II. Toxikologie und Pharmacognosie.

Darstellung und Wirkung des Muscarin's.

Von Dr. G. Rückert. *)

Bis zum Herbste 1868 hat man sich öfter, doch ohne genügenden Erfolg, bemüht, das Gift des Fliegenpilzes chemisch rein darzustellen, bezw. zu isoliren. Die von Schrader, Vauquelin, Letellier, Speneux, Boudier u. A. aus Fliegenschwämmen dargestellten und als giftige chemische Verbindungen, bezw. als giftige chemische Individuen ausgegebenen Präparate waren, wie man sich jetzt allgemein überzeugt hält, nichts weiter, als Gemenge von Stoffen. Erst im Herbste 1868 gelang die Isolirung des Gifts des Fliegenpilzes. Die Entdeckung des Muscarin's, so heisst das aus dem genannten Pilze dargestellte giftige Alkaloid, gelang O. Schmiedeberg, jetzigem Professor der Pharmakologie und Diätetik der kaiserlichen Universität in Dorpat.

Schmiedeberg studirte gemeinsam mit Koppe**) auch die physikalischen und chemischen Eigenschaften, sowie die physiologischen Wirkungen des Alkaloids.

*) Vorliegende Arbeit giebt in gedrängter Kürze die Inauguraldissertation des Herrn Verfassers wieder. Bei der geringen Kenntniss der Pilzgifte war es geboten, jede derartige Arbeit zu berücksichtigen, um so mehr eine, welche sich das verdienstliche Ziel gestellt hat, Bereitungsweise und Wirkung eines solchen Giftes zu verfolgen. Vom chemischen Gesichtspunkte ausgehend fehlt allerdings noch Manches, um das Muscarin als Alkaloid oder bestimmt isolirte Substanz zu kennzeichnen, namentlich die Formel, anderweitige chemische Verbindungen u. s. w.; mag dies für jetzt in der schwierigen Beschaffung von Material, der geringen Ausbeute u. s. w. Entschuldigung finden, so ist die Aufklärung darüber immerhin eine weiter zu erstrebende Aufgabe. Die zuerst von Schmiedeberg gewonnene Einsicht in das Verhalten dieses Giftes wird hier durchaus bestätigt und enthält äusserst wichtige und interessante Beobachtungen. R.

**) O. Schmiedeberg und R. Koppe. Das Muscarin, seine Darstellung, chemischen Eigenschaften etc., Leipzig 1869.

I. Darstellung des Muscarins.

Prof. Falk stellte nach Schmiedeberg das Muscarin also dar:

Die im Herbst 1869 gesammelten Fliegenschwämme wurden getrocknet und fein gepulvert. Die Menge des Pulvers betrug circa 900 g.; es wurde mit kochendem Alkohol so lange ausgezogen, als es noch merkliche Mengen von löslichen Stoffen hergab. Die spirituöse Flüssigkeit wurde alsdann heiss filtrirt. Das etwas sauer reagirende Filtrat schied beim Erkalten eine schmierige Masse aus.

Die kalt gewordenen Alkoholextracte wurden vereinigt und durch Destillation vom Alkohol befreit. Das in dieser Weise concentrirte Extract, wurde mit heissem Wasser mehrmals ausgezogen, wobei eine dunkelbraune schmierige Masse ungelöst zurückblieb. Durch Filtriren wurde diese vom Flüssigen getrennt, der Rückstand ausgewaschen und das Filtrat durch Verdampfen etwas concentrirt. Dieses und die Waschwässer wurden darauf durch Ausfällen mit essigsaurem Blei und Ammoniak von den Salzen und den meisten nicht-alkaloidischen Stoffen befreit. Sodann wurde die Flüssigkeit durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas von dem überschüssigen Blei befreit und das Filtrat zur Vertreibung des absorbirten Schwefelwasserstoffgases und der Essigsäure auf dem Wasserbade eingeengt. Es besass eine hellbraune Farbe und hatte das specifische Gewicht = 1,066 und wurde theilweise zu physiologischen Versuchen verwendet.

Zur Darstellung des Muscarins wurde nun die Flüssigkeit mit einer Lösung von Kaliumquecksilberjodid oder Kaliumwismuthjodid gefällt. Bei Anwendung der ersteren Lösung erhält man das Alkaloid sehr rein, aber die Ausbeute ist eine geringere als beim Kaliumwismuthjodid, welches indess in geringerem Grade noch andere Stoffe mitzufällen scheint.

Der Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt und mit schwefelsäurehaltigem Wasser gut ausgewaschen. Den ausgewaschenen Niederschlag vertheilt man sodann in Wasser, setzt das gleiche Volum feuchten Barythydrats hinzu und lei-

