SCUOLA ITALIANA DELLA R. FACOLTÀ MEDICA
117
27

Über das Verhalten des Pyrrols und einiger seiner Derivate im tierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Facultät zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt und nebst den beigefügten Thesen
öffentlich verteidigt

am Mittwoch, den 19. März 1890, Mittags 12 Uhr

von

Jacob Ginzberg,
prakt. Arzt.

Opponenten:
Herr Dr. **Max Zacharias.**
Herr cand. med. **Franz Falk.**

R. BIBLIOTECA MEDICA DI ROMA

Königsberg i. Pr.
Druck von M. Liedtke, Bergplatz 7.
1890.

Seinem hochverehrten Lehrer

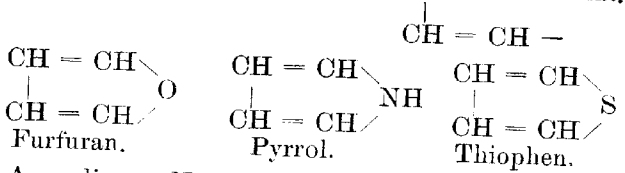
Herrn Professor Dr. Jaffé

in aufrichtiger Dankbarkeit

und Verehrung

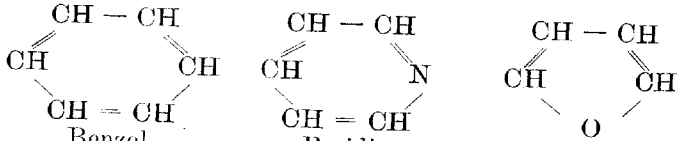
gewidmet.

Pyrrol ist eines der Glieder der Furfurangruppe, der noch das Furfuran und das Thiophen nebst ihren Derivaten angehören. Diesen 3 Stammkörpern ist die Kohlenwasserstoffkette $C_4 H_4$ eigentümlich, welche durch ein mehrwertiges Atom eines anderen Elementes ringförmig geschlossen wird und welche in allen 3 Fällen die übereinstimmende Konstitution CH = CH — hat.

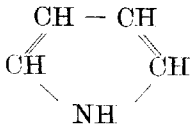


Furfuran. Pyrrol. Thiophen.

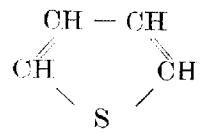
Aus dieser Konstitution ist ersichtlich, dass die 3 Glieder der Furfurangruppe zu dem Benzol in ähnlicher Beziehung stehen, wie das Pyridin. In letzterem ist ein CH, in jenem zwei CH des Benzols durch ein Atom eines anderen Elementes ersetzt.



Benzol Pyridin Furfuran



Pyrrol.



Thiophen.

Das Pyrrol wurde von Runge zuerst im Steinkohlen- und speziell im Knochenteer beobachtet. Synthetisch kann es dargestellt werden durch Durchleiten von Acetylen mit Ammoniak durch schwachglühende Röhren:

$$2\ C_2H_2 + CH_3 = C_4H_4.\ NH + H_2,$$

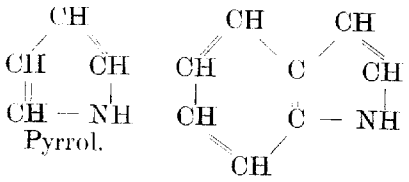
eine Bildungsweise, welche das Vorkommen des Pyrrols im Teer erklärt und die mit der Entstehung des Benzols durch Kondensation des Acetylens übereinstimmt.

Pyrrol bildet sich ferner bei der trockenen Destillation von gefaulter Hefe, beim Erhitzen von Eiweissstoffen, sowie von Schafwolle mit Barytwasser auf 150 °. In nicht geringer Menge entsteht es bei der Destillation von schleimsaurem Ammoniak oder besser beim Erhitzen desselben mit Glycerin auf 180—200 °.

$$C_6H_8O_8\ (NH_4)_2 = C_4H_5N + NH_3 + 2\ CO_2 + 4\ H_2O,$$

ebenso bei der Destillation von zuckersaurem Ammoniak und in geringeren Quantitäten bei der Destillation von Glutaminsäure oder pyroglutaminsaurem Calcium.

Es ist im Tabakrauch nachweisbar, sowie unter den Produkten der trockenen Destillation vieler anderer vegetabilischer und animalischer Stoffe. Bemerkenswert ist, dass ein Fäulnisprodukt der Eiweisssubstanz, das Indol, die Grundsubstanz der Indigokörper sich vom Pyrrol ableitet; es wird als ein mit einem Pyrrolkern verschmolzenes Benzol aufgefasst.



Pyrrol.

Indol.

Das Pyrrol ist eine farblose, an der Luft sich bräunende, chloroformähnlich riechende Flüssigkeit, die schwach basische Eigenschaften besitzt und bei 130—131° siedet. In Alkohol und Aether löst es sich leicht, nur wenig in Wasser und verdünnten Alkalien. Mit verdünnten Säuren bildet es eine Lösung, die beim Erwärmen und langsam auch schon bei gewöhnlicher Temperatur sich zersetzt, indem das Pyrrol unter Abspaltung von Ammoniak in Pyrrolrot verwandelt wird.

Auch noch in starker Verdünnung giebt das Pyrro 2 sehr charakteristische Reaktionen. Ein mit Salzsäure befeuchteter Fichtenholzspan färbt sich in Pyrroldämpfen blassrot und nach einiger Zeit intensiv karminrot. Sind auch nur minimale Spuren Pyrrol in einer Flüssigkeit, so braucht man diese nur zu erwärmen, und der darüber gehaltene Fichtenholzspan färbt sich in den Dämpfen deutlich rot. Eine ähnliche Reaktion giebt nur das Indol, dessen Lösung den Span kirschrot färbt.

Etwas weniger empfindlich und in gefärbten Flüssigkeiten schwer anzustellen ist die andere Reaktion des Pyrrols. Mit wässeriger Isatinlösung und verdünnter Schwefelsäure oder besser heissem Eisessig giebt es wie das Thiophen und Furfuran eine schöne, indigblaue Färbung resp. einen blauen Niederschlag, der in konzentrierter Schwefelsäure und Essigsäure löslich ist.

Mit Säuren bildet das Pyrrol keine Salze, nur Pikrinsäure giebt eine in roten Nadeln krystallisierende Verbindung, die aber schon über Schwefelsäure Pyrrol abgiebt.

Durch Oxydation der Homologe des Pyrrols erhält man die Pyrrolcarbonsäuren, wie man im entsprechenden Falle aus Benzol die Benzolcarbonsäuren gewinnt.

Bei der grossen Aehnlichkeit der Körper der Furfurangruppe mit dem Benzol in chemischer und physikalischer Beziehung lag es nahe zu prüfen, ob diese Verwandschaft sich auch auf die physiologischen Eigenschaften erstreckt, ob auch das Verhalten der beiden Gruppen im tierischen Organismus ein ähnliches ist. Von Victor Meyer war diese Frage angeregt, und sehr bald erfolgten eingehende Arbeiten auf diesem Gebiete die Frage zu beantworten.

Das Verhalten des Thiophens im Tierkörper wurde von Heffter (Pflüger's Archiv für Physiologie 1886, Bd. 39, p. 420) untersucht. Es gelang ihm aber nicht, ein Derivat desselben aus dem Harn der Versuchstiere darzustellen. Dagegen fanden Jaffé und Levy (Berl. Ber. XXI. p. 3458), dass die α-Thiophensäure sich im Organismus mit Glycocoll paart zu α-Thiophenursäure, also ganz der Benzoësäure entspricht.

Das Verhalten des Furfurols, des Aldehyds der Brenzschleimsäure haben Jaffé und Cohn (Berliner Ber. XX, p. 2311 und XXI, p. 3461) untersucht. Sie fanden, dass das Furfurol bei Kaninchen und Hunden

durch Oxydation zu Brenzschleimsäure und Paarung mit Glycocoll in eine der Hippursäure analoge Verbindung umgewandelt wird, die den Namen Pyromycursäure erhielt. In geringen Mengen fand sich, gleichfalls mit Glycocoll gepaart, Furfuracrylsäure, deren Entstehung nur durch eine neue, bisher im Tierkörper nicht beobachtete Synthese, unter Beteiligung des Atomkomplexes der Essigsäure oder eines anderen Acetylderivates, erklärt werden konnte.

