

verbindung ein Schmelzpunkt von 210—212° ein. Hieraus wurde mit HCl eine Verbindung freigemacht, die weich wie Butter ist und bei 34—35° schmilzt. Die Reinigung wurde durch siebenmaliges Umkrystallisieren aus Eisessig vollzogen. Der Schmelzpunkt wurde bei 38,4° konstant. Die Krystallform ist schuppenartig und wenig scharf. Die Substanz hat das Aussehen einer hohen Fettsäure; sie löst sich sehr leicht in Äther und Petroläther, außerdem in wässrigen Alkalien, wobei die entstehenden Seifen sehr stark schäumen. In Eisessig ist die Löslichkeit geringer, während Alkohol die Zwischenstellung zwischen Eisessig und Äther einnimmt. Als Säurezahl wurde 217,05 gefunden, woraus sich das Molekulargewicht von 258 berechnet. Auch dies ist eine gesättigte Säure und scheint eine Isopalmitinsäure zu sein. Der verhältnismäßig tiefe Schmelzpunkt von 38,4° dürfte auf Verzweigungen im Molekül zurückzuführen sein.

|                            | $C_{16}H_{32}O_2$ | berechnet | gefunden |
|----------------------------|-------------------|-----------|----------|
| Molekulargewicht . . . . . |                   | 256       | 258      |
| C . . . . .                |                   | 75,00%    | 75,13%   |
| H . . . . .                |                   | 13,11%    | 13,04%   |

[A. 140.]

## Der physiologische Nachweis und die physiologische Mengenbestimmung chemischer Verbindungen.

Von Prof. Dr. H. BORUTTAU, Berlin.

(Nach einem am 22. Januar 1918 im märkischen Bezirksverein des Vereins deutscher Chemiker gehaltenen Vortrage.)

(Schluß von S. 67.)

Anders steht es zum Teil wenigstens in der zweiten Reihe von Fällen, bei denen Reaktionen an oder in lebenden Gebilden herangezogen werden, wovon ja bei der zuletzt besprochenen „fermentchemischen Analyse“ meistens gar nicht einmal die Rede ist. Es handelt sich um den Nachweis und die Mengenbestimmung von Produkten des tierischen und pflanzlichen Stoffwechsels, die auch in geringen Mengen höchst kräftige Wirkungen hervorbringen, bei denen wir aber mehr oder weniger genau über ihre chemische Natur orientiert sind, sie rein darstellen, isolieren, in reinen Lösungen auch quantitativ bestimmen können. Hierher gehören die vielen pflanzlichen Alkaloide von bedeutender Gift- und pharmakodynamischer Wirksamkeit, und auch einige ihnen chemisch verwandte Produkte des Tierkörpers, die als Produkte drüsenartiger Organe ins Blut hinein abgesondert werden (sog. innere Sekretion), und als „Hormone“ (Starling) oder Reizstoffe eine bestimmte Funktion haben, die zu dem Gebiet gehört, auf chemischem Wege Wechselbeziehungen zwischen verschiedenen Organen oder Gewebssystemen herzustellen. Wo es nun darauf ankommt, in Organen oder Körpersäften ihr Vorhandensein nachzuweisen, oder ihre Menge zu bestimmen, wird sich in vielen Fällen der Forscher nicht darauf einlassen können, sie zu isolieren (wozu überhaupt erst Jahre der Forscherarbeit gehört haben), sondern er wird sie an ihrer Wirkung erkennen und durch die Intensität ihrer Wirkung, d. h. durch Vergleich dieser mit derjenigen bekannter Mengen, bestimmen. Das nämliche gilt beim Pharmakologen für gewisse pflanzliche Heilmittel, die nicht rein dargestellte wirksame Stoffe, Salze isolierter Alkaloide sind, sondern sogen. galenische Präparate, d. h. Lösungen eines Gemisches wirksamer Stoffe, aus dem sie schwer zu isolieren sind, und in dem sie eben infolge des Nebeneinanders und des Vorhandenseins von Begleitstoffen anders wirken als im isolierten Zustand.

