



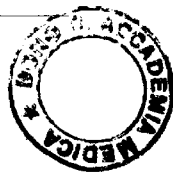
Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur
Kenntnis der Wirkung
des
Isopropylpiperidin.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Friedrich Berg,
approb. Arzt aus Dessau.



Kiel, 1893.

Druck von A. F. Jensen.

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur
Kenntnis der Wirkung
des
Isopropylpiperidin.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Friedrich Berg,
approb. Arzt aus Dessau.



Kiel, 1893.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 24.

Rectoratsjahr 1893/94.

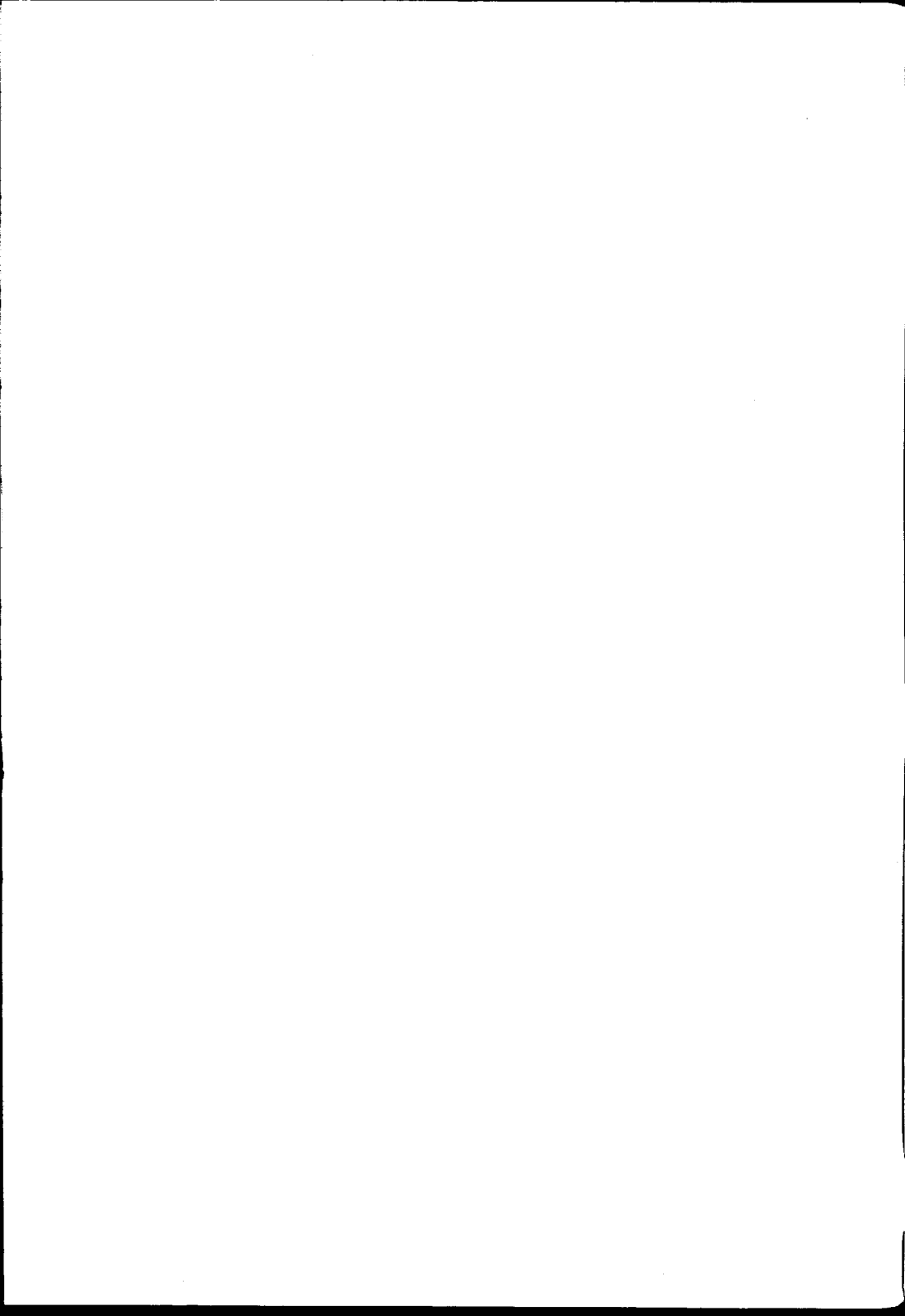
Referent : Dr. Hensen.

Zum Druck genehmigt : Dr. Völkers,
z. Z. Decan.

Meinen teuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.



Nachdem es im Jahre 1879 Ladenburg gelungen war, die aus dem Atropin durch Einwirkung von Salzsäure abgespaltenen Produkte Tropin und Tropasäure wieder zu Atropin zu vereinigen, fand er, dass von dem Tropin unter Heranziehung der verschiedensten aromatischen Säuren eine ganze Reihe dem Atropin ähnlich constituierter Körper, die sog. Tropeine, dargestellt werden können.

Zum künstlichen Aufbau des Atropin fehlte, nachdem die künstliche Darstellung der Tropasäure gelungen war, die Synthese des Tropin; sie erschien um so wichtiger, als eine der künstlichen Basen, das Homatropin, für die Medicin bereits grössere Bedeutung erlangt hatte.

Mit Rücksicht auf die empirische Zusammensetzung des Tropin, sowie des aus ihm leicht zu erhaltenden Tropidin wandte sich Ladenburg zur Untersuchung des Pyridin resp. Piperidin und versuchte aus diesen Tropin oder Tropidin darzustellen.

In dieser Richtung arbeitend, fand Ladenburg, dass durch Einwirken von Jodalkylen auf Pyridin und Erhitzen der so erhaltenen Jodüre auf 300° die Jodhydrate der Alkylpyridine erhalten werden können, die dann leicht durch Reduktion in die entspr. Piperidinbasen sich überführen lassen. Auf diese Weise erhielt Ladenburg die Methyl-, Aethyl- und Propyl-Derivate.¹⁾ Bezüglich der letzteren giebt er an, dass sie einen stark narkotischen Geruch haben und dass der des Isopropyl-Derivates sehr an den Geruch des Tropidin erinnere. Durch Oxydation dieser Körper hoffte Ladenburg Produkte zu erhalten, die er mit dem Tropin und Tropidin vergleichen könne.

Inzwischen hatte A. W. Hofmann²⁾ nachgewiesen, dass dem

¹⁾ Berichte der Chem. Gesellschaft 1881 S. 1348 und 1883 S. 1410.

