



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

## Beitrag

zur

# Kenntnis der Wirkung des Pikrotoxinin.

### Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medicinischen Fakultät zu Kiel

vorgelegt

von

Theodor Keck,

approb. Arzt aus Schleswig.



Kiel 1891.

Druck von Carl Bückel

No. 62.

Rectoratsjahr 1891/92.

Referent: Dr. **Hensen.**

Zum Druck genehmigt:

Dr. **Heller,**  
z. Z. Dekan.

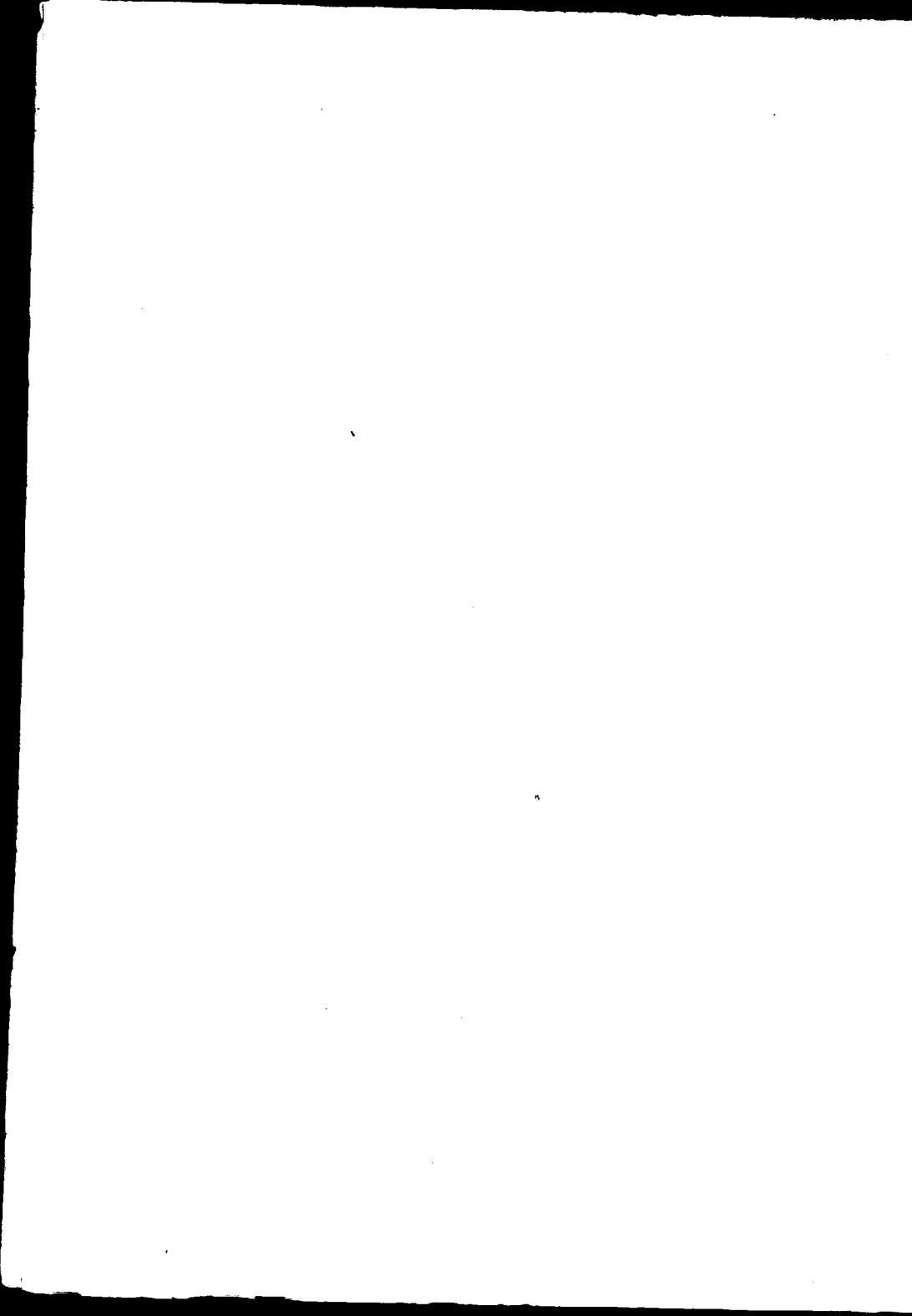
**Meinen lieben Eltern**

in Dankbarkeit

gewidmet

vom

**Verfasser.**



Im Anfange dieses Jahres wurden im hiesigen pharmakologischen Institut Untersuchungen über die Wirkung des Pikrotoxin ausgeführt, über die P. Siegl berichtet hat. Bei dieser Gelegenheit wurde auch den chemischen Verhältnissen des Giftes Beachtung geschenkt. Dabei stellte sich heraus, dass über die Substanz, die unter dem Namen Pikrotoxin von den chemischen Fabriken in den Handel gebracht wird, die Ansichten der Chemiker verschieden lauten.

