



Über das
Verhalten der Glycoside
im Thierkörper.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

Hohen medicinischen Facultät zu Rostock

vorgelegt von

Hermann Grisson

aus Hamburg,

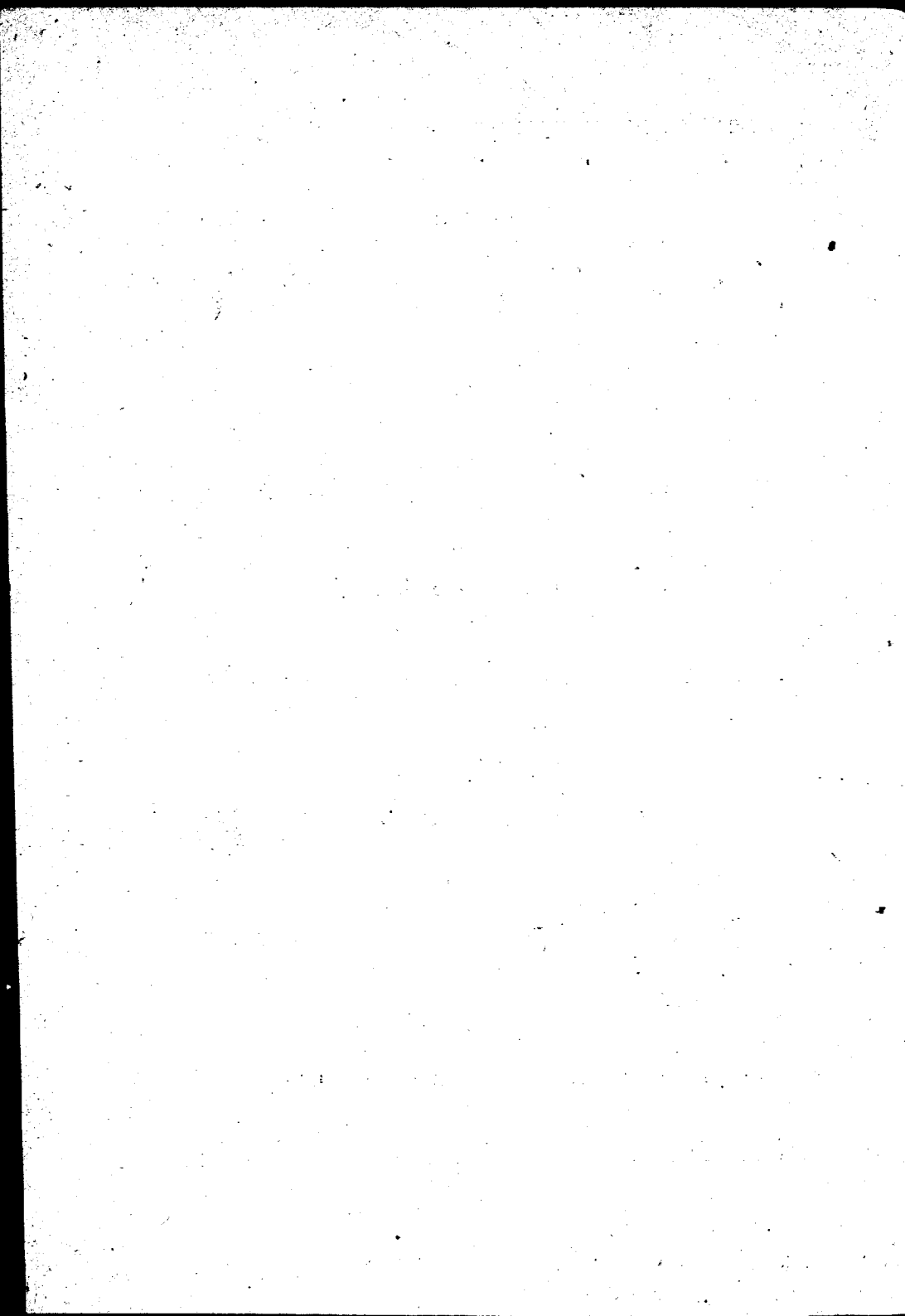
Assistenzarzt an der chirurgischen Klinik zu Rostock.



Regensburg.

Druck der Verlags-Anstalt vorm. G. J. Manz.

1887.



Über das
Verhalten der Glycoside
im Thierkörper.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

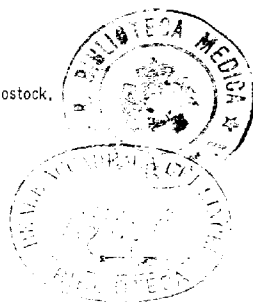
Hohen medicinischen Facultät zu Rostock

vorgelegt von

Hermann Grisson

aus Hamburg,

Assistenzarzt an der chirurgischen Klinik zu Rostock.



Regensburg.

Druck der Verlags-Anstalt vorm. G. J. Manz.

1887.

Seinen theuren Eltern

in.

treuer Liebe und Dankbarkeit

gewidmet vom

Verfasser.

I n h a l t.

	Seite
Einleitung	1
Amygdalin	5
Vorkommen und chemische Eigenschaften	7
Zerlegung durch chemische Agentien, Enzyme und niedere Organismen	7
Giftwirkung bei gleichzeitiger Eingabe von Amygdalin und Emulsin	13
Giftwirkung des Amygdalins an sich	15
Verhalten des Amygdalins gegen thierische Verdauungssäfte	21
Verhalten des Amygdalins gegen den Inhalt von Magen und Darm	22
Nachweis von Amygdalin besonders im Harn	26
Ausscheidung des Amygdalins	30
Erklärung des Herganges einer Amygdalinvergiftung	35
Weitere Versuche zur Stütze dieser Erklärung	37
Ausscheidung der Zersetzungsproducte des Amygdalins	41
Zeit der Ausscheidung des unzersetzten Amygdalins	45
Salicin und Helicin	47
Vorkommen, chemische und physikalische Eigenschaften, Nachweis des Salicins	49
Zerlegung des Salicins durch chemische Agentien, Enzyme und niedere Organismen	51

	Seite
Darstellung und chemische Eigenschaften des Helicins	55
Zerlegung des Helicins durch chemische Agentien, Enzyme und niedere Organismen. (Im Anschluss daran Nach- weis des Helicins)	56
Einwirkung der Verdauungssäfte auf Salicin und Helicin	57
Untersuchung des Harns nach Application von Salicin und Helicin	63
Endproducte der Zersetzung von Salicin und Helicin im Thierkörper	74
Zeit der Ausscheidung im Harn	79
Ausscheidung in anderen Secreten und Excreten	79
Ort der Zerlegung von Salicin und Helicin im Thierkörper. Digestionsversuche mit überlebenden Organen	80
Arbutin	99
Vorkommen, Darstellung, chemische und physikalische Eigenschaften	101
Zerlegung des Arbutins durch chemische Agentien, En- zyme und niedere Organismen	103
Verhalten gegen thierische Verdauungssäfte	104
Zerlegung im thierischen Organismus	105
Zersetzungsproducte	106
Ausscheidung des Arbutins und seiner Zersetzungsproducte	106
Ort der Zerlegung im thierischen Organismus. Digestions- versuche mit überlebenden Organen	108
Betrachtungen über die in den Organen des Thierkör- pers nachgewiesene, Salicin, Helicin und Arbutin zerlegende, fermentartige Kraft	111

Einleitung.

Von physiologisch-chemischer Seite ist bisher nicht sehr viel über Glycoside, mit Ausnahme des Salicin, gearbeitet worden, so dass unsere Kenntnisse über das chemische Verhalten dieser Körper im thierischen Organismus nur gering sind.

Begreiflich wird dieser Mangel dadurch, dass die wegen ihrer therapeutischen Anwendung wichtigsten Glycoside physiologisch-chemisch sehr schwer zu untersuchen sind. Die Pharmakologie nimmt nämlich aus der grossen Menge dieser Körper eine Anzahl heraus, welche in den menschlichen oder thierischen Organismus eingebracht, sei es vom Digestionskanal aus, oder durch subcutane und intravenöse Injection, je nach der Grösse der applicirten Dosis physiologische, resp. arzneiliche oder auch toxische Wirkungen hervorzurufen im Stande sind. Dieselben wirken bereits in so minimalen Dosen stark giftig, und die arzneilichen Mengen sind infolge dessen so klein, dass bis jetzt eine Entscheidung nicht möglich ist, ob die Giftwirkung an das Glycosid als solches gebunden ist, oder ob dasselbe zuvor im Körper verändert wird, und so seine toxische Kraft entfaltet. Es kann auf der einen Seite ein

an sich giftiges Glycosid in unschädliche und unwirksame Spaltungsproducte zerfallen, oder es können auch die Spaltungsproducte entweder alle oder zum Theil giftig sein, auf der anderen Seite ist vielleicht ein als giftig geltendes Glycosid an sich ganz indifferent, aber es zerfällt in Substanzen, welchen erst die der Muttersubstanz bislang zugeschriebene Wirkung zukommt. Aus der Mannigfaltigkeit der sich aus dem Gesagten ergebenden Möglichkeiten der Wirkungsweise der Glycoside und dann aus der Kleinheit der Dosis, welche man einem Versuchsthier beibringen darf, ohne sein Leben zu gefährden, erklärt sich wohl zur Genüge, dass wir über die Art und Weise, wie die genannten Körper wirken, so wenig wissen.

Diese von der Pharmakologie fast ausschliesslich berücksichtigten Glycoside — es gehören hierher die Glycoside der Digitalis, der Scilla, der Senegawurzel und einige andere weniger bedeutende — werden als stark wirkende, differente oder, wenn in grossen Dosen dem Körper einverleibt, giftige zusammengefasst und dadurch in Gegensatz gebracht zu allen übrigen, d. h. also den nicht oder nur unbedeutend wirkenden, indifferenten, ungiftigen.

Die Physiologie nun hat wohl nur Veranlassung gefunden, sich mit einzelnen aus der ersten Abtheilung der Pharmakologen zu befassen, vor allen den Glycosiden der Digitalis wegen ihrer Wirkung auf den Nervenapparat des Herzens. Für die physiologische Chemie sind aber die sogenannten ungiftigen Glycoside unstreitig ein besseres Untersuchungsmaterial, als die stark wirkenden, da nur sie einem Versuchsthiere in hinreichend starker Dosis einverleibt werden können, um zu beobachten, wie etwa durch sie der Chemismus des Thierkörpers beeinflusst wird, oder welche Veränderungen sie selbst bei ihrem Durchgang durch den Thierkörper erleiden. Und abgesehen vom rein physiologischen bieten Untersuchungen der Art noch

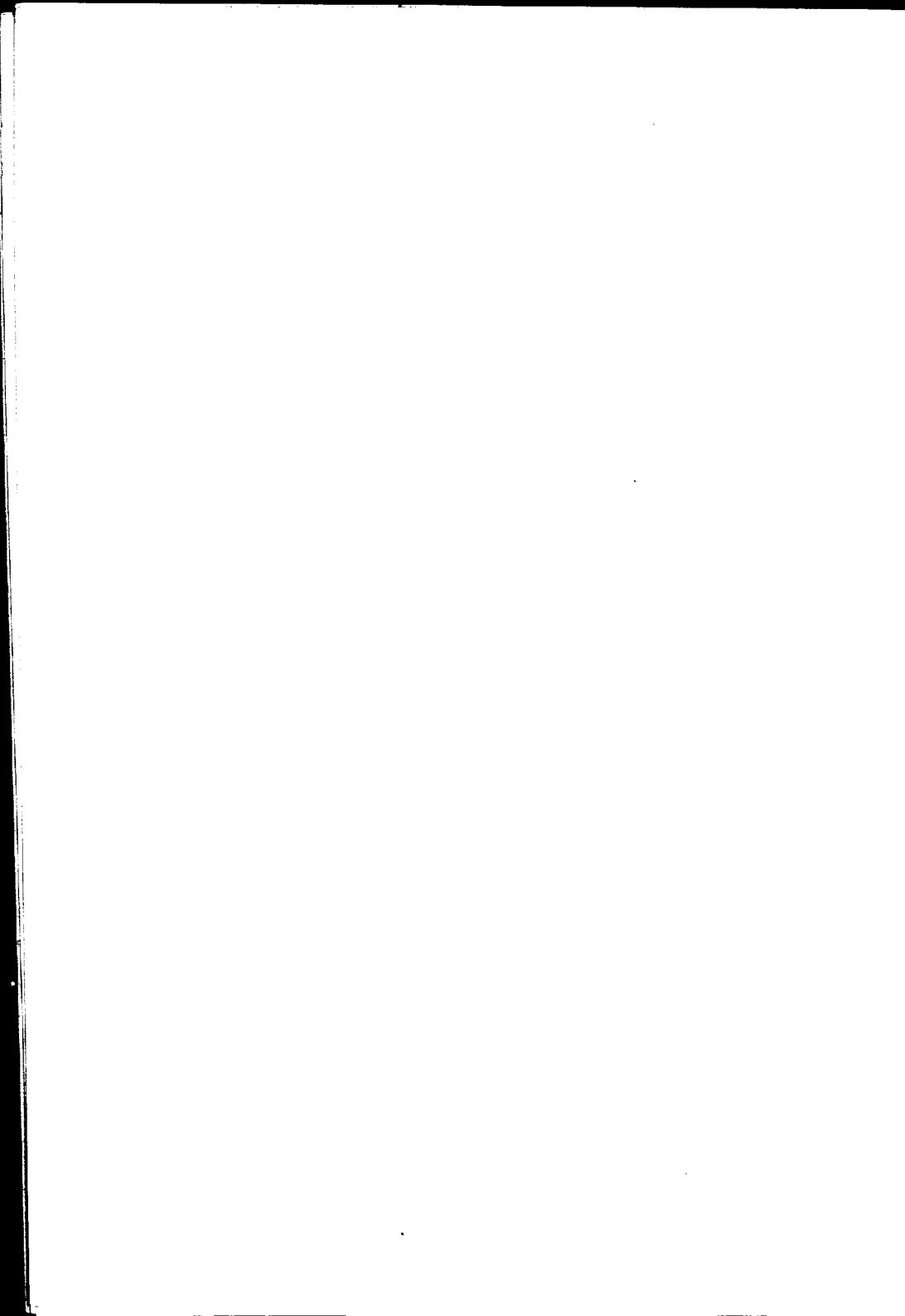
weiteres Interesse. Wenn es gelingen sollte, über die Wechselwirkung der ungiftigen Glycoside und des Thierkörpers auf einander genaue Anschlüsse zu erhalten, wenn es vor allem möglich werden sollte, über die Art und Weise und den Ort der Zersetzung derselben, ferner über die chemischen und physiologischen Eigenschaften und die Entstehungs- und Wirkungsweise der Zerfallsproducte, und damit zugleich über den Ort und die Modalität einer vielleicht stärkeren Wirkung eines Zerfallsproductes in statu nascendi klar zu werden, so könnte man wohl aus diesen Resultaten nach Analogie Schlüsse über die Wirkung der giftigen Glycoside, bei denen eine directe physiologisch chemische Untersuchung nicht so leicht angestellt werden kann, ziehen, was eine wesentliche Förderung der Pharmakologie und Toxikologie bedeuten würde. Aber auch die reine Chemie würde von derartigen Untersuchungen Nutzen haben, da die Zersetzung im Thierkörper und die damit zusammenhängende Spaltung durch organisirte und unorganisirte Fermente viel langsamer und damit milder verläuft, als die heftigere Einwirkung der chemischen Agentien, durch welche die zunächst entstandenen Spaltungsproducte leicht sogleich weiter zersetzt werden, da ferner bei der Zersetzung im Thierkörper einzelne Spaltungsproducte durch frühzeitige Ausscheidung oder durch Paarung u. a. der definitiven Zerlegung entzogen und so der Untersuchung zugänglich werden.

Die vorliegende Arbeit, welche im Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. O. Nasse gemacht wurde, enthält die Resultate einiger Experimente über das Verhalten der Glycoside im thierischen Organismus und ihre Ausscheidung. Es konnten wegen zeitlicher Beschränkung nur wenige Glycoside untersucht werden, und auch bei diesen mussten manche Fragen noch unbe-

antwortet bleiben, besonders weil die quantitative Bestimmung organischer Körper, zumal wenn sie im Harn ausgeschieden werden, nicht genau genug ausgeführt werden kann. Die Arbeit kann so nur den Anspruch erheben, einen sehr kleinen Beitrag zur genaueren Kenntniss der Glycoside in physiologischer Beziehung zu liefern.

Bei der Wahl der zu untersuchenden Glycoside lag es am nächsten, zuerst solche zu behandeln, bei denen nach den rein chemischen Untersuchungen Zersetzungsproducte auch beim Durchgang durch den Thierkörper zu erwarten waren, deren Nachweis und möglichst auch quantitative Bestimmung leicht gelingen konnte, entweder dadurch, dass die Zersetzungsprodukte, wenn eine Zerlegung im Thierkörper eintrat, deutliche Erscheinungen, beispielsweise eine Intoxikation an dem Versuchsthiere hervorbringen konnten, oder dass die Zersetzungsproducte in leicht nachweisbarer Form in den Excreten wiedererscheinen. Der erstere Beweggrund führte zur Wahl des Amygdalins, bei welchem, wenn eine Zerlegung im Thierkörper eintritt, Blausäureintoxikation zu erwarten ist; der letztere, und ausserdem Umstände, die sich im Verlaufe der Experimente herausstellten, zur Untersuchung der Glycoside Salicin, Helicin, Arbutin.

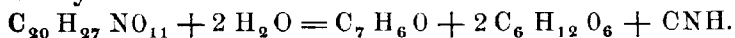
Amygdalin.



Amygdalin ist ein in grösserer Menge in den bitteren Mandeln¹⁾ und in den Pfirsichkernen,²⁾ in kleinerer Menge ferner in den süssen Mandeln, sowie den Kernen von Aepfeln, Birnen und Pflaumen, und endlich in der Rinde, den Blättern und Blüthen, besonders aber den jungen Trieben verschiedener Pflanzen,³⁾ meist aus der Familie der Amygdaleen und Pomaceen enthaltenes stickstoffhaltiges Glycosid, dessen empirische Formel $C_{20} H_{27} NO_{11}$ ist.

Es wird meist aus bitteren Mandeln dargestellt und krystallisirt in farblosen rhombischen Säulen,⁴⁾ welche ziemlich leicht in Wasser, schwer löslich in Alkohol und ganz unlöslich in Aether sind.

Wie alle Glycoside so zerfällt auch Amygdalin beim Kochen mit verdünnten Säuren unter Aufnahme von Wasser, und zwar sind die Spaltungsproducte Traubenzucker, Benzaldehyd und Blausäure.



¹⁾ Robiquet und Boutron-Charlard. Annales de chimie et de physique. 2. 44. 352. 1841.

²⁾ Lehmann. Jahresber. d. Chem. 1874. pag. 887.

³⁾ Wicke. Liebig und Wöhler, Annal. d. Chemie und Pharmacie 79. pag. 79--81. u. 241. 1851.

⁴⁾ Keferstein. Jahresber. d. Chem. 1856. pag. 679.

Beim Übergiessen mit concentrirter Schwefelsäure färben sich die Amygdalinkrystalle schön kirschroth und lösen sich mit kirschrother Farbe. Beim Erwärmen wird die ganze Masse schwarz, erhitzt man sie zum Kochen, so ist die Einwirkung auf Amygdalin so heftig, dass sich dicke Dämpfe entwickeln, die sich durch den Geruch als schweflige Säure kennzeichnen.

Im Verlaufe der Untersuchungen wurde es nöthig, zu entscheiden, ob Amygdalin durch Weinsäure zerlegt wird. Es wurde Amygdalin mit 10%iger Weinsäure längere Zeit im Wasserbade erhitzt; Geruch nach Blausäure, resp. Benzaldehyd wurde dabei nicht bemerkbar. Beim Destilliren über freiem Feuer roch das Destillat nicht nach Blausäure, resp. Benzaldehyd und gab keine Berlinerblauprobe. Auch im Destillationsrückstand war keine Blausäure durch den Geruch nachweisbar. Die Berlinerblauprobe liess sich im Destillationsrückstand nicht anstellen, da der sonst bei Zusatz von Natronlauge entstehende Niederschlag von Eisenoxydhydrat — und bei Anwesenheit von Blausäure von Berlinerblau — sich sofort wieder löste, da er bekanntlich durch die in der Lösung anwesenden weinsauren Salze in Lösung gehalten wird.

Beim Kochen mit Alkalien zerfällt Amygdalin in Ammoniak und Amygdalinsäure, welche dann durch Kochen mit verdünnten Säuren in Zucker und Mandelsäure zerlegt wird.

An die Zersetzungen des Amygdalins durch die chemischen Agentien schliesst sich die Zerlegung desselben durch die chemischen Fermente (Enzyme) an. Es ist eine bekannte Thatsache, dass beim Anreiben der bitteren Mandeln mit Wasser das Amygdalin durch das Mandelferment Emulsin zerlegt wird, ganz in der gleichen Weise wie durch chemische Agentien. Die nämliche Zerlegung tritt ein, wenn man das rein dargestellte Glycosid mit einer kleinen Menge einer Emulsion von süssen Mandeln,

welche das Ferment, aber nicht das Glycosid enthalten, oder mit dem aus süßen Mandeln annähernd rein darstellbaren Ferment¹⁾ digerirt.

Über die Zerlegung des Amygdalins durch Hefe liegen Versuche von H. Ranke²⁾ vor. Derselbe setzte eine Amygdalinlösung mit Hefe zur Gährung an und beobachtete nach einigen Tagen das Auftreten eines blausäurartigen Geruches, den er dem gebildeten Benzaldehyd zuschreibt, da er durch die chemischen Reactionen keine Blausäure in der Flüssigkeit nachweisen konnte. Nach vierzehn Tagen war dieser Geruch grösstentheils wieder verschwunden, und Ranke fand grosse Mengen von Ameisensäure in der Digestionsflüssigkeit. Nach drei Wochen betrachtete er den Gährungsprocess als abgeschlossen und fand als definitive Zersetzungsproducte Ammoniak, Ameisensäure und einen in Alkohol und Aether löslichen, krystallinischen Körper. Aus diesem Versuche schliesst Ranke, dass Amygdalin durch Hefe zersetzt wird.

Gegen diese Versuche und die daraus gezogenen Schlüsse ist verschiedenes einzuwenden. Wenn man eine gährungsfähige Substanz, z. B. Traubenzucker, mit Hefe ansetzt und bei günstiger Temperatur, also zwischen 22 und 23° Cels. stehen lässt, so beginnt die Zersetzung, in dem gewählten Beispiel an der Entwicklung von Kohlensäure erkennbar, schon nach sehr kurzer Zeit und ist nach kurzer Zeit beendet, da entweder das gährungsfähige Material inzwischen verbraucht ist, wenn wenig vorhanden war, oder, wenn viel vorhanden war, indem die gebildeten Zersetzungsproducte, wie bei den meisten Fermentationen, in diesem Falle der Alkohol die weitere Thätigkeit des Fer-

¹⁾ A. Schmidt. Über das Emulsin und Legumin. Diss. inaug. Tübingen, 1871.

²⁾ H. Ranke. Zur Lehre vom thierischen Stoffumsatz. Erdmann, Journ. f. prakt. Chem. Bd. 56. 1852. pag. 16.

menten hemmen. Nach Salkowski¹⁾ ist die Gährung einer Traubenzuckerlösung nach achtundvierzig Stunden als beendet anzusehen. Bei dem Rankeschen Versuche aber begann die Zersetzung, welche an dem Auftreten des blausäureartigen Geruches erkennbar war, erst nach einigen Tagen — es ist bedauerlich, dass keine bestimmte Zahl angegeben ist — und dauerte fast drei Wochen an. Aus diesen Zeitangaben ist es sehr fraglich, ob die unzweifelhaft stattgehabte Zersetzung des Amygdalins auf eine Einwirkung der Hefe zu beziehen sei, ob nicht vielmehr Bakterien im Spiel gewesen sind, und es wurden deshalb einige Versuche mit Hefe angestellt.

Versuch Nr. 1. Amygdalin wurde in 50 Cbcm Wasser gelöst und mit Hefe, welche durch Decantiren gereinigt war, bei 25° C. im Wasserbade digerirt. Nach 6, 24, 30 und 48 Stunden wurde genau untersucht, ob Geruch nach Benzaldehyd, resp. Blausäure aufgetreten sei, doch liess sich nichts davon bemerken. Nach 48 Stunden wurde filtrirt, das Filtrat gab keine Trommersche Zuckerprobe und auch keine Berlinerblauprobe, und wurde dann mit Weinsäure destillirt. Im Destillat war weder durch den Geruch noch durch chemische Reaction Blausäure nachzuweisen.

Derselbe Versuch wurde mit wirksamer Hefe, aber durchaus negativem Resultat dreimal wiederholt. In der Digestionsflüssigkeit liess sich jedesmal unzersetzt Amygdalin in grossen Mengen nachweisen. Die Methode dieses Nachweises wird später besprochen werden.

Versuch Nr. 2. Amygdalin und Traubenzucker wurden in 50 Cbcm Wasser gelöst und auf die gleiche Weise behandelt wie im Versuche Nr. 1. Nach 48 Stunden war der Zucker vollständig zerlegt, das Amygdalin völlig unzersetzt.

¹⁾ Salkowski. Salkowski und Leube, Die Lehre vom Harn. pag. 235. Berlin 1882.

Derselbe Versuch wurde noch zweimal wiederholt, jedesmal mit dem gleichen Resultat. Er beweist zugleich, dass Amygdalin die Einwirkung der Hefe auf Traubenzucker nicht verhindert.

Controlversuch. Die zu den Versuchen verwendete Hefe wurde jedesmal mit einer Traubenzuckerlösung in gleicher Weise angesetzt wie der Versuch und ihre Wirksamkeit durch die Beobachtung der Kohlensäureentwicklung, sowie durch das Auftreten der Alkoholprobe mit Jod und Natronlange, und durch das Verschwinden der Trommerschen Zuckerprobe in der Digestionsflüssigkeit geprüft.

Versuch Nr. 3 Amygdalin wurde in 50 Cbem Wasser gelöst und mit einer von Herrn Professor Nasse dargestellten und mir gütigst zu Versuchen überlassenen, durch häufige Controlversuche als gut wirksam erwiesenen Invertinlösung bei 25° C. im Wasserbade digerirt. Weder in der Digestionsflüssigkeit noch im Destillat mit Weinsäure konnte durch den Geruch oder durch die chemische Reaction Blausäure nachgewiesen werden. Digestionszeit 16 Stunden.

Derselbe Versuch zweimal unter 24stündiger und 48stündiger Digestion mit durchaus negativem Resultate wiederholt.

In der Digestionsflüssigkeit liess sich stets unzersetztes Amygdalin nachweisen.

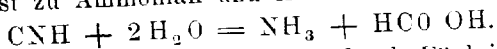
Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass Hefe und Invertin auch unter den günstigsten Bedingungen, bei denen sie ihre volle Wirksamkeit auf Traubenzucker entfalten, in der zur Hefegährung nöthigen Zeit keinerlei Zersetzung des Amygdalins bewirken. Diese Versuchsergebnisse stimmen durchaus überein mit denen von Morriggia und Ossi.¹⁾

Es ist nicht zu zweifeln, dass in dem Rankeschen Versuche thatsächlich eine Zersetzung des Amygdalins Statt gefunden hat, da der Geruch nach Benzaldehyd nicht leicht

¹⁾ A. Morriggia und G. Ossi. Das Amygdalin. Aus den Jahresber. d. königl. Acad. dei Lincei. 3. Bd. 2. Reihe. 1876. Citirt nach Hoppe-Seyler. Jahresber. f. Thierchemie VI. 1876. pag. 81

zu verkennen ist. Dass die Anwesenheit von Blausäure zu beweisen durch die chemische Reaction nicht gelang, spricht nicht dagegen. Es ist im Verlaufe dieser Untersuchung mehrfach die Beobachtung gemacht worden, dass sich durch den Geruch viel kleinere Mengen Blausäure oder Benzaldehyd nachweisen lassen, als durch das chemische Reagens. Sodann gelingt der Nachweis kleiner Mengen von Blausäure am besten, wenn man die blausäurehaltige Flüssigkeit destillirt, am vortheilhaftesten nach meinen Erfahrungen mit Weinsäure, und im Destillat, welches meist auch viel stärker riecht, als die ursprüngliche Flüssigkeit, die Berlinerblauprobe anstellt. Dies ist bei dem Ranke'schen Versuche wohl nicht geschehen, und so wird das Misslingen des chemischen Nachweises der Blausäure erklärlich.

Es erscheint aber nach den schon besprochenen zeitlichen Verhältnissen und nach den Versuchsergebnissen unwahrscheinlich, dass die Amygdalinzersehung durch die Hefe bedingt ist, viel wahrscheinlicher ist die Annahme, dass die Zerlegung auf der Fäulniss der Gährungsflüssigkeit beruht. Es ist dann auch möglich, dass die gebildete Blausäure durch die Fäulnisorganismen weiter zerlegt worden ist zu Ammoniak und Ameisensäure.



Zum Nachweis, ob Amygdalin durch Fäulniss zerlegt wird, wurden folgende Versuche angestellt.

