Hund von 7500 Grm. erhält 2,0 Oleum Ricini-Solvin M.-J. in den Magen per Schlundsonde. Der Hund bleibt munter, kein Erbrechen, kein Durchfall, auch sonst keine Allgemeinerscheinungen in den nächsten Tagen nachzuweisen.

Derselbe Hund erhält nach einigen Tagen 10,0 Grm. Ol. Ricini-Solvin M.-J. in den Magen. Erbrechen sofort nach der Injection. Nach demselben ist der Hund munter, frisst mit gutem Appetit.

Auch mehrere Male hintereinander in $\frac{1}{2}$ stündigen Pausen gegebene Mengen von 2,0 Ol. Ricini-Solvin M.-J. rufen, nachdem ca. 8,0 in den Magen injicirt worden sind, Erbrechen hervor. Sonst keine krankhaften Erscheinungen auch in den nächsten Tagen sichtbar.

Versuch 26. Kaninchen von 2500 Grm. erhält 2,5 Grm. Ol. Ricini-Solvin M.-J. in den Magen. Kein Durchfall, keine Allgemeinerscheinungen. — Dasselbe Thier erhält nach einigen Tagen 15,0 Ol. Ricini-Solvin M.-J. innerhalb einiger Stunden in den Magen. Nach ca. 5 Stunden ist das Thier deutlich unwohl, frisst nicht, verkriecht sich in einen stillen Winkel. Zugleich Auftreten von Durchfällen, doch ohne Blutbeimengungen. Die Respiration und die Herzthätigkeit wird sehr beschleunigt, und unter hochgradiger Mattigkeit erfolgt der Tod, nach 30 Stunden.

Die sofort ausgeführte Section ergiebt, dass die Därme schon äusserlich stark geröthet aussehen. Nach Aufschneiden des Magens erscheint dessen

Schleimhaut im Bereiche der Cardia stark geröthet, geschwellt, trübe, und lässt sich an einzelnen Stellen ohne Weiteres in grossen Stücken ablösen. An einigen Stellen finden sich im Magen kleine, etwa linsengrosse Ulcerationen (wahrscheinlich älteren Datums).

Dünndarm zeigt sich in toto stark geröthet, Schleimhaut geschwellt, trübe, zeigt starke Gefässinjection bis in die feinsten Verzweigungen hinein. Keine Eechymosen. Inhalt des Dünndarms bildet ein flüssiger, nicht blutiger Koth. Dickdarm stark von flüssigen Massen ausgedehnt. Stärkere Gefässinjection nur auf der Höhe der Falten. C

Leber, Nieren, Milz blutreich.

Lungen und Herz normal, im letzteren einige Blutgerinnsel.

Versuch 27. Kaninchen von 1300 Grm. erhält Morgens 7,5 Grm. Ol. Ricini-Solvin M.-J. in den Magen. Nach der Injection ist das Thier munter und bleibt es auch bis zum nächsten Tage (24 Stunden), wo es abermals 7,5 Grm. erhält. Ungefähr 2 Stunden darauf tritt Durchfall auf, das Thier wird sehr matt, liegt auf der Seite und nach 36 Stunden erfolgt der Tod.

Die Section ergibt im Allgemeinen denselben Befund, wie im Versuche 26, nur fehlen die Ulcerationen im Magen.

Versuch 28. Kaninchen von 1200 Grm. erhält 1,5 Ricinusöl-Solvin K. in den Magen und bleibt bei einer durch 6 Tage fortgesetzten Beobachtung gesund. Am 7. Tage erhält dasselbe Thier 5,0 derselben Substanz in den Magen. Bald nach

der Injection wird das Thier matt, bekommt profuse Durchfälle, unter denen nach 15 Stunden der Tod erfolgt.

Section: Nach Herausnahme der Därme in toto sehen dieselben stark geröthet aus, der Dickdarm nur in seinem obern Theile. Beim Aufschneiden des Magens zeigt derselbe dickbreiigen Inhalt, die Schleimhaut erscheint im Bereiche des Pylorus blass, im Bereiche der Cardia stark geröthet, geschwellt, getrübt; keine Ecchymosen, keine Ulcera.

Der Dünndarm. Beim Aufschneiden desselben zeigt derselbe reichlichen flüssigen, nicht blutig gefärbten Koth. Die Gefäße sind bis in die feineren und feinsten Verzweigungen stark injicirt. Keine Ecchymosen. Im obern Theile des Dickdarms stärkere Gefäßfüllung, flüssiger Koth in demselben, ohne Blut.

Leber, Milz, Nieren blutreich.

Herz in Diastole, einzelne Gerinnsel in demselben.

Lungen zeigen nichts Pathologisches.

Versuch 29. Kaninchen 2100 Grm. schwer, erhält Morgens 5,0 Ol. Ricini Solvin K. in den Magen. Nach der Injection ist das Thier munter und bleibt es auch den Tag über. Am Abend erhält es abermals 5,0 Substanz in den Magen. Im Verlaufe der Nacht haben sich Durchfälle eingestellt (nicht blutig). Kurz vor dem Tode ist die Athmung sehr beschleunigt, wird aber dann in der Weise verändert, dass auf 12—13 oberflächliche Inspirationen und Expirationen eine tiefe Inspiration

folgt. Dieses Athmen hielt ungefähr eine Stunde an. Das Thier lebte im Ganzen 36 Stunden.

Die Section bot genau den gleichen Befund, wie im vorigen Versuche.

Versuch 30. Kaninchen von 1900 Grm. erhält Morgens 5,0 Ol. Rapae-Solvin in den Magen. Des Thier zeigt im Verlauf des ganzen Tages nichts Krankhaftes. Am nächsten Tage wurden abermals 5,0 Ol. Rapae-Solvin in den Magen gebracht. Auch diese Dosis wurde ohne eine Reaction ertragen. Am dritten Tage erhielt das Thier wieder 5,0 derselben Substanz in den Magen. — Das Thier bleibt 11 Tage in Beobachtung und zeigt in der ganzen Zeit keine pathologischen Erscheinungen. ε

Versuch 31. Hase von 1400 Grm. erhält 5,0 Ol. Rapae-Solvin in den Magen. Schon nach 2 Stunden treten Durchfälle auf, die bis zum Tode, der nach 10 Stunden erfolgt, andauern.

Section: Magen und Darm zeigen schon äusserlich starke Gefässinjection. Peritoneum parietale stark roth gefärbt (Gefässinjection). Magenschleimhaut blutroth, stellenweise in grösseren Stücken sich ablösend.

Dünndarm zeigt schwächere Gefässinjection, als der Magen. Inhalt des ganzen Darmes flüssig.

Dickdarm zeigt nichts Auffälliges.

Leber, Milz, Nieren blutreich.

An Herz und Lungen findet sich nichts Auffälliges.

Versuch 32. Kaninchen von 1800 Grm. erhält 2,0 Oelsäure Solvin in den Magen. Nach der Injection ist das Thier munter und bleibt es auch in den nächsten Tagen. — Nach einigen Tagen erhält dasselbe Thier 4,7 Grm. Oelsäure Solvin in den Magen. Schon nach 2 Stunden stellen sich Durchfälle ein und nach 12 Stunden erfolgt unter hochgradiger Schwäche und Mattigkeit der Tod.

Section: Magenschleimhaut im Bereiche der Cardia lebhaft entzündet. Mesenterialgefässe stark gefüllt bis in die feinsten Verzweigungen. Dünndarmschleimhaut zeigt nur schwache Gefässinjection, nach unten zu abnehmend. Darminhalt in Dünn- und Dickdarm flüssig. Leber, Nieren, Milz blutreich.

An den Lungen und am Herzen nichts Besonderes.

Versuch 33. Hase von 2100 Grm. erhält im Verlaufe von vier Tagen 15,2 Grm. Oelsäure-Solvin (3,8 pro die) in den Magen. Erst am 4. Tage stellen sich Durchfälle ein. Der Tod erfolgt am 7. Tage.

Der Sectionsbefund stimmt genau mit dem soeben geschilderten überein.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass von Hunden per os von den Solvinpräparaten 0,3 — ca. 1,0 pro Kilo ganz ohne Reaction vertragen werden, grössere Dosen rufen regelmässig Erbrechen hervor, und bleiben daher im Uebrigen wirkungslos (Vers. 25). Das Erbrechen ist wohl rein reflectorisch durch die von dem Gift bedingte Reizung der sensiblen Magennerven durch die Substanzen bedingt.

Versuche an Thieren, die naturgemäss nicht erbrechen können, so Kaninchen und Hasen, liessen dagegen bei der Application per os schwere Allgemeinerscheinungen wahrnehmen.

In kleinen Dosen so ca. 1,0 pro Kilo Thier rufen die Solvinpräparate an Hasen und Kaninchen keinerlei Störungen im Wohlbefinden der Thiere hervor (Versuch 26, 28, 30 und 32). Vom Ol. Rapae-Solvin wurden sogar in einem Falle von einem kräftigen Kaninchen 3 Tage hintereinander gereichte Dosen von 2,4 pro Kilo Thier ohne Reaction vertragen (Vers. 30). Das Thier blieb munter und frass mit gewöhnlichem Appetit. £

Grössere Dosen, die übrigens bei den einzelnen Präparaten verschieden gross ausfielen, gaben zu schweren Allgemeinerscheinungen Veranlassung.