²⁾ Ebenda 1881 S. 705.

Coniin nicht die früher allgemein angenommene Formel $C_8 H_{15} N$, sondern eine um 2 Wasserstoffatome reichere, nämlich $C_8 H_{17} N$, zukomme und dass es demnach, sowie noch besonders mit Rücksicht auf das Verhalten der Methyl-Ammonium-Basen in der Wärme, als eine dem Piperidin homologe Base anzusprechen sei.

In einer späteren Mitteilung ¹⁾ hat Ladenburg genauere Angaben gemacht über die Einwirkung von Jodpropyl auf Pyridin, bei der 2 Produkte erhalten werden, das γ - und α -Propylpyridin; beide wurden durch Einwirkung von Natrium und Alkohol in die entspr. Piperidine übergeführt. Von dem γ -Propylpiperidin wurde damals angegeben, dass sein Geruch dem des Coniin ähnlich sei, dass es aber einen niedrigeren Siedepunkt besitze als dieses; das zweite Derivat dagegen solle wie Coniin bei 165° — 168° siedend, auch solle seine Löslichkeit in Wasser der des Coniin nahe stehen. Aus allen seinen Beobachtungen schloss Ladenburg damals, dass die beiden synthetischen Körper dem Coniin nahestehen, aber freilich nicht identisch mit diesem sind.

Auch Hofmann ²⁾ hatte unterdes die Untersuchungen über Coniin fortgesetzt. Indem er das Hydrochlorat mit Zinkstaub der Destillation unterwarf, erhielt er unter anderem eine Base, Conyrin genannt, von der bewiesen wurde, dass sie bei der Oxydation α -Pyridin-Carbonsäure liefert; diese Substanz wurde demnach von ihm als Orthopropylpyridin erkannt.

Inzwischen hatten Ladenburg & Schrader ³⁾ auch die Einwirkung des Isopropyljodür genauer verfolgt und dabei ebenfalls 2 isomere, der α - und γ -Reihe zugehörige Derivate erhalten. Bezüglich des α -Propylpyridin geben sie an, dass mit Ausnahme der blauen Fluorescenz die Eigenschaften vollständig übereinstimmten mit denen, die A. W. Hofmann an seinem aus Coniin erhaltenen Conyrin feststellen konnte, und dass es durch Reduktion in eine Piperidinbase übergeführt werde von ausgesprochenem Coniingeruch, deren spec. Gewicht und Verhalten gegen Wasser durchaus den beim Coniin selbst beobachteten Eigenschaften entsprechen. Zum Schluss sagt Ladenburg: »Nach diesen Versuchen kann jedenfalls die Möglichkeit, dass Coniin α -Isopropylpiperidin sei,

¹⁾ Ebenda 1884 S. 772.

²⁾ Ebenda 1884 S. 825.

³⁾ Ebenda 1884 S. 1121.

nicht bestritten werden, während ich dasselbe früher als α -Propylpiperidin aufgefasst hatte.«

Genauer die Eigenschaften dieser Isopropyl-Körper untersuchend hat Ladenburg alsdann ¹⁾ zunächst das α -Derivat von dem der γ -Reihe zu reinigen versucht und so eine Piperidinbase erhalten, die zwischen 162° und 164° übergang, in Wasser wenig löslich war, u. zw. in der Wärme viel weniger als in der Kälte, und deren spec. Gewicht nahe dem des Coniin lag. Versuche am Frosche, die Herr Professor Falck ausführte, lehrten, dass die Wirkung der Substanz »mit der des Coniinsalzes qualitativ übereinstimmt.«

Die vergleichende Untersuchung verschiedener Salze und Doppelsalze des Coniin und α -Isopropylpiperidin ergaben zum Teil völlige Übereinstimmung. Mit Rücksicht hierauf schloss Ladenburg damals seine Abhandlung folgendermassen: »Die bisher beobachteten kleinen Differenzen lassen sich wohl mit der optischen Inaktivität der künstlichen Base in Zusammenhang bringen, und es ist möglich, dass, wenn es gelingt die Base in ihre beiden activen Componenten zu spalten, der rechtsdrehende Teil sich mit dem Coniin als vollständig identisch erweist.«

Als nun Ladenburg ²⁾ seine Untersuchungen der Propyl-derivate in grösserem Massstabe fortsetzte und es ihm schliesslich gelungen war, die α - und γ -Körper absolut von einander zu trennen, hat er sich dann davon überzeugt, dass die mit Propyl- und Isopropyljodür dargestellten, der α -Reihe zugehörigen Basen identisch sind und als α -Isopropylpiperidin angesehen werden müssen. Nach dieser Erkenntnis folgert er dann weiter, dass das Coniin α -Propylpiperidin ist. Kurze Zeit darauf konnte Ladenburg dann die Mitteilung machen ³⁾, dass ihm die Synthese des α -Propylpiperidin, sowie die Zerlegung dieser inactiven Base in die beiden Isomeren gelungen sei, und dass der rechtsdrehende Körper vollständig identisch ist mit dem Coniin.

Im Verlaufe dieser Untersuchungen Ladenburg's war Herr Professor Falck wiederholt veranlasst worden, die Wirkungen der dargestellten Derivate zu untersuchen. Dies geschah auch

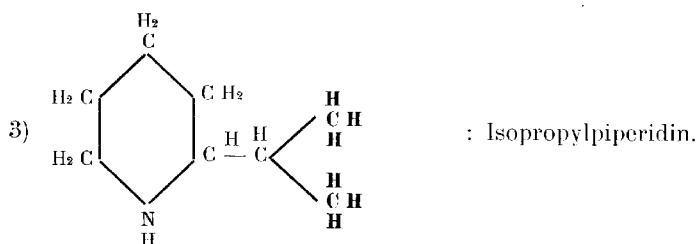
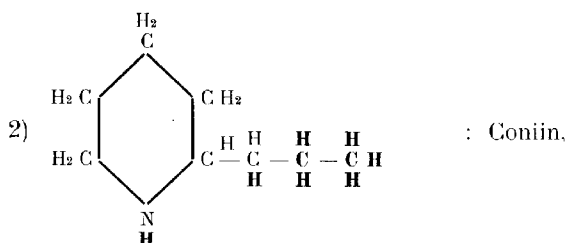
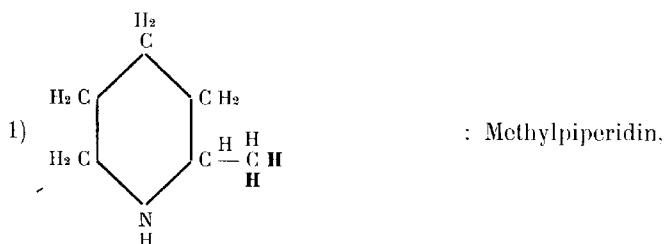
¹⁾ Ebenda 1884 S. 1676.

