

## Zur Kenntniss der Fäulnissalkaloïde.

Von

**Prof. Dr. L. Brieger.**

Assistent der medicinischen Universitäts-Klinik zu Berlin.

---

(Vorläufige Mittheilung aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts  
in Berlin).

(Der Redaktion zugegangen am 31. Januar 1883).

---

Seit einer Reihe von Jahren werden von vielen Seiten Beobachtungen mitgetheilt, welche uns lehren, dass bei der Fäulniss und Verwesung eiweisshaltiger Substanzen Produkte gebildet werden, die toxische Eigenschaften besitzen. Der Versuch, jene Substanzen näher zu characterisiren, wurde aber erst von Selmi<sup>1)</sup> unternommen, der nach dem Otto-Stas'schen Verfahren aus Cadaverbestandtheilen und zwar besonders aus den Eingeweiden Extracte darstellte, die theils in Aether, theils in Amylalkohol löslich waren, theils in keins dieser Lösungsmittel übergingen. Diese auf so verschiedene Weise gewonnenen Extracte lieferten mit den gebräuchlichsten Alkaloidreagentien theils Niederschläge, theils Farbenreaktionen.

In Folge dessen glaubte Selmi, dass diese Extracte fixe Basen von alcaloidähnlicher Beschaffenheit seien und benannte dieselben als Cadaveralkaloïde oder Ptomaine. Dieselben sind zum Theil giftig, zum Theil ungiftig und differiren von einander durch ihr verschiedenes Verhalten gegen Alkaloidreagentien. Auch nach Phosphor- und Arseneinfuhr

---

<sup>1)</sup> Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. VI, S. 142. Ebendas., Bd. VII, S. 1642. Ebendas., Bd. XII, S. 297. Ptomaine od. Alcaloidi cadaverici. Bologna 1881

in den menschlichen Körper hat Selmi nach dem eben geschilderten Verfahren alcaloidähnliche Substanzen auftreten sehen, die theils flüchtig, theils fest waren und durch Alkohol oder Chloroform extrahirt werden konnten. Eine Isolirung dieser Substanzen hat Selmi nicht weiter versucht. Weiterhin haben Dupré<sup>1)</sup>, Brugnattelli und Zenoni<sup>2)</sup> und Corter<sup>3)</sup> aus verdorbenem, resp. im künstlich zersetzten Mais, die Gegenwart von narkotischen (Pellagrocain) und tetanischen Giften nachgewiesen, die ebenfalls mit vielen Alkaloidreagentien Niederschläge geben. Schmiedeberg und Bergmann<sup>4)</sup> gewannen 1868 aus faulender Hefe eine geringe Menge einer krystallinischen Substanz, welche sie Sepsin nannten, und die auf Hunde und Frösche toxisch wirkte. Doch ist diese Beobachtung nicht mehr Gegenstand weiterer Forschung geworden. Im Jahre 1869 isolirten Zuelzer und Sonnenschein<sup>5)</sup> aus macerirten Leichen, sowie aus Fleischaufgüssen, die 5—8 Wochen bei ca. 25° C. faulten, mittelst des Stas-Otto'schen Verfahrens in minimalen Mengen eine krystallinische Substanz, die in ihren physiologischen Eigenschaften sich ähnlich verhält wie das Atropin, indem dieselbe die Pupillen erweiterte, Lähmungen der Darmmuskulatur und Steigerung der Herzthätigkeit herbeiführte. Gautier und Etard<sup>6)</sup>, die sich in der jüngsten Zeit vielfach mit der Aufsuchung der bei der Fäulniss auftretenden Alkaloide befassten, isolirten zwei Basen, die sie nach den Platinsalzanalysen als Parvolin und Hydrocollidin ansprachen. Uebrigens hatte schon im Jahre 1876 Neneki<sup>7)</sup> einen Körper von der Zusammensetzung des Collidin aus Fäulnissgemengen isolirt. An diese ungiftigen Basen würden

<sup>1)</sup> Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. VII, S. 1491.

<sup>2)</sup> Journal de medecine et chimie, T. XXVIII, 4<sup>e</sup> sér., p. 41.

<sup>3)</sup> Nach Husemann. Dragendorff's Jahresbericht 1878, S. 615.

<sup>4)</sup> Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften 1868, S. 497.

<sup>5)</sup> Berliner klinische Wochenschrift 1869, Nr. 12.

<sup>6)</sup> Comptes rendus, T. 94, p. 1298.