tet Schwefelwasserstoff ein. Der Zusatz von Barythydrat hat den Zweck, die Zersetzung des Niederschlages zu ermöglichen, da derselbe in neutraler oder saurer Lösung durch Schwefelwasserstoff nicht zersetzt wird. Auch Baryt allein ist nicht im Stande das Alkaloid frei zu machen. Man nehme lieber zu viel als zu wenig Barythydrat, weil durch eine ungenügende Menge jener Zweck nur unvollkommen erreicht wird, während ein Ueberschuss nichts schadet, höchstens durch Bildung von Schwefelbaryum die Zersetzung etwas verzögert und einen grösseren Verbrauch von der zunächst anzuwendenden Silberlösung erheischt. Nachdem so lange Schwefelwasserstoff durchgeleitet ist, dass die Flüssigkeit auch beim Umschütteln stark darnach riecht, und das Schwefelquecksilber sich als Niederschlag abgeschieden hat, filtrirt man und versetzt das Filtrat mit einem Ueberschuss von schwefelsaurem Silber, das man sich am besten durch Mischen von kohlen-saurem Silber und Schwefelsäure bereitet, versetzt hierauf das Gemisch mit Schwefelsäure bis zur schwach sauren Reaction und filtrirt. Auf dem Filter bleiben Schwefelsilber, Jod-silber und schwefelsaures Baryum, während das Filtrat Muscarin und schwefelsaures Silber in Lösung enthält. Zur Entfernung der letzteren versetzt man die Flüssigkeit im Ueberschuss mit Barythydrat, filtrirt und leitet Kohlensäure ein. Das Filtrat vom kohlen-sauren Baryum ist meist wasserhell oder kaum merklich gelb gefärbt, reagirt bei hinlänglich langem Einleiten von Kohlensäure neutral oder schwach sauer und entwickelt mit Säuren Kohlensäure. Man lässt hierauf die Flüssigkeit an einem warmen Orte zur Trockne verdunsten, löst den Rückstand in absolutem Alkohol und filtrirt. Nach dem Verdunsten über Schwefelsäure hinterbleibt ein gelblich oder schwach bräunlich gefärbter, seltener farbloser, sehr hygroskopischer Syrup, der beim Stehen über Schwefelsäure, wenn das Eintrocknen nicht zu rasch erfolgt, sich in eine aus dünnen Plättchen bestehende Krystallmasse umwandelt. Diese Krystalle zerfliessen an der Luft fast momentan, so dass eine Isolirung und nähere Untersuchung derselben nicht möglich ist. Die nach dem Eindampfen der ursprüng-

lichen Lösung sowie nach dem Zerfließen der Krystallmasse hinterbleibende syrupartige Masse reagirt sehr stark alkalisch und entwickelt auf Zusatz von Säuren Kohlensäure. Beim längeren Stehen über Schwefelsäure, besonders aber beim Versuch, die Masse bei höherer Temperatur zu trocknen, findet eine Bräunung statt.

Wenn man die ursprüngliche Lösung, statt sie durch Kohlensäure vom Baryt zu befreien, sorgfältig mit Schwefelsäure neutralisirt, vom schwefelsauren Baryum abfiltrirt und an einem warmen Orte allmählich eindampfen lässt, wobei man von Zeit zu Zeit die Reaction, wenn nöthig, durch Schwefelsäure oder Barytlösung corrigirt, sodann den Rückstand in absolutem Alkohol löst und die Lösung über Schwefelsäure verdunsten lässt, so erhält man als Rückstand eine syrupartige Masse, die sehr bald krystallinisch wird, oder es hinterbleibt wohl auch sofort nach dem Verdunsten eine Krystallmasse, die an der Luft sogleich zerfliesst. Falls dieselbe etwas gefärbt erscheint, so löst man sie in Wasser und entfärbt mit gereinigter Thierkohle, wodurch die Flüssigkeit vollkommen wasserhell wird und beim Verdunsten im Vacuum über Schwefelsäure einen farblosen oder spurenhafte gelblich gefärbten Syrup hinterlässt, der sich in jene zerfliessliche Krystallmasse umwandelt.

Falls die syrupartige Masse sehr dunkel erscheint und auch durch Thierkohle nicht entfärbt werden kann, so bleibt nichts übrig, als die Fällung mit Kaliumquecksilberjodid zu wiederholen.

Das Freimachen des Muscarins aus der Kaliumwismuthjodid-Verbindung geschieht ganz in derselben Weise.

II. Eigenschaften des Muscarins.

Das freie unverbundene Muscarin stellt eine farblose, syrupartige, geruch- und geschmacklose, in Wasser und absolutem Alkohol in jedem Verhältnisse lösliche, in Aether unlösliche, in Chloroform nur sehr wenig lösliche Masse dar. Sie reagirt stark alkalisch und wird beim Stehen über Schwefelsäure allmählich krystallinisch; an die Luft gebracht, zerfliesst sie aber sofort wieder.

Beim Erwärmen wird die trockne krystallinische Masse zunächst flüssig und beginnt bei ungefähr 80° C. sich etwas zu bräunen. Ueber 100° C. erhitzt wird die Basis fest, schmilzt sodann beim stärkeren Erwärmen abermals unter Entwicklung eines schwachen, tabakähnlichen Geruchs und verbrennt ohne Neigung zum Sublimiren.

Durch 5 — 10 Minuten lang fortgesetztes Kochen mit verdünnter Kalilösung wird das Muscarin nicht verändert, wenigstens bleibt die Flüssigkeit völlig farblos und klar und gibt nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure wie zuvor die Reaction mit Kaliumwismuthjodid. Aehnlich verhält es sich beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure.

Beim Erhitzen des Muscarins mit feuchtem Kalihydrat tritt Anfangs ein schwacher Geruch nach verbranntem Leim, beim weiteren Erhitzen ein ziemlich starker, widerlicher, eigenthümlich fisch- oder fischthranähnlicher Geruch auf und dann entwickelt sich in reichlicher Menge Ammoniak. Eine Bräunung und Schwärzung des schmelzenden Kalihydrats findet erst bei längerem Erhitzen statt.

