



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Nitroprussidnatrium.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel

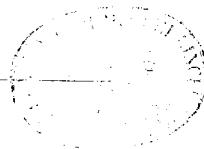
vorgelegt von

Franz Cromme,

approb. Arzt aus Schapen i. H.

Opponenten:

Herr cand. med. H. Reintjes.
" " " H. Stalherm.
" " " A. Stihlen.



Kiel, 1891.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 33.

Rektoratsjahr 1891/92.

Referent: Dr. Hensen.

Zum Druck genehmigt: Dr. Hensen,
Decanus.

Nachdem man sich zu Anfang dieses Jahrhunderts von der giftigen Wirkung der Blausäure überzeugt hatte, wurden Untersuchungen gleicher Art auf die inzwischen dargestellten Cyanverbindungen ausgedehnt. Da die von Magendie, Orfila und anderen auf Grund ihrer Untersuchungen ausgesprochenen Ansichten über die Wirkung dieser Stoffe zum Teil sich direct widersprachen, stellte E. Pelikan^{*)} 1856 umfangreiche, vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Cyanmetalle an. Derselbe fand, dass alle diejenigen einfachen und zusammengesetzten Cyanmetalle, welche durch verdünnte Säure (Salzsäure) Cyanwasserstoff mehr oder weniger leicht abgeben, genau so wirken wie Blausäure, während die zusammengesetzten Cyanverbindungen, welche als Metallocyanate bezeichnet werden dürfen, so die Ferrocyanverbindungen u. a., zu den schwach wirkenden salzhaltigen Metallgiften zu zählen seien.

Man hat später sich oft genug davon überzeugt, dass in der That den Ferrocyanaten kaum eine den tierischen Organismus schädigende Wirkung zugesprochen werden kann. Wurden doch das gelbe Blutlaugensalz, resp. die entsprechende Natriumverbindung direct in das Blut der Tiere eingeführt, um mit Hülfe dieses chemisch leicht nachweisbaren Salzes über die Schnelligkeit des Kreislaufes Aufschluss zu erhalten, hat man doch oft genug bei Mensch und Tier diese Verbindung ohne Schädigung benutzen können, bei Versuchen über Resorption, über Ausscheidungen von Salzen.

Während man mit Rücksicht auf das Vorstehende gewohnt war, die complicirter zusammengesetzten Cyanate für völlig ungiftig und unschädlich zu halten, machte im Jahre 1886 Hermann^{**)} darauf aufmerksam, dass Warmblüter durch kleine

^{*)} Prager Vierteljahrsschrift 1856. Bd. 49. S. 43.

^{**)} Pflüger's Archiv 1886. Bd. 39. S. 419.

Gaben von Nitroprussidnatrium unter den Erscheinungen einer Blausäurevergiftung zu Grunde gehen. Diese Angabe musste um so mehr überraschen, als die genannte Substanz aus dem absolut ungiftigen Ferrocyankalium durch Einwirkung von verdünnter Salpetersäure dargestellt wird und im allgemeinen als ein Nitroderivat des Ferro- resp. Ferridecyanates angesprochen werden kann.

Die ersten Untersuchungen über die Wirkung des in grossen, rubinroten Krystallen darstellbaren Präparates verdanken wir K. Davidsohn,^{*)} welcher die Substanz an verschiedenen Tieren geprüft hat.

Kleinen Fröschen wurden 40—160 mg des Salzes injiziert. Die bei diesen Tieren hervortretenden Symptome waren: grosse Unruhe, Abnahme der Atmungszahl, Erlöschen der Reflexe und Tod, welcher erst viele Stunden nach der Vergiftung einzutreten pflegte.

Zwei Tauben, deren Körpergewicht leider nicht angegeben, wurden je 10 mg unter die Haut des Oberschenkels beigebracht. Bald nach der Application stellten sich bei diesen Tieren Dyspnoe und heftige Krämpfe ein, welche letztere in der nächsten Zeit stärker wurden, dann mehr oder weniger schnell nachliessen und dem Tode Platz machten. Letzterer trat bei beiden Tieren 15 Min. nach der Einspritzung ein.