Die krankhaften Erscheinungen waren bei allen Thieren die gleichen. Nur in den ersten Stunden zeigten die Thiere nichts Pathologisches, sondern hüpfen munter im Zimmer umher. Dann stellte sich Mattigkeit ein, die Thiere verkrochen sich in einen stillen Winkel. Zugleich traten profuse Diarrhoen auf, die jedoch niemals blutige Beimengungen zeigten. Unter Zunahme dieser Erscheinungen trat dann unter hochgradiger Prostration der Tod ein. Ein Mal wurde vor dem Tode eines Kaninchens eine merkwürdige Alteration der Respiration beobachtet, die eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Cheyne-Stokes'schen Respirationsphänomen hatte (Vers. 29). Trotzdem ich bei den übrigen Versuchen eifrigst darauf achtete, wurde obige Erscheinung nicht mehr constatirt.

Was die Giftigkeit der einzelnen Präparate angeht, so entfaltet das Ol. Rapae-Solvin die geringste

Giftigkeit. Von dieser Substanz wurden 3 Tage hintereinander wiederholte Injectionen in den Magen von 2,6 pro Kilo Thier ohne nennenswerthe Störung vertragen (Vers. 30). Bei einem Hasen wirkten 3,5 pr. Kilo schon intensiv giftig, indem der Tod nach 10 Stunden erfolgte (Vers. 31).

Nach dem Ol. Rapae Solvin käme wohl an Giftigkeit das Ol. Ricini-Solvin M.-J, von dem 6,0 pro Kilo Thier den Tod nach 30 Stunden (Vers. 26). 11,0 pro Kilo Thier den Tod nach 36 Stunden (Vers. 27) erfolgen liessen¹⁾.

In dritter Reihe wäre das Oelsäure Solvin zu nennen. Eine Dosis von 2,6 pro Kilo bedingte den Tod in 12 Stunden, eine solche von 7,2 pro Kilo nach 7 Tagen (Vers. 32, 33).

Die intensivste Giftwirkung scheint dem Ol. Ricini-Solvin Kirchmann zuzukommen. Eine Dosis von 4,1 pro Kilo Thier tödtete in 15 Stunden, eine solche von 4,8 pro Kilo in 36 Stunden (Vers. 28 u. 29).

Was den Sectionsbefund angeht, so war derselbe bei allen 4 Präparaten ein gleicher. Im Wesentlichen handelt es sich um eine den Aetzgiften ähnliche Affection des Magens, was wohl zumeist auf die localreizenden Eigenschaften der Solvinpräparate zurückzuführen sein wird. Die Schleimhaut des cardialen Theiles zeigte in allen Fällen eine gleichmässige Röthung und Schwellung mit Trübung des Epithels. In einem Falle fanden sich kleine linsenförmige Geschwürcchen (vielleicht älteren Datums). Am Darmtractus zeigte sich nur eine stärkere Füllung der Mesenterialgefässe und der Schleimhautgefässe bis in die feinsten Verzweigungen hinein. Auch die parenchymatösen Organe des

1) Das Ungleiche in den Resultaten mit dem Ol. Ricini-Solvin M.-J. findet vielleicht eine Erklärung in einem verschiedenen Füllungsgrade des Magens, eventuell in der Art der Nahrung.

Unterleibes zeigten Blutüberfüllung. Erscheinungen der Blutdissolution, wie sie sich wohl hätten einstellen müssen, wenn das Solvin in grösserer Menge ins Blut übergegangen wäre, habe ich nicht auftreten gesehen.

Das Absterben der Thiere allein durch die Durchfälle erklären zu wollen, scheint wohl nicht ausreichend. Es muss wohl auch eine Alteration des Centralnervensystems durch die Solvine angenommen werden, wodurch eine Lähmung derselben bewirkt wurde. Eine Stütze hat diese Ansicht noch in der Lecithin-lösenden Eigenschaft der Solvine.

Von den Solvinpräparaten werden demnach kleine Mengen vom Verdauungstractus unbeschadet vertragen. Wahrscheinlich werden die Präparate verdaut. Grössere Mengen werden von Thieren die erbrechen können, erbrochen, und es kommt so zu keinen Allgemeinerscheinungen. Bei Thieren, die nicht erbrechen können, wirken grössere Mengen intensiv giftig, indem profuse Durchfälle auftreten, unter denen auch der Tod erfolgt.

Eine innerliche Darreichung der Solvinpräparate erscheint demnach bei Menschen nicht rathlich.

c. Wirkung der Solvinpräparate auf die Haut.

I. Versuche mit Dialysenapparaten.

Nachdem schon Müller-Jacobs die auffällige Thatsache angeführt, dass Solvin sehr leicht durch Membranen diffundirt, dabei sogar im Stande ist, schwer diffundirende Stoffe, wenn dieselben nur in Solvin gelöst sind, mit grosser Schnelligkeit durch die Mem-

branen durchzubringen, habe ich diese Versuche wiederholt und dieselben bestätigen können.

Bevor ich die Versuche über Wirkung der Solvine auf die Haut berichte, will ich einige vergleichende endosmotische Versuche mit wasserhaltigem Liebreich'schen Lanolin-, mit Vaseline-, Adeps- und Solvinsalben an Pergamentpapier, thierischer Blase, und Hautstücken anführen.

1. Meine Versuche wurden mit 10 % Ferrocyankalium-Salben angestellt, welche theils Solvin, theils Lanolin, theils Vaseline und theils Adeps zu Grundsubstanzen hatten. Von diesen Salben wurden je 5,0 Grm, in Dialysenpapierschläuche (15 Cm. lange Stücke; die Peripherie des Schlauches betrug 10 Cm.) gebracht, und nachdem beide Enden des Schlauches um einen breiten Kork gebunden waren, gegen 50 Ccm. aq. dest. zur Endosmose aufgestellt, wobei der Kork und die beiden Schlauchenden aus dem Wasser herausragten, und nur ein 9 Cm. langes Stück des Schlauches mit einer Knickung in das Wasser tauchte.

Hierbei fand sich, dass nach 20 Min. in der Dialysenflüssigkeit der Solvinsalbe mit verdünnter Eisenchloridlösung ein tiefblauer Niederschlag nachzuweisen war; bei der Vaselinealbe trat durch Eisenchlorid eine blaue Färbung ein, bei der Adepsalbe war sie hellgrün, während bei der Lanolin-albe die Reaction vollständig negativ ausfiel. Erst nach 7 Stunden wird bei der Lanolin-albe durch Eisenchlorid eine leicht hellgrüne Färbung sichtbar, und auch nach 24 Stunden sind nur Spuren diffundirten Ferrocyankaliums nachzuweisen.

Am schnellsten gelangte also in diesen Versuchen das Ferrocyankalium der Solvin-

salbe zur Endosmose, nächst dem das der Vaseline-salbe und Adepssalbe, am spätesten das der Lanolinsalbe.

Dass es sich hier nicht um Zufall handeln könne, zeigte eine Wiederholung dieser Versuche mit 2,5 Grm. Salbe, die genau dieselben Verhältnisse darbot, nur dass das Auftreten der Reaction entsprechend später erfolgte.

2. Ausser diesen Versuchen mit Dialysenpapier-Schläuchen wurden auch Bechergläser, die ihres Bodens beraubt und mit Pergamentpapier abgebunden waren, zu endosmotischen Versuchen mit den oben genannten Substanzen benutzt. Auch hier ergab sich das gleiche Endresultat, wie oben.

3. In gleicher Weise wurden die Gläschen auch mit Harnblase eines soeben geschlachteten Thieres (Rind) abgebunden, wobei die nach innen gekehrte Mucosa mit der Salbe bestrichen wurde (2,0 Grm.), die Scrosa nach aussen kam und in physiologische ClNa-Lösung tauchte. Das Endresultat fiel hier ebenso aus, wie oben, nur trat im Verhältnisse zum Pergamentpapier die Deutlichkeit der Berlinerblau-Reaction später ein. So war ein dunkelblauer Niederschlag mit Eisenchlorid erst nach 15 Stunden in der Dialysenflüssigkeit der Solvinsalbe nachzuweisen, obgleich schon 20 Minuten nach Beginn des Versuches eine hellblaue Färbung durch Eisenchlorid eintrat. Dementsprechend trat auch bei den andern Salben die Reaction später ein.