Beim Erhitzen des schwefelsauren Muscarins tritt gegen 100° C. eine leichte Bräunung ein, die bis 130° C. ziemlich unverändert bleibt; dann beginnt stärkere Bräunung, wobei sich bei 150 — 160° C. ein brenzlicher Geruch entwickelt. Beim weiteren Erhitzen schmilzt die Masse unter Schwärzung und Auftreten jenes tabakähnlichen Geruchs.

Concentrirte Schwefelsäure für sich oder mit etwas Salpetersäure gemischt, gibt weder beim Stehen, noch beim Erwärmen eine Farbenveränderung. Erst beim beginnenden Verdampfen der Schwefelsäure tritt Bräunung ein.

Auch ein Gemisch von Manganhyperoxyd und concentrirter Schwefelsäure gibt keine Reaction.

Chlorwasser bringt keine Farbenveränderung hervor.

In einer Mischung von saurem chromsaurem Kali mit concentrirter Schwefelsäure tritt Reduction von Chroms. zu Chromoxyd ein.

Uebermangansaures Kali wird in der Lösung des schwefelsauren Muscarins allmählich unter Abscheidung von Manganoxyd zersetzt.

Bromwasser im Ueberschuss erzeugt einen gelben Niederschlag, der sehr bald verschwindet, worauf die Flüssigkeit anfangs gelb gefärbt, nach einiger Zeit vollkommen farblos erscheint. Bringt man einen Tropfen der syrupartigen Masse des schwefelsauren Muscarins unter eine Glasglocke, in der sich Bromdämpfe befinden, so färbt er sich bald gelb und trübt sich vom Rande aus, wie durch Bildung eines Niederschlags. Beim Stehen an freier Luft verschwindet zunächst die Trübung sodann auch die Gelbfärbung und man hat unverändertes schwefelsaures Muscarin, das sich gegen Bromdämpfe wie zuvor verhält.

Jod-Jodkaliumlösung und wässrige Jodtinktur bringen in der Lösung des Muscarins keinen Niederschlag hervor.

Das Muscarin ist eine sehr starke Base; es bildet mit Kohlensäure eine Verbindung, die selbst beim Eindampfen in mässiger Wärme nur theilweise zersetzt wird, und fällt Kupfer- und Eisenoxyd aus ihren Lösungen.

In Wasser ganz unlösliche Verbindungen scheint das Muscarin mit Säure nicht zu bilden.

Das schwefelsaure Muscarin bildet, wie die freie Base, an der Luft eine syrupartige Masse, die im Exsiccator leicht krystallinisch wird. Die Krystalle zerfliessen sofort an der Luft und sind in absolutem Alkohol in jedem Verhältnisse löslich; die Lösung mit überschüssigem Ammoniak zur Trockne eingedampft, hinterlässt schwefelsaures Muscarin.

Gerbsäure fällt das Alkaloïd aus der schwefelsauren Lösung nicht; die freie Base gibt nur in concentrirteren Lösungen einen Niederschlag, der in einer grösseren Menge von Wasser oder auch von Alkohol löslich ist.

Kaliumquecksilberjodid gibt in concentrirteren sauren Lösungen einen amorphen gelben Niederschlag, der beim Stehen krystallinisch wird. In verdünnteren Lösungen bilden sich ziemlich grosse, gut ausgebildete, octaëdrische, prächtig irisirende Krystalle, die sehr beständig, in Aether sehr schwer, leichter in Alkohol, sehr leicht in Jodkaliumlösung löslich sind. So lange der Niederschlag amorph ist, löst er sich in Aether und Alkohol ziemlich leicht.

Kaliumwismuthjodid gibt einen amorphen rothen Niederschlag, der sich beim Stehen in Krystalle verwandelt, welche in verdünnteren Lösungen makroskopisch und sehr beständig sind und im durchfallenden Lichte tief granatroth gefärbt erscheinen. Die Krystalle wie auch der amorphe Niederschlag sind unlöslich in Alkohol und Aether, sehr wenig löslich in Jodkaliumlösung.

Quecksilberchlorid lässt mässig concentrirte Lösungen des schwefelsauren Salzes anfangs unverändert, beim Stehenscheiden sich ziemlich grosse glänzende Krystalle aus.

Platinchlorid gibt auch beim Stehen keinen Niederschlag.

Goldchlorid gibt sofort einen feinkörnigen Niederschlag, ohne deutliche Krystallstructur.

Kaliumplatin- und Kaliumeisencyanür lassen die Lösungen des Muscarins unverändert.

Phosphormolybdänsäure erzeugt einen flockigen Niederschlag, der auch beim Stehen nicht krystallinisch wird.

Phosphorwolframsäure gibt einen feinkörnigen, nicht deutlich krystallinischen Niederschlag.

III. Wirkung des Muscarins.

Um über die Intensität der Wirkung des Muscarins in das Klare zu kommen, wurden keine besonderen Versuche angestellt, sondern die zur Kenntnissnahme der Erscheinungen der acuten Muscarinvergiftung veranstalteten Versuche so eingerichtet, dass die Energie der Wirkung des Gifts mit zur Klarheit kommen musste. Unsere Ergebnisse bezüglich der Energie der Wirkung des Muscarins sind also nur gelegentlich gesammelt.

Ein Kaninchen starb bei subcutaner Injection von 6 Millig. Muscarin schon nach 6 Minuten. Es besass eine schwache Constitution und hatte dem entsprechend ein geringes Körpergewicht. Ein anderes viel stärkeres Kaninchen starb von 3 Millig. nach 10 Minuten. Diesen Intoxicationen von sehr geringer Dauer gegenüber sahen wir andere von verhältnissmässig langer Dauer. Ein Kaninchen starb erst nach 121

Minuten. Es hatte dasselbe Körpergewicht wie das nach 10 Minuten gestorbene Thier und doppelt soviel Muscarin erhalten.