Um mit tierischen Produkten zu beginnen, so steht im Vordergrund der merkwürdige wirksame Stoff des Markes der Nebennieren, der auch von einer Reihe ähnlicher Gebilde längs der Gefäße und Nerven der Brust- und Bauchhöhle höherer Wirbeltiere gebildet wird, die man zusammen mit den Nebennieren jetzt als Adrenalsystem oder — wegen besonderer Färbung mit Chromsalzen — chromaffines System zusammenfaßt. Nachdem schon in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts entdeckt worden war, daß die Schnittfläche des Nebennierenmarks an der Luft dunkel wird, der Saft mit Eisenoxysalzen Grünfärbung gibt, und Krukenberg dies direkt auf das Vorhandensein einer brenzcatechinähnlichen Substanz zurückgeführt hatte, machten im Laufe der Bestrebungen zur Erforschung der inneren Absonderung durch Extrakteinverleibung im Jahre 1894 die Engländer Oliver und Schaefer, etwas später die Polen Symonowicz und Cybulski die Entdeckung, daß die Einspritzung von Nebennierenextrakt in die Blutbahn des lebenden Tieres schon in kleinsten Mengen ganz gewaltige Wirkungen auf die Zustände des Blutkreislaufs hat. Die Blutgefäße, insbesondere die kleinen

Arterien, verengern sich durch Zusammenziehung ihrer Ringmuskelschicht ganz außerordentlich; da gleichzeitig Anregung des Herzens zu verstärkter Tätigkeit erfolgt, so beobachtet man schnelles und starkes Ansteigen des Binnendruckes in den Arterien, die schon bei  $\frac{1}{20}$  oder  $\frac{1}{10}$  mg der gleich zu besprechenden wirksamen Substanz das doppelte des normalen Wertes erreichen kann, soweit ihr nicht durch Regelungsmechanismen — Herzverlangsamung durch Vagus-erregung — entgegengewirkt wird. Diese Wirkung geht schnell vorüber wie Strohofer und macht vorübergehend einer verstärkten Erschlaffung oder Erweiterung der Blutgefäße Platz, ein Umstand, mit dem nicht immer genügend gerechnet wird bei der therapeutischen Verwendung des Stoffes zur Blutleermachung von Schleimhäuten bei Nasen-, Augen- usw. Operationen, zur Besserung darniederliegender Zirkulation bei schweren Blutungen oder Erkrankungszuständen usw. Es wurde seinerzeit gefunden, daß der wirksame Stoff der Nebenniere noch auf eine ganze Reihe von Organen kräftig wirkt: so fand der Berliner Neurologe Lewandowsky, daß bei der Einspritzung in die Blutbahn starke Pupillenerweiterung auftritt. Ich konnte diesen Befund alsbald bestätigen und war einer der ersten, welche zeigten, daß die Muskulatur anderer Hohlorgane als der Blutgefäße, so des Magens, des Darms, der Blase, zur Erschlaffung gebracht wird. Englische Forscher wiesen darauf hin, daß der Körper im allgemeinen so wirkt, wie eine künstliche, etwa elektrische Reizung der letzten Anteile des eigentümlichen Systems von Nervenplexen und Ganglien, das die betreffenden Organe bedient, als „sympathisches Nervensystem“ schon lange bekannt ist und neuerdings sich gewisse Unterteilungen hat gefallen lassen müssen, eben auf Grund der Erforschung der verschiedenen Wirkungen der Gifte und Reizstoffe. Es ist daher