Versuch Nr. 4. 1 Grm Amygdalin wurde in 100 Ccm Wasser gelöst und unter Zusatz von fauligem Fleisch bei 38—39° C. im Wasserbade 24 Stunden lang digerirt. Der Kolben, in dem die faulige Flüssigkeit sich befand, war in Verbindung gebracht mit einem aufrecht stehenden Kühler, um das Entweichen von Gasen möglichst zu verhindern. Nach 24 Stunden wurde die Flüssigkeit rasch filtrirt, mit Weinsäure bis zur stark sauren Reaction versetzt und destillirt. Das Destillat roch sehr stark nach Blausäure, resp. Benzaldehyd und gab sehr starke Berlinerblauprobe.

Versuch Nr. 5. In der gleichen Weise wie im Versuch Nr. 4 wurde Amygdalin und Kloakenschlamm digerirt, und zwar auch mit positivem Resultat.

Versuch Nr. 6. Ein zweifellos Amygdalin- aber nicht Blausäurehaltiger Harn von einem später zu besprechenden Fütterungsversuch blieb 48 Stunden offen an der Luft stehen. Er entwickelte dann deutlichen Geruch nach Blausäure resp. Benzaldehyd.

Die Versuche beweisen, dass Amygdalin durch Fäulnisorganismen zerlegt wird.

Die Bedingungen des Versuches Nr. 6 stimmen am genauesten mit dem Rankeschen überein. In beiden hatten Fäulnisserreger Zutritt zu einer fäulnissfähigen Flüssigkeit; Ranke erwähnt wenigstens keine Massregeln, wie sie jetzt verlangt werden, um die Fäulnis bei einem so lange dauernden Versuche auszuschliessen.

Ist obige Beweisführung richtig, wird also Amygdalin durch Hefe nicht, wohl aber durch Fäulnis zerlegt, so ist es nicht richtig, wenn Ranke als Endproducte der Zersetzung des Amygdalins durch Hefe Ammoniak und Ameisensäure nennt. Beides sind dann Fäulnisproducte, die zum Theil wohl aus dem Amygdalin auf dem angedeuteten Wege durch weitere Zersetzung der Blausäure, zum anderen Theil aber aus den übrigen in der Hefe enthaltenen faulenden Substanzen entstanden sein können.

Die Thatsache, dass Amygdalin durch Fäulnisvorgänge gespalten wird, ist wichtig und es wird im Verlaufe dieser Untersuchungen noch mehrfach darauf zurückzukommen sein. Von besonderer Bedeutung ist aber, dass als Zersetzungsproduct sich Blausäure bildet, also ein im freien Zustande und in Salzen äusserst giftiger Körper.

Da Amygdalin extra corpus durch das Emulsin unter Entwicklung von Blausäure zerlegt wird, so erscheint es selbstverständlich, dass Blausäurevergiftung eintreten muss, wenn das Glycosid und das Ferment gleichzeitig einge-

geben werden, oder wenn sie sich auf irgend einem Wege im thierischen Körper begegnen.

Es beruht hierauf die giftige Wirkung der bitteren Mandeln, sowie der Kerne von Aprikosen, Kirschen etc., kurz aller am Eingang als Amygdalin- und Emulsinhaltig genannten pflanzlichen Producte. Ganz genau so verhalten sich auch künstliche Gemische von Amygdalin und Emulsin, wie sie von Claude Bernard,¹⁾ Kölliker und H. Müller,²⁾ Martinow,³⁾ E. Reymond⁴⁾ und F. Falck⁵⁾ zu Fütterungs- und Injection-versuchen verwendet worden sind. Es wirken giftig das Einbringen des Gemisches in den Magen (Martinow, Reymond, Falck), das Einspritzen des Gemisches in das Zellgewebe, gleichzeitige Einträufelung von Emulsin in die Conjectiva und hypodermatische Injection von Amygdalin, gleichzeitige Injection von Amygdalin in die Pleurahöhle und von Emulsin in die Peritonealhöhle und umgekehrt, intravenöse Injection von Emulsin und Amygdalineinspritzung in verschiedene Organe (Reymond).

Die thierischen Verdauungssäfte mit alleiniger Ausnahme der Salzsäure des Magens hindern die Fermentation zwischen Amygdalin und Emulsin nicht, obgleich man erwarten könnte, dass Emulsin als Eiweisskörper durch dieselben verdaut wird (Falck). Das Gemisch wirkt heftiger, wenn

¹⁾ Claude Bernard. Leçons sur les effets des substances toxiques et medicamentuses 1857. pag. 99.

²⁾ Kölliker und H. Müller. Verhandlungen der Würzburger physikal. medicin. Gesellschaft. 1856.

³⁾ Martinow. Über die Entstehung von Blausäure aus dem Amygdalin und Emulsin im Magen. Sitzungsber. russ. Ärzte. Citirt nach Jahresber. f. d. ges. Medicin. 1867. I. 458.

⁴⁾ E. Reymond. Du dédoublement de l'amygdaline par l'émulsine dans le corps vivant. Diss. inaug. Bern 1876. Citirt nach Dragendorff, Pharmaceut. Jahresber. 12. Jahrg. 1877. pag. 555.

⁵⁾ F. Falk. Virchow. Archiv. 84. pag. 119. 1881. Ibid. 99. Heft 1. pag. 168 1885.

es in den leeren, als wenn es in den vollen Magen eingebracht wird, ebenso wirkt es heftiger nach Durchschneidung der Nn. vagi, wodurch die saure Reaction des Magens abgeschwächt wird; dies lässt sich aber aufheben durch gleichzeitiges Eingeben von Salzsäure oder Milchsäure (Martinow). Auch Falek kommt zu dem Schluss, dass nur die Salzsäure des Magens die Fermentation hindert.

Schliesslich hat Falek noch erwiesen, dass ein Amygdalin-Emulsin-Gemisch stärker wirkt, wenn es vor dem Einbringen in den Magen schon eine Zeit lang gestanden hatte, so dass sich bereits Blausäure hatte bilden können, als wenn die frisch bereitete Mischung dem Thiere eingegeben wird. Es kann also von einer stärkeren Wirkung der Blausäure in statu nascendi nicht wohl die Rede sein.

Amygdalin und Emulsin gleichzeitig oder doch nur mit so kurzer Zwischenpause, dass das erste noch circulirt, wenn das zweite eingegeben wird, in den Thierkörper gebracht, bedingen also Blausäurevergiftung, darüber sind sich alle Autoren einig; die besprochenen Versuche haben den Modus der Giftwirkung der bitteren Mandeln etc. aufgeklärt. Für die physiologische Chemie bieten sie das Interessante, dass die Fermentwirkung des Emulsins im Körper manchmal gehindert wird, während sie unter anderen Umständen ungehindert vor sich geht.

Über die Wirkungsweise des Amygdalins an sich, besonders in der Frage, ob Amygdalin giftig oder ungiftig ist, entscheiden die Versuche gar nichts, da das Emulsin normalerweise sich nicht im Körper befindet, sie behandeln ebensowenig die Wirkung des Amygdalins an sich, wie man es als eine unangenehme Nebenwirkung der Kohlehydrate bezeichnen kann, wenn sich zufällig einmal im Magen aus ihnen Kohlen-, Essig- oder Milchsäure bildet.

Kommen wir nun endlich zu der eigentlichen Aufgabe. Über das Verhalten des Amygdalins selbst im thieri-

wöhnlichen Nahrung gegeben. 4—5 Stunden nach der Fütterung erbrach das Thier, es war matt und deutlich deprimirt. Dann trat Dyspnoe ein und die Bewegungen wurden taumelnd, in Folge von deutlichen Lähmungserscheinungen an den Extremitäten, besonders den vorderen. Gegen Abend verloren sich die Erscheinungen allmählich und am anderen Morgen war das Thier wieder normal. Das Erbrochene roch deutlich nach Blausäure resp. Benzaldehyd.

Auf letztere Thatsache wird später noch zurückzukommen sein.

Versuch Nr. 10. Einem Kaninchen wurden 2 Grm Amygdalin gelöst in 20 Cbcm 0,5%iger Chlornatriumlösung in die Vena jugularis injicirt. Das Thier war darauf durchaus normal, war munter wie zuvor, hatte keine Dyspnoe, trass kurze Zeit nach der Operation und überstand den Eingriff ohne irgend welche Folgen.

Versuch Nr. 11. Einem Kaninchen wurden um 10 Uhr Vormittags 2 Grm Amygdalin gelöst in 20 Cbcm Wasser, mit einer feinen Schlundsonde in den Magen injicirt. Das Thier befand sich 1 Stunde lang durchaus normal. Dann trat Beschleunigung der Athmung ein, und es blieb ruhig auf dem Flecke sitzen. Nach 1¹/₂ Stunde fiel es auf eine Seite und warf sich noch einige Male von einer Seite zur anderen. Es bekam Convulsionen, erst klonische, dann tonische mit starkem Opisthotonus und Verlangsamung der Athmung. Nach 1¹/₂ Stunde Stillstand der Respiration, während das Herz noch 5 Minuten weiter pulsirte. Unmittelbar post mortem wurde zu chemischer Untersuchung, deren Resultate später besprochen werden, die Section gemacht: dieselbe ergab keinerlei Verletzung des Oesophagus und Magens, die etwa durch die Sonde gesetzt sein und den Tod bedingt haben könnte.

Versuch Nr. 12. Zur Controle wurde derselbe Versuch unter aller Vorsicht wiederholt. Er ergab genau dasselbe Resultat.

Es traten im Versuch Nr. 12 Vergiftungserscheinungen ein, und zwar so genau zur selben Zeit nach der Injection und im gleichen Verlauf wie in Nr. 11, dass an der Beweiskraft der beiden Versuche nicht gezweifelt werden kann. Ein Geruch nach Blausäure, resp. Benzaldehyd, wie

er an Leichen mit Blausäure Vergifteter gelegentlich beobachtet wird, konnte in beiden Fällen nicht constatirt werden.

Die Versuche sind nicht ohne weiteres für die Frage der Giftigkeit oder Unschädlichkeit des Amygdalins entscheidend. Ganz unschädlich ist Amygdalin keinesfalls, das beweisen die Versuche Nr. 9, 11, 12, in denen ein Hund nach 6 Grm Amygdalin erkrankte und zwei Kaninchen nach je 3 Grm unter den gleichen Symptomen, mit gleichem Verlauf erkrankten und starben.

Wenn Amygdalin gelegentlich giftig wirkt, so kann es das auf zweierlei Weise. Entweder es hat als solches die betreffende Wirkung, es ist also an sich giftig, oder es entstehen aus ihm giftige Körper erst im Organismus. Die Frage, welche von beiden Modalitäten hier anzunehmen sei, lässt sich an der Hand der Versuche Nr. 10, 11, 12 mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit entscheiden. Angenommen, Amygdalin wäre als solches giftig, so würde es vom Magen oder Darm aus zum Theil jedenfalls unzersetzt resorbirt, ein anderer Theil aber würde vielleicht schon dort zerlegt, oder ginge mit den Faeces ab. Der unzersetzt resorbirte und nun im Körper circulirende Theil würde nun die ihm zukommende Giftwirkung ausüben. Die gleiche Wirkung müsste man aber auch erzielen können, wenn man das Amygdalin direct in die Säftemasse brächte, nicht erst auf dem Umwege durch den Darm. Nach Versuch Nr. 10 ist aber Amygdalin intravenös injicirt noch ganz unschädlich in einer Dosis, welche vom Darmkanal aus (Versuch Nr. 11, 12) sicheren Tod in kurzer Zeit bedingt. Eine locale, etwa ätzende Wirkung des Amygdalins im Magen ist ausgeschlossen, und so folgt:

- 1) dass Amygdalin an sich nicht giftig ist:
- 2) dass Amygdalin im Intestinaltractus eine Veränderung erleidet, durch welche daraus eine giftige Substanz entsteht;

3) dass die Organe des Körpers mit alleiniger Ausnahme des Innern des Verdauungskanals keine Mittel besitzen, um aus dem Amygdalin die giftig wirkende Substanz zu bilden.

Die im Darmkanal vor sich gehenden Prozesse sind katalytischer Natur, es sind durch Fermente bedingte Spaltungen. Da nun, wie wir gesehen haben, Amygdalin extra corpus durch chemische Agentien, sowie durch Emulsin und Fäulnisfermente in Blausäure, Benzaldehyd und Zucker zerlegt wird, so erscheint es a priori wahrscheinlich, dass diese Zerlegung auch in irgend einem Theile des Digestionskanals durch die zahlreichen dort vorhandenen Verdauungssäfte oder die Bakterien vor sich geht, und dass die Blausäure eine Intoxikation bedingt. Mit dieser Erklärung stimmen auch die an den erkrankten und sterbenden Tieren beobachteten Symptome überein, dieselben entsprechen den bei Blausäurevergiftung auftretenden Erscheinungen: Anfängliche Erschwerung und dadurch Beschleunigung, später Verlangsamung der Athmung, Muskelschwäche, Schwindel, Convulsionen. Dazu kommt noch der Geruch des von dem Hunde im Versuch Nr. 9 Erbrochenen nach Blausäure.

So einfach liegt die Sache nun aber jedenfalls nicht. Angenommen nämlich, es sei dies der Hergang der Amygdalinvergiftung, dass irgendwo im Darmtractus das Glycosid in der bekannten Weise zersetzt würde, und dann Blausäurevergiftung einträte, so drängt sich die Frage auf, wie ist es dann möglich, dass ein Hund noch 2 und 3 Grm Amygdalin ohne jede Schädigung vertragen kann, da schon aus 2 Grm Amygdalin sich eine unter allen Umständen tödtlich wirkende Menge Blausäure bilden kann? Die tödtliche Blausäuredosis für den Menschen wird auf 0,05 Grm der wasserfreien Säure angegeben, aus 2 Grm Amygdalin können sich aber schon 0,105 Grm und aus 3 Grm 0,16 Grm wasserfreie Blausäure bilden, also die

dreifache Menge der für den Menschen absolut tödlichen Dosis. Dieselbe sollte doch für einen mässig grossen Hund genügen?

Es wird auf diese Frage noch zurückzukommen sein, da dieselbe sich an der Hand einiger erst noch zu besprechender Versuche ziemlich befriedigend wird beantworten lassen.

Zur Entscheidung der Frage, ob Amygdalin durch die wirksamen Agentien des Verdauungskanales zerlegt wird, und zur Bestimmung desjenigen, welchem diese Wirkung zukommt, und damit zugleich in welchem Teile des Digestionstractus die Zerlegung stattfindet, schienen Verdauungsversuche der verschiedenen Darmfermente mit Amygdalin geeignet zu sein.,

Versuch Nr. 13. Amygdalin wurde in 0,6% iger Chlornatriumlösung gelöst und mit menschlichem Speichel bei Körpertemperatur 18 Stunden lang digerirt, ohne dass Geruch nach Blausäure resp. Benzaldehyd auftrat. Im Destillat der Digestionsflüssigkeit mit Weinsäure liess sich weder durch den Geruch noch durch chemische Reaction Blausäure nachweisen.

Derselbe Versuch mehrfach mit negativem Resultat wiederholt.

Dasselbe durchaus negative Resultat erreichten Morriggia und Ossi¹⁾ bei ihren Versuchen.

Versuch Nr. 14. Die Magenschleimhaut eines frisch geschlachteten Hundes wurde mit Glycerin extrahirt. Das gewonnene Extract wurde durch Digestion mit Fibrinflocken in 0,1% iger Salzsäure als gut wirksam erwiesen.

Amygdalin wurde in 0,1% iger Salzsäure gelöst und mit einer genügenden Menge dieses Extractes bei Körpertemperatur 18 Stunden lang digerirt, ohne dass Geruch nach Blausäure resp. Benzaldehyd auftrat. Im Destillat keine Blausäure.

Auch Morriggia und Ossi²⁾ kamen zu demselben Resultat.

¹⁾ l. c.

²⁾ Ibid.

Versuch Nr. 15. Amygdalin in 0,1%iger Salzsäure gelöst und mit einem als wirksam erwiesenen Glycerinextract eines Kaninchenmagens digerirt, bei Körpertemperatur 18 Stunden lang. Resultat negativ.

Versuch Nr. 16. Amygdalin mit einem als wirksam erwiesenen Hunde-Dünndarmextract digerirt bei ganz schwach alkalischer Reaction. Keine Spaltung nachweisbar.

Versuch Nr. 17. Amygdalin mit einem als wirksam erwiesenen Kaninchen-Dünndarmextract digerirt. Keine Blausäure im Destillat.

Versuch Nr. 18. Amygdalin mit Hunde-Pankreas bei Körpertemperatur digerirt. Negatives Resultat.

Versuch Nr. 19. Amygdalin mit Kaninchen-Galle digerirt. Keine Zersetzung nachweisbar.

Auch für Rindergalle kamen Morriggia und Ossi zu negativem Resultat.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor, dass bei Digestion von Amygdalin mit wirksamen Verdauungssäften extra corpus bei Körpertemperatur keine Zerlegung des Amygdalins Statt findet. Wenn nun auch ein Schluss von derartigen Verdauungsversuchen auf die Vorgänge im lebenden Organismus, besonders bei negativen Resultaten, wie sie hier vorliegen, nicht ganz ohne Bedenken ist, und keine stricte Beweiskraft hat, so wird es doch durch die Versuche sehr wahrscheinlich, dass Amygdalin durch die normalen Secrete des Intestinaltractus nicht unter Entwicklung von Blausäure gespalten wird.

Wodurch wird aber Amygdalin dann gespalten? Es bleibt nichts anderes übrig, als dass der Inhalt vom Magen oder Darm, mit anderen Worten der Speisebrei auf die Amygdalinzersetzung von Einfluss ist. Es sind hier noch wieder zwei Möglichkeiten, entweder die Fäulniss des Speisebreis bedingt die Zerlegung, oder es werden mit den Ingredientis zusammen wirksame Agentien eingeführt, eine Annahme, die an Wahrscheinlichkeit gewinnt durch eine Beobachtung von Morriggia und Ossi, nach welchen Amygdalin bei Pflanzenfressern giftiger sein soll, als bei

Fleischfressern. Dass Amygdalin durch ein vegetabilisches Ferment, das Emulsin, zerlegt wird, ist bekannt, es erscheint also nicht unmöglich, dass überhaupt in den Pflanzen Fermente vorhanden sind, die eine dem Emulsin ähnliche Wirkung besitzen. Die beiden Kaninchen in den Versuchen Nr. 11, 12 waren der Giftwirkung erlegen, es musste also das Futter auf derartige Fermente untersucht werden.

Versuch Nr. 20. Es wurde frisches Kaninchenfutter, wie es unsere Kaninchen erhalten hatten, möglichst fein zerschnitten und im Mörser verrieben. Eine genügende Menge davon wurde mit 0,5 Grm Amygdalin unter Zusatz von 0,1% iger Salzsäure 5 Stunden lang bei Körpertemperatur digerirt. Während der Digestion trat kein Geruch nach Blausäure, resp. Benzaldehyd auf, und auch im Destillat der Digestionsmasse mit Weinsäure liess sich weder durch den Geruch noch durch die chemische Reaction die Anwesenheit von Blausäure constatiren.

Versuch Nr. 21. Ganz dieselbe Versuchsanordnung; nur wurde statt der Salzsäure kohlensaures Natron bis zur ganz schwach alkalischen Reaction zugesetzt. Auch so wurde keine Zerlegung des Amygdalins bemerkbar.

Dem Futter kann also die Schuld an der Vergiftung der Kaninchen nicht zugeschrieben werden, da es keine Amygdalin zersetzenden Fermente enthält. Die Untersuchung auf die Fermente des Grünfutters wurde auch mehr der Vollständigkeit halber als in der Erwartung angestellt, gerade hier die Ursachen der Amygdalinzerlegung zu finden, da ja auch beim Hunde, der nur Fleischnahrung erhielt, eine Spaltung des Amygdalins im Versuche Nr. 9 constatirt worden war.

Es blieb so nichts anderes übrig, als zur Entscheidung der Frage die Einwirkung von Magen- und Darminhalt frisch geschlachteter Thiere auf Amygdalin zu untersuchen.

Versuch Nr. 22. Der Mageninhalt eines frisch geschlachteten Kaninchens wurde mit 0,5 Grm Amygdalin bei Körpertemperatur 1 ½ Stunde lang digerirt, ohne dass Geruch nach Blausäure, resp. Benzaldehyd bemerkbar wurde. Es wurde

dann Weinsäure und Wasser zugesetzt und destillirt, doch konnte auch im Destillat keine Blausäure nachgewiesen werden.

Versuch Nr. 23. Von demselben Kaninchen wurde der Inhalt des Dünndarms in gleicher Weise mit 0,5 Grm Amygdalin digerirt. Es zeigte sich dabei schwacher Geruch nach Blausäure, resp. Benzaldehyd. Das Destillat mit Weinsäure gab unzweideutige starke Berlinerblauprobe.

Versuch Nr. 24. Der Mageninhalt eines frisch geschlachteten Hundes wurde mit 1,0 Grm Amygdalin und zur Verdünnung 50 Cbcm 0,6% iger Chlornatriumlösung bei Körpertemperatur 4 Stunden digerirt. Dabei kein Geruch bemerkbar. Auch im Destillat war keine Blausäure.

Versuch Nr. 25. Der Dünndarminhalt desselben Hundes wurde in gleicher Weise mit 1,0 Grm Amygdalin digerirt. Es war dabei deutlicher Geruch nach Blausäure zu constatiren. Das Destillat mit Weinsäure gab starke Berlinerblauprobe.

Es wird also sowohl beim Hunde wie beim Kaninchen bei Digestion des Dünndarminhalts mit Amygdalin Blausäure gebildet, während der Mageninhalt diese Spaltung nicht bewirkt. Es wird also, da weder das Magensecret, noch der in Verdauung begriffene Inhalt des Magens Amygdalin spaltet, der Schluss gerechtfertigt sein, dass es im Magen überhaupt nicht zerlegt wird. Der erwähnte Umstand, dass das Erbrochene im Versuche Nr. 9 nach Blausäure gerochen hat, spricht nicht dagegen. Zunächst kann dieselbe beim Brechact aus dem Darm in den Magen mit Darminhalt zusammen zurückgeströmt sein; noch wahrscheinlicher ist es aber, dass sie einfach diffundirt ist. Es zeigen ja bei Blausäurevergiftung alle möglichen Organe den charakteristischen Geruch, warum also nicht auch der Mageninhalt?

Dass die sicher Statt findende Spaltung im Dünndarm nicht auf Rechnung der Verdauungssäfte in demselben zu setzen ist, wird durch die negativen Resultate der Verdauungsversuche Nr. 16—19 bewiesen. Es bleibt also nichts weiter übrig als die Annahme, dass die im Dün-

darm vorhandenen Fäulnisvorgänge Amygdalin zersetzen. Dass aber Amygdalin in einer faulenden Masse zerlegt wird, ist durch die Versuche Nr. 4—6 bewiesen.

Zur Stütze der Ansicht, dass Amygdalin nur im Dünndarm zerlegt wird, und zugleich zum Beweise dafür, dass die nach grösseren Amygdalingaben eintretende eventuell tödtliche Vergiftung durch Blausäure bedingt ist, können noch die Ergebnisse der chemischen Untersuchung bei den zu den Versuchen Nr. 11, 12 verwendeten Kaninchen beigebracht werden. Die Section bei den beiden $1\frac{1}{2}$ Stunden nach einer per os applicirten Gabe von 2 Grm Amygdalin unter Blausäuresymptomen verendeten Thieren wurde unmittelbar nach dem Stillstande des Herzens gemacht. Es ergab sich, wie schon gesagt, keinerlei Verletzung, welche den Tod hätte erklären können, und es galt so durch chemische Untersuchung Blausäure nachzuweisen.

Versuch Nr. 26. Der Mageninhalt des ersten Kaninchens wurde mit Weinsäure destillirt. Im Destillat war weder durch den Geruch noch durch die Reaction Blausäure nachweisbar.

Ebenso ergab auch bei dem zweiten Kaninchen die Untersuchung negatives Resultat.

Versuch Nr. 27. Die Destillation des Dünndarminhaltes mit Weinsäure ergab in beiden Fällen sichere Berlinerblauprobe.

Versuch Nr. 28. Eine grössere Menge Blut, Leber, Lunge, Gehirn vom zweiten Kaninchen wurden fein zerkleinert mit Weinsäure destillirt. Das Destillat gab nur unsichere Reaction.

Es ist erwiesen, dass im Dünndarm Blausäure vorhanden war. Dass dieselbe sich dort, und nicht schon im Magen gebildet hatte, ergibt sich aus dem negativen Resultat des Versuchs Nr. 26; dass bei der kleinen Menge von Blausäure, die hinreicht, um ein Kaninchen zu töten, der Nachweis derselben im Blut und in den Organen nicht gelang, wird niemand Wunder nehmen.

Der Modus der Amygdalinvergiftung ist also

der, dass das Amygdalin im Dünndarm unter Entwicklung von Blausäure gespalten wird, und diese die Vergiftungserscheinungen, resp. den Tod bedingt.

Obgleich diese Behauptung durch die vorbegegangenen Versuche als bewiesen angesehen werden kann, wurden doch noch einige weitere Versuche gemacht, welche zur weiteren Stütze derselben dienen sollten. Leider ergaben dieselben nur unbestimmte Resultate. Da sie somit zur Beweisführung nicht mit herangezogen werden können, so wird es gestattet sein, die Besprechung derselben zu verschieben, um einige Thatsachen und Bemerkungen über die Ausscheidung des Amygdalins vorzuschicken, welche zur richtigen Beurtheilung jener Versuche nöthig sind.

Da bei den Versuchen am Hunde, in denen nach interner Gabe von 2 und 3 Grm Amygdalin, und beim Kaninchen, wo nach 2 Grm bei intravenöser Injection keine Vergiftung eintrat, die Annahme unerlässlich ist, dass gar kein oder doch nur ein minimaler Bruchtheil des eingegebenen Amygdalin zersetzt worden sei, so musste die Frage entstehen, ob unzersetztes Amygdalin im Harne wieder ausgeschieden wird, und wenn dies der Fall ist, musste es auch bei den Versuchen, wo Vergiftung eintrat, von Interesse sein, zu entscheiden, ob hier alles Amygdalin zerlegt ist, oder ob noch ein Theil davon unzersetzt im Harne wieder gefunden werden kann. Die Frage konnte aber nur entschieden werden, wenn es gelang, eine Methode zu finden, durch die sich kleine Mengen von Amygdalin sicher nachweisen liessen. Es ist bereits im Vorhergehenden gelegentlich auf diese Stelle verwiesen, als vom Nachweise des Amygdalins die Rede war.

Eine directe Reaction auf Amygdalin ist nicht bekannt. Wenn man es in Krystallen hat, kann man es allenfalls wohl durch die kirschrothe Farbe erkennen (s. oben), die es beim Übergießen mit concentrirter Schwefelsäure an-

nimmt, und es dadurch von anderen Körpern unterscheiden. Es würde aber sehr viel Mühe machen, oder überhaupt wohl zu den Unmöglichkeiten gehören, wollte man bei jedem Fütterungsversuche die kleine Menge Amygdalin, die vielleicht in den 1000—1500 Cbcm Harn eines grösseren Hundes gelöst sein konnte, rein darstellen und zur Krystallisation bringen.

Eine andere Möglichkeit des Nachweises war zu erhoffen, wenn es gelang, das in einer darauf zu untersuchenden Flüssigkeit enthaltene Amygdalin künstlich zu zerlegen und die Spaltungsproducte nachzuweisen. Wenn es möglich war, eine blausäure- und zuckerfreie Flüssigkeit durch ein Mittel, welches Amygdalin spaltet, blausäure- und zuckerhaltig zu machen, und eines oder besser beide Zersetzungsproducte nachzuweisen, so musste der Nachweis des Amygdalins als gesichert gelten. Der chemische Nachweis der Blausäure gelingt durch die Berlinerblauprobe noch bei sehr kleinen Mengen, und so kommt es vor allem darauf an, kleine Meugen Amygdalin in einer grossen Flüssigkeitsmenge mit genügender Sicherheit und möglichst vollständig zu spalten.

Ogleich es bekannt ist, dass die Berlinerblauprobe sehr fein ist, so musste es doch, um einen Anhalt für die untere Grenze der Nachweisbarkeit von Amygdalin zu gewinnen, von Interesse sein, die kleinste Menge von Blausäure zu bestimmen, die noch mit Sicherheit nachweisbar ist. Es wurden zu diesem Behufe 20 Cbcm einer 1 %igen Lösung von Ferrocyankalium bereitet, in der einen Hälfte wurde die Blausäure durch Schwefelsäure frei gemacht, und mit Eisensulfat, Eisenchlorid und Natronlauge mit nachherigem Zusatz von concentrirter Salzsäure reagirt (Berlinerblauprobe), während die anderen 10 Cbcm der Lösung mit der gleichen Menge Wasser verdünnt wurden. Von dieser um die Hälfte schwächeren Lösung wurde wieder die eine Hälfte zur Reaction, die andere zur weiteren Verdünnung benützt und so fort, bis keine Berlinerblauprobe mehr eintrat. Es wurde gefunden, dass in 10 Cbcm einer 0,0005 %igen

Lösung von Ferrocyankalium die Blausäure noch nachweisbar ist.

0,0095 Ferrocyankalium enthalten aber 0,00000037 wasserfreie Blausäure.