4. Bei den Versuchen mit Stücken thierischer Haut (von Kaninchen, Katzen, Hunden und Rindern) wurde ebenso verfahren, wie bei den Versuchen mit Blase. Hier wurde nun die Thatsache registriert, dass das Ferrocyankalium der Solvinsalbe in allen Fällen

in der Dialysenflüssigkeit nachzuweisen war, nur je nach der Dicke des betreffenden Hautstückes in mehr oder weniger kurzer Zeit. Das Ferrocyankalium der übrigen Salben gelangte in der Zeit, welche wir zur Beobachtung bestimmten, d. h. 2—3mal 24 Stunden, nicht zur Endosmose. Nur einige Male gelang es mir durch Eindampfen der ganzen Dialysenflüssigkeit nach ca. 36 Stunden auch bei der Vaselinsalbe eine Grünfärbung durch Eisenchlorid zu erzielen.

Versuche mit Menschenhaut (einem amputirten Vorderarm entnommen) boten nichts Abweichendes.

II. Versuche am lebenden Thier.

Nachdem so für die todte Haut festgestellt worden war, dass in Solvin gelöste Stoffe auch ohne Druck durch dieselbe zur Osmose gelangen, und zwar beträchtlich schneller, als bei Lösung in Vaseline, Adeps und Lanolin, kam es uns darauf an, das Verhalten der lebenden Haut gegenüber Solvinsalben zu untersuchen, wenn dieselben in die Haut verrieben würden. Zu diesen Versuchen wurden namentlich Albino-Ratten benutzt. Den Thieren wurden, nachdem dieselben in Rückenlage gefesselt waren, die zu untersuchenden Salben mit Hilfe eines Spatels auf die vorher geschorene Brust- und Bauchhaut verrieben. Schon vorher war festgestellt worden, dass Einreibungen von Solvin allein, selbst über Stunden lang fortgesetzt, gut vertragen wurden. Einem afrikanischen Hunde (haarlos) wurden 4 Tage hintereinander täglich 15,0 Grm. Solvin in die Haut verrieben. Dabei zeigte das Thier keinerlei pathologische Erscheinungen, hatte guten Appetit und war munter. Auch im Harn liess sich in dieser Zeit weder Eiweiss, noch Blut nachweisen.

Durch einen Versuch an mir selbst konnte ich constatiren, dass 3 Tage hintereinander gemachte Einreibungen von Solvin 10,0 Grm. in die Haut des Vorderarms ganz ohne nachtheilige Folgen blieben.

Zu den Salbeneinreibungen an Ratten wurden Substanzen benutzt, die zu den intensivsten Giften gehören, welche die Toxikologie kennt, Aconitin (1 % Salbe), Nicotin (2 % Salbe), Strychnin (5 % Salbe). Die Substanzen wurden in Solvin gelöst und in die Brust- und Bauchhaut der Thiere verrieben. Man ging bei diesen Versuchen von der Voraussetzung aus, dass selbst wenn minimale Mengen der wirksamen Substanzen zur Resorption gelangten, es bei der intensiven Giftigkeit derselben zu typischen Vergiftungserscheinungen kommen müsse. Man fand nun, dass keine Allgemeinerscheinungen auftraten, die sich auf eine Wirkung der betreffenden Substanzen zurückführen liessen. Die Thiere blieben vielmehr die ganze Zeit hindurch munter und reagirten wie normale gegen die Fesselung. Das Verreiben der Salben (10,0 Grm.) wurde im Verlaufe einer halben Stunde vollzogen und darauf die Thiere in der erwähnten Stellung 5 Stunden gefesselt erhalten und beobachtet. Das Resultat war bei allen in Solvin gelösten Substanzen vollständig negativ, was bei den die Haut sogar an sich reizenden Körpern, wie Nicotin und Aconitin, besonders auffällig ist.

Ebenso negativ fiel ein mit einer Aconitin-Lanolin-salbe (0,1 : 10,0) ausgeführter Versuch aus.

Ich versuchte ferner die Durchgängigkeit der Haut für einzelne starkwirkende Gifte, welche auf die mit Solvin imprägnirte Haut applicirt wurden, mit Hülfe der kataphorischen Wirkung des electrischen Stromes zu erhöhen, bekam aber absolut negative Resultate.

Vergleichen wir die hier gefundenen Thatsachen mit den gegenwärtigen Lehren über die Hautresorption, so finden wir, dass dieselben mit ihnen im besten Einklange stehen. Der gegenwärtige Stand der Lehre über Hautresorption dürfte kurz folgender sein¹⁾. Eine von einer gesunden und mit intacter Epidermis versehene Haut, ist völlig impermeabel für feste, flüssige oder in Flüssigkeiten gelöste Substanzen, wenn dieselben nicht chemisch, oder mechanisch, oder physiologisch eine Alteration des Horngewebes der Haut hervorrufen. Wo es sich aber um Veränderungen der Haut, resp. Fehlen der Hornschicht und Entzündungsvorgänge handelt, die auch durch mechanische Einwirkungen (Einreiben) künstlich zu Stande gebracht werden können, — da kann es zu einer Resorption und specifischer medicamentöser Wirkung kommen. Eine Absorption aus Umschlägen oder Bädern von der intacten Haut ist bisher in keiner Weise begründet. Für gasförmige Substanzen muss eine Resorption durch die intacte Haut als bewiesen angesehen werden schon in Folge der physiologisch constatirten Hautathmung. Ausserdem ist der stricte Beweis für Kohlensäure und Schwefelwasserstoff erbracht worden. Dass zerstäubte Flüssigkeiten sich ähnlich verhalten sollen, wie gasförmige, ist nach Versuchen von Juhl und Maas wohl angenommen worden, jedoch hat eine unter allen Cautelen angestellte Wiederholung der Juhl'schen Versuche von Ritter, unter Fleischer vollständig negative Resultate ergeben. Auch giebt

1) Eine ausführliche Anführung der einschlägigen Literatur kann hier unmöglich gegeben werden, und beschränke ich mich daher auf die ausgezeichneten Untersuchungen von Krause, Roehrig, Fleischer, Joseph, Juhl und Maas.

Juhl selbst zu, dass wenn man eine Absorption auch annehme, dieselbe immerhin nur sehr minimal sei und sich jedenfalls therapeutisch nicht verwerthen lasse.

Sehen wir nun zu, ob wir die von uns gefundenen Thatsachen mit den soeben angeführten Lehren der Hautresorption in Einklang bringen können.

Der Unterschied im Verhalten der todten Haut zur lebendigen war ein sehr auffallender. Während die todte Haut ohne weiteres, selbst ohne Druck, in Solvin gelöste Körper zur Osmose brachte, zeigte die lebende Haut nichts, was für eine Resorption spricht. Auch Fleischer kennt einen solchen Unterschied im Verhalten der lebenden zur todten Haut. — Auffallend erscheint, dass Krause bei seinen endosmotischen Versuchen an isolirten Stücken thierischer Haut zu vollständig negativen Resultaten kam, während Roehrig positive Resultate erhielt, und auch ich für mit Solvin und Vaseline vermischte Substanzen ein Durchtreten constatiren konnte. Die Versuche zeigen uns jedenfalls dass man aus dem osmotischen Verhalten einer todten Haut, nicht so ohne weiteres auf das einer lebenden schliessen darf.

Auffallend ist, wie wenig bisher vergleichende endosmotische Versuche mit in den verschiedenen Salbengrundsubstanzen verriebenen Körpern angestellt worden sind. Meines Wissens ist Joerss¹⁾ der erste, der an thierischer Haut und Blase vergleichende Versuche über Salben aus Ung. Paraffini und Adeps anstellte. Er tritt gegen die Behauptung z. B. die von W. H. Mielck²⁾ auf, dass man

1) Joerss, E. Archiv f. Pharmacie. Dritte Reihe, Bd. XXIII, 1885, pag. 302.

2) Monatshefte f. pract. Dermat. 1885 Nr. 1 und Nr. 13.

Ung. Paraf. verwerfen solle, indem er zeigt, dass Jodkalium-Salbe mit Adeps als Grundsubstanz viel schwieriger zur Osmiose gelange, als mit Ung. Paraffini. An Lebenden hat Joeress keine Versuche angestellt. — In neuester Zeit hat Guttman¹⁾ vergleichende Untersuchungen über Resorption aus Lanolin und Adepssalben an Lebenden angestellt. Als wirksame Substanzen fungirten Jodkalium mit Jodum purum gemischt und Salicylsaures Natron. Guttman schloss auf eine Resorption, indem er die Substanzen im Harn nachwies. Er kommt zum Schluss, dass dem Lanolin jedenfalls kein Vorzug vor dem Adeps gebührt. Leider sind aber diese Versuche nicht unanfechtbar, da Jod flüchtig ist, und so leicht durch die Respirationswege aufgenommen werden konnte. Auch findet Ritter, dass Jodkalium und Salicylsaures Natron von einer intacten Haut überhaupt nicht resorbirt werden. — Weitere vergleichende Untersuchungen habe ich nicht finden können.

Ich bin weit davon entfernt aus meinen wenigen vergleichenden endosmotischen Versuchen mit Salben aus Adeps, Vaseline, Lanolin und Solvin schon Schlüsse ziehen zu wollen, inwieweit der einen Salbengrundsubstanz ein Vorzug vor der andern gebührt. Immerhin ist die Sache weiterer Untersuchungen werth.