Mehrere Kaninchen dienten ebenfalls zu diesen Versuchen. Über die bei verschieden schweren Tieren applicierten Giftmengen lassen sich zunächst folgende Angaben berechnen: Ein 850 g schweres Kaninchen, welches die Relativmenge von 11,8 mg erhalten hatte, ging erst 3½ Stunden später zu Grunde, während zwei ausgewachsene Tiere nach 22 mg und 26,1 mg 25 resp. 19 Minuten später der Wirkung erlagen. Noch bei einem vierten Tiere finden wir das Körpergewicht angegeben: dasselbe, 740 g schwer, starb, obwohl ihm die erhebliche Menge von 54,1 mg beigebracht worden war, doch erst nach der gleichen Zeit, wie das 1530 g schwere Tier nach 26,1 mg. Wir glauben diese Unterschiede in dem zeitlichen Ablauf derart deuten zu müssen, dass die jugendlichen Kaninchen eine erhöhte Widerstandskraft gegen die Wirkung des Giftes besitzen. Für 3 der Tiere vermissen wir

^{*)} Inaug.-Dissert. Königsberg 1887.

leider die Angabe des Körpergewichts. Die Vergiftung derselben endete nach 6–18 Minuten nach Subcutan-Injection mit dem Tode.

Als erstes Symptom der Vergiftung wurde bei den Kaninchen regelmässig Dyspnoe beobachtet, welche nach den kleineren Mengen erst nach 5 Minuten, nach den grösseren Mengen schon nach 3 Minuten hervortrat; mit Zunahme der Atmung stellten sich heftige Krämpfe ein. Später erfolgte die Atmung, welche vertieft war, sehr erschwert und mit Mundaufreissen; die Pupillen waren erweitert, die Reflexerregbarkeit erloschen, der Tod trat ein.

Dem achten Kaninchen wurden 42 mg direct in das Blut eingeführt. Der Ablauf der Vergiftung war der gleiche, wie bei der Subcutan-Injection, auch erfolgte der Tod relativ spät: nach 22 Minuten. 90 mg wurden einem andern Tiere mit der Schlundsonde in den Magen gebracht. Das Tier scheint schnell zu Grunde gegangen zu sein; betont wird, dass Krämpfe nicht hervortraten.

Auch bei 3 Katzen und 1 Hunde, welche zu gleichem Zwecke herangezogen wurden, konnten im allgemeinen dieselben Erscheinungen beobachtet werden, nur trat noch Erbrechen hinzu, eine Erscheinung, die begreiflich bei Kaninchen nicht beobachtet werden konnte.

Auch über einen Blutdruckversuch wird uns berichtet, ausgeführt an einer Katze, der zunächst Chloroform, dann 40 mg Morphinhydrochlorat (in die Vene) und Curare beigebracht worden war; venös wurden dann 25 mg und später wiederholt die gleiche Menge des Giftes eingeführt. Der Blutdruck sank danach bedeutend, die Herzaction wurde schwächer; Aussetzen der künstlichen Atmung blieb ohne Wirkung; schliesslich erreichte der Druck die Null-Linie, die Herzthätigkeit war verlangsamt und schwach und erlosch schliesslich ganz.

Von all den durch Nitroprussidnatrium getödeten Tieren liessen bei der Section die verschiedensten Organe, das Blut einen schwachen, aber deutlichen Geruch nach Blausäure erkennen. Infolge dessen wurden noch mehrere Untersuchungen über die Möglichkeit der Abscheidung von Blausäure aus dem Nitroprussidnatrium angestellt.

Davidsohn liess eine Mischung von Blut und Giftlösung bei Zimmertemperatur, sowie bei 38° stehen. Am folgenden Tage war ein deutlicher Blausäuregeruch bemerkbar, während eine zur Controle gleichmässig behandelte Giftlösung unverändert geblieben

war. Ähnlich verhielt sich eine Mischung von Giftlösung und Milch. Die Umsetzung erfolgte schneller bei Körpertemperatur, als bei Zimmertemperatur. Zu dem gleichen Ergebnisse führten Versuche, welche mit dem Muskel eines Frosches (Gastrocnemius) ausgeführt waren, jedoch mit dem Unterschiede, dass nur die erwärmten Mischungen die Reaction darboten.

