



Toxikologische Untersuchungen
über einige neue
Organische Arsen-Verbindungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

der

medizinischen Facultät der Rhein. Friedrich-Wilhelms-
Universität zu Bonn

vorgelegt und mit Thesen vertheidigt

am 6. August 1879, Vormittags 10 Uhr

von

Fr. Ewald Bertram.



Bonn,

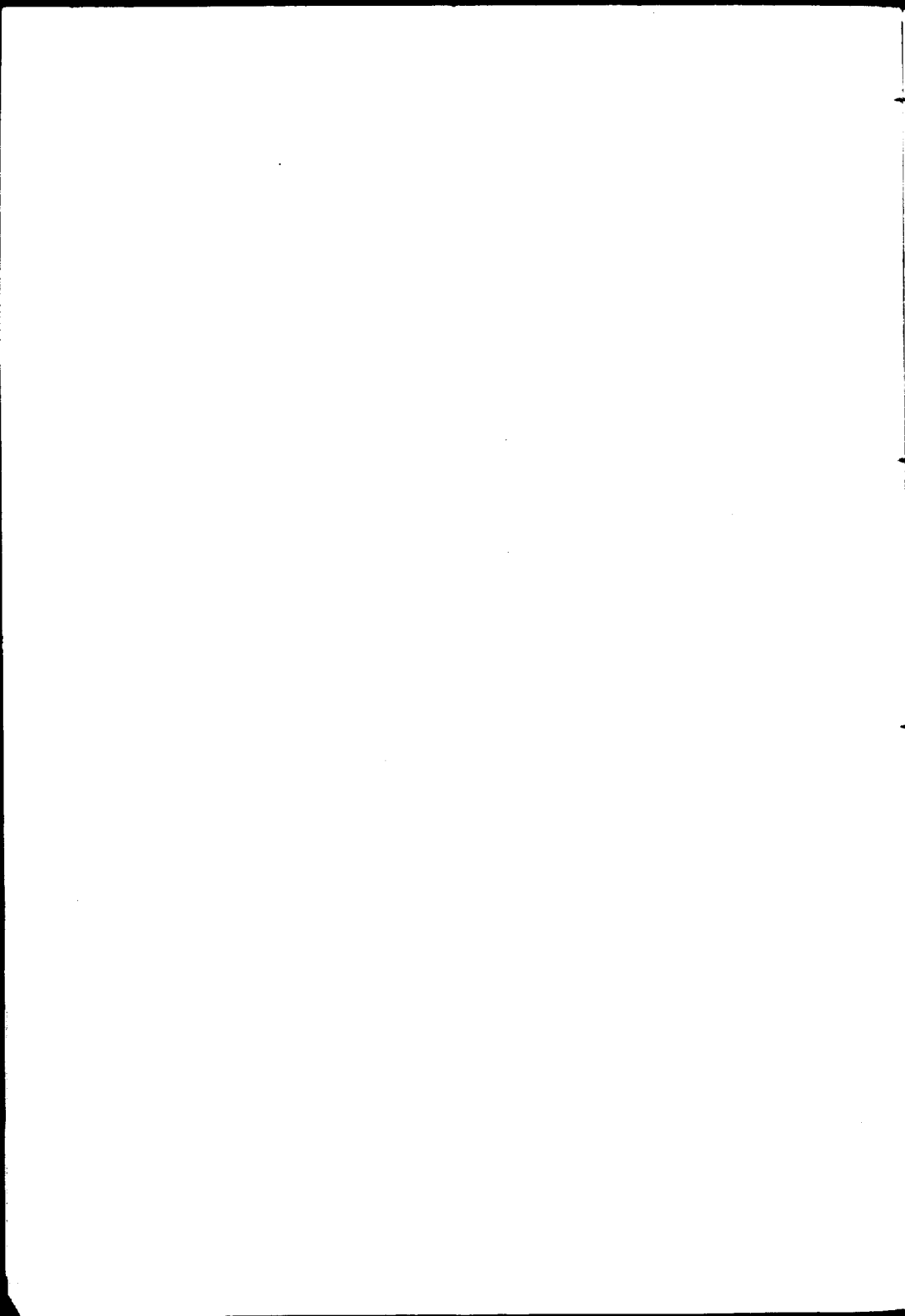
Druck von J. F. Carthaus.

Σ

Herrn Dr. Hugo Schulz

gewidmet

vom Verfasser.



Die ersten Versuche darüber, wie das Arsen, an organische Verbindungen angelagert, sich toxikologisch verhält, ob es dadurch in seinen giftigen Eigenschaften ungeschwächt bleibt oder nicht, hat Bunsen¹⁾ angestellt bei Gelegenheit seiner Arbeiten mit den Arsen-Methylverbindungen, insbesondere mit der Kakodylsäure.

Allerdings war es schon zu Anfang dieses Jahrhunderts bekannt, dass das Kakodyl (Arsendimethyl $\text{As}(\text{CH}_3)_2$) sowie dessen Oxyd ($2(\text{As}(\text{CH}_3)_2) \cdot \text{O}$) giftig seien, indess blieb es Bunsen vorbehalten, die Säure, welche diesen Verbindungen entspricht, zuerst darzustellen und näher zu studiren.

Er kam zu dem Resultate, dass die Kakodylsäure ($\text{As}(\text{CH}_3)_2 \text{O} \cdot \text{OH}$) nicht giftig sei, und glaubte den Grund dieser auffallenden Thatsache in dem Umstande suchen zu müssen, dass durch das Verkettetein mit organischen Atom-

1) Annal. f. Chem. u. Pharm. Bd. 46. S. 1.

complexen, dem Arsen seine specifische, giftige Wirksamkeit völlig benommen werde.¹⁾

Nach Bunsen haben dann zwei andere Forscher, Schmidt und Chomse²⁾ in Dorpat von Neuem Thierversuche mit Kakodylsäure angestellt und sich im Wesentlichen der Bunsen'schen Ansicht angeschlossen.

Diese, so scheinbar doppelt bestätigte Annahme, dass Arsen in organischer Bindung unter Umständen ungiftig werden könne, hielt sich seitdem unangefochten, bis im Jahre 1868 Lebahn³⁾ in Rostock durch mehrere Versuche nachwies, dass die Kakodylsäure, wenn auch in ihrer Schädlichkeit niedriger stehend wie die anorganischen Sauerstoffverbindungen des Arsens, z. B. die arsenige Säure, durchaus nicht ungiftig sei. Bestätigt wurden Lebahn's Angaben in neuester Zeit durch Schulz⁴⁾, der die Kakodylsäure im Anschluss an zwei andere organische Arsensäuren, die Mono- und die Diphenylarsensäure, hinsichtlich ihrer Giftigkeit prüfte.

Ich glaube, dass nichts im Wege liegt, des Letzteren Annahme zu acceptiren, nämlich, dass die früheren, entgegengesetzten Resultate, die bei den Versuchen mit der Kakodylsäure erzielt worden, hauptsächlich durch die man-

1) Annal. d. Chim. et d. Phys. Série III. T. VIII S. 358.