²⁾ Ebenda 1885 S. 1587.

³⁾ Ebenda 1886 S. 439 und 2578.

bezüglich des α -Isopropylpiperidin, dessen Wirkung auf den Frosch qualitativ jedenfalls grosse Ähnlichkeit zeigt mit der des Coniin. Eine genauere vergleichende Untersuchung wurde damals abgebrochen, als die chemischen Untersuchungen ergaben, dass das α -Isopropylpiperidin mit dem Coniin nicht identisch ist.

Nachdem inzwischen in dem hiesigen Institute genauere Untersuchungen des Coniin sowie verschiedener Derivate ausgeführt worden waren, erschien es wünschenswert, nunmehr auch die Wirkung des Isopropylpiperidin festzustellen, dessen chemische Beziehungen zu dem Coniin aus folgenden Formeln ersichtlich sind:



Mit Rücksicht auf vorstehende Formelbilder kann man das Coniin als aethyliertes, das Isopropylpiperidin als 2-fach methyliertes Methylpiperidin ansehen.

Da das von Herrn Professor Ladenburg vor längerer Zeit zur Verfügung gestellte salzsaure Salz bei der vorgenommenen Prüfung nicht den dem Isopropylpiperidin zukommenden Schmelzpunkt zeigte, so wurde dasselbe zunächst aus Benzol bis zum constanten Schmelzpunkt umkrystallisiert. Mit dem nunmehr reinen Gifte wurden sodann die Versuche an Tieren angestellt, u. zw. wurden abgewogene Mengen des Giftes in Wasser gelöst, den Tieren unter die Haut eingespritzt.

1. Versuche an weissen Mäusen.

Berücksichtigt wurden hierbei auch diejenigen Versuche, welche Herr Professor Falck vor längerer Zeit bereits ausgeführt hatte.

Tabelle 1.

Nummer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gabe in mg	Bemerkungen.
1	22,87	5,68	248,3	Krampf, Lähmung, Tod nach 55 m.
2	24,41	6	245,8	" " " " 23 m.
3	17,93	4,1	228,7	" " " " 31 1/2 m.
4	21,07	4,8	227,9	" " " " 16 1/4 m.
5	15,38	3,4	221,1	" " " "
6	13,80	3	217,4	" " " "
7	14,90	3,1	208,0	" " " "
8	18,02	3,7	205,3	" " " "
9	22,90	4,6	200,9	" " " "
10	22,03	4,4	199,7	" " " "
11	17,33	3,3	190,4	" " " "
12	22,71	4,1	180,5	" " " "
13	20,18	3,5	173,4	" " " "
14	21,95	3,5	159,4	" " " "
15	20,10	3	149,3	" " " "
16	20,43	2,75	131,6	" " " "
17	15,19	2	131,6	" " " "
18	22,21	2,8	126,1	" " " "
19	18,57	2,1	113,1	" " " "
20	21,56	2,3	106,7	" " " "
21	21,13	2,15	101,7	Krampfes Zittern.
22	21,03	2	95,0	" " " "
23	20,93	1,9	90,8	Krampf?
24	21,02	1,8	85,64	Keine Wirkung.

3. Versuch.

17,925 g schwere Maus.

- 8h 51m: Einspritzung von 4,1 mg des Giftes.
 53m: 16 Atmungen in 5 Sec.
 55m: Stützt den Kopf auf.
 57½m: Zittern, allmählich übergehend in Krampf, durch den das Tier vorwärts geschoben wird; liegt dann langgestreckt da.
- 9h 0m: Stärkerer Krampfanfall.
 1m: Abermals Krampfanfall; gleich danach 12 Atmungen in 15 Sec., unregelmässig. — Das Tier liegt jetzt im allgemeinen auf Bauch und Brust, die Hinterbeine sind vom Körper ab nach der Seite gestreckt. Hin und wieder kurze Krampfanfälle.
 5m: Die krampfigen Zuckungen folgen jetzt schneller aufeinander.
 7m: Sie erfolgen gleichzeitig mit den Atmungen und sind mit Zähneknirschen verknüpft. Die Zehen sind flektiert.
 10m: 7 Atmungen in 15 Sec., unregelmässig, unter Maulaufreissen. Die Atmungen werden immer flacher.
 11m: Stärkere krampfige Zuckungen.
 14m: 6 Atmungen in 15 Sec., sehr unregelmässig, mit Zuckungen, besonders der Hinterbeine. Die Atmungen werden jetzt immer oberflächlicher.
 22½m: Letzte Inspiration. Gleich darauf noch schwache Zuckungen des Schwanzes und der Füsse.

5. Versuch.

15,38 g schwere Maus.

- 11h 42m: Einspritzung von 3,4 mg des Giftes.
 45m: Grosse Unruhe, schwache krampfige Zuckungen.
 48m: 10 Atmungen in 5 Sec.
 50m: Wiederholt starke Krampfanfälle, durch kurze Pausen getrennt.
 53m: Das Tier liegt jetzt langgestreckt auf Bauch und Brust. Hin und wieder einzelne krampfartige Zuckungen des ganzen Körpers.

- 11h 55m: 10 Atmungen in 5 Sec. Stärkere Krämpfe.
 12h 2m: 7 » » 5 » Die krampfigen Zuckungen
 erfolgen jetzt sehr häufig aufeinander.
 12m: 6 Atmungen in 5 Sec. Wieder stärkere Zuckungen.
 23m: 19 Atmungen in 15 Sec., unregelmässig, gruppen-
 weise erfolgend mit Zähneknirschen. Hin und wieder
 stärkere Zuckungen.
 32m: 37 Atmungen in 15 Sec., regelmässig, noch immer
 hin und wieder starke Zuckungen, besonders des
 Hinterkörpers.
 40m: 40 Atmungen in 15 Sec. Die Zuckungen sind schwächer
 geworden.
 50m: Die Krampffaffektion zeigt sich jetzt nur noch als
 starkes Zittern. Beobachtung eingestellt.

6. Versuch.

13,798 g schwere Maus.