Die Leichen der mit Muscarin vergifteten Säugethiere wogen durchweg weniger als dieselben Thiere zur Zeit der Application des Alkaloids. Diese constante Körpergewichtsverminderung erklärt sich sehr einfach aus der Wirkung des Muscarins, welches bei lebenden Thieren viele Ausleerungen schafft. Die stärkste von uns bei einem Hunde beobachtete Gewichtsabnahme betrug 280 g.

Sämmtliche mit Muscarin getödteten Säugethiere wurden starr, einige früher andere später.

Die Herzbentel enthielten meistens nur kleine Mengen seröser Flüssigkeit.

Die Herzen der Kaninchen erwiesen sich ausgedehnt, boten injicirte Kranzadern und enthielten viel schwarzrothes, zuweilen nur flüssiges, meistens theils flüssiges, theils geronnenes Blut. Der atmosphärischen Luft ausgesetzt, wurde dasselbe hochroth. Die Katzenherzen waren kaum verschieden von den Kaninchenherzen, aber die Herzen der Hunde verhielten sich abweichend. Der linke Ventrikel der meisten Hundeherzen war contrahirt und fest und enthielt nur wenig Blut. In wenigen Fällen zeigte der linke Ventrikel mehr Blut und war mehr distentirt. In einem Falle war das ganze linke Herz recht distentirt, es war prall mit Blut erfüllt. Die linken Vorhöfe waren meistens ausgedehnt. Uebereinstimmend verhielten sich die rechten Herzen der Hunde; sie waren ausgedehnt und enthielten immer viel dunkelrothes Blut, das meistens theilweise geronnen war. Manchmal sah das mehr flüssige Blut wie Theer aus, das geronnene Blut manchmal wie Himbeergelée.

Dass das Blut im Herzen überall, auch im linken, schwarzroth gefärbt war, muss besonders hervorgehoben werden. Bekanntlich ist es in gesunden Tagen hier immer scharlachroth.

Die Lungen waren theils aufgebläht, theils nicht.

Der Inhalt des Dünndarms war fast in allen Fällen flüssig, meistens blutig, selten gelb gefärbt.

Das Dünndarmrohr erwies sich nur selten extentirt und enthielt alsdann Gase, in der Regel war es ungleichmässig contrahirt und bot einen bunten Wechsel von eingeschnürten und erweiterten Stellen. Die äussere Oberfläche des Dünndarms war niemals entzündet.

Die dicken Därme der Säugethiere war meistens leer, selten mit Fäces gefüllt. Die Farbe der letzteren war verschieden, entweder gelb oder braun oder grün.

Die Bauchspeicheldrüsen zeigten sich meistens röthlich gefärbt und ziemlich blutreich.

Die Lebern aller Säugethiere waren entweder blutreich, oder sehr blutreich und dunkelkirschroth gefärbt. Die Gallenblasen waren strotzend erfüllt.

Zur Kenntnissnahme des Einflusses des Muscarins auf das Herz stellte Schmiedeberg zahlreiche Versuche mit Fröschen an.

„Es tritt im Verhältniss zur Menge des Giftes längere oder kürzere Zeit nach der Injection Stillstand des Herzens ein. Bei Gaben von $\frac{1}{2}$ Millig. und darüber kann der Stillstand fast unmittelbar nach der Injection zu Stande kommen, während nach geringeren Mengen die Zahl der Herzcontractionen allmählich bis zum Aufhören derselben abnimmt. Doch ist die Zeit, die bis zur Sistirung der Herzthätigkeit verfliesst, nicht streng an die Giftmenge gebunden.“

„Stets erfolgt der Stillstand in der Diastole des Herzens, welches ausgedehnt und strotzend mit Blut erfüllt ist.“

„Prüft man nach dem völligen Eintreten der Ruhe des Herzens die Reizbarkeit desselben auf mechanische und elektrische Reize, so findet man jene noch Stundenlang vollkommen erhalten. Schon auf blosser Berührung erfolgt eine einzelne vollständige Zusammenziehung des Ventrikels, die gleich wieder der diastolischen Stellung Platz macht. Nur nach grossen Gaben verharrt das Herz bei Anwendung stärkerer Reize selbst längere Zeit im contrahirten Zustande, ohne indess auch jetzt seine Reizbarkeit einzubüssen. Selten und wie es

scheint nur nach geringen Gaben von Muscarin gelingt es durch Reizung mehrere auf einander folgende Contractionen hervorzurufen. Dagegen genügt meist schon eine active Bewegung des Thieres oder die Reizung eines Muskels, um eine einzelne Contraction zu Stande zu bringen. Die Vorhöfe nehmen an diesen Zusammenziehungen nicht Theil, sie verharren vielmehr unverändert in ihrer diastolischen Stellung; nur anfangs erfolgen auf stärkere electricische Reizung zuweilen unvollständige Contractionen. Dagegen tritt regelmässig auf Reizung der Vorhöfe eine Ventrikelcontraction ein.“

Schmiedeberg erklärt das Muscarin für ein „Herzgift,“ d. h. für ein Gift, welches eingehend in gewisser Menge in den Organismus das Herz zum Stillstand zwingt. Es stelle aber das Herz weder durch Lähmung, noch durch tetanische Affection sondern in anderer Weise still. Die musculomotorische Kraft des Herzens wird durch das Muscarin nicht vernichtet, sondern nur unterdrückt, in ihrer Thätigkeitsäusserung gehemmt. Dies kann aber nur durch Erhöhung der normalen Widerstände geschehen, die vom Vagus ausgehen; es muss derselbe durch das Gift in eine so hochgradige Erregung versetzt werden, dass das Herz wie bei electricischer Reizung zum Stillstand kommt. Der Sitz dieser Erregung der hemmenden Apparate kann aber nur im Herzen selbst gelegen sein, weil die Durchschneidung beider Vagi am Halse an den Wirkungen des Giftes auf das Herz gar nichts ändert; letzteres kommt ganz ebenso zum Stillstand, wie bei unverseherten Vagis.