Bei Hühnern entstand nach Furfurolfütterung reichlich Brenzschleimsäure und eine mit Ornithin gepaarte Verbindung derselben, die sie Pyromucinornithursäure nannten. Dieselbe entspricht vollständig der von Jaffé bei Hühnern nach Benzoësäurefütterung gefundenen Ornithursäure (Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft, Bd. X, p. 1925, Bd. XI, p. 406) und besteht dementsprechend aus 2 Molekulen Brenzschleimsäure und 1 Molekul Ornithin,

Untersuchungen über das Pyrrol fehlten bis jetzt vollständig, infolgedessen beauftragte mich Herr Professor Jaffé festzustellen, wie sich das Pyrrol und einzelne seiner Derivate im Tierkörper verhalten. Die Versuche wurden an Fröschen, Kaninchen, Katzen und Hunden angestellt. Das Pyrrol wurde aus der Fabrik des Dr. Th. Schuchardt bezogen, war farblos und siedete bei 130—131 °, war demnach als rein zu betrachten. Von den Derivaten wurden die α- und β-Carbopyrrolsäure dargestellt und Kaninchen einverleibt.

A. Physiologisches Verhalten des Pyrrols.

I. Wirkung auf Frösche.

Das Pyrrol kam in einer 5 %igen wässrig-alkoholischen Lösung zur Anwendung, in den Versuchen mit kleinen Dosen in einer 2 %igen Lösung; stets wurde es subkutan injiciert.

Nach Injektionen von 0,05—0,07 g und darüber tritt in ca $^1/_2$ St. eine fast vollständige Lähmung ein. Schon nach wenigen Minuten vermag das Tier keine willkürlichen Bewegungen mehr auszuführen; es erträgt die Rückenlage, starke Reize lösen keinen Sprung mehr aus, sondern nur einfache Reflexe. In $^1/_2$ St. sind die Reflexe fast vollständig geschwunden, nur der Cornealreflex ist noch in manchen Fällen, allerdings schwer, auszulösen, öfter aber auch schon erloschen. Die Atmung ist unregelmässig aussetzend und zur Zeit der vollständigen Lähmung nicht mehr wahrzunehmen. Legt man in diesem Stadium das Herz frei, so findet man die Aktion desselben verlangsamt und oft unregelmässig. Diese Verlangsamung geht bei Dosen von 0,07—0,15 g in diastolischen Stillstand über. Nicht konstant ist ein schwaches Flimmern in den quergestreiften Muskeln zu beobachten. Alle diese Erscheinungen gehen in einigen Stunden langsam zurück, das Tier scheint ziemlich erholt und bleibt es auch oder aber, besonders bei Dosen von 0,07 g aufwärts, es stirbt in den nächsten 24 Stunden.

Bei Dosen von 0,1 g und darüber tritt der Exitus schon 20—30 Minuten nach der Injektion ein und öfter

ist zu dieser Zeit schon eine vollständige Starre der Muskulatur zu konstatieren.

Kleinere Dosen von 0,008 – 0,03 g rufen dieselben Erscheinungen hervor wie die grossen, nur in geringerem Masse. Die Lähmungserscheinungen sind deutlich, gehen aber in 1—2 St. vorüber. Die Reflexerregbarkeit ist herabgesetzt, aber nicht vollständig geschwunden. Dagegen tritt nach diesen Dosen ziemlich konstant ca. 5 bis 15 Min. nach der Injection ein allgemeines fibrilläres Muskelflimmern auf, das in verschiedener Intensität $^1/_2$ bis 1 St. andauert, durch jeden Reiz und jede passive Bewegung verstärkt wird, in manchen Fällen sich aber nur auf die Zehen beschränkt.

Lähmung der willkürlichen Bewegung und Herabsetzung der Reflexerregbarkeit tritt auch ein, wenn man nur die Haut des Frosches mit einer in Pyrrol eingetauchten Feder bestreicht.

Die Wirkung des Pyrrols geht ziemlich rasch vorüber, es muss also wohl das Gift schnell aus dem Körper eliminiert werden. Im Urin ist es nach Injektion von mehreren ctg leicht und deutlich nachzuweisen.

Versuche.

1) 3. 12. Ein Frosch erhält 4 Uhr 22 Min. Nm. 0,07 g Pyrrol unter die Rückenhaut. Nach 5 Minuten lässt er sich auf den Rücken legen, nach weiteren zehn Minuten sind die Abwehrbewegungen beim Kneipen der Beine fast geschwunden. 4 Uhr 50 Min.: Die Reflexe sind an den Beinen nicht mehr auszulösen; Herzaktion 26 in der Min. 5 Uhr: Die Reflexe an den oberen

Extremitäten und der Cornea sind geschwunden. 5 Uhr 10 Min.: Herzaktion sehr unregelmässig, ca. 15 in der Minute. 6 Uhr 30 Min.: status idem. Der Frosch, der in eine feuchte Kammer gesetzt wurde, wird am anderen Morgen tot gefunden.

2. 1. 3. Ein kleiner Frosch erhält 2 Uhr 30 Min. Nm. 0,014 g Pyrrol in den Rückenlymphsack. Nach 10 Minuten ist er gelähmt, die Reflexerregbarkeit stark herabgesetzt, beim Kneipen der Beine keine Reaktion, Cornealreflex erfolgt prompt. In sämtlichen Muskeln fibrilläre Zuckungen, die beim Kneipen der Arme stärker werden. 2 Uhr 55 Min: Die Reflexe etwas gehoben, Atmung sehr langsam und unregelmässig. 3 Uhr 15 Min.: Der Frosch macht vereinzelte spontane Bewegungen, dagegen gelingt es ihm nicht, die Rückenlage zu verlassen. 5 Uhr ist er vollständig erholt.

Nähere Analyse der Wirkung auf das Nervensystem.

Die peripheren Nerven werden durch das Pyrrol nicht afficiert; auch im Stadium der vollständigen Lähmung sind sie für den elektrischen Strom genau so leitungsfähig, als vor der Vergiftung. Wird ferner ein Bein durch Unterbindung der A. iliaca von der Vergiftung ausgeschaltet, so wird es doch zu gleicher Zeit und in derselben Intensität geliefert, wie das andere Bein. Das Pyrrol lähmt also das centrale Nervensystem und zwar vom Grosshirn bis zum Rückenmark fortschreitend; denn zuerst schwinden die willkürlichen, erst später die reflektorischen Bewegungen.

Das fibrilläre Muskelflimmern ist auch eine wesentlich vom Centralnervensystem ausgehende Erscheinung, was durch folgende Versuche bewiesen wird:

1. Schaltet man ein Bein durch Unterbindung der A. iliaca von der Intoxication aus, so tritt doch auch an ihm das Flimmern auf.

2. Nach Durchschneidung des einen N. ischiadicus ist das Muskelflimmern in dem entsprechenden Bein ziemlich vollständig geschwunden, nur ganz schwaches, vereinzeltes Zucken ist zu konstatiren.

Hieraus folgt, dass auch das periphere Nervensystem oder die Muskeln einen geringen Einfluss auf das Flimmern haben. Im wesentlichen jedoch handelt es sich wohl um eine vom Centralnervensystem ausgehende Erregung.

Die nach Dosen über 0,1 g beobachtete tonische Starre der Muskeln ist nicht weiter untersucht worden.

Herz.

Nach tödlichen Dosen (über 0,07 g) ist am blosgelegten Herzen ein allmähliches Sinken seiner Frequenz sichtbar, das in diastolischen Stillstand übergeht. Erst nach vollständiger Lähmung des Centralnervensystems tritt dieser Stillstand ein. Nach kleinen Dosen ist auch eine Verlangsamung des Herzschlages bis auf die Hälfte der normalen Frequenz zu beobachten, in einem Falle erfolgten nach 0,07 g nur noch 3 Schläge in der Minute. Die Diastole wird verlängert und erfolgt in mehreren Absätzen; die einzelnen Kontraktionen sind sehr schwach und verlieren den regelmässigen Rhythmus. In einigen

Stunden wird bei nicht tödlichen Dosen die Herzaktion wieder regelmässig.

Die Wirkung des Pyrrols beruht nicht auf einer Reizung des Vagus; denn sie ist durch Atropin nicht zu beseitigen und tritt auch am atropinisierten Herzen in derselben Intensität auf.