2) Moleschott, Unters. z. Naturlehre. Bd. VI. S. 122.

3) Ein Beitrag zur Kenntniss der Wirkung der Kakodylsäure. Inaugural-Dissertation. Rostock 1868.

4) Berichte der Deutsch-chem. Gesellschaft. Berlin 1879: S. 21. ff.

gelhaften Methoden der Vergiftungsweise bedingt gewesen seien.

Sowie bei der Kakodylsäure wurde auch bei der Monophenylarsinsäure ($\text{As. C}_6\text{H}_5\text{. O. (OH)}_2$), sowie bei der Diphenylarsinsäure ($\text{As. (C}_6\text{H}_5)_2\text{. O. OH}$), obwohl in beiden das Arsen an organische Moleküle, und zwar complicirter Art wie in der Methylverbindung, gebunden ist, die Giftigkeit für das Leben an Thieren dargethan.

In neuerer Zeit hat La Coste¹⁾ in seiner Inaugural-Dissertation Mittheilung gemacht über eine neue Reihe organischer Arsenverbindungen aus der aromatischen Reihe, darunter eine neue Säure, die Monotolylarsinsäure ($\text{As. C}_6\text{H}_4\text{. CH}_3\text{. O. (OH)}_2$) sich befindet. Da dieselbe in ihrer Zusammensetzung nur wenig von der Monophenylarsinsäure abweicht, so schien es mir nicht ohne Interesse zu sein, auch diese organische Arsensäure toxikologisch zu prüfen. Herr La Coste stellte mir mit grösster Bereitwilligkeit von seinem Material zur Verfügung, zugleich erhielt ich von demselben noch einige andere, gleichfalls von ihm dargestellte organische Arsenpräparate, die ich im Anschluss an die Monotolylarsinsäure untersuchte und deren Verhalten ich in Folgendem so, wie es die Versuche an Kaninchen ergaben, mittheilen will.

1) Ueber aromatische Arsenverbindungen. Dissert. inaug. Freiburg 1879.

I. Die Monotylarsinsäure.



Man erhält die Monotylarsinsäure, indem man das Monotylarsentetrachlorid oder das Oxychlorid derselben Verbindung mit Wasser zersetzt. Die Säure krystallisirt aus dem Wasser leicht aus, löst sich in salzsäurehaltigem Wasser beim Erwärmen in grosser Menge, ist in Alkohol, in der Kälte schon, sehr leicht, in Aether fast nicht löslich. Mit Alkalien vereinigt sie sich zu sehr leicht löslichen Salzen.

Das in meinen Händen befindliche Präparat bestand aus ganz feinen, seideglänzenden kleinen Krystallnadeln, die von schwach alkalischem Wasser bis auf eine geringe, zurückbleibende Trübung völlig aufgenommen wurden. Ich stellte mir eine Lösung her im Verhältniss von 1:20 Wasser und verwendete dieselbe bei zwei Kaninchen.

Versuch I.

- 10.₀. Ein graues Kaninchen, Körpergewicht 765 gr., erhielt 4 Spritzen der eben erwähnten Lösung, zusammen entsprechend 0,2 der reinen Substanz, subcutan unter die Rückenhaut. Das Kaninchen, in einen Korb gesetzt, verhält sich ruhig.
- 10.₃₀. Thier sitzt zusammengekauert in dem Korbe da, reagirt auf Anfassen und Anstossen nur schwach. Respiration verlangsamt.

Das Thier verhielt sich den ganzen Tag über bis Abends 10 Uhr, wo zum letzten Male nach ihm gesehen wurde, vollkommen gleichmässig. Es sass fortgesetzt auf demselben Fleck in zusammengekrümmter Stellung unbeweglich da, und wurde, warm zugedeckt, sich selbst überlassen. Am andern Morgen um 8 Uhr wurde das Kaninchen todt vorgefunden.

Die an demselben Morgen noch angestellte Section ergab im Wesentlichen Folgendes:

In der Magenschleimhaut fanden sich an der kleinen Curvatur eine grosse Menge kleinerer Ekehymosen, im Fundus starke Entzündungsröthe. Die Magenwände selbst waren weich und matsch.

Im Herzen erschien der rechte Ventrikel mit schwarz geronnenem Blute gefüllt, im linken Ventrikel waren auf einigen der Papillarmuskeln punktförmige Blutaustritte unter dem Endocard sichtbar.

Ähnliche kleinste Blutextravasate fanden sich auch unter dem Pericard vor.

Leber und Niere boten makroskopisch nichts Auffallendes. Mikroskopisch wurde in den Leberzellen eine geringe körnige Trübung nachgewiesen.

Der Dünndarm zeigte in seinem ganzen Verlaufe zahlreiche feine Ekehymosirungen, die an einzelnen Stellen Stecknadelkopfgrösse erreichten.

Die Schleimhaut der Harnblase war überall bedeckt von kleinen Blutextravasaten.

Ein Theil der Leber sowie eine Niere wurden jeder für sich mit salpetersaurem Kali und etwas kohlensaurem Natron eingeäschert, der Aschenrückstand geschmolzen, und die Schmelze zur Vertreibung der Salpetersäure mit concentrirter Schwefelsäure abgeraucht.

In den, aus diesem Verfahren resultirenden, schwefelsauren Salzen wurde, mit Hülfe der Bettendorff'schen Methode, d. h. also unter Anwendung von, in überschüssiger concentrirter Salzsäure gelöstem Zinnchlorür Arsen nachgewiesen.

Ich bemerke an dieser Stelle im Voraus, dass bei den weiterhin mitzutheilenden Versuchen der etwaige Arsengehalt einzelner Organe der Versuchsthiere in derselben Weise constatirt wurde. In den Fällen, wo die Bettendorff'sche Reaction kein oder nur ein sehr schwaches Resultat ergab, wurde ein Theil der jedesmal erhaltenen Schmelze in ganz verdünnter Salzsäure gelöst und etwa zwei Stunden lang, unter fortgesetztem Erwärmen auf circa 50° mit Schwefelwasserstoff behandelt. Das dann sich ausscheidende Schwefelarsen wurde mit möglichst wenig Salpetersäure, unter Hinzufügen eines Krystalles von Kalisalpeter, zu Arsensäure oxydirt, die überschüssige Salpetersäure mit ein paar Tropfen concentrirter Schwefelsäure entfernt, und der Rest nochmals nach Bettendorff auf Arsen untersucht.

Versuch II.

Ein Kaninchen, 730 gr. schwer, erhielt im Laufe von 4 Stunden 3 Dosen von je 0,05 gr. derselben Säurelösung, also zusammen 0,15 gr. Monotolylarsinsäure subcutan. Auch hier zeigte sich in dem äussern Verhalten des Thieres nichts Besonderes; wie das erste Kaninchen, so sass auch dieses den ganzen Tag still da und wurde am folgenden Morgen 8 Uhr todt vorgefunden.