Schmiedeberg überlegte, ob Mittel vorhanden seien, die in gewisser Menge in den Organismus eingeführt, die peripherischen Ausbreitungen der Vagi im Herzen zu lähmen, gegen jeden Reiz unempfindlich zu machen vermöchten, und glaubte nach den Untersuchungen von Bezold und Bloebaum, von Bidder und Keuchel im Atropin ein solches, erblicken zu müssen. Bei den Versuchen versah er 2 Frösche jeden zunächst mit kleinen Mengen von Atropin und hernach,

als die Wirkung des Alkaloïds eingetreten war, mit Muscarin. Die Herzen der Frösche sistirten ihre Bewegungen nicht sondern schlugen so, als hätten die Frösche kein Muscarin erhalten. Bei weiteren Versuchen wurden die Frösche erst mit Muscarin und nach dem Eintritt der Wirkung dieses Alkaloïds mit Atropin versehen. Auch bei diesen Untersuchungen zeigte sich, dass das Atropin ein Antagonist des Muscarins ist.

„Es war ferner von grossem Interesse,“ sagt Schmiedeburg, „zu untersuchen, ob das Experiment auch in umgekehrter Ordnung gelingt, d. h. ob das durch Muscarin zum Stillstand gebrachte Froschherz durch Atropin wieder zum Schlagen gebracht werden kann. Ein derartiger Erfolg liess sich nach der aus den vorstehenden Versuchen gewonnenen Erfahrung fast mit Gewissheit voraussehen, unter der Bedingung, dass das Atropin im Stande sein werde, trotz der in Folge des Herzstillstandes unterdrückten Circulation zum Herzen vorzudringen. Eine directe Application von Atropin auf das Herz musste vermieden werden, um jede Reizung desselben auszuschliessen. Auch diese Versuche gelangen wider Erwarten gut. Es ist gleichgültig, wie lange das Herz unter der Einwirkung des Muscarins still gestanden hat, stets lässt sich seine Thätigkeit wieder hervorrufen, wenn die Reizbarkeit erhalten blieb. Oft treten die Herzcontractionen fast unmittelbar nach der Injection des Atropins ein, höchstens vergehen einige Minuten und nur wenn der Stillstand sehr lange gedauert, der Frosch vollständig reflexlos geworden ist, stellen sich die Pulsationen erst nach 5 bis 10 Minuten ein. Anfangs beschränken sich dieselben auf den Ventrikel, erst später nehmen auch die Vorhöfe an denselben Theil und zuletzt ist sowohl der Frequenz als dem Modus nach die normale Herzthätigkeit wieder hergestellt. Es würde überflüssig sein von den zahlreichen Versuchen auch nur einen aufzuführen, in welchem nach $\frac{1}{2}$ bis 1 stündiger Ruhe die Herzthätigkeit durch Atropin wieder in Gang gebracht werden konnte; keiner dieser Versuche misslingt; nur in wenigen erlangte das Herz seine frühere Schlagzahl nicht wieder.

Die grosse Wichtigkeit dieser Beobachtung führte zu zahlreichen Versuchen mit Muscarin an Fröschen und ausgeschnittenen Froschherzen im Marburger pharmakologischen Laboratorium.

Es genügt zu sagen, dass wir, grade so wie Schmiedeberg, zum Stillstand gekommene Herzen mit schwefelsaurem Atropin wieder zu ihren gewöhnlichen Bewegungen zurückführen und dass wir mit Muscarin die Herzen der Frösche ganz nach unseren Wünschen schnell oder allmählich zum Stillstand bringen konnten. Ob aber die Vagusendigungen im Herzen die Theile sind, welche den Stillstand bedingen, darüber sind wir im Zweifel und diese Zweifel konnten wir selbst bei der Wiederholung fast aller von Schmiedeberg angestellter Versuche nicht los werden. Wir halten dafür, dass das Muscarin den Stillstand des Herzens nicht von den Vagusendigungen aus, sondern von den Herzganglien aus bewirkt.

Wird ein eben ausgeschnittenes Froschherz in einem Uhrglase mit nicht allzuverdünnter Muscarinlösung befeuchtet, so hört es in Zeit von weniger als 30 Secunden auf zu schlagen. Entzieht man das Herz, nachdem es seine Bewegungen eingestellt hat, dem Muscarin, spritzt es mit einem aus einer Spritzflasche kommenden Strahl von destillirtem Wasser tüchtig ab und befeuchtet es dann in einem neuen Uhrglase mit einer schwachen wässrigen Lösung von schwefelsaurem Atropin, so erholt sich das Herz bald wieder und macht wieder rythmische Bewegungen. Bringt man das wieder in Gang gebrachte Herz in eine $2\frac{1}{2}\%$ wässrige Lösung von phosphorsaurem Natron, so setzt das Herz die Pulsationen so lange fort, als wäre es mit keinem Gift in Berührung gewesen.