II. Wirkung des Pyrrols bei Kaninchen.

Die Wirkungen des Pyrrols bei Kaninchen wurden in 23 Fällen untersucht. Wie schon aus den Versuchen an Fröschen hervorging, so ergab sich auch hier, dass das Pyrrol ein intensives Gift ist. Die wirksamen Dosen sind 0,2 g und darüber, je nach dem Gewichte des Versuchstieres, geringere Mengen sind ohne Einfluss.

Von Allgemeinerscheinungen war in allen Versuchen konstant eine grosse Mattigkeit und Schwäche; die Tiere sassen resp. lagen bewegungslos, frassen und tranken nicht. Bei grossen Dosen, über 0,5 g, ist die Lähmung der Motilität und Sensibilität ausgesprochen. Reize lösen keine Reflexe aus, abgesehen von dem Cornealreflex, die Tiere empfinden auch nicht den stärksten Druck am Schwanz und nehmen jede ihnen angewiesene Lage an. Der Tod erfolgt nach den giftigen Dosen in 8—24 St., je nach der Höhe der Gabe, unter starker Dyspnoe und epileptiformen Krämpfen von mitunter sehr bedeutender Intensität; in einem Falle wurde das Tier mit Vehemenz aus dem Käfig herausgeschleudert. Nach Dosen über 1,0 g treten die Krämpfe schon ca. 1 St. nach der Injektion auf; sie haben tetanischen Charakter und gehen mit ausgesprochenem Opisthotonus einher, in

einem Falle auch mit mastikatorischen Krämpfen. Gegen Ende der Szene machen sie klonischen Zuckungen Platz. Pulsfrequenz und Atmung schienen in den Versuchen etwas verlangsamt.

Am interessantesten ist die Wirkung des Pyrrols auf das Blut. Dosen von 0,4—0,5 g führen zu starker Hämoglobinurie. Der Urin sieht blutig aus, scheidet beim Kochen ein braunes Koagulum ab und zeigt mikroskopisch keine roten Blutkörperchen, dagegen zahlreiche deutliche Hämoglobincylinder. Die Auflösung der roten Blutkörperchen beginnt ziemlich rasch; in einem Falle war der Urin schon ca. 20 Min. nach der Injektion (von 1,4 g Pyrrol) intensiv blutig verfärbt. In diesem Falle war auch deutlich Traubenzucker ca. 2 % — als solcher durch die Trommersche Probe Gährungsprobe und Drehung der Polarisationsebene erkannt — im Urin nachzuweisen, was ja bei Vergiftung mit Blutkörperchen auflösenden Mitteln öfter beobachtet ist und durch die saccharificierende Eigenschaft des lackfarbenen Blutes erklärt wird. In sämmtlichen anderen Versuchen war keine Zuckerausscheidung zu konstatieren.

Nach kleineren Mengen Pyrrol enthielt der Urin kein oder nur Spuren von Hämoglobin, dagegen häufig Eiweiss und konstant Gallenfarbstoff. Letzterer wurde durch die Gmelinsche Reaktion in exquisiter Weise nachgewiesen; Verwechslungen mit Indican u. s. w. liessen sich mit Sicherheit ausschliessen. Die Dauer der Gallenfarbstoffausscheidung, die schon wenige Stunden nach der Injektion des Pyrrols beginnt, konnte nur in einem Falle verfolgt werden, indem das Tier nach 0,2 g

noch 11 Tage lebte, sie hielt ca. 5 Tage an, später war keine deutliche Gruelinsche Reaktion mehr zu erhalten. Gewebsikterus war nie zu konstatieren. — Stets gab der Urin schon wenige Stunden nach der Applikation deutliche Pyrrolreaktion. Die beim Kochen entwickelten Dämpfe färbten einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan intensiv rot.

Während in allen Versuchen, abgesehen von den unten zu erwähnenden Blutdruckversuchen, das Pyrrol subkutan injiziert wurde, war es in einem Falle in Ölemulsion per os appliziert mit demselben Erfolge wie bei der subkutenen Injektion. Nur war noch Durchfall eingetreten, der vielleicht durch das Öl verursacht war.

Die Sektionen ergaben keinen charakteristischen Befund. Zur Illustrierung des Erwähnten mögen noch 2 kurze Versuchsprotokolle angeführt werden.

1. Versuch. 22. 11. 1460 g schweres Kaninchen erhält $8^3/_4$ Uhr Vorm. 0,46 g Pyrrol subkutan. Pulsfrequenz vor der Injektion 50, Atmung unregelmässig ca. 25 in der Quart. 11 Uhr 45 Min.: Das Tier liegt ruhig auf dem Boden des Käfigs, Atmung 18, Puls 48, keine Sensibilitätsstörungen. 4 Uhr 15 Min.: Das Kaninchen ist stark dyspnötisch, atmet ca. 43 mal in der Quart, Puls nicht fühlbar; Anästhesie ist vollständig, selbst der stärkste Druck auf den Schwanz nicht empfunden. 4 Uhr 16 Min.: Klonische Krämpfe, die an den hinteren Extremitäten beginnen, sich in geringerem Grade auf die vorderen fortpflanzen. Sie weichen einem plötzlich auftretenden allgemeinem Tetanus. Pupille reaktionslos. 4 Uhr 17 Min.: Exitus.

Der Urin sieht blutig aus, enthält reichlich Eiweiss, mikroskopisch zahlreiche granulierte, z. T. farblose, z. T. braunrot gefärbte Cylinder; deutliche Pyrrolreaktion.

2. Versuch. 21. 1. 1530 g schweres Kaninchen, Puls 62, Atm ca. 26 in der Quart, 9 Uhr Vm. 0,2 g Pyrrol subkutan injiziert. Das Tier sitzt Tag über ruhig im Käfig, frisst und trinkt nicht. Urin giebt deutliche Pyrrol-, Gmelinsche Reaktion, enthält kein Eiweiss und kein Blut, er sieht auch nicht ikterisch aus. 7 Uhr: Zuckungen in den Extremitäten und im Nacken, Exitus.

Kreislauf.

Behufs Untersuchung der Wirkung auf den Kreislauf wurden 10 Blutdruckversuche angestellt, die leider kein übereinstimmendes Resultat zeigten. Das Pyrrol wurde den kuraresierten und künstlich respirierten Tieren intravenös injiziert, ausser im 1. Versuche, bei dem es in die Bauchhöhle injiziert war, und zwar kam es in 2 %iger Lösung zur Anwendung, die pro ccm 1 Tropfen Alkokol absol. enthielt. Um die Alkoholwirkung auszuschliessen, wurde in einem Versuche eine Alkohollösung injiziert, deren Stärke dem Alkoholgehalt der Pyrrollösung entsprach, und konstatiert, dass dieselbe vollkommen ohne Einfluss auf den Blutdruck war. In den ersten Versuchen wurde der Blutdruck einfach durch Messen der Höhendifferenz der Quecksilbersäulen in den beiden Manometerschenkeln bestimmt, in den folgenden graphisch registriert. — Die ersten 3 Versuche ergaben übereinstimmend eine enorme Steigerung des Blutdrucks sowohl nach der Injektion von 1,4 g Pyrrol in die

Bauchhöhle wie nach intravenöser Applikation von 0,028 g. Der Druck stieg um weit mehr als die Hälfte seiner früheren Höhe und zwar bald nach der Injektion; dabei traten grosse Schwankungen auf, die mit der Atmung nicht koincidierten, beim Aussetzen derselben aber aufhörten. Im 1. Falle stieg der Druck bis über 190 mm Hg.

Die Steigerung war nicht durch Vaguslähmung bedingt, denn nach Durchschneidung der Vagi vor der Einführung des Pyrrols war keine Zunahme des Druckes zu konstatieren. In den folgenden Versuchen, die genau unter denselben Bedingungen mit frisch rectificiertem Pyrrol, aber mit anderem Curare angestellt wurden, blieb die Blutdrucksteigerung aus, vielmehr sank in mehreren Versuchen der Druck während und nach der Injektion des Pyrrols ungefähr bis auf die Hälfte, um in 1—3 Minuten wieder zur früheren Höhe anzusteigen. In einigen Fällen blieb der Druck dauernd unter der ursprünglichen Höhe, während er in anderen Fällen sich weit über dieselbe erhob, wie es scheint infolge von starken Muskelzuckungen, die sich trotz der Curaresierung einstellten.

Eine Erklärung der widersprechenden Ergebnisse in den 3 ersten und den folgenden Versuchen vermag ich vor der Hand nicht zu geben. Vielleicht enthielt das später angewandte Curare Verunreinigungen, die schädlich auf den Blutdruck einwirkten.

