

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut der kaiserl. Universität zu Kyoto.

Über das Skimmianin, ein Alkaloid der *Skimmia japonica* Thunb.

Von

J. Honda, Assistenten des Instituts.

Skimmia japonica Thunb., japanisch Miyamashikimi, gehört zu den Rutaceae, kommt überall in Japan in schattigen Wäldern auf Bergen vor und erreicht die Höhe von 3—4 Fuß. Sie blüht im Frühling und trägt im Herbst rote Beeren. Wegen ihres Aroms und der Schönheit ihrer Blüten und Beeren wird sie auch als Zierpflanze gezogen. In den älteren japanischen und chinesischen Schriften wird sie zu den Giftpflanzen gezählt, doch findet man nirgends eine Angabe über ihre Wirkungsweise, geschweige denn über ihren giftigen Bestandteil.

In der neueren Literatur treffen wir auch nur auf spärliche und mangelhafte Angaben. Langgaard¹⁾ sagt in seinem Aufsatz über die Giftwirkung des japanischen Sternanis (*Illicium religiosum* Sieb.) folgendes: „In-u oder Miamashikimi — *Skimmia japonica* Thunb. gilt bei den Japanern als giftig. Es ruft, wie mein Assistent Herr Shimoyama gefunden hat, bei Fröschen Krämpfe hervor“ (S. 223).

Ein genauere chemische Untersuchung scheint nur von Eykman²⁾ ausgeführt zu sein. Er isolierte aus den Blättern drei verschiedene ätherische Öle und aus dem Holz und der Rinde ein Glycosid Skimmin $C_{15}H_{16}O_8$ und dessen Zersetzungsprodukt Skimmetin $C_9H_6O_3$, die aber keinerlei Wirkungen an Tieren zeigten. Über den giftigen Bestandteil sagt er: „Das Gift wurde bis jetzt als eine bräunliche, amorphe Substanz erhalten. Sie ist wenig in kaltem, ziemlich in kochendem Wasser, leicht in Weingeist, Äther und Chloroform lös-

1) Langgaard, Virchows Archiv. Bd. LXXXVI. S. 222. 1881.

2) Eykman, Phytochemische Notizen über einige japanische Pflanzen. Abhandlungen des Tokyo Daigaku. Nr. 10. Tokyo 1883.

lich. Einige Milligramm in 1 cem Wasser gelöst töten Frösche unter fast völliger Lähmung.“ (S. 46.)

Es gelang mir, aus der Pflanze eine krystallisierende Base darzustellen, die an Tieren giftig wirkt und wofür ich den Namen Skimmianin vorschlagen will. Die Hauptzüge meiner Untersuchungen werden im folgenden mitgeteilt.

I. Darstellung und Zusammensetzung des Skimmianins.

Obwohl die Pflanze in allen ihren Teilen das Gift enthält, schwankt seine Menge doch in ziemlich weiten Grenzen. Am reichlichsten wird es in den Blättern angetroffen, sodaß ich mich bei der Darstellung ausschließlich der Blätter bediente.

Die lufttrocknen und zerschnittenen Blätter wurden mit 96 proz. Alkohol bei Zimmertemperatur mehrmals extrahiert, die abfiltrierten Alkoholauszüge durch Abdampfen oder Abdestillieren vom Alkohol befreit, das tiefgrüne, dicke Extrakt mit Wasser in der Wärme angerührt und der wasserlösliche Teil durch Filtrieren von der ungelösten tiefgrünen zähen Masse getrennt. Das Filtrat ist von brauner Farbe, bitterem Geschmack und schwach saurer Reaktion. Es nimmt nach mehrmaliger Wiederholung der Prozedur den wirksamen Stoff beinahe vollständig auf.