ganz kürzlich wieder einmal vorgeschlagen worden, als „Sympathizin“ den in Rede stehenden wirksamen Stoff zu bezeichnen, der völlig rein zuerst von dem Japaner Takamine dargestellt und als Adrenalin bezeichnet wurde. Da er unter verschiedenen anderen Bezeichnungen (Suprarenin, Paraneprhin, Renoform usw.) in den Handel kommt, hatte Schaefer in Edinburgh vorgeschlagen, als wissenschaftliche Bezeichnung Adrenin zu sagen; dieses Adrenin also ist schon seit einer Reihe von Jahren nach seiner chemischen Konstitution ganz genau bekannt und wird auch synthetisch dargestellt: es ist Methylaminoäthanolbrenzcatechin, d. h. also die Methylaminverbindung des Äthylalkohols (der Aminoverbindung kommt als Zwischenprodukt des Cholinumsatzes [Colamin, Trier] große biochemische Bedeutung zu, in Parastellung gekuppelt an den Orthodioxybenzolkomplex. Als aromatisches basisches Eiweißspaltungsprodukt oder „proteinogenes Amin“ gehört es in die gleiche Reihe mit der zum Tyrosin oder der p-Oxyphenylaminopropionsäure gehörenden Base p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin), die uns unten noch eingehender beschäftigen wird. Im Laufe des chemischen und pharmakodynamischen Studiums des Adrenins und der proteinogenen und verwandten Amine überhaupt, woran sich bei uns Friedmann und Stolz, Guggenheim, ich selbst und andere, in England besonders Barger und Dale, beteiligt haben, hat sich die für unser Thema höchst wichtige Tatsache herausgestellt, daß hier das Vorhandensein gewisser Atomgruppen und gewisser struktureller, auch stereochemischer Beziehungen maßgebend ist für die Stärke, mit welcher die „sympathicusreizungsähnliche“ oder „sympathicomimetische“ (Langley und Elliott) physiologische Wirkung bei der Einverleibung der betreffenden Substanz in ein höheres Tier, das dieses Organsystem besitzt, auftritt. Ich habe 1912 auf der Naturforscherversammlung in Münster über einige von mir unabhängig von den anderen Forschern gewonnene Ergebnisse berichtet und Blutdruckkurven im Lichtbild gezeigt, aus denen u. a. hervorgeht, daß Wegfall des in 2-Stellung stehenden Hydroxyls beim Adrenin die Wirkung außerordentlich herabsetzt; ich fand das p-Oxyphenyläthanolamin schwächer wirksam als das — früher als „Arterenol“ im Verkehr gewesene — entmethylierte Adrenin oder synthetische Brenzcatechinäthanolamin und als die entsprechenden Ketone, nämlich das Brenzcatechinacetylmethylamin und -acetylamin (die Äthylbase war als „Homorenol“ im Verkehr). Erst recht schwach wirksam fand ich die entsprechenden Basen mit Meta- und Parastellung der beiden Hydroxyle des Benzols zueinander, also die Acetyl- und Äthanolamine des Resorcins und Hydrochinons. Die soeben erwähnten Ketone wirken 20—50 mal schwächer als das durch Reduktion des Methylaminoacetobrenzcatechins nach Friedmann und Stolz zunächst gewinnbare synthetische Adrenin, und dieses wirkt nicht viel mehr als halb so stark als das natürliche, weil es zunächst ein racemisches Produkt, der natürliche Körper dagegen die links-