Es lässt sich also in 10 Cbem einer 0,00000037%igen Blausäurelösung die Blausäure noch durch die Berlinerblauprobe nachweisen.

0,00000037 wasserfreie Blausäure bildet sich aber aus 0,000007 Amygdalin. Angenommen nun, es liesse sich das in einer Flüssigkeit enthaltene Amygdalin vollständig spalten, und die gebildete Blausäure vollständig abdestilliren, so müsste sich Amygdalin noch in 10 Cbem einer 0,000007%igen Lösung nachweisen lassen.

Diese Betrachtungen sind jedenfalls nur theoretisch richtig, praktisch wird wohl kaum Aussicht vorhanden sein, so wenig Amygdalin noch mit Sicherheit nachzuweisen, da es wohl nicht vollständig genug gespalten wird. Jedenfalls war es aber nach diesen theoretischen Betrachtungen gerechtfertigt, zu den Versuchen über den Nachweis des Amygdalins gleich eine sehr schwache Lösung zu nehmen, und zwar wurde die Versuchslösung $\frac{1}{8} \text{‰}$ gemacht.

Es kam nun darauf an, das Amygdalin zu spalten. Es wurde zunächst durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure versucht, aber es gelang nicht Blausäure nachzuweisen, es wurde auch kein Geruch nach Blausäure, resp. Benzaldehyd bemerkbar.

Sodann wurden eine grössere Anzahl von Versuchen mit Emulsin gemacht, welches von Herrn Prof Nasse dargestellt war, und mir freundlichst zu Versuchen überlassen wurde.

Nach vielen, theils ganz resultatlosen, theils wenig befriedigenden Versuchen, deren genaue Beschreibung kaum von Interesse sein dürfte, gelang es schliesslich, zu einem guten Resultat zu kommen und eine brauchbare Methode

zum Nachweis des Amygdalins zu finden. Nach meinen, ziemlich zahlreichen Erfahrungen verfährt man am besten auf folgende Weise:

100 Cbcm der $\frac{1}{8}\%$ igen Amygdalinlösung werden mit Emulsin bei 30° Cels. im Wasserbade $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde digerirt. Es tritt dabei starker Geruch nach Blausäure, resp. Benzaldehyd auf. Man setzt zu der Flüssigkeit Weinsäure bis zur stark sauren Reaction und destillirt unter ganz langsamem Erwärmen der Flüssigkeit über kleiner Flamme. Im Destillat gelingt der Nachweis der Blausäure durch die Berlinerblauprobe, und zwar befindet sich, wenn wenig Amygdalin und damit wenig Blausäure in der Flüssigkeit vorhanden ist, die ganze Menge in den ersten 10 Cbcm des Destillats. Schon die zweiten 10 Cbcm geben keine Probe mehr. Ist dagegen viel Amygdalin vorhanden gewesen, so kann man lange destilliren, und immer enthält das Destillat noch Blausäure. Im Destillationsrückstand kann man die Berlinerblauprobe aus den früher angegebenen Gründen nicht mehr machen.

Sind sehr kleine Mengen Amygdalin in der zu untersuchenden Flüssigkeit, so kommt es vor, dass sowohl die Digestionsflüssigkeit als auch das Destillat deutlich nach Blausäure, resp. Benzaldehyd riecht, wodurch ja auch die Anwesenheit von Amygdalin noch bewiesen wird, dass aber das Destillat keine Berlinerblauprobe mehr gibt. Es scheint danach, wie schon oben bemerkt wurde, der Geruch noch feiner auf die beiden Körper zu reagieren, als das sehr feine chemische Reagens.

Der Nachweis von Zucker durch die Trommersche Probe in der Digestionsflüssigkeit und im Destillationsrückstand, der ja noch concentrirter ist, als jene, gelingt nur bei sehr grossen Amygdalinmengen.

Da zum Nachweis des Amygdalins ein Ferment nöthig

ist, und diese bekanntlich nie das ganze für sie vorhandene Material verbrauchen, sondern unzersetzte Rückstände hinterlassen, die in verschiedenen Fällen verschieden gross sind, so ist es selbstverständlich, dass in der Digestionsflüssigkeit immer noch unzersetztes Amygdalin in variablen Mengen vorhanden ist. Es liegt hier die grosse Fehlerquelle der Methode, auf der es beruht, dass auch nicht annähernd jene Feinheit der Reaction zu erreichen ist, wie nach der theoretischen Betrachtung möglich scheint. Trotzdem ist der Nachweis sehr scharf und sicher, und gibt selbst für sehr kleine Mengen Amygdalin noch sichere Resultate, wofür später noch einige Beispiele anzuführen sein werden.

Aus dem Gesagten geht zugleich hervor, dass die Amygdalinrückstände bei der Emulsinfermentation unberechenbar sind, dass somit die Methode leider nicht zur quantitativen Bestimmung des Amygdalingehaltes einer Flüssigkeit, wägbare durch die gebildete Blausäure als Cyansilber, brauchbar ist. Es scheint auch, als ob die gebildete Blausäure sich nicht quantitativ abdestilliren lässt.

Für die physiologisch-chemische Untersuchung ist es von besonderer Wichtigkeit, dass der Nachweis mit ganz derselben Sicherheit wie bei wässrigen Amygdalinlösungen auch gelingt, wenn das Glycosid in Harn gelöst ist.

Es sind jetzt noch die Resultate der chemischen Untersuchung des Harns der Versuchsthiere nach Amygdalinfütterung zu besprechen, vor allem zur Entscheidung der Frage, ob sich in demselben unzersetztes Amygdalin oder seine Zersetzungsproducte finden.

Wöhler und Frerichs¹⁾ war es in den beiden Fällen, wo sie einem alten Hunde 5, einem jungen 3 Grm Amygdalin eingegeben und Vergiftungserscheinungen be-

¹⁾ l. c.

obachtet hatten, gelungen, auf Zusatz von Mandelemulsion zum Harn deutlichen Geruch nach Blausäure, resp. Benzaldehyd wahrzunehmen. Sie schliessen daraus, dass ein Theil des Amygdalins unzersetzt im Harn wieder ausgeschieden worden sei. In den anderen Fällen, wo ebenfalls starke Dosen aber ohne Vergiftung gegeben waren, gelang der Nachweis nicht.

Ernest Reymond¹⁾ fand nach Injection von Amygdalin in die verschiedenen Organe eines Kaninchens, mit alleiniger Ausnahme des Darmkanals, das Amygdalin im Harne wieder, und zwar schon eine Stunde nach der Injection. Injicirte er dagegen Amygdalin in den Darmkanal, so enthielt der Harn danach niemals nachweisbare Mengen von Amygdalin.

Von meinen in Bezug auf die Giftwirkung besprochenen Fütterungsversuchen an Hunden gehören die beiden, in welchen 2 und 3 Grm Amygdalin gegeben wurden (Versuch Nr. 7, 8), zusammen, da bei beiden keine Vergiftungssymptome eintraten, so dass man annehmen kann, dass keine Zersetzung eingetreten ist. Die Versuche sind an gut abgerichteten Hunden angestellt, so dass der Harn ohne Verlust und Verunreinigung gesammelt wurde. Es wurde dann der Harn von 24 Stunden, von der Fütterung an gerechnet, gesammelt, gemischt und untersucht.

Der frisch gelassene Harn roch in beiden Fällen nicht nach Blausäure, resp. Benzaldehyd, und gab weder direct, noch nach Destillation mit Weinsäure eine Berlinerblauprobe. Er enthielt also keine Blausäure. Ausserdem war er frei von Zucker.

Der Harn vom Versuch Nr. 7 blieb 48 Stunden offen an der Luft stehen; es hatte sich dann in ihm offenbar durch Fäulniss starker Geruch nach Benzaldehyd entwickelt. S. schon oben.

¹⁾ l. c.

In beiden Fällen wurden 100 Cbcm des gemischten Tagesharns $\frac{1}{2}$ Stunde mit Emulsin bei 30° Cels digerirt; es entstand dabei deutlicher Geruch nach Blausäure, resp. Benzaldehyd. Dann wurde er mit Weinsäure destillirt: das Destillat gab starke Berlinerblauprobe. Der Harn enthielt also in beiden Fällen unverändertes Amygdalin.

Es ist hier der Ort, noch einiger Versuche zu erwähnen, welche dazu dienten, die kleinste Dosis Amygdalin annähernd festzustellen, nach welcher noch Amygdalin im Harn nachweisbar ist. Dieselben sind gleichzeitig ein Massstab für die Feinheit der Methode zum Nachweis des Amygdalins.

Versuch Nr. 29. Verschiedenen Hunden wurde der Reihe nach 0,5, 0,2, 0,1 Grm Amygdalin eingegeben. Von dem gesammelten und gemischten Tagesharn wurden jedesmal 400 Cbcm in der besprochenen Weise auf Amygdalin untersucht. Nach halbständigem Digeriren trat jedesmal starker Geruch nach Blausäure, resp. Benzaldehyd auf, und das Destillat gab die Berlinerblauprobe. Nach 0,1 Grm war diese Probe nur schwach, aber doch ganz unzweideutig. Nach einigem Stehen hatte sich in der vorher ganz klaren und schwach grünlich gefärbten Flüssigkeit ein deutlicher Niederschlag von Berlinerblau abgesetzt. Es liegt hier wohl die untere Grenze der Nachweisbarkeit durch die Reaction. Der allerdings weniger correcte Nachweis durch den Geruch gelingt wohl noch nach kleineren Gaben.

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Wöhler und Freichs in ihren Versuchen am Hunde, bei denen keine Vergiftung eintrat, kleinere Dosen gegeben haben als 0,1 Grm, da sie doch von starken Dosen sprechen. Es erscheint deshalb kaum zweifelhaft, dass auch bei diesen Versuchen der Harn noch Amygdalin enthalten hat, welches wohl auch durch eine geeignete Methode nachweisbar gewesen wäre.

Der bei den Versuchen Nr. 7 und 8 gewonnene Harn wurde ferner darauf untersucht, ob er die Trommersche

Probe gäbe. Er reducirte Kupferoxyd nicht. Auch eine Lösung von Amygdalin in Wasser und in normalem Hundeharn reducirt nicht. Trotzdem konnte in dem amygdalinhaltigen Harn Zucker enthalten sein, falls Amygdalin die Reduction hindert. Das ist aber nicht der Fall. Setzt man nämlich zu einem amygdalinhaltigen Harn Traubenzucker hinzu, so lässt sich derselbe durch Reduction des Kupferoxyds nachweisen, mit anderen Worten, Amygdalin stört die Trommersche Probe nicht, man kann neben Amygdalin Zucker nachweisen. Der von Hunden nach Amygdalinfütterung entleerte Harn enthält also keinen Zucker.

Der Harn des zu dem Versuche Nr. 10 verwendeten Kaninchens, welchem 2 Grm Amygdalin in die Vena iugularis injicirt worden waren, enthielt unzersetztes Amygdalin, welches durch den Geruch bei der Digestion mit Emulsin und durch die Blausäurereaction im Destillat nachweisbar war. Blausäure enthielt er nicht. Diese Beobachtung stimmt mit der erwähnten von E. Reymond überein.

Bei den beiden zu den Versuchen Nr. 11 und 12 verwendeten Kaninchen wurde der bei der Section in der Blase vorgefundene Harn auf Amygdalin untersucht, da sie zwischen der Injection der 2 Grm Amygdalin in den Magen und dem Tode keinen Harn entleert hatten. Die in beiden Fällen sehr geringe Menge wurde in der bekannten Weise mit aller Sorgfalt behandelt; es ergab sich aber negatives Resultat. Da das Destillat mit Weinsäure keine Berlinerblauprobe gab, so beweist das zugleich, dass auch keine praeformirte Blausäure, welche man bei den an Blausäurevergiftung gestorbenen Thieren vielleicht hätte erwarten können, im Harn enthalten war.

Der Umstand, dass sich in dem Harn des Kaninchens, welchem 2 Grm Amygdalin in die Vena iugularis injicirt worden waren, unzersetztes Amygdalin nachweisen liess.

stimmt mit der Annahme überein, dass keine Zersetzung des Amygdalins im Blute und in den Organen vor sich gegangen ist, soweit man dieses wenigstens aus dem völligen Mangel von Intoxikationserscheinungen schliessen darf. Von mehr allgemeinem Interesse ist diese Thatsache noch deshalb, weil sie beweist, dass die beschriebene Methode des Nachweises von Amygdalin durch Digestion mit Emulsin und Destillation mit Weinsäure auch für den Nachweis desselben im Kaninchenharn, der sich ja seiner Zusammensetzung nach wesentlich vom Hundeharn unterscheidet, verwendbar ist.

Unstreitig das meiste Interesse musste die Untersuchung des Harns bei dem Hunde bieten, welcher 6 Grm Amygdalin erhalten, danach erbrochen hatte, und unzweifelhaft von Blausäurevergiftung befallen war. Ganz rein, besonders in Bezug auf die Menge des Amygdalins, welche die Vergiftung verursacht hatte, war der Versuch nicht mehr, da es sich nicht bestimmen liess, ob überhaupt und wie viel Amygdalin in dem Erbrochenen vorhanden war. Sehr viel dürfte es kaum gewesen sein, da das Erbrechen erst 4—5 Stunden nach der Fütterung erfolgte. Über die Ursache des Erbrechens eine Entscheidung zu geben, scheint nicht ohne weiteres möglich. In den Schilderungen der Lehr- und Handbücher ist das Erbrechen nicht unter den Symptomen der Blausäurevergiftung erwähnt, dieselben sprechen aber meist von den Verhältnissen beim Menschen, und es ist eine bekannte Thatsache, dass Hunde ganz besonders leicht erbrechen, so dass also wohl auch die Blausäure bei ihnen dieses Symptom hervorrufen kann. Wöhler und Frerichs beobachteten gleichfalls Erbrechen bei den beiden Amygdalinvergiftungen, welche sie bei Hunden erzielten, und beziehen die Erscheinung auf die Wirkung der Blausäure. Dem Amygdalin selbst die brechenerregende Wirkung zuzuschreiben, scheint keine Berechtigung vorzuliegen, da ja bei kleineren Amygdalin-

gaben, wo keine Vergiftung durch Blausäure eintritt, auch kein Erbrechen erfolgt.

Vom Tagesharn des Hundes, der 6 Grm Amygdalin erhalten hatte, wurden 100 Cbem mit Weinsäure destillirt. Das Destillat gab keine Berlinerblauprobe. Der Harn enthält also, auch wenn Vergiftung eintritt, keine Blausäure.

Weitere 100 Cbem des Tagesharns wurden in der beschriebenen Weise auf Amygdalin untersucht. Das Destillat gab sehr starke Berlinerblauprobe, der Harn enthielt also viel unzersetztes Amygdalin. Diese Beobachtung stimmt überein mit den Angaben von Wöhler und Frerichs und widerspricht denen von E. Reymond.

Diese Thatsache musste anfangs überraschen, da doch unzweifelhaft Zersetzung des Amygdalins in einem Falle eingetreten war, bei genauerer Betrachtung aber wird gerade durch sie die ganze Zersetzungs- und Wirkungsweise des Amygdalins klar. Es ist also nur ein Theil des Amygdalins zersetzt worden und hat Vergiftung bedingt, ein anderer, wahrscheinlich viel grösserer, ist unzersetzt resorbirt und unzersetzt im Harne wieder ausgeschieden worden.

Es sei gestattet, hier noch einmal die wichtigsten experimentell festgestellten Thatsachen zusammenzufassen, nach denen man ein klares Bild der Amygdalinwirkung zu formen im Stande ist:

1) Amygdalin wird in den Organen des Thierkörpers, mit alleiniger Ausnahme des Intestinaltractus, nicht zersetzt.

2) Keiner der Verdauungssäfte zerlegt Amygdalin.

3) Fäulnisorganismen spalten Amygdalin unter Entwicklung von Blausäure.

4) Bei Thieren, die durch Amygdalin gestorben sind, findet sich Blausäure nur im Darm, nicht im Magen.

5) Der Mageninhalt zerlegt bei der Digestion Amygdalin nicht, der Darminhalt bildet daraus Blausäure.

Der Modus der Amygdalinvergiftung lässt sich aus diesen Thatsachen folgendermassen construiren: Das Amygdalin gelangt unzersetzt in den Magen, wird hier, wenn es in Substanz gegeben wird, gelöst, da es ziemlich leicht löslich ist, aber nicht zersetzt. Kleine Gaben (2 und 3 Grm beim Hunde) werden vollständig resorbirt, dadurch der Zerlegung entzogen und im Harne wieder ausgeschieden. Grössere Dosen (3 Grm junger Hund; 5 Grm Hund bei Wöhler und Frerichs; 3 Grm minus Erbrochenes im Versuche Nr. 9; 2 Grm Kaninchen) gelangen nur theilweise zur Resorption. Dieser Theil wird unzersetzt wieder ausgeschieden, der übrige variable nicht im Magen resorbirte Theil gelangt in den Darm, wird durch die dort stets vorhandenen Fäulnissorganismen gespalten unter Entwicklung von Blausäure und bedingt die Vergiftungserscheinungen.

Schon eine kleine Menge Amygdalin genügt, wenn sie in den Darm zur Zersetzung gelangt, zur Vergiftung. 0,05 Grm wasserfreie Blausäure genügen den Angaben der Autoren nach zur tödtlichen Vergiftung beim Menschen. Zur Bildung dieser Menge Blausäure genügen aber 0,95 Grm Amygdalin. Die Menge Amygdalin, die factisch in den Darm eines Menschen kommen müsste, um tödtliche Blausäurevergiftung zu erzeugen, würde noch etwas grösser sein, da das im Darne vorhandene Amygdalin jedenfalls nicht vollständig durch die Fäulniss zerlegt wird, sondern auch dort noch ein Theil unzersetzt resorbirt wird, oder auf anderem Wege der Fäulniss entgeht. Für einen Hund ist wahrscheinlich die Menge, die zur tödtlichen Vergiftung gehört, noch kleiner als beim Menschen, da im allgemeinen die Grösse einer letalen Dosis im geraden Verhältniss zum

Gewicht des afficirten Organismus steht, es sei denn, dass eines der verglichenen Thiere eine besondere Empfänglichkeit oder Immunität gegen das betreffende Gift besitzt. Beides ist aber hier wohl nicht der Fall.

Wenn nun auch Amygdalin selbst nicht giftig ist, so hat doch die Toxikologie allen Grund, es im Gegensatz zu Wöhler und Frerichs, Buchner, Ranke zu den giftig wirkenden Substanzen zu rechnen.

Aus der gefundenen Modalität der Giftwirkung des Amygdalins ergibt sich, dass die Vergiftung durch dieses Glycosid von drei Factoren abhängig ist. Zunächst natürlich von der Grösse der eingegebenen Dosis, dann von der Resorptionsfähigkeit des Magens, und drittens von der Intensität der Fäulnissvorgänge im Darm, und zwar ist sie proportional der Grösse der Dosis und der Intensität der Darmfäulniss und umgekehrt proportional der Resorptionsgrösse des Magens. Letztere beide Factoren sind aber sehr variabel, nicht nur bei verschiedenen Thieren ganz ungleich, sondern auch bei demselben Individuum bedeutenden Schwankungen unterworfen. Ist es doch bekannt, dass die Art der Nahrung die Darmfäulniss bedeutend modificirt, dass zunächst grosse Unterschiede bestehen zwischen Pflanzen- und Fleischfressern¹⁾ und dass es auch innerhalb dieser Ordnungen darauf ankommt, ob die Pflanzennahrung frisch als Grünfutter oder getrocknet, und ob die Fleischnahrung roh oder gekocht verabreicht wird. Dieselben Schwankungen werden auch beim Menschen mit seiner gemischten Nahrung bestehen.

Auch die Stärke der Resorption im Magen ist variabel; sie ist ja im wesentlichen abhängig von der Zeit, welche die Substanzen in ihm verweilen.

Es liessen sich hier noch eine ganze Anzahl Versuche anstellen, die aber meist sehr zeitraubend sind, und des-

¹⁾ Vgl. Morriggia und Ossi. l. c.

halb unterbleiben mussten. Zunächst würde man durch Herstellung der Asepsis im Darm, wie es von Baumann¹⁾ geschehen ist, der dadurch die Aetherschwefelsäuren im Harn zum Verschwinden brachte, einen Zustand erreichen können, bei dem Amygdalin in jeder Dosis ganz unschädlich ist, vorausgesetzt, dass nicht bei sehr grossen Dosen eine spezifische Wirkung des unzersetzten Amygdalins sich zeigte. Angenommen eine solche wäre vorhanden, dann würde durch einen solchen Versuch sich entscheiden lassen, welche Symptome auf Rechnung des Amygdalins zu schreiben seien, und welche man der im septischen Darms gebildeten Blausäure anrechnen muss.

Noch grössere Schwierigkeiten haben die Versuche, die Amygdalinwirkung zu verstärken, durch Vermehrung der Darmfäulniss. Es wurde in dieser Richtung ein Versuch gemacht, der aber durchaus negativ ausfiel.

Versuch Nr. 30. Derselbe Hund, welcher 3 Grm Amygdalin gut vertragen und nach 6 Grm Vergiftung gezeigt hatte, erhielt stark fauliges Fleisch und 3 Grm Amygdalin. Wenn sich dadurch die Darmfäulniss steigern liess, so war zu erwarten, dass er bei dieser Dosis wenigstens leichte Vergiftungserscheinungen bieten müsse. Dies trat aber nicht ein, der Hund blieb durchaus normal, und der Harn enthielt grosse Mengen unzersetztes Amygdalin.

Die Erklärung für dieses negative Resultat, welches nur scheinbar gegen den angenommenen Modus der Amygdalinvergiftung spricht, ist nicht schwer. Die Fäulniss wird durch die stark antiseptische Kraft des Magensaftes²⁾ zum mindesten gehemmt, wenn nicht aufgehoben, das Amygdalin wird also durch die bis dahin faulenden Massen im Magen nicht zersetzt und die eingegebenen 3 Grm können

¹⁾ Baumann. Zeitschrift f. physiol. Chemie. X. pag. 123. 1886.

²⁾ Spallanzani, Severi. Hoppe-Seylers med. chem. Untersuchungen pag. 257. Citirt nach O. Funke, Physiologie. Bd. I. pag. 198. 1876.

gerade so vollständig resorbirt werden als wenn 3 Grm mit gewöhnlicher Nahrung gegeben werden, wie es im Versuche Nr. 8 geschehen war. Ob dann der Darminhalt etwas mehr oder weniger fault, ist ganz gleichgültig, da er ja kein Amygdalin mehr enthält.

Eine weitere, bereits von E. Reymond in Anwendung gezogene Modification der Versuche ist die, dass man Amygdalin in kleinen Gaben direct in den Darm einbringt. Reymond machte Injection von Amygdalinlösungen in den Darm und beobachtete danach Vergiftungserscheinungen. Der bequemste Weg, solche Versuche in grösserer Zahl anzustellen, wäre eine permanente Dünndarmfistel. Da aber ein geeignetes Thier zur Anlegung einer solchen nicht zur Verfügung war, so kam ich auf eine andere Methode, um Amygdalin direct in den Dünndarm zu bringen. Ich versuchte die Anwendung von sogenannten keratinirten Pillen nach der Vorschrift von Dr. Unna-Hamburg, durch welche die wirksamen Bestandtheile, welche sie enthalten, der Verdauung und Resorption im Magen entzogen, und erst im Dünndarm zur Wirkung gelangen sollen. Die Pillen werden aus einem nicht quellbaren Constituens geformt und dann mit einer erstarrenden Keratinlösung überzogen, welche einen Überzug bildet, der im Magen unlöslich sein soll. Ich verdanke derartige Amygdalinpillen der Güte des Herrn Apotheker C. A. Jungclaussen jr. in Hamburg, der sie auf meinen Wunsch genau nach Unna'scher Vorschrift anfertigte, und dem ich für die Bereitwilligkeit, mit der er meinen Wünschen entsprach, und für seine Mühewaltung meinen besten Dank ausspreche. Derselbe schreibt über die Anfertigung der Pillen folgendes:

„Rp. Amygdalin puriss. cryst.	10 ₀
Ol. Amygd. dule.	0 ₃
Seb. ovis.	10 ₀
Cer. flav.	5 ₀
Pulv. rad. Althaeae	2 ₀

Liquefact. f. mass. pilular. e qua forment. pilul. Nr. 50.

Die Pillen werden mit ganz feinem Graphitpulver rondirt, dann einigemal mit Keratinlösung überzogen, darauf mit einem spirituösen Lack aus Kolophon und Shellak beide Substanzen lösen sich auch nicht im Magen, sondern nur im Dünndarm) und dann noch zweimal mit Keratinlösung.“

Mit diesen Pillen wurde folgender Versuch angestellt:

Versuch Nr. 31. Der auch zu den übrigen Fütterungsversuchen verwendete Hund erhielt neben gewöhnlicher Nahrung 10 Dünndarmpillen nach Unna à 0,2 Grm Amygdalin. Kamen dieselben nach der Unna'schen Theorie im Dünndarm zur Wirkung, so konnte sich daraus 0,105 Grm wasserfreie Blausäure bilden, also eine absolut letale Menge. Der Hund zeigte aber keinerlei Vergiftungserscheinungen und im Harn fand sich eine ziemlich grosse Menge unzersetztes Amygdalin.

Zur Erklärung dieses negativen Resultates gibt es nur zwei Möglichkeiten, entweder Amygdalin wird im Darne nicht zerlegt, und dass dieses der Fall ist, glaube ich ziemlich sicher nachgewiesen zu haben, oder die Unna'schen Pillen haben ihre Schuldigkeit nicht gethan und sind bereits im Magen gelöst worden. Die dritte Möglichkeit, dass der Hund die Pillen zerbissen habe, darf ich als sicher ausgeschlossen bezeichnen.

Zur genaueren Prüfung werden deshalb die Dünndarmpillen Verdauungsversuchen extra corpus unterworfen.

Controleversuch. a) 1 Pille mit 0,1%iger Salzsäure bei Körpertemperatur digerirt.

b) 1 Pille mit 0,1%iger Salzsäure und Pepsin digerirt.

c) 1 Pille mit Pankreatin digerirt.

Controlversuche mit Fibrinflocken erwiesen die Verdauungssäfte als wirksam. Nach einiger Zeit waren alle Pillen fast genau gleich stark arrodirt. Sie waren graulich-weiss geworden und der Überzug war in kleinen Schüppchen abgeblättert. Die vorher ganz harten Pillen waren schmierig und weich geworden und liessen sich ohne weiteres zwischen den Fingern zerdrücken.

Es wird danach anzunehmen sein, dass die Dünndarmpillen doch schon im Magen gelöst worden sind, und der Versuch beweist nichts.

Es wurde dann noch ein Versuch gemacht, Amygdalin in Gelatine kapseln einzuschliessen und mit einem Überzug von Fett zu versehen, um durch den im Magen unlöslichen Überzug das Amygdalin der Resorption zu entziehen. Es musste dazu ein Fett genommen werden, welches bei Körpertemperatur noch fest bleibt, und es wurde deshalb Cetaceum gewählt. Dasselbe wurde in Aether gelöst, und die mit Amygdalin gefüllten Kapseln mit der Lösung mehrere Male überzogen. Der Hund erhielt in dieser Form 3 Grm Amygdalin, zeigte aber auch keinerlei Vergiftungserscheinungen, und der Harn enthielt grössere Mengen Amygdalin. Es war also auch auf diesem Wege nicht gelungen, die Resorption im Magen zu verhindern.

Da die Giftwirkung des Amygdalins, wie gezeigt worden ist, nicht nur von der Grösse der eingegebenen Dosis, sondern auch von zwei sehr variablen Functionen des Thierkörpers abhängig ist, wird es nicht möglich sein, ganz allgemein eine Zahl anzugeben, bei welcher die Giftwirkung beginnt, und ebenso wenig wird man eine letale Dosis sicher bestimmen können. Es wird, wollte man Amygdalin zu irgend einem Zwecke eingeben, für jedes Individuum, sei es Mensch oder Versuchsthier, je nach den besprochenen Functionen seines Magens und Darms die Maximaldosis erst experimentell festgestellt werden müssen.

Es ist bisher, wenn Zersetzung des Amygdalins eintrat, von den Zersetzungsproducten nur die Blausäure berücksichtigt worden. Es ist noch die Frage nach dem Schicksal der anderen beiden Zufallsproducte zu erörtern.

Der bei dem Versuche Nr. 9, bei welchem nach 6 Grm Amygdalin Vergiftung eintrat, aufgefangene Harn gab

keine Trommersche Probe, der aus dem Amygdalin gebildete Zucker ist also verbrannt worden. Es liegt ja auch kein Grund vor, weshalb der aus dem Glycosid gebildete Zucker sich anders verhalten sollte als der praeformirt eingeführte oder der aus Kohlehydraten gebildete.