Bringt man das exstirpirte Froschherz zunächst in eine $2\frac{1}{2}\%$ wässrige Lösung von phos-

phorsaurem Natron und tröpfelt zu der Flüssigkeit Muscarinlösung, so kommt der Stillstand des Herzens später als sonst und nur bei stärkerem Zusatze von Muscarin zu Stande.

Niemand kann nach dem, was bis jetzt erforscht ist, darüber im Zweifel sein, dass das Muscarin die Bewegungen des Herzens zu sistiren, dass Atropin dagegen die sistirten Herzbewegungen wieder herzustellen vermag. Diese Wirkungen sind bewiesen und bilden, wenn ich so sagen darf, das thatsächliche Gebiet. Anders steht es mit der Interpretation dieser Wirkungen. Schmiedeberg meint die peripherischen Endigungen der Vagusnerven im Herzen als die Vermittler der Wirkung ansehen zu müssen. Diese Anschauung ist eine Hypothese! Ueberlege ich Alles, was ich am ausgeschnittenen Froschherzen gesehen habe, so will es mir vorkommen, als sei es mehr gerechtfertigt, die Ganglien des Herzens als die Vermittler der besprochenen Wirkungen anzusehen. Dass auch diese sich analog verhalten, wie die nervi vagi und sympathici, wer möchte das jetzt noch bezweifeln. Schneide ich die Venensinus des Froschherzens ab, so steht das genannte Organ still, bewegt sich nicht mehr, schneide ich aber die ganzen Vorhöfe weg, so treten die Bewegungen des Ventrikels wieder ein. Nehme ich hemmende und treibende Herzganglien an, so kann ich mir die antagonistischen Wirkungen des Muscarins und Atropins am ausgeschnittenen Froschherzen einigermassen erklären.

IV. Das Muscarin und die thierische Wärme.

Kann mit Muscarin das Herz so verändert werden, dass es seine Bewegungen aussetzt, dass es strotzend gefüllt und diastolisch ruhig stehen bleibt, so muss das Muscarin auch die Eigenwärme beeinflussen. Wie es dieses thut, wurde vom Entdecker des Alkaloids nicht studirt. Herr Professor Falck hielt es deshalb für geboten, die Temperaturcurven wenigstens der acuten Muscarinvergiftung genauer zu verfolgen. Es geschah dies durchweg bei Hunden, wesshalb diese Forschungen ganz besonderen Werth besitzen.

In folgender Tafel stelle ich die wichtigsten Ergebnisse dieser Forschung zusammen.

Laufende Nr.	Geschlecht der Hunde.	Körpergewicht in Kilogramm.	Einverleibtes Muscarin in CC.	Intoxicationsdauer in Minuten.	Differenz der höchsten und niedrigsten Temperatur.	Differenz der Anfangs- und Endtemperatur.
I.	Hund	10,5	5	117 $\frac{1}{2}$	— 7,° 0 C.	— 5,° 1 C.
II.	„	9,0	5	32	— 4,° 2 „	— 4,° 1 „
III.	Hündin	10,222	15	26	— 2,° 3 „	— 1,° 8 „
IV.	„	4,3	5 nicht auf einmal, sondern nach u. nach.	239	— 10,° 7 „	— 10,° 2 „
V.	„	12,55	nicht gestorben	nicht gestorben	— 4,° 3 „	— 3,° 5 „

Die grössten Differenzzahlen ergaben sich da, wo die Intoxicationen am längsten dauerten. Es begreift sich dies sehr wohl! Die Wärme des Körpers muss um so mehr verloren gehen, je länger der Process des Absterbens dauert. Stirbt der Hund in 26 Minuten, so wird er *ceteris paribus* weniger kühl, als wenn der Process des Absterbens 100 Minuten dauert. Zieht sich die Intoxication gar 200 Minuten hinaus, so muss dem Organismus noch mehr Wärme verloren gehen.

Um dieselbe Zeit, zu der die zur Construction der Temperaturcurven der acuten Muscarinvergiftung dienlichen Ziffern erhoben wurden, bemühte sich Herr Professor Falck auch um die Feststellung der Temperaturcurve der acuten Atropinvergiftung. Die darauf bezügliche Publication soll anderwärts gemacht werden. Hier bin ich beauftragt, nur soviel zu sagen, dass die Temperaturcurve der acuten Atropinvergiftung ebenfalls abfallend ist. Bringt man aber in den Körper eines Hundes, der in Gefahr ist an einer Muscarinvergiftung zu sterben und bei dem die Temperatur bedeutend herunterkam, so viel Atropin, als zur Heilung der Intoxication nöthig ist, so setzt das Atropin die Temperatur nicht mehr herab, sondern wirkt temperaturerhöhend. Dieser Effect ist von der allergrössten Wichtigkeit, denn man sieht ein, dass

man mit den sog. Narcoticis die Temperaturen reguliren kann, wenn sie die Antagonisten der krankheiterzeugenden Noxa sind. Wahrscheinlich steht das Chinin zu dem Wechselfieber erzeugenden Gifte in einem analogen Verhältniss, wie das Atropin zu dem Muscarin!

Hinsichtlich der Wirkung des Muscarins auf die Speicheldrüsen der Säugethiere können wir die Zuverlässigkeit alles dessen bestätigen, was in der Schrift von Schmiedeberg und Koppe S. 60 u. s. w. steht.