- 10h 52m: Einspritzung von 3 mg des Giftes.
 54m: 17 Atmungen in 5 Sec.
 56m: Geht ziemlich steifbeinig, liegt dann mit Brust und
 Kopf auf.
 59m: Krampf des Hinterkörpers.
 11h 0m: Wird krampflich vorwärts getrieben.
 3m: Stärkerer Krampf, besonders des Hinterkörpers, wieder-
 holt eintretend; die Maus wird dadurch kurze Strecken
 vorwärts getrieben und bleibt dann langgestreckt liegen.
 6m: Stärkerer Krampf des Vorderkörpers.
 9m: 13 Atmungen in 15 Sec. Liegt im allgemeinen ruhig.
 15m: Mehrmals stärkere Zuckungen des Hinterkörpers.
 21m: 35 Atmungen in 15 Sec. Hin und wieder schwächere
 Zuckungen des Vorderkörpers, des Hinterkörpers resp.
 des ganzen Tieres.
 26m: Schwacher Krampf des Hinterkörpers.
 37m: 15 Atmungen in 5 Sec. Hin und wieder geringere
 Zuckungen.
 40m: Kriecht umher. Hinterbeine noch etwas steif. Setzt sich.
 45m: Schwaches Zittern des Tieres.

- 11h 52m: 14 Atmungen in 5 Sec. Schwaches Zittern des Kopfes und der Vorderbeine.
 12h 15m: 15 Atmungen in 5 Sec.

7. Versuch.

14,903 g schwere Maus.

- 8h 54m: Einspritzung von 3.1 mg des Giftes.
 56m: 15 Atmungen in 5 Sec.
 9h 0m: Krampf des ganzen Körpers. Kopf schon vorher aufgestützt.
 1m: 15 Atmungen in 5 Sec.
 3m: Wiederholt stärkere Zuckungen des Körpers.
 4 $\frac{1}{2}$ m: Wird durch stärkeren Krampf vorwärts getrieben.
 5m: 12 Atmungen in 5 Sec.
 7m: Liegt langgestreckt; starker Krampf.
 9m: 10 Atmungen in 5 Sec., unregelmässig. Starker Krampf.
 10m: Hin und wieder einzelne Zuckungen des Körpers.
 13m: Stärkerer Krampf.
 15m: 6 Atmungen in 5 Sec., sehr unregelmässig.
 19m: 12 " » 15 " , aussetzend. Liegt langgestreckt; schon länger krampffrei.
 23m: Stärkere Zuckungen des Hinterkörpers.
 25m: 14 Atmungen in 15 Sec.
 30m: 16 " » 15 " , regelmässig.
 32m: Wiederholt Zuckungen des Hinterkörpers.
 33 $\frac{1}{2}$ m: Die Zuckungen wiederholen sich in kürzeren Zwischenräumen.
 35m: 22 Atmungen in 15 Sec. Stärkere Zuckungen des ganzen Körpers, die in der nächsten Zeit recht schnell aufeinander folgen.
 40m: 34 Atmungen in 15 Sec.
 43m: Vereinzelt schwächere Zuckungen, in starkes Kopfszittern übergehend.
 48m: Häufige Zuckungen des ganzen Körpers.
 54m: 11 Atmungen in 5 Sec. Noch immer krampfartige Zuckungen.
 10h 0m: 15 Atmungen in 5 Sec. Desgleichen.
 7m: Geht wieder schwerfällig vorwärts unter starkem Zittern. Erholt sich wieder.

8. Versuch.

18,02 g schwere Maus.

- 9h 36m: Einspritzung von 3.7 mg des Giftes.
 38m: 17 Atmungen in 5 Sec.
 44m: 14 » » 5 »
 45m: Stützt den Kopf auf.
 46m: Zittern des Körpers wie im Fieberfrost, dann schwache Zuckungen des Hinterkörpers.
 47m: Kriecht vorwärts, liegt dann langgestreckt.
 48m: Wird krampfhaft vorwärts getrieben.
 50m: 13 Atmungen in 5 Sec. Stärkerer Krampf des Hinterkörpers, Kopfizittern.
 52m: Stärkerer allgemeiner Krampf.
 54m: Stärkere Zuckungen, die sich in der nächsten Zeit öfter wiederholen.
 58m: 14 Atmungen in 5 Sec.
- 10h 1m: Das langgestreckt daliegende Tier wird von einem starken Krampfanfall betroffen, durch den der Hinterkörper von der Unterlage in die Höhe gehoben wird. Diese Krampfanfälle wiederholen sich in kurzen Zwischenräumen in der nächsten Zeit öfter.
- 10m: 13 Atmungen in 5 Sec. Heftige Zitterbewegungen des ganzen Körpers, hin und wieder von kleinen Zuckungen unterbrochen.
- 13m: Stärkerer Krampfanfall.
- 20m: 13 Atmungen in 5 Sec. Das Tier liegt jetzt im allgemeinen ruhig; hin und wieder kurze Zuckungen des Körpers.
- 27m: 13 Atmungen in 5 Sec. Sitzt wieder. Starkes Kopfizittern, sowie schwaches Zittern des übrigen Körpers.
- 34m: 14 Atmungen in 5 Sec. Immer noch Zittern, besonders des Kopfes und Vorderkörpers, wobei die Zehen flektiert werden.
- 50m: Geht kriechend vorwärts.
- 11h 6m: 14 Atmungen in 5 Sec. Immer noch Zittern.
- 44m: 14 Atmungen in 5 Sec. Noch immer schwaches Zittern des Körpers.
- 12h 5m: Das Zittern ist noch nicht ganz geschwunden.



II. Versuch.

17,329 g schwere Maus.

- 11h 22m: Einspritzung von 3,3 mg des Giftes.
 24m: 16 Atmungen in 5 Sec.
 27m: Unruhe. Sitzt dann mit Kinn und Brust aufgestützt.
 Stärkeres Zittern des Vorderkörpers.
 30m: Krampfartige Zuckungen des Hinterkörpers.
 31m: Stärkeres Kop fzittern, anfallsweise auftretend und sich
 über den ganzen Körper erstreckend.
 34m: 12 Atmungen in 5 Sec. Stärkere Zuckungen.
 36m: Wiederholt starker, kurzdauernder Krampf des Vorder-
 körpers.
 38m: Stärkerer allgemeiner Krampf.
 42m: Öfter starke Krampfanfälle.
 43m: 14 Atmungen in 5 Sec. Krampfanfälle und Zittern
 wechseln öfter ab.
 50m: 14 Atmungen in 5 Sec. Zittern des Kopfes und
 Vorderkörpers ziemlich anhaltend.
 12h 10m: Derselbe Zustand. Geht jetzt schon wieder umher.
 35m: 14 Atmungen in 5 Sec. Das Zittern ist schwächer
 geworden.
 55m: 14 Atmungen in 5 Sec. Zitteranfälle treten nur noch
 selten auf.