Die Frage nach dem anderen Spaltungsproduct, dem Benzaldehyd, bietet auf den ersten Blick mehr Interesse. Schon Frerichs und Wöhler¹⁾ sind auf dieselbe eingegangen. Es war anzunehmen, dass Benzaldehyd zu Benzoëssäure oxydirt wird, dass diese sich mit Glycocoll zu Hippursäure verbindet, dass somit Benzaldehyd als Hippursäure ausgeschieden wird. Sie haben nun in den beiden Fällen, wo nach Amygdalinfütterung Vergiftung eintrat, vergeblich auf Hippursäure im Harn Untersuchungen angestellt. Ebenso erhielten sie negatives Resultat bei den Fütterungsversuchen ohne Intoxikation, doch war hier ja auch keine Hippursäure zu erwarten. Angenommen nun, es liesse sich bei einer Vergiftung durch Amygdalin die Hippursäure im Harn quantitativ bestimmen, so würde man damit einen ausgezeichneten Massstab haben für die Amygdalinmenge, welche zerlegt worden ist, und zu der Vergiftung Veranlassung gegeben hat. Es gibt nun allerdings eine Methode der quantitativen Bestimmung der Hippursäure, welche von Bunge und Schmiedeberg²⁾ angegeben und von Jaarsveld und Stokvis³⁾ modificirt worden ist. Dieselbe gibt nach dem Urtheil von Hoppe-Seyler⁴⁾ gute Resultate. Sie ist aber, da sie darauf beruht, die Hippursäure aus dem Harn zu extrahiren und zur Krystal-

¹⁾ l. c.

²⁾ Bunge und Schmiedeberg Archiv f. experiment. Pathologie Bd. VI. pag. 235. 1877.

³⁾ Jaarsveld und Stokvis. Archiv f. experiment. Pathologie. Bd. X pag. 271. 1879.

⁴⁾ Hoppe-Seyler. Physiol. chem. Analyse 1883. pag. 381 und Schröder, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. III. pag. 323. 1879.

lisation zu bringen, mit Vorthail wohl nur für grössere Mengen zu verwenden. Die Verluste werden bei der Extraction um so grösser, je kleiner die zu extrahirende Menge ist, und die Fehler werden dadurch bei kleinen Mengen sehr gross.

Es würde sich nun aber bei den Amygdalinversuchen um Mengen handeln, die sicher unter 0,352 Grm Hippursäure liegen. Es ist gezeigt worden, dass die Zersetzung von 0,95 Grm Amygdalin hinreicht, um eine tödtliche Blausäurevergiftung beim Menschen zu erzeugen, beim Hunde wohl noch weniger. Aus 0,95 Grm Amygdalin wird aber so viel Benzaldehyd frei, wie zur Bildung von 0,352 Grm Hippursäure ausreicht. Diese Menge wird sich aber factisch nie im Harn eines Versuchshundes finden, da erstens die tödtliche Blausäuredosis für den Hund wahrscheinlich kleiner ist, als für den Menschen, und bei einer tödtlichen Blausäuredosis überhaupt kein Harn zur Untersuchung mehr gewonnen wird. Die factisch in irgend einem möglichst günstig angenommenen Falle vorhandene Hippursäuremenge wird also sicher bedeutend geringer sein. Ein Quantum Hippursäure aber, das sicher viel kleiner ist als 0,352 Grm aus 1000 bis 1500 Cbcm Harn quantitativ auszuschütteln, zur Krystallisation zu bringen und zu wägen, erscheint doch sehr wenig aussichtsvoll.

Eine andere Möglichkeit der Ausscheidung des Benzaldehyds wäre die, dass es nach Analogie anderer aromatischer Fäulnissproducte des Darms, wie Skatol, Phenol, Indol sich mit Schwefelsäure paart, und als Aetherschwefelsäure ausgeschieden wird. Aber auch diese Bestimmung stösst auf Schwierigkeiten. Wird das Amygdalin zersetzt, so tritt Blausäurevergiftung ein, und der Versuchshund erbricht, wie schon Wöhler und Frerichs beobachteten und auch bei dem Versuche Nr. 9 gesehen wurde. Damit geht aber eine unbestimmbare Menge des Normalfutters und des Amygdalins verloren, die normale Menge der Aether-

schwefelsäuren wird in unberechenbarer Weise schwanken und es lässt sich dann nicht bestimmen, wie viel von der gefundenen Menge auf Rechnung des Benzaldehyds zu setzen wäre.

Für eine Dosis, welche ein Hund ohne Vergiftung erträgt, wurden die Aetherschwefelsäuren im Harn bestimmt, und zwar nach der von Salkowski¹⁾ angegebenen Methode. Es wurden 3 Grm Amygdalin gegeben, die Menge der Aetherschwefelsäuren im Harne lag danach, wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich ist, in der Grenze des Normalen.

Tabelle Nr. I.

Versuchsnummer	Datum des Versuches	Versuchsbedingungen		Urinmenge in 24 Stunden	Aetherschwefelsäuren		
		Futter	Zusatz		in 50 ccm Ba S O ₄	im Tagesharn	
					Ba S O ₄	Ba S O ₄	H ₂ S O ₄
32	25. VI. 86.	1750 Grm Pansen		1100 Ccm	0,0263	0,5775	0,2429
83	27. VI. 86.	1750 Grm Pansen		1170 Ccm	0,0323	0,7547	0,3174
Arithmet. Mittel							0,2802
34	23. VI. 86.	1750 Grm Pansen	3 Grm Amygdalin	1320 Ccm	0,0268	0,7062	0,2970

Eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren war allerdings in diesem Versuche gar nicht zu erwarten, da hier ja gar keine Bildung von Benzaldehyd stattgefunden hat.

Es lassen sich somit zwei der Zersetzungsproducte des Amygdalins, der Zucker und die Blausäure nicht im Harne nachweisen. Letztere wird ja auch hauptsächlich durch die Lungen ausgeschieden. Der Nachweis des Benzaldehyds in einer veränderten Form ist bis jetzt nicht gelungen, und besonders seine quantitative Bestimmung, die

¹⁾ Salkowski. Archiv f. pathol. Anatomie. Bd. 79. pag. 551. 1880.

manche interessante Aufschlüsse bieten würde, stösst auf grosse Schwierigkeiten.

Ein weiteres Zersetzungsproduct nahm H. Ranke an. Nach Analogie seiner als nicht richtig zurückgewiesenen Hefegährungsversuche glaubte er, dass nach Amygdaliningabe Ameisensäure im Harn zu finden sei, dass also bei der Zerlegung des Amygdalins im Organismus Ameisensäure gebildet werde; er fand auch in einem Versuche Ameisensäure im Harn. Leider gibt Ranke die Methode, die er zum Nachweis verwendete, nicht an, wenn er es aber auf die gewöhnliche Weise gemacht hat, nämlich den Harn mit Säuren destillirt und das Destillat mit leicht reducibaren Substanzen (salpetersaures Silber, rothes Quecksilberoxyd, Sublimat, Bleizucker) auf Ameisensäure untersucht hat, so habe ich dagegen einzuwenden, dass man auf diese Weise aus normalem Harn von Mensch, Hund und Kaninchen, die kein Amygdalin genommen haben, eine grosse Menge reducirender Substanzen sowohl mit Wein- als mit Schwefelsäure abdestilliren kann. Gibt man nun dem betreffenden Individuum Amygdalin, so hindert das unzersetzt ausgeschiedene Amygdalin den Übergang dieser reducirenden Substanzen (Ameisensäure und höhere Fettsäuren) natürlich nicht.

Hat Ranke zum Destilliren Schwefelsäure genommen, — und dies ist ja die gewöhnliche Methode, — so ist auch noch die Möglichkeit, dass das unzersetzt ausgeschiedene Amygdalin beim Kochen gespalten und die gebildete Blausäure in der bekannten Weise gleich weiter zerlegt ist unter Bildung von Ameisensäure.

Ich glaube auf diese beiden Möglichkeiten die meiner Ansicht nach irrthümliche Ansicht Rankes, die in zahlreiche Bücher übergegangen ist, zurückführen zu sollen.

Es ist jetzt noch die Frage nach den zeitlichen Verhältnissen der Ausscheidung des unzersetzten Amygdalins mit einigen Worten zu besprechen. E. Reymond gibt

an, dass er eine Stunde nach der Injection des Amygdalins in die verschiedenen Organe eines Versuchstieres dasselbe bereits im Harn nachweisen konnte.

Über den Endpunkt der Amygdalinausscheidung stehen mir noch zwei Beobachtungen zu Gebote. Bei dem zu dem Versuche Nr. 10 verwendeten Kaninchen wurde der Harn gesammelt. In dem 20 Stunden nach der Injection gelassenen Harn gelang der Nachweis des Amygdalins trotz aller Sorgfalt nicht mehr. Bei einem Hunde, welcher 3 Grm Amygdalin erhalten hatte, konnte in dem 21 Stunden nach der Fütterung entleerten Harn unzersetztes Amygdalin noch mit Sicherheit, wenn auch nur in Spuren nachgewiesen werden. Im Harn nach 29 Stunden gelang der Nachweis nicht mehr.

Salicin und Helicin.



Die demnächst in Bezug auf ihre Zersetzung durch den Thierkörper und ihre Ausscheidung aus demselben studirten Glycoside Salicin und Helicin eignen sich zur gleichzeitigen Besprechung nebeneinander, obgleich sie getrennt experimentell bearbeitet wurden. Zunächst spricht für eine vergleichende Behandlung derselben ihre nahe chemische Verwandtschaft, von welcher sogleich die Rede sein wird, sodann stellten sich auch bei der Untersuchung in Bezug auf ihr physiologisches Verhalten mancherlei Analogien und Aehnlichkeiten, aber auch interessante Unterschiede heraus, die wohl nur bei gleichzeitiger Besprechung dieser Glycoside in das rechte Licht gestellt werden können.

Salicin, dessen empirische Formel (von der Constitution wird gleich die Rede sein) $C_{13} H_{18} O_7$ ist, kommt in den Rinden mehrerer Weidenarten¹⁾ und in verschiedenen Pappelarten²⁾ vor. Ausserdem hat Wöhler³⁾ dasselbe im Castoreum gefunden, doch ist es hier nicht etwa ein Product des thierischen Stoffwechsels, sondern lediglich aus der salicinhaltigen Nahrung des Bibers, Weiden- und Pappelrinde, resorbirt und unzersetzt im Castoreum aus-

¹⁾ Leroux. Berz. Jahresber. 11. pag. 283. 1837. Buchner. Liebig und Wöhler. Annal. 88. pag. 284. 1853.

²⁾ Tischhauser. Liebig und Wöhler. Annal. 7. pag. 280. 1833.

³⁾ Wöhler. Liebig und Wöhler. Annal. 67. pag. 360. 1848.

geschieden, eine Erklärung, die bereits von Staedeler¹⁾ gegeben wird. Das Salicin wird durch Auskochen der Weidenrinde gewonnen²⁾ und krystallisirt in rhombischen Krystallen, Nadeln, Blättchen oder Prismen, welche in Wasser³⁾ und Alkohol löslich, aber in Aether⁴⁾ ganz unlöslich sind.

Den Lösungen des Salicins kommt die Eigenschaft zu, die Schwingungsebene des polarisirten Lichtes nach links zu drehen. Genauere Angaben über die Stärke der Drehung finden sich bei Hesse.⁵⁾ Diese Eigenschaft ist zum Nachweis des Salicins und zur quantitativen Bestimmung in Lösungen verwendet worden, die Methode ist aber natürlich nur anwendbar, wenn die betreffende Flüssigkeit sonst keine drehenden Substanzen enthält, ist also nur bedingungsweise verwendbar.

Eine bessere Methode zum Nachweis hat man durch die Reaction des Salicins mit concentrirter Schwefelsäure. Übergießt man die Krystalle mit concentrirter Schwefelsäure, so färben sie sich schön purpurroth und lösen sich mit gleicher Farbe darin auf. Verdünnt man diese Lösung mit Wasser, so fällt ein rothes Pulver nieder, über welches von Braconnot⁶⁾ und Mulder⁷⁾ Untersuchungen angestellt sind. Ersterer benennt den Stoff Rutilin.

¹⁾ Staedeler. Liebig und Wöhler. Annal. 77. pag. 36. 1851.

²⁾ Duflos. Liebig und Wöhler. Annal. 8. pag. 200. 1833.

³⁾ Piria. Liebig und Wöhler. Annal. 96. pag. 378. 1854.

⁴⁾ O. Schmidt. Gmelin. Handbuch der Chemie. 7. pag. 860.

⁵⁾ Hesse. Liebig und Wöhler. Annal. 176. pag. 116. 1875.

⁶⁾ H. Braconnot. Über das Salicin und seine Umwandlung in einen Farbstoff eigenthümlicher Art. Poggendorff. Annal. Bd. 20. pag. 621—625. Leipzig 1831.

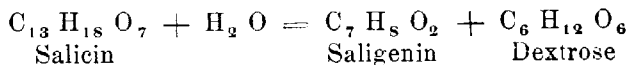
Derselbe. Rutilin oder rother Farbstoff erzeugt durch concentrirte Schwefelsäure auf Salicin und Populin. Pharm. Centralblatt 1831. pag. 150—151. Journal de chim. méd. 1831. Janv. page 17—22.

⁷⁾ G. J. Mulder. Über das Rutilin. Journ. f. pract. Chemie. Bd. 18. pag. 356—357. 1839.

Auch in Lösungen des Salicins ist die Schwefelsäure-reaction des Salicins verwendbar, und zwar ist dieselbe nach Scheffer¹⁾ sehr fein. Derselbe constatirte, dass beim Vermischen und Erhitzen einer Lösung von 1 Theil Salicin in 8000 Theilen Wasser mit concentrirter Schwefelsäure die purpurrothe Färbung noch deutlich eintritt.

Buchwald²⁾ verwendete zum Nachweis des Salicins die Möglichkeit, dasselbe durch Emulsin zu zerlegen, worüber weiter unten zu handeln sein wird. Die bei dieser Operation auftretenden Spaltungsproducte reagiren sehr scharf auf Eisenchlorid, und diese Reaction ist, nach dem genannten Autor, trotzdem das Salicin durch das Ferment kaum vollständig gespalten wird, viel schärfer als die Reaction mit concentrirter Schwefelsäure auf Salicin.

Es ist bereits erwähnt worden, dass ebenso wie auf Amygdalin das Mandelferment Emulsin auch auf Salicin einwirkt, letzteres zerfällt bei dieser Fermentation in Dextrose und Salicylalkohol (Saligenin) unter Wasseraufnahme.



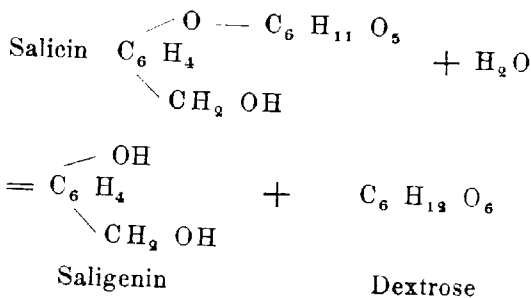
Zur Entscheidung, ob eine Zersetzung eingetreten ist, verwendet man praktisch die Eisenchloridreaction auf Saligenin; dieses wird nämlich eben so wie Phenol, Salicylsäure etc. durch Eisenchlorid violett gefärbt. Salicin wird durch Eisenchlorid nicht zersetzt, so dass das Eintreten der Violettfärbung absolut für eine eingetretene Zerlegung entscheidet, da Salicin selbst sich mit Eisenchlorid nicht färbt; auch stört ein Gehalt von Salicin den Vorgang der Reaction nicht.

Ebensowenig wie mit Eisenchlorid gibt Salicin in wässriger Lösung eine Reaction mit Millons Reagens.

¹⁾ Scheffer. Das Salicin. Inaug. Diss. Marburg 1860. pag. 30.

²⁾ Buchwald. Über Wirkung und therapeut. Werth des Salicins. Habilitationsschrift. Breslau 1878.

Da diese beiden Reactionen bekanntlich bei denjenigen aromatischen Körpern eintreten, welche nur ein freies, direct an den Kohlenstoff des Benzolringes gebundenes Hydroxyl enthalten, so lässt sich aus dem Ausbleiben der Eisenchlorid- und Millonschen Reaction bei Salicin der Schluss ziehen, dass die Bindung des Zuckermolecüls und des aromatischen Bestandtheils, welcher bei der Spaltung des Glycosids frei wird, und dann beide Reactionen gibt, derartig ist, dass sich ersteres gerade an das freie Hydroxyl der aromatischen Componente anlegt..



Dem bei der Spaltung des Salicin frei werdenden Saligenin kommt auch noch die Schwefelsäureprobe zu. Es gibt ganz die gleiche Purpurfärbung mit concentrirter Schwefelsäure wie Salicin, eine Thatsache, die leicht zu Täuschungen Veranlassung geben kann, und den Werth der Reaction im Vergleiche zu der Eisenchloridprobe etwas herabsetzt.

Beim Erhitzen des Salicins mit verdünnter Schwefelsäure zerfällt es unter Bildung von Saliretin. Letzteres ist ein Zerfallsproduct zweiter Ordnung, denn es entsteht aus dem Salicin zunächst Saligenin, und Saliretin ist ein aus 2 Molecülen Saligenin durch Wasseraustritt entstandenes Anhydrit.

die Gährung des Amygdalins. Es sind gegen diese Experimente ganz dieselben Bedenken geltend zu machen, wie sie beim Amygdalin besprochen sind, auch hier wird die Annahme gerechtfertigt sein, dass factisch eine Zersetzung des Salicins in der mit Bierhefe digerirten Lösung Statt gefunden hat, dass aber das zerlegende Agens nicht die Hefe, sondern die Fäulnissvorgänge in der Gährungsflüssigkeit gewesen sind. Zum Beweise dieser Behauptung wurden folgende Versuche gemacht.

Versuch Nr. 35. Salicin wurde mit Hefe, die vorher durch wiederholtes Übergiessen mit Wasser und Decantiren gereinigt war, 12 Stunden bei circa 30° digerirt. Das Filtrat der Gährungsflüssigkeit gab mit Eisenchlorid keine Violettfröbung. Da die Zersetzungsproducte des Salicins in Aether löslich sind, wurde das Filtrat mit Aether ausgeschüttelt und der Aether über Wasser abdestillirt. Die rückständige wässrige Lösung des Aetherextracts gab keine Eisenchloridprobe.

Derselbe Versuch wurde mehrmals mit 24stündiger Digestion aber auch durchaus negativem Resultat wiederholt.

Versuch Nr. 36. Es wurden zwei Versuche mit Invertin angestellt mit 12- und 24stündiger Digestion. Beide ergaben durchaus negatives Resultat.

Versuch Nr. 37. Salicin wurde mit Kloakenschlamm unter Erwärmen auf 30° C. digerirt. Das Filtrat der Digestionsflüssigkeit gab starke Eisenchloridprobe. Das Salicin ist also unter dem Einfluss der Fäulnissorganismen zerlegt worden.

Zu demselben Resultat, dass Salicin durch Pilze zerlegt wird, gelangte auch Moitessier,¹⁾ welcher die Spaltung des Salicins in wässriger Lösung durch Schimmelpilze constatirte.

Mit den Ranke'schen Ansichten stimmt auch W. Marmé²⁾ und Buchwald³⁾ überein, und ersterer glaubte seine Mei-

¹⁾ Citirt nach W. Marmé.

²⁾ W. Marmé. Nachrichten von d. K. Gesellsch. d. Wissenschaften und d. Univers. zu Göttingen. 1878. Nr. 7 u. 9. pag. 240.

³⁾ l. c.

nung noch durch einen weiteren, scheinbar unter antiseptischen Cautelen ausgeführten Versuch stützen zu können. In eine $\frac{1}{2}$ Stunde auf der Siedehitze erhaltene, also sterilisirte Salicinlösung wurde gut ausgewaschene Bierhefe gebracht und das Kölbchen, in welchem die Digestion vor sich ging, mit einem Pasteurschen Watte-Pilzfilter versehen. Nach den heute herrschenden Ansichten über die weite Verbreitung der niederen, Fäulniss erregenden Organismen erscheint es ganz unmöglich, durch einfaches Auswaschen die Bierhefe von Fäulniserregern und deren Keimen zu reinigen. Der Gährungsflüssigkeit kann also ein wirklich aseptisches Verhalten trotz Aufkochens und Wattepfropf nicht zugestanden werden, und der Marmé'sche Versuch steht genau auf derselben Stufe wie der Ranke'sche, da auch Marmé die Gährungsflüssigkeit 12 Tage stehen liess. Es sind also auch hier gegen Ranke und Marmé dieselben Bedenken in ihrer ganzen Ausdehnung geltend zu machen, wie sie oben bei dem Ranke'schen Gährungsversuch mit Amygdalin ausführlich besprochen sind, und der Schluss erscheint gerechtfertigt, dass Salicin durch Hefe nicht zerlegt wird.

Ehe nun das Verhalten des Salicins im Thierkörper besprochen wird, halte ich es, wie schon gesagt, für zweckmässig, einige rein chemische Bemerkungen über das andere neben dem Salicin zu besprechende Glycosid, das Helicin, voranzuschicken.

Es ist bereits kurz erwähnt worden, dass Helicin, dessen empirische Formel $C_{13} H_{16} O_7$ ist, in der Natur noch nicht beobachtet ist, und nur künstlich aus dem Salicin durch Behandlung desselben mit verdünnter Salpetersäure dargestellt werden kann¹⁾ und dass es alle Eigenschaften eines echten Glycosids besitzt. Es ist ausserdem interessant als erstes Glycosid, welches synthetisch

¹⁾ Piria. Liebig und Wöhler. Annal. Bd. 56. pag. 64. 1845.

die Gährung des Amygdalins. Es sind gegen diese Experimente ganz dieselben Bedenken geltend zu machen, wie sie beim Amygdalin besprochen sind, auch hier wird die Annahme gerechtfertigt sein, dass factisch eine Zersetzung des Salicins in der mit Bierhefe digerirten Lösung Statt gefunden hat, dass aber das zerlegende Agens nicht die Hefe, sondern die Fäulnissvorgänge in der Gährungsflüssigkeit gewesen sind. Zum Beweise dieser Behauptung wurden folgende Versuche gemacht.

Versuch Nr. 35. Salicin wurde mit Hefe, die vorher durch wiederholtes Übergießen mit Wasser und Decantiren gereinigt war, 12 Stunden bei circa 30° digerirt. Das Filtrat der Gährungsflüssigkeit gab mit Eisenchlorid keine Violettfärbung. Da die Zersetzungsproducte des Salicins in Aether löslich sind, wurde das Filtrat mit Aether ausgeschüttelt und der Aether über Wasser abdestillirt. Die rückständige wässrige Lösung des Aetherextracts gab keine Eisenchloridprobe.

Derselbe Versuch wurde mehrmals mit 24stündiger Digestion aber auch durchaus negativem Resultat wiederholt.

Versuch Nr. 36. Es wurden zwei Versuche mit Invertin angestellt mit 12- und 24stündiger Digestion. Beide ergaben durchaus negatives Resultat.

Versuch Nr. 37. Salicin wurde mit Kloakenschlamm unter Erwärmen auf 30° C. digerirt. Das Filtrat der Digestionsflüssigkeit gab starke Eisenchloridprobe. Das Salicin ist also unter dem Einfluss der Fäulnissorganismen zerlegt worden.

Zu demselben Resultat, dass Salicin durch Pilze zerlegt wird, gelangte auch Moitessier,¹⁾ welcher die Spaltung des Salicins in wässriger Lösung durch Schimmelpilze constatirte.

Mit den Ranke'schen Ansichten stimmt auch W. Marmé²⁾ und Buchwald³⁾ überein, und ersterer glaubte seine Mei-

¹⁾ Citirt nach W. Marmé.

²⁾ W. Marmé. Nachrichten von d. K. Gesellsch. d. Wissenschaften und d. Univers. zu Göttingen. 1878. Nr. 7 u. 9. pag. 240.

³⁾ l. c.

nung noch durch einen weiteren, scheinbar unter antiseptischen Cautelen ausgeführten Versuch stützen zu können. In eine $\frac{1}{2}$ Stunde auf der Siedehitze erhaltene, also sterilisirte Salicinlösung wurde gut ausgewaschene Bierhefe gebracht und das Kölbchen, in welchem die Digestion vor sich ging, mit einem Pasteurschen Watte-Pilzfilter versehen. Nach den heute herrschenden Ansichten über die weite Verbreitung der niederen, Fäulniss erregenden Organismen erscheint es ganz unmöglich, durch einfaches Auswaschen die Bierhefe von Fäulnissregnern und deren Keimen zu reinigen. Der Gährungsflüssigkeit kann also ein wirklich aseptisches Verhalten trotz Aufkochens und Wattepfropf nicht zugestanden werden, und der Marmé'sche Versuch steht genau auf derselben Stufe wie der Ranke'sche, da auch Marmé die Gährungsflüssigkeit 12 Tage stehen liess. Es sind also auch hier gegen Ranke und Marmé dieselben Bedenken in ihrer ganzen Ausdehnung geltend zu machen, wie sie oben bei dem Ranke'schen Gährungsversuch mit Amygdalin ausführlich besprochen sind, und der Schluss erscheint gerechtfertigt, dass Salicin durch Hefe nicht zerlegt wird.

Ehe nun das Verhalten des Salicins im Thierkörper besprochen wird, halte ich es, wie schon gesagt, für zweckmässig, einige rein chemische Bemerkungen über das andere neben dem Salicin zu besprechende Glycosid, das Helicin, voranzuschicken.

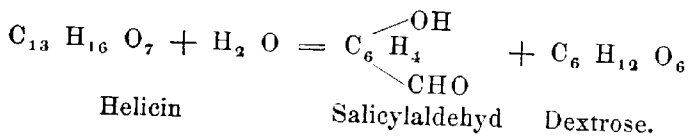
Es ist bereits kurz erwähnt worden, dass Helicin, dessen empirische Formel $C_{13} H_{16} O_7$ ist, in der Natur noch nicht beobachtet ist, und nur künstlich aus dem Salicin durch Behandlung desselben mit verdünnter Salpetersäure dargestellt werden kann¹⁾ und dass es alle Eigenschaften eines echten Glycosids besitzt. Es ist ausserdem interessant als erstes Glycosid, welches synthetisch

¹⁾ Piria. Liebig und Wöhler. Annal. Bd. 56. pag. 64. 1845.

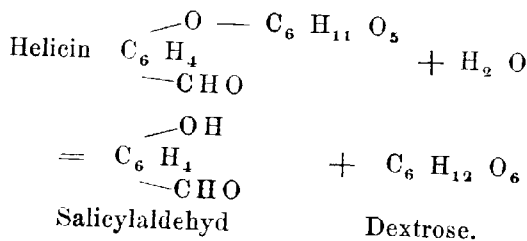
gewonnen wurde.¹⁾ Es wurde nämlich dargestellt aus Salicylaldehydkalium und Acetochlorhydrose.

Ebenso wie es durch Oxydationsmittel aus dem Salicin entsteht, bildet sich umgekehrt durch Einwirkung reducirender Substanzen, wie Natriumamalgam, aus dem Helicin wieder Salicin.²⁾

Helicin krystallisirt in feinen Nadeln, ist ziemlich leicht löslich in Wasser und Alkohol und unlöslich in Aether. Es zerfällt durch verdünnte Säuren, Alkalien und Emulsin in Zucker und Salicylaldehyd unter Aufnahme eines Molecüls Wasser.



Der Eintritt dieser Zersetzung ist sehr scharf und deutlich erkennbar an dem charakteristischen Geruch des Salicylaldehyds, welches ausserdem noch die Violettfärbung mit Eisenchlorid gibt, welche dem Helicin ebenso wie dem Salicin nicht zukommt. Aus letzterer Thatsache lässt sich eben so wie beim Salicin der Schluss ziehen, dass die Bindung zwischen dem Salicylaldehyd und dem Zuckermolecül gerade an der Stelle des Hydroxyl des Salicylaldehyds Statt findet.



¹⁾ Michael. American chemical Journal 1. pag. 309.

²⁾ Lisenko. Jahresber. d. Chemie 1864. pag. 588.

Lässt man die Zersetzung des Helicins bei Erwärmung vor sich gehen, so thut man gut, einen Kühler vorzulegen, da das Salicylaldehyd mit Wasserdämpfen sehr leicht flüchtig ist. Das Destillat riecht sehr deutlich nach Salicylaldehyd, es hat, wenn viel Salicylaldehyd übergegangen ist, das Aussehen einer Emulsion mit zahlreichen Öltropfen, und gibt intensivste Violettfärbung mit Eisenchlorid.

Helicin gibt mit concentrirter Schwefelsäure nicht die Purpurfarbe wie Salicin; es wird etwa citronengelb.

Ebensowenig wie Salicin und Amygdalin wird das Helicin durch Hefe zerlegt. Es wurden den dort beschriebenen ganz analoge Gährungsversuche mit Helicin und Hefe wie auch Invertin angestellt, und zwar in genügender Zahl, um das negative Resultat mit Sicherheit statuiren zu können. Dies ist hier mit noch grösserer Bestimmtheit möglich als bei den vorher besprochenen Glycosiden, da der Beginn der Zersetzung, wie sich bei später zu besprechenden Versuchen mit positivem Resultat ergab, sich ohne Weiteres und dabei doch sehr scharf und unverkennbar durch das Auftreten des characteristischen Geruches nach Salicylaldehyd markirt.

Dagegen wird Helicin ebenso wie die besprochenen Glycoside durch Fäulniss sehr schnell zerlegt, wie folgender Versuch zeigt:

Versuch Nr. 38. Helicin wurde bei 30° C. mit Kloaken-schlamm digerirt. Schon nach kurzer Zeit konnte man neben dem Fäulnissgeruch unzweifelhaft den Geruch des Salicylaldehyds constatiren. Nach 12stündiger Digestion wurde filtrirt, das Filtrat gab starke Violettfärbung mit Eisenchlorid.