<sup>7)</sup> Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei der Fäulniss mit Pancreas, Bern 1876.

sich noch jene von Béchamp<sup>1)</sup> aus rohen Verdauungsgemischen gewonnenen ungiftigen Basen anreihen, welche dieser Forscher nach dem Stas-Otto'schen Verfahren erhalten hat. Eingehendere literarische Angaben über die Ptomaine und ihre Bedeutung für die gerichtsarztliche Praxis, sowie eigene Erfahrungen darüber gerade in letzterer Beziehung sind von Th. Husemann in den letzten drei Jahrgängen des Archivs der Pharmacie erschienen; indem ich darauf hinweise, verzichte ich auf weitere Ausführungen der diesbezüglichen so zahlreichen Litteratur.

Es wird wohl, wie aus dem Angeführten hervorgeht, kein Zweifel darüber bestehen, dass aus verwesten Organbestandtheilen und aus faulendem, thierischen und pflanzlichen Eiweiss toxisch wirkende Produkte entstehen. Doch ermangelt uns bisher noch jede Einsicht, sowohl in die chemische Natur als auch in die Art und Weise der Genese jener Gifte. Da die Frage nach der Entstehung dieser Gifte ein allgemeines Interesse für die Pathologie besitzt, bin ich schon seit langer Zeit bemüht, die Ursache der so vielfach beobachteten giftigen Alkaloide aus Eiweiss oder anderen Bestandtheilen des Protoplasmas zu ermitteln.

Nach vielen Versuchen, die zu keinem klaren Ergebnisse führten, habe ich in dem Neurin und in dem Eiweiss selbst Substanzen gefunden, welche unter gewissen Bedingungen, die auch für die Verhältnisse des Thierkörpers zutreffen, giftige Produkte bilden. Von meinen Versuchen mit Neurin will ich nur anführen, dass in ähnlicher Weise, wie Schmiedeberg und Harnack<sup>2)</sup> gefunden haben, das an und für sich ungiftige Neurin durch Oxydation in das äusserst giftige Muskarin übergeführt wird, auch das Neurin als freie Base in wässriger Lösung bei längerem Stehen an der Luft sich theilweise in giftige Produkte umwandelt. Bei der weiteren Zersetzung durch die Fäulniss verschwinden die giftigen Produkte wieder, allmählich tritt eine Zersetzung des

<sup>1)</sup> Comptes rendus, T. 94, p. 973.

<sup>2)</sup> Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie, Bd. XVI, S. 101.

Neurins ein in der Weise, dass Trimethylamin und eine Substanz, welche mit Wasserdämpfen flüchtig ist und die Jodoformreaction zeigt, abgespalten wird. Möglicher Weise kann daher auch das Neurin bei der Bildung der im Harn auftretenden Stoffe, welche flüchtig sind und Jodoformreaction geben, betheiligte sein. Doch sind meine Versuche nach dieser Richtung hin noch nicht abgeschlossen.

Wie von vielen Seiten angegeben wird, habe auch ich gefunden, dass bei der Fäulniss von Eiweiss giftige Substanzen nur im ersten Stadium der Fäulnisszersetzung sich finden, die dann verschwinden, wenn die Fäulniss weiter vorschreitet. Durch meine Versuche wurde ich bald auf die ersten Umwandlungsprodukte der Eiweisskörper, auf die Peptone, hingewiesen. Es wurden 200 gr. nasses Fibrin 24 Stunden lang bei Bluttemperatur der Wirkung des Magensaftes ausgesetzt. Das auf diese Weise gewonnene Pepton war fäulnissfrei und enthielt weder Indol noch Phenole oder aromatische Oxy Säuren. Dieses rasch bis zum dickflüssigen Syrup eingedampfte Pepton wurde nun mit Aethylalkohol gekocht, der nach dem Verdunsten des Aethylalkohols bleibende Rückstand mit Amylalkohol längere Zeit digerirt, wobei nun der Amylalkohol Substanzen aufnahm, die beim Verdunsten desselben als amorphe braune Massen zurückblieben, die auf Frösche schon in ganz geringen Mengen giftig wirkten. Zur weiteren Reinigung dieses Extractes kann man ihn mit neutraler Bleiacetatlösung behandeln, aus dem Filtrat das Blei mit Schwefelwasserstoff entfernen, wiederholt dasselbe mit Aether ausschütteln, eindampfen, nochmals mit Amylalkohol extrahiren, denselben verjagen und den Rückstand wiederum mit Wasser aufnehmen und filtriren. Es bleibt dann in der entfärbten wässerigen Lösung die giftige Substanz zurück. Dieselbe geht sowohl aus saurer als auch alkalischer Lösung in Amylalkohol über, in der Kälte viel schwieriger als beim Erwärmen. Sie ist absolut unlöslich in Aether, Benzol und Chloroform, in Wasser dagegen äusserst löslich. Merkwürdig ist die grosse Widerstandsfähigkeit dieses Körpers, weder Kochen, noch längeres Durchleiten von