Im Jahre 1877 theilten, wie aus einem Referat der Berliner chemischen Berichte hervorgeht, Paternò & Ogliarola<sup>2)</sup> mit, dass Pikrotoxin, nachdem sie es öfter umkrystallisiert hatten, bei 199—200° schmilzt und ihm auf Grund der Ergebnisse der elementaren Analyse die Formel  $C_9H_{10}O_4$  zugeschrieben werden muss. Durch Behandlung einer ätherischen Pikrotoxinlösung mit Salzsäuregas wird eine über 310° schmelzende, Pikrotoxid genannte Substanz abgeschieden, der Zusammensetzung nach ein Anhydrid des Pikrotoxin. Etwas später theilten dieselben dann noch mit, dass in der Mutterlauge des Pikrotoxid noch ein Körper enthalten ist — das Pikrotoxidhydrat.

Barth & Kretschy<sup>3)</sup> haben sich eingehend mit der Untersuchung des Pikrotoxin beschäftigt, zu dieser mehr als 500 g der Substanz benutzend. Durch fraktioniertes Krystallisieren aus Wasser gelang es ihnen, ihre Substanz derart zu zerlegen, dass zwei, in dem Kohlenstoffgehalt sich wesentlich (um ca. 3 pCt.) unterscheidende Produkte erhalten wurden. Eine völlige Trennung der von ihnen angenommenen Gemengtheile erreichten die genannten Chemiker

<sup>2)</sup> Diese Nr. beziehen sich auf die am Ende der Arbeit angeführte Litteratur.

aber erst durch Behandlung ihrer Krystallisationen mit kochendem Benzol. Als jetzt wieder die auskrystallisierten Massen aus Wasser umkrystallisiert wurden, erhielten sie schliesslich zwei sich äusserlich, sowie in der Zusammensetzung wesentlich unterscheidende Körper. Von diesen nennen Barth & Kretschy die eine Pikrotoxin; diese Substanz wurde zum teil in gut ausgebildeten Rhomboëdern erhalten, Krystalle, die 5,61 pCt. Krystallwasser einschliessen, wasserfrei bei  $201^{\circ}$  schmelzen und bei der Verbrennung Werte ergeben, die zu der Formel  $C_{15}H_{16}O_6 + H_2O$  führten. Ausser dieser giftigen Substanz erhielten Barth & Kretschy eine ungiftige, Pikotin genannt, deren Krystalle (rhombisch) wechselnde Mengen Krystallwasser einschliessen, die wasserfrei bei  $250-251^{\circ}$  schmelzen und der Formel  $C_{25}H_{30}O_{12}$  entsprechend zusammengesetzt sind. Auf Grund ihrer äusserst genauen, mühseligen Untersuchungen sprachen sich Barth und Kretschy dahin aus, dass ihr ursprüngliches, aus den Kokkelskörnern selbst dargestelltes Pikrotoxin ein Gemenge sei, bestehend aus ca. 33 pCt. des reinen Pikrotoxin und ca. 67 pCt. Pikotin.

Inzwischen hatten Paternò & Ogliialora<sup>6)</sup> ihre oben-erwähnten Untersuchungen fortgesetzt. Sie hielten das von ihnen dargestellte Pikrotoxidhydrat für identisch mit dem von B. & K. erhaltenen Pikotin und erteilten dem Pikrotoxin des Handels nunmehr die Formel  $C_{30}H_{31}O_{13}$ . Sie erachteten diesen Körper für eine einheitliche Substanz, die durch die von Barth & Kretschy vorgenommene Behandlung in die beiden Produkte zerlegt werde. Mit Rücksicht hierauf schlugen P. & O. vor, dem Handelsprodukt seinen Namen zu belassen, und für das von B. & K. zuerst erhaltene, bei  $201^{\circ}$  schmelzende, giftige Spaltungsprodukt den Namen Pikrotoxinin zu gebrauchen.