Die Section zeigte am Magen dieselben Veränderungen wie beim ersten Thier, nur mit dem Unterschiede, dass die Ekchymosen in der Schleimhaut an einzelnen Stellen zu grösseren, fast schwarzen Flecken confluirten waren.

Die Leber war sehr blutreich, ihre Zellen zeigten sich unter dem Mikroskop schon von beginnender fettiger Degeneration ergriffen. Ganz dasselbe galt von den Nieren. Auch sie strotzten von Blut, und das Epithel der Harnkanälchen befand sich im Anfangsstadium der fettigen Degeneration. Unter dem Endocard des linken Ventrikels fanden sich vereinzelte punktförmige Haemorrhagien.

Der Dünndarm war, wie auch beim ersten Thiere, stark injicirt und es zeigten sich unter seiner Schleimhaut zahlreiche, hier und da ausgedehntere, rothe Flecken.

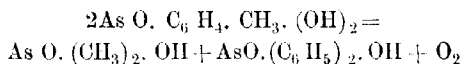
Auch in diesem Falle wurde in Leber und Nieren Arsen nachgewiesen.

Vergleicht man die, bei beiden Sectionen erhaltenen Befunde mit dem, was über die Veränderungen, die anorganische Arsenverbindungen, z. B. die arsenige Säure an

den einzelnen Organen des Thierkörpers bedingen, bekannt ist, so finden wir eine ziemliche Uebereinstimmung vorliegen. Wie nach Vergiftung mit arseniger Säure, so zeigten sich auch in den beiden, eben geschilderten Versuchen Magen und Darm am meisten ergriffen, Leber- und Nierenparenchym waren, wenn auch erst in geringen Grade, der bei Arsenvergiftung überhaupt typischen fettigen Degeneration verfallen, und schliesslich, was die Ekechymosirungen am Herzen anlangt, so ist diese Erscheinung nach Arsenvergiftung gleichfalls bekannt¹⁾.

Dass wir es bei der Vergiftung durch Monotolylarsinsäure mit einer Arsenwirkung zu thun haben, liegt wohl auf der Hand; wir müssen versuchen, uns ein Bild zu machen über die Art und Weise, wie möglicherweise die Säure im Organismus zerlegt wird. Es bieten sich zwei Möglichkeiten zur Annahme etwaiger Umsetzungen dar. Entweder, das Molekül der Monotolylarsinsäure spaltet sich, unter Aufnahme von einem Molekül Wasser in Methylbenzol (Toluol) und Arsensäure nach der Formel:

$\text{As O. C}_6\text{H}_4\text{.CH}_3\text{.(OH)}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_3\text{AsO}_4 + \text{C}_6\text{H}_5\text{.CH}_3$
 oder aber, ein Doppelmolekül der Monotolylarsinsäure zerlegt sich unter Freiwerden von einem Molekül Sauerstoff zu Kakodylsäure und Diphenylarsinsäure:

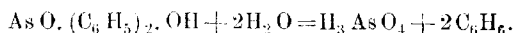
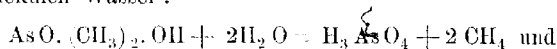


wo dann weiterhin die Kakodylsäure sowohl wie auch die

1) S. z. B. Böhm u. Unterberger. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. II. 57.



Diphenylarsinsäure zu Arsensäure und Sumpfgas beziehentlich Benzol zerfallen würden, beide unter Aufnahme von zwei Molekülen Wasser:



Ob jedoch die Monotolyarsinsäure sich nach diesen beiden Annahmen zerlegt, ist begreiflicher Weise nicht so leicht zu entscheiden, immerhin bieten aber beide Hypothesen eine Erklärung der Wirkungsart unserer Säure dar.

Hinsichtlich der Energie ihrer Wirkungsweise scheint die Monotolyarsinsäure höher zu stehen, wie die ähnlich zusammengesetzte Monophenylarsinsäure. Beide unterscheiden sich nur darin, dass an Stelle eines Atoms Wasserstoff in der Phenylverbindung, in der Tolyilverbindung das Radikal Methyl $= \text{CH}_3$ eingetreten ist, und doch sehen wir, dass 0,15 Gramm der Tolyilverbindung ein Thier in nicht ganz 24 Stunden töteten, während nach Aufnahme von 0,2 Gr. der Monophenylarsinsäure ein Kaninchen noch am 3. Tage lebte.¹⁾ Auch hier müssen wir uns vor der Hand mit dem blossen Factum begnügen, wenn wir nicht annehmen wollen, dass eine Verschiedenheit besteht in der Schnelligkeit, mit der die beiden Säuren im thierischen Organismus zerlegt werden, oder der Intensität, mit der sie auf dessen Bestandtheile einwirken. Möglich ist es, dass die, nach der oben angedeuteten Spaltungsannahme sich bildende, leicht zersetzbare Kakodylsäure das Ihrige dazu beiträgt, das

1) Ber. d. D. chem. G. a. a. O. S. 21.

Thierleben rascher erlöschen zu lassen. Dass bei der Section kein Kakodylgeruch wahrgenommen wurde, der für die oben angeführte Theorie sprechen könnte, kann nicht befremden, wenn man bedenkt, dass jedesmal doch nur eine geringe Menge Kakodyl entstehen konnte, die dann auch ihrerseits ja sofort wieder dem weiteren Zerfall unterworfen war.

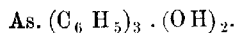
Es könnte an dieser Stelle auch vielleicht noch auf eine andere Thatsache hingewiesen werden, die für die Alkaloide, beziehentlich der veränderten Wirkung derselben bekannt ist, wenn man in das Molekül derselben Alkoholradikale, Methyl, Aethyl oder Amyl an Stelle eines Wasserstoffatoms substituirt hat. Vergleicht man z. B. das Verhalten des Morphins an sich und des durch die Aufnahme von CH_3 in dasselbe entstandenen Codeins (Morphin = $\text{C}_{17} \text{H}_{19} \text{NO}_3 + \text{H}_2\text{O}$, Codein = $(\text{C}_{17} \text{H}_{18} \text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3)$) so sehen wir, dass sich bei Anwendung grösserer Dosen beider Alkaloide bei Warmblütern folgender Unterschied herausstellt: „Gibt!) „man immer mehr Morphin, so wird der Schlaf immer „tiefer, die Reflexerregbarkeit immer geringer, während bei „fortgesetzter Codeinverabreichung der Schlaf unterbrochen „wird durch allgemeines Zittern und je nachdem heftige „Krämpfe;“ und dennoch besteht, wie gesagt, der Unterschied beider Körper, des Morphin und des Codein nur in einem Plus von CH_3 und einem Minus von einem H im Codein gegenüber dem Morphin.

1) Nothnagel u. Rossbach. Handb. d. Arzneimittellehre. 1878. S. 635.