drehende Verbindung ist, der gegenüber die rechtsdrehende vielschwächer wirkt. Das natürliche oder synthetische Linksadrenin — letzteres im Handel als Suprareninum syntheticum Höchst — ist so wirksam, daß ich oft genug von  $\frac{1}{1000}$  mg bei einem Kaninchen von etwa  $1\frac{1}{2}$  kg eine zwar schnell vorübergehende, aber 1–2 cm betragende deutliche Blutdrucksteigerung gesehen habe. Noch weit empfindlicher ist die Reaktion auf das ausgeschnittene Froschaugen, auf die Rudolf E h r m a n n hingewiesen hat. Subcutane Injektion oder Einträufelung ins Auge ist beim normalen Warmblüter im allgemeinen ohne Wirkung auf die Pupille, im Gegensatz zu der Einführung in die Blutbahn. Das ausgeschnittene Froschaugen dagegen zeigt eine solche Empfindlichkeit der verengenden Muskelfasern oder der sie beherrschenden Nerven Elemente in der Regenbogenhaut beim Einbringen in eine adreninhaltige Flüssigkeit, daß es durch Vergleichung der beiden Augen desselben Frosches, die gleich stark belichtet wurden, und deren eines in die zu untersuchende Flüssigkeit kommt, gelingt, bis herab zu einem 10-Millionstel g Adrenin in 1 cc nachzuweisen, was durch chemische Methoden, etwa colorimetrische Messung der sehr vergänglichen Farbreaktionen — Grünfärbung mit Eisen oder Rotfärbung mit Hg-Salz — natürlich nicht entfernt mehr zu erreichen ist. Auch die Wirkung auf die Gefäße ist sehr verfeinert und technisch so benutzt worden, daß es gelingt, sehr kleine Adreninmengen nachzuweisen und vergleichend zu bestimmen. Trendelenburg und Laewen verwenden die überlebenden hinteren Körperteile des Frosches, in deren Hauptarterie die zu untersuchende Flüssigkeit, mit Kochsalzlösung verdünnt, hineingelassen wird, nachdem vorher längere Zeit dasselbe mit reiner Salzlösung geschah: aus der Hauptvene läßt man die Flüssigkeit heraustropfen und bestimmt zählend oder besser durch ein einfaches Verzeichnungsverfahren die Tropfenzahl etwa in der Minute; sie nimmt stark ab durch die Adreninwirkung, und diese kann so nachgewiesen, und nach der Stärke oder Grenze der Wirkung der Adreningehalt vergleichend geschätzt werden. Man hat sich dieser Methoden bedient, um Vorhandensein und Menge des Adrenins im Blut verschiedener Gefäße und unter verschiedenen normalen und pathologischen Bedingungen zu ermitteln; es hat sich aber eine unwillkommene Fehlerquelle darin gezeigt, daß es im Blute sicher noch andere Stoffe gibt, welche die gleiche Wirkung auf Pupille und Blutgefäße ausüben wie der Nebennierenstoff. Hier scheint der Nachweis von O t t o A d l e r einen Behelf zu liefern, daß nur das Adrenin es ist, das eine ganz außerordentlich stark erschlaffende Wirkung auf die Muskulatur des ausgeschnittenen, nichtträchtigen Meerschweinchenuterus ausübt, die 100-Millionstel Gramm in 1 cc sicher erkennen läßt und durch keinen anderen Stoff erzeugt wird. Die Benutzung der Gebärmutter warmblütiger Tiere als Reagens führt uns zu der Besprechung des Nachweises weiterer wichtiger Hormone und proteinogener Amine und leitet uns hinüber zur praktischen pharmakologischen Anwendung der physiologischen Wertbestimmung. Es bestehen gewisse Unterschiede je nach der Tierart und je nachdem, ob man den im Zusammenhange mit dem Tier gelassenen oder den ausgeschnitten überlebenden, in sauerstoff- und zuckerhaltiger Salzlösung aufgehängten und seinen Tonusgrad und rhythmische Bewegungen verzeichnenden, ob man den trächtigen oder nichtträchtigen Uterus untersucht. Gewisse Basen bewirken indessen ausnahmslos Zunahme des Tonus (Grades der dauernden Verkürzung), andere Verstärkung, manche Schwächung der rhythmischen Bewegungen. Starke Tonuszunahme am ausgeschnittenen Meerschweinchenuterus bewirken die von F u e h n e r isolierten, von den Höchster Farbwirken unter dem Namen Hypophysin als schwefelsaure Salze in den Verkehr gebrachten wirksamen Stoffe des Trichterteils des sogen. Hirnanhangs oder der Hypophysis cerebri, deren natürliche Extrakte als Pituitrin, Pituglandol, Coluitrin usw. im Handel sind. Sie haben außerdem ganz eigenartige Wirkungen auf Herz, Gefäße und Atmungsorgane, indem sie auf eine Herzhemmung folgend längerdauernde Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung hervorrufen; außerdem macht die Einführung einer gewissen Dosis die Gefäße für die Wirkung kleiner Adrenindosen stärker empfindlich. Es sind deshalb für gewisse chirurgische und therapeutische, oben angedeutete Zwecke Gemische von Adrenin und Hypophysin zu empfehlen und vielfach im Verkehr. Auch gegen Asthma wurden sie empfohlen, obschon die primäre, bald vorübergehende Wirkung des Hypophysins ein Krampf der Bronchialmuskeln ist; möglich, daß die Entspannung, die auch hier folgt, in ähnlicher Weise wie bei der Gefäßwirkung durch Adrenin, günstig auf den dem Asthma zugrundeliegenden Zustand wirkt. Alle genannten Wirkungen am Tier können zum Nachweis und zur schätzungsweisen Wertbestimmung des Adrenins oder der Hypophysine