Auf vorstehende Mittheilungen antworteten bald darauf B. & K.<sup>4)</sup>, indem sie die von P. erhobenen Befunde genauer besprachen und zu beweisen versuchten, dass ihre Angaben und Ansichten bezüglich der Zusammensetzung und Eigenschaften der fraglichen Körper die richtigen seien. »Wir kommen nach dem Vorstehenden« — so lautet hierüber ihre Abhandlung — »zum Schlusse, dass das sogenannte alte Pikrotoxin im Wesentlichen ein wechselndes Gemenge von neuem Pikrotoxin und Pikotin ist und keine Verbindung dieser beiden Körper nach festen Verhältnissen, wenn man

unter chemischer Verbindung das verstehen will, was man gewöhnlich darunter versteht.

Past gleichzeitig mit den bisher erwähnten Chemikern hatte sich unter E. Schmidt's Leitung E. Loewenhardt<sup>2)</sup> mit der Untersuchung des Pikrotoxin beschäftigt, nachdem er es aus der Droge selbst dargestellt hatte. Nach Feststellung seiner charakteristischen Eigenschaften studierte er die Einwirkung von Acetylchlorid, von Salzsäuregas, schmelzendem Kali, Natronkalk, Zinkstaub und Brom, ohne jedoch einen genaueren Einblick in die Konstitution des Pikrotoxin zu erhalten. Die Untersuchungen wurden dann von E. Schmidt allein fortgesetzt. Schmidt besprach in seiner Abhandlung<sup>3)</sup> zunächst die Eigenschaften des käuflichen, von ihm durch Umkrystallisieren gereinigten Pikrotoxin, das nach zahlreichen Elementaranalysen im Mittel 50,7 pCt. C und 5,6 pCt. H einschliesst — Werte, die am besten mit denjenigen übereinstimmen, die die Formel  $C_{30}H_{34}O_{13}$  verlangt. Dieses Präparat hat Schmidt alsdann mit kochendem Benzol behandelt, sowie auf dasselbe Chloroform und Brom einwirken lassen. Nach längerem Kochen mit Benzol, resp. Chloroform, und weiterer Behandlung mit Wasser wurden durch fraktioniertes Umkrystallisieren zwei Substanzen erhalten, die, als Pikrotoxinin und Pikrotin, mit den entsprechenden Körpern der anderen Analytiker identisch sind. Die Brombehandlung lieferte aus dem Pikrotoxin Brompikrotoxinin und Pikrotin. Die Untersuchung des Pikrotoxinin ergab, dass dieses physikalisch und chemisch mit dem neuen Pikrotoxin von Barth vollständig übereinstimmte. Dagegen wurden bezüglich des Pikrotin Unterschiede gefunden: denn während B. & K. es mit wechselnden Mengen Krystallwasser erhielten, konnte Schmidt in seinen Krystallen solches nicht nachweisen. Sechszehn Verbrennungen ergaben die mittlere Zusammensetzung 57,8 pCt. C und 5,7 pCt. H, woraus sich berechnet die Formel  $C_{15}H_{18}O_7$  (verlangt 58,1 pCt. C und 5,8 pCt. H), während Barth für dieselbe Substanz die Formel  $C_{15}H_{20}O_{12}$  (verlangt 57,5 pCt. C und 5,8 pCt. H) berechnet. Schmidt schliesst seine Abhandlung mit folgenden Sätzen: Für die chemische Individualität des Pikrotoxin spricht die konstante, der Formel  $C_{30}H_{34}O_{13}$  entsprechende Zusammensetzung, des vorsichtig dargestellten und sorgfältig gereinigten Präparates, der constante, bei 199–200° liegende Schmelzpunkt, sowie der Mangel

an Krystallwasser“. Sich P. & O. anschliessend hielt Schmidt das Pikrotoxin für ein allerdings leicht zersetzbares chemisches Individuum, das durch anhaltendes Kochen mit grösseren Mengen Benzol, sowie durch die Behandlung mit Chloroform gespalten wird in Pikrotoxinin und Pikrotin — entsprechend der Gleichung  $C_{30}H_{34}O_{18} = C_{15}H_{16}O_6 + C_{15}H_{18}O_7$  — eine Zerlegung, welche auch unter Umständen schon bei der Darstellung des Bitterstoffes eintreten könne.

