

DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Elfter Jahrgang.

Redacteur Dr. S. Guttmann in Berlin.

Druck und Verlag von Georg Reimer in Berlin.

I. Aus der I. medicinischen Universitätsklinik des
Herrn Geheimrath Prof. Dr. Leyden.

Ueber basische Producte in der Miesmuschel.

Von
Prof. Dr. L. Brieger,
Assistent der Klinik.

Vortrag mit Demonstration gehalten in dem Verein für innere Medicin
den 21. December 1885.

M. H.! Vor etwa 8 Wochen durchlief die Zeitungen die betäubende Nachricht, dass in Wilhelmshaven sich eine grössere Anzahl von Personen durch den Genuss gekochter Miesmuscheln (*Mytilus edulis*) vergiftet hätten, von denen vier Individuen starben. Ueber die eigenartigen Krankheitssymptome, welche vorzugsweise eine Lähmung der motorischen Centren bekundeten, sowie über die pathologisch anatomischen Befunde hat Virchow auf Grund der ihm von Herrn Kreisphysikus Dr. Schmidtman in Wilhelmshaven übermittelten Berichte in der medicinischen Gesellschaft am 9. November Mittheilung gemacht. Der Umstand, dass auch alkoholische Extracte das Gift aus den Muscheln aufnahmen, bestimmte Virchow, dasselbe für ein Alkaloid zu erklären, nachdem bereits vorher Schmidtman dasselbe für ein chemisches Gift angesprochen. Der Sitz dieses Giftes ist nach M. Wolff und Salkowski in der Leber ausschliesslich zu suchen. Salkowski, der auf Virchow's Anregung die Natur des Giftes zu ergründen unternahm, fand, laut seiner ausführlichen Publication in dem so eben erschienenen Hefte des Virchow'schen Archivs, dass dasselbe mit Wasserdämpfen auch aus alkalisirter Lösung nicht übergeht, und dass durch Kochen mit kohlsaurem Alkali dasselbe zersetzt wird. Möglicherweise kann nach Salkowski diese letzte Wahrnehmung zum Unschädlichmachen der giftigen Muscheln verworther werden. Auch aus giftigen alkoholischen Auszügen konnte Salkowski mittelst Platinchlorid das Gift nicht darstellen, selbst wenn er noch Aether hinzugoss.

Bei derartigen Tagesereignissen, welche das Allgemeinwohl bedrohende Zustände vor dem Forum der Oeffentlichkeit zur Sprache bringen, wirft das öffentliche Interesse die Fragen auf und verlangt von Jedermann, der dazu beitragen will, daran mitzuwirken, die dunklen Kräfte jener unheilvollen Katastrophen aufzudecken. Und zwar ist es Pflicht, möglichst bald an dieser Arbeit theilzunehmen, da sonst die Gelegenheit zu derartigen Forschungen für immer verloren gehen kann. Seit Jahren mit der Reindarstellung von chemischen Giften aus thierischen Substraten beschäftigt, glaubte ich aus den eben entwickelten Gründen mich an der Erforschung dieses so furchtbaren Giftes betheiligen zu sollen.

Der Güte des Herrn Kreisphysikus Dr. Schmidtman verdanke ich auf meine Bitte hin das Rohmaterial zu meinen Untersuchungen, und nehme ich an dieser Stelle Gelegenheit, dem verehrten Herrn Collegen nochmals meinen besten Dank dafür auszusprechen.

Wenn ich nunmehr hier vor einer Versammlung practischer Aerzte etwas eingehender chemische Details berühre, so dürfte dies die Natur der Sache rechtfertigen.

Die Isolirung der in den Miesmuscheln enthaltenen basischen Producte wurde mir durch folgendes Verfahren ermöglicht. Die zerquetschten Weichthiere wurden mit schwach salzsäurehaltigem Wasser aufgeköcht — die Schalen wurden durch Kochen für sich ausge-

zogen — und da wegen der schleimigen Beschaffenheit der Lösung an schnelles Filtriren nicht zu denken war, durch Decantiren das Wasser von den festen Bestandtheilen abgehebert. Die zur Syrupconsistenz eingedampfte Flüssigkeit wurde wiederholt mit Alkohol extrahirt.