Bezüglich der Symptomatologie glaube ich gestützt auf die von mir gemachten Beobachtungen folgendes angeben zu müssen: Kleinste, aber wirksame Gaben des Giftes ändern das Verhalten der Mäuse im allgemeinen nur in der Weise, dass hin und wieder schwaches Zittern des Kopfes sich einstellt, das alsdann den ganzen übrigen Körper befällt. Diese Erscheinung, an einen schwachen Fieberfrost erinnernd, trat anfallsweise nach kürzeren oder längeren Zwischenpausen ein. — Eine geringe Erhöhung der Gabe fügt schwache krampfartige Zuckungen hinzu, von denen das auf Kopf und Brust liegende Tier hin und wieder heimgesucht wird. — Geht man von der Hälfte der Tötungsdosis aus langsam in die Höhe, dann wird an dem Verhalten der Tiere qualitativ kaum etwas geändert, wohl aber quantitativ und zeitlich. Die Wirkungen treten schneller ein, auch verursachen die grösseren

Dosen schon sehr früh bei dem langgestreckt daliegenden Tiere intensivere Krämpfe, durch die es umhergeworfen wird. Die Krampfaffektionen sind seltener allgemein, klonisch, meist auf den Hinterkörper beschränkt und treten wechselnd als schwache resp. stärkere Zuckungen auf. Kürzere oder längere Pausen trennen die einzelnen Anfälle von einander. Betont sei hier, dass bei vielen der Versuche zweifellos diese recht intensiven Krampfanfälle hervortraten in einem Stadium der Vergiftung, in dem die Atmung recht lebhaft und ungestört erfolgte. Nachdem die Erholung bereits vorgeschritten, stellten sich die eigentlichen Zitterkrämpfe ein, die ganz besonders deutlich an dem Vorderkörper, und hin und wieder hauptsächlich an dem Kopfe sowie an den Vorderfüssen, deren Zehen stark flektiert waren, hervortraten. Jetzt nahm dann auch das Tier wieder mehr und mehr sitzende Haltung ein, die zunächst freilich nur dadurch erreicht wurde, dass die Hinterbeine soweit wie möglich nach vorn vorgeschoben wurden. In dieser Stellung trat dann das Zittern des Kopfes sowie des Vorderkörpers ein, an dem hin und wieder auch der Schwanz sich beteiligte. Diese eigentümlichen Bewegungen konnten längere Zeit andauern, wurden dann durch kürzere und längere Pausen unterbrochen, dann schwächer und schwächer, um schliesslich ganz zu schwinden. — Verschiedene, der im Auszug mitgeteilten Protokolle lassen wohl deutlich erkennen, wie diese eigentümlichen krampfartigen Erscheinungen miteinander gemischt zur Beobachtung kommen.

Dem Tiere des 7. Versuches wurde 91,3 % der minimal letalen Menge einverleibt und hierdurch zum erstenmal eine auffallende Einwirkung auf die Atmungsthätigkeit erzielt. Wie der Protokollauszug des Versuches ergibt, wurde die Atmung langsamer und unregelmässig, während das Tier im allgemeinen ruhig und ohne Krampf dalag. Erst mit Zunahme der Atmungsthätigkeit stellten sich auch die Krampfaffektionen wieder ein. — Intensiver noch war die Einwirkung im Verlaufe des 5. Versuches hervorgetreten bei Benutzung von 97 % der Tötungsgabe. Bei diesem Tiere erreichte die Atmungsstörung einen solchen Grad, dass sie selbst zu krampfartigen Bewegungen führte. Mit Schwinden der lähmenden Wirkung wurde dann auch die darin liegende Lebensgefahr wieder beseitigt. — Bei Benutzung der Tötungsdosis dagegen (siehe Protokoll des 3. Versuches) traten kurz nach

der Einspritzung, nachdem Zittern des Körpers und ein stärkerer Krampfanfall sich eingestellt hatten, heftige dyspnoische Krämpfe hervor, die Atmung wurde sehr verlangsamt, sehr unregelmässig, aussetzend und hörte schliesslich ganz auf, doch konnten bei dem atemlos daliegenden Tiere noch schwache Zuckungen einzelner Teile wahrgenommen werden.

Mit Rücksicht auf die chemischen Beziehungen des Isopropylpiperidin zum Coniin ist hier ein Vergleich beider Gifte zunächst in qualitativer Beziehung vorzunehmen. H. Martens hat in seiner kürzlich hier erschienenen Arbeit genauer die Einwirkung des Coniin auf die Maus geschildert und angegeben, dass bereits kleinste Gaben eine geringe Unruhe und Schreckhaftigkeit der Tiere hervorrufen, zu der sich mit Steigerung der Dosis deutlich krampfes Zittern, besonders des Hinterkörpers, hinzugesellt. Weitere Zunahme der Giftmenge liess dann noch Lähmungserscheinungen hervortreten: starkes Herabgehen der Atmung, luftschnappendes Atmen, zum Theil begleitet von krampfartigen Bewegungen, den dyspnoischen Krämpfen.

Es lässt sich kaum leugnen, dass bei der Maus die Wirkung der beiden Gifte sich ziemlich übereinstimmend bemerklich macht, als fast gleich angesprochen werden kann. Will man freilich sozusagen Kleinigkeiten berücksichtigen, dann muss wohl erwähnt werden, dass die durch das Coniin bedingten Zitterkrämpfe ganz besonders am Hinterkörper, die durch das Isopropylderivat verursachten dagegen mehr am Vorderkörper, ganz besonders am Kopfe wahrgenommen wurden.

2. Versuche an Tauben.

Tabelle 2.

