

IV.

**Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut
der Universität Breslau.**

I.

Ueber Pseudoephedrin.

Von Dr. Fritz Günsburg.

Da bekanntlich das Atropin lästige und lang dauernde Sehstörung hervorruft, so wird in der moderneren Ophthalmologie zu diagnostischen Zwecken fast ausschliesslich Homatropin angewendet.

Jedoch auch diesem haften noch ähnliche — wenn auch weit geringere — Unzuträglichkeiten an.

Dies veranlasste mich, Versuche mit einem neueren, soviel mir bekannt, in Deutschland noch nicht angewendeten Mydriaticum, dem Pseudoephedrin, anzustellen, welches bei gleicher diagnostischer Verwerthbarkeit angeblich keinen der lästigen Nachtheile des Homatropins haben sollte.

Das Ephedrin wurde zuerst dargestellt von Professor Nagai in Tokio, als Alkaloid der Ephedra vulg. Rich. var. helvetica Hook et Thomp. — Aus derselben Gattung hat A. E. Merk in Darmstadt ein anderes, sehr ähnlich wirkendes, vorläufig Pseudoephedrin genanntes, abgezweigt.

Ueber die Wirkung des Ephedrins existiren bisher zwei und über Pseudoephedrin eine Mittheilung in der ophthalmologischen Literatur.

Die erste über Ephedrin¹⁾ stammt aus dem Jahre 1885. Dieselbe röhrt her von Stud. med. Kinnosuke Miura aus Tokio, welcher unter Leitung des Herrn Prof. Dr. Osawa das Medicament am Kaltblüter, Säugetier und Menschen eingehend

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1887, No. 38.

untersucht hat. Hinsichtlich der Verwendung als Mydriaticum betont derselbe als besondere Vorzüge vor dem Homatropin, die ausserordentlich geringe Störung der Reaction der Iris und der Accommodation, sowie vor allem die kurze Dauer der Wirkung und endlich die leichte und billige Darstellung. Dagegen macht Miura keinerlei Angaben über den physiologischen Angriffspunkt des Medicamentes am Auge.

Eine zweite, kürzere Mittheilung über Ephedrin — in der betreffenden Arbeit Efedlin genannt — veröffentlicht Dr. J. Inouye in Tokio¹⁾. Dieser hebt gleichfalls das schnelle Vorübergehen der mydriatischen Wirkung des Medicaments hervor und zieht dasselbe namentlich aus diesem Grunde dem Homatropin als diagnostisches Hülftsmittel vor. Da jedoch, wie aus einer Anzahl von Beispielen hervorgeht, die Wirkung der Lösung, obwohl dieselbe sich am Licht nicht zersetzt, nach einigen Wochen sehr schwach und nach etwa vierzig Tagen gleich Null wird, auch ein Zusatz von 0,02 Sublimat und Natr. salicyl. dies nicht verhindern kann, so bringt Inouye die krystallinische Masse selbst in's Auge.

Ausserdem berichtet derselbe noch über einen acuten Anfall von Glaucom nach Anwendung von Ephedrin. Ich möchte jedoch zweifeln, ob in dem vorliegenden Falle das post hoc mit dem propter hoc identisch ist, namentlich da angegeben wird, dass das Medicament keine Veränderung des intraocularen Druckes hervorruft.

Ueber Pseudoephedrin findet sich — abgesehen von einer rein chemischen Abhandlung von A. Ladenburg und C. Oelschlaegel²⁾ — bisher nur eine Arbeit aus dem Laboratorium des Prof. Albertoni in Bologna, von Dr. A. de Vriesse³⁾. Dieser theilt die von Kinnosuke Miura gemachten Erfahrungen

¹⁾ Zehender's klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde. XXVII. Jahrg. S. 376 bis 379.

²⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1889. Juli—December. 22. Jahrg. S. 1823—1827.

³⁾ L'éphédrine et la pseudo-éphédrine. Nouveau mydriatiques. Annales d'oculistique publiés par le Dr. Warlremont. Cinquante-deuxième Année. Tome CI. p. 182 (14e Série). 3e et 4e Livraisons. Mars Avril 1889.

mit, stellt damit seine eigenen, fast ganz gleichen über Pseudoephedrin zusammen und spricht am Schluss, auf eine Anzahl von Experimenten gestützt, seine Ansicht über den Angriffspunkt des Mydriaticums am Auge aus.

Ich selbst bin nun in Bezug auf diesen letzteren zu völlig anderen Resultaten gelangt als de Vriese, und diese sind es, über welche ich in vorliegender Arbeit berichten will.

Die Einwirkung des Pseudoephedrins auf das menschliche Auge habe ich in der Klinik der Herrn Prof. Dr. Magnus an 120 Patienten untersucht und werde meine diesbezüglichen Erfahrungen bei anderer Gelegenheit ausführlich mittheilen.

De Vriese sagt hinsichtlich der Wirkung auf das menschliche Auge unter anderem:

„Die Reflexe auf Licht und Accommodation sind vollständig erhalten.“ „Weder die Accommodation noch die Refraction erleiden, wie ich mich durch Versuche an mehreren Personen und an mir selbst überzeugen konnte, irgend welche Modification.“ Die Experimente, welche de Vriese anstelle, um zu untersuchen, ob die Mydriasis auf Reizung des Sympathicus, Lähmung der Nervenendigungen des Oculomotorius oder der Muskelfasern (des Sphincters) selbst beruhe, sind mit seinen eigenen Worten folgende:

I. „Eintröpfung von Pseudoephedrin in das Auge eines starken Hundes. Nach 40 Minuten beträchtliche Pupillenerweiterung. Ich habe darauf im Niveau des Halses den Sympathicus durchschnitten. Die Pupille verengt sich unmerklich. (Erst nach 50—60 Minuten ist sie kleiner als die andere.)“

II. „Ich giesse mir in das rechte Auge einige Tropfen von derselben Lösung. Nach 35—40 Minuten ist die Erweiterung sehr stark. Die Refraction und Accommodation sind vollkommen normal erhalten. Ich lasse darauf in den Conjunctivalblindsack zwei Tropfen einer 1prozentigen Pilocarpinlösung fallen. Die Pupille zieht sich rapid wieder zusammen. (Nach 15 Minuten hat sie die Grösse eines kleinen Stecknadelkopfes. Refraction und Accommodation sind vollkommen gestört. Ich habe nicht mehr $\frac{1}{4}$ des Sehens für die Ferne. Ich giesse hierauf ein zweites Mal Pseudoephedrin ein und nach 45 Minuten ist die Pupille immer noch um die Hälfte kleiner als die andere. Nach einer Stunde sind beide Pupillen von normaler Grösse und das Sehen normal.)“