Nur ein Theil des Giftes geht in den Alkohol hinein. Es wurde deshalb der Rückstand, sowie der alkoholische Auszug gesondert verarbeitet. Der Rückstand wurde mit Soda neutralisirt, mit Salpetersäure sehr stark angesäuert und mit Phosphormolybdänsäure fractionirt gefällt. Zunächst wurden Schleim und färbende Substanzen eliminirt und dann erst soviel Phosphormolybdänsäure hinzugefügt, dass Alles damit sich Paarende niedergerissen wurde. Die Zerlegung der Phosphormolybdänsäureverbindung durch Baryumcarbonat gelang nicht, und als ich nun mittelst Barytwasser in der Kälte die Zerlegung der Doppelverbindung unternahm, gieng der grösste Theil des Giftes verloren. Nur in saurer Lösung erwies sich das giftige Princip haltbar. Hiermit stimmt sehr wohl die Beobachtung Salkowski's überein, der constatirte, dass die wässrige sauer reagirende giftige Lösung zur Trockne gedampft 7 Minuten lang auf 110° C. erhitzt werden konnte, ohne merklich an Effect einzubüssen. Ich zerlegte nun mit neutralem essigsäurem Blei die Phosphormolybdänsäuredoppelverbindung. Durch leichtes Anwärmen wird die Zersetzung sehr beschleunigt. Vom Unlöslichen wird alsdann abfiltrirt, und das Filtrat durch Schwefelwasserstoff entbleit, und die wasserklare Lösung, mit wenig Salzsäure versetzt, eingedampft. Der Syrup wird wiederholt mit Alkohol erschöpft.

Vom unlöslichen Rückstand wird abfiltrirt und mit alkoholischer Platinchloridlösung gefällt. Der Platinchloridniederschlag wird in das Goldsalz verwandelt, und das Filtrat nach Verjagen des Alkohols und Aufnehmen mit Wasser vom Platin durch Schwefelwasserstoff befreit.

Der alkoholische Auszug wird mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung versetzt, vom Quecksilberchloridniederschlag abfiltrirt, der Alkohol verdunstet, das Quecksilber mittelst Schwefelwasserstoff entfernt und mit Soda abgestumpft und nun in gleicher Weise wie oben vorgegangen. Auch das Quecksilberchloridfiltrat wurde nach Eliminirung des Quecksilbers durch Schwefelwasserstoff der oben angegebenen Procedur unterworfen.

Ich habe vorläufig nach diesem complicirten Verfahren gearbeitet, weil sich zeigte, dass verschiedene Substanzen in den giftigen Miesmuscheln vorhanden sind, und bei der geringen Quantität Rohmaterial, welche mir bisher zur Verfügung stand, eine erfolgreiche Trennung dieser Körper nur durch successive Fällungen und sorgfältige Umkrystallisationen zu erwarten stand.

Diese Umstände, insbesondere die Ausarbeitung der Methodik, welche naturgemäss mit vielen Verlusten an Material verbunden war, lässt es begreiflich erscheinen, wenn ich Ihnen die Eigenschaften der von mir aus der giftigen Miesmuschel isolirten Körper in diesem Augenblicke nur in fragmentarischer Form vorführen kann. Nach Beschaffung grösserer Mengen dieser Mollusken wird eine genauere Charakterisirung ihrer basischen Producte von mir noch gegeben werden. Es glückte mir, mehrere giftige und ungiftige Basen aus diesen von mir verarbeiteten Organismen darzustellen.

1. In dem wässrigen Rückstande sowohl als in dem alkoholischen Auszuge nach Beseitigung des Quecksilbers blieben nach wiederholter Extraction durch absoluten Alkohol neben Würfeln von Kochsalz noch Nadeln zurück, die sich vielfach durch einander verfilzten. Dieselben stellten das Chlorhydrat einer organischen ungiftigen Base dar. Diese salzsaure Base ist luftbeständig, giebt mit Platinchlorid

eine äusserst leicht lösliche Doppelverbindung und geht nur mit Goldchlorid, Phosphormolybdänsäure sowie mit Kaliumwismuthjodid krystallinische Doppelverbindungen ein. Durch Jodjodkali und jodhaltige Jodwassersäure entsteht aus ihrer Lösung eine amorphe Fällung.