dienen, am besten der ausgeschnittene Meerschweinchenuterus. Dieses Objekt reagiert auch in der denkbar empfindlichsten Weise auf einen Stoff, welcher stärker noch als die Hypophysine den Uterusmuskeltonus steigert und die rhythmischen Bewegungen beschleunigt und vergrößert, das ist das Imidazolyläthylamin.

Dieser Körper soll nach den neueren Forschungen der englischen Fachleute zusammen mit dem p-Oxyphenyläthylamin die wirksamen Substanzen auch des klassischen Wehenmittels und Gegenmittels gegen Gebärmutterblutungen bilden, nämlich des Mutterkorns. Eine Lösung dieser beiden synthetisch gewonnenen Basen wird auch neuerdings als Ersatz für Secalepräparate mit konstanter Wirkung von den Elberfelder Farbwirken unter dem Namen Tenosin in den Handel gebracht. Ich möchte zwar nach den Ergebnissen der früheren jahrelangen Arbeiten verdienter Forscher, wie C. J a c o b i, R. K o b e r t u. a., annehmen, daß die beiden Basen durchaus nicht die einzigen Stoffe sind, deren Wirkung wir im Mutterkorn benutzen (schädlich wirkende Nebenbestandteile sind ja genug darin und sicher gern zu vermissen); aber daß die übliche chemische Cornutinbestimmung keinen Maßstab für den therapeutischen Wert von Secaleextrakten gibt, habe ich selbst wiederholt konstatiert. Die Prüfung am ausgeschnittenen Uterus, also die physiologische Reaktion des lebenden Objekts ist hier, ebenso auch bei Hydrastisgalenicis und anderen hierhergehörigen Präparaten die gewiesene Methode!

Kaum an die physiologische Reaktion und Wertbestimmung denken, außer wo es gilt, ein neues Präparat zu prüfen, wird man bei Narkoticis, weder bei synthetischen, chlor-, brom- oder alkylhaltigen, noch bei alkaloidischen, wie vor allem den Opiumstoffen. Hier hat die rein chemische Methodik alle Vollendung und Genauigkeit erreicht, die uns zum Nachweis und zur Wertbestimmung wünschenswert erscheint. Das gilt, wie die Gerichtschemiker wissen, aber lange nicht für alle wirksamen, insbesondere giftigen Alkaloide. Hier gibt es solche, insbesondere als Produkte des Mikrobenstoffwechsels, die wie gewisse conin- und atropinähnliche Basen („Ptoamine“) mit den pflanzlichen in allen Eigenschaften und Reaktionen übereinstimmen und doch die betreffenden physiologischen Wirkungen nicht geben. Hier wird beim gerichtlichen Giftnachweis mitunter der Tierversuch unentbehrlich zur Ergänzung und Kontrolle des chemischen Befundes.