Die Isolierung des Skimmianins erzielt man am besten durch Ausschütteln, welches sowohl bei saurer als auch bei alkalischer Reaktion vorgenommen werden kann. Als Ausschüttelungsmittel eignet sich Chloroform am besten, worin sich die Substanz selbst in kristallisiertem Zustande mit großer Leichtigkeit löst. Nach der Entfernung des Chloroforms hinterbleibt eine grünlichbraune Masse, die in alkoholischer Lösung der freien Verdunstung überlassen, allmählich schöne Krystalle gibt. Die letzteren werden schließlich durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus heißem Alkohol gereinigt.

Das Skimmianin bildet im freien Zustande, aus Alkohol krystallisiert, lange gelbliche vierseitige Säulen, die manchmal an ihren beiden Enden treppenartig verjüngte Einbuchtungen zeigen. Der Farbenton ist bei verschiedenen Präparaten mehr oder weniger verschieden, doch konnte ich trotz allerlei Bemühungen die Krystalle nie farblos erhalten. Die Salze, die durch Tierkohlebehandlung scheinbar farblos erhalten werden, nehmen bei ihrem Freiwerden wieder eine gelbe Farbe an. Die krystallinische Base schmeckt kaum, die Salze aber stark bitter. Die Krystalle enthalten kein Krystallwasser, schmelzen bei $175,5^{\circ}\text{C}$ zu einer hellgelben Masse. Sie löst sich sehr leicht in Chloroform und Alkohol, ziemlich leicht

in Methylalkohol, schwer in Äther, Amylalkohol und Schwefelkohlenstoff und gar nicht in Wasser und Petroleumäther. Alle ihre Lösungen reagieren gegen Lackmuspapier neutral.

Die verdünnten Mineralsäuren lösen das Skimmianin nur auf, wenn sie im Überschuß zugesetzt werden, und bilden Salze, die beim Eindampfen der Lösungen in freien Nadeln auskrystallisieren. Wenn man aber die sauer reagierenden Lösungen mit Alkalikarbonaten neutralisieren oder die Salze in Wasser oder Alkohol auflösen will, so scheidet sich die Substanz wieder in freiem Zustande als feine Krystalle aus, sodaß das Skimmianin als eine sehr schwache Base angesehen werden muß. Es reduziert auch nach dem Kochen mit verdünnten Mineralsäuren die alkalische Kupferlösung nicht.

Die salzsaure Skimmianinlösung bildet mit den alkaloidfällenden Reagentien, wie Kaliumquecksilberjodid, Jodjodkali, Pikrinsäure, Gerbsäure, Phosphorwolframsäure, voluminöse Niederschläge, mit Goldechlorid einen leicht zersetzlichen Niederschlag, mit Platinchlorid ein in Wasser ziemlich leicht, in Alkohol schwer lösliches Doppelsalz, welches allmählich in rhombischen Plättchen auskrystallisiert und beim Veraschen 20,06 Proz. Pt hinterläßt.

Die Skimmianinkrystalle werden von konzentrierter Schwefelsäure mit bräunlich gelber Farbe klar aufgelöst, der Zusatz von Kaliumchloratkrystallen ruft eine rotbraune Färbung hervor. Sie färben Fröhdesches Reagens zuerst grün dann blau, eine Auflösung des Kaliumpermanganats in konzentrierter Schwefelsäure zuerst violett dann gelbbraun; konzentrierte Salpetersäure zuerst gelb dann orangerot.

Zur Elementaranalyse bediente ich mich zweier verschiedener Präparate. Die Resultate waren folgende :

Präparat I.

1. 0,1841 g Substanz geben:
 $0,4309 \text{ CO}_2 = 0,1175 \text{ C} = 63,82 \text{ Proz. C}$
 und $0,0816 \text{ H}_2\text{O} = 0,0091 \text{ H} = 4,92 \text{ Proz. H}$
2. 0,1999 g Substanz geben bei $10,8^\circ \text{ C}$ und
 $754,8 \text{ mm Hg} : 12,0 \text{ cem N} = 0,0142 \text{ N} = 7,10 \text{ Proz. N.}$

Präparat II.