Schliesslich giebt Davidsohn ein Resumé über das von ihm Festgestellte. Er sagt: Das Nitroprussidnatrium, welches im Sonnenlicht und beim Erhitzen in Stickoxyd und Berlinerblau zerfällt, zersetzt sich im tierischen Organismus in Blausäure resp. Cyannatrium und andere noch unbekannte Producte, derart, dass es vollständig zerfällt. Die Abspaltung von Blausäure erfolgt bei Anwesenheit von Eiweisstoffen, und zwar bei Zimmertemperatur erst nach längerer Zeit, bei Körpertemperatur schon nach Verlauf einer halben Stunde. Die Giftwirkung des Nitroprussidnatrium beruht auf der im tierischen Organismus gebildeten Blausäure. Bei Warmblütern tritt die Vergiftung auch bei kleinen Dosen schon nach 15 Minuten, bei Fröschen erst nach einigen Stunden ein. Auch sind die Erscheinungen bei Warmblütern stärker, als bei Fröschen.

So wertvoll auch die Untersuchungen Davidsohn's durch den geführten Nachweis der Blausäurebildung bei der Nitroprussidnatrium-Wirkung sind, so kann man doch nicht behaupten, dass diese Untersuchung, die einzige, welche bis jetzt über die Wirkung der genannten Substanz veröffentlicht wurde, eine abschliessende sei. Zur vollkommenen Klärung der Verhältnisse fehlt noch gar viel. Herr Professor Falck machte mich, als ich denselben um ein Thema für eine Dissertation bat, darauf aufmerksam, dass die Untersuchung Davidsohn's ganz besonders in der Richtung zu vervollständigen sei, den Zusammenhang zwischen der Blausäurebildung und der Wirkung, wenn möglich quantitativ festzustellen. Herr Professor Falck forderte mich auf, mich an einer solchen Untersuchung, betreffend Feststellung der quantitativen Verhältnisse der Nitroprussidnatrium-Vergiftung, zu beteiligen, um dann die erhaltenen Ergebnisse mit analogen über Blausäure- resp. Cyankaliumwirkung zu vergleichen.

Wir benutzten zu diesen Versuchen ein von Merck in Darmstadt geliefertes Präparat: Natrium nitroprussicum crystallatum pro analysi, welches aus schönen Krystallen bestand, die

von Herrn Professor Falck noch einer Wasserbestimmung unterworfen wurden. Zu diesem Zwecke wurden 0,9955 g zunächst mehrere Stunden in einem Wasserdampftrockenkasten gehalten und nachgewiesen, dass die Krystalle bei $c. 100^{\circ}$ von ihrem Krystallwassergehalt so gut wie nichts abgeben; erst bei einer Temperatur von $105-107^{\circ}$ war das der Fall. Die Krystalle verloren, bis zum constanten Gewicht getrocknet, $0,1205 H_2O$, d. h. $12,105\%$, während der Krystallwassergehalt sich zu $12,08\%$ berechnete.

Zu den Versuchen benutzten wir Tauben, an welchen gleichzeitig in dem hiesigen Institut auch die Cyankaliumwirkung controlierend festgestellt wurde. Die wichtigsten Ergebnisse unserer Versuche ergeben sich aus folgender Zusammenstellung:

Tabelle I.