Auch die Wirkung des Muscarins auf den Thränenapparat und auf die Schleimdrüsen beobachteten wir so, wie Schmiedeberg, ingleichen die Wirkung des Muscarins auf den Darm. Wir überzeugten uns davon, dass das Atropin auch am Darm dem Muscarin entgegengesetzt wirkt. Bei einem mit Muscarin versehenen Hunde sahen wir das bedeutendste Erbrechen, den bedeutendsten Durchfall, ein fortwährendes Ausdrängen von Harn und Koth, dabei hörten wir die stärksten Borborygmen. Das alles verlor sich kurz nach der Einführung von Atropin.

Wir haben die grösste Zahl der mit Muscarin getödteten Hunde unmittelbar vor der Application des Giftes und nach dem Hinsterben gewogen und so die Körperverluste festgestellt. In folgender Zahlentafel sind die Ergebnisse dieser Forschung zusammengestellt.

Körpergewicht zur Zeit der Application des Giftes in Kilogrm.	Körpergewicht unmittelbar nach dem Tode in Kilogrm.	Differenz.
19,250	18,230	1,020
10,500	10,220	0,280
10,439	9,840	0,599
10,222	10,155	0,067
9,000	8,600	0,400
4,300	3,830	0,470

Man sieht aus diesen Ziffern, dass die Ausgaben der ersten Wege der Hunde bei der Muscarinvergiftung bedeutend sind, denn die meisten der verloren gegangenen Stoffe entkamen den ersten Wegen.

Auf die Augensterne der Säugethiere wirkt das Muscarin entgegengesetzt wie das Atropin! Wie dieses eine Mydriasis mit Pupillenerweiterung veranlasst, so erzeugt das Muscarin eine Myosis mit Verengerung, bezw Verschlüssung der Pupille. Auch ist es richtig, dass die durch Muscarin an der Blendung bewirkte Veränderung durch Atropin wieder aufgehoben werden kann.

Ueber die Wirkung des Muscarins bei Katzen lassen sich die Dorpater Autoren also aus:

„Bei Katzen tritt ausnahmslos in allen Fällen 1 bis 2 Minuten nach der subcutanen Application des Muscarins eine Verengerung der Pupille ein, welche sehr rasch zunimmt und wenn 3 oder mehr Millig. injicirt wurden, schon nach 3 bis 5 Minuten das Maximum erreicht. Alsdann erkennt man statt der Pupille nur noch einen verticalen schwarzen Streifen, welcher die sich berührenden Uvealsäume zweier gegenüberliegender Seiten des Irisrandes repräsentirt. Dieser Zustand dauert ununterbrochen je nach der Grösse der Gabe längere oder kürzere Zeit fort, um erst zugleich mit den übrigen Vergiftungssymptomen allmählich zu schwinden oder mit der eintretenden Agonie ziemlich rasch, bei plötzlich erfolgendem Tode fast momentan einem normalen Verhalten oder einer geringen Erweiterung Platz zu machen. — Die kleinsten Atropinmengen genügen, um die Verengerung sofort aufzuheben oder nach vorhergehender Application das Eintreten der Pupillencontraction gänzlich zu verhindern.“

Bei Kaninchen sahen wir die Pupillenverengerung nach der subcutanen Application von Muscarin mitunter sehr schnell eintreten und sich vollständig ausbilden, so dass es uns eine Zeit lang schien, als seien die Pupillen der Kaninchen leichter geneigt sich zu contrahiren, als die der Katzen. Später sind wir von dieser Ansicht wieder zurückgekommen, und wir möchten die Schmiedeberg'sche Darstellung, über das Verhalten der Pupillen verschiedener Thiere unter dem Einflusse des Muscarins, für richtig halten.

Dass es für uns von grosser Wichtigkeit war, die Heilkraft des Atropins bei mit Muscarin vergifteten Hunden mit

eigenen Augen zu schauen, wird man bei der ganzen Tendenz unserer Untersuchung wohl begreifen. Und wir haben uns überzeugt, dass man mit Muscarin vergiftete Hunde selbst dann noch wieder gesund machen kann, wenn sie in der grössten Gefahr zu sterben sind. Ich lasse jetzt die Casuistik folgen, welche beweist, dass das Atropin wirklich das Heilmittel der Muscarinvergiftung ist.

Professor Falck stellte am 9. Februar 1871 unter Mitwirkung einiger seiner Zuhörer einen Versuch an einer 12,550 g. schweren Hündin an, der ein ganz besonderes Interesse besitzt.

Von 9 h. 10 m. bis 9 h. 51 m. wurden 42 Bestimmungen der Eigenwärme der Hündin ausgeführt. Das Thermometer schwankte zwischen 38,5 und 38,0° C., obwohl es immer auf derselben Stelle lag. 9 h. 50 m. wurden 7 CC. Muscarinlösung unter das Fell gebracht. Das Thier erkrankte mit Thränen- und Speichelfluss, mit starken Ausleerungen nach oben und unten, Pupillenveränderung und Abnahme der Frequenz der Pulse. Auch die Temperatur der Hündin ging ganz allmählich herunter. Gegen 12 h. Mittags betrug die Eigenwärme 33,6° C. Da sich die Intoxication nicht rasch genug entwickelte, so wurden wieder 3 CC. Muscarinlösung subcutan applicirt. Die Hündin wurde jetzt viel kränker, hatte neue verstärkte Ausleerungen und eine bedeutendere Verminderung der Pulsfrequenz. Die Temperatur der Hündin war um 1 h. = 33° C. Sie hatte nur 15 Pulse in der Minute und ihre Respiration war sehr schwierig.