Versuche.

1) 5. 1. Kaninchen, dem zu einem anderen Zwecke vor ca. 3 Wochen 1 Vagus durchschnitten war, erhält 12 Uhr mittags 0,0035 g Curare intravenös; künstliche Atmung eingeleitet.

Zeit Uhr. Min. Sek.	Druck in mm Hg	Bemerkungen
12, 33, —	123—128	
12, 35, —	gleich darauf über 190	1/4 g Pyrrol in die Bauchhöhle injiziert. Der untere Schenkel des Hg durch das Stativ verdeckt, daher die Differenz nicht genau zu messen. Grosse Schwankungen.
12, 40, —	170—176	
12, 43, —	158—160	
12, 47, —	130—140	Der Vagus wird freipräpariert.
12, 49, —	ca. 130	
12, 56, —	80, bald 120	Dabei der Vagus mit dem Induktionsstrom bei Rollenabstand 10 gereizt wenige Sekunden.
—, 56, 10	95, bald 112	Vagusreizung bei Rollenabstand 14 in dieser Zeit.
—, —, 20	60, bald 112	Vagusreizung bei Rollenabstand 10 in dieser Zeit.
—, 57, —	ca. 110	
—, —, 30	ca. 99	
—, 58, —	ca. 93	
—, —, 30	96—99	Unterbrechung der Respiration.
—, 59, —	ca. 101	
1, 2, —	ca. 104	
—, 6, —	ca. 110	Geringe Schwankungen.
—, 7, —	ca. 100	
—, 9, —	ca. 103	
—, 11, —	93—100	
—, 14, —	89	0,7 g Pyrrol injiziert.
—, 18, —	ca. 95	
—, 20, —	84—93	
—, 22, —	76—83	Vagus durchschnitten.
—, 23, —	76—80	Versuch unterbrochen.

2) 9. 2. Kuraresiertes und künstlich respiriertes Kaninchen.

Zeit Uhr. Min. Sek.	Druck in mm Hg	Bemerkungen
10, 52, —	105—110	
—, 53, —	90— 95	
—, 55, —	80—110	$0_{,028}$ g P. in die V. jugularis injiziert.
—, 57, —	140—150	Allmählich sinkt der Druck bis 95,
11, 1, —	150—**180**	⇨ dann
—, 3, —	160—**180**	
—, 4, —	150	Aussetzen der Atmung.
—, 6, —	130—150	
—, 8, —	120—130	
—, 9, —	ca. 130	Der Versuch wird unterbrochen.

3) 16. 2. Kaninchen kuraresirt und künstlich respiriert; beide Vagi freigelegt und um jeden eine Schlinge gelegt.

Zeit Uhr. Min. Sec.	Druck in mm Hg	Bemerkungen
11, 21, —	115—120	
—, 23, —	110—112	1. Vagus durchschnitten.
—, 24, —	110—112	Der 2. Vagus durchschnitten.
—, 28, —	140 über **180**	Währenddem **0,028** P. in die V. jugul. injiziert. Der kleine Hg-Schenkel wieder durch das Stativ verdeckt.
—, 29, —	170—180	
—, 31, —	ca. 180	Geringe Schwankungen.
—, 32, —	150	Das periphere Ende des 1. Vagus mit dem Induktionsstrom bei Rollenabstand $10^1/_2$ gereizt.
—, 33, —	160—176	Reizung des peripheren Endes des anderen Vagus mit demselben Strome.
—, 34, —	160—154	Reizung 1. Vagus bei Rollenabstand 9.
—, —, 5	über **170**	Aufhören der Reizung.
—, 40, —	ca. 150	Geringe Schwankungen.
—, 44, —	150—160	
—, 46, —	140—150	Aussetzen der Atmung ca. 20 Sekunden.
—, 47, —	130—140	

Zeit Uhr. Min. Sek.	Druck in mm Hg	Bemerkungen
		0,028 g P. schnell in die V. jug. injiziert.
—, 48, —	65	Keine Pulsschwankungen; der Schlauch, durch den Luft eingeblasen wird, ist geknickt, daher gelangt keine Luft in den Thorax.
—, 53, —	ca. 130	Kräftige Atmung eingeleitet.
—, 55, —	110—120	Eine Blutung aus einem kleinen Gefäss bei Bewegung des Tisches.
—, 57, —	110— 70	**0,028** P. injiziert.
—, 59, —	90—100	
12, —, —	100—125	
12, —, 1	ca. 100	Vagusreizung bei Rollenabstand 9 macht keine Veränderung.
—, 11, —	85—90	
—, 14, —	ca. 70	**0,028** g P. injiziert.
—, 15, —	ca. 90	
—, 27, —	ca. 90	Versuch unterbrochen.

7. Versuch. 2. 4. Kaninchen, dem 0,014 g Curare intravenös injiziert sind, wird künstlich respiriert.

Zeit Uhr. Min. Sek.	Druck in mm Hg	Pulsfrequenz in der Quart.	Bemerkungen
11, 15, —	112—114	nicht	
—, 17, —	115—129	auf der Kurve	**0,028** g Pyrrol werden angefangen zu injizieren.
—, —, 10	45	zu	
—, —, 15	56	zählen	
—, —, 20	66		Ende der Injektion.
—, —, 25	90—106		
—, —, 30	108—132		
—, 18, —	105—110		
—, 19, —	176—190		
—, 21, —	148—156	68	Zuckungen, daher noch $0_{,007}$ g Curare injiziert.
—, 22, —	155—162	72	
—, 25, —	147—154	72	Anfang der Injektion von $0_{,028}$ g Pyrrol.
—, —, 10	154		
—, —, 15	120		
—, —, 25	80		Ende der Injektion.

Zeit Uhr. Min. Sek.	Druck in mm Hg	Pulsfrequenz in der Quart.	Bemerkungen.
—, 26, —	94—100		
—, 27, —	102—112	66	
—, 29, —	139—144	70	
—, 51, —	144—150	71	Anfang der Injektion von $0_{,028}$ g Pyrrol.
—, —, 10	126 -134		Ende der Injektion.
—, —, 15	94		
—, —, 20	80		
—, 32, —	80—90		
—, 33, —	115—120	65	
—, 34, —	130—136	70	
—, 35, —	134—140	68	
—, 36, 30	132—138	68	$0_{,028}$ g P. injiziert.
—, —, 40	116		
—, —, 50	82		
—, 37, 10	84—90		$0_{,028}$ g P. injiziert.
—, —, 40	72		
—, 38, —	68		
—, 39, —	92—98		
—, 40, —	105—109		
—, 44, —	122—126		Versuch unterbrochen.

10. Versuch. 24. 8. Munteres, weisses Kaninchen erhält 5 Uhr 53 Min. Nm. 0,007 g Curare.

Zeit Uhr. Min. Sek.	Druck in mm Hg	Bemerkungen.
5, 46, —	128—160	
—, 47, —	138—148	
—, 48, —	150—156	**0,028** g Pyrrol in die l. V. jugul injiziert, fast gar keine Schwankungen.
—, —, 30	114	
—, 49, —	96	
—, 50, 30	132—142	Grosse, unregelmässige Schwankungen. $0_{,014}$ g P. injiziert.
—, 54, —	102—142	
—, 55, —	80—108	
—, 56, —	70—90	

Zeit Uhr. Min. Sek.	Druck in mm Hg	Bemerkungen
—, 58, —	52—70	$0_{,014}$ g P. injiziert.
—, 59, —	38—60	Sehr unregelmässige Schwankungen.
6, —, —	32—48	Beim Aussetzen der Atmung erfolgt keine Steigerung; Krämpfe waren nicht beobachtet. Das Blut in der Kanüle ist nicht geronnen.

In den übrigen graphisch registrierten Versuchen waren die Pulsschwankungen deutlich zu zählen, doch konnte ein Einfluss des Pyrrols auf die Pulsfrequenz nicht konstatiert werden.

Atmung.

Um den Einfluss auf die Respiration festzustellen, wurden 2 Versuche gemacht mit kleinen und grossen Dosen Pyrrol; sie ergaben, dass die Atmung nicht wesentlich durch das Gift beeinflusst wird.

1. Versuch. 6. 4. Ein mittelgrosses Kaninchen wird aufgebunden und seine Atmung mehrere Minuten genau beobachtet. Da dieselbe unregelmässig ist, werden Nm. 4 Uhr 0,35 g Chloralhydrat subkutan injiziert, worauf die Respiration ruhig wird.