No. der Versuche.	Gewicht der Tauben in g	Giftmenge in mg	Relativdosis in μg	Bemerkungen.
1	303	43	142,24	Erbrechen nach 3 m, Tod nach 9 m.
2	269	15	55,76	Tod nach $16\frac{1}{2}$ m.
3	282	10	35,46	Erbrechen nach 7 m; 3 mal in 4 m; Tod nach $22\frac{1}{2}$ m.
4	293	5	17,07	" " $6\frac{3}{4}$ m; 3 mal in $5\frac{1}{2}$ m; Tod nach $46\frac{1}{2}$ m.
5	320	4	12,50	" " $9\frac{1}{2}$ m; Tod nach $48\frac{1}{2}$ m.
6	341	4,1	12,02	" " $9\frac{1}{2}$ m; Tod nach $57\frac{2}{3}$ m.
7	297	3,4	11,45	$10\frac{1}{2}$ m; 4 mal in $7\frac{1}{2}$ m; erschw. Atmung. Erholung.
8	346	3,9	11,27	$6\frac{1}{2}$ m; 7 mal in $7\frac{1}{2}$ m; erschwerte Atmung.
9	343	3,4	9,91	$7\frac{1}{2}$ m; 7 mal in 14 m.
10	283	2,5	8,83	$8\frac{1}{2}$ m; 4 mal in 6 m.
11	328	2,5	7,62	$6\frac{1}{2}$ m; 11 mal in $12\frac{1}{2}$ m.
12	339	2,2	6,49	" " $19\frac{3}{4}$ m; 7 mal in 15 m.
13	301	1,6	5,32	" " $11\frac{1}{2}$ m; 5 mal in $19\frac{1}{2}$ m.
14	343	1,5	4,37	" " $9\frac{1}{2}$; 5 mal in 28 m.
15	359	1,4	3,93	" " $11\frac{1}{2}$ m; 7 mal in 10 m.
16	292	1	3,42	Vertiefte Atmung.
17	356	1	2,81	Atmungsstörung?
18	288	0,4	1,39	Keine Wirkung.

Zur Illustrierung der bei unseren Tauben beobachteten Erscheinungen sollen zunächst einige kurze Auszüge unserer Versuchsprotokolle mitgeteilt werden.

I. Versuch.

303 g schwere Taube.

- 6 h 32 m Einspritzung von 43 mg Nitroprussidnatrium; kurz vorher 16 Atmungen in 15 Sec.
- 32³/₄ m 26 Atmungen in 15 Sec.
- 34 m 15 » » 15 Sec.; grosse Unruhe.
- 34³/₄ m Schwanken, gleich darauf Erbrechen unter Flügelschlagen; das Tier fällt auf die Brust.
- 35¹/₂ m 9 Atmungen in 5 Sec., sehr erschwert, laut hörbar, mit Schnabelöffnen.
- 36 m Während der erschwertem Atmung krampfige Affectionen.
- 37 m 6 Atmungen in 5 Sec., oberflächlicher, laut hörbar.
- 39 m 8 Atmungen in 10 Sec., sehr erschwert, mit krampfiger Affection.
- 39¹/₂ m 5 Atmungen in 10 Sec., leichte Muskelzuckungen.
- 40¹/₂ m 4 Atmungen in 10 Sec., sehr erschwert, Schnabel weit geöffnet.
- 40 m 50 Sec. Letzte schwache Atmung, ohne Schnabelöffnen.
- 41 m Schwache Muskelbewegungen, Pupillen erweitern sich; das Tier ist tot.

6. Versuch.

341 g schwere Taube.

- 9 h 16 m Einspritzung von 4,1 mg Nitroprussidnatrium; kurz vorher 39 Atmungen in 15 Sec.
- 16¹/₂ m 16 Atmungen in 5 Sec.
- 19 m 18 » » 5 »
- 24 m 24 » » 15 »
- 28 m 23 » » 15 » tiefer als vorher.
- 33 m 31 » » 15 » Inspiration erfolgt stossweise.
- 41 m Atmung erschwert unter Erschütterung des ganzen Körpers und Öffnung des Schnabels. 35 Atmungen in 15 Sec., heizend, laut hörbar; Körperhaltung zusammengesunken, halb sitzend.
- 48 m 26 Atmungen in 15 Sec.; sehr erschwert, mit weitem

Schnabelöffnen; das Tier befindet sich in sitzender Stellung mit auf den Boden gestütztem Kopf; während der Atmung Heben und Senken des ganzen Körpers.