Numer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gabe in mg	Bemerkungen.
25	289	43	148,8	Erbrechen nach 11 m, 6 mal in 22 m, Krampf, Lähmung, Tod nach 52 $\frac{1}{2}$ m.
26	326	40,75	125	" " 5 $\frac{1}{2}$ m, 9 mal in 15 $\frac{1}{2}$ m, Krampf, Lähmung, Tod nach 78 $\frac{3}{4}$ m.
27	355	43,5	122,54	" " 2 $\frac{1}{2}$ m, 10 mal in 26 m, Krampf, Lähmung, Tod nach 62 $\frac{1}{2}$ m.
28	328	38,2	116,55	" " 2 m, 39 mal in 188 $\frac{1}{2}$ m, Krampf, Lähmung.
29	320	37	115,6	" " 2 m, 25 " " 204 m, Krampf, Lähmung.
30	364	40	109,89	" " 2 m, 9 " " 26 m, Krampf, Lähmung.
31	351	37,7	107,41	" " 2 $\frac{1}{2}$ m, 37 " " 143 $\frac{1}{2}$ m, Kopf zurückgeschlagen.
32	367	38,5	104,9	" " 1 $\frac{1}{2}$ m, 30 " " 116 m, Kopf zur.
33	302	30,2	100	" " 5 $\frac{1}{2}$ m, 23 " " 105 m, " "
34	282	27,5	97,52	" " 6 m, 12 " " 68 m, " "
35	330	30	90,91	" " 92 $\frac{1}{2}$ m, 3 " " 2 m, " "
36	338	27	79,88	" " 2 $\frac{1}{2}$ m, 26 " " 130 $\frac{1}{2}$ m, " "
37	292	20,5	70,21	" " 3 m, 17 " " 101 m, " "
38	358	21,5	60,06	" " 21 m, 5 " " 50 m, " "
39	324	17,8	54,94	" " 6 m, 20 " " 106 m, " "
40	360	18	50	" " 6 m, 2 " " 9 m, " "
41	270	12,15	45	" " 21 m, 5 " " 50 m, " "
42	307	12,3	40,06	" " 4 $\frac{1}{2}$ m, 15 " " 77 $\frac{1}{2}$ m.
43	281	10	35,59	" " 9 $\frac{1}{2}$ m, 9 " " 73 $\frac{1}{2}$ m.
44	325	10	30,77	" " 4 m, 10 " " 75 m.
45	326	8,2	25,15	" " 11 m, 5 " " 67 m.
46	282	5,6	19,86	" " 12 m, 5 " " 80 m.
47	294	5,6	19,05	" " 8 m, 4 " " 66 $\frac{1}{2}$ m.
48	282	4,8	17,02	" " 4 m, 13 " " 65 m.
49	382	6,1	15,96	" " 32 m, 3 " " 35 m.
50	316	4,75	15,03	Keine Wirkung.
51	250	3,5	14	" " "

25. Versuch.

289 g schwere Taube.

- 11h 9m : Einspritzung von 43 mg des Giftes.
 12m : 13 Atmungen 15 Sec.

- 11h 20, 21, 24, 32, 38, 42m: Jedesmal Erbrechen. — Zuletzt 9 Atmungen in 15 Sec.
- 43 $\frac{1}{2}$ m: Das schon einige Zeit schwankend dastehende Tier fällt jetzt auf die Brust. Die Beine sind nicht krampfzig nach hinten gestreckt, dagegen wird ein starkes Schwirren der Flügelmuskeln wahrgenommen.
- 45m: 15 Atmungen in 15 Sec. Schnabel dauernd geöffnet; lässt den Kopf etwas hängen. Lebhaftes Muskelschwirren.
- 49m: Stärkeres Flügelschlagen.
- 53m: 13 Atmungen in 15 Sec.
- 54 $\frac{1}{2}$ m: 10 » » 15 »
- 55m: 7 » » 15 »
- 57m: Schwache Zuckungen. Kopf sinkt zeitweise herab.
- 58m: Stärkere Körperzuckungen.
- 58 $\frac{1}{2}$ m: » » » Es folgen jetzt stärkere Zuckungen der Flügel, während der Kopf ruhig zur Seite liegt.
- 12h 0m: 4 Atmungen in 15 Sec. Stärkere Zuckungen mit Streckung der Beine nach hinten. Jede Inspiration von krampfzigen Bewegungen begleitet.
- $\frac{3}{4}$ m: 5 Atmungen in 15 Sec. Die Atmung wird immer oberflächlicher, die Zuckungen schwächer.
- 1 $\frac{1}{2}$ m: Tod.

26. Versuch.

326 g schwere Taube.

- 9h 21 $\frac{1}{2}$ m: Einspritzung von 40,75 mg des Giftes.
- 24m: 10 Atmungen in 15 Sec.
- 27, 27 $\frac{1}{2}$, 28, 30 $\frac{1}{2}$, 31 $\frac{1}{2}$, 32 $\frac{1}{2}$, 38 $\frac{1}{2}$, 40, 42 $\frac{1}{2}$ m: Jedesmal Erbrechen. — Der Gang war schon vorher etwas taumelnd, auch wurde der Kopf etwas nach dem Nacken zurückgebeugt.
- 45m: 10 Atmungen in 15 Sec. Sehr starkes Schwanken.
- 47m: Setzt sich unter stark taumelnden Bewegungen.
- 49 $\frac{1}{2}$ m: Stärkere krampfzige Bewegungen, heftiges Flügelschlagen.
- 52m: 12 Atmungen in 15 Sec. Schnabel geöffnet.
- 59m: 9 Atmungen in 15 Sec. Die Beine sind schlaff, der schlaff herabhängende Kopf zeigt wiederholt stärkere Zuckungen.

- 10h 7m: 8 Atmungen in 15 Sec. Vollkommen erschlaft.
Stärkere Zuckungen des Kopfes.
- 12m: Stärkere krampfartige Bewegungen der Flügel, die sich bei dem sonst völlig erschlaft daliegenden Tiere in der nächsten Zeit sehr häufig wiederholen.
- 30m: 10 Atmungen in 30 Sec. Stärkere Zuckungen wie vorher.
- 38m: 3 Atmungen in 15 Sec., sehr unregelmässig, mit langen Pausen. Heftiges Schwirren der Flügelmuskeln.
- 39 $\frac{1}{4}$ m: Stärkere Zuckungen.
- 40 $\frac{1}{4}$ m: Tod.

27. Versuch.

355 g schwere Taube.

- 10h 57 $\frac{1}{2}$ m: Einspritzung von 43,5 mg des Giftes.
- 11h 0. $\frac{1}{2}$, 1 $\frac{1}{4}$, 2 $\frac{1}{2}$, 6, 9, 11 $\frac{1}{2}$ m: Jedesmal Erbrechen. — Schon längere Zeit steht das Tier unsicher.
- 12 $\frac{1}{2}$ m: 7 Atmungen in 15 Sec.
- 15m: Erbrechen.
- 17m: Stärkere Flügelzuckungen, gleich darauf Erbrechen.
- 26m: Erbrechen.
- 27m: Geht wankend, setzt sich.
- 30m: Taumelt unter Flügelschlagen, fällt nach vorn und bleibt auf der Brust liegen.
- 33m: Stärkeres Flügelschlagen. Beine nicht krampfartig nach hinten.
- 35m: Zuckungen, besonders des Kopfes.
- 36m: 10 Atmungen in 15 Sec. Starkes Flügelschlagen.
- 38m: Krampfartiges Flügelschlagen und Zuckungen, die in der nächsten Zeit öfter wiederkehren.
- 53m: Von jetzt andauernd schwache Zuckungen, gleichzeitig mit der Atmung.
- 54m: 4 Atmungen in 15 Sec., sehr unregelmässig, mit weitem Öffnen des Schnabels.
- 55m: Wieder stärkere Zuckungen.
- 11h 58m: 4 Atmungen in 15 Sec. mit Schnabelöffnen. Zuckungen, stärkerer Krampf.
- 12h 0m: Tod.