III. „Nachdem ich die Erweiterung in dem Auge eines Kaninchens hervorgebracht habe, immer mit Hülfe derselben Lösung, träufle ich in dieses

Auge einige Tropfen einer 1procentigen Calabarlösung. Man weiss seit den letzten Arbeiten Harnack's, dass diese Substanz ausschliesslich auf die glatte Muskelfaser wirkt. 30 Minuten nach dieser letzten Einträufung hat sich die erweiterte Pupille nur sehr leicht verengt.“

Aus den Ergebnissen dieser drei Versuche schliesst de Vriese, dass das Pseudoephedrin gleichzeitig auf die Endfasern des Oculomotorius und die Muskelfasern des Sphincter pupillae wirkt. Die nervösen Fasern seien nur „leicht“ gelähmt, die Muskelfasern „so zu sagen vollkommen“ (gelähmt).

Von vorn herein will ich bemerken, dass die Resultate der Thierexperimente de Vriese's mit den Erfahrungen, die er selber am Menschenauge gemacht hat, im Widerspruch stehen.

Denn wenn durch Pseudoephedrin die Nervenendigungen des Oculomotorius leicht und die glatten Muskelfasern „so zu sagen vollkommen“ gelähmt wären, so müsste sich dies beim Menschen sowohl an der Iris in einer sehr wesentlichen Verminderung der Beweglichkeit, als auch an dem Accommodationsmuskel durch Hinausschiebung des Nahepunktes geltend machen, während de Vriese — wie schon oben erwähnt — ausdrücklich sagt: „Die Reaction auf Licht und Accommodation sind vollständig erhalten.“ „Weder die Accommodation noch die Refraction erleiden irgend welche Modification.“

Ich habe, um die Wirkungsweise des Pseudoephedrins kennen zu lernen, eine grössere Zahl von Experimenten an Kaninchen, Katzen und Hunden angestellt, von denen ich die wichtigsten in Folgendem mittheilen will. Die Lösung von Pseudoephedrinum hydrochloricum wurde in 10-, 15-, 20- und 25procentiger Concentration angewendet und jede Woche neu dargestellt.

Die Versuche, welche sich hauptsächlich nur auf die Einwirkung der Substanz auf das Auge erstreckten, wurden unter möglichst gleichmässigen Verhältnissen vorgenommen, und zwar mit wenigen Ausnahmen bei mittlerem Tageslicht.

Der Arbeitstisch befand sich in einem mässig erwärmten Zimmer etwa $\frac{1}{2}$ —1 m vom Fenster entfernt. Der Kopf des Versuchsthiere war bei den Messungen und Reactionsprüfungen mit der Sagittalebene gewöhnlich senkrecht gegen dasselbe gerichtet.

Versuchs- Beispiel.

Weisses mittelgrosses Kaninchen.

Rechtes Auge: Pupille im verticalen Durchmesser 8 mm, im horizontalen $6\frac{1}{2}$ mm.
Linkes Auge: - - - - - 8 mm, - - - $6\frac{1}{2}$ mm¹⁾.

Jhr	Min.	Weite der Pupille. R. A.		Weite d. Lidspalte. R. A.		Reaction auf Licht. R. A.		Bemerkungen.
		mm	mm	mm	mm	—	—	
8	10	8 : $6\frac{1}{4}$	8 : $6\frac{1}{2}$	11	11	gut	gut	—
8	20	$8\frac{1}{4}$: $6\frac{3}{4}$	—	—	—	—	—	Beginn der Mydriasis am rechten Auge.
8	40	9 : 8	—	—	—	—	—	—
8	50	10 : $9\frac{1}{2}$	—	—	—	—	—	—
9	—	11 : $9\frac{3}{4}$	$8\frac{1}{2}$: 7	—	—	—	—	Maximale Mydriasis am rechten Auge.
9	10	$11\frac{1}{2}$: 10	$8\frac{3}{4}$: $7\frac{1}{2}$	—	—	—	—	Beginn der (durch resorptive Wirkung hervorgerufenen) Mydriasis am linken Auge.
9	40	—	$9\frac{1}{2}$: 8	12	$11\frac{3}{4}$	etwas verlangsamt	—	Lidspalte beiderseits leicht dilatirt.
10	15	—	$9\frac{1}{2}$: 8	$12\frac{3}{4}$	12	—	—	Lidspalte beiderseits, besonders rechts starker dilatirt. — Leichter Exophthalmus.
2	15	—	—	—	—	leicht verlangsamt	—	—
3	15	10 : $9\frac{1}{2}$	$8\frac{1}{2}$: 7	$11\frac{3}{4}$	$11\frac{1}{2}$	gut	gut	Pupillendilatation und Lidspaltenerweiterung nehmen beiderseits ab.
4	15	9 : $8\frac{1}{2}$	8 : $6\frac{1}{2}$	11	11	—	—	Pupille links, Lidspalte beiderseits wieder normal.
6	15	$8\frac{1}{2}$: $7\frac{1}{4}$	—	—	—	—	—	—
7	—	8 : $6\frac{1}{4}$	—	—	—	—	—	Auch die rechte Pupille wieder normal.

Bereits 15 Minuten nach der ersten Instillation in das rechte Auge beginnt also die Erweiterung der Pupille. Dieselbe erreicht nach etwa 60 Minuten ihre grösste Weite, erhält sich auf derselben $5\frac{1}{2}$ Stunden und kehrt während der folgenden $4\frac{1}{2}$ Stunden allmählich zur Norm zurück, so dass die Gesamtdauer der dilatirenden Wirkung etwa $10\frac{3}{4}$ Stunden beträgt.