Schwefelwasserstoff, noch starke Alkalien vermögen den toxischen Körper zu verändern. Gegen die gebräuchlichsten Alkaloidreagentien verhält sich diese Substanz folgendermassen.

Mit Phosphormolybdänsäure und Phosphorwolframsäure giebt sie einen voluminösen weissen Niederschlag. Mit Tanninlösung nimmt sie einen dunklen Farbenton an. Mit Kalium-Cadmiumjodid, sowie mit Kalium-Quecksilberjodid giebt sie einen kompakten gelben Niederschlag. Cadmium-Wismuthjodid giebt einen rothen Niederschlag. Goldchlorid und Quecksilberchlorid rufen Niederschläge hervor, Platinchlorid dagegen nicht. Jodhaltige Jodwasserstoffsäure sowie Jodlösungen geben braune Niederschläge. Mit Ferridcyankalium und Eisenchlorid färbt sich die Substanz blau. Eine möglichst gereinigte Lösung, welche die giftige Substanz enthält und keine Biuretreaction mehr giebt, reagirt neutral. Charakteristisch ist das Verhalten dieser toxischen Substanz gegen Millon'sche Reagens; dasselbe giebt damit einen weissen Niederschlag, der beim Kochen intensiv roth wird. Daraus geht hervor, dass diese Lösung eine hydroxyliertes oder amidirtes Benzolderivat enthält. Wenige Tropfen der verdünnten wässerigen Lösung genühten, um Frösche innerhalb 15 Minuten zu tödten. Die Frösche verfielen dabei in einen lähmungsartigen und schlafsüchtigen Zustand, wurden unempfindlich gegen sensible Reize. Leichte fibrilläre Zuckungen wurden wahrnehmbar an den Extremitätenmuskeln. Die Pupillen zeigten keine weiteren Veränderungen und unmerklich gingen dabei die Thiere zu Grunde. Nur in den seltensten Fällen erholten sich die Frösche bei noch kleineren Gaben und wurden ebenso munter wie vorher. Von dem möglichst gereinigten, zum Syrup verdampften Extract bedurfte es 0,05 bis 0,1 gr., um Frösche innerhalb 15 bis 20 Minuten zu tödten, während Kaninchen von ca. 1 kgr Körpergewicht nach der subcutanen Einspritzung von 0,5 bisweilen erst von 1,0 gr. des Extractes starben. Etwa 15 Minuten nach der Injection trat allmählich eine Lähmung der hintern Extremitäten auf, das Thier verfiel in einen soporösen Zustand, sank um und war todt. Bei manchen

Kaninchen dauerte es mehrere Stunden, ehe dieser Effect sichtbar wurde. Der oben angeführte Versuch mit dem aus Fibrin frisch dargestellten Pepton wurde 10 mal wiederholt, 6 mal enthielt der aus Amylalkohol gewonnene Extract wie die Biuretreaction zeigte noch Spuren von Pepton, 4 mal hingegen bewies das Ausbleiben der Biuretreaction, dass kein Pepton mehr vorhanden war.