Vor allzu energischer Anwendung des Solvins in der dermatologischen Praxis, glaube ich doch abrathen zu müssen, da demselben doch local reizende Eigenschaften zukommen. Wie Jodoform in Solvin gelöst als Verbandmaterial auf frische Wunden gebracht unschädlich gewesen ist, (was in einem Briefe

1) Guttman, P. Zeitschrift f. klin. Medicin. 1887. Heft 3.

von Kirchmann wohl nach amerikanischen Mittheilungen berichtet wird,) erscheint kaum verständlich.

d. Wirkung auf den isolirten Muskel.

In diesen Versuchen, die an isolirten Froschmuskeln angestellt wurden, dienten die unter grösstmöglicher Schonung an ihren Insertionsstellen abpräparirten Musculi Sartorii, resp. Gastrocnemii. Die Muskeln wurden in Solvinlösungen verschiedener Concentration gebracht, während zur Controlle immer ein entsprechender Muskel in physiologische Kochsalzlösung gethan wurde. Diesen letzteren in Kochsalzlösungen befindlichen Muskeln kommt nämlich die Fähigkeit zu, über viele Stunden lebensfähig zu bleiben und ihre Erregbarkeit gegenüber dem faradischen Strom zu bewahren. Die in Solvinlösungen befindlichen Muskeln dagegen sterben je nach der Concentration der Lösung in mehr oder weniger rascher Zeit ab, zugleich sinkt mehr und mehr die electricische Erregbarkeit, bis schliesslich selbst bei übereinander geschobenen Rollen des Du Bois's'sehen Schlittens und selbst directer Reizung keine Zuckung eintritt. Aeusserlich macht sich dieses Absterben schon dadurch kenntlich, dass der Muskel seine natürliche Färbung ändert und eine weissliche annimmt, und sich immer mehr und mehr verkürzt, in einzelnen Fällen sich förmlich aufrollt.

In einer 0,75% Lösung des Ricinusöl-Solvin M.-J. starb ein M. Sartorius in 5 Minuten ab und reagirte dann nicht mehr auf die stärksten electricischen Reize. Der Controllmuskel blieb mehrere Stunden hindurch lebensfähig. Im Beginne des Versuches hatten

beide Muskeln eine gleiche electriche Erregbarkeit gezeigt. — In derselben Lösung starb ein M. Gastrocnemius in ca. 60 Minuten ab.

Ricinusöl-Solvin Kirchmann tödtet in 0,75 % Lösung einen Sartorius in 4 Minuten, einen Gastrocnemius in ca. 40 Minuten.

In 0,5 % Lösung einen Sartorius in 13 Minuten, einen Gastrocnemius in ca. 90 Minuten.

Ol. Rapae-Solvin tödtet in 0,5 % Lösung einen Sartorius in ca. 20 Minuten, einen Gastrocnemius in 2 Stunden.

Oelsäure Solvin tödtet in 0,5 % Lösung einen Sartorius in 16 Minuten, einen Gastrocnemius in ca. 2 Stunden.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass allen vier Präparaten so ziemlich eine gleiche Giftwirkung auf die quergestreifte Extremitätenmuskulatur der Frösche zukommt, die sich in einer Functionseinstellung äussert. In dieser Beziehung gleichen also die Solvine vollständig den Saponinsubstanzen.

Fertigt man sich von auf diese Weise abgestorbenen Muskeln Zupfpräparate an und untersucht sie microscopisch in CInalösung, so zeigt sich je nach der Dauer der Einwirkung der Giftsubstanzen eine verschieden hochgradige Veränderung. Ist der Muskel in etwa 10 Min. abgestorben, so zeigt sich nur ein leichter Zerfall in der Richtung der Längsstreifung, von einer Querstreifung ist fast nichts zu sehen. Wo aber die Einwirkung eine längere gewesen, da findet man einen Zerfall nach allen Richtungen. In einzelnen Fällen hatten die Fasern keine scharfen Ränder mehr und boten durchweg ein körniges Aussehen. Da diese

Versuche, oft wiederholt, stets dieselben Bilder ergaben, so geben sie damit den Beweis, dass durch die Einwirkung der Solvinpräparate auf die Muskeln des Frosches, wie durch die Saponinkörper, eine Strukturveränderung bewirkt wird, die mit Abnahme, resp. Verlust der Contractilität verbunden ist.

e. Wirkung auf periphere Nerven.

Es wurde an Fröschen der nervus ischiadicus an seiner Austrittsstelle aus dem Rückenmarke mit möglicher Schonung frei präparirt, dort abgeschnitten und in Verbindung mit dem Unterschenkel belassen, nachdem der Oberschenkel kurz oberhalb des Kniegelenks durchtrennt worden war. Der eine Nervus ischiadicus wurde in ein Uhrschildchen mit Solvinlösung gethan, der andere kam in physiologische Kochsalzlösung. Vorher hatte man sich davon überzeugt, dass bei Reizung des Nerven beide Unterschenkel gleichmässig reagierten. Der in Solvinlösung liegende nervus ischiadicus zeigte schon nach kurzer Zeit eine Abnahme der Erregbarkeit, bis auch schliesslich selbst bei übereinandergeschobenen Rollen des Du Bois'schen Schlittens keine Zuckung in dem zugehörigen Unterschenkel eintrat.

In einer 0,75% Ricinusöl-Solvin Lösung (K) blieb der N. ischiadicus 42 Minuten erregbar, in einer 0,5% Lösung ca. 3 Stunden. Nach dieser Zeit lösten selbst die stärksten Ströme keine Zuckungen in den zugehörigen Unterschenkeln aus. Die Controllpräparate zeigten nach dieser Zeit keine nennenswerthe Aenderung in der Zuckung des zugehörigen Schenkels, im Verhältnisse zum Anfang des Versuches.

In ihrer Wirkungsweise auf den Nerven zeigten alle 4 Substanzen ein gleiches Verhalten, bestehend in einer Aufhebung der Function desselben.

Wird ein Stück eines normalen N. ischiadicus vom Frosch zerzupft, mit einem Tropfen conc. Solvinlösung zusammengebracht, und dann microscopisch untersucht, so tritt bald folgende Veränderung der Form auf. Der Axencylinder tritt deutlich hervor, ähnlich wie bei Behandlung des Nerven mit Osmiumsäure, doch nur für kurze Zeit, dann entstehen körnige Trübungen, Lücken im Axencylinder und nach einigen Stunden ist nur noch wenig von den Structurelementen des Nerven zu erkennen. 0,5, und 1% Lösungen zeigen ein ähnliches Verhalten, nur dass die Erscheinungen langsamer auftreten.

Zur Deutung dieser Erscheinungen müsste das chemische Verhalten der einzelnen Bestandtheile der Nervenfasern zu den Solvinen genauer untersucht werden. Ich begnüge mich damit, das Factum der Zerstörung der Structurelemente des Nerven constatirt zu haben.

f. Wirkung auf das isolirte Herz.

Die Versuche wurden an Williams'schen Apparate mit dem ausgeschnittenen Froschherzen gemacht, dessen Einrichtung ich wohl als bekannt voraussetzen darf. Zu erwähnen wäre nur, dass ich mich zur Durchströmungsflüssigkeit frischen Pferdeblutserums bediente, welches im Verhältnisse 1: 4 mit 0,75% CINA-lösung versetzt worden war. Serum wurde angewandt, weil den Solvinpräparaten Blutkörperchen lösende Eigenschaften zukommen.

Nachdem die Herzthätigkeit eine gleichmässige geworden war, wurden Solvinlösungen zum Serum zugesetzt, so dass die Concentration eine verschiedene war. Die Herzthätigkeit wurde durch kleine Solvindosen nur um ein wenig abgeschwächt, sowohl was das Pulsvolum, als was die Pulsfrequenz anbetrifft. Bei grösseren Dosen zeigte das Herz keine eigentliche Systole mehr, die Contractionen wurden schwächer und folgten langsamer auf einander, bis schliesslich der Herzstillstand in mässiger Diastole erfolgte. Selbst Auswaschen des Herzens mit frischem Serum, brachte das Herz nicht mehr zum Schlagen. Um nun zu entscheiden, ob es sich um Reizungs- oder Lähmungsstillstand des Herzens handle, wurde ein Tropfen einer 1% Atropinlösung aufs Herz geträufelt. Dadurch musste das Herzhemmungscentrum sehr bald gelähmt werden. Da aber in unseren Fällen das Herz trotzdem in Diastole stehen blieb, so folgt daraus, dass es sich hier um einen Lähmungsstillstand des Herzens handelt. Wahrscheinlich werden excitomotorische Ganglien und Herzmuskel ziemlich gleichzeitig gelähmt.