Ein Fall indessen, in dem für die Praxis nicht nur die physiologische Prüfung, sondern direkt Wertbestimmung vorläufig unentbehrlich erscheint, ist gegeben bei den Herzmitteln der Digitalisgruppe. Ich möchte, da ich selbst auf diesem Gebiete einige Erfahrung besitze, zum Schluß noch etwas ausführlicher darauf eingehen. Die betreffenden Pflanzenstoffe glucosidischer Natur sind größtenteils rein dargestellt, obschon insbesondere bei denjenigen der Fingerhutpflanze selbst gewisse Streitfragen über die Form, in der sie primär darin vorhanden und wirksam sind, was als Zersetzungsprodukt zu betrachten ist usw., noch nicht ganz abgeschlossen sind. Aber diese Stoffe, das Digitoxin oder Gitalin der Digitalis, die Strophanthine der verschiedenen Strophanthusarten, das Convallamarin des Maiglöckchens sind chemisch noch nicht völlig erforscht und schwer zu isolieren und zu bestimmen. Im Gegensatz zu den Opiumalkaloiden werden sie auch, abgesehen vom Strophanthin B o e h r i n g e r zur intravenösen Injektion, bei uns wenig rein hergestellt und als solche praktisch verwendet. Infuse, Tinkturen und Raffinierungsprodukte der betreffenden Pflanzen haben, wie man von den Drogen selbst seit über 100 Jahren weiß, je nach dem Jahr und der Jahreszeit der Ernte sehr verschiedenen Gehalt an wirksamen Stoffen, halten sich bei der Aufbewahrung verschieden gut und enthalten neben den wirksamen Stoffen noch Nebenbestandteile, welche auf deren Aufsaugung und Wirkung teils fördernd, teils hindernd einwirken. Unter solchen Umständen ist die physiologische Wertbestimmung oder Titerstellung etwa analog den Schutz- und Heilsern der nächste gewiesene Weg. Dieser ist auch frühzeitig, zunächst am warmblütigen Tier beschränkt worden. Hier kann man durch Einspritzen in die Vene die Dosis ermitteln, welche eine eben merkliche Kreislaufwirkung zustande bringt, nämlich Blutdrucksteigerung durch verstärkte Herzsystemen, ferner die, welche eine volle, maximale pharmakodynamische Wirkung erzeugt, kenntlich an bedeutender Blutdrucksteigerung und gleichzeitiger Verlangsamung der Herzschlagfolge; endlich drittens die Dosis, welche das Tier direkt tötet, indem das Herz sehr unregelmäßig schlägt, die Gefäße erschlaffen, und das Tier infolge der ungenügenden Blutversorgung des Zentralnervensystems erstirbt. Ich habe vor einigen Jahren die betreffenden Dosen am Kaninchen und der Katze für eine Reihe im Verkehr befindlicher Herzmittel feststellen lassen, wobei sich teils Bekanntes, teils Neues ergeben

hat; solche Prüfung am Warmblüter wird auch angeblich von einer Schweizer Firma ihren Präparaten regelmäßig zugrundegelegt; ich trete dafür ein, daß kein neues Präparat ohne sie eingeführt werden soll, und auch jede Gesamtfabrikation aus neuer Ernte von einem schon bekannten Herzmittel nicht ohne diese Kontrolle bleiben soll. Sie gibt auch einen gewissen Anhalt, die Präparate aus verschiedenen Pflanzen untereinander zu vergleichen, was sonst aus naheliegenden Gründen seine Schwierigkeiten hat.

Indessen ist man für die bloße Feststellung, welchen Gehalt an wirksamen Stoffen und dementsprechend therapeutischen Wert z. B. die getrockneten Fingerhutblätter, als solche oder im Aufguß gereicht, besitzen, die so wichtig ist, daß sie bei der nächsten Auflage des D. A. B., die jetzt vorbereitet wird, endlich und sicher verlangt und gesetzlich festgelegt werden wird, mit Recht darauf bedacht gewesen, einfachere Methoden anzuwenden, die nicht Operationen am warmblütigen Tier und den graphischen Apparat des eingerichteten Laboratoriums wissenschaftlicher Institute erfordern. Als geeignetes Objekt hierzu erwies sich der Frosch. Wird diesem Kaltblüter eine genügende Menge einer Digitalissubstanz in die Lymphbahn gebracht, so erschlafft das Herz zwischen seinen Zusammenziehungen immer unvollkommener, und schließlich bleibt die (einzige) Kammer desselben im Zustande äußerster Zusammenziehung stehen, woran das Tier nach einiger Zeit sterben muß: systolischer Kammerstillstand. Um diese Erscheinung zur Auswertung eines Präparats zu benutzen, wäre allerdings, worauf von dem Altmeister Schmie deberg hingewiesen wurde, der exakteste Weg die Benutzung des ausgeschnittenen Froschherzens, das künstlich gespeist wird. Das bedingt aber wieder zu verwickelte Apparate und schwierige Technik. Deshalb wird man in der Praxis bei der Verwendung des ganzen Frosches bleiben und unterscheidet hier zwei in Betracht kommende Methoden:

1. Die kurzzeitige Methode nach Focke in Düsseldorf. Es wird (nach Vorproben) einem jeden einer Reihe von mittleren Fröschen (20–40 g Gewicht) eine solche Menge des Präparats einverleibt, daß der systolische Stillstand binnen 7–14 Minuten eintritt. Es ergibt dann der Bruch: Froschgewicht, dividiert durch das Produkt aus einverleibter Dosis und Zeit von der Einverleibung bis zum systolischen Kammerstillstand den Wirkungswert für dieses Tier:  $v = p : d \times t$  und das Mittel mehrerer solcher Versuche  $v$  ist der Froschwert oder Valor des betreffenden Präparats nach Focke.