1. 0,1928 g Substanz geben:
 $0,4483 \text{ CO}_2 = 0,1223 \text{ C} = 63,43 \text{ Proz. C}$
 und $0,0873 \text{ H}_2\text{O} = 0,0097 \text{ H} = 5,03 \text{ Proz. H}$
2. 0,1781 g Substanz geben:
 $0,4166 \text{ CO}_2 = 0,1138 \text{ C} = 63,89 \text{ Proz. C}$
 und $0,0832 \text{ H}_2\text{O} = 0,0092 \text{ H} = 5,16 \text{ Proz. H}$

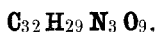
3. 0,2030 g Substanz geben bei 7,4° C und

761,8 mm Hg: 12,1 ccm N = 0,0147 N = 7,24 Proz. N.

Die Molekulargewichtsbestimmungen nach der Gefriermethode von Beckmann geben folgende Resultate:

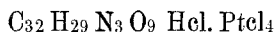
Eisessig in g	Substanz in g	Gefrierpunkts- erniedrigung in Grad Celsius	Berechnete Mole- kulargewichte
21,02	0,363	0,135	498
21,02	0,290	0,109	494
21,02	0,324	0,110	547

Die aus diesen Zahlen berechnete Formel ist:



	Berechnet	Gefunden			
		I.	II.	III.	im Mittel
C	64,10 Proz.	63,82 Proz.	63,43 Proz.	63,89 Proz.	63,71 Proz.
H	4,85 "	4,92 "	5,03 "	5,16 "	5,03 "
N	7,01 "	7,10 "	7,24 "	—	7,17 "
Mol.-Gewicht	599	498	494	547	510

Nimmt man für Platindoppelsalz die folgende Formel an, so hat man:



Berechnet:	Gefunden:
Pt: 19,93 Proz.	20,06 Proz.

Es ist also außer Zweifel, daß in der *Skimmia japonica* ein ziemlich leicht in Krystalle zu erhaltendes Alkaloid vorkommt. Um so auffallender ist es, daß das Isolieren seiner Zeit Eykman nicht gelang. Bei der Durchsicht seiner Mitteilung ergibt sich aber, daß er sein Untersuchungsmaterial von Kiyozumiyama, jetzigem Übungswald der landwirtschaftlichen Fakultät zu Tokyo, bezog, während sich die Pflanze hier bei Kyoto sammeln ließ. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß die Verschiedenheit des Standorts die Ursache der abweichenden Resultate bildete. Durch die Güte des Herrn Prof. Matsui, Decans der landwirtschaftlichen Fakultät der kaiserlichen Universität zu Tokyo, konnte ich *Skimmia japonica* vom Kiyozumiyama und zugleich auch eine ebenfalls dort wachsende Varietät die *Skimmia obovata* Yatabe in genügender Quantität erhalten¹⁾. Die beiden Sorten vom Kiyozumiyama erwiesen sich ebenfalls skimmianinhaltig.

1) Dafür spreche ich Herrn Prof. Matsui auch an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank aus.

II. Die Wirkungen des Skimmianins.

Was zunächst bei der Untersuchung der pharmakologischen Wirkungen des Skimmianins in Frage kommt, ist die Herstellung der dazu dienenden Lösung. Wie schon angegeben, ist meine Substanz vollständig wasserunlöslich, und ihre Salze existieren nur bei ziemlich starkem Säureüberschuß. Die Versuche, irgend ein indifferentes Lösungsmittel zu finden, schlugen fehl. Sie bildet kein lösliches Doppelsalz, was bei manchen Xanthinbasen wohl der Fall ist. So sah ich mich genötigt, die neutrale wässrige Giftlösung aus der mehr oder weniger unreinen Substanz zu bereiten. Es geschah das auf folgende Weise.