Zeit U. Min.	Atmungsfrequenz in der Quart.	Bemerkungen	Zeit U. Min.	Atmungsfrequenz in der Quart.	Bemerkungen
4, 10	9		4, 56	—	0,028 g P. subkutan injiziert
—, 13	—	0,028 g P. subkutan injiziert	5, —	7	
—, 15	8		—, 15	9	
—, 18	8		—, 23	8	
—, 23	7		—, 30	7	
—, 29	7		—, 33	—	0,028 g P. subkutan injiziert
—, 39	6		—, 45	8	
—, 53	6		6, —	8	Versuch unterbrochen

2. Versuch. 11. 4. Weisses Kaninchen erhält Nm. 3 Uhr 45 Min. 0,5 g Chloralhydrat in die Bauchhöhle.

Zeit U. Min.	Atmungsfrequenz in der Quart.	Bemerkungen	Zeit U. Min.	Atmungsfrequenz in der Quart.	Bemerkungen
3, 50	13		4, 34	—	0,95 g P. in die Bauchhöhle injiziert
—, 58	12½				
			—, 37	10½	
4, —	12½				
			—, 47	10	
—, 1	—	0,28 g P. in die Bauchhöhle injiziert.			
			5, —	9	
—, 5	12½		—, 20	9	
—, 10	13		—, 45	9	
—, 22	10½		6, —	9	Versuch unterbrochen
—, 32	11				

Fassen wir noch einmal die Wirkung des Pyrrols bei Kaninchen zusammen, so ruft dies folgende Erscheinungen hervor:

1. Auflösung der roten Blutkörperchen, die nach ihrem Grade zu Hämoglobinurie oder Icterus führt.
2. Lähmung des Centralnervensystems, die erst kurz vor dem Tode den höchsten Grad erreicht.
3. Allgemeine, meist tetanische Krämpfe, die nicht Folge von Erstickung sind (da das Gift in nicht tödlicher Gabe das Atmungszentrum kaum beeinflusst), vielmehr auf direkter Einwirkung auf die Nervenzentren beruhen.
4. Der Blutdruck zeigt keine konstante Veränderung, er ist bald gesteigert, bald herabgesetzt.

Was die Ausscheidung anbetrifft, so wird das Pyrrol zum Teil wenigstens als solches eliminiert oder mindestens in einer Verbindung, die schon beim Kochen Pyrrol abspaltet; denn in sämtlichen Versuchen gab der Urin bald nach der Injektion beim Kochen deutliche Pyrrolreaktion.

III. Wirkung auf Katzen.

Die 3 angestellten Versuche ergaben, dass auch bei Katzen das Pyrrol ein intensives Gift ist. Dosen von $0,_7$ g und darüber töten die Tiere in spätestens 24 Stunden. Von Vergiftungserscheinungen waren in 2 Versuchen nur allgemeine Mattigkeit und schliesslich Lähmung zu konstatieren. In beiden Fällen war weder Hämoglobinurie noch Ikterus aufgetreten. Die angewandten Dosen waren $0,_7$ und $1,_4$ g. Im 3. Versuche aber, dessen Protokoll unten angeführt wird, trat im

Urin Gallenfarbstoff auf, dessen Ausscheidung ca. 12 Stunden nach der Injektion begann und erst kurz vor dem Tode, der 5 Tage nach der Vergiftung erfolgte, sein Ende erreichte. An einem Tage gab der Urin dieses Versuchstieres ca. 48 Stunden nach der Injektion eine positive Hellersche Blutprobe. Der Urin enthielt auch reichlich Eiweiss, das aber vor dem Tode fast vollständig schwand. — Von allgemeinen Intoxicationserscheinungen waren auch hier nur Schwäche, Mattigkeit sowie Abnahme der Fresslust zu konstatieren, Symptome, die nach 3 Tagen schwanden. In allen 3 Versuchen erfolgte der Tod unbeobachtet (2 mal des Nachts), und daher lässt sich nicht entscheiden, ob ihm Krämpfe vorausgegangen sind.

Versuch.

4. 3. Eine grosse Katze, die etwas Durchfall hat, entleert bei Milchnahrung einen trüben, saueren Urin, der deutlich Fett enthält. Der Fettgehalt hält auch bei ausschliesslicher Fleischnahrung an.

18. 3, Abends 7 Uhr erhält das Tier $0{,}_{42}$ g Pyrrol subkutan.

19. 3., Morgens. Die Katze ist matt, frisst tagüber nicht. Der vorgefundene Urin ist sauer, giebt beim Kochen Pyrrolreaktion, enthält weder Eiweiss noch Zucker, giebt die Gmelin'sche Reaktion aber nur mit der Rosenbachschen Modifikation. Abends: Urin sauer, sieht deutlich ikterisch aus, giebt schöne Gmelinsche Reaktion, Pyrrolreaktion deutlich, Eiweiss in Spuren, kein Zucker.

20. 3., Morgens. Urin sieht stark ikterisch aus, sehr schöne Gmelinsche Reaktion, Eiweiss ziemlich reichlich. Abends: Urin noch stark ikterisch, Eiweissgehalt reichlich, positive Hellersche Blutprobe.

21. 3. Katze frisst schon das dargebotene Fleisch. Urin noch stark ikterisch, enthält reichlich Eiweiss. Pyrrolreaktion noch immer deutlich, im Abendurin allerdings erst nach längerem Kochen.

22. 3. Urin nur noch schwach ikterisch, Gmelinsche Probe undeutlich, deutlich aber noch die Rosenbachsche Modifikation. Eiweiss-Gehalt nur gering, Hellersche Blutprobe negativ. Bei längerem Kochen schwache Pyrrolreaktion.

23. 3. Urin enthält nur Spuren Eiweiss; Gallenfarbstoff ist nicht mehr sicher nachzuweisen. Abends wird die Katze tot gefunden. Sektion: Bauchvenen stark gefüllt. Leberserosa zeigt die Residuen alter Peristonitis. Gallenblase stark gefüllt, Gallengänge sehr erweitert. Magen- und Darmschleimhaut ikterisch, am wenigsten das Duodenum und untere Rectum. Im Dünndarm leichter Katarrh. Rechtes Herz und Vorhöfe stark gefüllt. R. Lunge zum grössten Teil der Brustwand adhärent. Urin in der Blase enthält etwas Eiweiss, giebt keine deutliche Gallenfarbstoffprobe.

IV. Wirkung des Pyrrols auf Hunde.

An Hunden wurden 3 Versuche gemacht, die aber nicht mit der wünschenswerten Genauigkeit beobachtet werden konnten, weil die Tiere in einem entfernten Stalle gehalten werden mussten. Die beiden letzten Versuche

dienten speziell dem chemischen Verhalten des Pyrrols im Tierkörper und werden weiterhin noch genauer angegeben; hier folgen zunächst nur die physiologischen Wirkungen.

Nach subkutaner Injektion oder innerlicher Darreichung von genügenden Pyrroldosen tritt auch bei Hunden ein intensiver Ikterus auf, der ca. 24—48 Stunden nach der Fütterung beginnt und mehrere Tage andauert. Ein kleiner Hund zeigte nach Injektion von $0{,}_7$ g von Allgemeinerscheinungen ausser Abnahme der Fresslust in den letzten Tagen vor dem Tode fast gar nichts. Der Exitus erfolgte ca. $1^1/_2$ Wochen nach Eingabe des Giftes. Im 2. Versuche erhielt ein grosser Hund ca. 4 g Pyrrol subkutan; dieser zeigte ausser dem Ikterus, der 6 Tage anhielt, eine sehr grosse Mattigkeit, ausserdem entstanden an den Injektionsstellen grosse Abscesse. Das Ende des sehr abgemagerten Tieres wurde nicht abgewartet, sondern dasselbe zu einem anderen Versuche geopfert. Am interessantesten ist der 3. Versuch, bei dem ein grosser Hund $4{,}_{26}$ g in Gelatinekapseln innerlich in geteilter Dosis in 72 Stunden erhielt. Bei ihm erfolgten nach einigen Tagen kolossale Blutungen aus Magen und Darm, infolge deren das Tier zu Grunde ging. Es möge gestattet sein, diesen Versuch genauer aufzuführen.

Versuch.