2. Die andere oder Mindestdosenmethode besteht darin, daß man bei einer größeren Anzahl von Tieren steigende Mengen einspritzt (von jeder Dosis auch mehreren Tieren!) und nach Ablauf der Zeit, binnen der erfahrungsgemäß der systolische Kammerstillstand überhaupt noch eintritt, nämlich 30–45 Minuten, alle Tiere tötet und den Zustand des Herzens untersucht. Die Grenz-dosis, bei der noch mindestens zur Hälfte der Fälle systolischer Kammerstillstand gefunden wird, ist die „Mindestdosis“. Man hat sie auf 1 g oder auf 100 g Frosch oder auf einen mittleren Frosch von etwa 30 g Gewicht bezogen und sie dann als „Froscheinheit“ bezeichnet, entsprechend den früher erwähnten Immunitätseinheiten bei den Seren. Frage wir uns, welche Methode die richtigere ist, so ergibt genaue Überlegung und die experimentelle Erfahrung, daß sie eigentlich beide auf dasselbe herauskommen sollten, aber beide nicht von Mängeln frei sind. Focke hat gefunden, daß bei Lösungen reiner Stoffe — Gitalin, Gratusstrophanthin —, aber auch beim sogen. Digitalisdialysat der Valor  $v = p : d \times t$  um so größer ist, je verdünnter die Lösung und je geringer die Dosis ist, die man einverleibt; offenbar, weil die Ausbreitung in den Säften und Aufnahme in den Herzmuskel um so leichter erfolgt. Er hat deshalb neustens für die Titrierung des „Digitalysats“ eine Art Mindest-dosenmethode vereinfachter Art angenommen, wobei er aber das Ergebnis als Valor („Grenzvalor“) ausdrückt, der etwas höher ausfällt als früher (6 gegen 5), wogegen es bei den getrockneten Blättern oder dem daraus bereiteten Aufguß bei der so bequemen kurzzeitigen Methode bleiben soll. Ich glaube aber, daß zum Teil aus hier nicht näher zu erörternden Gründen auch für die Wertbestimmung der „Folia Digitalis titrata“ der nächsten D. A. B.-Auflage die Mindestdosenmethode vorgeschrieben werden wird, wobei 1 g Blätter mindestens 80–100 g Frosch entsprechen müßte, wenn man die Forderung nicht allzu niedrig beläßt. Ich will dazu beiläufig bemerken, daß nach Focke auf das Gramm Frosch als durch systolischen Kammerstillstand tödliche Mindestdosen von reinen Substanzen kommen: 0,002 mg Gitalin, 0,0025 mg sogen. Digitalinum verum und 0,0004 bis höchstens 0,0005 mg g Strophanthin Thomas. Das sind winzige Mengen. Nun beziehen sich alle erörterten Methoden auf die Einführung in die Lymph- oder direkt die Blutbahn. Die

Herzmittel werden beim Patienten aber immer noch meistens in den Magen gegeben, und da kommt erst die Aufsaugung aus dem Darne dazwischen, von der man eben annimmt, daß sie unter sonst gleichartigen Bedingungen in gleicher Weise erfolgt. Versuche in dieser Richtung am warmblütigen Tier sind recht schwierig und kaum immer für die Verhältnisse am Menschen verbindlich. Ich habe aber neustens Versuche beginnen lassen, die zeigen, daß man die Stoffe in den Froschmagen spritzen kann und wenigstens unter gewissen Bedingungen brauchbare Ergebnisse bekommt. Danach wäre die Wertigkeit der meisten Herzmittel zur Erreichung systolischen Kammerstillstands beim Frosch vom Darm aus etwa 20 bis 30 mal kleiner, die Mindestdosis 20–30 mal größer als bei direkter Einführung in die Lymphbahn. Abweichungen deuten auf resorptionshindernde Umstände hin.