Ehe nun die Resultate der Fütterungsversuche mit Salicin und Helicin mitgetheilt werden, erscheint es angezeigt, die Einwirkung der Verdauungssäfte auf die beiden Glycoside, welche an Verdauungsversuchen extra corpus studirt wurde, zu besprechen.

Was zunächst den Speichel anlangt, so ist zuerst

von Staedeler¹⁾ behauptet worden, dass Salicin durch menschlichen Speichel zerlegt werde. Diese Angabe findet man häufig citirt, und auch Beilstein und Jacobsen (Die Glycoside. Breslau 1887, pag. 130) schreiben noch, dass diese Zerlegung Statt finde. Scheffer kommt in seiner schon citirten Dissertation nach seinen und den Untersuchungen von Falek zu dem Resultat, dass allerdings eine Zersetzung des Salicins durch menschlichen Speichel Statt finde, dass aber immer nur Spuren von Zersetzungsproducten und zwar nicht früher als nach 12stündiger Digestion zu finden seien. Sollte hier nicht Fäulniss im Spiel sein, da bekanntlich Speichel ganz besonders leicht fault? Scheffer glaubt nun, dass der von Staedeler verwendete Speichel besonders fermentreich gewesen sei, und kommt zu dem Schluss, dass dem Speichel keine allgemeine Bedeutung als Zersetzungsmittel des Salicins zugemessen werden könne.

Buchwald²⁾ ist derselben Ansicht wie Scheffer, auch er nimmt die Möglichkeit einer Zersetzung durch Speichel an, gibt aber zu, dass dieselbe sehr langsam gehe (also Fäulniss?) bei Versuchen extra corpus. Da gegen verlaufe sie sehr schnell im Körper, wie er aus dem Auftreten der Eisenchloridreaction in dem kurze Zeit nach der Einnahme von Salicin Erbrochenen eines Patienten schliesst. Über die Beweiskraft dieser Beobachtung sind später noch einige Worte zu sagen.

Cohnheim³⁾ konnte diese Angaben nicht bestätigen. Er fand nach Digestion von Salicin mit seinem eigenen und dem Speichel anderer gesunder Männer weder nach kürzerer noch nach längerer Zeit die von Staedeler an-

¹⁾ Jahresbericht der Chemie 1857, pag. 559.

²⁾ l. c.

³⁾ Dr. J. Cohnheim. Zur Kenntniss der zuckerbildenden Fermente. Virchow. Archiv. Bd. 28. pag. 252. 1863.

gegebenen Zersetzungsproducte Saligenin und Zucker, dagegen enthielt die Digestionsflüssigkeit stets noch unzersetztes Salicin. Ganz unabhängig von Cohnheim kam auch O. Nasse¹⁾ bei Gelegenheit seiner Untersuchungen über die ungeformten Fermente zu dem Resultat, dass Speichel gar nicht auf Salicin einwirke.

Auch ich digerirte Salicin wiederholt mit Speichel bei Körpertemperatur, ohne je ein positives Resultat durch die Eisenchloridreaction nachweisen zu können.

Ueber Helicin sind derartige Untersuchungen noch nicht angestellt worden. Es ist nicht gestattet, von vornherein aus den bei Salicin gefundenen Resultaten einen Schluss nach Analogie auf Helicin zu ziehen, da sich ja Helicin trotz seiner nahen chemischen Verwandtschaft zum Salicin doch gegen Fermente anders verhalten könnte, eine Annahme, die sich, wie die folgenden Untersuchungen zeigen werden, in manchen Kleinigkeiten bewahrheitete, während im Grossen und Ganzen das Verhalten der beiden sich als ganz analog herausstellte.

Versuch Nr. 39. Helicin wurde mit menschlichem Speichel bei Körpertemperatur digerirt. Der Versuch wurde mehrfach angestellt, und nach verschieden langer Dauer unterbrochen. Es liess sich niemals der charakteristische Geruch nach Salicylaldehyd constatiren, und weder die Digestionsflüssigkeit noch ein Filtrat derselben, noch ein alkoholischer oder aetherischer Auszug färbten sich auf Zusatz von Eisenchlorid violett.

Es wird also weder Salicin noch Helicin durch Speichel zerlegt.

Was nun die übrigen Verdauungssäfte angeht, so ist von besonderer Wichtigkeit die Frage, ob Salicin und Helicin durch das Ferment des Magens zerlegt werden. Die Frage lässt sich mit ziemlich grosser Sicherheit durch

¹⁾ O. Nasse. Pflueger. Archiv f. d. ges. Physiologie. Bd. XI. pag. 156. 1875.

Verdauungsversuche extra corpus entscheiden. Marmé¹⁾ glaubt, dass im Magen noch eine Zersetzung des Salicins durch den Speichel Statt finde, doch ist diese Ansicht bereits als unrichtig bezeichnet worden. Ob er dem Magensecret selbst die Fähigkeit, Glycoside zu zerlegen, vindicirt, ist aus seiner Arbeit nicht direct zu entnehmen. Scheffer²⁾ spricht sich auf's Bestimmteste dahin aus, dass Salicin im Magen keinerlei Veränderungen erleide. Da es aus den besprochenen Gründen von Interesse sein musste, zu bestimmen, ob Salicin und Helicin sich im Magen gleich verhalten, wurden folgende Parallelversuche gemacht.

Versuch Nr. 40. Es wurden bei Körpertemperatur digerirt:

- a) Salicin mit Kaninchenmagenextract und 0,1%iger Salzsäure.
- b) Salicin mit Hundemagenextract und Salzsäure
- c) Helicin mit Kaninchenmagenextract und Salzsäure.
- d) Helicin mit Hundemagenextract und Salzsäure.

Die Versuche wurden mehrfach wiederholt, aber stets ergab sich negatives Verhalten der Digestionsflüssigkeit, des Filtrats derselben, sowie der alkoholischen und aetherischen Extracte gegen Eisenchlorid. Bei den Versuchen mit Helicin war keine Spur eines Geruches nach Salicylaldehyd zu verspüren.

Controlversuch. Die Magenextracte waren selbstverständlich durch Digestion mit Fibrinflocken als wirksam erwiesen.

Salicin und Helicin werden also durch wirksame Magenextracte extra corpus nicht zerlegt. Es wird dadurch sehr wahrscheinlich gemacht, dass auch im Körper keine Einwirkung auf dieselben Statt findet.

Dass Salicin im Darne zerlegt wird, hat Marmé durch verschiedene Versuche bewiesen; es erscheint auch gar nicht zweifelhaft, da ja durch Fäulniss eine Spaltung eintritt. Der Darm enthält also sicher eine Kraft, welche Salicin, und wie aus dem Versuch Nr. 38 hervorgeht, auch Helicin zu spalten im Stande ist. Es wird diese

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

Thatsache auch von vornherein wahrscheinlich gemacht durch die bei Amygdalin erhaltenen Resultate. Ob die in den Darm ergossenen Verdauungssäfte die beiden Glycoside zu zerlegen vermögen, kann ich nicht entscheiden, weil die bei Verdauungsversuchen extra corpus erhaltenen Resultate einen klaren Schluss nicht gestatten.

Marmé und Scheffer kommen auf Grund sehr ähnlicher Versuche zu ganz verschiedenen Resultaten. Marmé¹⁾ spritzte Salicinlösung in den Magen sowie in den Dünndarm einer lebenden Katze, und in die beiden Abschnitte des in der Mitte unterbundenen Dünndarms einer frisch getöteten Katze. In allen drei Fällen fand er Eisenchlorid bläuende Zersetzungsproducte des Salicins nur in der oberen Hälfte des Dünndarms und zieht daraus den Schluss, dass die gerade in die oberen Partien des Darms entleerten und dort wohl auch besonders intensiv wirkenden Verdauungssäfte der Leber, des Pankreas und der Brunnerschen Drüsen jenen Zersetzungsprocess bedingt hätten, da in den von den Drüsen entfernteren Partien sich keine Zersetzungsproducte fanden. Auch er erkennt den Bacterien des Darms eine Einwirkung, allerdings nur bedingungsweise und in zweiter Linie zu.

In schroffem Widerspruch dazu stehen die Ansichten von Scheffer.²⁾ Dieser spritzte Salicinlösung in den After ein, entleerte dieselbe nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde und fand nur unzersetztes Salicin, keinerlei Zersetzungsproducte. Das Versuchsergebnis ist also dem Marmé'schen ganz gleich, aber er nimmt an, dass auch im Mastdarm die Verdauungsfermente noch wirksam seien, und schliesst dann, dass die Verdauungssäfte des Darms keine Salicin zerlegende Kraft besitzen.

Marmé und Scheffer kommen also auf Grund der-

¹⁾ Marmé l. c. pag. 239 u. 240.

²⁾ Scheffer l. c. pag. 33 u. 34.

selben Thatsache, dass Salicin im unteren Theil des Dün- und im Dickdarm nicht zerlegt wird, vermöge verschiedener Argumentation zu ganz entgegengesetzten Resultaten. Die ganze Controverse kommt schliesslich auf die Frage hinaus, wie weit hinab die Darmsecrete wirksam sind, und welche Rolle der Fäulniss in den verschiedenen Abschnitten des Darms zuzuschreiben ist. Beides sind aber Fragen, die einer endgültigen Entscheidung noch harren.

Mögen nun die Darmsecrete wirksam sein oder nicht, — an eine beträchtliche Wirkung kann ich nicht glauben, — das ist sicher, dass im Darm Salicin und auch Helicin zerlegt werden kann, und zwar durch die Fäulniss allein.

Eine ganz andere Frage ist es aber, ob die per os gegebenen Glycoside überhaupt der Einwirkung des Darminhalts, um Secrete und Bacterien des faulenden Speisebreies zusammenzufassen, unterliegen, ob überhaupt grössere Mengen in den Darm gelangen, so dass man nach Salicin-, resp. Helicinfütterung eine etwaige durch Nachweis der Zersetzungsproducte in den Excreten des Versuchstieres constatirte Spaltung auf die Einwirkung der Darmfermente beziehen darf. Auch in dieser Frage stehen sich die Ansichten von Scheffer und Marmé schroff gegenüber. Ersterer glaubt, dass so viel Salicin, wenn nicht alles im Magen bereits resorbirt wird, dass die Einwirkung des Darminhalts entweder gar nicht, oder doch nur in ganz geringem Maasse in Frage kommt; letzterer gelangt auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse, dass bei Fleischfressern nur im Darmkanal eine Zerlegung Statt finde.

Es wird hier die schwierige Frage nach dem Orte der Zerlegung der Glycoside Salicin und Helicin berührt, die noch ausführlicher erörtert werden muss. Es ist vorher aber nöthig, einiges über die Frage, ob überhaupt eine Zerlegung im Thierkörper eintritt, zu erledigen und einige

Worte über die Zersetzungsproducte und deren — eventuell quantitativen — Nachweis anzuschliessen. Es wird sich dabei wesentlich um eine Untersuchung des Harns nach Eingabe von Salicin und Helicin handeln.

Es ist bereits gesagt worden, dass die gewöhnlichen Zersetzungsproducte des Salicins mit Eisenchlorid sich violett färben. Wenn nun Salicin im Körper überhaupt zerlegt wird, und die Zersetzungsproducte die gleichen sind, wie sie bei der Behandlung des Glycosids *extra corpus* mit Fermenten auftreten, so muss man erwarten, dass in den Excreten des Thierkörpers auf Zusatz von Eisenchlorid gleichfalls die violette Farbe auftreten muss, vorausgesetzt, dass Salicin nicht vollständig oxydirt wird. Es ist nun eine Thatsache, die sich schon in den frühesten Arbeiten über Salicin findet, dass nach Salicingenuss der Harn auf Zusatz von Eisenchlorid sich violett färbt. Es entstehen auf Zusatz der Eisenlösung Wolken von phosphorsaurem Eisen in der Flüssigkeit, und wenn der Harn die Zersetzungsproducte in grösserer Menge enthält, so färbt sich die ganze Flüssigkeit dunkelviolett. Bei geringerem Gehalt ist die Färbung natürlich weniger intensiv und bei Anwesenheit sehr kleiner Mengen sieht man nur durch die gelblich-weissen Wolken des Niederschlages schmale violette Streifen hinziehen. Im normalen Harn entsteht nur der weissliche, langsam zu Boden sinkende Niederschlag von phosphorsaurem Eisen, nicht die Spur einer Färbung. Die Reaction ist nach Buchwald sehr fein, und man kann deshalb das Auftreten oder Ausbleiben der Eisenchloridreaction im Harn, wie es von allen Autoren gesehen ist, als Kriterium benützen, ob eine Zersetzung des Glycosids im Thierkörper Statt gefunden hat oder nicht.

Ganz dasselbe gilt für Helicin. Auch nach Eingabe dieses Glycosids färbt sich der Harn ganz in der gleichen Weise, wie nach Salicin, violett.

Es lassen sich so die aromatischen Spaltungsproducte

im Harn wieder nachweisen. Der durch die Zerlegung entstandene Zucker erscheint nicht wieder im Harne, er wird also ohne Zweifel im Körper verbrannt. Ausserdem ist auch die Menge desselben so gering, dass sie kaum Berücksichtigung verdient.

Um nun über den aromatischen Bestandtheil der Glycoside Salicin und Helicin näheren Aufschluss zu erhalten, musste eine Bemerkung von Baumann,¹⁾ dass gewisse Glycoside im Organismus phenolhydroxylhaltige Verbindungen abspalten, und diese als gepaarte Schwefelsäuren ausgeschieden werden, zur quantitativen Bestimmung der Aetherschwefelsäuren im Harn nach Salicin- und Helicin-fütterung auffordern. Für Salicin hat bereits Baumann constatirt, dass nach Eingabe desselben der Harn reicher an gepaarten Schwefelsäuren wird. Genaue Angaben darüber finden sich bei Baumann und E. Herter.²⁾ Sie gaben einem Hunde 2 Grm Salicin und er lieferte dabei 0,803 Grm A (Salzschwefelsäure) und 0,300 Grm B (Aetherschwefelsäure), also $\frac{A}{B} = 2,7$.

Baumann und Herter beziehen diesen hohen Gehalt an Aetherschwefelsäuren auf eine Paarung mit Saligenin, welches ja bei der durch Fermente eingeleiteten Zersetzung des Salicins entsteht.

Obgleich so die Thatsache der Vermehrung der Aetherschwefelsäuren im Harn feststeht, und auch quantitative Bestimmungen vorliegen, erschien es doch wünschenswerth, noch einige Analysen bei verschiedenen grossen Dosen zu machen, und es dürfte von Interesse sein, dieselben

¹⁾ E. Baumann. Ueber gepaarte Schwefelsäuren im Organismus. Pflueger. Arch. Bd. 13. pag. 301. 1876.

²⁾ E. Baumann und E. Herter. Ueber die Synthese von Aetherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromat. Substanzen im Thierkörper. Hoppe-Seyler. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. pag. 244. 1877—78.

hier mitzutheilen, da sich aus der Vergleichung der Resultate bei verschiedenen grossen Dosen, sowie auch aus den gefundenen Zahlen bei gleich grossen Dosen Salicin und Helicin einige Schlüsse werden ziehen lassen.

Die Versuche wurden alle bei demselben Hunde gemacht, welcher gut abgerichtet war, so dass der Harn quantitativ genau und ohne Verunreinigung gesammelt werden konnte. Das Thier erhielt gewogenes Futter (frische Rinderpansen), so dass der normale Gehalt des Harns an Aetherschweifelsäuren (s. Tabelle II) nur ganz geringe Schwankungen darbot. Das Futter wurde nur einmal in 24 Stunden verabreicht, in den ersten Stücken verborgen die abgewogenen Mengen von Salicin und Helicin. Der Harn von 24 Stunden wurde gesammelt, gemischt, und in dem Gemisch nach der von Salkowski angegebenen Methode die Bestimmung der Aetherschweifelsäuren vorgenommen. Die Resultate der quantitativen Bestimmungen sind in der Tabelle Nr. II übersichtlich geordnet. Zur Bestimmung der Menge der Aetherschweifelsäuren wurden jedesmal nach Salkowski 50 Cbcm des gemischten Tagesharns abpipetirt und nach Ausfällung der Salz-Schweifelsäure durch gesättigte alkalische Chlobaryumlösung, wurden die Aetherschweifelsäuren durch Kochen mit concentrirter Salzsäure gespalten und der nun nochmals entstehende Niederschlag von schwefelsaurem Baryt auf dem Filter gesammelt, ausgewaschen, geglüht und trocken gewogen. Die Gewichte finden sich in der Columne mit der Ueberschrift „Aetherschweifelsäuren in 50 Cbcm.“ Hieraus ergibt sich durch Rechnung die Menge der Aetherschweifelsäure im Tagesharn.

Es galt zunächst, einen Anhalt zu gewinnen, wie viel Aetherschweifelsäuren der Versuchshund bei normaler (gewogener) Futtermenge producirt. Wenn man dann zu der normalen Futtermenge noch das betreffende Glycosid hinzufügt, so kann man aus der Differenz direct bestim-

men, wie viel Schwefelsäure mit einem Spaltungsproduct des betreffenden Glycosids gepaart ist. Wenn man nun weiss, welches Spaltungsproduct sich mit der Schwefelsäure paart, so kann man aus den gefundenen Zahlen annähernd einen Schluss ziehen, wie viel von dem Glycosid im Körper gespalten ist, mit anderen Worten auf die Energie der Zerlegung des betreffenden Glycosids im Organismus.

Für die normale Fütterung wurden drei Aetherschwefelsäurebestimmungen gemacht. Die gefundenen, und in der Tabelle II zusammengestellten Zahlen sind so wenig von einander verschieden, dass man das arithmetische Mittel aus den drei Bestimmungen ohne Fehler als normale Aetherschwefelsäuremenge betrachten kann.

Es wurde dann in drei weiteren Versuchen Salicin zu dem Normalfutter hinzugefügt, und zwar einmal 1 Grm, und im zweiten Versuche 6 Grm. Da am zweiten Tage nach den 6 Grm der Harn noch die Eisenchloridprobe gab, und weil v. Nencki¹⁾ gelegentlich seiner Untersuchungen über die Dauer der Ausscheidung der Salicylsäure das Postulat aufstellt, dass man bei quantitativen Untersuchungen derartiger Körper — und es handelt sich hier ja um eine der Salicylsäure nahestehende Substanz — zur Vermeidung von Fehlern stets den Harn des zweiten und dritten Tages nach der Fütterung mit berücksichtigen muss, so wurde bei einem weiteren Versuche mit 6 Grm Salicin am zweiten Tage nur Normalfutter gegeben und noch eine Aetherschwefelsäurebestimmung gemacht. Die Resultate s. Tabelle Nr. II.

Ganz in der gleichen Weise wurden Bestimmungen für Helicin gemacht.

¹⁾ v. Nencki. Reichert und Du Bois-Reymond. Archiv 1870. pag. 404.

Tabelle Nr. II.

Versuchsnum- mer	Datum des Ver- suches	Versuchsbedin- gungen		Urin- menge in 24 St.	Aetherschwefelsäuren			Differenz gegen die normalen Aether- schwefelsäuren	
		Futter	Zusatz		in	im Tagesharn		Ba SO ₄	H ₂ SO ₄
					50 cbcm	Ba SO ₄	H ₂ SO ₄		
41	15. V.	1500 grm Pansen		1230 cbcm	0,0150	0,3690	0,1532		
42	18. V.	1500 grm Pansen		930 cbcm	0,0207	0,3860	0,1623		
43	19. V.	1500 grm Pansen		950 cbcm	0,0240	0,4360	0,1918		
Arithm. Mittel						0,4037	0,1698		
44	26. V.	1500 grm Pansen	1 grm Salicin	1210 cbcm	0,0270	0,6534	0,2745	+ 0,2498	+ 0,1051
45	16. V.	1500 grm Pansen	6 grm Salicin	1110 cbcm	0,1128	2,5031	1,0528	+ 2,0994	+ 0,8830
46	21. V 1. Tag	1500 grm Pansen	6 grm Salicin	1150 cbcm	0,1090	2,5070	1,0504	+ 2,1034	+ 0,8847
	22. V. 2. Tag	1500 grm Pansen		1250 cbcm	0,0163	0,4063	0,1709	+ 0,0026	+ 0,0011
47	9. VI.	500 grm Pansen	1 grm Helicin	1010 cbcm	0,0288	0,5805	0,2443	+ 0,1771	+ 0,0745
48	3. VI 1. Tag	1500 grm Pansen	6 grm Helicin	960 cbcm	0,0760	1,4592	0,6137	+ 1,0555	+ 0,4440
	4. VI. 2. Tag	1500 grm Pansen		1120 cbcm	0,0218	0,5307	0,2232	+ 0,1270	+ 0,0535
	5. VI. 3. Tag	1500 grm Pansen		1360 cbcm	0,0178	0,4828	0,2099	+ 0,0792	+ 0,0401

Es wird aus den Differenzen der in der Tabelle angegebenen Zahlen für die Aetherschwefelsäuren im Tagesharn nach Salicinfütterung gegen die normale Menge ersichtlich, dass nach Salicin die Menge der gebundenen Schwefelsäure im Harn ganz beträchtlich steigt. Die Dif-

ferenz ist nach 1 Grm Salicin schon so gross, dass kein Zweifel bestehen kann, dass diese Steigerung factisch auf das eingegebene Glycosid zu beziehen ist, und nicht etwa im Bereiche zufälliger Schwankungen liegt.

Nach 6 Grm Salicin ist diese Differenz noch bedeutend grösser, aber sie ist nicht nur 6mal so gross wie nach 1 Grm, sondern mehr als 8mal.

Der zweite Tag kann nicht mehr in Betracht kommen, da die Differenz gegen die normalen Aetherschwefelsäuren so klein ist, dass man die gefundenen Zahlen als im Bereich der normalen Schwankungen gelegen betrachten muss. Deshalb ist auch für diesen Körper die von v. Nencki¹⁾ verlangte Untersuchung am dritten Tage überflüssig.

Wenn man mit Baumann und Herter es als das wahrscheinlichste annimmt, dass die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nach Eingabe von Salicin auf der Paarung von Schwefelsäure mit dem wahrscheinlichsten Spaltungsproduct des Salicins im Organismus, also mit Saligenin beruht, so findet man durch Rechnung, dass von dem Saligenin, welches sich aus 1 Grm Salicin bilden könnte, 30,65% als Saligeninaetherschwefelsäure ausgeschieden wird.

0,1051 Grm Schwefelsäure kann sich paaren mit 0,1329 Grm Saligenin.

Aus 1 Grm Salicin kann sich aber bilden 0,4336 Grm Saligenin.

Von dem Saligenin dagegen, welches sich aus 6 grm Salicin bilden könnte, werden 42,99% als Saligeninaetherschwefelsäure ausgeschieden.

Das arithmetische Mittel aus den beiden Schwefelsäurebestimmungen nach 6 Grm Salicin ist 0,8838 Grm. Diese können sich paaren mit 1,1183 Grm Saligenin. Aus 6 Grm Salicin kann sich aber bilden 2,6016 Grm Saligenin.

Es geht aus diesen Zahlen hervor, dass sich nach 6 Grm Salicin nicht nur absolut mehr Aetherschwefelsäuren

¹⁾ v. Nencki l. c.

im Harn finden als nach 1 Grm, sondern auch relativ mehr.

Es dürfte kaum gerechtfertigt sein, wollte man aus dieser Thatsache den Schluss ziehen, dass die 6 Grm Salicin vollständiger zersetzt werden als das 1 Grm, da ja die Saligeninaetherschwefelsäure nicht die einzige Form zu sein braucht, in der die Zersetzungsproducte des Salicins ausgeschieden werden; leider sind die Aetherschwefelsäuren aber das einzige quantitativ bestimmbare.

Auch nach Eingabe von Helicin findet eine Vermehrung der Menge der Aetherschwefelsäuren statt, aber sie ist lange nicht so bedeutend wie bei Salicin.. Nach 1 Grm Helicin ist sie so gering, dass man kaum entscheiden kann, ob überhaupt die Differenz gegen den Mittelwerth des Normalen gross genug ist, um ein Ausweichen der Menge aus den Grenzen des Normalen anzunehmen. Doch glaube ich eine geringe Steigerung annehmen zu dürfen, besonders da dieselbe nach 6 Grm deutlich wird. Am zweiten und dritten Tage nach Eingabe von 6 Grm Helicin liegen die gefundenen Werthe innerhalb der Grenze des Normalen eben so wie bei Salicin, so dass auch hier eine Untersuchung nach dem ersten Tage unnöthig wird.

Die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nach Helicin ist geringer als nach Salicin, wie aus der Tabelle II hervorgeht. Noch deutlicher wird dieser Unterschied, wenn man, wie es beim Salicin geschehen ist, ausrechnet, wie viel Procente des möglichen Spaltungsproductes als Aetherschwefelsäure ausgeschieden werden.

Helicin zerfällt extra corpus durch chemische Agentien und Fermente in Salicylaldehyd und Zucker, man darf deshalb wohl annehmen, dass diese Zerfallsproducte auch im Körper entstehen, eine Annahme, die durch später zu besprechende Versuche wahrscheinlich gemacht, wenn nicht als richtig erwiesen wird.

Es sei gestattet, zu der Berechnung anzunehmen, dass

Salicylaldehyd sich mit Schwefelsäure paare, und dass daher die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren stamme.

Ob diese Annahme richtig ist, darüber sind später noch einige Worte zu sagen. Es ist nämlich möglich, dass nicht Salicylaldehyd sich paart, sondern dass es zu Salicylsäure oxydirt die Paarung eingeht. Für die Rechnung ist die Frage aber gleichgültig.

Es war gefunden worden (Tabelle II), dass nach 1 Grm Helicin 0,0745 Grm Schwefelsäure als mit dem aus Helicin entstandenen Zerfallsproduct gepaart zu betrachten sind. Diese können sich aber paaren mit 0,0923 Grm Salicylaldehyd.

Aus 1 Grm Helicin kann sich aber bilden 0,4296 Grm Salicylaldehyd.

Es sind also von dem möglichen Salicylaldehyd 21,5 % als Aetherschwefelsäure ausgeschieden worden.

Von dem Salicylaldehyd aber, welches sich aus 6 Grm Helicin bilden kann, sind 21,4 % als Aetherschwefelsäure ausgeschieden worden.

0,4440 Grm Schwefelsäure können sich paaren mit 0,5527 Grm Salicylaldehyd.

Aus 6 Grm Helicin können sich aber bilden 2,5776 Grm Salicylaldehyd.

Es zeigt sich bereits hier, dass es gerechtfertigt war, beim Salicin aus der relativ grösseren Menge von Aetherschwefelsäure nach grösseren Dosen nicht den Schluss zu ziehen, dass die grösseren Mengen stärker zersetzt werden als die kleineren. Beim Helicin hat sich das Verhältniss schon zu Gunsten der kleineren Dosen geändert, wie folgende Zusammenstellung zeigen wird:

Es werden von den möglichen aromatischen Spaltungsproducten als Aetherschwefelsäuren ausgeschieden von:

	1 Grm	6 Grm
Salicin	30,65 %	42,99 %
Helicin	21,5 %	21,4 %

Noch mehr ändert sich das Verhältniss bei dem dritten, später zu besprechenden Glycosid, dem Arbutin, wo noch einige Worte darüber zu sagen sein werden.

Ganz abgesehen aber von dem Verhältnisse der Aetherschwefelsäuren nach kleinen und nach grossen Dosen geht aus obiger Zusammenstellung hervor, dass nach Eingabe von Helicin weniger Aetherschwefelsäuren gebildet werden als nach Salicin. Auf der Verschiedenheit der aromatischen Componente kann dieser Unterschied unmöglich beruhen, da ja die Moleculargewichte des Saligenins und des Salicylaldehyds so wenig von einander verschieden sind, dass sie sich annähernd wenigstens mit den gleichen Mengen von Schwefelsäure paaren müssen.

Es wäre auch durchaus ungerechtfertigt, wollte man aus dem Grade der Vermehrung der Aetherschwefelsäuren allein einen Schluss ziehen auf die Stärke der im Körper Statt findenden Zersetzung eines Glycosids, wollte man also im speciellen Falle annehmen, dass Salicin im Körper stärker zerlegt wird als Helicin. Die Annahme, dass Helicin schwerer spaltbar sei als Salicin, steht auch im Widerspruch mit den Resultaten von später zu besprechenden Versuchen, die es zum mindesten wahrscheinlich machen, dass Helicin leichter zerlegt wird als Salicin, dass also durch die Oxydation gewissermassen eine Lockerung des Molecüls eingetreten ist. Ausserdem wird wohl nur ein Theil der Zersetzungsproducte, wie bereits gesagt, an Schwefelsäure gebunden ausgeschieden, ein anderer Theil befindet sich in anderer Form im Harn.

Wenn nun aber trotz ausgiebiger Spaltung des Helicins sich dabei nur wenig Aetherschwefelsäuren im Harn finden, so muss entweder das aromatische Spaltungsproduct dieses Glycosids wenig geeignet sein zur Bildung von Aetherschwefelsäuren, oder es muss sich vor der Vereinigung mit Schwefelsäure so verändern, dass es schwer zu einer Paarung kommt, oder die gebildete Aetherschwefelsäure muss

sehr zum Zerfallen geneigt sein, so dass man bei der quantitativen Untersuchung weniger findet als gebildet worden ist. Ich glaube, dass hier alle diese drei Möglichkeiten dazu beitragen, dass so geringe Aetherschwefelsäurebildung nach Helicinfütterung Statt findet, und zwar aus folgenden Gründen.