Je concentrirter die Solvinlösung war, desto rascher tritt im Allgemeinen ein Aufheben der Funktion des Herzens ein. Es kann zu Anfang auch eine Steigerung der Leistungsfähigkeit eintreten. Doch wurden durch Lösungen gleicher Concentration kleinere Froschherzen natürlich rascher abgetödtet, als grössere. Daher verzichte ich darauf, genauere Angaben über maximale Dosen für das Froschherz zu machen. Ich habe einmal eine Functionseinstellung selbst bei einer Verdünnung von 1 : 60000 in relativ kurzer Zeit (ca. 24 Minuten) gesehen.

Protocolle zu den Durchströmungsversuchen am Williams'schen Apparate.

Versuch a. Ricinussöl - Solvin K.

Zeit.	Pulse in der Minute.	Blutmenge in Cbcm.
10 h. 48 m.	31	2
50 "	31	2
54 "	30	3
56 "	31	3,5
58 "	30	3,5
60 "	30	4
11 h. 4 "	Solv. 0,005 : 30 Ser.	
6 "	27	4
7 "	27	4
10 "	30	1
12 "	30	1
15 "	30	1
18 "	30	0
20 "	26	0
24 "	17	0
26 "	0	0

Versuch b. Ricinussöl - Solvin K.

6 h. 20 m.	38	4
22 "	37	3,5
24 "	39	3
26 "	39	4,5
28 "	39	4
30 "	39	4
32 "	Solv. 0,0005 : 30 Ser.	
34 "	36	2,5

Zeit.	Pulse in der Minute.	Blutmenge in Cbcm.
6 h. 37 m.	34	1,5
40 "	32	1
42 "	31	1
45 "	32	1
47 "	36	0,5
49 "	36	0
55 "	32	0
58 "	20	0
60 "	0	0

Versuch c. Ricinussöl - Solvin K.

5 h. 5 m.	28	5
8 "	30	4,5
10 "	30	4
12 "	30	4
15 "	30	4
17 "	Solv. 0,001 : 30 Ser.	
19 "	31	7
21 "	33	6,5
22 "	33	6,5
24 "	32	6,5
29 "	33	6
31 "	34	6
34 "	34	5
36 "	36	4,5
39 "	20	2
41 "	0	0

Zeit.	Pulse in der Minute.	Blutmenge in Cbcm.
Versuch d.		
Ol. Rapae-Solvin.		
5h. 38 m.	26	1,5
40 "	26	1,5
42 "	28	1,5
44 "	28	2
47 "	28	2
50 "	30	2
52 "	30	1,5
55 "	30	1,5
57 "	31	1,5
59 "	31	1,5
Ol. Rapae-Solv. 0,005 : 30 Ser.		
6h. 5 m.	24	0,5
8 "	24	0
12 "	21	0
20 "	0	0

Versuch e.		
Ol. Rapae-Solvin.		
12h. 20 m.	14	3
22 "	12	3,5
25 "	13	3,5
27 "	13	3,5
Ol. Rapae-Solv. 0,001 : 30 Ser.		
29 "	14	4
31 "	14	3,5
33 "	15	3,5
35 "	13	3
36 "	13	3
39 "	12	3
41 "	13	3
43 "	9	2,5

Zeit.	Pulse in der Minute.	Blutmenge in Cbcm.
12h. 48 "	9	2,5
51 "	7	2
54 "	6	1,5
57 "	5	1,5
59 "	4	1
1h. 0 "	3	0,5
2 "	0	0
Frisches Serum durchgeleitet		
1h. 10 m.	13	1
15 "	12	1
21 "	9	0
24 "	0	0

Versuch f.		
(sehr grosser Frosch)		
Ol. Rapae-Solvin.		
11h. 35 m.	32	4,5
37 "	32	4,5
39 "	32	4,5
42 "	32	4,5
Ol. Rapae-Solv. 0,001 : 30 Ser.		
47 "	28	4,5
50 "	28	4
52 "	28	4
55 "	26	4
57 "	25	4
59 "	22	3
12h. 1 "	26	3,5
3 "	27	3,5
5 "	27	3,5
7 "	26	3
9 "	26	3
11 "	26	3
Ol. Rapae-Solv. 0,001 : 30 Ser.		

Zeit.	Pulse in der Minute.	Blutmenge in Cbcm.
12 h. 15 m.	23	3
18 "	25	3
20 "	25	3
22 "	25	3
24 "	25	3
Ol. Rapae Solv. 0,001 : 30 Ser.		
12 h. 28 m.	24	3
30 "	24	3
Ol. Rapae Solv. 0,002 : 30 Ser.		
37 "	24	3
39 "	24	3
42 "	24	3
45 "	24	3
Ol. Rapae Solv. 0,005 : 30 Ser.		
50 "	24	3
52 "	25	3
54 "	27	2,5
55 "	28	2,5
57 "	27	2,5
1 h. — "	27	2,5
2 "	27	2,5
Ol. Rapae Solv. 0,005 : 30 Ser.		
7 "	26	2,5
9 "	27	2,5
12 "	27	2,5
15 "	27	2,5
16 "	27	2,5
Ol. Rapae Solv. 0,005 : 30 Ser.		
20 "	26	2,5
22 "	27	2,5
25 "	27	2,5
Ol. Rapae Solv. 0,005 : 30 Ser.		
30 "	27	2,5
33 "	26	2,5

Zeit.	Pulse in der Minute.	Blutmenge in Cbcm.
1 h. 37 m.	27	2,5
38 "	27	2,5
Ol. Rapae-Solv. 0,050 : 30 Ser.		
40 "	21	1
42 "	18	0
44 "	10	0
46 "	6	0
49 "	0	0

Versuch g.
Oelsäure Solvin.

10 h. 55 m.	25	5,5
58 "	32	5,5
60 "	32	5,5
11 h. 3 m.	32	5,5
Oelsäure Solv. 0,01 : 30 Ser.		
7 "	32	5,5
9 "	32	5,5
11 "	32	5,5
12 "	32	5,5
Oelsäure Solv. 0,01 : 30 Ser.		
15 "	32	5,5
17 "	32	5,5
18 "	32	5,5
Oelsäure Solv. 0,01 : 30 Ser.		
20 "	32	5,5
23 "	32	5,5
Oelsäure Solv. 0,03 : 30 Ser.		
25 "	20	4
26 "	18	2,5
27 "	18	2
30 "	20	0
32 "	11	0
33 "	0	0

Der Grad der Verdünnung, bei dem noch ein Abtöden des Williams'schen Froschherzens erfolgte, betrug beim Ricinusöl-Solvin K. im Versuche a) 1:6000, b) 1:60000, c) 1:30000, beim Ol. Rapae-Solvin d) 1:6000, e) 1:30000, f) 1:400, beim Oelsäure Solvin Versuch g) 1:500. Nach diesen Versuchen scheint dem Oelsäure Solvin die geringste Giftigkeit zuzukommen, nächst dem folgte das Ol. Rapae Solvin und als letztes und am intensivsten wirkendes Präparat das Ricinusöl-Solvin Kirchmann. Doch, wie gesagt, haben diese Angaben nur relativen Werth, da die Versuche an verschiedenen grossen und noch dazu an Winterfröschen angestellt wurden. Daher sind wohl auch die Resultate, was die Zeit anbetriift, in der das Absterben des Herzens erfolgte, so verschiedene, und schwanken im Allgemeinen zwischen 10 Min. und 2 Stunden.

Microscopisch zeigten solche in Folge der Durchströmung mit vergifteter Nährflüssigkeit abgestorbene Froschherzen eine hochgradige Zerstörung der feineren Structurelemente des Herzmuskels, ähnlich der durch Solvin an der quergestreiften Extremitätenmuskulatur bewirkten.

Versuche mit Freilegung des Herzens eines Frosches und directer Application von Solvinlösungen auf dasselbe, führten auch zu Functionseinstellung des Herzens. Doch erfolgt dieselbe, wie leicht erklärlich, bei der gleichen Dosis wie am Williams'schen Apparate, später als bei diesem. Auch hier handelt es sich um einen Lähmungsstillstand des Herzens.

Es kommt also allen Solvinpräparaten, ähnlich wie dem Cyclamin und Sapotoxin, die Fähigkeit zu, excitomotorische Ganglien und

Musculatur des Froschherzens ziemlich gleichzeitig zu lähmen, sodass es zu einer Functionseinstellung desselben kommt. Letztere ist mit einer pathologisch histologisch nachweisbaren Veränderung des Herzmuskels verknüpft.

g. Wirkungen der Solvinpräparate auf isolirte Organe.

Die Versuche wurden an frisch herausgeschnittenen Nieren von Rindern angestellt, nach den von Kobert¹⁾ und Thomson²⁾ gemachten Angaben. Nachdem das Organ mit normalem Blute durchströmt und die Ausflussmenge in den einzelnen Minuten eine gleichmässige geworden war, wurde dem Blute die zu untersuchende Substanz zugesetzt und nun beobachtet, ob eine Beeinflussung der Ausflussmenge zu Stande kam oder nicht.