Möglicherweise können wir bei der energischeren Wirkung der Monotolylsäure im Vergleich zu der Monophenylsäure an das eben bemerkte Verhältniss der Alkylderivate der Alkaloide gegenüber den einfacheren Verbindungen denken, wahrscheinlicher bleibt indess die Bildung von Kakodyl, beziehentlich dessen Oxydationsstufen, wenngleich, wie oben bemerkt, ein directer Nachweiss hierfür auch nicht wohl zu liefern ist.

Anschliessend an die Monotolylarsinsäure folgen hier die Versuche, die mit zwei weiteren organischen Arsenverbindungen, der aromatischen Gruppe angehörend, angestellt wurden, so wie schliesslich noch die Ergebnisse, welche ein nicht aromatisches Arsenpräparat, das Trimethyläthylarsoniumchlorid bei der damit vorgenommenen Prüfung ergab, weil es sich wohl in Vergleich setzen lässt mit dem weiter unten näher zu schildernden Diphenyldiäthylarsoniumchlorid.

II. Das Triphenylarsenhydroxyd.



Kocht¹⁾ man Triphenylarsendichlorid längere Zeit mit ammoniakalischem Wasser, so werden beide Chloratome durch Hydroxylgruppen ersetzt. Verdampft man die wässrige Lösung, so krystallisirt das neugebildete Triphenylarsinhydroxyd in farblosen, rhombischen Tafeln oder auch in kurzen weissen Nadeln aus.

In letzterer Form stellte sich auch das mir zu Gebote stehende Präparat dar. Leider konnte ich nur eine geringe Quantität desselben, etwa 0,4 Gr., erhalten. Dieselben wurden mit 40 Theilen destillirten Wassers versetzt, indess lösten sich die Krystalle, auch beim Erwärmen, nur zum Theil, wesshalb vor jeder Injection das Fläschchen, welches das in Wasser aufgeschwemmte Triphenylarsenhydroxyd enthielt, tüchtig geschüttelt wurde, um so wenigstens eine einigermaßen gleichmässige Vertheilung der Krystallpartikel in ihrem Medium zu bewerkstelligen.

Versuch III.

Ein mittelgrosses, schwarzes Kaninchen erhielt im Verlauf von 6 Tagen die ganze, in meinen Besitz gelangte Menge des Triphenylarsenhydroxyds, gleich 0,327 Gramm, in der oben angegebenen Weise in Wasser suspendirt, subcutan. Während dieser ganzen Zeit verhielt das Thier sich

1) La Coste a. a. O. p. 48.

äusserlich scheinbar unverändert und frass mit gutem Appetit. Harn konnte leider nicht gesammelt werden, da das Thier anderer Verhältnisse wegen, in seinem Stall belassen werden musste. Obwohl nach Ablauf der 6 Tage das Thier äusserlich ganz gesund erschien, so wurde es doch, um zu sehen, ob sich nicht an seinen Organen irgend welche specifischen Veränderungen entwickelt hätten, getödtet und obducirt.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle entleerte sich eine grosse Menge eines wasserhellen Liquor's. Die Harnblase war übermässig stark ausgedehnt, nach Unterbindung der Urethra vorsichtig aus dem Körper entnommen und aufgeschnitten, entleerte sie eine Menge von etwa 10 Cem. dicken, trüben, fast schwefelgelb gefärbten Urin's, der sorgfältig für sich gesammelt wurde. Die Blasenschleimhaut erschien unverändert. Der äusserlich, sowie auch in der Consistenz seiner Wände normale Magen zeigte sich im Innern an der Regio cardiaca, sowie im Fundus bräunlich verfärbt, jedoch nicht sehr stark.

Herz und Leber boten nichts Abnormes dar, nur ergab die mikroskopische Untersuchung der letzteren eine ganz leichte, körnige Trübung der zelligen Elemente.

Die Nieren erschienen etwas kleiner wie normal, ihre Marksubstanz weisslich verfärbt, das Epithel der Harnkanälchen zeigte dieselbe Veränderung im Innern der einzelnen Zellen wie dieselbe bei den Leberzellen angegeben wurde. Auffallend dagegen war das mikroskopische Bild,

welches der Harn darbot. Es erwies sich nämlich, dass die gelbe Trübung desselben herrührte von einer grossen Menge kleiner rundlicher Gebilde, die sich auf Zusatz von Essigsäure kaum veränderten. In vielen dieser runden Körperchen war ein kernartiges Gebilde zu sehen, und es erinnerte die ganze Erscheinung sehr an den Anblick, den Naunyn¹⁾ bei der Untersuchung des Harns eines, durch Arsenwasserstoff getödteten Kaninchens hatte.

Naunyn²⁾ theilt darüber mit: „Der während der Nacht entleerte Urin „enthält ein reichliches Sediment von . . . zahlreichen grünen Kügelchen, dieselben sind erheblich kleiner wie Blutkörperchen.“ — und weiter: „Mikroskopisch zeigen sich . . . die Harnkanälchen erfüllt von jenen grünen Kügelchen. An einzelnen Stellen kann man mit Sicherheit erkennen, dass dieselben eigenthümlich veränderte Blutkörperchen darstellen. Man sieht hier alle Uebergänge von einzelnen noch als solchen zu erkennenden Blutkörperchen zu eben diesen Kügelchen.“

Denselben Befund theilt Naunyn ausserdem noch von einem, mit Arsenwasserstoffgas vergifteten Hunde mit.

Auch mir schienen die grünen Körperchen, die ich bei meiner Untersuchung fand, veränderte, geschrumpfte Blutkörperchen zu sein.

Stellt man meinen Befund mit Naunyn's Angaben zusammen, so wird man leicht zu der Annahme gelangen,

1) Müller's Archiv f. Anat. u. Physiol. 1868.

2) a. a. O. S. 416.

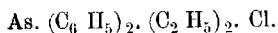
dass, während das Triphenylhydroxyd im Körper verweilt, unter dem Einfluss, den die mannichfaltigen vitalen Processe auf dasselbe ausüben, sich fortgesetzt ganz kleine Mengen von Arsenwasserstoff aus denselben entwickeln.

Dieselben können desshalb wohl nur gering sein, weil das Thier in seinem äusseren Verhalten nichts zeigte, was auf ein Krankbefinden desselben hätte schliessen lassen, also offenbar im Stande war, dem Einfluss des sich abspaltenden Arsenwasserstoffgases Widerstand zu leisten.

Für das allmähliche Auftreten nur kleinster Quantitäten der genannten Verbindung spricht ferner auch die grosse Resistenz, die unser Präparat gegen Lösungsmittel besitzt, denn, was oben anzuführen versäumt ist, auch in alkalischem Wasser löst sich dasselbe, selbst beim Erwärmen, fast gar nicht, wie an einer kleinen Probe der Triphenylarsenhydroxydkrystalle nachgewiesen wurde.