Der in salzsaurem Wasser lösliche Teil des alkoholischen Extraktes der Blätter wurde nach dem Neutralisieren mit Natriumkarbonat, mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verjagen des Chloroforms wurde der Rückstand in verdünnte Salzsäure aufgenommen, der unlösliche Teil abfiltriert, neutralisiert, wieder mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der viermaligen Wiederholung erhält man schließlich eine braune, bitter-schmeckende Masse, die sich in Salzsäure klar löst und beim Veraschen nichts hinterläßt. Diese Masse löst sich in Wasser in einer Konzentration von ca. 5 Proz. und ruft an Tieren, soweit ich es untersucht habe, qualitativ dieselben Erscheinungen hervor, wie die Auflösung des krystallisierten Skimmianins in möglichst schwacher Salzsäure. Da die letztere Lösung wegen ihres Säureüberschusses zu den Tierversuchen besonders zur intravenösen Applikation ungeeignet ist, so habe ich mich bei den folgenden Experimenten ausschließlich jener ca. 5 proz. Lösung der nicht krystallisierten Substanz bedient.

A. Versuche an Fröschen.

Injiziert man einer *Rana esculenta* die oben erwähnte Giftlösung in den Schenkellymphsack, so verfallen die Muskeln an der Applikationsstelle in Starre. Das betreffende Glied wird hart und bewegungsunfähig. Diese veränderten Muskeln sehen blaß und getrübt aus, werden spröde und zeigen unter dem Mikroskop jene typische Veränderung, wie man sie wohl bei Coffeinemuskeln beobachtet. Bei den kleineren Dosen (0,02—0,1 ccm) sieht man außer der manchmal neben dieser Muskelwirkung auftretenden kurz-dauernden Unruhe keine weiteren Erscheinungen. Diese Muskelwirkung tritt auch extra corpus sehr stark auf. Eine Lösung von 1 Teil Gift in 4000 Teilen physiologischer Kochsalzlösung ruft schon

an den isolierten Muskelbündeln charakteristische Veränderung hervor.

Steigert man aber die Gabe bis zu 0,3—0,5 cem, so verbreitet sich die Muskelwirkung allmählich auf die benachbarten Muskelgruppen, doch ist die Verbreitung nicht unbeschränkt und lokalisiert sich gewöhnlich an einer Extremität. Dazu aber gesellen sich andere Erscheinungen. Die willkürlichen Bewegungen werden träge, die Pupillen kleiner, die Atmung oberflächlich. Schließlich liegt das Tier gelähmt darnieder. Nach dem Verschwinden der willkürlichen Bewegungen und dem Aufhören der Respiration erscheint in der Mehrzahl der Versuche die Reflexerregbarkeit mehr oder weniger deutlich erhöht. Es rufen leichte äußere Reize jedesmal die kurzdauernde Streckung der Extremitäten hervor, doch nie einen ausgesprochenen Krampf oder gar Tetanus. Diese Reflexerhöhung dauert höchstens einige Stunden, um schließlich einer vollständigen Lähmung Platz zu machen. Jetzt erweist sich das Rückenmark total unerregbar, während die peripheren Nerven noch ihre Erregbarkeit beibehalten.

An *Rana temporaria* ist das Vergiftungsbild dasselbe, ausgenommen die Wirkung auf die Reflexerregbarkeit, die man an dieser Tierart vollständig vermißt. Die isolierten Temporariamuskeln erfahren die Starre noch bei einer Verdünnung des Giftes, die bei Esculentamuskeln unwirksam ist.

Als Beispiel führe ich folgende Versuche an:

Versuch I. *Rana esculenta*, mittelgroß.

1 h. 0,5 cem in den rechten Schenkellymphsack eingespritzt. Unruhe. Starre der Injektionsstelle.

1 h. 10 m. Pupille mäßig verengt. Willkürliche Bewegungen träge. Das Tier verträgt die Rückenlage.

1 h. 50 m. Atmung oberflächlich. Mechanisch gereizt, nur schwache Bewegung der Extremitäten.

2 h. 30 m. Atemstillstand.

2 h. 40 m. Jeder äußere Reiz bewirkt Streckung der Extremitäten.

3 h. 30 m. Vollständige Paralyse. Das Herz schlägt noch, in der Minute 8.

Versuch II. *Rana esculenta*, mittelgroß.

12 h. 10 m. 0,3 cem in den Brustlymphsack. Unruhe. Starre der Brustmuskulatur.