19. 1. Ein grosser weisser Hund erhält im Laufe des Tages im ganzen 1 g Pyrrol in Gelatinekapseln in 3 Dosen. Tag über ist das Tier vollständig munter.

20. 1. Der nachts entleerte Urin giebt deutliche Pyrrolreaktion. Der Hund erhält nnch $1,_{26}$ g Pyrrol (3 Dosen à $0,_{42}$ g).

21, 1. Bis zum Abend ist das Tier noch ganz normal, der Urin giebt intensive Pyrrolreaktion, zeigt aber sonst keine Abnormitäten. Es werden noch 2 g P. in 3 Dosen einverleibt.

22. 1. Der Hund macht morgens einen kranken Eindruck; die Portion Fleisch, mit der er den Abend vorher die letzte Kapsel Pyrrol (à $0,_{7}$ g) erhalten, ist ausgebrochen; daher bekommt er noch $0,_{7}$ g P. Der Urin der letzten 24 St. ist deutlich ikterisch, giebt die Gmelinsche Reaktion, enthält kein Eiweiss. Im Laufe des Vormittags hat der Hund wieder gebrochen und darauf nichts mehr gefressen; er liegt tagüber ruhig am Boden des Käfigs. Bis abends $6^1/_2$ Uhr ist heute kein Urin entleert.

23. 1. Der Hund frisst auch heute nichts und ist so matt, wie tags zuvor. Urin ist intensiv ikterisch und giebt noch Pyrrolreaktion.

24. 1. Am Morgen findet sich Urin in der Schale, der noch stark ikterisch aussieht, Pyrrol und reichlich Eiweiss enthält. Der Gallenfarbstoff wird mit Chloroform extrahiert und zeigt nach dem Verdunsten des letzteren unter dem Mikroskop die charakteristischen Krystallformen des Bilirubins. Der Hund, der tagüber sehr matt im Käfig gelegen, erbricht abends $6^3/_4$ Uhr reines Blut, ca. $^1/_2$ Ltr., ebenso entleert er per anum reichlich dünnflüssiges Blut.

25. 1. Der Hund wird morgens tot gefunden; Totenstarre vollkommen ausgebildet.

Sektion.

Scleren wie das ganze weisse Fell des Hundes stark ikterisch, ebenso Schleimhaut des Maules und Rachens. Bei Eröffnung der Bauchhöhle präsentiert sich das stark blutig infiltrierte Netz. Mesenterialdrüsen blutig geschwollen. Magen, der ziemlich gefüllt ist, und Darmschlingen bläulich rot gefärbt, stark injiziert.

Herz. Rechter Ventrikel, Vorhof und Hohlvenen strotzend mit schwarzem, flüssigem Blut gefüllt.

Lungen etwas ödematös, sehr blutreich.

Leber stark hyperämisch, mit deutlich acinöser Zeichnung. Gallenblase ziemlich gefüllt, enthält tiefschwarze Galle; bei leichtem Druck entleert sich ihr Inhalt ins Duodenum.

Milz: unter der Serosa durchschimmernde hämorrhagische Knoten.

Nieren stark hyperämisch.

Magen und Darm sind bis zum After mit schwarzem, flüssigem Blut gefüllt, die Magenschleimhaut intensiv schwarz, hämorrhagisch infiltriert; die Verfärbung schneidet scharf ab am Osophagus, dessen Schleimhaut keine Anomalieen zeigt. Unter der Magenschleimhaut einige über 5-Pfennigstückgrosse und einige kleinere Blutextravasate. Darmschleimhaut ebenfalls hämorrhagisch infiltriert, die Infiltrationen sind bandförmig. Peyersche Plaques stark geschwollen. An den meisten Stellen scheint das Epithel zu fehlen, an einigen findet es sich in grauen Nestern. Im Dickdarm Schwellung der Lieberkühnschen Drüsen und grosse Hämorrhagieen, besonders im proc. vermiformis.

Pancreas blutig infiltriert, speziell in seinem Kopfe.

Harnblase, deren Schleimhaut stark ikterisch, enthält ca. 70 ccm eines intensiv ikterischen Urins, der reichlich Eiweiss enthält und selbst bei starker Verdünnung noch schöne Gmelinsche Reaktion giebt.

Mikroskopische Veränderungen.

Die Gefässe der Nieren, speziell der glomeruli stark erweitert und mit Blut gefüllt. In den Harnkanälchen zahlreiche mit Bilirubin getränkte Cylinder.

Leber. Epithelien enthalten reichlich Fett. Schollige Pigmentanhäufungen.

Magenschleimhaut zeigt kolossale Kapillarektasieen, zwischen den einzelnen Kapillarschlingen zahlreiche Blutkörperchen.

Darmschleimhaut zeigt nur stark dilatierte Gefässe.

Die Blutung hat offenbar per diapedesin stattgefunden, denn von Geschwüren, die ein Gefäss arrodiert hätten, hat sich nichts ergeben. Handelt es sich um eine durch Einwirkung des Pyrrols entstandene hämorrhagische Diathese? oder ist der schwere Jcterus die Ursache der Blutungen, so dass dem Pyrrol nur ein indirekter Einfluss zukommt?

Der Jcterus ist auch bei Hunden ein konstantes Symptom der Pyrrolvergiftung und findet seine Erklärung in der die Blutkörperchen auflösenden Wirkung des Pyrrols, bei innerlicher Darreichung ausserdem durch die starke Schwellung der Gastroduodenalschleimhaut.

In keinem Versuche war die Galle zäher, dickflüssiger geworden, wie Stadelmann (Archiv f. expe-

riment. Pathol. u. Pharmakel, Bd. XIV und XV) für den Toluplendiaminicterus gefunden hat.

V. Auflösung des Blutes durch Pyrrol.

Mit Rücksicht auf die bei Kaninchen beobachtete Blutkörperchen auflösende Wirkung des Pyrrols wurde der Einfluss desselben auf Blut ausserhalb des Organismus geprüft.

Schon nach kurzer Zeit macht Pyrrol, besonders bei kräftigem Schütteln, defibriniertes Blut lackfarben. Ist eine genügend grosse Menge des Pyrrols zugesetzt, so gerinnt das Blut in kurzer Zeit. 5 Tropfen Pyrrol lösen 10 ccm Blut nach dem Schütteln langsam, 10 Tropfen dieselbe Blutmenge schnell, in $^1/_2$ St. sind aber die mit 10 Tropfen versetzten Proben fast vollständig geronnen.

VI Antiseptische Wirkung des Pyrrols.

Das Blut sämtlicher Kaninchen, denen das Pyrrol intravenös injiziert war, blieb post mortem auffallend lange hellrot, meist über 24 St. In einem Versuche waren einem Kaninchen 0,228 g Pyrrol injiziert worden: Das Blut dieses Tieres, in einer verkorkten Flasche aufbewahrt, war erst nach 9 Tagen ganz dunkel geworden. In einem anderen Falle, in dem 0,112 g Pyrrol injiziert waren, roch das Blut erst nach 6 Tagen nach Schwefelwasserstoff. Danach schien es, als ob das Pyrrol antiseptische Eigenschaften besässe, durch welche vielleicht Zersetzungsvorgänge verhindert werden, die im Blute beim Stehenlassen die Sauerstoffzehrung bedingen könnten (?).

Um dies noch weiter zu prüfen, wurden 2 gleich grosse Quantitäten Blut, zu deren einer mehrere Tropfen Pyrrol hinzugesetzt waren, in verkorkten Reagensgläschen stehen gelassen, Während die eine Probe schon nach 24 St. dunkel geworden, blieb die mit Pyrrol versetzte 3 Tage vollständig hellrot, selbst nach weiteren 6 Tagen war noch ein deutlicher Farbenunterschied beider Blutproben zu konstatieren. Während die mit Pyrrol versetzte Probe zu dieser Zeit nur Pyrrolgeruch erkennen liess, roch die andere intensiv faul. Ferner wurde frisch entleerter Urin mit Pyrrol versetzt und in verkorkten Flaschen stehen gelassen; eine gleich grosse Quantität wurde ohne Pyrrol aufbewahrt. Die Pyrrolurine waren noch nach Wochen klar und geruchlos, während die anderen intensive Fäulnis aufwiesen.