Die vorstehenden Ausführungen sollen und können natürlich in keiner Weise Anspruch auf Vollständigkeit machen. In das Gebiet des physiologischen Nachweises und der physiologischen Wertbestimmung gehören noch viele Arbeitsergebnisse und -methoden, auf die hier nicht eingegangen werden konnte. Indessen hoffe ich, eine gewisse Übersicht und einen Beitrag zur Würdigung der Wichtigkeit dieses Berührungsgebietes der Chemie und Biologie geliefert zu haben, was der Zweck des Vortrages sein sollte. [A. 12.]

## Farbreaktion auf Holzschliff bezw. die Inkrusten des Holzes mittels Phenylhydrazinchlorhydrat.

Von Dr.-Ing. S. JENTSCH.

(Eingeg. 15./2. 1918.)

Unter Hinweis auf eine kurze Mitteilung, die von Herrn Prof. Dr. Schwalbe in der Hauptversammlung des Vereins der Zellstoff- und Papier-Chemiker am 4./12. 1917 gemacht wurde, eine Beobachtung betreffend, die ich bei der Prüfung des Verhaltens des Phenylhydrazinchlorhydrats gegenüber ligninhaltigen Stoffen oder verholzter Membran machen konnte, sei folgendes ausgeführt:

Die Aufnahme von  $C_6H_5NH.NH_2.HCl$  durch Pflanzenfaser ist schon von C. Hoffmeister<sup>1)</sup> quantitativ gemessen worden. Dabei empfahl er die „Phenylhydrazinzahl“ als Maß für die Verholzung. Auch findet sich von C. Hoffmeister ein Hinweis, daß Phenylhydrazin gelb färbt.

Bringt man eine wässrige Lösung des Phenylhydrazinchlorhydrats mit Holz, Holzschliff oder holzschliffhaltigen Papieren in Berührung, so tritt nicht nur eine intensiv orangefarbene Färbung ein, ähnlich der, die man bei der Berührung von Anilinsulfat mit Holzschliff erhält, sondern diese Farbe geht auch nach dem Trocknen unter der Einwirkung des Luftsauerstoffs allmählich, nach Verlauf einiger Stunden, in ein ganz charakteristisches leuchtendes Hellgrün über. Die Deutlichkeit dieser Färbung ist der Deutlichkeit der Reaktion des Pentosenreagens (salzsaure Phloroglucinlösung) durchaus an die Seite zu stellen. Die Herbeiführung dieser Grünfärbung kann durch geeignetes Erhitzen des Probestückes wesentlich beschleunigt werden, wobei sie schon nach einigen Sekunden mit großer Schärfe hervortritt.

Ich habe ferner die Beobachtung machen können, daß bei Anwendung reiner Cellulose, Hadernpapieren oder ähnlichen, die anfängliche Gelbfärbung nur ganz blaß auftritt, aber nach dem Trocknen an der Luft in ein ebenso charakteristisches Hellbraun übergeht.

Damit wäre ein deutliches Kriterium von verholzter Membran gegenüber reiner Cellulose gegeben.

Da die Anwendung des oft sehr stark salzsauren Phloroglucinreagens sehr häufig ein Zerstören der benetzten Fasern herbeiführt, wäre für manche Zwecke der Verwendung der wässrigen Lösung des Phenylhydrazinchlorhydrats, wobei eine Säurewirkung nicht in Betracht kommt, der Vorzug zu geben. Sehr gut läßt sich mit Hilfe dieses Reagens der Aufschließungsgrad der Cellulose und ihr Gehalt an Ligninstoffen beurteilen.

Es empfiehlt sich, die Indicatorflüssigkeit des Phenylhydrazins in dunkler Flasche aufzubewahren, da sich durch die Einwirkung des Lichtes allmählich eine harzige, dunkelbraune Substanz ausscheidet, wie sie auch bei der Nitrierung von Phenolen auftritt.

Parallelversuche mit Phloroglucinsalzsäure haben gezeigt, daß die, übrigens dauerhafte, intensive Grünfärbung des Phenylhydrazinchlorhydratindicators subjektiv deutlicher erscheint als das Violettrot des Pentosenreagens. [A. 15.]

<sup>1)</sup> Schwalbe, Chemie der Cellulose 1911, 428, und C. Hoffmeister, Flachs und Leinen 1907, 3602.