Auch aus einem halben Pfunde trockenen Witte'schen Pepton, das, wie ich mich überzeugte, keine Spur von Fäulnissprodukten (aromatische Oxysäuren) enthielt, gewann ich diesen giftigen Körper. Dagegen ist es mir in der Folge nicht mehr gelungen, aus dem trockenem Witte'schen Pepton mittelst Amylalkohol eine giftige Substanz zu extrahiren. Bei dieser Gelegenheit möchte ich bemerken, dass die zuletzt von mir benutzten trockenen Witte'schen Peptonpräparate schon an und für sich keine giftigen Wirkungen entfalteten. Bis zu 20 gr. davon subcutan ertrugen selbst schwächere Kaninchen ohne jede bemerkbare Reaction. Auf Frösche, denen bis 1,5 gr. in den Rückenlymphsack injicirt wurde, war kein Effect wahrnehmbar. Das von mir hingegen aus Fibrin dargestellte Pepton tödtete in Dosen von 2,0 gr. hypodermatisch stets kräftige Kaninchen in kürzester Zeit. Von den aus diesen wässerigen Peptonextract mittelst Aethylalkohol entzogenen Massen waren ca. 1,5 gr. nöthig, um bei Kaninchen den tödtlichen Ausgang zu erzielen. In der Meinung, dass diese Differenzen beeinflusst würden von der Dauer der Einwirkung des Magensaftes, wurde Fibrin mit Magen-saft bei Bluttemperatur 3—4 Tage lang digerirt, ohne dass aber die Ausbeute an mit Amylalkohol extrahirbaren giftigen Substanzen reichlicher ausfiel als nach 24stündiger Digestion. Dagegen gaben vorher unschädliche trockene Witte'sche Peptonpräparate mit Magen-saft von Neuem der künstlichen Verdauung ausgesetzt, an Amylalkohol geringe Mengen der giftigen Substanz ab.

Dieselbe toxische Substanz wird auch aus gefaulten Eiweisskörpern, wie Fibrin, Casein, Gehirns-substanz, Leber, Muskelfleisch gebildet. Durch besondere Versuche habe ich

nich vergewissert, dass die giftige Substanz nicht aus dem Amylalkohol herrührt. Ebenso habe ich durch Versuche festgestellt, dass aus unverdaulichem Eiweiss durch Amylalkohol giftige Substanzen nicht entzogen werden.

Der Umstand, dass Gautier<sup>1)</sup> aus dem menschlichen Harn ein äusserst giftiges fixes Alkaloid darstellte, welches charakteristische, leicht zerfliessliche Doppelsalze mit Chlorplatin und Chlorgold bildet und das ebenfalls mit Ferridcyankalium und Eisenchlorid Niederschläge von Berliner Blau gibt, legt vielleicht den Gedanken nahe, dass es sich um eine mit der unsern identische Substanz handelt.

Anscheinend ohne die Angaben Gautier's zu kennen, hatte kürzlich Balduino Bocci<sup>2)</sup> mitgetheilt, dass der normale menschliche Harn, besonders der nach der Mahlzeit gelassene, Fröschen unter die Haut gebracht, dieselben lähmt, resp. bald tödtet.

Ob nun gerade die in dem nach der Verdauung entleerten Urin so reichlich vorhandene giftige Substanz die gleiche ist wie die unsere, würde die Aufgabe weiterer Forschung sein. Doch stehe ich davon ab, da inzwischen Herr Dr. Schiffer sich mit der giftigen Substanz im Urin beschäftigt hat.

Die mitgetheilten Versuche zeigen, wie Schmidt-Mülheim, Hoffmeister, Fano u. A. bewiesen haben, dass Pepton direct in's Blut oder unter die Haut injicirt, giftige Wirkung besitzt. Die giftige Substanz kann dem nicht vollkommen getrockneten Pepton durch die Behandlung mit Aethylalkohol und Amylalkohol nur theilweise entzogen werden. Die von mir zur Vergiftung verwendeten Extracte enthielten das Gift gleichfalls auch nicht in reinem Zustand, sondern, wie es scheint, mit wechselnden Mengen verschiedener Produkte verunreinigt. Regelmässig wurden nicht unerhebliche Mengen Leucin neben geringen Mengen Tyrosin, sowohl im Aethyl- als Amylalkohol-Auszug gefunden,

<sup>1)</sup> Journal de l'anatomie et physiologie, T. 17, p. 333.

<sup>2)</sup> Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften 1882, Nr. 51.

die allmählich durch ihre geringere Löslichkeit in Wasser ausgeschieden werden konnten.

Dass die giftige Substanz nicht aus dem angewendeten Magensaft herrührt, wurde durch besondere Versuche festgestellt. Wenn es eines besonderen Nachweises bedürfte, dass die durch Einwirkung des Magensaftes aus dem Eiweiss gebildeten Produkte nicht eine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge von bisher noch unbekanntem chemischen Stoffen sind, so würden dies gleichfalls die mitgetheilten Versuche beweisen.

Ich sehe davon ab, schon jetzt die zahlreichen anderen Consequenzen zu ziehen, die sich an die Bildung einer giftigen Substanz bei der Peptonisirung der Eiweissstoffe anknüpfen und werde darauf eingehender bei einer späteren ausführlichen Mittheilung zurückkommen.