Es scheint demnach, als ob das Triphenylarsenhydroxyd sehr lange im Körper unzersetzt zu verweilen vermöge und demgemäss leichter ertragen werde. Zu meinem Bedauern konnte ich, da zur Zeit mehr Material nicht zu beschaffen war, diesen einen Versuch nicht mit einer in kürzerer Zeit verabreichten, gleichen oder höheren Dosis wiederholen und muss mich daher auf die Mittheilung des einen Versuches beschränken.

III. Das Diphenyldiaethylarsoniumchlorid.



Das Diphenyldiaethylarsoniumchlorid lässt sich nicht krystallinisch darstellen, man gewinnt es am leichtesten aus der entsprechenden Jod-Verbindung, indem man dieselbe längere Zeit mit frisch gefälltem Chlorsilber kocht oder besser, indem man das Jodid längere Zeit im zugeschmolzenen Rohr mit Silberoxyd und Wasser auf 110 °C. erhitzt. Das dann gebildete Hydroxyd, welches stark alkalisch reagirt, wird mit verdünnter Salzsäure neutralisirt. Aus der Lösung lässt sich das Diphenyldiaethylarsoniumchlorid nicht trocken darstellen, im Wasserbade eingedampft und darauf über Schwefelsäure gestellt, resultirt schliesslich nur eine klare, syrupartige Masse. Ein Theil derselben, mit Wasser im Verhältniss von 1:10 verdünnt, wurde zu den Versuchen an Thieren benutzt. Die Lösung reagirte völlig neutral.

Versuch IV.

4. 00. Ein grosses weisses Kaninchen, 1480 Gr. schwer, erhielt eine Injection entsprechend 0,3 ccm. der ursprünglichen, concentrirten Lösung.
4. 15. Das Thier, auf den Boden gesetzt, legt sich auf den Bauch, versucht den Kopf auf den Boden zu legen, schreckt aber jedesmal, wie von Dyspnöe befallen, wieder auf. Die Ohren sind stark injicirt

und fühlen sich sehr heiss an. Klonische Krämpfe der Extremitäten. Bei dem Versuche fortzuspringen, benutzt es nur die hinteren Extremitäten, die vorderen sind anfänglich in gebeugter Haltung an die Brust herangezogen, hängen dann schlaff und kraftlos herab. Darauf ruhige Seitenlage.

4. 20. Das Kaninchen versucht von Neuem mit den Hinterfüssen umherzuspringen; schnellst dann plötzlich hoch in die Höhe, dreht sich in der Luft um seine Längsachse, fällt auf die Seite und bleibt so liegen. Respiration 15 in der Minute. Der Kopf wird zuweilen hin und her geschleudert.
4. 35. Während die Respiration immer langsamer und beschwerlicher wird, tritt der Tod ein. Die Section ergab nichts Besonderes.

Versuch V.

3. 25. Ein graues, weissgeflecktes Kaninchen, 1250 Gr. schwer, erhält 0,2 cem. der ursprünglichen Verbindung in der oben angegebenen Verdünnung.

Nach einer halben Stunde etwa neigte das Thier den Kopf auf die eine Seite und suchte ihn dann auf den Erdboden aufzustützen. Fasste man den Kopf und versuchte, ihn sanft zu erheben, so wurden eigenthümliche, krampfartige Bewegungen der Nackenmuskeln ausgelöst, die ein beständiges Zittern und Wackeln des ganzen Kopfes bedingten. Dabei

zitterten auch die Ohren, die sich wie beim vorigen Thier verhielten, beständig hin und her. Die Athmung, die Anfangs 56 in der Minute betrug, stieg auf 120.

Von da ab sass das Thier ruhig in seinem Korbe, das Zittern des Kopfes trat seltener ein, die Ohren nahmen allmählich ihre gewohnte Temperatur wieder an, und gegen Abend fing das Thier, nachdem auch die Athemfrequenz sich wieder herabgemindert hatte, an, etwas zu fressen.

Am andern Morgen wurde das Thier lebend und scheinbar sich wohlbefindend vorgefunden. Es erhielt nochmals dieselbe Dosis wie am Tage vorher, jedoch erfolgte nach Injection derselben nichts Besonderes. Nur nahm das Thier eine zusammengekauerte Haltung an.

Im Laufe des Vormittags erfolgte einmalige, breiige Kothentleerung.

Um 4.₁₅ Nachmittags bekam das Thier nochmals 0,1 ccm. der Arsoniumverbindung subcutan. Es hatte also im Laufe zweier Tage in drei Portionen zusammen 0,5 ccm. erhalten.

Andern Morgens früh wurde es todt vorgefunden.

Die Section ergab: Magenschleimhaut in der ganzen Regio cardiaca stark braun verfärbt, in der kleinen Curvatur eine Menge kleiner Ekchymosen, die sich bis fast zum Pylorus hin erstreckten. Die Magenwände waren matschig erweicht.

Der ganze Dünndarm erschien stark injicirt, mit zahlreichen punktförmigen Blutextravasaten unter der Schleimhaut, letztere in besonders grosser Menge im obersten Theile des Darmintractus.

Beide Nieren waren sehr blutreich, auf ihrer Oberfläche sah man vereinzelte braunrothe Fleckchen.

Mikroskopisch wurde sowohl am Epithel der Harnkanälchen, als auch an den Zellen der ebenfalls hyperämischen Leber fortgeschrittenere fettige Degeneration nachgewiesen.

In den Nieren wurde Arsen vorgefunden.

Versuch VI.

4. 30. Ein grosses graues Kaninchen, 1540 Gr. schwer, enthält 0,1 unserer Verbindung.

Nach 5 Minuten legt es den Kopf zur Seite, stützt ihn auf den Fussboden auf, richtet ihn dann plötzlich und heftig wieder auf, kurz es zeigen sich dieselben Erscheinungen wie bei den beiden vorigen Thieren.

Die Respiration, welche Anfangs sehr beschleunigt war, wurde nach etwa 7—8 Minuten wieder langsamer. Thier sitzt ruhig da.

5. 10. Das Thier erhält nochmals 0,1 der oben genannten Verbindung.

In den folgenden Tagen ist das Thier ganz munter; frisst gut, und verhält sich nach Ablauf einer Woche wieder durchaus normal.

Fasst man die Erscheinungen, die sich, namentlich bei dem Thier in Versuch IV auf einmalige Injection von 0,3 Diphenyldiaethylarsoniumchlorid, sowie bei dem zweiten in Versuch V ausbildeten, wo das Präparat in kleineren Dosen wiederholt zur Anwendung kam, so wird man unwillkürlich zur Annahme einer gedoppelten Wirkung des Arsoniumpräparates gedrängt.

In Rossbach und Nottnagel's Handbuch der Arzneimittellehre, 3. Auflage, finden wir auf Seite 460 die Vergiftungssymptome angeführt, die nach Application von Phenylalkohol bei Säugethieren sich zeigen.