Die reine Base ist ölig, riecht ammoniakalisch. Die Analyse des in prachtvollen Blättchen, ähnlich Cholestearintafeln, ausschliessenden Golddoppelsalzes ergab folgende Werthe:

Au	=	43,59	Proc.
C	=	11,57	„
H	=	2,98	„
N	=	4,31	„

Die Kohlenwasserstoff- und Stickstoffbestimmungen, wohl mit nicht genügend gereinigter Substanz ausgeführt, lassen vorläufig die Aufstellung einer bestimmten Formel nicht zu, doch lassen die analytischen Zahlen schliessen, dass diese Substanz in Beziehung steht zu der Cholinreihe.

2. In dem Platinchloridniederschlag wird durch Schwefelwasserstoff neben Salmiak noch eine salzsaure organische Base freigemacht, die in geringster Menge spezifische Giftwirkung äussert. Sie bewirkt subcutan injicirt, profuse Speichelsecretion und abundante Diarrhöen bei Meerschweinchen und Kaninchen, die so erschöpfend werden können, dass die Thiere zu Grunde gehen. Dieses Gift kommt nur in sehr geringer Menge vor, relativ am reichlichsten fand ich es in der zuerst in meine Hände gelangten Sendung, welche, neben frischen lebenden Muscheln, noch alte abgestorbene Exemplare enthielt. Das Chlorhydrat krystallisirt in Prismen und giebt mit Goldchlorid ein in gelben Krystalldrusen anschliessendes Golddoppelsalz. Das Platinat ist nur aus Alkohol erhältlich. Durch den grössten Theil der übrigen Alkaloidreagentien wird das Chlorhydrat nur ölig oder amorph niederschlagen.

3. Das spezifische Gift dieser Muscheln, über dessen curareähnliche Wirkung bereits Schmidtman, Virchow und Salkowski berichtet haben. Platinchlorid fällt das Gift nicht. In Folge dessen konnte dasselbe nur nach Eliminirung der beiden oben erwähnten Basen aus den wässrigen und alkoholischen Auszügen dargestellt werden. Die Reindarstellung war äusserst schwierig und konnte nur durch Goldchlorid bewerkstelligt werden. Neben einer allmählich krystallinisch werdenden Doppelverbindung schied sich dabei stets noch ein rothes Oel aus, das hartnäckig die Krystalle umschloss. Erst durch wiederholtes Erwärmen mit Salzsäure, Filtriren etc. gelang es, das Oel zu entfernen und das krystallinische Aurat in für die Untersuchung geeigneter Form zu gewinnen. Dasselbe präsentirt sich mikroskopisch in Würfeln und hat die Zusammensetzung $C_6H_{15}NO_2AuCl_4$.

Gefunden					berechnet für	
I	II	III	IV	V	$C_6H_{15}NO_2AuCl_4$	
C	15,88	15,55	—	—	—	15,64
H	3,38	3,30	—	—	—	3,38
N	—	—	3,25	—	—	2,96
Au	—	—	—	41,79	41,72	41,64.

Der Schmelzpunkt dieses Golddoppelsalzes liegt bei 182° C.

Das aus dem Goldsalz dargestellte salzsaure Salz krystallisirt in Tetraedern. Die üblichen Alkaloidreagentien bewirken in den Lösungen dieses Chlorhydrates, wenn überhaupt, nur ölige Präcipitate.

Die durch Kali in Freiheit gesetzte Base riecht wiederlich, verliert aber beim ruhigen Stehen an der Luft rasch diesen durchdringenden Geruch und ist dann ungiftig. Durch Destilliren mit Kali wird diese giftige Base zerstört, in der Vorlage befindet sich nur ein aromatisch riechendes nicht giftiges Product. Ich nenne diese giftige Base, $C_6H_{15}NO_2$, bis zur Feststellung ihrer Constitution, als der eine Träger des spezifischen Giftes der Muscheln, Mytilotoxin.

4. Die durch Goldchlorid als Oel sich ausscheidende Doppelverbindung wird im Exsiccator langsam fest, ohne aber je krystallinisch zu erstarren. Der Goldgehalt des nach Möglichkeit gereinigten erstarrten Oels beträgt 36,73 Proc., bei 100° C. ist es geschmolzen. Ein anderes hellgelb gefärbtes Oel, welches nach einiger Zeit erstarrte, lieferte 41,08 Proc. Au.