Gegen die Mitteilungen von Schmidt wandten sich bald darauf B. & K.<sup>8)</sup>, indem sie die Zulässigkeit der Schlüsse, welche Schmidt bezüglich des Pikrotoxin aus seinen Untersuchungen gezogen, bestritten und erklärten, festhalten zu müssen an ihrer früheren Ansicht, dass das im Handel zu erhaltende, resp. selbst aus den Kokkelskörnern darstellbare Pikrotoxin kein einheitlicher Körper sei, sondern ein Gemenge der von ihnen zuerst chemisch rein dargestellten Körper Pikrotoxinin und Pikrotin.

Wiederholt ist von verschiedenster Seite der Grundsatz aufgestellt worden, dass zu Untersuchungen über die Wirkungsart nur chemisch reine Körper benutzt werden dürften. Eine Zusammenstellung der Elementaranalysen des Pikrotoxin, die im Laufe der Zeit in grösserer Zahl ausgeführt worden sind, verdanken wir Barth & Kretschy. Unter den Kohlenstoffwerten finden wir 59,18—59,62—60,12—60,84—60,26—59,07—59,34—58,79—59,66—60,25—58,47 — d. h. Werte, welche innerhalb der Grenzen von 2,37 pCt. liegen. Zweifellos kann eine Substanz, die bei der Verbrennung sich so verschieden zusammengesetzt ergibt, nicht als eine chemisch reine angesprochen werden. Herr Professor Falk hielt es deshalb für wünschenswert, das von Merck in Darmstadt bezogene Handelsprodukt einer gründlichen Reinigung, resp. — wenn Schmidt's Ansichten die richtigen sein sollten — einer Spaltung zu unterwerfen, um so zu einem einheitlichen, wirksamen Körper zu gelangen.

Bei diesen Arbeiten, welche längere Zeit in Anspruch nahmen, wurden im Allgemeinen die Angaben von B. & K., sowie die von Schmidt befolgt, und durch Behandlung des Pikrotoxin mit Benzol oder Chloroform und folgendes Umkrystallisieren aus Wasser schliesslich — wenn auch nur in kleinen Mengen — ein Körper



erhalten, der dem äusseren Ansehen nach als Pikrotoxinin angesehen werden muss.

Die erhaltenen, wohlausgebildeten rhombischen Tafeln ergaben bei der Wasserbestimmung 6,19 pCt., einen Wert, der mit der aus Formel  $C_{15}H_{16}O_6 + H_2O$  zu berechnenden Menge gut übereinstimmt.

Um einen Vergleich der Wirkung des erhaltenen Pikrotoxinin mit der des ursprünglichen Pikrotoxin anstellen zu können, verfahren wir bei unseren Versuchen genau so, wie bei denen, über die P. Siegl berichtet hat.

Ich führe zunächst hier die wichtigsten Ergebnisse unserer Versuche tabellarisch vor:

# Tabelle.

Nr. der Ver- suche	Körpergewicht		Dosis		Relativedosis		Bemerkungen									
	a. in g	b.	a. in mg	b.	a. in mg	b.	Erbrechen n.	8	M	5mal in 3 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> M.	Krampf n.	12	M.	Tot n.	13 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> M.	
1.	328	264	1.—	—	3,096	3,788	"	9 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	"	4	"	5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	"	"	16 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	"
2.	386	—	0,765	—	1,997	—	"	11	"	2	"	1	"	"	18	"
3.	367	361	0,66	—	1,8	1,88	"	12	"	3	"	4	"	"	19	"
4.	345	—	0,58	—	1,68	—	"	7 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	"	2	"	2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	"	"	15	"
5.	335	—	0,55	—	1,64	—	"	7	"	4	"	4	"	"	14	"
6.	337	297	0,54	—	1,602	1,818	"	8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	"	5	"	5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	"	"	20—44	"
7.	280	—	0,435	—	1,553	—	"	11 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	"	5	"	12 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	"	"	35—45	"
8.	373	357	0,56	—	1,501	1,568	"	12	"	15	"	18 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	"	"	"	"
9.	308	—	0,385	—	1,25	—	"	10	"	9	"	13	"	"	"	"
10	373	340	0,4	—	1,072	1,176	"	9	"	3	"	4	"	"	"	"
11.	381	365	0,38	—	1.—	1,04	"	10	"	8	"	13	"	"	"	"
12.	295	285	0,28	—	0,949	0,982	"	11 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	"	5	"	5	"	"	"	"
13.	276	—	0,25	—	0,906	—	"	9 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	"	13	"	20	"	"	"	"
14.	362	323	0,29	—	0,801	0,898	"	12	"	7	"	10	"	"	"	"
15.	340	326	0,25	—	0,735	0,767	"	8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	"	7	"	14 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	"	"	"	"
16.	308	276	0,19	—	0,617	0,688	"	21 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	"	3	"	5	"	"	"	"
17.	384	358	0,2	—	0,521	0,559	"	16 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	"	4	"	11 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	"	"	"	"
18.	300	273	0,12	—	0,4	0,44	"	18 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	"	6	"	9	"	"	"	"
19.	326	295	0,115	—	0,353	0,39	"	24	"	9	"	37	"	"	"	"
20.	407	393	0,12	—	0,295	0,365	"	15 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	"	5	"	11 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	"	"	"	"
21.	391	350	0,08	—	0,205	0,228	"	keine Wirkung								
22.	397	—	0,06	—	0,151	—	"									
23.	362	—	0,04	—	0,111	—	"									