30. Versuch.

364 g schwere Taube.

- 8h 30m: Einspritzung von 40 mg des Giftes.

- 8h 32, 34, 35m: Jedesmal Erbrechen.
 40m: 8 Atmungen in 15 Sec. Geht taumelnd umher, Kopf etwas zurück in den Nacken gebeugt.
 41, 43 $\frac{1}{2}$, 48, 55, 57, 58m: Jedesmal Erbrechen.
 9h 3m: 8 Atmungen in 15 Sec. Gang taumelnd und steif.
 8m: Setzt sich nach sehr starkem Taumeln.
 10m: Kann nicht gehen, sondern arbeitet mehr kriechend und unter Benutzung der Flügel und des fächerförmig ausgebreiteten Schwanzes eine Strecke vorwärts (Krampf?)
 13m: Dasselbe Verhalten. In den Flügelmuskeln fühlt man deutliches Schwirren.
 16m: 11 Atmungen in 15 Sec.
 18m: Steht wieder, jedoch auf den Schwanz gestützt.
 20m: Stärkere Zuckungen des Kopfes, die von jetzt an längere Zeit unverändert fortbestehen.
 44m: 8 Atmungen in 15 Sec. Noch immer Zuckungen des Kopfes wie vorher.
 56m: Erbrechen.
 10h 14m: Die Kop fzuckungen sind schwächer und seltener geworden. Das Tier kann noch nicht stehen. Erbrechen.
 27m: 7 Atmungen in 15 Sec. Geht kurze Zeit taumelnd. Kop fzuckungen sehr schwach. Erbrechen.
 33, 35, 58m: Jedesmal Erbrechen. — Steht wieder gut.
 11h 30, 33m: Erbrechen.

32. Versuch.

367 g schwere Taube.

- 10h 38 $\frac{1}{2}$ m: Einspritzung von 38,5 mg des Giftes.
 43m: 11 Atmungen in 15 Sec.
 50, 55, 57, 59m: Jedesmal Erbrechen.
 11h 6, 6 $\frac{1}{2}$ m: Erbrechen.
 11m: 11 Atmungen in 15 Sec. Kopf stark nach hinten gebeugt. Geht etwas steif.
 15, 20, 23, 23 $\frac{1}{2}$, 28, 29, 30, 33, 34, 43 $\frac{1}{2}$, 48, 50, 51, 52, 53m: Jedesmal Erbrechen.
 55m: 8 Atmungen in 15 Sec. Geht noch immer schwerfällig. Kopf noch zurückgeschlagen.
 12h 8, 8 $\frac{1}{2}$, 9 $\frac{1}{2}$, 10, 12, 32, 45, 46m: Jedesmal Erbrechen.

36. Versuch.

338 g schwere Taube.

9h 43m: Einspritzung von 27 mg des Giftes.

45 $\frac{1}{2}$, 46, 47, 49, 51, 52, 53 $\frac{1}{2}$, 54, 56m: Jedesmal Erbrechen.

10h 0m: 8 Atmungen in 15 Sec. Kopf sehr stark in den Nacken zurückgeschlagen.

1, 7, 27, 28, 36 $\frac{1}{2}$, 37, 40, 43, 57, 58m: Jedesmal Erbrechen.

11h 1m: 7 Atmungen in 15 Sec. Kopf noch immer zurückgeschlagen.

3, 6, 8, 24, 30, 42, 56m: Jedesmal Erbrechen. — 7 Atmungen in 15 Sec. Kopf noch immer etwas zurückgeschlagen.

Betrachten wir die Einwirkung des Isopropylpiperidin auf die Tauben, von den kleinsten Gaben aufwärts schreitend, so haben wir anzuführen, dass als erste Wirkung des Giftes sich bei den Tieren Brechanfälle einstellen, die mit der Steigerung der Dosen im allgemeinen häufiger ausgelöst werden. Diese typischen Bewegungen bleiben in der Dosisgrenze von 16—c. 40 mg $\frac{1}{100}$ die einzige sichtbare Giftwirkung. Erst wenn die Gabe auf 45, d. h. auf etwas mehr als $\frac{1}{3}$ der Tötungsdosis, erhöht wird, gesellt sich zu dem Erbrechen noch eine Erscheinung hinzu, von der ich glaube, dass sie als Giftwirkung gedeutet werden muss, weil sie bei den Tieren des 25.—41. Versuches fast ohne Ausnahme beobachtet werden konnte. Diese Wirkung wurde bereits in der Tabelle verzeichnet: einige Zeit nach der Einspritzung des Giftes, und nachdem bereits ein- oder mehrfach Erbrechen sich eingestellt hatte, wurde bei den Tauben eine ganz eigentümliche Haltung des Kopfes wahrgenommen, die anfangs nur hin und wieder, in gewissem Sinne ruckweise, auftrat, später dauernd blieb: der Kopf wurde, wenn auch nicht maximal, so doch aber deutlich, nach den grösseren Gaben sogar ziemlich stark nach dem Nacken zurückgebeugt. Leider war es nicht absolut sicher zu stellen, ob die Ursache zu dieser Haltung auf einem Krampf der Nackenmuskulatur beruht. — Auch dieses Symptom blieb neben den Brechanfällen zunächst die einzige Wirkung. Erst bei Gaben, die c. $\frac{1}{10}$ der Normalgabe betragen, machten sich weitere Wirkungen bemerklich: Der Gang des Tieres wurde bald, nachdem sich Erbrechen und die eigentümliche Kopfhaltung eingestellt hatten,

taumelnd, so dass die Taube sich hinsetzte, einzelne der Tiere wechselten auch öfter diese ihre Stellung. Bald nachdem sich diese Zeichen der Schwäche, der beginnenden Lähmung gezeigt hatten, traten auch deutlicher Zeichen einer Krampffaffektion hervor: Zuckungen des Kopfes, die in der nächsten Zeit häufiger auftraten, auch stärker wurden. — Eine stärkere Beeinträchtigung der Atmung konnte nach diesen Giftgaben nicht nachgewiesen werden; erst als die Tötungsdosis appliciert war, trat sie hervor. Die vorstehend mitgeteilten Protokollauszüge des 25.—27. Versuches machen den Ablauf dieser Vergiftung deutlich. Es sei hier nur noch dazu bemerkt, dass die anfangs hervortretenden Krampffaffektionen (das Schwirren der Muskulatur, stärkeres Flügelschlagen, Zuckungen etc.) zuerst bei noch lebhaft stattfindender Atmung hervortraten, und dass erst später dyspnoische Krämpfe sich einstellten, nachdem infolge der mehr und mehr zunehmenden Lähmung die Atmung verlangsamt und unregelmässig geworden war.