Versuch a.		2 Min.	16 Cbcm.
Niere, mit unverdünntem Blute desselben Thieres durchströmt.		3 "	11 "
		4 "	13 "
		Normales Blut.	
Normales Blut.		1 Min.	15 Cbcm.
1 Min.	25 Cbcm.	2 "	15 "
2 "	26 "	3 "	19 "
3 "	30 "	4 "	24 "
4 "	29 "	5 "	27 "
5 "	30 "	6 "	34 "
6 "	29 "	7 "	35 "
7 "	29 "	8 "	34 "
Oelsäure Solvin 0,63 + 200 Blut.		Oelsäure Solvin 0,63 + 200 Blut.	
1 Min.	28 Cbcm.	1 Min.	29 Cbcm.

1) Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 1886. Bd. XXII. S. 77.

2) Thomson, Diss. Dorpat 1886. Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakolog. Agentien.

2 Min. 11 Cbcm.

3 " 10 "

Normales Blut.

1 Min. 10 Cbcm.

2 " 11 "

3 " 17 "

4 " 22 "

5 " 31 "

6 " 33 "

Oelsäure Solvin 0,63 + 200 Blut.

1 Min. 25 Cbcm.

2 " 8 "

3 " 9 "

Normales Blut.

1 Min. 9 Cbcm.

2 " 17 "

3 " 25 "

4 " 29 "

5 " 30 "

6 " 32 "

7 " 32 "

Versuch b.

Niere, ebenso durchströmt.

Normales Blut.

1 Min. 98 Cbcm.

2 " 110 "

3 " 120 "

Oelsäure Solvin 1,0:200 Blut

1 Min. 59 Cbcm.

2 " 54 "

3 " 30 "

4 " 9 "

Normales Blut.

1 Min. 8 Cbcm.

2 " 13 "

3 Min. 14 Cbcm.

4 " 10 "

5 " 9 "

6 " 9 "

7 " 11 "

8 " 11 "

9 " 11 "

Versuch c.

Niere, ebenso durchströmt.

Normales Blut.

1 Min. 13 Cbcm.

2 " 12 "

3 " 10 "

4 " 12 "

5 " 12 "

6 " 12 "

Oelsäure Solvin 1:1000 Blut.

1 Min. 21 Cbcm.

2 " 17 "

3 " 16 "

4 " 14 "

Normales Blut.

1 Min. 14 Cbcm.

2 " 14 "

3 " 17 "

4 " 17 "

5 " 20 "

6 " 20 "

7 " 21 "

Oelsäure Solvin 1:1000 Blut.

1 Min. 22 Cbcm.

2 " 20 "

3 " 16 "

4 " 14 "

5 " 12 "

Normales Blut.

1 Min.	13 Cbcm.
2 "	13 "
3 "	17 "
4 "	18 "
5 "	19 "
6 "	20 "
7 "	21 "
8 "	20 "

Oelsäure Solvin 1:3000 Blut.

1 Min.	23 Cbcm.
2 "	21 "
3 "	17 "
4 "	15 "
5 "	15 "

Normales Blut.

1 Min.	13 Cbcm.
2 "	15 "
3 "	15 "
4 "	18 "
5 "	20 "
6 "	19 "
7 "	22 "

Oelsäure Solvin 1:9000 Blut.

1 Min.	26 Cbcm.
--------	----------

2 Min. 30 Cbcm.

3 " 26 "

Normales Blut.

1 Min.	22 Cbcm.
2 "	23 "
3 "	25 "
4 "	27 "
5 "	25 "
6 "	20 "
7 "	21 "
8 "	21 "
9 "	20 "
10 "	20 "
11 "	19 "

Oelsäure Solvin 1:10000 Blut.

1 Min. 20 Cbcm.

2 " 52 "

Normales Blut.

1 Min.	52 Cbcm.
2 "	11 "
3 "	14 "
4 "	14 "
5 "	16 "
6 "	17 "
7 "	15 "

Aus den Versuchen a und b ist ersichtlich, dass bei einer Concentration des Giftes im Blute von 1:300 resp. 1:200 eine Abnahme der Strombreite erzielt wird, die auch durch darauffolgende Durchströmung mit normalem Blute nur im Versuche a wieder rückgängig gemacht werden konnte, was im Versuche b nicht erreicht wurde.

Im Versuche c sehen wir beim Einströmen der ersten Portionen des vergifteten Blutes (1:1000) eine deutliche Erweiterung des Strombettes, dann eine Ver-

engerung. Allmählich erfolgte eine Einstellung des Blutstromes auf 20 Cbem. pro Minute. Dieselbe Giftmenge, die vorher auf das noch ganz normale Organ erweiternd gewirkt hatte, machte bei einer erneuten Durchströmung eine deutliche Verengerung, die aber durch normales Blut wieder schwindet. Auch bei einer Concentration von 1:3000 war noch eine verengernde Wirkung wahrnehmbar.

Durchströmung mit normalem Blute schaffte, wenn auch langsam, wieder die früheren Verhältnisse.

Bei einer Verdünnung von 1:9000 erfolgte dagegen eine deutliche Verbreitung des Stromes. Sogar eine Verdünnung von 1:10000 machte ebenfalls eine starke Verbreiterung, die sich durch normales Blut noch theilweise zur Norm zurückführen liess.

Das Resultat dieser Untersuchungen wäre somit folgendes: Durch **wenig** Solvin kommt es, wie beim Natron taurocholicum, zu einer Erweiterung der Gefäße durch Abschwächung der Vitalität der Gefäßganglien (peripheren vasomotorischen Centren); Durch **viel** Solvin kommt es zu einer Verengerung der Gefäße durch Starre der abgetödteten Gefäßwände.

Anmerkung: Die Durchströmungsversuche wurden bei sehr niedrigem Drucke (2×55 Mm. Hg) angestellt.

5. Wirkung der Solvinpräparate bei subcutaner Application.

Schon bei den intravenösen Injectionen war es mir aufgefallen, wie leicht an der Injectionstelle Eiterungen

auftraten, wenn einzelne wenige Tropfen der zu injizierenden Flüssigkeiten dabei ins Zellgewebe gelangten. Die Eiterungen waren in einzelnen Fällen so hochgradig, dass bei Injektionen in die vena jugularis ext. eine dort am Halse aufgetretene Eiterung, zu Senkungsabscessen Veranlassung gab, die schliesslich die Haut des Halses, der Brust und des Bauches unterminirte und damit natürlich eine Beobachtung der eigentlichen Solvinvergiftung unmöglich machte. Selbst peinlichste Sauberkeit bei den intravenösen Injektionen, Anwendung von Antisepticis, hinderten keineswegs immer das Auftreten einer Eiterung.

Trotzdem es unter solchen Umständen schon von vorn herein wahrscheinlich war, dass auch bei Injektionen ins subcutane Zellgewebe Eiterungen auftreten würden, habe ich doch alle 4 Präparate noch genauer daraufhin untersucht. Auch war ja nicht ausgeschlossen, dass die bei Application ins Blut auftretenden typischen Vergiftungserscheinungen, nicht auch bei dieser Applicationsmethode zu Tage treten würden. Die Versuche wurden an Katzen und Ratten gemacht. Die Resultate waren dabei folgende: Es traten regelmässig bei allen 4 Präparaten, selbst in 3—5% Lösungen, bei subcutaner Injection ausgebreitete Eiterungen auf. Selbst Desinficiren der betreffenden Hautstelle, wo injicirt wurde, Desinfection der Pravaz'schen Spritze, Zusatz einiger Tropfen Sublimatlösung (1 pro mille) zur Injectionsflüssigkeit, konnte das Auftreten einer Eiterung nicht hintanhaltend.

Allgemeinerscheinungen, wie sie bei intravenösen Injektionen vorkamen, traten hier niemals auf.

Es hat also den Anschein, als ob die Solvinpräparate vom Unterhautzellgewebe überhaupt nicht resorbirt werden, oder aber die resorbirten Mengen sind so geringe, dass es zu keinen nachweisbaren Störungen kommt. Sollten wirklich etwa grössere Mengen resorbirt werden, so müsste man annehmen, dass dieselben während der Circulation im Körper zerstört, resp. unschädlich gemacht werden. Dieses letztere ist jedoch sehr unwahrscheinlich, da Injectionen ins Blut recht eminent giftig sind. Σ

Wie wir uns gegenüber der Frage nach der Entstehung der Eiterung stellen sollen, ist nicht ohne Weiteres zu sagen. Experimentell die Angelegenheit zur Entscheidung zu bringen, war mit den uns zu Gebote stehenden Mitteln unmöglich. Nachdem aber jetzt von einigen Autoren, Scheuerlen¹⁾, Grawitz²⁾, angenommen wird, dass es auch ohne Einwirkung niederer Organismen zum Auftreten eitrigter Entzündungen (chronisch granulirender Entzündungen) kommen kann, wäre es wünschenswerth das Solvin nach dieser Richtung hin zu untersuchen. Ich habe diese Discussion desshalb angestellt, weil bei meinen Vivisectionen trotz peinlicher Antisepsis, regelmässig Eiterungen auftraten, während in demselben Lokale andere Vivisectionen, ganz ohne Antiseptica gemacht, ohne Reaction heilten.