Zur besseren Erläuterung der Giftwirkung führe ich hier einige, wichtigere Protokolle im Auszuge vor:

1. Versuch.

323 g schwere Taube.

10 h 42 m; 1 mg Pikrotoxinin eingespritzt.

49 m; grössere Unruhe.

50 u. 50 $\frac{1}{4}$  m; Erbrechen, Pupillen enger.

51 m; schwacher Krampf, Zittern und Beben, Erbrechen.

52 $\frac{3}{4}$  m; sehr erschwertes Erbrechen infolge bestehenden Krampfes.

53 $\frac{1}{4}$  m; Erbrechen, Flügel krampfzig ausgebreitet.

54 m; heftiger Krampf mit Flügelschlagen, übergchend in

54 $\frac{3}{4}$  m; Tetanus, Pupillen weit.

55 $\frac{1}{4}$  m; Erschlaffung, schwache inspiratorische Bewegung und Tod.

2. Versuch.

383 g schwere Taube,

deren Temperatur 43,3 °C war.

12 h 8 m; 0,765 mg Pikrotoxinin eingespritzt.

11 m; 34 Athmungen in 15 Sec.

17 m; krampfziges Zittern des Kopfes, Lidkrampf.

17 $\frac{3}{4}$  bis 23 $\frac{3}{4}$  m; 5 mal Erbrechen, dazwischen stärkeres krampfziges Zittern.

26 $\frac{1}{4}$  m; stärkerer Krampf, Flügel völlig ausgebreitet.

28 m; das Tier überschlägt sich, Rollkrampf.

29 m; neuer Anfall klonischer Krämpfe, Pupillen sehr eng, Athmung sehr erschwert. — Von jetzt an folgen sich mit kurzen Pausen die klonischen Krampfanfälle ziemlich schnell: der Kopf während derselben stark in den Nacken geschlagen, die Athmung sehr erschwert, während der Pausen etwas beschleunigt, die Pupillen sehr eng, die Beine krampfzig nach hinten gestreckt. Dieser Zustand dauert bis kurz vor dem Tode, welcher

51 m 40 s; eintrat. Temperatur in der Kloake gemessen 46,3 °C.

53 $\frac{3}{4}$  m; Temperatur in den Brustmuskeln gemessen 46,9 °C; Muskeln deutlich sauer.

## 3. Versuch.

367 g schwere Taube.

11 h 42 m; 0,66 mg Pikrotoxinin eingespritzt.

52 m; schwaches Zittern des Kopfes und Halses.

53 und 54 m; Erbrechen, gleich darauf grosse Unruhe; schwacher Krampf. Das Tier nimmt halbsitzende Stellung ein.

56 m; dauernde krampfartige Affektion, besonders in den Kopf- und Halsmuskeln.

59 1/2 m; fällt nach vorn; klonischer Krampf, Flügel krampfartig ausgebreitet.

12 h 2 m; der klonische Krampf geht in Rollkrämpfe über, Kopf in den Nacken geschlagen, Beine nach hinten gestreckt, Schwanz fächerförmig ausgebreitet. -- Die klonischen Krämpfe dauern nunmehr, von ganz kurzen Pausen unterbrochen, an. Es fällt auf, dass, wie auch in vielen anderen Versuchen, zu Beginn eines neuen Krampf-anfalles resp. mit Zunahme der Krampfintensität die Flügel gegen den Körper angepresst werden, während sie in einer anderen Krampfperiode ausgebreitet waren.

22 m; während bestehenden Krampfes Temperatur in der Kloake 46,1 °C.

24 m; der Krampf hat nachgelassen; das Tier legt sich auf den Rücken.