- 9h 52 $\frac{1}{2}$ m 16 Atmungen in 5 Sec.
 53 m 12 » » 5 »
 53 $\frac{1}{2}$ m 9 » » 5 »
 54 $\frac{3}{4}$ m Atmungspause.
 55 $\frac{3}{4}$ m 6 Atmungen in 5 Sec. — Von jetzt an macht sich in eigentümlicher Weise, längere Zeit dauernd, Wechsel der Atmung bemerklich: Die Atmung erfolgt anfangs langsam, etwa 12 mal in 15 Sec., wird dann mehr und mehr beschleunigt bis zu 22 in 5 Sec., ja bis zum Unzählbaren, dabei sehr oberflächlich, um plötzlich einer Pause von 12—20 Sec. Dauer Platz zu machen. Gegen Ende dieser Pause erfolgten dann stärkere Körperbewegungen, besonders des Kopfes, und dann die erste sehr tiefe Inspiration. Dieser Typus bestand bis
- 10h 4 m Jetzt ist insofern eine Änderung eingetreten, als die dem Atmungsstillstande vorhergehende Beschleunigung wegfällt.
- 10 m Der Atmungsstillstand, welcher 7—12 Sec. umfasst, ist jetzt nur noch durch wenige, lang gezogene Atemzüge von der nächsten Pause getrennt.
- 12 m Es wechselt jetzt Atempause mit einem langgezogenen Atemzuge.
- 13 m Der Kopf des Tieres hängt jetzt schlaff herab.
- 13m 40 Sec. Die letzte Inspiration ist jetzt erfolgt. Tod.

7. Versuch.

297 g schwere Taube.

- 10h 37 $\frac{1}{2}$ m Einspritzung von 3,4 mg Nitroprussidnatrium.
 47 m 10 Atmungen in 15 Sec. grosse Unruhe.
 48 m Erbrechen; bald darauf wird die Atmung tiefer.
 50 m Halbsitzende Stellung.
 52 m, 54 $\frac{1}{2}$ m, 55 $\frac{1}{2}$ m: Jedesmal Erbrechen.
 57 m Inspiration erfolgt etwas stossweise.
- 11h 8 m 13 Atmungen in 15 Sec., erschwerter, mit Schnabelöffnen.

11 h 30 m	11 Atmungen in 15 Sec., laut hörbar.
41 m	10 » » 15 » Inspiration lang gezogen, das Tier befindet sich in halb sitzender Stellung, das Gefieder struppig.
55 m	9 Atmungen in 15 Sec. In- und Expiration gleichmässig, nicht mehr erschwert; geringes Zittern.
12 h 3 m	8 Atmungen in 15 Sec., stärkeres Zittern und Beben des Körpers, schüttelfrostähnlich, Haltung des Tieres rabenähnlich.
23 m	6 Atmungen in 15 Sec. Zittern und Beben hat etwas nachgelassen.
40 m	Gefieder mehr geglättet.
1 h 0 m	5 Atmungen in 15 Sec., ganz regelmässig. Haltung des Tieres gut, hat sich fast vollkommen erholt.

Über die durch Nitroprussidnatrium hervorgerufenen Symptome glauben wir hier nur, auf die mitgetheilten Protokollauszüge verweisend, hervorheben zu müssen, dass die Angaben, welche Davidsohn gemacht hat, von uns nicht vollkommen bestätigt werden können. Davidsohn giebt, wie bereits oben erwähnt, an, dass die beiden Tauben schon 2 Minuten nach der Vergiftung von »heftigen Convulsionen« befallen seien, die sich später noch verstärkten, dann erst schwächer wurden, um schliesslich dem Tode zu weichen (15 Minuten nach der Vergiftung). Da Davidsohn das Körpergewicht der von ihm benutzten Tauben nicht mitgeteilt hat, so bleiben wir über die Höhe der applicierten Relativmenge in Zweifel. Vergleichen können wir Davidsohn's Angaben nur mit unserem 2. und 3. Versuche, welche beide aber einen viel langsameren Ablauf darboten, während bei unserem ersten Tiere über das Vierfache von der von Davidsohn eingespritzten Menge zur Anwendung kam. »Heftige Convulsionen« sahen wir bei keinem dieser Tiere, im Gegenteil, die hervortretenden Erscheinungen mussten eher als die einer Lähmung resp. doch die einer Ermüdung gedeutet werden; freilich ganz ohne Muskelzuckungen ging es auch bei unsern Tieren nicht ab, aber diese krampfartigen Affectionen traten erst später hervor und standen zweifellos in Beziehung zu der gestörten Atmung, zu der starken Dyspnoe.