Das bei weitem wahrscheinlichste Zerfallsproduct des Helicins im Körper ist Salicylaldehyd. Est ist schon gesagt worden, dass durch Fermente dieser durch seinen charakteristischen Geruch so deutlich erkennbare Körper entsteht; angenommen nun, es werde Helicin im Darne zerlegt, eine Frage, die noch zu besprechen sein wird, so wird durch die dort vor sich gehenden Fäulnissprocesse Salicylaldehyd gebildet. Ich glaube es nun auch durch später zu besprechende Versuche sehr annehmbar gemacht zu haben, dass auch in verschiedenen Organen (Leber, Niere) die gleiche Spaltung Statt findet. In jedem Falle ist also Salicylaldehyd das Spaltungsproduct; ob dieses nun Aetherschwefelsäuren zu bilden vermag, darüber ist in der Litteratur nichts zu finden; unmöglich erscheint es nicht, dass an der Stelle des freien Hydroxyls, welches dem Salicylaldehyd gerade wie dem Saligenin zukommt, eine Bindung mit der Schwefelsäure Statt findet. Etwas unwahrscheinlich wird es allerdings durch eine Beobachtung von O. Schmiedeberg.¹⁾ Derselbe constatirte bei Durchleitung von mit Salicylaldehyd gemischtem Schweineblut durch die Niere eines frisch geschlachteten Schweines eine ausgiebige Oxydation des Salicylaldehyds zu Salicylsäure. Es wird dadurch wahrscheinlich, dass auch das aus dem Helicin im Körper gebildete Salicylaldehyd der gleichen Oxydation unterliegt, doch kann immerhin ein Theil etwa

¹⁾ O. Schmiedeberg. Ueber Oxydationen und Synthesen im Thierkörper. Archiv f. exper. Pathol. und Pharmakol. 14. pag. 288 bis 312. 1881.

durch sofortige Bindung an Schwefelsäure der Oxydation entzogen und als Salicylaldehyd-Aetherschwefelsäure ausgeschieden werden. Von der gebildeten Salicylsäure wird sicher ein grosser Theil als Salicylursäure ausgeschieden (Bertagnini)¹⁾, ein anderer Theil wird nach den Angaben desselben Autors, die von Baumann und Herter²⁾ bestätigt werden, unverändert ausgeschieden. Die Bildung einer Salicylsäure-Aetherschwefelsäure hielten Baumann und Herter an derselben Stelle für unwahrscheinlich, doch corrigirt sich Baumann selbst, indem er nachwies,³⁾ dass das salicylsäure-aetherschwefelsaure Kalium äusserst leicht im Harn zersetzt wird. Aus diesen Thatsachen erklärt sich die im Vergleich zum Salicin geringe Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nach Helicinfütterung zur Genüge aus den wahrscheinlich eintretenden Verlusten durch die theilweise Oxydation des Salicylaldehyds zu Salicylsäure, welche wieder zum Theil mit Glycocoll gepaart als Salicylursäure und auch unverändert ausgeschieden wird, während die gebildete Salicylsäure-Aetherschwefelsäure zum Theil wieder zerfällt. Vielleicht sind allerdings die letzten beiden Verluste identisch, indem die von Bertagnini und Anderen gefundene freie Salicylsäure erst durch die von Baumann nachgewiesene Spaltung der Aetherschwefelsäure frei wird. Dennoch wird durch diese Ausfälle das Deficit zur Genüge gedeckt und der Schluss als unhaltbar erwiesen, dass wegen der geringen Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nach Helicin eine weniger intensive Zerlegung dieses Glycosids Statt finde.

Bedeutend einfacher liegt die Sache bei Salicin. Bau-

¹⁾ Bertagnini. Liebig und Wöhler. Annal. Bd. 97. pag. 248. 1856.

²⁾ Baumann und Herter. l. c.

³⁾ Baumann. Ueber die Aetherschwefelsäuren der Phenole. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. II. pag. 335. 1878—79.

mann und Herter¹⁾ nehmen an, dass der Paarling der Schwefelsäure hier Saligenin sei, obgleich v. Nencki²⁾ nachgewiesen hat, dass eingegebenes Saligenin zu Salicylsäure oxydirt wird. Erstere glauben aber, dass diese Oxydation nie eine vollständige sei, und es geht ja auch die allgemeine Ansicht dahin, dass es in dem Verhalten desselben Körpers einen wesentlichen Unterschied ausmacht, ob er per os gegeben wird oder ob er erst im Thierkörper entsteht. Zudem ist Saligenin schwerer oxydirbar als Salicylaldehyd und es wird dadurch sehr wahrscheinlich, dass von ersterem viel grössere Mengen Gelegenheit finden, sich durch Paarung der Oxydation zu entziehen als von letzterem. Dass geringe Mengen aber doch zu Salicylsäure oxydirt werden, ist anzunehmen, da alle Autoren ziemlich übereinstimmend nach Salicin Salicylsäure im Harn gefunden haben. Für die Ausscheidung derselben gelten dann natürlich ganz dieselben Modalitäten, wie sie für die aus Salicylaldehyd entstandene besprochen sind.

Was die Endproducte der Salicinzerlegung im Organismus, soweit sie im Harn ausgeschieden werden, anlangt, so kann ich hier auf die mehrfach citirte Arbeit von Scheffer (p. 36—40) verweisen, wo dieselben erschöpfend behandelt sind.

Es ist nach den Arbeiten von Lehmann,³⁾ Laveran und Millon,⁴⁾ Bertagnini,⁵⁾ H. Ranke⁶⁾ und den Un-

¹⁾ l. c. pag. 264.

²⁾ l. c.

³⁾ C. G. Lehmann. Wagner. Handwörterb. d. Chemie. Bd. 2. pag. 15. 1844.

⁴⁾ Laveran und Millon. Annales d. chim. et de phys. 3. sér. Tom. XII. page 135.

⁵⁾ Bertagnini. Liebig und Wöhler. Annalen. Bd. 97. pag. 248. 1856.

⁶⁾ H. Ranke l. c.

tersuchungen von Falek und Scheffer¹⁾ als erwiesen anzusehen, dass folgende Zersetzungsproducte des Salicins sich im Harne finden:

1) Saligenin zum grössten Theil wohl als Aetherschwefelsäure²⁾, doch scheint mir auch ein Theil in freiem Zustande im Harne vorhanden zu sein. Darüber später noch einige Worte.

2) Salicylaldehyd, in den älteren Arbeiten Salicylwasserstoff genannt.

3) Salicylsäure als Salz zum Theil

a) in freiem Zustande.

b) Vielleicht als Aetherschwefelsäure. (Baumann.)

c) Als Salicylursäure. (Bertagnini.)

d) Als Salicylsäure = Glycuronsäure?

Ausserdem findet sich noch eine grössere Menge von unzersetztem Salicin im Harne, wie von Ranke und Weith³⁾ nachgewiesen ist.

Ich habe vorhin unter ad 1) die Ansicht ausgesprochen, es sei freies Saligenin im Harn. Ich glaube das deshalb, weil man aus frischem Salicin-harn, auch nachdem er durch kohlensaures Natron schwach alkalisch gemacht ist, direct mit Aether eine Substanz ausziehen kann, die mit Eisenchlorid eine Violettfärbung gibt. Es kann dieses nur freies Saligenin sein, da Saligenin-aetherschwefelsaures Alkali, selbst wenn es in Aether löslich sein sollte, keine Eisenchloridreaction gibt,⁴⁾ da ja in ihm das an den Kohlenstoff gebundene Hydroxyl durch das Schwefelsäuremolecul ersetzt ist, die salicylsauren und salicylursauren Salze aber, die sich bei freiem Alkali im Harne bilden müssen, in Aether unlöslich sind. Aus dem Aether kry-

¹⁾ l. c.

²⁾ S. Baumann u. Herter l. c.

³⁾ Weith. Ber. d. d. chem. Gesellschaft. 10. 979. 1877.

⁴⁾ Baumann. l. c.

stallisirten Nadeln aus, welche sich mit Eisenchlorid violett und mit concentrirter Schwefelsäure purpurroth färbten, also beide dem Saligenin characteristische Färbungen gaben, und deren Schmelzpunkt unter 100° Cels. lag.

Ob nun das, wie ich annehmen möchte, frei im Harne vorhandene Saligenin wirklich in freiem Zustande ausgeschieden wird, ist damit noch nicht entschieden. Unmöglich ist es allerdings nicht, dass es sich der Paarung entzieht, auf der anderen Seite erscheint es aber wohl möglich, dass die Saligenin-Aetherschwefelsäure ebenso wie die Salicyl-Aetherschwefelsäure¹⁾ im Harne zerlegt wird, und daher das freie Saligenin stammt.

Kurz erwähnen möchte ich noch, dass es mir trotz mehrfacher sorgfältiger Untersuchung nicht gelang, in einem Salicinharne Salicylaldehyd nachzuweisen.

Es sei gestattet, hier mit einigen Worten einen Versuch zu besprechen, die Zersetzungsproducte des Salicins einzeln aus dem Harne zu extrahiren, und zwar möglichst quantitativ genau, um dann vielleicht durch Wägung die Mengen der einzelnen Zersetzungsproducte wenigstens annähernd zu bestimmen. Derselbe scheiterte an technischen Schwierigkeiten.

Wenn es möglich war, das frei im Harne vorhandene Saligenin durch Aether zu extrahiren, so musste man auch das an Schwefelsäure gebundene ausziehen können, nachdem die Aetherschwefelsäuren durch Salzsäure gespalten waren. Dass durch diese Operation Salicin nicht gespalten wird, also dadurch kein Fehler entstehen kann, ist bereits erwähnt worden.

Um nun das durch diese Operation frei gemachte Saligenin möglichst vollständig aus dem alkalisch gemachten Harne zu entfernen, dampfte ich denselben zur Trockne mit Gyps und Kochsalz ein, und extrahirte den Trockenrückstand mit Aether im Soxhletschen Extractionsapparat. Aus dem Aetherextract krystallisirten Massen aus, welche, in Wasser gelöst, deutliche Eisenchloridprobe gaben, ferner bei der Behandlung mit concentrirter Schwefelsäure sich purpurroth färbten, und deren Schmelz-

¹⁾ Confer Baumann. l. c.

punkt unter 100° lag. Dieselben sind dadurch als Saligenin characterisirt.

Salicylsäure konnte in das Aetherextract nicht übergehen, da sie ja an Alkali gebunden war.

Bei einem dieser Versuche wog ich den getrockneten Aetherauszug und hätte mich beinahe durch den Umstand täuschen lassen, dass das Gewicht auffallend genau mit den durch Rechnung aus den Aetherschwefelsäuren bestimmten Zahlen für Saligenin in Einklang war. Bei mikroskopischer Untersuchung der Krystalle fand ich aber, dass ein grosser Theil Harnstoffkrystalle war. Es waren also grössere Mengen Harnstoff extrahirt, die sich wohl gelöst hatten, da die zu extrahirende Masse nicht trocken genug zu erhalten war.

Ich hatte dann beabsichtigt, den Extractionsrückstand zu lösen, wieder mit Salzsäure zu trocknen und dann bei saurer Reaction einzudampfen, um die freie Salicylsäure zu extrahiren. Aber trotz aller Bemühungen war es nicht möglich, den sauer reagirenden Harn so trocken zu erhalten, dass er im Soxhletsehen Apparat extrahirbar gewesen wäre.

Man findet gelegentlich noch die Angabe, dass sich ausser den besprochenen Zersetzungsproducten und dem unzerlegten Salicin noch Saliretin im Harn finde; dieselbe ist aber bereits durch M. v. Nencki¹⁾ widerlegt worden, welcher nachweist, dass Saliretin, wenn es sich im Harn nach Salicingenuss findet, ein Kunstproduct ist und erst durch die unzweckmässige Behandlung des Harns mit Säuren entsteht, durch welche ja, wie gesagt, aus dem Salicin, welches sich im Salicin-harn findet, Saliretin gebildet wird.

Staedeler²⁾ glaubte ferner, dass sich im Thierkörper Phenol aus Salicin bilde, und veranlasste gerade dadurch Ranke zu seinen Untersuchungen, durch welche jene Ansicht zur Genüge widerlegt ist.

Ueber die Zersetzungsproducte des Helicins ist bis

¹⁾ M. v. Nencki. Reichert und Du-Bois-Reymond. Archiv 1870. pag. 404

²⁾ G. Staedeler. Ueber die flüchtigen Säuren des Harns. Liebig und Wöhler. Annal. 77. pag. 36. 1851.

jetzt noch nicht gearbeitet worden. Es wird jedenfalls ein Theil dieses Glycosids von Hunden unzersetzt wieder ausgeschieden.

Ich hatte beobachtet, dass, wenn man Salicinbarn durch Thierkohle filtrirt, das Filtrat keine Eisenchloridprobe mehr gibt. Es gibt aber noch die Rutilinprobe mit concentrirter Schwefelsäure. Man kann hieraus nicht unbedingt auf die Anwesenheit von unzersetztem Salicin schliessen, da noch Saligenin-aetherschweifelsaures Alkali, welches ja keine Eisenchloridprobe gibt, im Filtrat sein und die Schwefelsäureprobe vortäuschen könnte. Beim Helicin dagegen lässt sich der Umstand, dass der Harn nach der Filtration durch Thierkohle keine Eisenchloridprobe mehr gibt, zum Beweise für das Vorhandensein von freiem Helicin verwerthen. Digerirt man nämlich das Filtrat mit Emulsin, so tritt deutlicher Geruch nach Salicylaldehyd auf, welches nur aus unzersetztem Helicin entstanden sein kann. Es scheint aber nur wenig unzersetztes Helicin vorhanden zu sein, da das Filtrat der Digestionsflüssigkeit keine Eisenchloridprobe gibt.

Durch Destillation unter Einleitung von Wasserdämpfen gelang es mir nicht, aus Helicinbarn Salicylaldehyd zu gewinnen, obgleich aus wässrigen Lösungen das Salicylaldehyd in das Destillat übergeht.

Durch Ausschütteln des Helicinbarns mit Aether, besonders nachdem der Harn mit Salzsäure aufgeköcht ist, bis die ersten Blasen aufsteigen, gewinnt man ein bräunliches Oel mit intensivem Geruch nach Salicylaldehyd, welches in Wasser gelöst Eisenchloridprobe gibt.

Ich versuchte dann in der gleichen Weise wie es beim Salicin geschildert worden ist, erstens durch Eindampfen des Harns bei alkalischer Reaction und Extrahiren des trockenen Rückstandes mit Aether im Soxhletschen Apparat,

zweitens durch Aufkochen des Extractionsrückstandes mit Salzsäure zur Spaltung der Aetherschweifelsäuren und Eindampfen nach wiederhergestellter alkalischer Reaction und Extraction

und drittens durch Eindampfen des zweiten Extractionsrückstandes bei saurer Reaction und Extraction

die Zersetzungsproducte zu isoliren, doch hatte ich damit gerade so wenig Erfolg wie beim Salicin. Es gelang nicht, genügend trockene Rückstände zu erzielen und die drei Extracte gaben keine Eisenchloridreaction.

Vielleicht war das leicht flüchtige Salicylaldehyd beim Trocknen verdampft.

Auch der Nachweis von Salicylsäure gelang nicht.

Was nun die Zeit der Ausscheidung von Zersetzungsproducten des Salicins angeht, so beobachtete Scheffer das erste Auftreten der Eisenchloridreaction im Harn 30 Minuten nach der Einnahme von Salicin, Buchwald nach 22 Minuten, v. Nencki¹⁾ schon nach 10 Minuten.

Ranke nahm 3 Unzen Salicin in 3 Tagen und beobachtete 68 Stunden nach der letzten Dosis noch die Eisenchloridprobe in seinem Harn. Bei meinem Versuchshund war bei einer Gabe von 6 Grm Salicin noch nach 96 Stunden die Eisenchloridprobe im Harn deutlich, nach 120 Stunden nicht mehr sicher zu constatiren. Ganz die gleiche Dauer fand ich nach Eingabe von 6 Grm Helicin. Es ist das insofern interessant, als ja die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren im Harn schon sehr viel früher aufhört.

Die Ausscheidung des Salicins und seiner Zersetzungsproducte durch andere normale und pathologische Secrete und Excrete behandelt Buchwald²⁾ ausführlich. Ueber die Ausscheidung im Speichel sind sich die Autoren nicht einig; Marmé untersuchte bei Experimenten mit positivem, Buchwald mit negativem Resultat. Auch im Schweiße von Gesunden und Phthisikern, in einem pleuritischen Exsudate, in einem Hydrops ascites und in der Amnionflüssigkeit konnte Buchwald weder Salicin noch eines seiner

¹⁾ M. v. Nencki. Oxydation d. aromat. Verbindungen im Thierkörper. Diss. Berlin. 1870.

²⁾ Buchwald. l. c. pag. 14—16.

Zersetzungsproducte nachweisen. Es scheint also durch den Harn das Meiste, wenn nicht alles wieder ausgeschieden zu werden.

Mit der Frage, an welchem Orte die factisch nachgewiesene Zersetzung des Salicins Statt finde, haben sich Falck und Scheffer und Marmé beschäftigt.

Erstere kommen zu dem Schlusse, dass Salicin im Magen und Darm gar nicht verändert, sondern unzersetzt aus den ersten Wegen ins Blut übergeführt wird, so dass eine Einwirkung der Darmfermente überhaupt nicht in Frage kommt. Sie nehmen ferner an, dass die Resorption des unzersetzten Salicins im Magen sehr schnell vor sich gehe, und beim Hunde längstens nach 3 Stunden vollendet sei.

Sie constatiren dann, dass nach intravenöser Injection von Salicin beim Kaninchen Zersetzung erfolgt, da im Harn die Eisenchloridprobe auftritt, und schliessen, dass das Blut und die Organe des Menschen sich wie die eines Kaninchens verhalten, da der Harn eines Menschen nach Salicingenuss die Eisenchloridprobe gibt. Dagegen soll der Hund und mit ihm alle Carnivoren sich principiell ganz anders verhalten, da die genannten Autoren bei intravenöser Injection von Salicin bei einem Hunde keine Zersetzungsproducte im Harn nachzuweisen vermochten.

Sie kommen danach zu dem Schlusse,¹⁾ dass Salicin von Mensch (Omnivoren) und Kaninchen (Herbivoren) energisch zerlegt werde und zwar im Blute, dass dagegen im Blute des Hundes (Carnivoren) keinerlei Zersetzung eintritt, nachdem das Glycosid bei allen Thierarten unzersetzt aus dem Magen resorbirt worden ist. Es wird also nach den genannten Autoren im Körper des Hundes (Carnivoren) Salicin überhaupt nicht zersetzt.

¹⁾ l. c. pag. 35.

Gegen letztere Behauptung wendet sich Marmé, indem er zunächst die alte, bereits widerlegte Ansicht Staedelers (s. oben), dass Speichel Salicin zerlege, wieder aufnimmt, und dann nachweist, dass Salicin, wenn es in den oberen Teil des Dünndarms gelangt, unter Bildung von Eisenchlorid bläuenden Substanzen zerlegt wird. Dass Salicin, wenn es in den Dünndarm kommt, zerlegt wird, und zwar durch die Fäulniss, darf als sicher bewiesen angesehen werden; es erscheint nur fraglich, ob es in praxi dazu kommt, ob nicht, wie Scheffer annimmt, alles schon im Magen resorbirt wird. Dass bereits im Magen eine Zersetzung eintritt, ist wohl ausgeschlossen, nachdem bereits oben die Staedelersche Behauptung als unrichtig bezeichnet ist, und da eine Zersetzung durch Magensaft nicht angenommen werden kann. (S. Versuch Nr. 40.) Auch die schon erwähnte Beobachtung Buchwalds,¹⁾ welcher im Erbrochenen nach Salicingenuss Eisenchloridreaction beobachtete, spricht nicht unbedingt für eine Zerlegung im Magen, wie er annimmt, durch Speichel. Er constatirt selbst, dass Salicin kein Erbrechen hervorruft, bei dem Betreffenden haben also pathologische Verhältnisse im Magen vorgelegen, sonst würde er nicht erbrochen haben, und etwaige Zerlegungen in einem pathologischen Magen, wo ja doch alle möglichen Zersetzungen Statt finden, können kaum für einen physiologischen Vorgang beweiskräftig sein.

Die Behauptung von Scheffer und Falck, dass Salicin im Körper des Hundes und der Carnivoren überhaupt nicht, oder so gut wie gar nicht zerlegt werde, ist falsch, das ist durch die Untersuchungen von Marmé, welcher das Auftreten der Eisenchloridreaction im Harn nach interner Application constatirte²⁾, sowie durch die Ver-

¹⁾ Buchwald l. c. pag. 7.

²⁾ Marmé, l. c. pag. 36. Versuch Nr. 3.

mehrerung der Aetherschweifelsäuren (cf. Baumann und Herter l. c., Baumann l. c. und oben Versuche N. 44 bis 46 Tabelle Nr. II) bewiesen.

Zudem beobachtete Marmé, dass nach intravenöser Injection von Salicin bei Katzen (l. c. pag. 234) die Eisenchloridreaction im Aetherextract des Harns auftritt, dass also im Blute, um diesen allgemeinen Ausdruck Scheffers und Marmés vorläufig beizubehalten, von Katzen eine Zerlegung eintritt. Ferner injicirte er Hunden Salicin in die Venen und berichtet über einen positiven (l. c. pag. 235 Versuch Nr. 1) und einen negativen Versuch (Nr. 2). Allerdings traten die Zersetzungsproducte beim ersten Versuch im Harn nur spurweise auf, aber daraus den Schluss zu ziehen, dass Salicin im Blute der Fleischfresser so gut wie gar nicht zerlegt wird, und deshalb die stärkere Zerlegung bei Application per os ausschliesslich auf Rechnung des Darms zu setzen sei, erscheint doch kaum gerechtfertigt. Es ist beim Amygdalin gezeigt worden, dass nur Spuren desselben in den Darm gelangen und dass selbst bei grossen Dosen fast alles unzersetzt vom Magen aus resorbirt wird; es liegt kein Grund vor, anzunehmen, dass Salicin sich anders verhalte. Dass die Zerlegung des Salicins im Blute eine andere sein kann, wenn das Glycosid vom Magen aus allmählich dem Blute zugeführt wird, als wenn die ganze Masse auf einmal in die Blutbahn geschleudert wird, wie es bei der intravenösen Injection einer Lösung geschieht, ist wohl möglich, zumal da das vom Magen aus resorbirte sogleich der Leber zugeführt wird, der, wie ich beweisen zu können glaube, eine besondere Bedeutung für die Zersetzung von Salicin und Helicin zukommt. Dazu kommt noch der operative Eingriff, Aufbinden, Narkose etc., welchen doch wohl ein Einfluss auf den Stoffwechsel zuzuerkennen ist.

Die Beobachtung Marmés, dass Salicin im Darme zerlegt wird, ist richtig, doch glaube ich, dass dieser Zer-

legung keine so grosse Bedeutung beigelegt werden darf, wie Marmé es will, auf der anderen Seite scheint mir aber der genannte Autor zu geringen Werth auf die positiven Resultate seiner Injectionsversuche zu legen. Ein, wenn auch nur in geringem Masse positives Resultat ist doch mehr werth als viele negative. Etwas Salicin mag wohl in den Darm gelangen und dort zerlegt werden, aber ich glaube auf Grund meiner Amygdalinversuche in Uebereinstimmung mit Scheffer, dass es nur sehr wenig ist.

Dass im Blute des Kaninchens und damit der Herbivoren Zerlegung eintritt, darüber sind die Autoren einig. Das Gleiche gilt für Kaltblüter, wie Marmé an Fröschen nachweist (l. c. pag. 241).

Dass auch Helicin von Fröschen zerlegt wird, lehrt folgender Versuch:

Versuch Nr. 49. Einem Frosch wurde etwas Helicin in einer Gelatine kapsel intern beigebracht und das Thier unter eine Glocke auf einen Teller mit etwas Wasser gesetzt. Am folgenden Tage gab das Wasser starke Eisenchloridreaction und auch der Harn, den das Thier auf Druck entleerte, gab starke Violett färbung. Noch am siebenten Tage war dieselbe deutlich.

Marmé behauptet ferner, dass in der Schnelligkeit der Zersetzung des Salicins zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern Unterschiede bestehen, und zwar zerlegen letztere das Glycosid schneller als erstere. Das spricht aber gerade dafür, dass Marmé seinen positiven Resultaten bei intravenöser Injection bei Fleischfressern zu wenig Werth beilegt, und für meine Annahme, dass auch bei den Fleischfressern eine Zerlegung im Blute eintritt, denn je langsamer die Zerlegung vor sich geht, desto mehr Gelegenheit ist natürlich zur Ausscheidung des unzersetzten Stoffes gegeben, und es werden dadurch die geringen Mengen von Zersetzungsproducten, die Marmé bei Fleischfressern nach intravenöser Injection fand, erklärlich.

Für das so nahe dem Salicin verwandte Helicin gelten ganz die gleichen Erwägungen, ich glaube, dass auch dieses Glycosid unzersetzt aus dem Magen resorbiert wird, wenigstens zum allergrössten Theil. Dass es sich dem Salicin ganz analog verhält, wird durch sogleich zu besprechende Versuche besonders deutlich gemacht.

Der von Scheffer regelmässig gebrauchte Ausdruck „Zersetzung im Blute“ der verschiedenen Thiere ist sehr unbestimmt. Marmé meint selbst, dass die Zersetzung im Blute kaum eine Function der Blutkörperchen allein sein könne, und schreibt dem activen Sauerstoff im circulirenden Blute eine besondere Rolle zu, erklärt aber selbst diese Hypothese für völlig unbewiesen. Auf Grund seiner Versuche ferner, welche ergaben, dass entnierte Frösche Salicin nicht zerlegen, — dieselben sind durch Controlversuche beweiskräftig gemacht — stellte er Durchströmungsversuche mit Nieren frisch getödteter Ziegenlämmer, Hunde und Katzen an, die auf einer constanten Temperatur, 37,5° C. gehalten wurden. Der aus dem Ureter abgeschiedene Harn enthielt keinerlei Zersetzungsproducte des Salicins, obgleich die mikroskopische Structur der Organe am Schlusse der bis auf 10 Stunden ausgedehnten Versuche sich als durchaus normal erwies.

Trotz dieser negativen Resultate mussten die positiven Froschversuche Marmés und mancherlei theoretische Erwägungen zu einer erneuten Untersuchung der Organe des Thierkörpers, speciell der grossen Unterleibsdrüsen und der Muskulatur auffordern. Es wird ja die Bedeutung derselben für den Stoffwechsel im Allgemeinen — ich erinnere an die Fettzerlegung, den Stoffwechsel der Kohlehydrate, Zucker- und Glycogenbildung, ferner auch die Synthese der Aetherschwefelsäuren, welche ja bei den in Rede stehenden Glycosiden eine hervorragende Rolle spielen, — immer mehr erkannt, wohingegen die Zahl der Stoffwechselvorgänge, die man in das Blut verlegt, immer

kleiner wird. Da nun Durchströmungsversuche stets mit grossen technischen Schwierigkeiten verknüpft sind, so sah ich, trotz der vortrefflichen Resultate, die durch dieselben sonst erzielt sind, von denselben ab, um mich Digestionsversuchen mit überlebenden Organen zuzuwenden, d. h. Digestionen von fein zerkleinerten Organen, die frisch geschlachteten Thieren entnommen wurden, mit Salicin oder Helicin bei Körpertemperatur. Da gleich die ersten Versuche positives Resultat ergaben, wurden dieselben in grösserer Zahl angestellt.

Da die Zerlegung des Salicins „im Blute“ der Herbivoren allgemein anerkannt wird, so scheint es mir am geeignetsten, die bei diesen speciell an Kaninchen angestellten Versuche zuerst zu besprechen.

Es galt zunächst zu constatiren, ob das Blut selbst irgend einen Einfluss auf unsere Glycoside ausübe. Es wurden deshalb folgende Versuche angestellt.

Versuch Nr. 50. Frisches defibrinirtes Kaninchenblut wurde mit 0,5 Grm Salicin bei Körpertemperatur im Wasserbade digerirt, indem durch ein Gebläse Luft eingeleitet, und durch Umrühren die Zufuhr von Sauerstoff befördert wurde. Nach 6 stündiger Digestion wurde der Versuch durch Aufkochen unterbrochen, und durch tropfenweise zugesetzte Essigsäure das Eiweiss coagulirt. Das Filtrat gab mit Eisenchlorid keine Violettfärbung, enthielt also keine Zersetzungsproducte des Salicins.

Versuch Nr. 51. Derselbe Versuch wurde ganz in derselben Weise wiederholt, doch wurde am Schlusse der Digestion nicht aufgeköcht, um zu verhüten, dass etwaige leicht flüchtige Zersetzungsproducte verloren gingen, sondern das Eiweiss wurde durch absoluten Alkohol coagulirt, in welchem ja die Zersetzungsproducte des Salicins löslich sind. Das Filtrat gab keine Eisenchloridreaction.