26 1/2 m; heftiges Muskelschwirren, besonders in der Brustmuskulatur; Krampf, übergehend in

27 m; Tetanus.

27 1/4 m; Tod. Wogen der Muskulatur der Brust und der Flügel noch einige Zeit zu beobachten.

31 m; das in die Brustmuskulatur versenkte Thermometer zeigt jetzt 46,25 °C.

34 m; Totenstarre ist völlig ausgebildet.

## 5. Versuch.

335 g schwere Taube.

11 h 0 m; 0,55 mg Pikrotoxinin eingespritzt.

5 3/4 m; Temperatur in der Kloake 43,05 °C.

7 3/4 und 10 1/2 m; Erbrechen.

10 3/4 m; krampfartiges Zittern des Kopfes.

- 12 m; abwechselnd krampfiger Schluss der Augenlider.  
 14 $\frac{1}{2}$  m; stärkerer Krampf, Flügel und Schwanz ausgebreitet,  
 Kopf in den Nacken geschlagen.  
 15 m; übergehend in Rollkrämpfe. — Von jetzt an dauern die  
 klonischen Krämpfe, von kurzen Ruhepausen unter-  
 brochen, an, wobei die Flügel gegen die Brust gepresst  
 werden.  
 30 m; das Tier athmet stossweise; 18 Mal in 15 Sekunden  
 mit Schnabelöffnung; Pupillen eng.  
 38 m; Krämpfe haben etwas nachgelassen, Athmung verlang-  
 samt, laut hörbar, 6 Mal in 15 Sekunden, verbunden  
 mit krampfigen Körperbewegungen.  
 38 $\frac{1}{2}$  m; Tetanus.  
 39 m; Tod. — Temperatur in der Brustmuskulatur 46,25 °C.  
 Die Brustmuskeln reagieren sauer.

#### 6. Versuch.

337 g schwere Taube.

- 11 h 53 m; 0,54 mg Pikrotoxinin eingespritzt.  
 56 m; 14 Athmungen in 15 Sekunden.  
 58 m; 20 Athmungen in 15 Sekunden; Lidschluss erfolgt jetzt  
 öfters.  
 12 h 0 m bis 1 $\frac{1}{2}$  m; 3 Mal Erbrechen, stärkere Zitterbewegungen  
 des Kopfes und Halses.  
 4 m; viertes Erbrechen.  
 6 m; lebhafter Krampf der Kopf- und Halsmuskeln, Flügel-  
 schlagen, in heftigen Zitterkrampf übergehend. Dabei  
 Flügel und Schwanz ausgebreitet.  
 7 m; neuer Anfall.  
 9 m; während des Krampfes Athmung beschleunigt, 4 bis 5  
 Mal in einer Sekunde, Kopf in den Nacken. — Von  
 jetzt an mit sehr kurzen Unterbrechungen dauernd  
 klonische Krämpfe, während deren die Athmung sehr  
 erschwert und verlangsamt erfolgt,  
 39 m; Nachlass; Rückenlage, in den Beinen klonischer Krampf,  
 athmet 18 Mal in 15 Sekunden mit Schnabelöffnung.  
 40 m; 30 Athmungen in 5 Sekunden während einer längeren  
 Krampfpause.



- 46 m; bis auf die Beine krampffrei, Athmung sehr beschleunigt, Pupillen eng.
- 49 m; bleibt jetzt kurze Zeit auf den krampfhaft steifen Beinen, durch den Schwanz gestützt, stehen, fällt dann und ruht auf Bauch und Brust; Kopf hochgehalten.
- 55 m; erfolgloser Versuch sich aufzurichten.
- 1 h 0 m; bleibt kurze Zeit stehen, setzt sich dann wieder. — Im Laufe des Nachmittags lag das Tier meist auf der Brust auf, bis nach 7 Uhr die Beobachtung eingestellt wurde. Am andern Morgen früh wurde das Tier tot vorgefunden.

### 7. Versuch.

280 g schwere Taube.