Die daraus dargestellte salzsaure Basis zeigt gleichfalls keine Neigung zur Krystallisation. Mit Platinchlorid giebt sie eine harzige Verbindung, ebenso eine mit Pikrinsäure, der freien Base haftet ein penetranter ekelerregender Geruch an. Das Chlorhydrat Meerschweinchen injicirt ruft bei diesen Thieren eigenthümliche, den Schüttelfrösten analoge Schauererregungen hervor. Die Thiere kauern sich auf den Boden, pressen den Leib und Kopf auf die Unterlage und bleiben wie festgebannt auf den einmal gewählten Standpunkt. Die Athmung wird frequenter, die Pupillen weit, einige zappelnde Bewegungen mit Vorder- und Hinterextremitäten, die Thiere fallen zur Seite, machen einige schnappende Athembewegungen und sind dann todt.

5. Neben diesem Körper kommt noch ein rothes amorphes Gold-

salz vor, das, wenn einmal ausgeschieden, schwer in Wasser löslich ist. Es enthält 31,71 Proc. Au. Möglicherweise sind diese Harze nur verunreinigte Producte.

6. In dem durch Phosphormolybdänsäure nicht fällbaren Antheil ist eine flüchtige ungiftige, in ihrem abscheulichen Geruch an das Kakodyl erinnernde Base vorhanden, die ein in Nadeln krystallisirendes Golddoppelsalz liefern, das auch in Bälde näher bestimmt werden wird.

Mancherlei Umstände sprechen dafür, dass diese basischen Producte, selbst wenn man auf dem Standpunkt Selmi's verharret und nur die durch Fäulnisprozesse geschaffenen basischen Substanzen als Ptomaine bezeichnet, auch Ptomaine in diesem engeren Sinne sind. Das Speichel erregende Gift schliesst sich den muskarinähnlichen Ptomainen an, wie ich sie aus den verschiedensten fauligen Massen isolirte. Einer dem in Tetraedern krystallisirenden Chlorhydrat sehr ähnlichen Substanz glaube ich auch in den früher von mir verarbeiteten Fäulnisgemengen begegnet zu sein. Ferner hat Herr Dr. Schmidtman bewiesen, dass nur durch die schädlichen Bedingungen der Oertlichkeit das Gift im Muschelorganismus sich bildet. Wie Herr Dr. Schmidtman mich autorisirte mitzutheilen, fand er, dass gesunde Muscheln innerhalb 14 Tagen in dem Wasser des Kanals, der in den Hafen mündet, stark giftig werden, und dass dieselben von dort in frisches Wasser übertragen, ihre Giftigkeit vollständig verloren. An der Stelle, wo der Kanal in den Hafen mündet, Vorhafen genannt, werden die dort eingesetzten Muscheln weniger giftig. Hervorzuheben ist, dass Kaninchen, mit Muscheln von diesem Platze vergiftet, unter Anderem stark speichelten, eine Erscheinung, die auch die eine der von mir isolirten Basen in exquisiter Weise zeigte.

Hoffentlich gestatten mir weitere Untersuchungen den Sachverhalt bald völlig klar zu legen.

Herr Badt: Herr M. Wolff hat in der Berliner medicinischen Gesellschaft erklärt, dass der Hauptsitz des Giftes sich in der Leber befindet. Es wäre in der That interessant, zu erfahren, ob dem so ist, oder ob das Gift sich auch in anderen Theilen findet?

Herr Brieger: Ich habe nur die ganzen Muscheln verarbeitet, da es doch äusserst schwierig gewesen wäre, die Leber aus jeder einzelnen Muschel herauszupräpariren.

Herr Gerhardt: Ich wünschte zu erfahren, wieviel Material Herr Brieger zu seinen Untersuchungen zu Gebote stand?

Herr Brieger: Ich habe an trockenem Material mehrere hundert Gramm zur Verfügung gehabt.

Herr Leyden: Löst sich das Gift in Säuren?

Herr Brieger: Ja, in Salzsäure.

Herr Leyden: Ich habe diese Frage gestellt, weil sich daraus vielleicht die Thatsache erklärt, dass das Gift vom Magen aus besser wirkt als subcutan injicirt.