Es heisst dort:

„Bei Säugethieren bestehen die hervorragendsten Erscheinungen in klonischen Kämpfen mit nachfolgender Lähmung und Collapsus, sehr bald tritt Athemnoth ein, . . . kleine Arterien werden erweitert, so dass der Blutstrom rascher und das Venenblut heller roth wird; die Venen schwellen stark an.“ Weiterhin finden wir: „Der Tod tritt meist auf als unmittelbare Folge der schliesslichen Rückenmarks- und Athmungslähmung, manchmal allerdings auch schnell während eines Krampfanfalles.“

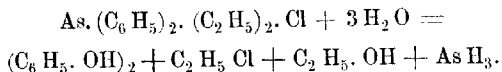
Die Krämpfe, die besonders stark in Versuch IV auftraten, sowie die erhöhte Temperatur, die an den Ohren der Kaninchen wahrgenommen wurde, lassen allerdings mit einiger Wahrscheinlichkeit auf eine Phenolwirkung schliessen,

die das Arsoniumpräparat im Thierkörper zur Aeussierung brachte. In Versuch IV können wir den schnell eintretenden Tod ihr allein zuschreiben, dahingegen gelangte in Versuch V, wo das Thier mit kleineren Einzeldosen vergiftet wurde, das, mit dem Präparat eingeführte Arsen mehr zur vollen Geltung und führte die, bei der Section erhaltenen, der Arsenvergiftung eigenthümlichen pathologischen Organveränderungen herbei. Der in Versuch VI applicirten Dosis der Arsoniumverbindung konnte das mit derselben behandelte Thier Widerstand leisten.

Es ist gewiss schwierig, sich eine Vorstellung zu machen darüber, wie eine so complicirte Verbindung überhaupt im Körper sich verhält. Ob dieselbe als solche, das heisst als Ganzes, unzersetzt wirkt, ist bei der noch wenig ausgedehnten Kenntniss der Beziehungen, die das Diphenyldiaethylarsoniumchlorid anderen chemischen Agentien gegenüber besitzt, nicht nachzuweisen, da es an einer charakteristischen Reaction auf diese Verbindung fehlt, mit deren Hülfe man sie etwa in den Excreten nachweisen könnte. Auch steht, bei der ganzen Art und Weise der Zusammensetzung unseres Präparates eine dahin gehende Annahme auf äusserst schwachen Füßen.

Leichter schon können wir uns, besonders wenn wir den Symptomencomplex, den die Vergiftung mit dieser Arsoniumverbindung zeigt, in's Auge fassen, denken, dass alsbald nach der Einführung in den Körper unser Präparat eine chemische Umsetzung erleidet.

Es bedarf unter Anwesenheit sonstiger günstiger Einflüsse, die wir im lebenden Organismus voraussetzen dürfen, z. B. nur der Aufnahme von drei Molekülen Wasser, um namentlich die Entstehung der Phenolerscheinungen zu erklären, die dann allerdings, wie nachstehende Formel ergibt, noch ausserdem durch das mitentstehende Aethylchlorür sowie den gleichzeitig sich bildenden Aethylalkohol complicirt würde:

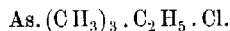


Bei Annahme dieser Zersetzungsweise hätten wir es allerdings auch noch mit dem, dabei entstehenden Arsenwasserstoff zu thun, für dessen specifische Wirkungsweise wir, wie oben ausgeführt, bei der nachfolgenden Section keine Anhaltspunkte hatten. Vielleicht auch trennt sich das Arsen schon gleich vom Moleküle unter Aufnahme des im Körper ja disponibelen Sauerstoffs ab, bildet eine Oxy-Verbindung anorganischer Natur und überlässt die, mit dem Chlor noch vereinigten organischen Componenten unserer Verbindung sich selbst zur weiteren Umgestaltung.

Wie gesagt, es ist sehr schwierig, über den eigentlichen Modus des Wirkens des Diphenyldiaethylarsoniumchlorids in's Reine zu kommen; wir sind vor der Hand allein darauf angewiesen, seine Giftigkeit, wenn in genügender Dosis auf einmal gegeben, seine geringere Schädlichkeit, wenn in refracta dosi, wie im Versuch VI, verabreicht, zu constatiren.

Etwas leichter ist die Aufgabe, für die gleich zu betrachtende Arsenverbindung, das Trimethylaethylarsoniumchlorid, einen Modus der Zersetzungsweise sich vorzustellen; ich will, nach Mittheilung der Resultate, die ich mit diesem Präparat an Thieren erhielt, den Versuch machen, einen solchen darzulegen, der allerdings, bis auf eine, bei der Section erhaltene, unterstützende Erscheinung ebenso hypothetisch sein muss, wie die eben angeführte Ansicht von dem eigentlichen Schicksal, welches die ähnliche Phenylverbindung im thierischen Organismus erleidet.

IV. Das Trimethylaethylarsoniumchlorid.



Diese Verbindung bildet in ihren chemischen Eigenschaften ein vollständiges Analogon zu dem von Landolt¹⁾ entdeckten Tetraethylarsoniumchlorid ($\text{As.}(\text{C}_2\text{H}_5)_4 \cdot \text{Cl} + 4\text{H}_2\text{O}$), sie wird aus dem, bei der Einwirkung von Jodaethyl (C_2H_5)₂J auf Trimethylarsin $\text{As.}(\text{CH}_3)_3$ entstehenden, aus Wasser umkrystallisirten Trimethylaethylarsoniumjodid in völlig gleicher Weise erhalten, wie das Diphenyldiethylarsoniumchlorid.

Ein Theil des in Wasser im Verhältniss von 1:10 gelösten Trimethylaethylarsoniumchlorid's wurde zu 2 Versuchen benutzt. Die Lösung reagirte schwach alkalisch und war frei von jedem Geruch.

4. °. Ein weisses Kaninchen von 830 Gr. Körpergewicht erhält 0,1 der genannten Verbindung.

Nach 25 Minuten fängt der Kopf an, heftig zu zittern, neigt sich zur Seite auf den Fussboden. Die Athmung wird langsamer, die einzelnen Athemzüge kommen stossweise hervor. Bei der Berührung zuckt das Thier wie aus dem Schlafe aufgeweckt zusammen. Bei dem Versuche, etwas vom Boden in die Höhe zu springen, verfällt es in krampfhaftes Zuckun-

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 89. S. 301 u. Bd. 92 S. 365,

gen, fällt hin und bleibt, den Kopf zur Seite geneigt, liegen. Die Pupillen sind ad maximum erweitert, die Gefässe der Ohren stark gefüllt. Die vorderen Extremitäten sind vollständig gelähmt. Das Kaninchen arbeitet sich nur mit den Hinterfüssen sprunghaft vorwärts.

Nach Ablauf einer Stunde tritt der Tod unter dyspnoetischen Erscheinungen ein.