Dieses negative Resultat ist nicht etwa ein Beweis, dass im Blute keine Zerlegung des Salicins eintritt. Es

ist vielmehr wohl möglich, dass das im Thierkörper circulirende Blut sich ganz anders verhält, da es ja beim Ausströmen schwerwiegende Veränderungen erleidet. Es muss deshalb ein negatives Resultat bei allen derartigen Versuchen vorsichtig behandelt werden, man darf nicht allgemein hin schliessen: es findet keine Zerlegung Statt, sondern nur; es tritt bei der im speciellen Falle verwendeten Versuchseinrichtung keine Zerlegung ein, vielleicht würde sie aber bei besseren Verhältnissen eintreten, vielleicht auch findet sie im lebenden Thierkörper doch Statt.

Wenn somit die Möglichkeit einer Zerlegung des Salicins im strömenden Blute des Thierkörpers durch die besprochenen Versuche nicht absolut ausgeschlossen werden kann, wenn sie auch unwahrscheinlich gemacht wird, so sind sie doch insofern wichtig, als sie darthun, dass bei den Digestionsversuchen mit frischen Organen, die doch stets noch Blut enthalten, diesem Blute keine Wirksamkeit zukommt, sondern ein etwa erreichtes positives Resultat auf Rechnung des betreffenden Organes minus Blut zu setzen ist.

Ja, es war nach dem negativen Resultat sogar gestattet, den Organen bei der Digestion noch Blut hinzuzufügen, was sich als sehr vortheilhaft erwies, da das Blut durch seine Fähigkeit, Sauerstoff locker zu binden und wieder abzugeben, die Ventilation der oft sehr consistenten breiigen Organmassen erleichterte.

Ganz dasselbe negative Resultat ergab die Untersuchung der Einwirkung des Blutes auf Helicin, die in der gleichen Weise geschah, wie es beim Salicin geschildert ist. (*Versuch Nr. 52.*)

Die bereits besprochene Vermuthung Marmés, dass der Niere eine besondere Bedeutung für die Zerlegung des Salicins zukomme, die für Frösche zu beweisen ihm gelang, führte zunächst zur Untersuchung der Niere in Bezug auf ihr Vermögen, Glycoside zu zersetzen.

Versuch Nr. 53. Einem frisch geschlachteten Kaninchen wurde eine Niere entnommen, möglichst schnell fein zerkleinert und in einem im Wasserbade genau auf Körpertemperatur gehaltenen Cylinder mit Salicin digerirt. Es wurde etwas Blut zugesetzt und durch häufiges Umrühren die Sauerstoffzufuhr zu den Zellen begünstigt. Nach $1\frac{1}{2}$ stündiger Digestion (die Kürze der Zeit wird durch den folgenden Versuch motivirt) wurde der Versuch unterbrochen, indem die ganze Masse schnell zum Kochen erhitzt wurde, unter Zusatz von einigen Tropfen Essigsäure zur Coagulation des Eiweisses. Es wurde dann filtrirt. Das Filtrat gab schwache Violettffärbung mit Eisenchlorid.

Die eben geschilderte Versuchsordnung wurde bei den meisten Versuchen genau in der gleichen Weise verwendet, so dass es gestattet sein wird, im Folgenden kürzer zu sein, und nur auf die Abweichungen von dieser Methode genauer einzugehen.

Versuch Nr. 54. Eine Kaninchenniere wurde mit Helicin digerirt. Nach 10 Minuten trat schwacher Geruch nach Salicylaldehyd auf, der sich bald verstärkte und ganz unverkennbar wurde. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden gekocht, filtrirt. Filtrat gab dunkle Violettffärbung mit Eisenchlorid.

Das Auftreten des Geruches nach Salicylaldehyd bei den Versuchen mit Helicin ist ein nicht hoch genug zu schätzender Umstand. Bietet er doch den denkbar bequemsten Nachweis einer Statt gehabten Zersetzung. Aber nicht nur das, es lassen sich daraus auch werthvolle Schlüsse in Bezug auf den Beginn der Zersetzung machen, und zwar auf viel einfachere Weise, als dies beim Salicin möglich wäre, da man beim Helicin gar nicht zu reagiren braucht.

Die Schnelligkeit, mit der im Versuche Nr. 54 die Zersetzung eintrat, war auch Veranlassung, dass im Versuche Nr. 53 die Digestion so früh unterbrochen wurde, so dass nur eine schwache Zersetzung nachweisbar wurde. Schon hier haben wir einen Beweis für die bereits mehr-

fach erwähnte Annahme, dass Helicin leichter zerlegbar sei als Salicin. Die Versuche Nr. 53 u. 54 waren ganz als Parallelversuche eingerichtet und der Unterschied in der Stärke der Eisenchloridreaction war sehr bedeutend.

Versuch Nr. 55. Eine Kaninchenniere mit Helicin digerirt unter Zusatz von Blut und zur Verdünnung der dickbreiigen Masse mit 10 Cbcm 0,6% Chlornatriumlösung. Schon nach 2—3 Minuten deutlicher Geruch nach Salicylaldehyd, der sich im Weiteren noch verstärkte.

Durch die positiven Resultate der drei Versuche Nr. 53—55 wird zur Evidenz dargethan, dass Salicin und Helicin durch eine in der Niere des Kaninchens befindliche Kraft fermentartiger Natur zerlegt werden. Dass nicht das Blut das wirksame Agens ist, wird durch die Versuche Nr. 50—52 bewiesen, und dass etwa andere Momente an der Zersetzung die Schuld tragen, besonders dass sie durch Fäulniss bedingt sei, ist durch die Kürze der Versuchsdauer absolut ausgeschlossen. In 2—3 Minuten entwickelt sich in einem mit Vorsicht und Reinlichkeit aus dem warmen Thierkörper entnommenen Organ keine Fäulniss, es hätte sonst bei den 6stündigen Versuchen Nr. 50 und 51 starke Zersetzung constatirt werden müssen.

Salicin und Helicin werden also in der Niere des Kaninchens zerlegt.

Unter ganz gleichen Verhältnissen und mit derselben Versuchseinrichtung wurden Digestionen mit überlebender Kaninchenleber angestellt.

Versuch Nr. 56. Fein zerkleinerte Kaninchenleber mit 0,5 Grm Salicin digerirt. Nach 6 Stunden gekocht, enteiweisst, filtrirt. Filtrat gibt deutliche Eisenchloridreaction.

Versuch Nr. 57. Derselbe Versuch wiederholt und nach 1½ Stunden durch Aufkochen etc. unterbrochen. Filtrat gibt deutliche Eisenchloridreaction.

Die Unterbrechung im letzten Versuche geschah schon so frühzeitig in Rücksicht auf den folgenden Versuch. Eine gleichzeitige Unterbrechung der beiden Parallelversuche geschah wegen der bereits besprochenen Annahme, dass Helicin leichter und deshalb schneller zerlegt werde als Salicin. Da aber beide positive Resultate ergaben, so können sie in dieser Frage zur Beweisführung nicht mit herangezogen werden.

Versuch Nr. 58. Kaninchenleber mit Helicin digerirt. Schon nach 10 Minuten war deutlicher Geruch nach Salicylaldehyd zu constatiren. Wegen der Flüchtigkeit des Salicylaldehyds wurde die Masse nicht aufgekocht, sondern mit absolutem, auf seine Reinheit geprüften Alkohol coagulirt, welcher das Salicylaldehyd aufnimmt. Filtrat gab starke Reaction auf Eisenchlorid.

Versuch Nr. 59. Derselbe Versuch wiederholt unter Zusatz von 10 Cbem 0,6 % Chlornatriumlösung zur Verdünnung unter dauernder Controle durch den Geruch. Schon nach 2—3 Minuten war schwacher Geruch nach Salicylaldehyd zu verspüren. Derselbe wurde nach Verlauf von 5 Minuten ganz unverkennbar.

Durch die Versuche Nr. 56—59 wird dargethan, dass ausser der Niere auch die Leber des Kaninchens eine die Glycoside Salicin und Helicin spaltende Kraft fermentartiger Natur besitzt.

Der Versuch Nr. 56 ist nicht ganz einwandfrei, da eine Digestion von 6stündiger Dauer zumal bei Erhöhung der Temperatur auf Körperwärme bereits an der Grenze steht, wo man mit Fäulnisprocessen zu rechnen hat. Doch dürfte seine Beweiskraft unter Vergleichung mit den anderen Versuchen, wo dergleichen Bedenken nicht vorliegen, kann in Zweifel gezogen werden.

Der grosse Antheil, den die Muskulatur an den Stoffwechselvorgängen nimmt, und die steigende Bedeutung, welche sie nach neueren Untersuchungen bei Zersetzungsprocessen (ich erinnere speciell an die Zuckerzerlegung) gewinnt, ist

Grund genug, auch die Muskeln auf ihr Vermögen, die in Rede stehenden Glycoside zu zersetzen, zu untersuchen.

Versuch Nr. 60. Eine grössere Menge Kaninchenmuskeln wurde mit 0,5 Grm Salicin digerirt. Unterbrechung durch Aufkochen nach 1½ Stunden. Im Filtrat keine Eisenchloridreaction.

Versuch Nr. 61. Derselbe Versuch wiederholt und nach 6 Stunden beendet. Filtrat keine Reaction.

Der letzte Versuch dient als Stütze für die Beweiskraft des als nicht ganz einwandfrei bezeichneten Versuches Nr. 56. Wäre bei 6stündiger Digestion bereits Fäulniss im Spiele gewesen, so müsste hier gerade so gut Zersetzung eingetreten sein wie dort. Es ist kaum anzunehmen, dass Leber so viel leichter fault als Muskulatur, und so bleibt auch im Versuche Nr. 56 keine andere Annahme, als dass ein in der Leber enthaltenes Enzym das Salicin gespalten hat.

Versuch Nr. 62. Kaninchenmuskulatur mit Helicin behandelt. Trotz grösster Aufmerksamkeit war kein Geruch nach Salicylaldehyd zu verspüren. Die Hälfte der Masse wurde gekocht. Filtrat keine Reaction. Die andere Hälfte mit absolutem Alcohol coagulirt und ausgezogen. Filtrat keine Violettfärbung mit Eisenchlorid.

Die durchaus negativen Resultate, welche die Digestion von zerkleinerten frischen Muskeln mit unseren Glycosiden ergab, sind wohl mit noch grösserer Vorsicht zu behandeln, als es für die Beurtheilung der Versuche mit Blut verlangt worden war. Es ist bekannt, welche Steigerung der Stoffwechsel in den Muskeln bei der Thätigkeit erfährt, und wenn auch zwischen den physikalischen und chemischen Vorgängen bei der Arbeit und beim Absterben des Muskels sich mancherlei Gleichheiten und Analogien ergeben haben, so handelt es sich dabei doch um Processe innerhalb der Substanz des Muskels. Ob aber der absterbende Muskel auch dieselben chemischen

Einflüsse auf fremde Substanzen, die ihm zugeführt werden, auszuüben vermag, wie der lebende, durch das circulirende Blut ernährte, oder gar wie der arbeitende Muskel, das ist fraglich. Es ist aber trotz der erhaltenen negativen Resultate wohl möglich, wenn es mir auch sehr unwahrscheinlich ist, dass im lebenden Organismus von den Muskeln Salicin und Helicin zerlegt werden.

Da das Material gerade vorhanden war, wurde auch die Kaninchen-Lunge in den Bereich der Untersuchungen gezogen.

Versuch Nr. 63. Digestion von Kaninchenlunge mit Helicin ergab durchaus negatives Resultat.

Anhangsweise mag hier noch erwähnt werden, dass auch mit Froeschlebern und -Muskeln Versuche angestellt wurden. Dieselben ergaben negative Resultate, was allerdings nicht viel sagen will, da nur sehr geringe Mengen von Organen zur Verfügung standen. Ausserdem ist ja auch der Ablauf der Stoffwechselvorgänge beim Kaltblüter ein so langsamer, dass man kaum in kurzer Zeit nachweisbare Zerlegungen erwarten kann, bei länger dauernden Versuchen kommt aber immer die Fäulniss in Frage, so dass die Resultate unbrauchbar werden. Es sind aber auch die schon citirten Marmé'schen Versuche hinreichend beweisend dafür, dass die Zerlegung von Salicin bei Fröschen von der Thätigkeit der Nieren abhängt, so dass hier Digestionsversuche ziemlich überflüssig sind.

Es darf also als bewiesen angesehen werden, dass Salicin und Helicin in der Niere und Leber der Herbivoren unter Abspaltung von Eisenchlorid bläuernden Stoffen zerlegt werden. Die Bestimmung der dabei auftretenden Zersetzungsproducte lag wegen der dazu nöthigen rein chemischen Arbeiten ausserhalb des Bereiches dieser Untersuchung.

Es kommt jetzt die wegen des Widerspruches gegen

Scheffer und Marmé viel heiklere Frage nach dem Orte der Zersetzung von Salicin und Helicin im Körper der Carnivoren, Hund und Katze. Konnte ich schon oben den Ansichten der beiden Autoren nur das Bedenken entgegenhalten, dass ein positives Resultat mehr werth sei, als mehrere negative, zumal wenn das Versuchsthier unter ungünstigen, abnormen Verhältnissen lebt, wie sie durch jede Operation geschaffen werden, ohne aber einen strikten Gegenbeweis antreten zu können, so musste jetzt jedes positive Resultat bei den Organdigestionen von ganz besonderer Wichtigkeit für mich sein. Leider habe ich deren sehr wenige zu verzeichnen, aber da sowohl für Katze wie für den Hund positive Resultate und zwar durchaus übereinstimmende zu Gebote stehen, so glaube ich auch hier die grössere Beweiskraft positiver Versuche in Anspruch nehmen zu dürfen, um meine Ansicht, dass Salicin und Helicin im Blute, d. h. in den Organen auch der Fleischfresser zerlegt werden, zu stützen und sie der Meinung Scheffers und Marmés gegenüberzustellen, ohne damit im geringsten den Anspruch erheben zu wollen, dass die Ansicht jener Autoren widerlegt sei.

Die Versuche wurden genau in der gleichen Weise angestellt wie beim Kaninchen und ergaben für die Niere positive Resultate.

Versuch Nr. 64. Hundeniere mit Salicin digerirt. Gekocht. Filtrat keine Eisenchloridreaction.

Versuch Nr. 65. Hundeniere mit Helicin digerirt. Ein Versuch ergab negatives Resultat, bei einem zweiten aber

Versuch Nr. 66 entwickelte sich nach $\frac{3}{4}$ stündiger Digestion deutlicher Geruch nach Salicylaldehyd und das Filtrat der mit Alkohol coagulirten Masse gab starke Eisenchloridreaction.

Versuch Nr. 67. Die Nieren einer jungen Katze mit Helicin digerirt. Nach 5 Minuten war deutlich erkennbarer Geruch nach Salicylaldehyd vorhanden, der auch nach vier

Stunden noch deutlich war. Das Filtrat gab deutlich Eisenchloridprobe.

Die Versuche sprechen entschieden für eine Zerlegung in der Niere. Leider standen mir weitere Thiere nicht zur Verfügung, so dass ich keine genügende Zahl von Versuchen mit Salicin machen konnte.

Es war nach den Versuchen am Kaninchen zu erwarten, dass auch der Leber eine zerlegende Kraft zukäme, doch erzielte ich leider nur mit der Leber einer Katze ein positives Resultat für Helicin. (*Versuch Nr. 86.*)

Die Versuche (Nr. 69—72) mit Hundeleber fielen sowohl für Salicin wie für Helicin durchweg negativ aus.

Auch durch verschiedene Aenderungen in der Versuchseinrichtung war nichts Positives zu erreichen. Ich leitete Luft ein, um möglichst viel Sauerstoff zuzuführen, und brachte durch ein Rührwerk, welches durch einen Wassermotor getrieben wurde, die ganze Masse in fortwährende Bewegung, um eine möglichst innige Mischung und allseitige Vertheilung des sauerstoffhaltigen Blutes zu erzielen. Sodann leitete ich, von der Erwägung ausgehend, dass der Leber im Leben hauptsächlich venöses Blut zugeführt wird, einen Strom von Kohlensäure und gleichzeitig einen schwachen Strom von Luft hindurch unter fortwährendem Rühren, alles ohne Erfolg. Ferner fügte ich bei einem Versuche gleichzeitig Salicin und Helicin als Zersetzungssubstrate hinzu (Versuch Nr. 72), um eine doppelte Möglichkeit des Nachweises zu haben, von Salicylaldehyd durch den Geruch und von dem weniger flüchtigen Saligenin durch die Eisenchloridreaction. Auch so erreichte ich nichts.

Ausser bei der Niere und der Leber waren von Hund und Katze nur negative Resultate zu verzeichnen und zwar bei folgenden Organen:

Versuche Nr. 73—76. Muskulatur vom Hund und Katze mit Salicin und Helicin.

Versuche Nr. 77—80. Lunge vom Hund mit Salicin und Helicin je ein Versuch und von der Katze mit Helicin zwei Versuche.

Versuche Nr. 81—83. Milz vom Hund mit Salicin ein Versuch und mit Helicin zwei Versuche.

Versuch Nr. 84. Thymusdrüsen von zwei jungen Katzen zusammen mit Helicin.

Versuch Nr. 84 a. Blut vom Hund und Katze mit Salicin und Helicin.

Diesen negativen Resultaten stehen positive von der Hundeniere, der Katzenniere und Katzenleber gegenüber, allerdings nur mit Helicin, die sicher beweisen, dass Helicin in diesen Organen zerlegt wird, und mir es auch sehr wahrscheinlich machen, dass dasselbe für Salicin gilt. Leider haben diese positiven Resultate keine Beweiskraft gegen Marmés Anschauungen, die Schefferschen Ansichten sind zur Genüge durch die Vermehrung der Aetherschweifelsäuren im Harn der Hunde widerlegt.

Es ist aber zu bedenken, dass ein überlebendes Organ sich stets unter ungünstigeren Verhältnissen befindet, als ein im lebenden Tierkörper normal ernährtes, dass deshalb seine Functionen nicht mit der Präcision und Energie eintreten wie dort, und dass aus diesem Grunde bei dem offenbar leichter spaltbaren Helicin eher positive Resultate zu erzielen sind, als bei Salicin. Mir ist es keinen Augenblick zweifelhaft, dass die genannten Organe, wenn es gelingen wird, sie im Versuche unter günstigere Lebensbedingungen zu bringen, auch Salicin zerlegen werden.

Es ist jedenfalls gelungen, in der Niere von Hund und Katze und in der Leber der Katze (Carnivoren) eine Glycoside zerlegende Kraft nachzuweisen, und es kommt meiner Ansicht nach nur darauf an, möglichst günstige Bedingungen für die Versuche zu finden, um dieselbe auch

bei den Organen der Fleischfresser zu derselben Wirksamkeit zu bringen, die bei den Pflanzenfressern zu constatiren war.

Es sind noch einige Worte nachzuholen über die Vermehrung der Aetherschweifelsäuren, speciell über die in der Tabelle auf pag. 70 behandelte Thatsache, dass bei grösseren Gaben von Salicin nicht nur eine absolute, sondern eine relative Vermehrung der Aetherschweifelsäuren im Harn auftritt, da sich diese Thatsache zur Stütze meiner gegen Marmé aufgestellten Ansicht verwertben lässt.

Im Magen erleidet das Salicin, wie ich bewiesen zu haben glaube, keine Veränderung, es wird nur gelöst, wenn es in Substanz gegeben worden ist. Angenommen nun, Marmés Ansicht, dass Salicin bei Hunden nur im Darne zerlegt wird, sei die richtige, so müsste der weitere Gang der Salicinzerlegung unter Rücksicht auf die in Rede stehenden Verhältnisse bei den Aetherschweifelsäuren nach Salicin folgender sein. Es ist plausibel, dass von 1 Grm Salicin relativ viel mehr im Magen resorbirt werden kann, als von 6 Grm, dass also die von Marmé in den Darm verlegte Bildung der organischen Componente zu den Aetherschweifelsäuren nach 6 Grm viel ausgiebiger sein kann als nach 1 Grm.

Marmé spricht allerdings an einer Stelle¹⁾ von der Bildung einer Salicinaetherschweifelsäure; doch ist eine Paarung nach allem, was bis jetzt über Aetherschweifelsäuren bekannt ist, höchst unwahrscheinlich. Nach dem oben über die Constitution des Salicins Gesagten erscheint dieselbe unmöglich, da die einzig mögliche Stelle für die Anlagerung des Schwefelsäuremoleculs an das Salicinmolecul, nämlich das direct an den Kohlenstoff gebundene Hydroxyl des Saligenins bereits durch das Zuckermolecul mit Beschlag belegt ist. Es können also wohl nur Spaltungsproducte des Salicins Aetherschweifelsäuren bilden, was ja auch mit Baumann übereinstimmt.

¹⁾ Marmé l. c. pag. 243.

Es müssten also, immer im Sinne Marmés gesprochen, unter Annahme einer Saligeninaetherschwefelsäure mindestens 30,65 % des eingegebenen 1 Grm Salicin in den Darm gelangen, um die von mir berechnete Menge von Aetherschwefelsäuren bilden zu können, und dabei sind nicht einmal die Mengen berücksichtigt, die als Salicylsäure, Salicylursäure etc. ausgeschieden werden, und der Theil der Aetherschwefelsäuren, die nach Baumanns Ansicht zwar gebildet, aber im Harne wieder gespalten werden. Es müssten also, wäre Marmés Ansicht richtig, viel mehr als 30 % von 1 Grm Salicin in den Darm gelangen. Das scheint mir aber durchaus unmöglich nach den beim Amygdalin gemachten Erfahrungen. Es liegt, wie ich schon betont habe, gar kein Grund vor zu der Annahme, dass Salicin sich im Magen anders verhalte, wie Amygdalin. Kämen aber von 1 Grm Amygdalin viel mehr als 30 % in den Darm, so müsste daraus eine nicht unerhebliche Blausäurevergiftung resultiren; das ist aber, wie die Versuche lehrten, nicht der Fall.

Ich möchte danach annehmen, dass von 1 Grm Salicin sicher der grösste Theil der organischen Componente zu den Aetherschwefelsäuren in den Organen auch des Hundes und der Katze gebildet wird, ist es aber für 1 Grm der Fall, so ist dasselbe auch für 6 Grm anzunehmen, obgleich von dieser grossen Menge wohl ein Theil in den Darm kommt, es ist aber sicher viel weniger als 43 % (siehe pag. 70), wie aus den Amygdalinversuchen hervorgeht.

Zum Theil nun mag sich daraus die relativ stärkere Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nach grossen Dosen erklären, dass bei grossen Dosen an zwei Stellen Componenten der Aetherschwefelsäuren gebildet werden.

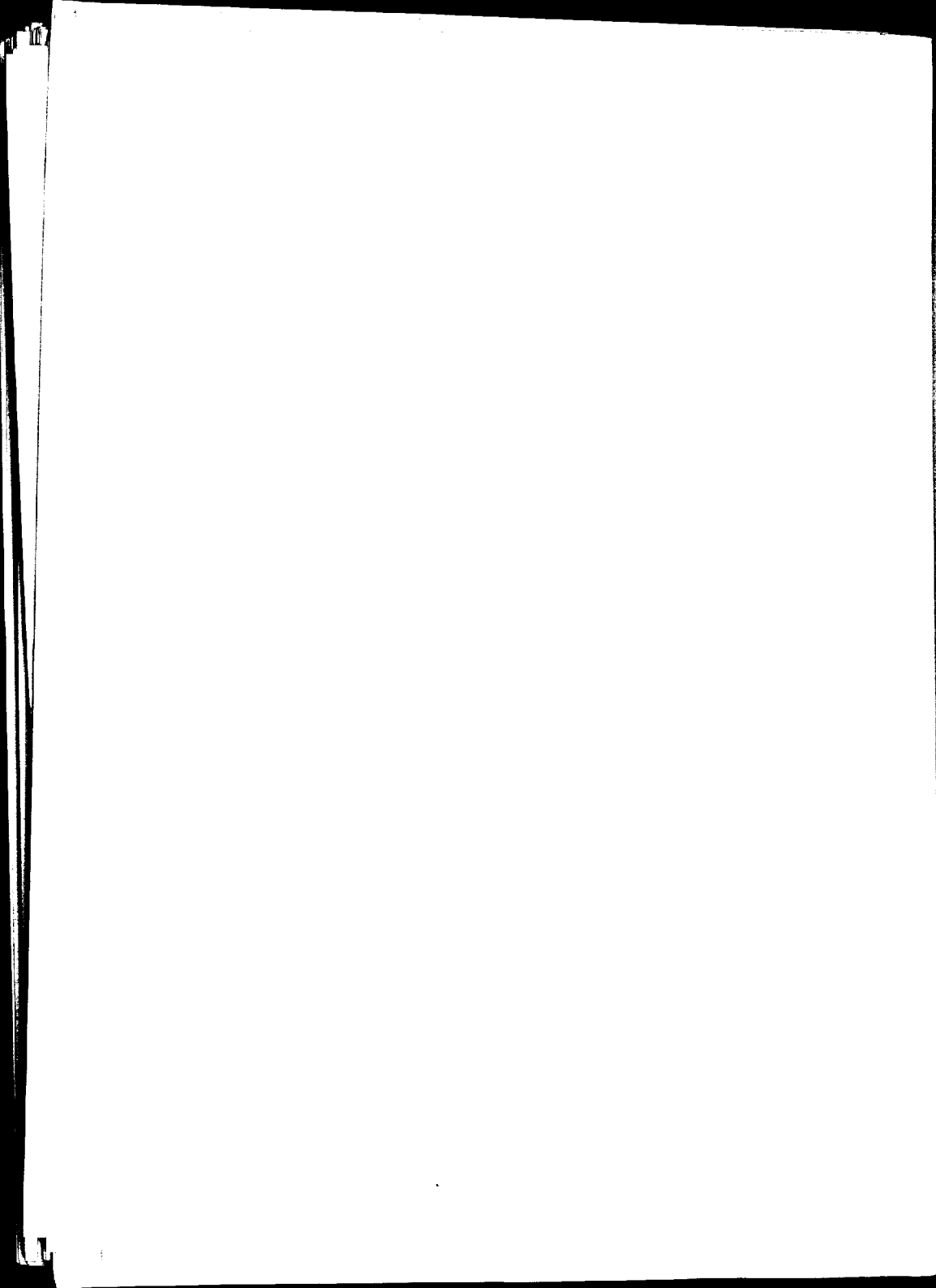
Sicher enthält aber auch das Blut nach 6 Grm mehr unzersetztes Salicin als nach 1 Grm, und nach dem ganz allgemein geltenden Grundsatz, dass bei jedem chemischen Vorgang die Verluste um so grösser sind, je kleiner die

Menge des zu verarbeitenden Materials ist, werden auch in den Organen die grösseren Dosen stärker zerlegt als die kleinen.

Ganz dieselben Erwägungen gelten für Helicin. Dass sich das Verhältniss der Aetherschwefelsäuren (s. pag. 70) hier zu Gunsten der kleinen Dosen ändert, ist ganz leicht erklärlich. Auch hier werden die grossen Dosen wohl vollständiger zerlegt als die kleinen, aber da das gebildete Salicylaldehyd, wie wir oben annahmen, nur zum Theil an Schwefelsäure gebunden wird, während ein anderer Theil weiteren Veränderungen unterliegt, so wird auch hier derselbe chemische Grundsatz zur Geltung gelangen. Von den relativ grösseren Mengen von Salicylaldehyd, die sich aus grossen Dosen bilden, werden auch wieder relativ grössere Mengen jene oben besprochenen secundären Veränderungen erleiden. Die beiden bei der Bildung der Aetherschwefelsäuren hier in Betracht kommenden Processe arbeiten sich also direct entgegen, und, wie die Zahlen in der Tabelle pag. 70 lehren, heben sie sich annähernd auf.