B. Chemisches Verhalten des Pyrrols.

Bei der Analogie, die das Pyrrol mit dem Benzol zeigt, war zu untersuchen, ob es ebenso wie das letztere im Organismus in ein Hydroxylderivat verwandelt und in gepaarter Verbindung mit Schwefel- oder Glycuronsäure ausgeschieden wird. Um dies festzustellen, wurde zunächst das Verhältnis der gebundenen zu der präformierten Schwefelsäure im Urin vor und nach der Eingabe des Pyrrols bestimmt. Die Bestimmung geschah nach der von Salkowski modifizierten Baumannschen Methode.

1. Versuch.

Ein grosser Hund erhält täglich 1 Kilo mageres Fleisch.

Vor Pyrrol.

Datum	Harnmenge in 24 Stund. in ccm	Gesamtschwefelsäure in 100 ccm	Gebundene Schwefelsäure in 100ccm	Verhältnis der gebundenen zur präformierten Schwefelsäure	Gesamtschwefelsäure in der 24stündlichen Urinmenge	Bemerkungen
27. 12.	460	0,6106	0,0114	1 : 52,56	2,8088	
28. 12	1050	0,5422	0,0162	1 : 32,47	5,6931	
29. 12.	690	0,5828	0,0213	1 : 26,36	4,0213	
30. 12.	670	0,5941	0,0201	1 : 28,56	3,9805	1 g Pyrrol subkutan

Das durchschnittliche Verhältnis der gebundenen zur präformierten Schwefelsäure ist demnsch **1 : 34,99** oder aber, wenn nur die letzten drei Bestimmungen, von denen die erste so wesentlich abweicht, in Betracht kommen, **1:29,13.**

Nach Pyrrol.

31. 12.	670	0,5303	0,0239	1 : 21,19	3,5530	1,4 g Pyrrol subkut. injiz.
1. 1.	325	0,5946	0,0256	1 : 22,33	1,9325	
2. 1.	825	0,6303	0,0391	1 : 16,96	5,2636	
3. 1.	1770	0,5513	0,0213	1 : 22,81	6,4505	

Das Verhältnis der gebundenen zur präformierten Schwefelsäure ist also während der Pyrrolfütterung (2,4 g) **1 : 20,81** gegen **1 : 34,99** resp. **1 : 29,13** vor derselben.

Diese geringe Vermehrung der Aetherschwefelsäuren kann sehr wohl noch innerhalb der physiologischen Breite liegen.

2. Versuch.

Grosser Hund erhält täglich 1 Kilo Fleisch.

Vor Pyrrol.

Datum	Harnmenge in 24 Stund. in ccm	Gesamtschwefelsäure in 50 ccm	Gebundene Schwefelsäure in 50 ccm	Verhältnis der gebundenen zur präformirten Schwefelsäure	Gesamtschwefelsäure in der 24stündlichen Urinmenge	Bemerkungen
16. 1.	450	0,2412	0,0119	1 : 19,27	2,1708	
17. 1.	570	0,2449	0,0125	1 : 18,59	2,7919	
18. 1.	700	0,2201	0,0098	1 : 21,45	3,0814	1 g Pyrrol per os

Das durchschnittliche Verhältnis der gebundenen zur präformierten Schwefelsäure **1 : 19,77.**

Pyrrolfütterung.

19. 1.	900	0,1511	0,0157	1 : 8.62	2,7198	1.26 g P. per os
20. 1.	790	0,1722	0,0119	1 : 13,47	2,7208	2 g P. per os
21. 1.	580	0,1980	0,0143	1 : 12,85	2,2968	0,7 g P., eine Kapsel mit 0,7 g war Tags zuvor ausgebrochen. In den letzten 24 Std. hat der Hund nichts gefressen.
22. 1.	240	0,1763	0,0306	1 : 4,76	0,8462	

Das gesuchte Verhältnis ist also **1 : 9,93** gegenüber **1 : 19,77** vor der Pyrrolfütterung (mit 4,26 g). Aus der letzten Analyse folgt, dass die Ausscheidung des Pyrrols erst einige Zeit nach der Fütterung (ca. 48 St. danach) ihr Maximum erreicht.

In diesem Versuche ist die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren sicher erwiesen, während sie in dem ersten zweifelhaft blieb. Es liegt also nahe anzunehmen, dass

sich ein Pyrrolderivat, am wahrscheinlichsten ein Oxydationsprodukt desselben mit der Schwefelsäure paart. An die Darstellung dieser eventuellen gepaarten Verbindung konnte nicht gedacht werden, weil die dazu notwendigen Operationen das Pyrrolderivat zerstören; so verwandelt z. B. Salzsäure Pyrrol, besonders beim Kochen in Pyrrolrot u. s. w. Beim Kochen mit Salzsäure zeigte der Urin regelmässig nach der Pyrrolfütterung einen eigentümlichen unangenehmen, leim- und fäkalartigen Geruch und intensive Braunfärbung. In geringerem Grade trat dieselbe Erscheinung auch beim Kochen mit konzentrierter Essigsäure ein. Die Dunkelfärbung zeigten sämtliche Urine auch beim Stehen an der Luft.

Paarungen mit Glycuronsäure sind ausgeschlossen, weil erstens der Urin nicht alkalische Kupferoxydlösungen reduzierte und weil zweitens in keinem Falle eine Drehung der Polarisationsebene durch den Urin beobachtet werden konnte.

Eine Vermehrung oder Verminderung der Gesamtschwefelsäureausscheidung während der Pyrrolfütterung konnte in beiden Fällen nicht konstatiert werden. Im 1. Versuche war die durchschnittliche 24stündliche Menge der Gesamtschwefelsäure vor dem Pyrrol 4,1259 g, nach dem Pyrrol 4,2997 g; im 2. Versuche vor dem Pyrrol 2,6814 g, nach der Fütterung 2,1459 g. Die geringe Verminderung der Gesamtschwefelsäureausscheidung während der Pyrrolfütterung im 2. Versuche ist nur durch die verringerte Ausscheidung am 4. Tage (cf. Tabelle) der Fütterung bedingt, jedoch hatte das Tier in den letzten 24 Stunden keine Nahrung mehr zu sich genommen.

Nehmen wir den Durchschnitt nur von den drei ersten Tagen, so ist derselbe 2,5791 g gegen 2,6814 g. Aus beiden Zusammenstellungen ergiebt sich, dass, wenn man die Schwefelsäureausscheidung als Massstab für den Eiweisszerfall nimmt, ein Einfluss des Pyrrols auf den Eiweissumsatz im Organismus, wie er z. B. von Heffter (Pflügers Archiv Bd. 39, 1886) für das Thiophen wahrscheinlich gemacht, nicht anzunehmen ist.

C. Chemisches Verhalten der α-Carbopyrrolsäure.

1. Versuch. Die Darstellung der Carbopyrrolsäure (durch Destillation von schleimsaurem Ammoniak) geschah in folgender Weise: 100 g Schleimsäure werden durch Behandlung mit Wasser und Ammoniak unter Erwärmen auf dem Wasserbade in schleimsaures Ammoniak verwandelt. Das getrocknete Salz wird in Portionen von ca. 20 g im Metallbade bei einer Temperatur von 300° der Destillation unterworfen. Das wässrige Destillat wird an dem in Gestalt von braunen, öligen Tropfen in ihm schwimmenden Pyrrol durch den Scheidetrichter getrennt und eingedampft. Das zurückbleibende Carbopyrrolamid wird auf der Thonplatte getrocknet, sodann aus Weingeist (2 T. Alkohol, 1 T. Aq. dest.) unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Ein grosser Teil des Carbopyrrolamids hatte sich während der Destillation bereits im Kühlrohr krystallinisch niedergeschlagen; derselbe wird gleichfalls aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Die so gewonnene Menge des Carbopyrrol-

amids betrug $2,_5$ g. Dieselben wurden mit gesättigter Barythydratlösung am aufsteigenden Kühler mehrere Stunden erhitzt, wobei sich carbopyrrolsaures Ba und Ammoniak bilden:

$$_2C_4H_3\left\langle\begin{matrix}NH\\CO.NH_2\end{matrix}\right. + Ba(OH)_2 = \left(C_4H_3\left\langle\begin{matrix}NH\\CO.O\end{matrix}\right.\right)_2 Ba + 2\,NH_3$$

Die Flüssigkeit wurde filtriert, durch Durchleiten von Kohlensäure von dem Barytüberschuss befreit, gekocht und sodann wieder filtriert. Nach vorsichtiger Ausfällung des Baryts durch Sodalösung wurde das Filtrat auf ein kleines Volumen abgedampft, nach dem Erkalten mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des letzteren hinterblieb die Carbopyrrolsäure, deren Gewicht nach dem Trocknen im Exsiccator ca. $1,_2$ g betrug. Der Schmelzpunkt der noch etwas gefärbten Substanz lag bei 206—207°.