Bei der Section strömte mir ein durchdringender Geruch nach Kakodyl entgegen. Ausser einer mässigen Injection der Schleimhaut des Magens und des Dünndarmes ergab die Section nichts Wesentliches. Das Blut war dünnflüssig, chocoladenbraun, es wurde Arsengehalt in demselben constatirt.

Versuch VIII.

4. 00. Ein weisses Kaninchen von 790 Gr. Gewicht erhielt 0,05 der Verbindung.
4. 25. Das Thier streckt den Kopf, der von einem heftigen Zittern befallen ist, weit nach vorn, wirft ihn dann kräftig rückwärts und legt ihn zur Erde nieder, fährt aber zuweilen rasch, wie erschrocken in die Höhe. Die Füsse von der Erde erhoben zittern heftig. Allmählich wird das Thier ruhiger, die Athmung ist sehr verlangsamt, der Kopf liegt zur Seite geneigt auf dem Fussboden, und nur zuweilen werden zuckende Bewegungen desselben ausgelöst.

5.₁₀. Respiration flach, aber vermehrt.

6.₄₅. Das Thier hockt ruhig da.

Am folgenden Morgen sitzt es ruhig in seinem Behälter, gewährt aber ein struppiges Aussehen. Während der Nacht war dünner Stuhl entleert worden.

10. 0,02 der oben genannten Verbindung injicirt.

14.₃₀. Das Thier frisst von dem vorgelegten Futter.

3.₄₀. Nochmals 0,03 subcutan injicirt.

In den folgenden Tagen zeigte das Thier keine besonderen Veränderungen und hat sich im weiteren Zeitverlauf wieder ganz erholt.

Bei der Section nach Versuch VII trat also, wie dort angeführt, ein intensiver Geruch nach Kakodyl hervor, und diese Erscheinung eben ist es, die uns einen Fingerzeig giebt für die Annahme etwaiger Zersetzungs Vorgänge des Trimethyloethylarsoniumchlorids im Körper. Gerade das Auftreten von Kakodyl ermächtigt uns, mit voller Sicherheit auf eine stattgefundene Zerlegung der Arsoniumverbindung im Organismus zu schliessen, denn das ursprüngliche Präparat, beziehentlich dessen wässrige Lösung ist vollkommen geruchlos, das Kakodyl oder eine seiner Sauerstoffverbindungen demgemäss als solches bei der Injection noch nicht vorhanden.

Wir können annehmen, dass sich das Kakodyl direct aus dem Molekül des Trimethyloethylarsoniumchlorids abspalte als $\text{As}(\text{CH}_3)_2$. Die Neigung dieses ersteren Körpers, mit Begierde Sauerstoff an sich zu reissen, ist hin-

länglich bekannt, ebenso seine grosse Giftigkeit. Fasst man indess auch die weiteren Symptome in's Auge, die die Versuchsthiere boten, die starke Injection der Ohrgefässe, den leicht somnolenten Zustand, den beide Thiere im Versuch VII und VIII zeigten, nicht weniger auch die Mydriasis, so liegt die Vermuthung nahe, dass sich neben der Kakodylwirkung zu gleicher Zeit eine Alkoholwirkung herausgebildet habe, entsprechend der Gegenwart der beiden Alkoholradikale im Trimethylaethylarsoniumchlorid.

Im Versuch VII war die Gesamtwirkung unseres Präparats so intensiv, dass das Thier unter den Zeichen schliesslicher Lähmung des Athmencentrums verendete, während das zweite Thier, jedesmal nur einer kleinen Menge der muthmasslichen Zersetzungsprodukte ausgesetzt, am Leben blieb.

Stellt man die beiden, eben in ihrer Wirkungsweise dargelegten Arsoniumverbindungen einmal zum Vergleich nebeneinander, so haben wir gleich den Unterschied zu betonen, dass die Verbindungen des Arsens mit Radikalen aus der Fettsäurereihe scheinbar giftiger wirken, wie die, wo solche aus der aromatischen Gruppe mit eingetreten sind. In Versuch VII erlag ein Kaninchen einer Dosis von 0,1 der Methylaethylverbindung schon nach 70 Minuten, während in Versuch IV die doppelte Dosis, 0,2, der Phenylaethylverbindung ertragen wurden, und der Tod erst nach vermehrter Einfuhr des Giftes auftrat. Es scheint demnach, als ob es einen nicht unwesentlichen Unterschied ausmache,

ob das Arsen an eine aromatische Gruppe gebunden ist oder nur an, der Fettsäure angehörende, Atomcomplexe.

Gemeinsam hinwiederum ist bei der Vergiftung mit beiden Arsoniumverbindungen die auffallende Erscheinung der bald in Lähmung übergehenden Krämpfe tonischer Art in den Vorderextremitäten der Kaninchen, die eine ganz eigenthümliche, an die Fortbewegungsweise etwa einer *Halmaturus*-Species erinnernde Locomotion der Thiere bedingten.

In den einleitenden Bemerkungen zu dieser Arbeit ist bereits darauf hingewiesen, dass Lebahn und Schulz den Beweis geliefert haben (Seite 6), dass die organische Arsenverbindung, Kakodylsäure, in ihrer relativen Giftigkeit einen niedrigeren Rang einnimmt, als die, zu Vergiftungen überhaupt am meisten benutzte anorganische, arsenige Säure.

Ich gebe in Folgendem eine tabellarische Uebersicht der, von mir benutzten Präparate, mit Berechnung ihrer, jedesmal angewandten Gesamtdosirung auf arsenige Säure, und man wird sich beim Durchsehen der aufgeführten Zahlen leicht davon überzeugen, dass in meinen Versuchen in den meisten Fällen Arsenquantitäten zur Geltung kamen, die, nur an Sauerstoff, als $\text{As}_2 \text{O}_3$ gebunden, einen ganz

anderen, wesentlich pernicioöseren Einfluss auf das Leben der Thiere ausgeübt und viel tiefer gehende Organzerstörungen an den, der Arsenwirkung am meisten unterworfenen Theilen des Körpers, insbesondere am Magen, herbeigeführt haben würden.

(Siehe umstehende Tabelle.)

Nummer des Versuchs.	Angewandte Verbindung.	As-Gehalt in %	Angewandte Dosis.	Zahl der Einzeldosen.	Gesamtdosis auf As_2O_3 berechnet.	Eintritt des Todes.
I.	Monotolylarsinsäure $As.(C_6H_5)_3.(OH)_2$.	34,72	0,2	1	0,091	nach 12—18 Stunden.
II.	Wie bei I.	"	0,15	3 an einem Tage.	0,068	nach 12—18 Stunden.
III.	Triphenylarsenhydroxyd $As.(C_6H_5)_3.(OH)_2$.	22,06	0,327	6 an 6 Tagen.	0,095	Thier blieb lebend.
IV.	Diphenyldiaethylarsoniumchlorid. $As.(C_6H_5)_2.(C_2H_5)_2.Cl$.	23,26	0,3	1	0,095	nach 35 Minuten.
V.	Wie bei IV.	"	0,5	3 an 2 Tagen.	0,153	nach 30—36 Stunden.
VI.	Wie bei IV.	"	0,2	2 an einem Tage.	0,06	Thier blieb lebend.
VII.	Trimethyldiethylarsoniumchlorid. $As.(CH_3)_3.C_2H_5.Cl$.	40,65	0,1	1	0,053	nach 70 Minuten.
VIII.	Wie bei VII.	"	0,1	3 an 2 Tagen.	0,053	Thier blieb lebend.