Auch in den nach subcutaner Injection auftretenden Eiterungen gleicht das Solvin in hohem Grade den Saponinsubstanzen.

1) u. 2) Referate in Fortschritte der Medicin. 1887, pag. 762 und 763. Ferner Rosenbach, Vort. auf dem Chirurgencongress 1888.

Dass wir bei den subcutanen Injectionen keine Allgemeinerscheinungen auftreten sahen, mag vielleicht seinen Grund darin haben, dass die localen entzündlichen Processe eine Resorption der injicirten wirksamen Substanzen, wenn auch nicht unmöglich machten, so doch in bedeutendem Masse beschränken konnten.

Bei subcutaner Injection an Warmblütern wird demnach von den Solvinen wenig oder garnichts resorbirt, es kommt dabei ganz wie bei den Körpern der Saponingruppe nur zu heftigen localen Reizerscheinungen.

Während bei Warmblütern nach subcutanen Injectionen von Solvin nie Allgemeinerscheinungen auftraten, zeigten sich solche bei Fröschen sehr deutlich.

Die Solvinpräparate wurden in verschiedener Concentration in den Rückenlymphsack von Fröschen injicirt. Sofort nach der Injection sind die Frösche äusserst unruhig, springen unter der Glasglocke einige Zeit (1—2 Minuten) unruhig umher, was wohl als Schmerzäusserung aufgefasst werden kann, da den Solvinen local-reizende Eigenschaften zukommen. Haben die Thiere sich beruhigt, so ist das Bild ein verschiedenes, je nachdem Dosen von 0,05—0,1 oder 0,01—0,05 injicirt worden sind. Im ersten Falle wird der Frosch bald apathisch, liegt auf dem Bauche, reagirt nur träge oder garnicht auf äussere Reize. Selbst electricische Reize der einen Extremität rufen keine Abwehrbewegungen in der andern hervor. Manchmal konnte man durch Reizung der Haut über dem Rückenmark doch noch Zuckungen in den Extremitäten auslösen. Meist geht aber die Vergiftung so rasch vor sich, dass selbst Reizung des freigelegten Rückenmarks keine Zuckung

der Extremitäten hervorruft. Mit der Zunahme der Lähmung wird die Respiration auch oberflächlicher und sistirt schliesslich ganz. Das Herz ist in den meisten Fällen das ultimum moriens. Frösche von 30—40 Grm. Gewicht leben bei Dosen von 0,05—0,1 ca. 1—10 Stunden.

Bei kleineren Dosen zeigen die Frösche am ersten Tage kaum etwas Krankhaftes. Erst am nächsten Tage stellt sich dann Mattigkeit ein, bald treten auch die Lähmungserscheinungen auf und nach ca. 3—5 Tagen erfolgt der Tod der Thiere. Σ

Nach subcutaner Injection von 0,1 Ricinusöl-Solvin am Unterschenkel eines Frosches, trat schon nach 15 Minuten eine deutliche Abnahme der Reflexe in der betreffenden Extremität auf, die schliesslich nach 40 Minuten in vollständigen Schwund derselben überging, worauf bald der Tod eintrat.

Dosen von 0,05 liessen dasselbe constatiren.

Nach allem diesen gleicht das Solvin auch hierin den Saponinsubstanzen.

Die Resorption nach subcutaner Injection muss auch bei Fröschen eine beschränkte sein, da der dorsale Lymphsack selbst nach 3—4 Tagen noch theilweise Füllung zeigte. Eine Resorption ist aber jedenfalls vorhanden, da Allgemeinerscheinungen auftreten, welche sich im Schwunde der willkürlichen und reflectorischen Bewegungen äussern. Es wird sich also, um eine durch die Solvinpräparate hervorgerufene Lähmung des Gehirns und Rückenmarks der Frösche handeln. Reizererscheinungen von Seiten des Nervensystems, wie Krämpfe, habe ich nie auftreten gesehen.

Der Sectionsbefund bei solchen nach subcutaner Injection von Solvin verstorbenen Fröschen war ziemlich negativ. Nur die in der Nachbarschaft der Injectionsstelle belegenen Muskeln zeigten ähnliche Veränderungen, wie auf pag. 76 beschrieben.

6. Wirkung der Solvinpräparate auf Darmparasiten.

Küchenmeister¹⁾ war wohl der Erste, der Vergiftungsversuche an Darmparasiten anstellte. Die Thiere wurden bei einer Temperatur von 25° in verdünnte Hühnereiweisslösung gesetzt, worin sie sich mehrere Tage lebend erhielten. Zu dieser Lösung wurden nun verschiedene Anthelminthica zugesetzt und deren Einwirkung auf die Thiere beobachtet. Letztere Versuche sind nicht mit aller Exactheit ausgeführt und will ich daher mich nicht weiter über dieselben verbreiten. Im Jahre 1883 veröffentlichte Bunge²⁾ eine Arbeit über das Sauerstoffbedürfniss der Darmparasiten, wo er eine ausgezeichnete Flüssigkeit für Parasiten, resp. Ascariden angiebt, worin sich diese tagelang halten, die aus einem Gemisch von 1% CINA und 0,1% Co₃Na₂ besteht. Darin halten sich Ascariden lebend 7—10—14 Tage. Ausserdem findet Bunge, dass Darmparasiten im Verhältniss zu andern Thieren ein äusserst minimales Sauerstoffbedürfniss haben. Eigentliche Vergiftungsversuche bietet die Bunge'sche Arbeit nicht.

Gelegentlich seiner Untersuchungen über das Pelletierin studirt W. v. Schröder³⁾ die Einwirkung des-

1) Archiv f. physiol. Heilkunde Bd. X, pag. 630, 1851.

2) Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. VIII, pag. 48, 1883.

3) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVIII, p. 394, 1884.

selben auf Bandwürmer, wobei er sich der Bunge'schen Lösung bediente. Hierbei fand sich, dass *Taenia serrata* in einer Lösung von Pelletierin 1:10000 nach 5 Minuten bewegungslos wurde, aber in reiner Salzlösung noch zum Leben gebracht werden konnte, während nach 10 Min. die Thiere schon todt waren. Neue Untersuchungen von Schröder¹⁾ über Wirkung verschiedener Gifte auf Ascariden, zeigen das auffallende Factum, dass letzteren Thiere gegen gewisse intensive Gifte, so Coniin, Cyankalium, arsenigsaures Natron erstaunliche Toleranz zukommt. Am toxischsten wirkten Nicotin und Sublimat.

Hier möchte ich auch anführen, dass Santonin keineswegs ein Ascariden abtödtendes Mittel ist, wie Versuche von Falk²⁾, Neumann³⁾ und Schröder⁴⁾ zeigen, sondern dass, wie Schröder meint, Santonin ihnen den Aufenthalt im Darm verleidet. Die Ascariden verlassen selbst nach grossen Santoninabgaben lebend den Darm ihres Trägers, was man leicht durch Einsetzen derselben in erwärmte Bunge'sche Lösung nachweisen kann. Auch Coppola⁵⁾ bestätigt diese Angaben, und findet, dass durch Santoninzusatz zu Salzlösungen, in denen Ascariden liegen, letztere zu tagelang andauernden rhythmischen convulsivischen Bewegungen gebracht werden. Coppola glaubt, dass diese Bewegungen die Ascariden unfähig machen, sich gegen den peristaltischen Strom zu halten.

1) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIX, p. 290, 1885.

2) Froiep's Tagesberichte 1852, pag. 341 u. 381.

3) Neumann. Diss. Dorpat 1883. Forensisch-chemischer Nachweis des Santonins u. sein Verhalten im Thierkörper.

4) l. c.

5) Referat in Fortschritte der Medicin 1887, pag. 765.

Mit den Solvinpräparaten habe ich einige Versuche über Einwirkung derselben auf Darmparasiten angestellt. Untersucht wurde die Einwirkung auf *Ascaris mystax* und *Taenia serrata* aus dem Katzedarm, *Taenia cucumerina* und *Botriocephalus latus* aus dem Hundedarm. Die Parasiten wurden sofort nach dem Abtöden der Thiere in erwärmte Bunge'sche Lösung gebracht. In solchen Lösungen hielten sich die Parasiten bei einer Temperatur von 35—38° mehrere Tage. Von den Solvinpräparaten gelangten zur Verwendung das Ricinus-Solvin M.-J. und das Ricinusöl-Solvin K. Leider nicht alle Präparate, da die Parasiten nicht immer in genügender Anzahl zu beschaffen waren.

Die beiden Solvine zeigten keine auffällige Unterschiede in ihrer Giftigkeit auf Darmparasiten. *Taenia serrata* und *cucumerina* wurden in einer Salzlösung, die Solvin im Verhältnisse von 1:100 enthielt, in einer Stunde abgetödtet. Bei einer Concentration von 1:200 erfolgte das Absterben in ca. 5 Stunden, bei einer solchen von 1:400 in ca. 16 Stunden. Die Controllthiere in Salzlösungen lebten mehrere Tage. Ein *Botriocephalus latus*, in Bunge'scher Lösung liegend, war bei einer Concentration des Solvin von 1:100 nach 16 Stunden vollständig zu Detritus zerfallen. Microscopisch waren nach dieser Zeit von den Structurelementen nur die Eier intact.