$1,_2$ g Carbopyrrolsäure, durch Behandlung mit Soda in das Natriumsalz verwandelt, werden einem Kaninchen subkutan injiziert. Der Urin desselben wird in den nächsten 48 Stunden gesammelt, nach jeder Entleerung sofort bis zur Syrupkonsistenz eingedampft und mit heissem Alkohol extrahiert.

Die Extracte werden vereinigt, zur Klärung stehen gelassen, dann filtriert, eingedampft, in wenig Wasser gelöst, mit verdünnter Schwefelsäure in der Kälte versetzt und 4 mal mit Aether geschüttelt. Die wässrige Lösung färbte sich beim Schütteln rotbraun unter Ausscheidung einer braunroten, flockigen Masse, die nicht in den Ather überging.

Die Ätherextrakte werden nach dem Klären filtriert und eingedampft, der Rückstand, eine braune Masse, wird mit etwas Wasser versetzt und filtriert. Der getrocknete Niederschlag wird aus heissem Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Die so gewonnenen rötlichen Krystalle schmelzen beim Erhitzen und sublimieren vollständig, unzersetzt, in wollig sich verdichtenden, farblosen Flocken, die sich beim Erhitzen mit Salzsäure unter Entwicklung von Dämpfen rot färben. Letztere gaben deutliche Pyrrolreaktion. Die Krystalle schmelzen zwischen 206—207 °. Die Mutterlauge, aus der die Substanz umkrystallisiert wurde, reagiert sauer, giebt beim einfachen Kochen keine Pyrrolreaktion, wohl aber beim Erhitzen mit Salzsäure, wobei sie sich rot färbt und trübt. Zur Darstellung des Silbersalzes wurden die Krystalle in Wasser gelöst, mit Ammoniak neutralisiert und mit salpetersaurem Silber versetzt, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Das so ausgeschiedene Silbersalz krystallisiert in mikroskopischen, rhombischen Tafeln und Nadeln; es ist in Wasser sehr schwer löslich. Es wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, sodann im Exsiccator und danach bei 100 ° bis zu konstantem Gewicht getrocknet. $0{,}0452$ g Silbersalz hinterliessen beim Glühen $0{,}0222$ g Ag i. e. 49. 1 %. Das carbopyrrolsaure Silber ($C_4H_4N.CO.OAg$) verlangt 49. 5 % Ag. Hierdurch wird bewiesen, dass die aus dem Kaninchenharn dargestellte Säure Carbopyrrolsäure ist, die also unverändert und ohne sich mit Glycocoll zu paaren, den Organismus passiert.

Der Schmelzpunkt sowohl für die aus dem schleim-

sauren Ammon dargestellte als auch für die im Urin gefundene α-Carbopyrrolsäure war in offenen Schmelzröhrchen bestimmt und in beiden Fällen bei 206—207° gefunden worden, während Ladenburg 192° angiebt. Dagegen haben nach den Berliner Berichten (17. Bd. S. 1150) Ciamician und Silber in offenen Röhrchen 207° als Schmelzpunkt gefunden, während sich derselbe bei der Bestimmung in zugeschmolzenen Röhrchen gleichfalls bei 192° ergab.

2. Versuch.

Darstellung der α-Carbopyrrolsäure nach Ciamician und Silber (Berl. Ber. 17, p. 1150).

In 7 geschlossenen Röhren werden je 2 g Pyrrol mit 8 g kohlensaurem Ammoniak und 10 g Aqu. dest. 12 Stunden lang bei 130—140 ° erhitzt. Der Röhreninhalt, der z. T. verkohlt ist, besteht aus wiederauskrystallisiertem überschüssigem kohlensaurem Ammoniak, einer geringen öligen Schichte von unangegriffenem Pyrrol und einer wässrigen hellbraun gefärbten Flüssigkeit, die das Ammoniumsalz der α-Carbopyrrolsäure enthält. Dieselbe wurde in eine Retorte gebracht, auf dem Wasserbade erhitzt, wobei das kohlensaure Ammoniak und das unangegriffene Pyrrol zum grössten Teil abdestilliert, alsdann in eine Porzellanschale bis auf ein kleines Volumen eingeengt, filtriert, nach völligem Erkalten mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und schnell 4 mal hintereinander mit Äther ausgeschüttelt. Letzterer wurde filtriert, nachdem er mit Wasser gewaschen, und abdestilliert. Der krystallinische Rückstand, ca. $4^1/_2$ g, wurde aus heissem

Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Aus 12 g Pyrrol wurden ca. $3^1/_2$ g Carbopyrrolsäure gewonnen, die aus leicht grün gefärbten Blättchen besteht und in offenen Röhrchen bei 195,° in geschlossenen bei 183° schmilzt.

Die $3^1/_2$ g Carbopyrrolsäure wurden einem mittelgrossen munteren Kaninchen als Natriumsalz subkutan in 3 Dosen im Verlauf von 24 Stunden injiziert. Die täglich entleerten Harnquantitäten (bis 60 Stunden nach der letzten Injektion)wurden jedesmal frisch eingedampft. An 2 Tagen wurden dem Kaninchen je 100 ccm Wasser in den Magen eingegossen, da der Urin spontan fast gar nicht und bei Druck auf die Blase nur spärlich entleert wurde. Die weitere Verarbeitung des Harns geschah in der im 1. Versuche beschriebenen Weise. Die aus dem abgedampften Äther zurückgebliebene Substanz wog vor dem Umkrystallisieren 0,75 g, nach dem Umkrystallisieren 0,2 g; sie sublimiert beim Erhitzen vollständig und schmilzt bei 196—198 °. 0,2 g werden, wie oben in das Silbersalz verwandelt, das dieselben Eigenschaften zeigt, die früher erwähnt sind.

0,2730 g Silbersalz (bei 100 ° getrocknet) hinterliessen beim Glühen 0,1345 Ag. entsprechend 49,3 % Ag. das carbopyrrolsaure Silber verlangt 49,5 %. Auch in diesem Falle wurde also die α-Carbopyrrolsäure unverändert durch den Urin ausgeschieden.

In beiden Versuchen waren irgend welche Erscheinungen an den Tieren nach der Carbopyrrols.-Fütterung nicht zu konstatieren; die Urine reagirten sauer, gaben auch beim Kochen keine Pyrrolreaktion, enthielten weder Eiweiss, noch Zucker noch Gallenfarbstoff.

Das Verhalten der β-Carbopyrrolsäure im Organismus habe ich bisher nicht ermitteln können, da die Darstellung dieser Säure (durch Einwirkung von Kohlensäure auf Pyrrolkolium) mir nicht gelungen ist. Ich behalte mir vor, auf diesen Gegenstand bei einer späteren Gelegenheit zurückzukommen.

Zum Schlusse meiner Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. Jaffé für die Anregung zu derselben und für die stetige, bereitwillige Unterstützung, die er mir bei der Abfassung zuteil werden liess, meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Thesen.

1. Der Hauptvorzug der neuen Jacobsonschen Extractionsmethode ist ihre Anwendbarkeit auf alle Cataracte.

2. Der Kaffe- und Teegenuss im Kindesalter ist auf ein Minimum zu beschränken.

Vita.

Am 27. Februar 1868 zu Königsberg i. Pr. geboren, besuchte ich daselbst von Michaeli 1876 an das Kneiphöfische Stadtgymnasium, welches ich am 19. Februar 1885 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Von Ostern 1885 studierte ich auf der Albertus-Universität Medizin, bestand am 2. März 1887 das Tentamen physicum, und beendete am 10. Februar 1890 das medizinische Staatsexamen. Am 14 März 1890 absolvierte ich das Examen rigorosum.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Docenten:

Baumgarten, Berthold, J. Caspary, R. Caspary †, Chun, Dohrn, Falkenheim, Grünhagen, Hermann, Jacobson †, Jaffé, Langendorff, Lichtheim, Lossen, Merkel, Meschede, Mikulicz, Münster, Naunyn, Neumann, Pape, Samuel, Schneider, Schreiber, Seydel, Stetter, Stieda, Treitel, Vossius, Zander.

Allen diesen hochverehrten Lehrern spreche ich meinen herzlichsten Dank aus.

15994