Injectirt man einem Kaninchen 0,05 Gramm gelöster arseniger Säure, so tritt der Tod in einer oder ein paar Stunden ein. Bei unseren Thieren dagegen sehen wir, dass Dosen von Monotolylarsinsäure erst nach mehr als 12 Stunden das Ende herbeiführten, die in einem Fall einen Arsengehalt aufwiesen, der stark 6 Centigramm (Vers. II) im zweiten fast einem Decigramm (Vers. I) arseniger Säure entsprach.

Das Triphenylarsenhydroxyd ist wegen seiner Schwerlöslichkeit beinahe als ungiftig anzusehen, jedenfalls scheint, wie aus dem mitgetheilten Versuche (Vers. III) hervorgeht, seine Arsenwirkung nur sehr langsam und so beschränkt zur Geltung zu kommen, dass eine mässige Dosis ohne grösseren Nachtheil von einem Kaninchen ertragen wird.

Eine besondere Berücksichtigung dürften wohl die beiden Arsoniumpräparate verdienen mit ihrer oben angenommenen Doppelwirkung. Wir sahen, wie 0,3 des Diphenyldiäthylarsoniumchlorids, auf trockene Substanz berechnet 0,095 arseniger Säure entsprechend, auf einmal gegeben, den Tod in wenig mehr als einer halben Stunde unter Krampferscheinungen herbeiführten, während 0,5 derselben Substanz, 0,153 arseniger Säure aequivalent, in drei einzelnen Dosen an zwei aufeinander folgenden Tagen gereicht, erst nach Ablauf von circa 12 Stunden nach der letzten Injection das Leben des Thieres endeten.

Ein ganz ähnliches Verhältniss finden wir in Vers. VII

und VIII für das Trimethylaethylarsoniumchlorid. 0,1 davon auf einmal injicirt, entsprechend 0,053 arseniger Säure, tödtete ein Thier nach 70 Minuten, während die gleiche Dosis, in drei Portionen auf zwei Tage vertheilt ohne tiefer gehende Wirkung verblieb. Ein Kaninchen, welches in derselben Zeit ein halbes Decigramm gelöster, also zur völligen Resorption geschickter arseniger Säure erhalten hätte, wäre einer solchen Dosis sicherlich in kurzer Frist erlegen.

Es bliebe schliesslich noch übrig, die vier untersuchten Arsenpräparate mit Rücksicht auf ihre verschieden hohe Wirksamkeit, beziehentlich Giftigkeit an dieser Stelle vergleichend neben einander zu setzen, insofern dieses bei der durch das beschränkte Material, das mir zu Gebote stand, bedingten kleinen Zahl von Versuchen überhaupt möglich erscheint.

Für den Fall einmaliger Dosirung von 0,1—0,2 Gr. stehen das Trimethylaethylarsoniumchlorid und die Diphenyldiaethylverbindung oben an, es folgt die Monotolylarsinsäure, die, wenn wir die früher untersuchte Monophenylarsinsäure hier mit hineinziehen wollen, stärkere Giftwirkung ausübt, als die letztere; den Schluss der Reihe endlich würde das schwerlösliche und desshalb sich unter ungünstigen Actionsbedingungen befindende Triphenylarsenhydroxyd bilden.

Jedenfalls geht auch aus den hier mitgetheilten Versuchen hervor, dass eine Verkettung des Elementes Arsen mit organischen Verbindungen zum gemeinsamen Molekül

die Giftwirkung des Arsens zwar nicht aufhebt, aber doch, im Vergleich zur Anlagerung an anorganische Bestandtheile, die Löslichkeit des daraus entspringenden Arsenpräparates vorausgesetzt, herabsetzt.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Binz, sowie Herrn Dr. Schulz für ihre freundliche Unterstützung bei der Anfertigung derselben meinen innigsten Dank auszusprechen.

Vita.

Geboren wurde ich, Fr. Ewald Bertram, evangelischer Confession, am 20. April 1855 zu Lennep, Regierungsbezirk Düsseldorf. Mein Vater, der Kaufmann Wilh. Bertram starb im Jahre 1863. In meinem Geburtsorte besuchte ich die höhere Bürgerschule bis Tertia, ging dann 3 Jahre auf's Gymnasium zu Burgsteinfurt und begleitete meine Mutter, als sie im Jahre 1872 nach Bonn übersiedelte, hierher, um noch $3\frac{1}{2}$ Jahre das hiesige Gymnasium zu besuchen, welches ich im Jahre 1875 mit dem Zeugniß der Reife verlies. Im ersten Semester meines medicinischen Studiums trat ich beim Königs-Husaren-Reg. (I. Rhein. No. 7) als Einjährig-Freiwilliger ein, um meiner Militärpflicht mit der Waffe zu genügen, am Schlusse des vierten Semesters machte ich das Tentamen physicum, studirte im Wintersemester 1877/78 in Berlin und kehrte Sommer 1878 nach Bonn zurück, um hier mein Studium zu vollenden.

Meine academischen Lehrer waren die Herren Professoren und Docenten:

Bardeleben, Binz, Busch, Clausius, Dittmar, Doutrelepont, Finkler, Fränzel, v. Hanstein, A. Kekulé, Koester Leyden, v. Leydig, Kocks, Liebreich, Madelung, Nussbaum, Obernier, Pflüger, Rühle, Sacmisch, Schaafhausen, Schulz, Simon, v. La Valette St. George, Veit, Voechting, Walb, Wolfberg, Zuntz.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern meinen herzlichsten Dank.

Thesen.

- 1) Durch die Bindung des Arsens an organische Radicale wird dessen Giftwirkung nicht aufgehoben, sondern nur herabgesetzt.
- 2) Bei blutigen Operationen in der Oberkiefer- und oberen Rachengegend ist die Rose'sche Methode mit herabhängendem Kopfe die beste.
- 3) Die Benzoësäure wirkt bei fieberhaften Lungenerkrankungen nicht als directes Expectorans, sondern als directes, weil sie stark antipyretisch ist.
- 4) Es ist Pflicht der europäischen Staaten, sich des heutzigen orientalischen Schmutzes und der daraus hervorgehenden pestartigen Krankheiten durch internationale Praeventivmassregeln zu erwehren.

Opponenten.

Herr H. Ribbert, Dr. med.
 „ A. Becker, Dr. med.
 „ Al. Rumler, cand. med.

3

338