A r b u t i n .

~~~~~



Das Arbutin, das in den folia uvae ursi enthaltene Glycosid, dessen empirische Formel  $C_{12} H_{16} O_7$  ist, ist bereits sehr vielfach Gegenstand klinischer und pharmakologischer Untersuchungen gewesen, da seine und der Bärentraubenblätter diuretische Kraft und ihre antikatarrhalische und antiseptische Wirkung auf die Harnorgane zu mannigfachen Versuchen und Controversen Veranlassung gegeben hat. Bei wenigen Heilmitteln laufen die Ansichten klinischer Beobachter so auseinander wie beim Arbutin, so dass in der Litteratur wärmste Empfehlungen und die wiederholte Behauptung, es sei absolut wirkungslos, bunt durch einander zu finden sind. Dass derartige Controversen immer zu neuen Untersuchungen über die physiologischen, pharmakodynamischen und klinischen Eigenschaften führen mussten, ist klar, und so ist die Litteratur über diesen Gegenstand nicht gering. Es ist auch über die Ausscheidung und Zerlegung des Arbutins im Thierkörper schon vieles bekannt, und die zu Tage geförderten Thatsachen sind wegen der theurapeutischen Anwendung des Arbutins und der folia uvae ursi in jedem Hand- und Lehrbuche zu finden. Es erscheint deshalb nicht angezeigt, die Litteratur hier in dem Maasse zu berücksichtigen, wie bei den bisher besprochenen Glycosiden, es würde zu viel allgemein bekanntes wieder niederzuschreiben sein. Es sind ausser-

dem erst kürzlich (1884) zusammenfassende Arbeiten<sup>1)2)</sup> erschienen, welche auch die Litteratur berücksichtigen.

Die Darstellung des Arbutins aus den *folia uvae ursi* wird von Strecker<sup>3)</sup> und Kawalier<sup>4)</sup> behandelt, über eine modificirte Darstellung berichtet Feibes.<sup>5)</sup> Es kry- stallisirt sehr schön in langen, seidenglänzenden Nadeln, die in heissem Wasser leicht löslich, in kaltem Wasser und in Alkohol weniger leicht, und in Aether unlöslich sind. Eine Arbutinlösung reducirt nicht, was von grosser Wichtigkeit ist wegen der reducirenden Kraft, welche den unten zu erörternden Spaltungsproducten zukommt.

Eine Arbutinlösung dreht die Ebene des polarisirten Lichtes nach links, worauf zuerst von L. Lewin<sup>6)</sup> aufmerksam gemacht wurde.

Als Glycosid zerfällt es nun unter Abspaltung von Dextrose und die Lösung wird dadurch mit zunehmender Spaltung rechts drehend.

Nach Feibes steht die Stärke der Drehung im geraden Verhältniss zur Concentration der Arbutinlösung, so dass die optischen Eigenschaften zur quantitativen Bestimmung des Arbutins geeignet erscheinen. Ich kann dieser Behauptung nicht widersprechen, da ich mich mit den optischen Eigenschaften nicht beschäftigen konnte, jedenfalls kommt aber Feibes bei seinen mit dieser Methode

<sup>1)</sup> H. Paschkis. Ueber die arzneil. Wirkung des Arbutins. Wiener med. Presse. 1884. pag. 396.

<sup>2)</sup> Ernst Feibes. Ueber das Schicksal des Arbutins im menschlichen Organismus. Diss. inaug. Würzburg 1884.

<sup>3)</sup> Strecker. Liebig und Wöhler. Annalen. Bd. 107. pag. 229. 1858.

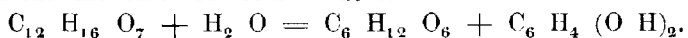
<sup>4)</sup> Kawalier. Liebig und Wöhler. Annalen. Bd. 83. pag. 356. 1852.

<sup>5)</sup> Feibes. l. c. pag. 10.

<sup>6)</sup> L. Lewin. Untersuchungen über d. chemische und pharmakolog. Verhalten d. *Folia uvae ursi* u. des Arbutins im Thierkörper. Virchow Archiv. Bd. 92. Heft 3. pag. 517. 1883.

angestellten quantitativen Harnanalysen zu falschen Resultaten, was die Brauchbarkeit derselben in etwas zweifelhaftem Lichte erscheinen lässt. Weiteres hierüber später.

Arbutin zerfällt beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure oder Salzsäure<sup>1)</sup> in Dextrose und Hydrochinon unter Aufnahme eines Moleküls Wasser.



Nach Feibes geht die Spaltung durch Salzsäure viel langsamer vor sich als durch Schwefelsäure.

Ganz dieselbe Spaltung erleidet das Arbutin durch das Mandelferment Emulsin. Praktischer als durch Drehung, wie Feibes es machte, scheint mir der Eintritt der Zerlegung nachweisbar zu sein durch die chemischen Reactionen auf Hydrochinon; nach L. Lewin<sup>2)</sup> reducirt Hydrochinon in wässriger Lösung ammoniakalische Silbernitratlösung und alkalische Kupfersulfatlösung bereits in der Kälte. Erstere Reaction ist allerdings meist und speciell auch im Harn nur für Aetherauszüge verwendbar, wegen der auch sonst entstehenden Silberniederschläge, besonders bei Anwesenheit von Chloriden. Natürlich blüsst dadurch die Reaction nicht unerheblich an Schärfe ein, da, wie Feibes ganz richtig bemerkt, der Aether aus wässrigen Lösungen wegen der leichten Löslichkeit des Hydrochinon in Wasser immer nur wenig Substanz aufnimmt. Im Laufe der Untersuchungen erschien es mir wünschenswerth, einen Anhalt über die Schärfe der beiden Reactionen zu gewinnen, und die durch Versuche gewonnenen Resultate seien hier mitgetheilt.

**Versuch Nr. 85.** Von 100 Cbcm einer 1<sup>o</sup>igen Hydrochinonlösung wurde die eine Hälfte zu 4 Reactionen benützt

<sup>1)</sup> S. Hlasiwetz und Habermann. Monatshefte für Chemie und verwandte Theile anderer Wissenschaften. Bd. 71. 2. Abtheilg. 1875.

<sup>2)</sup> L. Lewin l. c. S. auch Lewin, Lehrbuch der Toxikologie, pag. 223.

und zwar mit ammoniakalischer Silberlösung 1) in der Kälte, 2) unter Erwärmen, und mit alkalischer Kupfersulfatlösung (Fehlingsche Lösung), 3) in der Kälte, 4) unter Erwärmen. Die anderen 50 Cbcm wurden mit der gleichen Menge Wasser verdünnt und von diesen 100 Cbcm wieder die Hälfte zu den 4 Reactionen, die andere Hälfte zur weiteren Verdünnung benützt u. s. w. Es wurde also jede Reaction mit 12,5 Cbcm der betreffenden Hydrochinonlösung gemacht. Es ergab sich dabei, dass die Schärfe der Reactionen in folgender Reihenfolge anstieg: 1) Kupfer in der Kälte,

2) „ beim Erwärmen,

3) Silber in der Kälte,

4) „ beim Erwärmen,

und zwar reducirten noch:

|                 |         |               |                    |                            |
|-----------------|---------|---------------|--------------------|----------------------------|
| 12,5 Cbcm einer | 0,017 % | igen Lösg. Cu |                    | in d. Kälte deutlich,      |
| " " "           | 0,008   | " " "         | "                  | beim Erwärmen deutl.       |
| " " "           | 0,004   | " " "         | "                  | " " schwach,               |
| " " "           | 0,004   | " " "         | Ag NO <sub>3</sub> | in d. Kälte sofort deutl., |
| " " "           | 0,002   | " " "         | "                  | " " schwach,               |
| " " "           | 0,0005  | " " "         | "                  | beim Erwärmen deutl.,      |
| " " "           | 0,00025 | " " "         | "                  | " " schwach.               |

Digerirt man eine Arbutinlösung mit Emulsin, so kann man nach einiger Zeit aus dem Filtrat der Digestionsflüssigkeit mit Aether deutlich nachweisbare Mengen von Hydrochinon ausziehen.

Versuche, die über das Verhalten von Hefe und Invertin gegen Arbutin angestellt wurden, ergaben durchaus negatives Resultat, in völliger Uebereinstimmung mit den Angaben Lewins. Durch Fäulniss wird es gespalten.

Was nun die Zerlegung des Arbutins durch die thierischen Verdauungssäfte anlangt, so kam ich bei Versuchen, die gerade so angestellt wurden, wie bei den bisher besprochenen Glycosiden, für alle mir zugänglichen Fermente des Tractus intestinalis zu durchaus negativen Resultaten.

Feibes nimmt eine geringe Zersetzung durch Speichel an und eine starke durch frischen Magensaft. Allerdings waren die von mir verwendeten Glycerinextracte von Kaninchen- und Hundemagen, als ich die Arbutinversuche machte, nicht mehr



ganz frisch, aber sie erwiesen sich bei Controlversuchen mit Fibrin als gut wirksam. Ich kann so auf meine negativen Resultate Feibes gegenüber kein allzu grosses Gewicht legen, wie Feibes aber, nachdem er eben eine starke Zersetzung im Magen constatirt hat, wenige Seiten später zu dem Schlusse kommt, dass das Arbutin im Körper so gut wie gar nicht zerlegt wird, dafür mangelt es mir an einer Erklärung.

Im Darne wird derjenige geringe Theil des Arbutins, welcher nicht schon im Magen — meiner Ansicht nach unzerlegt — resorbirt ist, jedenfalls gespalten. Ob dabei eines der in das Darminnere ergossenen Secrete mit im Spiele ist, vermag ich nicht zu entscheiden, jedenfalls genügt die Darmfäulniss schon für sich allein, wie durch Fäulnissversuche, die den bei den anderen Glycosiden angestellten ganz analog sind, zur Evidenz bewiesen wurde. Es liessen sich aus dem Filtrat der faulenden Flüssigkeit grosse Mengen von Hydrochinon mit Aether ausziehen.

Arbutin wird bei interner Eingabe im Organismus zum Theil gespalten, und zwar nach übereinstimmender Ansicht aller Autoren in Hydrochinon und Dextrose, gerade so wie durch Emulsin. Zuerst constatirt wurde diese Thatsache von v. Mering<sup>1)</sup> und von Lewin<sup>2)</sup> dahin ergänzt, dass ein Theil des Arbutins unzersetzt im Harn wiedererscheint. Menche<sup>3)</sup> erwies dann, dass nach Arbutingenuss Hydrochinon im Harne enthalten ist, und Lewin zeigte, dass nach subcutaner und intravenöser Injection die gleiche Spaltung eintritt, dass also im Blute oder in den Organen eine Arbutin spaltende Kraft vorhanden ist, denn die kleinen Mengen, welche in den Darm mit den Drüsensecreten ausgeschieden, dort zerlegt und deren Zersetzungsproducte resorbirt werden, können doch kaum in Betracht kommen.

<sup>1)</sup> v. Mering. Zur Glycogenbildung in der Leber. Pflueger. Arch. XIV. pag. 276. 1877.

<sup>2)</sup> Lewin l. c.

<sup>3)</sup> Menche. Centralblatt f. klin. Medicin. pag. 433 ff. 1883.

Als Zersetzungsproduct des Arbutins bildet sich Hydrochinon. Nun ist aber von Brieger<sup>1)</sup> constatirt worden, dass dieses ein intensiv giftig wirkender Körper ist, während nach den Untersuchungen von Schroff<sup>2)</sup> und Jablonowsky<sup>3)</sup> das Arbutin selbst in grossen Dosen keinerlei Giftwirkung ausübt, obgleich sich erwiesener Massen das giftige Hydrochinon aus ihm bildet. Die Erklärung für diesen scheinbaren Widerspruch liegt darin, dass sich Hydrochinon mit Schwefelsäure zu der unschädlichen Hydrochinon-Aetherschwefelsäure paart,<sup>4)</sup> welche im Harn ausgeschieden wird. Näheres hietüber später. Man muss daher Arbutin als eine durchaus unschädliche Substanz betrachten.

Der Harn zeigt nach Arbutingenuss ein eigenthümliches Verhalten. Er verfärbt sich beim Stehen an der Luft, wird grünlich bis dunkelgrünbraun, manchmal beinahe schwarz. Diese Verfärbung beruht auf der Umwandlung der Hydrochinon-Aetherschwefelsäure. Das Nähere hierüber findet sich bei Baumann und Preusse<sup>5)</sup> und bei H. Paschkis.

Feibes, welcher eine Zerlegung des Arbutins im Körper ausschliesst, bezieht die Bräunung des Arbutinharns auf eine „spontane Zerlegung“ des im Harne ausgeschiedenen unzersetzten Arbutins.

Das im Körper aus dem Arbutin gebildete Hydrochinon wird als Hydrochinon-Aetherschwefelsäure im Harne ausgeschieden. Man kann aus dem Harn nach interner Eingabe, wie auch nach subcutaner und intravenöser In-

<sup>1)</sup> L. Brieger. Zur Kenntniss des Verhaltens des Brenzcatechins, Hydrochinons etc. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1879. Suppl. Bd. pag. 61.

<sup>2)</sup> Schroff. Lehrbuch der Pharmakologie. 4. Aufl. pag. 133 ff.

<sup>3)</sup> Jablonowsky. De Santonini, Berberini, Narcotini, Arbutini etc. rationibus. Diss. inaug. Dorpat. 1858. pag. 20.

<sup>4)</sup> Lewin l. c.

<sup>5)</sup> E. Baumann und C. Preusse. Ueber die dunkle Farbe des Carbolharns. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1879. pag. 245.

jection von Arbutin, Hydrochinon mit Aether ausziehen, kleinere Mengen direct, grössere Mengen nach Spaltung der Aetherschwefelsäuren durch Aufkochen mit Salzsäure. Eine irgend erhebliche Menge Arbutin wird beim einfachen Aufkochen mit Salzsäure, bis die ersten Blasen aufsteigen, sicher nicht zerlegt.

Eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nach Arbutingenuss wurde zuerst von v. Mering<sup>1)</sup> constatirt. Weitere Versuche machte H. Paschkis.<sup>2)</sup> Seine Zahlen beweisen sicher, dass Vermehrung der Aetherschwefelsäuren Statt findet, er gibt seine Resultate aber nur in Verhältnisszahlen, nämlich als Quotienten der Salzschwefelsäure und Aetherschwefelsäure. Da mir aber zur Vergleichung mit Salicin und Heliacin daran lag, absolute Zahlen bei normaler Fütterung zu gewinnen, so machte ich noch einige Bestimmungen für verschiedene grosse Dosen Arbutin. Die Analysen wurden ebenso wie früher nach Salkowskis Methode gemacht, und in Tabellen vereinigt, die von selbst verständlich sein werden.

Tabelle Nr. III.

| Versuchsnum-<br>mer | Datum<br>des Ver-<br>suches | Versuchsbedin-<br>gungen |                  | Urin-<br>menge<br>in 24 St. | Aetherschweifelsäuren |                     |                                 | Differenz gegen die<br>normalen Aether-<br>schweifelsäuren |                                           |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                     |                             | Futter                   | Zusatz           |                             | in<br>50 ccm          | im Tagesharn        |                                 | Ba S O <sub>4</sub><br>0,4037                              | H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub><br>0,1698 |
|                     |                             |                          |                  |                             | Ba S O <sub>4</sub>   | Ba S O <sub>4</sub> | H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> |                                                            |                                           |
| 86                  | 27. VI.                     | 1500 grm<br>Pansen       | 3 grm<br>Arbutin | 1250<br>ccm                 | 0,0535                | 1,3375              | 0,5625                          | + 0,9339                                                   | + 0,5928                                  |
| 87                  | 1. VII.                     | 1500 grm<br>Pansen       | 8 grm<br>Arbutin | 1005<br>ccm                 | 0,1093                | 2,1959              | 0,9236                          | + 1,7923                                                   | + 0,7538                                  |
|                     | 1. Tag                      |                          |                  |                             |                       |                     |                                 |                                                            |                                           |
|                     | 2. VII.                     | 1500 grm<br>Pansen       |                  | 1005<br>ccm                 | 0,0225                | 0,4513              | 0,1902                          | + 0,0486                                                   | + 0,0204                                  |
|                     | 2. Tag                      |                          |                  |                             |                       |                     |                                 |                                                            |                                           |

<sup>1)</sup> v. Mering. l. c.

<sup>2)</sup> H. Paschkis l. c.

Die gefundenen Zahlen ergeben eine bedeutende Vermehrung der Aetherschweifelsäuren nach Arbutineingabe, und lassen im Gegensatz zu Feibes, der durch Polarisation alles eingegebene Arbutin unzersetzt im Harne wiederfand, auf eine erhebliche Zersetzung des Arbutins im Organismus schließen. Am zweiten Versuchstage nach 8 Grm Arbutin ist die Differenz gegen die normalen Aetherschweifelsäuren so klein, dass man sie als innerhalb der Grenzen der normalen Schwankungen gelegen betrachten muss, und nur den ersten Versuchstag zu berücksichtigen hat.

Durch Rechnung findet man, dass von dem Hydrochinon, welches sich aus 3 Grm Arbutin bilden könnte, 36,3% als Hydrochinon-Aetherschweifelsäure ausgeschieden werden.

0,3928 Schwefelsäure können sich paaren mit 0,4409 Hydrochinon und aus 3 Grm Arbutin können sich bilden 1,2132 Hydrochinon.

Von dem aus 8 Grm Arbutin möglichen Hydrochinon werden aber 26,2% als Aetherschweifelsäuren ausgeschieden. Es ist also hier die kleinere Dosis stärker zerlegt worden. Zu einem directen Vergleich mit den beim Salicin gefundenen Daten sind diese Resultate nicht zu verwenden, da ja hier andere Dosen eingegeben sind. Das Verhältniss hat sich hier gerade umgedreht. Es scheint danach, als ob die mittleren Dosen relativ am stärksten zerlegt würden, doch bin ich selbstverständlich weit entfernt davon, dies etwa als principiell geltend aufstellen zu wollen. Dazu wären viel mehr Versuche nöthig, als ich anstellen konnte.

Dass Arbutin nicht nur bei Eingabe per os, sondern auch bei subcutaner und intravenöser Injection eine Zerlegung erleidet, ist durch mannigfache Versuche bereits entschieden. Es gilt nun, noch den Ort der Spaltung näher zu bestimmen. Es erschien am geeignetsten, auch hier Digestionen von überlebenden Organen mit Arbutin

als Beweismittel heranziehen. Die Versuche wurden genau in der gleichen Weise mit Organen frisch geschlachteter Thiere angestellt, wie bei Salicin und Helicin. Zum Nachweis, ob eine Zerlegung eingetreten sei, wurde folgende Methode verwendet. Die Digestionsmasse wurde gekocht und enteiweisst, wie bei den früheren Versuchen, und filtrirt. Das Filtrat wurde entweder mit Aether ausgeschüttelt, der Aether abdestillirt und die wässrige Lösung des Aetherextracts mit ammoniakalischer Lösung von Silbernitrat oder mit Fehlingscher Kupfersulfatlösung auf ihr Reduktionsvermögen geprüft — es wurde nur dann ein positives Resultat constatirt, wenn deutliche Reduction bereits in der Kälte eintrat, — oder aber es wurde das Filtrat mit Sand, Gyps oder Kochsalz zur Trockne eingedampft und im Soxhletschen Extractionsapparat mit Aether ausgezogen, wodurch noch genauere Resultate erzielt wurden. Die Resultate sind folgende:

**Versuch Nr. 88.** Kaninchenblut mit Arbutin 1 $\frac{1}{2}$  Stunden digerirt. Filtrat eingedampft und im Soxhlet extrahirt. Aetherextract gar keine Reduction.

Ebenso negatives Resultat für Hunde- und Katzenblut.

**Versuch Nr. 89.** Eine Kaninchenniere unter Zusatz von 6 Cbcm Blut und 10 Cbcm 0,6% Chlornatriumlösung, ersteres zur Ventilation, letztere zur Verdünnung, mit Arbutin 1 $\frac{1}{2}$  Stunden digerirt. Aetherextract im Soxhlet reducirt Silber sofort, Kupfer nach einigen Minuten gleichfalls in der Kälte.

**Versuch Nr. 90.** Die Nieren einer Katze mit Arbutin digerirt. Gekocht, filtrirt, mit Aether ausgeschüttelt. Starke Reduction von Silber und Kupfer in der Kälte.

**Versuch Nr. 91.** Hundeniere mit Arbutin digerirt. Filtrat mit Aether ausgeschüttelt. Schwache aber ganz unzweideutige Reduction von Silber und Kupfer.

Es wird also Arbutin sowohl in der Niere des Kaninchens (Herbivoren) als auch der Katze und des Hundes (Carnivoren) zerlegt unter Abspaltung von Hydrochinon.

In gleicher Weise wurde die Leber untersucht und zwar in folgenden Versuchen:

**Versuch Nr. 92.** Kaninchenleber (30 Grm) mit Arbutin unter Zusatz von Blut und Chlornatriumlösung 1½ Stunden digerirt. Aetherextract im Soxhlet reducirt sofort und stark Silber und Kupfer.

**Versuch Nr. 93.** Katzenleber mit Arbutin digerirt. Filtrat mit Aether ausgeschüttelt. Starke Reduction.

**Versuch Nr. 94.** Hundeleber (190 Grm) mit 0,5 Grm Arbutin mit Blut und Chlornatriumlösung digerirt. Mit Aether ausgeschüttelt. Starke Reduction.

Also auch in der Leber aller drei Thierarten wird Arbutin unzweifelhaft gespalten. Hervorzuheben ist besonders das positive Resultat im Versuche Nr. 94, da ja die zerlegende Kraft der Hunde-Leber sich bei Salicin und Helicin als sehr schwach erwies.

Positive Resultate ergaben ferner noch:

**Versuch Nr. 95.** Hundelunge mit Arbutin.

**Versuch Nr. 96.** Katzenlunge " "

**Versuch Nr. 97.** Katzenmilz " "

Negative Resultate:

**Versuch Nr. 98.** Kaninchenlunge mit Arbutin.

**Versuch Nr. 99.** Hundemuskeln " "

**Versuch Nr. 100.** Kaninchenmuskeln " "

**Versuch Nr. 101.** Katzenmuskeln " "

Besonders hervorheben möchte ich noch die negativen Resultate der Versuche mit Muskulatur und Arbutin. Dieselben stimmen durchaus überein mit den negativen Resultaten, die mit Muskeln aller drei Thierarten bei Salicin und Helicin sich ergaben, und rechtfertigen es, dass ich bereits oben es als höchst wahrscheinlich bezeichnete, dass den Muskeln überhaupt keine Einwirkung auf Glycoside zukomme.

Was mir an allen beschriebenen Digestionsversuchen mit überlebenden Organen ganz besonders interessant erscheint, und was — ganz abgesehen von dem Nachweise, dass Salicin, Helicin und Arbutin in den betreffenden Organen des Thierkörpers zerlegt werden — wodurch sie in scharfen Gegensatz zu Amygdalin treten, — eine weitere physiologische Bedeutung zu haben scheint, ist der Umstand, dass es gelungen ist, in verschiedenen Organen eine Kraft fermentartiger Natur sicher nachzuweisen, welche auf gewisse Glycoside eine dem Emulsin ganz gleiche Wirkung ausübt. Es dürfte vielleicht praktisch sein, zur besseren Uebersicht die gefundenen Resultate tabellarisch zu ordnen, die positiven Resultate seien durch grosse Zahlen und ein +, die negativen durch kleine Zahlen und ein - markirt. Die Zahlen beziehen sich auf die Nummerirung der Versuche im Vorstehenden

Tabelle Nr. IV.

| Thierspecies | Glycoside | Blut    | Niere        | Leber          | Lunge | Muskeln  | Milz     | Thymus |
|--------------|-----------|---------|--------------|----------------|-------|----------|----------|--------|
| Kaninchen    | Salicin   | - 50 51 | + 53         | + 56.<br>57    |       | - 60. 61 |          |        |
|              | Helicin   | - 52    | + 54.<br>55  | + 58.<br>59    | - 63  | - 62     |          |        |
|              | Arbutin   | - 58    | + 89         | + 92           | - 98  | - 100    |          |        |
| Katze        | Salicin   | - 84a   |              |                | - 76  | - 72     |          |        |
|              | Helicin   | - 84a   | + 67         | + 68           | - 77  | - 73     |          | - 81   |
|              | Arbutin   | - 88    | + 90         | + 93           | + 96  | - 101    | + 97     |        |
| Hund         | Salicin   | - 84a   | - 64         | - 69. 70<br>72 | - 74  | - 70     | - 78     |        |
|              | Helicin   | - 84a   | - 65<br>+ 66 | - 71. 72       | - 75  | - 71     | - 79. 80 |        |
|              | Arbutin   | - 88    | + 91         | + 94           | + 95  | - 99     |          |        |

Es ist also die auf Salicin, Helicin und Arbutin dem Emulsin analog wirkende fermentartige Kraft nachgewiesen in folgenden Organen:

Niere, Leber des Kaninchens,  
 Niere, Leber, Lunge, Milz der Katze,  
 Niere, Leber, Lunge des Hundes.

Eine genaue Vorstellung über die Beschaffenheit dieser Kraft zu gewinnen, ist vorläufig nicht möglich. Ob es sich um einen in den Zellen enthaltenen Stoff handelt, der daraus extrahirt werden kann, wie das Invertin aus den Hefezellen, oder ob es die Zellen der Organe selber sind, welche die Zerlegung der Glycoside bedingen, in der Weise, dass sie den unzersetzten Stoff in sich aufnehmen und dann zersetzt wieder abgeben, lässt sich noch nicht entscheiden.

Extractionsversuche haben bis jetzt negatives Resultat ergeben. Ich versuchte es, Lebern und Nieren mit etwas Sand und Glycerin zu verreiben, um so vielleicht eine Lösung der wirksamen Substanz in Glycerin zu gewinnen, aber schon nach 24 Stunden erwiesen sich die Auszüge als durchaus unwirksam.

Herr Professor O. Nasse hatte ferner auf Grund der Thatsache, dass Fermente, mit Benzoëssäure zur Trockne gebracht und von dieser durch Aether wieder befreit, noch wirksam sind, Lebern und Nieren von verschiedenen Thieren zum Zwecke der Untersuchung auf ihre fermentartigen Kräfte, auf diese Weise behandelt. Die so gewonnenen Pulver enthielten nun die auf die Glycoside wirkende Kraft nicht mehr, wenigstens ergaben verschiedene Digestionsversuche mit den 3 Glycosiden, welche durch die betreffenden Organe im frischen Zustande zerlegt werden, hier durchaus negative Resultate.

Es scheint danach, obgleich die erwähnten Versuche durchaus nicht erschöpfend und in zu geringer Zahl angestellt sind, als ob die wirksame Kraft sich nicht aus



den Zellen extrahiren lässt, dass sie entweder unlöslich ist oder mit den Zellen gleichzeitig abstirbt, oder überhaupt nicht als Substanz vorhanden ist, sondern eine Function der lebenden Orgauzelle selbst darstellt.

Wenn nun eine solche hypothetische Substanz nicht rein zu erhalten ist, und so ein Studium derselben auf diesem Wege verhindert wird, so bleibt nichts anderes übrig, als sie in ihren Functionen zu beobachten, d. h. ihre Functionen unter verschiedenen Bedingungen vor sich gehen zu lassen, wobei sich unter günstigen Umständen Verstärkung und Abschwächung resp. Aufhebung des Zersetzungs Vorganges herausstellen wird. Auf diesem Wege sind unsere Kenntnisse über verschiedene Fermente bedeutend vermehrt worden, und so machte ich denn, auf Grund der zuerst von O. Nasse<sup>1)</sup> gefundenen Thatsache, dass Fermente durch die Gegenwart fremder Stoffe verschiedener Art in ihrer Thätigkeit beeinflusst werden theils in positivem theils in negativem Sinne, Versuche, ob sich die zerlegende Kraft der Leber und Niere vielleicht abschwächen lasse durch Substanzen, die nach Maassgabe der citirten Arbeit einen solchen Einfluss voraussetzen liessen.

Trotz einiger positiver Resultate kann ich über diesen Gegenstand noch kein Urtheil abgeben, da mir die Zeit zu einer genügenden Anzahl von Versuchen fehlte. Ich kann so nur die gefundenen Thatsachen aufzählen.

Es gelang mir zu zeigen, dass durch Zusatz von Chinin zu einem Digestionsversuch die zerlegende Wirkung eines Organs bedeutend abgeschwächt wird.

Ein Zusatz von 0,025 Grm. Chinin. hydrochlor. zu einer Hundeniere hemmte die Spaltung von Helicin fast vollständig, während die andere Niere unter im Uebrigen ganz gleichen Bedingungen angesetztstarke Zersetzung des Helicins hervorrief.

---

<sup>1)</sup> O. Nasse. Untersuchungen über die ungeformten Fermente. Pflueger. Arch. 11. pag. 138. 1875.

Ebenso liess sich die Zerlegung von Arbutin durch eine Kaninchenniere durch 0,25 Grm. Chinin. hydrochlor. vollständig hindern, während ein Controlversuch mit der anderen Niere starke Reduction durch gebildetes Hydrochinon zeigte.

30 Grm. Kaninchenleber zersetzen unter Zusatz von 0,175 Grm. Chinin. hydrochlor. Arbutin noch stark, während ein Zusatz von 1,1 Grm. zu der gleichen Menge die Spaltung ganz hinderte.

Ich möchte noch hervorheben, dass das Helicin sich als besonders geeignet zu derartigem Studium über Organthätigkeit erwies, weil das Auftreten des so leicht erkennbaren Geruches nach Salicylaldehyd gewissermassen ein Index ist, ob das betreffende Organ seine Function ausübt oder nicht.

Es wurde dann noch versucht, ob man vielleicht auch die Thätigkeit der Leber und Niere im lebenden Organismus durch Chinin hemmen könne, wie dies bei Versuchen *extra corpus* möglich war. Es musste in dem Fall bei den Aetherschweifelsäuren ein Ausfall eintreten. Leider liessen sich derartige Versuche nicht anstellen, da die Hunde bereits nach 0,5 Grm. Chinin. hydrochlor., auch wenn es in Kapseln gegeben wurde, sehr heftig erbrachen und dadurch quantitative Bestimmungen im Harn unmöglich machten.

Zum Schlusse erlaubt sich der Verfasser seinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. O. Nasse, welchem er die Anregung zur vorstehenden Untersuchung verdankt, für die bei der Bearbeitung so oft und bereitwillig geleistete Unterstützung durch Rath und That seinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen. Auch dem früheren Assistenten am Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock, Herrn Dr. A. Heffter, fühlt sich der Verfasser zu aufrichtigem Dank für mannigfache Hilfe verpflichtet.



15514