- 11 h 0 m; 0,435 mg Pikrotoxinin eingespritzt.
- 8<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, 9<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, 12, 12<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, 14 m; jedes Mal Erbrechen; nach dem letzteren krampfhaftes Zittern des Kopfes und Halses, krampfhaftes Lidschluss.
- 20 m; Zitterkrampf, steht unsicher.
- 20<sup>1</sup>/<sub>4</sub> m; stärkerer Zitterkrampf.
- 22<sup>1</sup>/<sub>4</sub> m; starker klonischer Krampf mit Flügelschlagen.
- 24<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, 25, 28<sup>1</sup>/<sub>2</sub> m; neue stärkere Anfälle.
- 35 m; fällt infolge des Beinkrampfes auf die Brust; klonische Krämpfe.
- 44 m; die allgemeinen Krämpfe haben bedeutend nachgelassen und stellen sich kurzdauernd nach längeren Pausen wieder ein. Dagegen ist in den Flügelmuskeln ein dauerndes Schwirren zu bemerken, auch besteht der Beinkrampf noch fort.
- 45 m; sitzt wieder auf weit auseinander gespreizten Beinen.
- 59 m; 26 Athmungen in 15 Sekunden; sitzt jetzt ruhig.
- 12 h 7 m; hin und wieder geringe krampfartige Bewegungen.
- 56 m; 7 Athmungen in 15 Sekunden; das Tier erholt sich wieder.

### 14. Versuch

362 g schwere Taube.

- 11 h 35 m; 0,29 mg Pikrotoxinin eingespritzt. — Kurz zuvor 15 Athmungen in 15 Sekunden.

36 m; 18 Athmungen in 15 Sekunden.

44 $\frac{1}{4}$  m; Erbrechen.

46 m; Erbrechen, krampfhaftes Schliessen und Öffnen der Augenlider.

48, 48 $\frac{1}{2}$ , 49 $\frac{1}{2}$ , 50 $\frac{1}{2}$ , 51 m; jedes Mal Erbrechen.

12 h 17 m; noch immer krampfes Schliessen und Öffnen der Augenlider.

45 m; hat sich vollkommen erholt.

Aus diesen Aufzeichnungen ist die Art der Wirkung des Pikrotoxinin leicht zu entnehmen. Wir sahen Athmungsbeschleunigung, dem mit steigender Gabe sich oft wiederholende Brechanfälle folgten. Wir bemerkten schon nach relativ kleinen Dosen Krampf in den verschiedenen Muskeln und zwar zuerst in den Muskeln des Augenlides, des Kopfes, des Halses, eigenthümliche Zitterbewegungen dieser Theile bedingend. Etwas grössere Gaben führten dann allgemeine klonische Krämpfe, Rollkrämpfe und Ähnliches herbei, die längere Zeit anhaltend, zu bedeutender Erhitzung der Muskulatur Anlass gaben. Von diesem Grade der Giftwirkung sahen wir bei einzelnen Tieren noch Erholung eintreten, bei anderen dagegen, welchen noch etwas grössere Gaben beigebracht waren, ging dann schliesslich der klonische Krampf in den tonischen über, der dem Leben des Tieres schnell ein Ende setzte.

Im Grossen und Ganzen gleicht dies Bild von der Wirkung des Pikrotoxinin, dem welches Siegl auf Grund seiner Versuche über die Wirkung des Pikrotoxin gegeben. Qualitativ scheint zwischen beiden Substanzen nur ein Unterschied zu sein: der Pikrotoxinkrampf führt unfehlbar zum Tode, während sich die Tiere von der Pikrotoxininwirkung wieder erholen können. Grössere Unterschiede treten zwischen der Wirkung der beiden Substanzen hervor, sobald man die Relativedosen in Parallele stellt, wie das in folgender Tabelle geschehen ist:

Minimal letale Dosis (a)	Pikrotoxin.		Pikrotoxinin	
	1,408 mg		1,641 mg	
Krampf stellt sich ein nach	1,408	In % von a 100	1,501	In % von a 91,5
Zittern des Kopfes etc. nach	0,977	69,4	0,949	57,8
Erbrechen nach	0,513	36,4	0,205	12,5

Die minimal letale Dosis wurde für beide Substanzen gleichmässig genau festgestellt. Ein Vergleich der beiden Werte ergibt, dass die Relativgabe, die von dem Pikrotoxin zur Tötung genügte, von dem Pikrotoxinin herangezogen noch nicht einmal krampferzeugend wirkte. Die Gabe des Pikrotoxinin musste um 17 pCt. erhöht werden um endlich die gewünschte Wirkung hervorzurufen, oder — mit andern Worten — wir fanden, dass die Wirkungskraft des Pikrotoxinin nur 85,8 pCt. von der des Pikrotoxin beträgt.