Mit Rücksicht auf Beobachtungen, die bezüglich der Wirkung des Stilbazolin und Homoconiin gemacht worden waren, wurde der Taube des 25. Versuches absichtlich über 20 % mehr als die Tötungsdosis eingespritzt; trotzdem wurde auch bei diesem Tiere eine Erscheinung vermisst, die gerade für das Coniin charakteristisch zu sein scheint, nämlich der eigentliche Beinkrampf, so dass wir diesen nicht in die Symptomatologie der Vergiftung durch Isopropylpiperidin aufnehmen können.

Auch hier sei zunächst qualitativ ein Vergleich mit der Coniinwirkung vorgenommen. Martens sah bei seinen Versuchen als erste Wirkung des Coniin Brechanfälle, später Zeichen der Schwäche, Taumeln etc., und erst nach weiterer Steigerung der Gabe krampfartige Affektionen, die in erster Linie eben an dem Hinterkörper, den Beinen, hervortraten, aber auch den übrigen Körper befielen. Noch später wurden dyspnoische Erscheinungen wahrgenommen. Vergleichen wir dies mit der Wirkung unseres Giftes, so finden wir eine weitgehende Übereinstimmung und nur darin einen wichtigen Unterschied, dass, wie bereits schon oben betont ist, Beinkrampf in unserem Falle nicht wahrgenommen werden konnte.

Quantitativ sei ebenfalls die Wirkung der beiden Gifte miteinander verglichen.

Tabelle 3.

		Coniin.	Isopropyl- piperidin.	
Maus.	Tötungsgabe	75,05 mg ‰ = 100	227,86 mg ‰ = 100	wie 100 : 303,61
	Lähmung	66,9	46,8	
	Krampf	50	39,8	
Taub.	Tötungsgabe	40,28 mg ‰ = 100	122,54 mg ‰ = 100	wie 100 : 304,21
	Krampf	83,8	89,7	
	Lähmung	68	89,7	
	Erbrechen	49,5	13,0	

Ein Blick auf den Inhalt dieser Tabelle überzeugt uns davon, dass die Wirkung der beiden Piperidin-Derivate quantitativ ziemlich bedeutend von einander abweicht.

Bei der Maus ist die Reihenfolge der Erscheinungen für beide Gifte gleich, wenn man die in die Tabelle eingestellten Werte ganz genau nimmt. Glaubt man freilich geringe Differenzen vernachlässigen zu dürfen — und dazu könnte man vielleicht durch das bei den Tauben erhaltene Resultat veranlasst werden — dann kommen wir zu dem Ergebnis, dass das Isopropyl-Derivat gleichzeitig, d. h. durch dieselbe Gabe, Krampf und Lähmung bringt, während bei dem Coniin erst erheblich grössere Gaben die Lähmung dem Krampfe hinzufügen. Sicher ist jedenfalls, dass die Maus auf die Isopropylwirkung leichter, d. h. auf kleinere Giftmengen reagiert, als auf das Coniin.

Auch die Taube ist, soweit die Erstwirkung beider Substanzen inbetracht kommt, ganz erheblich empfindlicher gegen die Wirkung des Isopropylpiperidin. Fassen wir dagegen Lähmung und Krampf ins Auge, dann müssen wir der Taube eine geringere Empfindlichkeit zuschreiben; dazu kommt, dass das Isopropylpiperidin durch gleiche Gaben Krampf und Lähmung bedingt, das Coniin nicht.

In Tabelle 3 sind von mir auch noch die **Tötungsgaben** in mg pro Kilo des Körpergewichts aufgenommen, die nunmehr noch zu vergleichen sind. Wie der Inhalt der 4. Spalte der Tabelle

darthut, muss man, von der Tötungsdosis des Coniin ausgehend, diese Gabe, für beide Tiere völlig übereinstimmend, ganz erheblich überschreiten, um zur Tötungsdosis des Isopropylpiperidin zu gelangen.

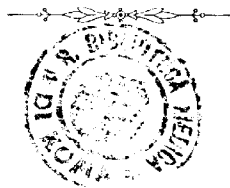
Coniin und Isopropylpiperidin unterscheiden sich, wie bereits aus der Einleitung dieser Arbeit hervorgeht, wesentlich darin, dass in dem Coniin als Seitenkette Normalpropyl, in unserem Gifte dagegen Isopropyl sich findet. Die Ergebnisse unserer Versuche lehren nun, dass die Wirkungskraft zwar durch Umlagerung der normalen Kohlenstoffkette zu dem Iso-derivat ganz erheblich **abgeschwächt** wird, dass dagegen die Wirkungsart nicht sehr geändert wird, vielleicht in der Weise, dass die lähmenden Wirkungen die krampferregenden überwiegen.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falck, für die Überweisung dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung bei deren Ausführung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

—>#<—

Lebenslauf.

Ich, Leopold Friedrich Berg, evangelischer Confession, Sohn des Regierungs-Registrators Friedrich Berg, wurde am 19. April 1867 zu Dessau geboren. Ostern 1873 trat ich in die Vorschule des Herzl. Friedrichs-Gymnasiums zu Dessau ein. Ostern 1877 in das Gymnasium selbst und verliess diese Anstalt am 14. März 1887 mit dem Zeugnis der Reife. Ich widmete mich hierauf zunächst dem Studium der klassischen Philologie und studierte 1 Semester in Freiburg i. Br., trat jedoch im folgenden Semester zur Medicin über und studierte in Leipzig, wo ich mich im W. S. 1889/90 der ärztlichen Vorprüfung unterzog, dann in Halle und zuletzt in Kiel. Hier absolvierte ich am 22. April 1893 das medicinische Staatsexamen und am 18. Mai das Examen rigorosum.



11490

2000