Müssen wir so die bei Tauben hin und wieder — nicht regelmässig und nicht so stark, wie es von Davidsohn betont wird — hervortretenden Krämpfe als indirecte ansprechen,

so dürfen wir dem gegenüber zu den von Davidsohn bereits angegebenen Erscheinungen der Nitroprussidnatrium-Vergiftung noch eine neue hinzufügen, das Erbrechen, welches bei unsern Tauben, sobald denselben eine bestimmte Minimalmenge beigebracht war, fast ausnahmslos, zum Teil sich in kurzer Zeit öfters wiederholend, eintrat.

Während die oben erwähnte Minimalmenge, durch welche eine Erregung des Brechcentrums noch hervorgerufen werden kann, ca. $\frac{1}{3}$ der minimal-letalen Dosis beträgt, gelang uns der Nachweis, dass das Atmungscentrum noch durch ca. 20 % der genannten Menge beeinflusst werden kann, dass also dieses Centrum für die Nitroprussidnatrium-Wirkung noch empfindlicher ist, als das Brechcentrum.

Als minimal-letale Dosis fanden wir 12,02 mg des krystallisierten Salzes. Diese Menge, sowie etwas grössere Dosen führten nach 46—58 Minuten zum Tode, während das ca. Dreifache der Tötungsdosis schon nach 22 Minuten, das ca. Zwölffache bereits nach 9 Minuten dem Leben der Tauben ein Ziel setzten.

Bei den durch die Nitroprussidnatrium-Wirkung zu Grunde gegangenen Tauben haben wir uns kurze Zeit nach dem Tode durch die Section davon überzeugt, dass in der That, ganz besonders an der Applicationsstelle, d. h. zwischen der Haut und den Brustmuskeln, schwach, aber deutlich, zweifellos der Geruch nach Blausäure vorhanden war. Mit Rücksicht hierauf haben wir noch die Wirkung des Nitroprussidnatrium mit der Wirkung der Blausäure zu vergleichen. Hierzu benutzen wir zweckmässig die Ergebnisse einer Untersuchung, welche gleichzeitig mit dieser von Herrn Rudolphi im hiesigen Institute über die Cyankaliumwirkung ausgeführt wurde.

Der Einfachheit halber glauben wir hier die allerwichtigsten Ergebnisse beider Untersuchungen tabellarisch neben einander stellen zu sollen.

Tabelle 2.

Nitroprussidnatrium.			Cyankalium.		
(Giftdosis in % der minimal- letalen Dosis.	Erbrechen erfolgt nach Minuten.	Tod erfolgt nach Minuten.	(Giftdosis in % der minimal- letalen Dosis.	Erbrechen erfolgt nach Minuten.	Tod erfolgt nach Minuten.
1783	3	9	194	—	3
464	—	16½	465	3½	6¾
295	7: 3mal in 4	22½	352	—	5
142	6¾: 3mal in 5½	45½	209	—	5½
104	9: 2	48½	137	—	6½
100	—	57½	124	—	14½
—	—	—	112	—	16½
—	—	—	100	3	14½
Erholung tritt ein nach Minuten.					
95,24	10½: 4mal in 7½	c. 210	95,3	—	c. 30
93,8	6½: 7mal in 7½	c. 180	90,7	—	c. 26—32
82,4	7½: 7mal in 11	c. 165	83,5	4½: 2mal in 1½	c. 33
73,5	8½: 4mal in 6	c. 120	74,7	3: 2mal in 16½	c. 25
63,4	6½: 14mal in 9½	c. 105	68,3	3½: 2mal in 2½	c. 25
54	19¾: 7mal in 15	c. 75	62,8	—	c. 20
44,2	11½: 5mal in 19½	c. 60	51,1	5: 2mal in 1½	c. 15
38,4	9½: 5mal in 28	c. 60	47,4	3½: 3mal in 2½	c. 10
32,7	11½: 7mal in 10	c. 45	43,4	5: 2mal in 1	c. 10
28,5	Verfäule Anmug	c. 30	37,7	Geeringe, kurz dauernde Wirkung auf die Anmug	
23,4	Wirkung zweifelhaft		18,1	Wirkung zweifelhaft	
11,5	Wirkungslos		15,3	Wirkungslos	