Ascariden zeigten sich im Vergleich mit Bandwürmern, wie gegen alle Gifte, so auch resistenter gegen die Solvinpräparate. In einer 1% und 2% Lösung lebten die Thiere unbeschadet mehrere Tage. In einer 3% Lösung trat der Tod nach ca. 24 Stunden ein, bei

einer 5 % Lösung in 8 Stunden. Diese Versuche sind mit der *Ascaris mystax* aus dem Katzendarm angestellt worden. Wahrscheinlich wird *Ascaris lumbricoides* noch grössere Resistenz gegen das Solvin zeigen.

Von andern niedern Organismen wurden noch *Ascaris nigrovenosa*, Opalinen und Flagellaten aus dem Froschdarm in ihrem Verhalten zu Solvin untersucht. Die *Ascaris nigrovenosa* lebte in einer 1 % Lösung ca. 25 Minuten. Opalinen und Flagellaten wurden selbst in einer 0,5 Lösung in wenigen Minuten abgetödtet.

Dass das Solvin, infolge seiner deletären Einflüsse auf Darmparasiten als Anthelminthicum Verwendung finden könne, glaube ich nicht annehmen zu können, da es erstens nicht für den Träger der Parasiten unschädlich ist und zweitens wohl schon im Magen zum Theil zur Resorption gelangen dürfte und somit nicht mehr genügend intensiv seine Wirkungen im Darm entfalten könnte.

7. Versuche über das ricinolsaure Natron.

Da man in dem relativ unreinen Ricinusöl-Solvin M.-Jacobs wohl auch ricinolsaures Natron als Verunreinigung voraussetzen konnte, habe ich einige Versuche über dessen Einwirkung auf den Thierkörper angestellt.

Ueber diesen Körper habe ich in der ältern Literatur nur eine einzige kurze Angabe finden können. Krich¹⁾ und Buchheim, unter dessen Leitung die Arbeit Krichs gemacht wurde, nahmen jeder eine halbe Unze ricin-

1) Krich F. G. Experimenta quaedam pharmacologica de Oleis Ricini, Crotonis, et Euphorbiae Lathyridis. Diss. Dorpat 1857.

olsaures Natron innerlich, und beobachteten nachher mehrere wässrige Stuhlentleerungen. (Die halbe Unze des Natronsalzes entsprach 2,5 Drachmen Ricinus-Oelsäure, und wirkte ebenso stark abführend wie die Unze Ol. Ricini.) Die faeces wurden eingedampft, pulverisirt, mit Alkohol ausgekocht. Der alkoholische Auszug wurde verdampft und mit Wasser behandelt. Die wässrige Lösung schied auf Zusatz von HCl keine Oeltropfen ab, enthielt also keine Oelseife. Sie schliessen daraus, dass das ricinolsaure Natron resorbirt wurde.

Einem Kaninchen von 1500 Grm. habe ich 5,0 ricinolsaures Natron per Schlundsonde in den Magen gebracht. Das Thier blieb 8 Tage in Beobachtung und zeigte in der ganzen Zeit keinerlei pathologische Erscheinungen. Ausdrücklich will ich bemerken, dass keine Durchfälle auftraten und dass das Thier in der ganzen Zeit einen guten Appetit zeigte.

Weitere Versuche mit stomachaler Application sind nicht gemacht worden.

Versuche mit intravenöser Injection ergaben, dass Dosen von 0,1—0,2 Grm. pro Kilo Thier (Hund) gut vertragen wurden. Die Thiere zeigten während der ganzen Beobachtungszeit, die sich über 2 Wochen ausdehnte, nichts Krankhaftes. Eine Dosis von 0,3 pro Kilo Thier (Hund 5900 Grm.) rief dagegen den Tod des Versuchstieres in 40 Stunden herbei, bei einer Dosis von 0,4 pro Kilo (Hund von 7300 Grm.) erfolgte der Tod schon in 2 Stunden.

Bei der Section zeigte sich in hohem Grade der Gastrointestinaltractus afficirt. Schon äusserlich zeigte derselbe hochrothe Injection. Nach Eröffnung der Därme präsentirte sich eine dunkelrothgefärbte,

stark geschwellte und getrübte Schleimhaut. Am stärksten zeigte sich der Dünndarm afficirt, nächst dem der Magen, relativ am wenigsten der Dickdarm. Ecchymosen waren nicht sichtbar. Mesenterialgefäße stark gefüllt; Leber, Niere und Milz waren sehr blutreich. Die Lunge zeigte ausgedehnte infiltrirte Stellen, welche auf der Schnittfläche vorquollen. Das Herz in Diastole, einige Gerinnsel in demselben, das Blut stellenweise lackfarben. — Der zweite Versuch bot genau denselben Befund. £

Auf defibrinirtes Blut zeigte das ricinolsaure Natron eine ähnliche Einwirkung, wie die Saponinsubstanzen, bestehend in einer Auflösung der rothen Blutkörperchen. Eine vollständige Trennung des Haemoglobins vom Stroma erfolgte noch bei einer Verdünnung von 1:3000, eine theilweise noch bei 1:5000.

Bei Fröschen riefen subcutane Injectionen von 0,1 ricinols. Natron den Tod in ca. 20 Stunden herbei. Der Tod erfolgte unter Aufhebung der Willkür- und Reflexbewegungen. Die Herzthätigkeit überdauert die Respiration. Bei der Section fand sich einige Mal ein Blutaustritt in die Musculatur des Bauches.

Somit hat die Vergiftung mit ricinolsaurem Natron in gewissem Grade Aehnlichkeit mit der Solvinvergiftung. Doch darf die Wirkung der Solvine nicht durch die Beimengungen von ricinolsaurem Natron erklärt werden, da diese Beimengungen erstens nur minime sein können und zweitens auch chemisch reine Präparate solche Wirkungen entfalten.

Ueberblicken wir noch einmal die ganze Arbeit, so kommen wir zu dem Resultate, dass pharmakologisch und toxikologisch die Solvine den Saponinkörpern ungemein ähnlich wirken und dass vor ihrer Einführung in die medicinische Praxis nur gewarnt werden kann.



Thesen.

1. Die Exstirpation der erkrankten Thymusdrüse ist physiologisch nicht zulässig.
 2. Die Electrodiffusion ist für therapeutische Zwecke nicht verwendbar. Σ
 3. Die mechanische Behandlung der Magenkrankheiten sollte auch auf die Kinderpraxis ausgedehnt werden.
 4. Mit den Desinficientien wird in der Chirurgie Missbrauch getrieben.
 5. Es sollten nur genau 1 Cbcm. fassende Pravaz'sche Injectionspritzen in der ärztlichen Praxis geduldet werden.
 6. Zur Zeit von Epidemien sind alle grösseren Leichenkondukte zu untersagen.
 7. Das beste Mittel zur Verhütung von Medicinalvergiftungen wäre eine obligatorische Einführung verschiedengefärbter Flaschen für Medicamente für den innerlichen und äusserlichen Gebrauch.
-

Inhalt.

	pag.
A. Chemischer Theil.	
1. Historisches	5
2. Darstellung des Türkischrothöles	7
3. Eigenschaften des in Wasser unlöslichen Antheils des Türkischrothöles	8
4. Eigenschaften des in Wasser löslichen Antheils des Türkischrothöles oder des Solvins	8
5. Chemische Constitution des Solvins	14
6. Synonyma des Solvins	17
7. Eigenschaften der von mir untersuchten Solvine	18
8. Reactionen der Solvine	21
B. Pharmacologischer Theil.	
1. Versuche früherer Autoren	25
2. Wirkung der Solvinpräparate aufs Blut.	
a. Auf das Spectrum	29
b. Wirkung auf die Blutkörperchen	30
c. Wirkung der Solvinpräparate auf die Blutgerinnung	34
3a. Ergebnisse der Untersuchungen mit intravenöser Application der verschiedenen Solvinpräparate	36
3b. Wirkung der Solvinpräparate auf den Blutdruck	55
4. Wirkung der Solvinpräparate bei localer Application.	
a. Auf die Schleimhaut des Auges	57
b. Versuche mit stomachaler Application der Solvinpräparate	59
c. Wirkung der Solvinpräparate auf die Haut.	
I. Versuche mit Dialysenapparaten	67
II. Versuche an lebenden Thieren	70
d. Wirkung auf den isolirten Muskel	75
e. Wirkung auf periphere Nerven	77
f. Wirkung auf das isolirte Herz	78
g. Wirkungen der Solvinpräparate auf isolirte Organe	84
5. Wirkung der Solvinpräparate bei subcutaner Application	87
6. Wirkung der Solvinpräparate auf Darmparasiten	92
7. Versuche über das ricinolsaure Natron	95
Thesen	99

10764

14893