Erhalten wir so beim Vergleich der Tötungsdosen als Hauptergebniss unserer Untersuchungen, dass das Pikrotoxinin erheblich schwächer wirkt, als die Substanz, aus der es gewonnen wurde, so müssen wir dem gegenüber betonen, dass zur Hervorrufung der in der Tabelle angegebenen Erscheinungen von dem Pikrotoxinin relativ geringere Mengen nötig sind, als von dem Pikrotoxin. Wie schon oben erwähnt, führt der Pikrotoxinkrampf zum Tod, muss die letale Dosis aufgewandt werden, wenn man den Krampf sehen will, während man von dem Pikrotoxinin 8,5 pCt. weniger anzuwenden hat. Die eigentümlichen krampfartigen Zitterbewegungen von Kopf und Hals bedingt das Pikrotoxin nach ca. 70 pCt. der minimal letalen Dosis; 11,6 pCt. weniger genügt schon von dem Pikrotoxinin, um dieselbe Wirkung zu verursachen. Noch stärker tritt dieser Unterschied, wie aus der Tabelle zu ersehen, bei dem Vergleich der emetisch wirkenden Gaben hervor. Bezüglich dieser Wirkung verhält sich das Pikrotoxin zum Pikrotoxinin wie 1 zu 0,399 oder — die Wirkungskraft des Pikrotoxinin ist hier gleich der 2 1/2fachen Menge des Pikrotoxin.



Diese Thatsache, die mit dem obenerwähnten Ergebnis des Vergleichs der Tötungsdosen in gewissem Sinne im Widerspruch steht, zwingt uns zu der Annahme, dass von der tödlichen Wirkung abgesehen, die betreffenden Organe der Tauben für die Pikrotoxinwirkung viel empfindlicher sind als für die Wirkung des Pikrotoxin.

Dieses ganze Ergebnis unserer Versuche ist mit der Annahme von Barth & Kretschy, die das Pikrotoxin in gewissem Sinn als unreines Pikrotoxinin hinstellen, nicht vereinbar: wäre das der Fall, wäre die Darstellung des Pikrotoxinin nur eine Reinigung des Körpers, dann müsste die Tötungsdosis kleiner gefunden werden, die Empfindlichkeit der Tiere aber bezüglich aller Erscheinungen gleich sein. Das Gegenteil aber ist der Fall. Somit sprechen die Ergebnisse unserer Versuche für die von Schmidt vertretene Ansicht, dass das Pikrotoxinin ein Spaltungsprodukt des Pikrotoxin ist. Weitere Untersuchungen, die im hiesigen Institut bereits in Angriff genommen sind, werden uns darüber zu belehren haben, ob nicht bei anderen Tierarten auch qualitativ grössere Unterschiede in der Wirkung beider Substanzen nachweisbar sind.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Falck für die gütige Unterstützung bei der Abfassung meiner Arbeit und für die Überlassung des von ihm mit grosser Mühe gereinigten, chemischen Materials meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

---

## Litteratur.

1. Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Pikrotoxin von P. Siegl.  
Doktordissertation, Kiel, 1891.
  2. Berichte der deutschen chem. Gesellschaft 1877. S. 83 u. 1100.
  3. Wiener Akademie Berichte 1880, Band 81. S. 7—44.
  4. Wiener Akademie Berichte 1881 Band 84. S. 1119—1132.
  5. Doktordissertation von E. Löwenhardt, Halle 1880.
  6. Berliner chemische Berichte 1881. S. 539 u. 819.
  7. Liebigs Annalen 1883, Band 222. S. 313—352.
  8. Wiener Akademie Berichte 1884. Band 89. S. 339—345.
-

## Vita.

Ich, Theodor Keck, bin geboren am 5. April 1865 zu Schleswig als Sohn des Gymnasialdirektors Dr. Keck. Ostern 1874 trat ich in die Sexta des Gymnasiums zu Husum ein, und verliess dasselbe Ostern 1886 mit dem Zeugnis der Reife. Ich studirte dann Medicin an den Universitäten zu Berlin, Kiel, München und wieder Kiel. Am 4. März 1888 bestand ich in Kiel das Tentamen physicum; am 4. April 1891 beendigte ich das medicinische Staatsexamen in Kiel und bestand kurz darauf daselbst das Tentamen rigorosum. Vom 1. April bis 30. September 1886 genügte ich meiner Dienstpflicht mit der Waffe bei dem Garde-Füsilier-Regiment zu Berlin und diene jetzt seit dem 1. Juli 1891 als Einjährig-Freiwilliger Arzt bei der Kaiserlichen 1. Matrosen-Division.

---



13429

2765