Ein Blick auf den Inhalt der Tabelle belehrt uns, dass bezüglich der Symptome eine vollkommene Übereinstimmung zwischen der Wirkung des Cyankalium und der Wirkung des Nitroprussidnatrium nicht besteht. Jedenfalls reagieren die Tauben oder doch deren Brechcentrum in wesentlich anderer Weise auf die Wirkung der beiden Substanzen derart, dass man berechtigt sein könnte, von dem Nitroprussidnatrium als einem Brechmittel zu sprechen, während durch das Cyankalium nur vereinzelt und bei dem einzelnen Tiere auch nur 2 oder 3 mal Entleerung des Kropfinhaltes hervorgerufen wurde.

Auch die Störungen der Atmung zeigten sich bei unsern Tieren in etwas anderer Weise, als bei den durch Cyankalium vergifteten. Dieser Unterschied findet jedoch leicht seine Erklärung in der Annahme, dass wir es in der Nitroprussidnatrium-Vergiftung mit einer prolongierten, d. h. langsam sich entwickelnden, längere Zeit auf dem Höhepunkte verharrenden und dann allmählich abnehmenden Cyankaliumwirkung zu thun haben.

In der That sprechen zahlreiche in die Tabelle eingetragenen Zahlenwerte für die Richtigkeit dieser Anschauung. Vergleichen wir z. B. die Todeszeiten der nebeneinander eingetragenen Tiere, so finden wir durchweg für das Cyankalium die kleineren, für das Nitroprussidnatrium die grösseren Werte, Unterschiede, welche zwischen 1 : 2,4 und 1 : 4,4 betragen. Doch auch bezüglich des in der Tabelle besonders hervorgehobenen Symptomes, des Erbrechens, sehen wir, dass diese Erscheinung bei den Nitroprussidnatriumtieren häufig fast doppelt so lange auf sich warten liess, als bei den Cyankaliumtieren. Auch die Zeit, welche bis zur vollständigen Erholung der Tiere verstrich, zeigt analoge Unterschiede; finden wir doch 30 und 210, resp. 15 und 75, 10 und 60 etc. nebeneinander verzeichnet, zum Beweis dafür, dass die Wirkung des Nitroprussidnatrium viel langsamer wieder schwand, als die des Cyankaliums.

Auch darauf glauben wir an dieser Stelle noch aufmerksam machen zu müssen, dass die Tauben für die Nitroprussidnatrium-Vergiftung in gewissem Sinne empfindlicher sind, als gegen Cyankalium; denn, während 43,4% Cyankalium eingeführt werden mussten, um Entleerungen des Kropfinhaltes zu

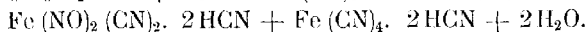
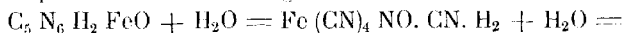


bewirken, genügte zu gleichem Zwecke von dem Nitroprussidnatrium schon 32,7 %.

Gelangen wir so durch diese Vergleiche zu der Ansicht, dass in dem Tierkörper aus dem Nitroprussidnatrium Blausäure entsteht, die als Cyannatrium zur Wirkung gelangen muss, so drängt sich uns die weitere Frage auf, in welchem Verhältnis die Wirkungsintensität der beiden Körper steht.

Aus Rudolphi's Arbeit entnehmen wir, dass eine Relativmenge von 5,300 mg Cyankalium getötet, eine solche von 5,0505 mg nicht getötet hat; beide Dosen verhalten sich wie 100 : 95,3. Aus diesen Werten kann man die ideale Tötungsdosis zu 5,175 mg Cyankalium berechnen, welche Menge mit Rücksicht darauf, dass das angewandte Präparat 97,6% Cyankalium enthält, gleich ist 2,098 mg Blausäure.