12 h. 37 m. Verträgt die Rückenlage. Mangelhafte willkürliche und Reflexbewegungen. Pupillenverengung.

1 h. Willkürliche Bewegung aufgehört. Keine Reaktion auf mechanische Reize.

- 1 h. 10 m. Mechanisch gereizt Streckung der Extremitäten.
- 1 h. 50 m. Vollständige Lähmung.
- 1 h. 52 m. Direkte elektrische Reizung des Rückenmarks, selbst bei 0 cm Rollenabstand bedingt keine Reaktion. Der Nervus ischiadicus reagiert bei 45 cm Rollenabstand.

Versuch III. *Rana temporaria*, klein.

- 1 h. 20 m. 0,3 ccm in den Brustlymphsack. Lokale Muskelstarre.
- 1 h. 50 m. Pupillenverengung. Verträgt die Rückenlage. Sehr schwache Bewegung auf Reizung.
- 2 h. 40 m. Willkürliche und Reflexbewegungen vollständig geschwunden. Elektrische Reizung mit stärkstem Strom, auf die Rückenhaut appliziert, bedingt keine Reaktion. Der Nervus ischiadicus reagiert bei 22 cm Rollenabstand.

Ausgehend von der Vermutung, daß dem Skimmianin wegen seiner Muskelstarre erzeugenden und an Esculenta die Reflexerregbarkeit erhöhenden Eigenschaften auch die anderen Wirkungen des Coffeins zukommen würden, habe ich die Wirkung auf die Muskelarbeit und Nierenfunktion eingehend studiert ¹⁾. Zunächst werde ich hier die erste Frage behandeln, von der zweiten wird weiter unten die Rede sein.

Um zu bestimmen, wie sich bei der Skimmianinwirkung die absolute Kraft und die Arbeitsleistung der Muskeln verhalten, wurde Fröschen zuerst das eine Bein unter Vermeidung des Blutverlustes am Oberschenkel amputiert, woraus rasch das Muskelpreparat vom Gastrocnemius nach dem üblichen Verfahren angefertigt und zur Untersuchung in die feuchte Kammer gebracht wurde. Der Frosch wurde nun mit bestimmten Dosen des Giftes subkutan an der Brust vergiftet und losgebunden, und nach einer gewissen Zeit der andere Gastrocnemius ebenfalls der Untersuchung unterworfen. Der Versuch wurde sonst im übrigen ungefähr nach der Angabe Santesson ²⁾ ausgeführt. Die Schleuderung wurde aber nicht durch einen Kautschukstrang, sondern dadurch vermieden, daß das Gewicht als Überlastung nahe der Hebelachse, 5 mm entfernt, angehängt wurde, während der Muskel in einer Entfernung von 20 mm den Hebel angriff. In den folgenden Protokollen ist die wirkliche Belastung, die der Muskel zu heben hatte, angegeben, auch das Gewicht des Hebels usw. mitgerechnet. Bemerkt sei noch, daß ich mich durch zahlreiche Vorversuche davon überzeugt habe, daß bei den nicht ver-

¹⁾ Man vergleiche: Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. S. 82 u. f. Leipzig 1902.

²⁾ Santesson, dieses Archiv. Bd. XXX. S. 415. 1892.

gifteten Tieren beide Gastrocnemien genügend übereinstimmende Resultate geben.

Versuch IV. *Rana esculenta*, 22 g Körpergewicht.

10 h. 15 m. Rechtes Bein amputiert. Der Gastrocnemius präpariert. 0,15 cem Giftlösung auf 0,6 cem verdünnt in den Brustlymphsack injiziert.

11 h. 40 m. Präparation des linken Gastrocnemius.

Belastung in g	Rechter Gastrocnemius (normal). Versuchsanfang: 10 h. 30 m.		Linker Gastrocnemius (vergiftet). Versuchsanfang: 1 h. 55 m.	
	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in g $\times$ mm	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in g $\times$ mm
8,0	3,375	27,000	3,750	30,000
15,5	2,750	42,625	3,125	48,438
28,0	2,275	63,700	2,250	63,000
53,0	2,125	112,625	1,500	79,500
78,0	1,825	142,350	1,125	87,750
103,0	1,500	154,500	0,800	82,400
128,0	1,125	144,000	0,550	70,400
153,0	0,950	145,350	0,125	19,125
203,0	0,325	65,975	0	0
253,0	0,075	18,975	0	0
8,0	2,575	—	2,500	—

Versuch V. *Rana esculenta*, 32 g Körpergewicht.

11 h. Rechtes Bein amputiert. 0,05 cem Giftlösung auf 0,2 cem verdünnt in den Brustlymphsack injiziert.

12 h. 40 m. Präparation des linken Gastrocnemius.

Belastung in g	Rechter Gastrocnemius (normal). Versuchsanfang: 11 h. 10 m.		Linker Gastrocnemius (vergiftet). Versuchsanfang: 12 h. 50 m.	
	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in g $\times$ mm	Zuckungshöhe in mm	Arbeit in g $\times$ mm
8,0	4,375	35,000	4,075	32,600
15,5	3,750	58,125	3,425	53,088
28,0	2,875	80,500	2,700	75,600
53,0	2,500	132,500	2,250	119,250
78,0	1,950	152,100	1,325	103,350
103,0	1,625	167,375	0,575	59,225
128,0	1,375	176,000	0,375	48,000
153,0	0,925	144,525	0	0
203,0	0,375	76,125	0	0
8,0	2,425	—	2,175	—

Die beiden Versuche zeigen, daß sowohl die absolute Kraft als auch die Arbeitsleistung der Muskeln bei der Skimmianinvergiftung keinerlei Erhöhung erfahren, sondern eher eine deutliche Abschwächung. Ob diese Herabsetzung der Leistungsfähigkeit auf der direkten Wirkung des

Skimmianins auf die Muskeln beruht oder vielmehr nur Folge der Injektion der Flüssigkeit ist, wie Santesson¹⁾ bei der Injektion einer indifferenten Kochsalzlösung konstatiert hat, läßt sich vorläufig nicht bestimmen.

Auf das Froschherz wirkt das Skimmianin zunächst nur pulsverlangsamend, doch gesellen sich bald dazu solche Störungen der Diastole, daß die letztere immer unvollkommener und kürzer wird. Mit der Zeit nimmt die Zahl der Herzschläge immer mehr ab, und später büßt auch die Systole ihre Stärke ein, so daß die Herzarbeit auf ein Minimum eingeschränkt wird. Schließlich steht das Herz unter steter Abnahme der Schlagzahl still und läßt sich nicht mehr durch mechanische Reize in Bewegung setzen. Der Vorhof schlägt in den späteren Stadien doppelt schnell als der Ventrikel und überdauert die Kontraktionen derselben.

Beispiel:

Versuch VI. *Rana esculenta*, gefenstert.

Zeit	Puls in der Minute	Bemerkungen
Vor der Vergiftung	40	—
11 h. 10 m.	—	0,5 ccm Giftlösung in den rechten Schenkel-lymphsack.
12 m.	34	Stärke der Diastole und Systole unverändert.
18 m.	28	—
22 m.	26	—
27 m.	26	—
35 m.	22	Diastole unvollkommen.
40 m.	20	—
50 m.	22	—
12 h. 00 m.	20	—
35 m.	14	—
1 h. 25 m.	14	Systole unvollkommen.
2 h. 25 m.	8	Vorhofkontraktion 16 in der Minute.
3 h. 40 m.	6	Vorhofkontraktion 12 in der Minute.
4 h. 50 m.	0	Ventrikelstillstand. Mechanisch unerregbar.
		Vorhofkontraktion 12 in der Minute.

Diese Pulsverlangsamung wird ebenfalls bei den vorher atropinierten Fröschen beobachtet, und die nachträgliche Injektion von Atropin übt darauf auch keinen Einfluß, sodaß ihr eine Erregung der Hemmungsvorrichtungen nicht zu grunde liegen kann. Andererseits habe ich konstatiert, daß die durch Skimmianin stark abgeschwächte Herzarbeit durch Helleborein gar nicht beeinflusst wird und die mangelhafte Systole ebensowenig durch Physostigmin verstärkt werden kann. Es liegt also der Gedanke sehr nahe, daß das

1) Santesson, loc. cit. S. 418.

Gift direkt den Herzmuskel angreift, der schließlich in den Zustand der vollständigen Paralyse versetzt wird.

B. Versuche an Kaninchen.

Das Skimmianin ruft an Kaninchen nur bei direkter Einspritzung in das Blut allgemeine Vergiftungssymptome hervor. Bei der schwersten Vergiftung gehen die Tiere rasch unter schwachen Krämpfen durch primären Herzstillstand zu grunde. Nach den kleineren Dosen bildet der Streckkrampf das Hauptsymptom, welches allerdings nur kurz andauert. Daneben sieht man manchmal dyspnoisches Atmen und Pupillenverengung. Alle diese Erscheinungen verschwinden verhältnismäßig schnell, und es bleibt keine dauernde Störung zurück. Noch kleinere Gaben bringen überhaupt keine Erscheinungen hervor.

Beispiele:

Versuch VII. Kaninchen von 3175 g.

- 2 h. 3 m. 12 ccm Giftlösung in die Ohrvene.
- 2 h. 4 m. Schon während der Injektion einige Krämpfe; Herzschläge unfühlbare. Atmung flach und selten.
- 2 h. 6 m. Atemstillstand.

Versuch VIII. Kaninchen von 2150 g.

- 2 h. 37 m. 6 ccm Giftlösung in die Ohrvene.
- 2 h. 38 m. Streckkrampf. Herzbewegung regelmäßig, Dyspnoë, Cyanose, Pupillenverengung.
- 2 h. 48 m. Nachlaß der Erscheinungen.
- 3 h. Nur leichte Schwäche. Am anderen Morgen Erholung.

Der Blutdruckversuch ergibt eine deutliche Druckerniedrigung, die jedesmal direkt nach der intravenösen Injektion des Giftes eintritt. Dabei werden eine Verkleinerung der Pulsamplitude und manchmal eine nicht unbeträchtliche Pulsfrequenzzunahme beobachtet. Diese Druck- und Pulsveränderungen sind nur vorübergehend, und der Druck steigt allmählich, häufig sogar über die frühere Höhe. Beispiel:

Versuch IX. Kaninchen von 2780 g.

Carotis dextra wird mit dem Quecksilbermanometer verbunden.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Puls in 10 Sek.	Bemerkungen
Vor d. Vergift.	125,4	44	—
3 h. 42 m.	—	—	0,5 ccm Giftlösung in die rechte Ohrvene.
—	109,5	44	6 Sekund. nach der Injektion. Puls klein.
3 h. 45 m.	126,0	44	—
50 m.	129,0	45	—

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Puls in 10 Sek.	Bemerkungen
3 h. 55 m.	136,5	44	—
4 h. 05 m.	133,5	44	—
20 m.	133,0	44	—
21 m.	—	—	1,0 ccm in die rechte Halsvene.
—	64,5	46	10 Sek. nach der Injektion. Puls klein.
22 m.	112,0	45	—
23 m.	123,0	46	—
26 m.	—	—	2,0 ccm in die rechte Halsvene.
—	38,0	53	20 Sek. nach der Injektion. Puls klein.
28 m.	125,0	41	—
33 m.	140,3	37	—
40 m.	101,5	37	—
45 m.	—	—	2,5 ccm in die rechte Halsvene. Krampf.
—	34,6	48	16 Sek. nach der Injektion. Puls klein.
46 m.	56,0	42	—
47 m.	107,0	41	—
49 m.	126,0	40	Versuch abgebrochen.

Hinsichtlich der Ursache dieser regelmäßigen Druckerniedrigung nach der Injektion ist von vornherein nicht an eine Reizung des Herzhemmungsapparates zu denken, weil die Pulszahl in den meisten Fällen eine Zunahme erfährt. Die Richtigkeit des Satzes habe ich auch bei atropinisierten Kaninchen bestätigt, an welchen ebenfalls deutliche Druckerniedrigung beobachtet wurde.

Die nächste Versuchsreihe, die an chloralisierten Kaninchen ausgeführt wurde, gestattet uns folgende Schlußfolgerungen.

1. Die primäre Druckerniedrigung ist nicht die Folge einer Gefäßerweiterung, weil sie auch bei chloralisierten Tieren deutlich zu Tage tritt. 2. Die sekundäre Drucksteigerung ist die Folge der Gefäßverengung, da sie bei chloralisierten Tieren niemals beobachtet werden kann, und der Druck überhaupt nur zur früheren Höhe zurückkehrt. Die Druckerniedrigung ist also eine direkte Wirkung des Skimmianins auf das Herz, und die darauf folgende Steigerung ist sehr wahrscheinlich auf die kompensatorische Verengung der peripheren Gefäße zurückzuführen. Beispiel:

Versuch X. Kaninchen von 2990 g.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Puls in 10 Sek.	Bemerkungen
9 h. — m.	—	—	2,0 Chloralhydrat in den Magen.
20 m.	—	—	Die rechte Carotis mit dem Hg-Manometer verbunden.
10 h. — m.	84,5	38	—
2 m.	—	—	1,0 ccm Giftlösung in die rechte Ohrvene.

Zeit	Blutdruck in mm Hg	Puls in 10 Sek.	Bemerkungen
—	56,0	45	Gleich nach der Injektion.
—	48,0	45	20 Sekunden nach der Injektion.
10 h. 05 m.	61,0	40	—
10 m.	70,0	40	—
17 m.	81,0	40	—
25 m.	84,5	40	—
26 m.	—	—	1,0 cem Giftlösung in die rechte Ohrvene.
—	66,0	40	Gleich nach der Injektion.
—	45,0	45	30 Sekunden nach der Injektion.
27 m.	47,0	46	—
30 m.	70,5	42	—
40 m.	73,5	40	—
47 m.	80,0	41	—
48 m.	—	—	0,5 cem Giftlösung in die rechte Ohrvene.
—	57,3	40	20 Sekunden nach der Injektion.
49 m.	64,4	40	—
52 m.	70,8	41	—
11 h. 07 m.	81,6	39	—
26 m.	82,4	37	—
27 m.	—	—	2,6 cem Giftlösung in die linke Ohrvene.
28 m.	36,4	40	—
29 m.	40,0	44	—
33 m.	84,0	45	—
12 h. 35 m.	80,0	44	Versuch abgebrochen.

Auf die Harnsekretion übt das Skimmianin keinen Einfluß. Ich habe an Kaninchen verschiedene diesbezügliche Versuche angestellt. Während das zur Kontrolle untersuchte Diuretin eine deutliche Steigerung der Harnsekretion hervorrief, erwies sich meine Substanz auch bei chloralisierten Tieren unwirksam.

Da das Skimmianin den Charakter einer sehr schwachen Base hat, an Frostmuskeln, besonders stark an den Temporariamuskeln, Starre erzeugt und namentlich bei Esculenten die Reflexerregbarkeit erhöht, so könnte man vielleicht vermuten, daß es ein Purinderivat sei¹⁾. Indes fehlen ihm andere, den Purinderivaten charakteristische Wirkungen, nämlich die diuretische und die die Leistungsfähigkeit der Muskeln steigernde. Auch seine molekulare Zusammensetzung stimmt mit den Purinderivaten nicht überein, denn diese Verbindung hat nur 3 Atome Stickstoff im Molekul, während der Purinkern bekanntlich 4 enthält. Aus alledem ergibt sich, daß das Skimmianin kein Purinderivat ist und auch nicht zur Coffeingruppe gerechnet werden kann.

1) Vergl. Schmiedeberg, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. J. G. 34. S. 2550. 1901.