Am anderen, nicht behandelten, linken Auge treten die ersten Spuren einer Mydriasis, die also hier eine resorative Wirkung darstellt, viel später auf, nehmlich erst nach 50 Minuten. Nach etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden ist die maximale Erweiterung erreicht, welche etwa $4\frac{1}{2}$ Stunden vorhält. Nach Verlauf

¹⁾ Ich bezeichne im weiteren Verlauf der Arbeit die jedesmalige Grösse der Pupille durch Angabe des verticalen und horizontalen Durchmessers und zwar abgekürzt $8 : 6\frac{1}{4}$, $8 : 6\frac{1}{2}$ u. s. w. oder betrachte dieselbe als Kreisfläche mit einem Durchmesser, der das Mittel aus dem factischen Höhen- und Querdurchmesser darstellt.

weiterer $1\frac{1}{2}$ Stunden ist die Pupille wieder zu ihrer ursprünglichen Grösse zurückgekehrt.

Die Pupillenerweiterung selbst ist viel geringer als am rechten Auge und beträgt auf die ursprüngliche Pupillengrösse bezogen

18,7 pCt. im verticalen, 23,0 pCt. im horizontalen Durchmesser	
gegen 43,7 - - -	48,1 - - -
am rechten Auge.	

Wie am linken ist auch für das rechte (behandelte) Auge eine resorpitive Wirkung zu unterstellen, die für die event. Beurtheilung der local bedingten Mydriasis in Betracht zu ziehen wäre.

Während der ganzen Dauer der Pupillenerweiterung bleibt die Licht-reaction erhalten. Jedoch ist sie auf der Höhe der Einwirkung der Substanz in den meisten Fällen etwas verlangsamt, ganz ähnlich wie bei der durch ein- bis zweimalige Instillation einiger Tropfen einer 5prozentigen Cocain-lösung hervorgerufenen Mydriasis.

Die Dilatation der pseudoephedrinisirten Pupille ist durchschnittlich um ein wenig stärker, als die, welche durch ein- bis zweimalige Instillation der eben erwähnten Cocainlösung bewirkt wird und augenscheinlich das durch letztere erreichbare Maximum repräsentirt. Dagegen ist sie wesentlich geringer als die, welche durch 1prozentige Homatropinlösung — meist schon nach nur einmaliger Einträufung — hervorgerufen wird.

Aus einer grösseren Anzahl von vergleichenden Versuchen (an Kaninchen) ergaben sich folgende Durchschnittszahlen:

Cocain . . . 5procentig. 2 Instillationen: Pupillenerweiterung: 42,8 pCt.	
Pseudoephedrin 10 - 2 - - -	44,2 -
Homatropin . 1 - 1 - - -	49,3 -
der ursprünglichen Pupillengrösse.	

Einige Zeit nach Beginn der resorptiven Wirkung zeigt sich beiderseits, besonders aber am rechten, local behandelten Auge eine deutlich sichtbare Lidspaltenerweiterung. Gleichzeitig treten die Bulbi etwas aus der Orbita hervor. Mit dem Rückgange der Pupillendilatation bilden sich auch diese beiden Symptome wieder zurück und sind nach etwa 6 Stunden vollkommen verschwunden.

Die Reactionsfähigkeit der Pupille auf Licht, die messbare Erweiterung der Lidspalte und der leichte Exophthalmus erweckten den Gedanken, dass eine Sympathicusreizung vorliege. Dies veranlasste mich zu folgendem Versuch:

In das rechte Auge eines mittelstarken Kaninchens, dessen Pupille 8 : 7 mm maass, wurden innerhalb 5 Stunden (von 8—1 Uhr Vormittags) siebenmal je 2 bis 3 Tropfen einer 5prozentigen Lösung von Atropinum sulf. eingeträufelt. Nach der zweiten Instillation war die grösste Dilatation, die sich überhaupt durch Atropin erreichen liess, vorhanden. Die Pupillenweite betrug $11\frac{1}{2} : 11$ mm. Hierauf wurde auf der rechten Seite der Sympa-

thieus durchschnitten und das Ganglion cervicale supremum extirpiert, worauf am rechten Auge eine merkliche Verengerung der Pupille eintrat. Letztere maass jetzt $9\frac{3}{4} : 9$ mm.

In der darauf folgenden Stunde (von 1—2 Uhr) wurde noch zweimal Atropin eingegossen. Die Pupille blieb jedoch unverändert.

Nunmehr wurden zweimal mit 15 Minuten Zwischenraum 2—3 Tropfen einer 20prozentigen Lösung von Pseudoephedrin in's rechte Auge eingeträufelt. 30 Minuten nach der ersten Instillation betrug die Grösse der Pupille $10\frac{1}{2} : 10$ mm, 15 Minuten später $11\frac{3}{4} : 11\frac{1}{2}$ mm. Eine weitere Dilatation trat nicht ein. Die durch Pseudoephedrin bewirkte Zunahme der Mydriasis betrug also 2 mm im verticalen, $2\frac{1}{2}$ mm im horizontalen Durchmesser = etwa 23 pCt. des Durchmessers bzw. 53,3 pCt. der Pupillenfläche.

Da durch die maximale Atropinisirung der Oculomotorius völlig gelähmt war, so konnte die weitere Zunahme der Pupillendilatation nur auf Erregung der Sympathicusperipherie beruhen. Zum Ueberfluss habe ich in das rechte Auge noch einige Tropfen einer 5prozentigen Lösung von β -Tetrahydronaphthylamin eingegossen, welches nach den Untersuchungen von Dr. Stern¹⁾ mit Sicherheit reizend auf die Sympathicusperipherie wirkt. Da hierauf keine weitere Dilatation eintrat, so ist damit bewiesen, dass zum mindesten der Theil des Sympathicus, der durch das β -Tetrahydronaphthylamin erregt wird, bereits durch das Pseudoephedrin in Anspruch genommen war.

Diesen Versuch habe ich ausser am Kaninchen noch an Katzen und Hunden, im Ganzen 8mal, vorgenommen und stets mit gleichem Erfolge. Damit ist also bewiesen, dass die durch Pseudoephedrin hervorgerufene Pupillendilatation auf Reizung des Sympathicus beruht.

Dieses Resultat bedeutet einen Widerspruch gegenüber dem von de Vries angegebenen.

Betrachten wir daher das diesbezügliche, unter I mitgetheilte Experiment desselben etwas genauer! De Vries träufelt einige Tropfen einer 10prozentigen Pseudoephedrinlösung ein; er durchschnidet nach 40 Minuten den Sympathicus: Aus dem Umstande, dass die hierauf eintretende Pupillenverengerung nur minimal ist, entnimmt er, dass der Sympathicus bei der Hervor-rufung der Dilatation nicht betheiligt sei.

Dies ist kein correcter Schluss.

Denn vor Allem ist die intraoculare Dilatationsvorrichtung incl. der Sympathicusendigungen durch einfache Durchschneidung des Halssympathicus und selbst durch Exstirpation des Ganglion

¹⁾ Ueber die Wirkung der Hydronaphthylamine auf den thierischen Organismus. Inaug.-Dissert. von Dr. Richard Stern. Breslau 1888.

cervicale supremum — welch' letztere de Vriesen übrigens nicht ausgeführt hat — nicht ausgeschaltet und bleibt nach wie vor erregbar; nur der central bedingte Tonus ist in Wegfall gebracht.

Der Effect dieses Ausfalles war es, welcher sich bei dem Experiment de Vriesen in der „nur unmerklichen“ Verengung der Pupille geltend machte. Ob aber, — was eben durch unseren Versuch bewiesen ist — die Peripherie des Sympathicus durch das Pseudoephedrin local direct erregt oder nicht erregt wird, kann durch das Experiment de Vriesen nicht ermittelt, also auch nicht bestritten werden. Auch darüber giebt der Versuch desselben keinen Aufschluss, ob der centrale Theil des Sympathicus durch das Mittel in Erregung versetzt werden könne oder nicht. Selbstverständlich würde eine solche centrale Einwirkung nur durch Resorption zu Stande kommen. Dass auf diesem Wege thatsächlich eine Dilatation hervorgerufen wird, beweist unser obiges (erstes) Versuchsprotocoll, aus welchem hervorgeht, dass sich auch an dem local nicht behandelten Auge allmählich eine Mydriasis (geringeren Grades) einstellt.

Diese Thatsache macht eine Mitwirkung des centralen Theils des Sympathicus denkbar, beweist dieselbe aber noch nicht. Denn die Mydriasis an dem nicht behandelten Auge könnte ebenso gut dadurch hervorgerufen sein, dass das resorbirte Pseudoephedrin nur die peripherischen Theile des Sympathicus erregt hätte (nachdem es mit dem Blutstrom an diese gelangt wäre).

Um diese Frage zu entscheiden habe ich folgende Experimente gemacht:

Bei mehreren Kaninchen instillirte ich zuerst bei intactem und mehrere Tage darauf bei durchschnittenem Sympathicus Pseudoephedrin in dasselbe Auge. Den Antheil der Pupillenerweiterung, der auf Rechnung der Resorption kommt, schloss ich dadurch aus, dass ich diejenige Grösse der pseudoephedrinisirten Pupille als Maass der nicht resorptiven Wirkung annahm, auf der sich dieselbe zu der Zeit befand, zu welcher an dem anderen, nicht behandelten Auge die allererste, eben wahrnehmbare Spur von Pupillenerweiterung eintrat.

In allen Fällen betrug dann bei Zusammenhang der Peripherie des Sympathicus mit dem Centrum, das Stück, um das die Pupille sich erweiterte, durchschnittlich $1-1\frac{1}{2}$ mm (= etwa 17,8 pCt.) mehr als bei durchschnittenem Halssympathicus.

Soviel von der Mydriasis kommt also ungefähr auf den Zuwachs, welchen der vom Pseudoephedrin nicht beeinflusste, normale (centrale) Sympathicustonus liefert.

In anderen Versuchen ging ich dann so vor, dass ich zuerst auf der rechten Seite den Halssympathicus durchschnitt und dann mittelst subcutaner Injection von Pseudoephedrin resorptive Wirkung hervorrief.

Hierdurch erweiterte sich nicht nur die Pupille der rechten Seite, sondern auch — allerdings bedeutend später — die der linken Seite, deren Halssympathicus durchschnitten war und zwar ungefähr um $2\frac{1}{4}$ mm (= etwa 35 pCt.).

Es findet also thatsächlich auch eine resorptiv peripherische Wirkung statt.

Das Auge der intacten Seite zeigte in allen Versuchen eine bedeutend stärkere Pupillenerweiterung. Dieselbe betrug durchschnittlich 4 mm (= etwa 57,1 pCt.).

Diese Mydriasis setzt sich zusammen aus der resorptiven Wirkung auf die Peripherie des Sympathicus (gleich der am anderen Auge = etwa 35,8 pCt.), aus dem normalen (centralen) Sympathicustonus (= etwa 17,8 pCt.) und einem Reste (von 5,2 pCt.) für die etwaige centrale resorptive Wirkung.

Um die Existenz dieses fraglichen Anteils direct festzustellen, wurde das rechte Auge eines intacten kleinen Kaninchens von 1120 g vorsichtig — unter Vermeidung der resorptiven Wirkung — local maximal pseudoephedrinisiert, wobei wiederum das linke Auge (s. o.) zur Controle diente.

Die rechte Pupille erweiterte sich von 7 auf 10 mm (also um etwa 42,8 pCt.). Bei dieser Mydriasis ist der normale Tonus des Sympathicus (der also durchschnittlich 17,8 pCt. betrug) mit inbegriffen.

Nunmehr wurde rasch subcutan 0,2 g Pseudoephedrin¹⁾ injicirt, worauf in kurzem (nach etwa 16 Minuten) noch eine weitere Dilatationszunahme um $1\frac{1}{2}$ mm (= etwa 21,4 pCt.) eintrat.

Damit ist das Vorhandensein der resorptiven Erregung auch des centralen Theiles des Sympathicus bewiesen.

Besonders interessant ist das Pseudoephedrin dadurch, dass es ganz wie die am stickstofftragenden Ringe hydrirten Körper der β -Naphtylamin-Gruppe locale und resorptive (letztere sowohl peripherisch als auch central) Sympathicusreizung erzeugt und hierdurch Pupillendilatation hervorruft. Der Repräsentant der genannten Gruppe ist das schon oben erwähnte, von Dr. Stern untersuchte β -Tetrahydronaphtylamin. Es war daher sehr nahe

¹⁾ 0,3—0,46 g Pseudoephedrin ist nach Angabe Kinnosuke Miura's die lethale Dosis für das Kilogramm Kaninchen.

liegend zwischen der Wirkung dieser beiden Stoffe auf das Auge Vergleiche anzustellen.

Durch diese fand ich zunächst, dass bei localer Application beider Substanzen in's Auge, die durch Pseudoephedrin bewirkte Mydriasis zum mindesten eben so stark, meist jedoch noch ausgiebiger ist, als die durch β -Tetrahydronaphtylamin hervorgerufene. Umgekehrt wirkt bei subcutaner Einspritzung das letztere wesentlich stärker dilatirend als das Pseudoephedrin, selbst wenn man von diesem die sehr beträchtliche Dosis von 0,25 g pro Kaninchen injicirt. Auch tritt die Pupillenerweiterung bei subcutaner Einspritzung von β -Tetrahydronaphtylamin etwas früher ein, als bei Injection von Pseudoephedrin, bei directer Instillation in's Auge dagegen bei beiden Mitteln etwa gleichzeitig.

Die Zu- und Abnahme der Dilatation geschieht sowohl bei Pseudoephedrin als bei β -Tetrahydronaphtylamin (wie auch bei den übrigen Mydriaticis) allmählich — nicht stossweise. Die Dauer der Mydriasis ist ungefähr gleich; ebenso die Reactionsfähigkeit der Pupille auf Lichteinfall. Dagegen ist die Lidspaltenverweiterung und der Exophthalmus bei Anwendung von Pseudoephedrin etwas deutlicher ausgeprägt. Einen anästhesirenden Einfluss auf die Cornea und Conjunctiva des Säugethierauges konnte ich bei Pseudoephedrin ebenso wenig constatiren, wie Dr. Stern für das β -Tetrahydronaphtylamin in nicht stark reizender Concentration.

Ausser diesen Veränderungen am Auge beobachtete ich bei subcutaner Injection von Pseudoephedrin noch eine deutliche Verengerung der Ohrgefässe, wie diese sich auch nach Injection von β -Tetrahydronaphtylamin (Stern) zeigt.

Bei intactem Sympathicus (erhaltenem Zusammenhange mit dem Centrum der vasomotorischen Fasern) ist dieselbe stärker, bei durchschnittenem schwächer; sie ist also sowohl central, als auch peripherisch (resorptiv) bedingt.

Von den weiteren Einwirkungen der Substanz auf das Gefässsystem habe ich nur noch die für die Ophthalmologie wichtigste, nehmlich die auf die Gefässe des Auges, berücksichtigt.

Durch Instillation einer $\frac{1}{2}$ prozentigen Lösung von Argent. nitr. in den Conjunctivalsack eines Kaninchens wurde binnen Kurzem eine starke Injection

der *Conjunctiva palpebrae et sclerae* hervorgerufen. Hierauf wurden einige Tropfen einer 10prozentigen Lösung von Pseudoephedrin eingeträufelt, wodurch in wenigen Minuten unter den Augen des Beobachters ein deutliches Abbllassen der *Conjunctiva* eintrat, welches nur auf Contraction der kleinen Arterien beruhen konnte. Die Venen der Bindehaut traten auf dem blassen Untergrund deutlich und scharf hervor. Die Anämie war jedoch nicht ganz so stark, wie die durch Cocain bedingte, denn sie nahm auf nachträgliche Instillation einiger Tropfen einer 5prozentigen Cocainlösung noch etwas zu.

Dieser Versuch mit 10—15 prozentiger Lösung von Pseudoephedrin zu wiederholten Malen an Kaninchen, Hunden und Katzen ausgeführt hatte stets denselben Erfolg und beweist, dass sich durch locale Application des Mittels direct Gefässverengung erzielen lässt.

Die stärkeren Lösungen (von 20—25 pCt.) übten dagegen durch ihre Concentration bereits einen leichten Reiz (Injection, mässige Gefässerweiterung bedingend) auf die selbst normale *Conjunctiva* aus.

Die auffallende, bei subcutaner Injection von β -Tetrahydro-naphtylamin beobachtete ungewöhnlich starke Erhöhung der Eigenwärme „bis zu 44° und darüber“ konnte ich bei Anwendung von Pseudoephedrin nicht constatiren.

Es wurden kleine, mittlere und grosse Dosen injicirt. Die Temperaturzunahme¹⁾ betrug jedoch stets nur wenige Zehntel eines Grades und ist somit kaum von irgend welcher Bedeutung.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen Pseudoephedrin und β -Tetrahydronaphtylamin beruht ferner noch in den Concentrationsverhältnissen, in denen beide Substanzen ihre Wirkung ausüben.

Bei Instillation in das Säugethiergeauge ruft β -Tetrahydro-naphtylamin schon in Lösungen von $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ pCt. mit Sicherheit die Pupillendilatation hervor.

Bei dieser Concentration tritt jedoch schon eine nicht ganz unbedeutende Reizung der *Conjunctiva* ein, so dass stärkere Lösungen kaum ohne einen gewissen Nachtheil angewendet werden können.

Im Gegensatz hierzu kann man bei Pseudoephedrin erst von einer 6prozentigen Lösung an auf eine constante und ausgiebige

¹⁾ Das Thermometer wurde gewöhnlich 12 cm tief in den Mastdarm eingeführt.

— wenn auch noch sehr langsam eintretende — Pupillenerweiterung rechnen. Diese Substanz kann aber bis etwa in 15procentiger Concentration ohne die geringsten Störungen am Auge einige Male eingegossen werden und selbst die Anwendung einer 20- bis 25 procentigen Lösung ist nur von einer sehr geringen, rasch vorübergehenden Reizung der Bindehaut begleitet.

Aehnlich verhält es sich bei subcutaner Application, indem bei β -Tetrahydronaphtylamin eine Dosis von 0,05 g pro Kilogramm Kaninchen schon meist lethal wirkt, oder zum mindesten schwere Intoxicationserscheinungen hervorruft, während bei Pseudoephedrin das doppelte und dreifache (0,1 — 0,15 g pro Kilogramm Kaninchen) meist ohne merkliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens ertragen wird und erst bei Gaben von 0,3 bis 0,45 g pro Kilogramm Kaninchen der Tod eintritt.

Da es scheinen könnte, dass das Resultat meiner Untersuchungen: „Die durch Pseudoephedrin hervorgerufene Mydriasis beruhe auf Sympathicusreizung“ auch mit den Experimenten II und III de Vrieses im Widerspruch stehe, so bin ich genöthigt auch auf diese näher einzugehen.

Aus dem Versuch II bzw. dem Umstande, dass sich seine eigene, durch Pseudoephedrin erweiterte Pupille nach 35 bis 40 Minuten durch einige nachgegossene Tropfen einer 1procentigen Pilocarpinlösung rapid wieder zusammenzieht, entnimmt de Vries, dass die nervösen Fasern (des Oculomotorius) nur leicht gelähmt sein können. Er hätte hinzusetzen sollen: wenn sie überhaupt tangirt sind. Eigentlich jedoch hätte er aus seinem Experimente schliessen müssen, dass sie gar nicht afficirt seien. —

Wenn übrigens de Vries maximal pseudoephedrinisirt oder wenigstens die volle Entfaltung der Pseudoephedrinwirkung abgewartet hätte, bevor er Pilocarpin einträufelte, so würde er, ebenso wie ich, ein — wenn auch nur sehr unbedeutendes — zeitliches Zurückbleiben der pseudoephedrinisirten Pupille hinter der normalen, bei der durch Pilocarpin hervorgerufenen Verengung constatirt haben.

Diese Thatsache hat aber, wenn — wie aus meinen Versuchen hervorgeht — die Dilatationsvorrichtung local in gesteigerte Thätigkeit versetzt ist, durchaus nichts Auffallendes und

bedarf der Unterstellung nicht, dass die Nervenendigungen des Oculomotorius afficirt seien. Vielmehr beweist der Versuch, dass das Pseudoephedrin, selbst bei maximaler Anwendung, die vom Pilocarpin angreifbaren Apparate (intramusculären Nervenendigungen) nicht lähmt.

Es bleibt noch das Experiment III de Vrieses zu untersuchen. Derselbe giesst in das (wie früher) pseudoephedrinisirte Auge eine 1 procentige Calabarlösung, von der er mit Harnack¹⁾ eine direct erregende Einwirkung nur auf die glatte Musculatur selbst annimmt. Daraus, dass die Pupille sich nach 30 Minuten nur „sehr leicht“ verengt hat, entnimmt er dann, dass die Muskelfasern durch das Pseudoephedrin „so zu sagen vollkommen gelähmt“ waren. Ich setze zunächst den Fall, dies Alles verhielte sich so, wie de Vriesse angiebt, dann ist sein Experiment II unmöglich. Denn wenn die glatten Muskelfasern durch Pseudoephedrin „fast vollkommen“ paralytisch sind, kann sich die Pupille — wenn auch die Nervenendigungen „nur leicht gelähmt“ wären — durch einige Tropfen einer 1 prozentigen Pilocarpinlösung nicht „rapid“ zusammenziehen, sondern überhaupt fast gar nicht. Auch spricht gegen die Unterstellung der Muskel-lähmung (und überdies auch gegen eine, selbst leichte, Parese der Nervenendigungen im Sphincter) (wie bereits oben betont wurde) schon von vornherein die lebhafte Reaction der pseudoephedrinisirten Pupille auf Belichtung. Nun wirkt aber bekanntlich das Physostigmin nicht schlechtweg auf die glatte Musculatur selbst, sondern, wie unter Filehne's Leitung Schömann²⁾ bewiesen hat, auf dieselben Elemente, die das Atropin lähmt, also zunächst auf die intramusculären Nervenendigungen des Oculomotorius, somit ebenso, wie es von dem Pilocarpin angenommen wird.

Es musste sich daher, wie im Experiment II de Vrieses, durch Pilocarpin, im Experiment III durch Calabar eine Verengerung der pseudoephedrinisirten Pupille erzielen lassen.

¹⁾ Harnack und Wittkowsky, Archiv f. Pathologie u. Pharmakologie. 1876. Bd. V. S. 442 ff.

²⁾ Schömann, Ueber die Wirkung des Physostigmins auf die Pupille. Aus dem physiologischen Institut zu Erlangen. Du Bois-Reymond's Archiv für Physiologie. Leipzig. Jahrg. 1888. S. 534 ff.

Dass diese von de Vriesen nicht erreicht wurde, kann nur auf irgend einem zufälligen Umstände (schlechtes Präparat u. s. w.) beruht haben.

Mir gelang es ohne Weiteres bei sämtlichen daraufhin untersuchten Thieren, bei maximal pseudoephedrinisirter Pupille, durch 1 procentige Calabarlösung eine Verengerung derselben hervorzurufen, welche ebenso rasch eintrat und auch ebenso bedeutend war, wie die durch 1 procentige Pilocarpinlösung bewirkte.

Einer von diesen Fällen war besonders interessant. —

Es war dies der einzige unter sämtlichen überhaupt untersuchten, bei welchem die durch Pseudoephedrin verursachte Sympathicuserregung so stark war, dass die Pupillenerweiterung aussergewöhnlich früh eintrat und es weiterhin sehr intensiver Sonnenbeleuchtung bedurfte, um die Contraction der stark dilatirten Pupille zu erreichen. Trotz dessen gelang es, mit einer 1 prozentigen Calabarlösung, diesen Widerstand zu überwinden und in verhältnismässig kurzer Zeit die Verengerung der Pupille auf $2\frac{1}{2}$ mm Durchmesser hervorzurufen.

Wenn diese geringe Reaction der Pupille auf Lichteinfall durch Lähmung der glatten Musculatur (des Sphincters) bedingt gewesen wäre, so hätte diese schon ziemlich beträchtlich sein müssen. Es wäre dann aber unmöglich gewesen, durch 1 prozentige Calabarlösung in wenigen Minuten eine so starke Pupillenverengerung zu erzielen.

Da es sich natürlich darum handelte, das Experiment III möglichst unter denselben Bedingungen anzustellen, wie de Vriesen, habe ich zunächst gleichfalls eine 1 prozentige Calabarlösung angewendet, obgleich diese ja das wirksame Agens nicht rein enthält. Im Anschlusse hieran stellte ich daher noch zahlreiche Versuche derselben Art mit Lösungen von Eserinum salicyl. an und konnte noch bei einer Concentration von 1:7000 durch zweimal zwei Tropfen an maximal pseudoephedrinisirter Pupille eine Verengerung erzielen. Erst bei Instillation derselben Menge einer Lösung von 1:7500 fand ich diejenige Grenze, bei welcher sich wohl noch am normalen Auge eine leichte Contraction der Pupille constatiren liess, an dem pseudoephedrinisirten dagegen nicht mehr.

Die pupillenverengernde Kraft dieser Lösung würde also etwa der durch Pseudoephedrin hervorgebrachten Sympathicuserregung das Gleichgewicht halten. Jedoch ist dies nur das un-

gefährre Maass, da bekanntlich die Erregbarkeit, die Leistungsfähigkeit des Sympathicus ziemlich grossen individuellen Schwankungen unterliegt.

Obwohl aus den bisherigen Experimenten zur Genüge hervorgeht, dass keinerlei Lähmung vorliegt, habe ich doch noch einige weitere Versuche gemacht, um dies auch noch auf eine andere Art zu beweisen.

Von der Anschauung ausgehend, dass wenn überhaupt eine Parese sich erzielen liesse, dies noch am ehesten bei der starken Einwirkung des directen Contactes des Pseudoephedrins mit der Iris der Fall sein könnte, habe ich in die mit der Pravaz'schen Spritze entleerte vordere Augenkammer möglichst viel von einer 20prozentigen Pseudoephedrinlösung eingespritzt.

Trotz sorgfältiger Vorsichtsmaassregeln stellte sich aber in allen so behandelten Augen bald nach der Injection eine mehr oder weniger starke Entzündung der Iris ein. Das Gewebe derselben war aufgelockert, die Zeichnung und Farbe verwischt. Im Pupillargebiet war meist ein Exsudat vorhanden. Die Pupille erweiterte sich um $\frac{1}{2}$ bis höchstens 1 mm und zeigte entweder gar keine oder nur eine überaus schwache Reaction auf Licht.

Bei Einspritzung einer geringen Menge Pseudoephedrin hätte sich vielleicht eine Entzündung vermeiden lassen. Dann wäre aber auch der Zweck des Experimentes, möglichst viel Pseudoephedrin mit der Iris in Contact zu bringen, nicht erreicht worden.

Ich sah mich daher veranlasst, von weiteren Versuchen dieser Art abzustehen und habe die eben erwähnten nur der Vollständigkeit halber mitgetheilt.

Zum Schlusse möchte ich aus der Zahl meiner am Menschen gemachten Beobachtungen einige erwähnen, die sich am Thier nicht anstellen liessen.

Zu diesen gehört zunächst die bezüglich der die Accommodation begleitenden Reaction der pseudoephedrinisirten Pupille.

Diese blieb in allen Fällen, bis auf einen, bei dem totale Paralyse eintrat, erhalten. Im Beginn, 1—2 Stunden nach der Instillation, war dieselbe ziemlich lebhaft, auf der Höhe der Pseudoephedrinwirkung etwas abgeschwächt und entsprechend dem Abklingen derselben wieder stärker. Sie verhielt sich ferner

im Allgemeinen direct proportional zur jedesmaligen Lichtreaction der Pupille, war jedoch stets um ein wenig träger als diese. Von diesem Verhalten wichen nur sechs Fälle ab, bei denen die Reaction auf Accommodation gleich bei Beginn der Pupillenweiterung etwas verlangsamt war.

Hinsichtlich der Reaction der Pupille auf Accommodation stimmen meine Erfahrungen im Wesentlichen also mit denen de Vries's überein. Die Erklärung der Verminderung und Verzögerung der Pupillenreaction ist natürlich hier dieselbe, welche wir oben bei der Pilocarpinwirkung gegeben haben. —

Der zweite Punkt, der noch zu erörtern bleibt, betrifft den Zustand der Accommodation bei pseudoephedrinisirtem Auge.

Unter 120 Personen, die ich untersuchte, war der Nahpunkt bei 96 unverändert, bei 24 um $\frac{1}{3}$ — $2\frac{1}{2}$ Zoll hinausgerückt. Bei einem trat totale Accommodationslähmung ein.

Es war also in 20 pCt. aller Fälle eine Hinausschiebung des Nahpunktes vorhanden, so dass man keinesfalls ohne weiteres, wie de Vries, sagen kann: „Weder die Refraction noch die Accommodation erleiden irgend welche Modification.“

Dass de Vries zu diesem Ergebniss gelangte, beruht wahrscheinlich darauf, dass derselbe bei den Accommodationsprüfungen nicht die volle Entfaltung der Pseudoephedrinwirkung und damit verbundene leichte Verlangsamung und Verminderung der Pupillenreaction abgewartet hat und ferner nur wenig oder — worauf ich noch später zurückkomme — relativ zu junge Patienten untersucht hat.

Von vornherein scheint die von mir an 24 Personen beobachtete Hinausrückung des Nahpunktes sogar zu Gunsten der Lähmungstheorie de Vries's zu sprechen.

Bei weiterer Erwägung ergiebt sich jedoch zunächst ganz allgemein Folgendes:

Würde es sich in den betreffenden Fällen um eine leichte Parese handeln, so müsste sich, wie das bei dem schwach lähmenden Homatropin tatsächlich ohne weiteres gelingt, durch maximale Einträufelung der Substanz eine Accommodationsparalyse oder zum mindesten eine bedeutend stärkere Lähmung des Accommodationsmuskels — kenntlich durch eine weitere Hinausschiebung des Nahpunktes — erreichen lassen.

Es gelang jedoch bei keinem der 12 Patienten, bei denen ich diesen Versuch anstellte, die durch ein- bis zweimalige Instillation bewirkte Hinausschiebung des Nahepunktes durch weitere Application möglichst grosser Mengen Pseudoephedrins in's Auge auch nur um $\frac{1}{2}$ Zoll zu vermehren.

Ferner müsste, wenn Parese des Accommodationsmuskels vorläge, in denjenigen Fällen, in denen nach Atropinisirung latente Hypermetropie zum Vorschein kam, sich wenigstens ein Theil derselben auch nach maximaler Pseudoephedrinisirung zeigen. Dies war aber bei keiner der zahlreichen daraufhin untersuchten Personen der Fall.

Betrachten wir nun die 24 Fälle, in denen der Nahepunkt hinausgeschoben war, noch etwas genauer, so ergiebt sich, dass unter denselben 19 Presbyopen (von 43—75 Jahr) und nur 5 jüngere Individuen (von 10—22 Jahr) waren.

Da sich nun im Ganzen unter den 120 Untersuchten 53 Presbyopen und 67 Personen unter dem presbyopischen Alter befanden, so betragen, auf die Gesamtzahlen der Älteren und Jüngeren bezogen, die Fälle mit Hinausschiebung des Nahepunktes bei ersteren 36 pCt., bei letzteren dagegen nur $7\frac{1}{2}$ pCt.

Dieser auffallende Unterschied im Verhalten der älteren und jüngeren Personen spricht schon in hohem Grade gegen Lähmung des Accommodationsmuskels, da nicht ersichtlich ist, warum dieselbe fast nur die älteren, dagegen in verschwindend geringer Anzahl die jüngeren treffen sollte.

Hierzu kommt noch, dass der Grad der Hinausschiebung des Nahepunktes selbst, bei den Presbyopen im Durchschnitt $1\frac{1}{2}$ Zoll bei den jüngeren Individuen dagegen nur $\frac{1}{2}$ Zoll betrug, eine Thatsache, die die Unwahrscheinlichkeit einer Accommodationslähmung noch wesentlich erhöht. Es ist also anzunehmen, dass die Hinausschiebung des Nahepunktes auf einer anderen Ursache beruht. Letztere kann nur in den Zerstreuungskreisen, der sphärischen Aberration und Blendung zu suchen sein, welche in Folge der Pupillendilatation entstehen.

Dass diese sich in hervorragender Weise — ja fast ausschliesslich — bei älteren Patienten geltend machen, erklärt sich zur Genüge daraus, dass die Reaction der normalen und dem entsprechend auch pseudoephedrinisirten Pupille bei diesen

stets etwas träger ist, als bei jüngeren Personen, ferner aber auch vor Allem dadurch, dass die mehr peripherischen Theile der Linse, welche dann in Betracht kommen, bei älteren Individuen meist nicht mehr so vollkommen klar und durchsichtig sind, wie bei jungen Personen.

Um die störenden Einflüsse möglichst auszuschalten, habe ich, nachdem mehrere andere diesbezügliche Versuche fehlgeschlagen waren, durch intensive Beleuchtung des Objectes (Snellen No. I_{II}¹) die Pupille, soweit dies möglich war, zu verengern versucht. Durch diese Methode gelang es bei neun unter zehn Presbyopen mit Hinausrückung des Nahepunktes, die ich daraufhin untersuchte, die Hinausschiebung im Verhältniss zu der ursprünglichen auf einen sehr geringen Grad zu vermindern, bei fünf Personen sogar auf Null zu reduciren. Nur in einem Falle war das auf diese Weise erreichte Resultat sehr unwesentlich.

Damit ist also die obige Annahme, dass die Entstehung der Zerstreuungskreise u. s. w. in letzter Linie also die Pupillenerweiterung die Hauptursache der Hinausrückung des Nahepunktes ist, bewiesen.

Nochmehr ist noch die Hinausschiebung desselben bei den 5 jüngeren Personen zu erklären. Zu diesen gehört zunächst der eine, schon früher erwähnte Fall, eines 22jährigen Mannes, bei dem nach Pseudoephedrinisirung totale Paralyse eintrat. Rechnet man diesen ab, so bleiben noch 4 Patienten unter dem presbyopischen Alter übrig, von denen der eine 20, die übrigen 10, 11 und 11½ Jahr alt waren. Die Hinausschiebung des Nahepunktes betrug bei denselben, wie schon erwähnt, $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ Zoll, im Durchschnitt etwa $\frac{1}{2}$ Zoll.

Berücksichtigt man nun ein Mal diesen sehr geringen Grad der Verschiebung des Nahepunktes, andererseits das jugendliche Alter dreier unter den vier in Frage kommenden Personen, in dem man auf absolut zuverlässige Angaben noch keinen Anspruch machen darf, so kann man diese vier Fälle sehr gut in das Gebiet der Untersuchungsfehler verweisen.

Abgesehen davon könnte aber auch hier die Entstehung von Zerstreuungskreisen störend mitgewirkt haben. Der eine Fall von totaler Paralyse steht so vollkommen ausserhalb der übrigen Erfahrungen, dass ich mich darauf beschränken muss, denselben

ohne weitere Erörterungen mitzutheilen. Pathologische Veränderungen konnte ich an dem betreffenden Auge nicht constatiren.

Abgesehen von diesem letzten Fall, bin ich somit wohl berechtigt, die Ansicht auszusprechen, dass auch die am Menschen gemachten Erfahrungen nichts enthalten, was mit dem von mir aus dem Thierexperiment erhaltenen Resultat, „dass die durch Pseudoephedrin bewirkte Pupillendilatation auf Erregung des Sympathicus beruhe, dagegen eine Lähmung der Nervenendigungen des Oculomotorius oder der glatten Musculatur selbst nicht vorliege“, im Widerspruch steht.

II.

Ein pharmakologischer Beitrag zur Frage nach der Constitution des Pseudoephedrin.

Von Wilhelm Filehne.

Wie aus der vorstehenden Arbeit hervorgeht, führt die Anwendung des Pseudoephedrins zu einem Symptomcomplex, der im Grossen und Ganzen dem durch β -Tetrahydronaphtylamin hervorgerufenen gleicht. Es lag nahe, zwischen diesen zwei Körpern, die dieselbe eigenartige — bisher nach anderen Stoffen noch nicht beobachtete — physiologische Wirkung ausüben, Analogien in der chemischen Constitution zu vermuthen. — Nun hatte sich aus der Untersuchung zahlreicher dem β -Tetrahydronaphtylamin verwandten Körper folgender Satz ergeben: Von den hydrirten Naphtylaminen besitzen nur diejenigen, die auf der N-führenden Seite hydrirt sind, und gleichzeitig die Amidogruppe in β -Stellung tragen, jene eigenthümlichen Wirkungen, oder mit anderen Worten: „Trägerin der eigenthümlichen physiologischen Wirkung ist die in β -Stellung befindliche Atomgruppe $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$.“ Die-

¹⁾ Stern, Ueber die Wirkung der Hydronaphtylamine auf den thierischen Organismus. Dieses Archiv Bd. 115. — Derselbe, Ueber die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung bei den Hydronaphtylaminen u. s. w. Dieses Archiv Bd. 117. — Bamberger und Filehne, Beziehungen zwischen physiologischen Eigenschaften und Constitution hydrirter Basen. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. XXII. S. 777.