Aus den bei Versuch 6 und 7 (Tabelle 1) benutzten Dosen, welche im Verhältnis von 100 : 95,24 stehen, berechnet sich die Tötungsdosis zu 11,736 mg krystallisiertem Nitroprussidnatrium, welches wasserfrei gleich 10,318 mg ist. Wie viel Blausäure, wie viel Cyannatrium kann aus dieser Menge gebildet werden? Leider ist die Constitution der Nitroprusside noch so wenig aufgeklärt, die chemische Kenntnis dieses Körpers noch so gering, dass wir eine einwandfreie Antwort auf die eben aufgeworfene Frage nicht zu geben vermögen. Schwanken doch die in den Lehrbüchern der Chemie enthaltenen Angaben sogar bezüglich der Grösse des Moleküls. So führt z. B. Beilstein in der 2. Auflage seines Handbuches der organischen Chemie für Nitroprussidwasserstoff folgende Formeln neben einander auf:



Mit Rücksicht auf diese und andere in der Litteratur aufgestellten Formeln kann man daran denken, dass aus dem Nitroprussidnatrium eine oder zwei Cyangruppen durch die Thätigkeit des Tierkörpers abgespalten werden. Wir haben mit Rücksicht hierauf berechnet, wie viel Blausäure aus einem Nitroprussidmolekül geliefert werden könnte, und finden, dass einer Cyangruppe 10,305%, zwei Cyangruppen 20,61% entsprechen.

Aus der oben angegebenen Tötungsdosis leiten sich die Werte 1,063 und 2,127 mg HCN ab. Vergleichen wir das mit der durch die Cyankaliumversuche festgestellten Menge, welche

wie oben angegeben, 2,098 mg HCN beträgt, so werden wir bei der, wie man sieht, auffallenden Übereinstimmung zweier der genannten Zahlen zu dem Schlusse gedrängt, **dass der tierische Organismus aus dem Nitroprussidnatrium zwei Cyangruppen als Cyannatrium abzuspalten befähigt ist.**

Leider ermutigen die über das Nitroprussidnatrium gemachten Angaben kaum dazu, den Spaltungsprocess, wie er sich im Tierkörper vollziehen muss, im Reagensglase zu studieren und die dabei entstehende Blausäure quantitativ zu bestimmen. Wirken doch die meisten Reagentien entweder gar nicht ein oder derart, dass dabei wohl Ferrocyan und Berlinerblau, nicht aber Cyan gebildet wird. Hoffen wir aber, dass weitere Untersuchungen der Chemiker auf diesem Gebiete Aufklärungen bringen und das durch unsere Versuche wahrscheinlich gemachte Verhalten des Nitroprussidnatrium sicher stellen.

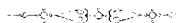
Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falck, für seine Anregung und liebenswürdige Unterstützung bei Abfassung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Thesen.

1. Die interne Darreichung von Santonin bei Oxyuren ist unwirksam.
2. Die Folia Jaborandi sind aus der Pharmacopoe zu streichen.
3. Bei Harnretention ist im allgemeinen die Anwendung der Nelanton'schen Katheter den Metallkathetern vorzuziehen.

Vita.

Ich, Franz Cromme, katholischer Confession, Sohn des Kaufmannes Franz Cromme, wurde am 6. Januar 1865 zu Schapen, Provinz Hannover, geboren. Bis zum Herbst 1878 besuchte ich die Elementarschule, dann genoss ich 1 Jahr Unterricht an dem Handelsinstitute zu Schapen. Herbst 1879 wurde ich in die Quarta des Königlichen Gymnasiums zu Meppen aufgenommen, welches ich Ostern 1886 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Ich studierte dann 1 Semester Medicin in Freiburg, 3 Semester in Würzburg, 1 Semester in Berlin und 4 Semester in Kiel. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 27. Februar 1888 in Würzburg, das medicinische Staatsexamen am 4. April 1891 in Kiel und das Examen rigorosum ebendasselbst am 8. April 1891. Das erste halbe Jahr mit der Waffe diente ich in Freiburg im Sommer 1886 im 5. badischen Infanterie-Regiment Nr. 113 und bin seit dem 20. April einjährig-freiwilliger Arzt im 3. Bataillon des Infanterie-Regiments »Herzog von Holstein« Nr. 85 zu Kiel.



20815