Um 1 h. 14 m. wurde eine Lösung von 5 Millig. schwefelsaurem Atropin unter das Fell gespritzt. Die Circulation wurde bald frequenter; die Respiration freier. Um 1 h. 45 m. hatte sich die Hündin so weit erholt, dass sie vom Tische, auf dem sie bis dahin gelegen hatte, herunter sprang und im Zimmer umherging. Ihre Temperatur betrug jetzt schon 34,5° C. Ihre Pupillen waren aber Atropinpupillen. Um 2 h. musste das Thier verlassen werden. Als es am Nachmittag wieder besucht wurde, verhielt sich die Hündin, von den erweiterten Pupillen abgesehen, wie ein gesundes

Thier. Ihre Temperatur war die Normaltemperatur; auch nahm sie Futterstoffe willig an. Die Atropinpupillen hielten 5 Tage lang vor.

Dieser Bericht lässt keinen Zweifel darüber, dass das Atropin, wenn es den Heileffect übt, die Temperatur des Körpers ebenso rasch empor bringt, als diese unter dem Einflusse des Muscarins herunterkam.

Dass auch das Muscarin als Heilmittel der Atropinvergiftung benutzt werden kann, bedarf nach dem, was über den Antagonismus zwischen Muscarin und Atropin festgestellt wurde, keiner weiteren Ausführung. Die Heilkraft des Muscarins bei Atropinvergiftung ist aber auch thatsächlich bewiesen. Ein näheres Eingehen auf dieses Verhältniss liegt mir aber fern.

Anmerkung. Es ist anzunehmen, dass unter dem in vorstehender Arbeit auf Muscarin untersuchten „Fliegenpilze“ die normale „*Amanita muscaria* (Linné) Persoon“ verstanden ist. Sehr wünschenswerth wäre es bei phytochemischen Arbeiten, sich jederzeit präcis auszusprechen, was man untersucht hat. Mittheilungen nach soll der „Fliegenpilz“ in Astrachan „ungiftig“ sein. Ich glaube, dass solcher Notiz eine sehr nahe verwandte Species oder Spielart zu Grunde liegt. Kennen wir doch auch bei Abarten phanerogamischer Species, beispielweise bei *Amygdalus communis*, chemische Differenzen. Die *Amanita muscaria* Persoons hat viele Formen, deren Hutfarbe alle Nüancen vom gewöhnlichen Roth bis in's Fahlgelbe durchläuft; auch ist der Hut oft ganz warzenlos; nur die gelbe für diese Species sehr charakteristische Zone unter der Oberhaut fehlt keiner Form. Die Naturgeschichte hat wie die Chemie ihre bestimmte Kunstsprache, deren allgemein giltige bestimmte Individuen umgrenzende Namen bei chemischen Untersuchungen präcis zu berücksichtigen sind und alle Zweifel heben. Die Vernachlässigung dessen hat schon viele Ungewissheiten in die Pflanzenchemie eingebracht. Trivialnamen sind meist sehr unsicher. Dem Volke ist die schlankere *Amanita muscaria formosa* Persoon, sowie die *Amanita citrina* Persoon, von welcher auch 30 g. Kaninchen unter convulsivem Erbrechen rasch tödten, und ähnliche Arten

ebenfalls „Fliegenschwamm.“ Aber selbst Standort, Zeit und Bodenverhältnisse sind bei genauen Arbeiten zu berücksichtigen, indem solche grossen Einfluss auf chemischen Gehalt üben.

Ludwig Leiner.

Beiträge zur gerichtlichen Chemie.

Von Dr. Heinrich Brunner, Privatdocent in Zürich.

1) Ueber den Nachweis von Pikrinsäure im Biere.

Pohl war es, welcher zuerst die Eigenschaft des meisten Wollgarnes, aus einer Pikrinsäurelösung die Pikrinsäure völlig auf sich nieder zu schlagen, zum Nachweis derselben benutzte. Die überraschend scharfen Resultate, welche er erhielt, veranlassten mich, einige Versuche anzustellen, die zu einer kleinen Erweiterung dieser sonst so schönen Methode führten. Zunächst machte ich die Beobachtung, dass die Tinctio n der Wolle sicherer und leichter bei etwas erhöhter Temperatur (Wasserbad) und nach vorherigem Ansäuern des Bieres mit Salzsäure vor sich geht, gleichzeitig aber war nicht zu verkennen, dass sich auf der Wolle ausser der intensiv gelben Farbe der Pikrinsäure auch noch färbende Extractivstoffe des Bieres abgeschieden hatten, die dem Ganzen eine schmutzig braungelbe Färbung ertheilten. Ich suchte daher nach einem Mittel, die Pikrinsäure von der Wolle zu trennen und selbst in kleinster vorhandener Menge noch anderweitig nachzuweisen, was folgendermassen gelang:

Man erwärmt das Wollgarn mit Ammoniakflüssigkeit, welche demselben alle Pikrinsäure entzieht, filtrirt und concentrirt die erhaltene Lösung bis auf einen geringen Rückstand im Wasserbade, alsdann setzt man einige Tropfen Cyankaliumlösung hinzu; war nur die geringste Spur von Pikrinsäure vorhanden, so tritt eine rothe Färbung von entstehendem Kaliumisopurpurat ein, eine Reaction, die man sich durch folgende Gleichung vergegenwärtigen kann: