



(Aus dem pharmakologischen Institut zu Bonn.

Toxikologische Untersuchungen über die OXALSÄURE.

• • • •

Inaugural-Dissertation

mit

Erlangung der Doctorwürde

bei der

medizinischen Fakultät



der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt

und mit den beigefügten Thesen

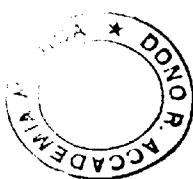
vertheidigt

am 9. Februar 1889. Mittags 12 Uhr

von

Joseph Otterbein

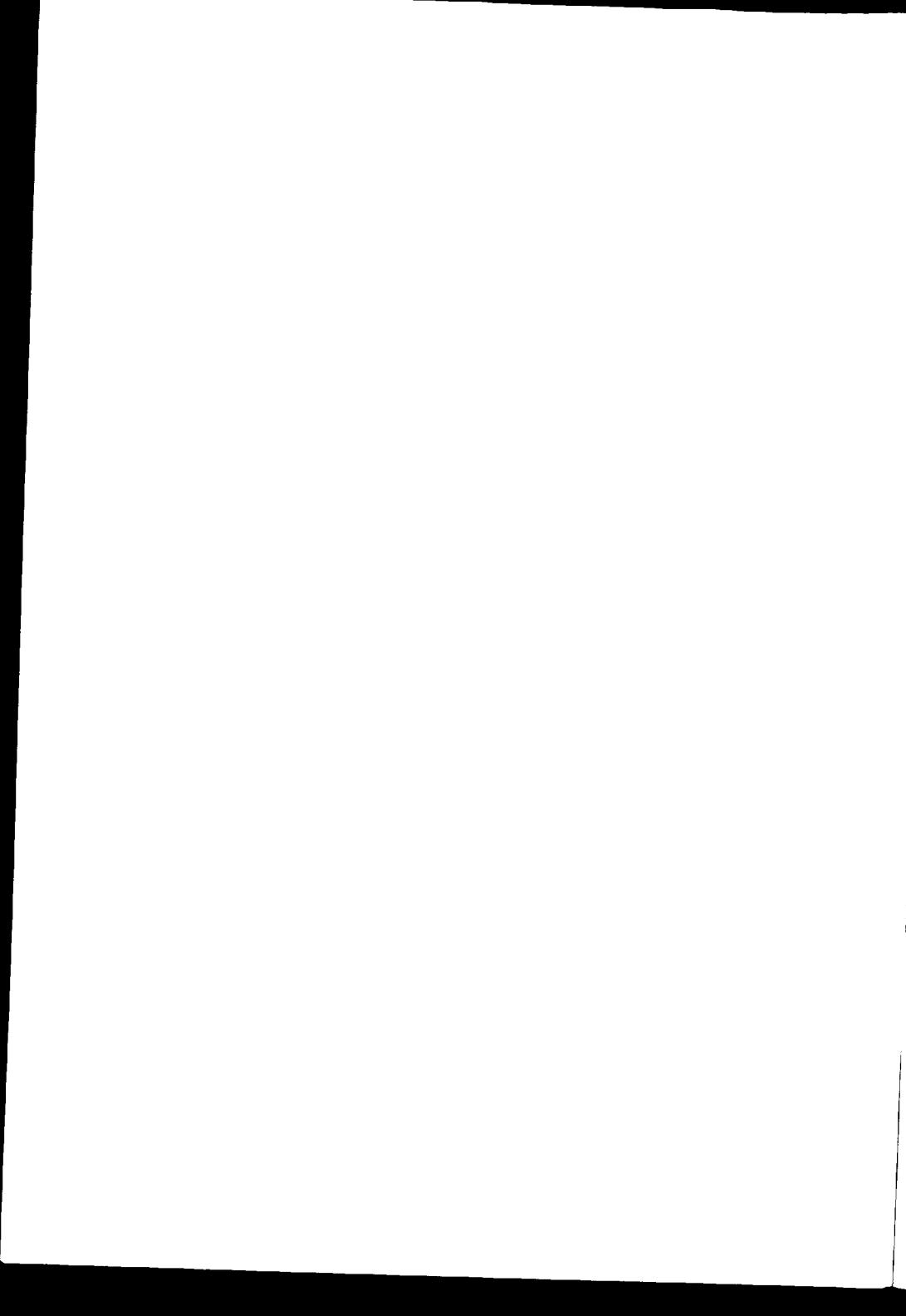
aus Trier.



CÖLN,

Buchdruckerei von Th. Quos

1889.



Herrn

Oberbürgermeister Doetsch

aus Dankbarkeit

gewidmet.



Toxikologische Untersuchungen über die Oxalsäure.

Die Oxalsäure finden wir zuerst erwähnt in einer Dissertation von Savary über das Sauerkleesalz*. Im Jahre 1773 gelang es Scheele aus diesem Salze mit Hülfe von essigsaurem Bleioxyd die Oxalsäure zu gewinnen. Freilich hatte früher bereits Bergmann aus Zucker und Salpetersäure die Oxalsäure dargestellt und diesem neuen chemischen Körper den Namen Zuckersäure gegeben, ohne indessen über seine chemische Zusammensetzung unterrichtet zu sein. Scheele wies 1784 die Identität der von Bergmann entdeckten Zuckersäure mit der Oxalsäure nach, so dass man Scheele wohl als denjenigen ansehen darf, welcher die Oxalsäure ihrem chemischen Gefüge nach zuerst richtig erkannt hat.

Die Oxalsäure krystallisiert in klaren, farblosen klinorhombischen Prismen von $C_2 H_2 O_4 + 2 H_2 O$; sie ist löslich in 9 Theilen kalten Wassers und in $2\frac{1}{2}$ Theilen kalten Aleohols bei 100° wird sie wasserfrei und bei 150° sublimirt sie. Die Lösung ist sehr sauer, röthet Lackmus und zersetzt kohlensaure Salze unter Aufbrausen. Künstlich wird die Oxalsäure gewonnen durch Oxydation der Kohlenhydrate (Zucker) mit Salpetersäure, Einwirkung von Aetzkali und Natron auf Cellulose, durch Einwirkung von Kohlensäure auf Natrium bei $300—350^{\circ} C.$, Zersetzung von Natriumformiat

*) De sale acetosellae, Strassburg 1773.

in der Wärme, Oxdyation von Aethylalkohol, Glycolsäure. Acetylen mit übermangansaurem Kali.

Die billigste und darum auch wohl gebräuchlichste, fabrikmässige Darstellung der Oxalsäure ist folgende: Man erhitzt gleiche Theile Sägespäne, Aetzkali und Aetznatron auf 240—250°, laugt mit Wasser aus und verdampft bis zum specifischen Gewicht 1,35. Beim Erkalten krystallisiert Natriumoxalat, während alles Kali als Pottasche in Lösung bleibt. Hierauf wird das Natriumsalz mit Aetzkalk gekocht und das Calciumoxalat mit Schwefelsäure zerlegt. — Würde man das Aetznatron allein ohne Kali verwenden, so erhielte man weniger Oxalsäure.

Die Oxalsäure ist in der Natur äusserst verbreitet. Im freien Zustand ist sie selten in *Boletus sulfureus*. Sie findet sich vielmehr meist an Basen gebunden. An Kali gebunden, als Kleesalz, kommt sie in verschiedenen *Rumex*- und *Oxalis*-arten vor. Man kann aus dem Saft dieser Pflanzen die Säure gewinnen, indem man denselben mit Letten oder mit Eiweiss klärt und hierauf krystallisiren lässt. Auf diese Weise soll das Kleesalz in grosser Menge im Schwarzwald hergestellt werden. Eine wichtige Rolle im Haushalt der Natur spielt das Kalksalz, welches in fast allen Pflanzen, namentlich den Wurzeln und Rinden vorkommt. Die Ablagerung von oxalsaurem Kalk ist zuweilen eine so bedeutende, dass manche Flechten, besonders solche, die auf Kalksteinen wachsen, oft zur Hälfte ihres Gewichtes aus oxalsaurem Kalk bestehen. Von Interesse ist auch die Thatsache, dass der oxalsäure Kalk während der kräftigsten Vegetation im Zelleninhalt durch Vermittlung des Pflanzenalbumins vollständig gelöst ist und erst gegen Ende der Vegetationsperiode zu einem Theile in feinen Krystallen in den Pflanzen sich ablagert.

Doch nicht allein in der Pflanzenwelt, sondern auch im thierischen Organismus ist das Vorkommen des oxalsäuren Kalkes recht häufig. So findet sich derselbe

normaler Weise im Urin, besonders häufig nach dem Genuss von Sauerampfer oder kohlensäurehaltigen Getränken. Gelegentlich bildet er hier gewisse Blasensteinen, welche man wegen der eigenthümlichen Beschaffenheit ihrer Oberfläche Maulbeersteine genannt hat. Ausserdem hat man die Oxalsäure noch gefunden in der Allantoistflüssigkeit der Kühe, sowie in kleinen Krystallen in der Gallenblase der Menschen, Ochsen, Hunde, Kaninchen und Hechte, auf der Schleimhaut des schwangeren Uterus, im Intestinaltractus.

Ausser den beiden angeführten in der Natur äusserst verbreiteten Salzen gibt es noch einige andere Salze der Oxalsäure, so z. B. das Ammoniaksalz im Guano, das Natriumsalz in Salsola- und Salicorniaarten.

Schon bald, nachdem man die Oxalsäure kennen gelernt hatte, fand dieselbe auch reichliche Verwendung im Haushalt und Gewerbe. Man benutzt sie in der Zeugdruckerei als Aetzmittel oder zum Entfärben einiger Farben; ausserdem macht man von ihr als Bleichmittel in der Strohhutfabrication einen ausgedehnten Gebrauch. Auch wird sie zum Putzen von Messing und Kupfer angewendet. Ebenso vorzügliche Dienste leistet sie zur Entfernung von Rost- und Tintenflecken aus Wäsche, weil sie mit Eisenoxyd zusammen ein fast farbloses in Wasser leicht lösliches Salz bildet. Man pflegt in diesen Fällen allerdings wohl selten die reine Oxalsäure, sondern meistens das doppelt oxalsaure Kali, das sog. Kleesalz zu verwenden.

Bei diesem ausgedehnten Gebrauche und der ausgesprochenen Giftigkeit der Oxalsäure darf es wohl nicht Wunder nehmen, wenn gelegentlich unbeabsichtigte Vergiftungen durch sie vorgekommen sind. So kam vor einigen Jahren in eine Drogenhandlung zu Berlin ein junger Mann, welcher sich dort Glaubersalz forderte. Der anwesende Lehrling, noch nicht hinlänglich mit den Fabrikaten bekannt, gab aus Versehen Kleesalz. Der unglückliche Käufer nahm hiervon mehr-

rere Gramm und war nach kurzer Zeit eine Leiche. Solcher Fälle sind eine Menge in der Literatur niedergelegt.

Nach Lesser wurden innerhalb der Jahre 1876 bis 1882 dem Institut für Staatsärzneikunde zu Berlin die Leichen von 431 Selbstmörderen zugeführt. Von diesen hatten sich 39 durch Oxalsäure oder durch oxalsaurer Kali das Leben genommen. Also etwa 9 ‰ der in diesem ganzen Zeitraum vorgekommenen Intoxications waren durch Oxalsäure hervorgerufen. Die Vergiftungen vertheilen sich auf die einzelnen Jahre, wie folgt:

Vergiftungen in Berlin:

	Im Allgemeinen:	durch Oxalsäure:	Procentsatz derselben:
1876	65	2	3 ‰
1877	78	3	3,4 ‰
1878	61	4	6,5 ‰
1879	60	4	6,6 ‰
1880	65	8	12,3 ‰
1881	50	8	16,0 ‰
1882	52	10	19,2 ‰

Man sieht aus dieser Zusammenstellung, dass in Berlin die Oxalsäure als Selbstmordmittel mit jedem Jahre mehr in den Vordergrund getreten ist. Während 1876 und 1877 bei nur 3 ‰ der Selbstmörder dieselbe zur Anwendung kam, zeigen die Jahre 1881 und 1882 schon die erstaunlich hohe Ziffer von 16 beziehungsweise 19,23 ‰.

Auch in England waren nach einer der Pharmaceutischen Zeitung entnommenen Notiz *) von 52 Vergiftungsfällen mit lethalem Ausgang 4 durch Oxalsäure hervorgerufen (7,77 ‰).

*) Pharmac. Centralblatt, Jahrgang 1882, Nr. 94.

Welches ist nun wohl die Ursache der so häufigen Vergiftung durch Oxalsäure? Wie wir später sehen werden, sind die Giftwirkungen der Oxalsäure keineswegs angenehm und es wird der Grund, warum manche Selbstmörder zu ihr greifen, wohl darin zu suchen sein, dass sie bei ihrer ausgedehnten Verwendung im Handel und Gewerbe von Jedermann überall zu billigem Preise gekauft werden kann, während die dem Laien nicht zugänglichen Mittel um so seltener zur Verwendung kommen, je schärfer die Vorschriften über das Dispensiren von Giften in unserm Staate gehandhabt werden.

Eine grosse Reihe von Thierversuchen ist bereits gemacht, um die toxischen Wirkungen der Oxalsäure festzustellen.

Thomson^{*}), war der Erste, welcher auf experimentellem Wege Untersuchungen über dieselbe anstellte. Hierbei fand er ausser der Anäzung des Magens auch saure Reaktion des Blutes. Das Hauptgewicht legte er auf die Anäzung des Magens, eine Ansicht, welche Viele mit ihm theilen^{**}.

Im Laufe der Untersuchungen wurde jedoch die Ansicht Thomsons widerlegt, dass das Blut saure Reaktion annehme^{***}.

Auch wurden zahlreiche Vergiftungsfälle bekannt, bei denen Magen und Darm oft völlig intakt geblieben waren. Den Grund dieser Erscheinung finden wir bei Lesser^{****}): Sobald die Säure in den Magen gelangt ist, übt sie ihre ätzende Wirkung aus; wenn jedoch die Säure verdünnt genug in den Magen eingeführt war, wurde der Darmtractus unversehrt gefunden. Wurden anderseits bei subeutaner Injection mehr als 3 cc. auf einmal eingeführt, so bildeten sich zuweilen Abscesse,

^{*}) London, medical Repository III, p. 382.

^{**)}) Orfila, traité de Toxicologie et leçons de médecine 1821; Percy in seiner Inauguraldissertation Edinbourg 1821.

^{***)} Christison und Coindet 1823.

^{****)} Virchow's Archiv, Bd. 83 p. 222 ff.

ja es entstand sogar Gangrän: ein Beweis, dass nur bei zu starker Concentration die Säure ihre Aetzwirkung im Magen ausübt.

Eine andere Ansicht wurde von Onsum^{*} vertreten. Nach ihm besteht die Wirkung der Oxalsäure in einer Obturation der Lungenarterien durch im Blut gebildetes Calciumoxalat, welches neben Faserstoffgefässeln in den Lungenarterienthromben der vergifteten Thiere in krystallinischer Form nachweisbar sei. Oxalsäure Salze geben in Kalklösungen einen weissen pulverigen Niederschlag von oxalsaurem Kalk; derselbe ist in Kohlensäure nicht löslich. Onsum nahm also an, dass die eingegebene Oxalsäure mit den Kalksalzen des Blutes sich zu unlöslichem Calciumoxalat verbinde, dass letzteres auf mechanischem Wege in den feinsten Lungencapillaren und Arterien zurückgehalten würde und so eine Lungenembolie entstünde.

Diese Onsumsche Ansicht wurde ebenfalls von Almen, Professor zu Upsala, vertreten.

Wenn auch thatsächlich nicht gelängnet werden kann, dass gar nicht so selten feine Krystalle von Calciumoxalat in den Lungenarterien sich finden, so ist diese Thatsache doch nicht in der von Onsum angegebenen Weise zu erklären. Die Säure hält sich, wie Lesser beobachtet hat, nach Einführung in den Magen nicht allein an die Grenzen desselben, sondern übt ihre ätzende Wirkung auch oft genug auf die Leber, die Milz, das Peritoneum parietale, das Zwergfell und die dem Magen benachbarten Darmpartieen aus; ja manchmal sind sogar die oberen Flächen der Nieren, wenn der Peritonealsack noch frei vom Mageninhalt ist, von der Säure eingeätzt. Dementsprechend ist es auch nicht zu verwundern, wenn die Oxalsäure bis zu den Lungen vordringt. Was aber die in den Lungen angetroffenen Thromben betrifft, so erklären sich dieselben aus dem

*) Virchows Archiv B 28 p. 233.

Umstände, dass die Oxalsäure blutcoagulirende Fähigkeit besitzt. Hierzu kommt noch (Leser l. c.), dass nie in dem Theil des Gefäßsystems, der ausserhalb des Bereiches der postmortalen Säureeinwirkung liegt, auch nur ein einziger Krystall oder ein obturirendes Gerinnel gefunden wurde.

Im Jahre 1866 veröffentlichte Cyon*) neue Versuche über die Oxalsäure. Dieselbe scheint nach ihm eine specifische Wirkung auf das Herz zu haben, während eine lähmende auf das centrale Nervensystem fehlt. Der Herzschlag ist sehr beschleunigt, wird aber immer schwächer, die Respiration ist wenig beschleunigt.

Spätere Versuche von Kobert und Küssner ergaben ein davon abweichendes Resultat**). Die Oxalsäure ist hiernach kein Herzgift, sondern ihre Wirkung ist in erster Linie auf das Centralnervensystem gerichtet. Während nach ihnen der Blutdruck sinkt, wird die Frequenz des Pulses nicht geändert, aber die einzelnen Schläge werden ungeordnet. „Die Innervation des Herzens scheint bei vollständig erhaltener Kraft des Herzmuskels eine incoordinirte geworden zu sein.“ Der Herzmuskel selbst reagirt nach Kobert und Küssner noch prompt auf elektrische Reize. Der tödliche Einfluss der Oxalsäure zeigt sich ferner in Verlangsamung der Respiration, sowie in Reizungs- und vorwiegend Depressionerscheinungen der motorischen, sensiblen und reflexvermittelnden Nerven.

Es erhellt aus diesen literarischen Notizen, dass ungeachtet der häufigen Vergiftungen durch Oxalsäure in der wissenschaftlichen Forschung keine Uebereinstimmung darüber besteht, ob das eine Hauptcentrum des Organismus, das Herz, hervorragend betheiligt sei oder nicht. Dieses spiegelt sich denn auch wieder in den Angaben der Lehrbücher. Böhm sagt in seinem

*) Reich und du Bous Archiv 1866 p. 196.

**) Virchows Archiv Bd. 78, S. 209.

Handbuch der Intoxicationen, 1880, p. 63, die Versuche Cyons, welche die Oxalsäure als Herzgift bezeichneten, seien zu wenig zahlreich, um einen sichern Schluss über das Wesen der Wirkung zu gestatten. L. Lewin lässt in seinem Lehrbuch der Toxikologie, 1865, p. 203, auf Grund des Widerspruchs von Kober die Frage ebenfalls unentschieden.

Unter solchen Umständen schien es mir von Interesse zu sein, die Giftwirkung der Oxalsäure nochmals experimentell zu untersuchen und womöglich zu entscheiden. Das Gift wurde von mir in Form des neutralen oxalsauren Natriums verwendet, weil damit die Aetzwirkung oder irgend eine von einem Metall abhängige Giftwirkung ausgeschlossen war.



I. Versuch.

Als Versuchsthier dient ein Kaninchen von 1760 gr. Gewicht. Die Herzfrequenz beträgt vor dem Versuche 180 in der Minute.

10¹⁰ werden zwei Spritzen oxalsauren Natriums injicirt. Dieselben enthalten im ganzen 297 gr. 11⁰⁰ zeigt die Pulsfrequenz noch keine Aenderung; es wird deshalb 11¹⁴ dieselbe Quantität, zwei Spritzen, injicirt. Zur Beobachtung der Herzthätigkeit wird die Middendorfsche Nadel eingeführt. Nach Beruhigung des Thieres werden noch ca. 180 Schläge in der Minute gezählt. 11¹⁶ wurde zu einer dritten Injection von zwei Spritzen geschritten. Hierauf werden die Bewegungen der Fahne ersichtlich schwach, die Zahl der Herzschläge ist jedoch fast unverändert. 11²⁰ nehmen die Herzschläge auch an Zahl bedeutend ab, zugleich stellen sich allgemeine Krämpfe ein. 11²³ steht das Herz vollständig still. Die Lidreflexerregbarkeit war noch erhalten, ebenso die Atemthätigkeit.

Hierauf wurde der Thorax sogleich eröffnet. Das Herz stand im Diastole still, nur die Vorhöfe zeigten schwache Zuckungen. Reize mit einer Nadel und einem elektrischen Strom (Inductionsstrom) lösten nur vereinzelte schwache Zuckungen aus.

Zum Vergleich mit diesem Herzen wurde das eines frisch getöteten Kaninchens herangezogen. Nach dem Tode durch Verblutung blosgelegt, pulsirte das Herz kräftig und frequent. Im Laufe von 10 Minuten erst gerieth es zum Stillstand, war aber dann noch durch Reizung mit derselben Nadel und demselben elektrischen Strom wie vorher, in deutliche Contraction zu versetzen.

Resultat: Dieser Versuch zeigt, dass nach Injection von 8,91 gr. oxals. Natr. zuerst die Thätigkeit des Herzmuskels geschwächt und gelähmt ward, während

eine specifische Wirkung der Oxalsäure auf andere Nervencentren sich nicht nachweisen liess.

II. Versuch.

Nachdem das Thier, ein graues Kaninchen von 2100 gr. Gewicht, nach der Tracheotomie sich beruhigt hat, zeigt es, an den Respirationsapparat gebracht, ziemlich constant eine Athemgrösse von gegen 600 ebm. 10⁴⁰ wurden subcutan 2 Spritzen (enthaltend 2.97 gr. oxals. Natr.) injicirt. 5 Minuten später ist die Respiration schon auf 1300 gestiegen, fällt dann in den nächsten Minuten wieder bis auf 820, um von 10⁴¹ bis 10⁴² ziemlich constant 1800 zu betragen. 10⁴³ bis 10⁴⁴ wird der Versuch unterbrochen, da Krämpfe die weitere Beobachtung stören. 11⁴⁵ zeigt sich eine ganz bedeutende Remission der Athemgrösse, dieselbe beträgt nur noch 10. Das Thier verendet unter Stillstand des Herzens und der Respiration. Das Herz blosgelegt steht in Diastole still und reagirt gereizt mit partiellen, ganz schwachen Zuckungen.

Resultat: Das Thier reagirt auf 3 gr. oxals. Natr. zuerst mit einer heftigen Erregung der Athmung, welche nach 15 Minuten schon auf das dreifache gestiegen ist. Hiernach wird es von heftigen Krämpfen befallen, deren nähere Ursache, ob Athemstillstand, oder Herzstillstand zweifelhaft blieb.

Das Herz ist auch in diesem Falle gelähmt.

Es sei gestattet, hier eine kurze Erklärung der zur Bestimmung der Athemgrösse angewandten Methode einzuschalten.

Nachdem das Versuchsthier tracheotomirt ist, wird in die Trachea eine T-förmige Kanüle eingefügt, deren senkrechter Schenkel das Lumen der Lufröhre genau ausfüllt. Die beiden anderen horizontalen Schenkel dieser Kanüle werden durch Gummischläuche mit ganz prompt und leicht funktionirenden Ventilen verbunden, von denen sich das eine nur bei der Inspiration, das andere nur

bei der Expiration öffnet. Die Ventile selbst sind folgendermassen construit. Zwei durch Gummistopfen luftdicht verschlossene Flaschen stehen mit zwei Glasröhren in Verbindung. An jeder dieser Röhren ist ein Stück Thierdarm, welches vorher in Glycerin lag, so befestigt, dass während bei der Inspiration sich das erste öffnet und das zweite schliesst, bei der Expiration das Umgekehrte stattfindet. Die Ventile spielen sehr leicht und behindern die Athmung in keiner Weise. Es ist klar, dass die ganze Athmungsluft durch das Respirationsventil ausströmt. Das letztere steht nun durch einen Gummischlauch wieder in Verbindung mit einem sehr genau gearbeiteten Experimentirgasmesser, welcher die Menge der ausgeathmeten Luft direct in Cubikeentimetern angibt.

An dieser Gasuhr wurde bei den betreffenden Versuchen jede Minute die Ablesung vorgenommen, so dass die angeführten Athmungszahlen die Anzahl Cubikeentimeter Luft angeben, welche in einer Minute die Lunge des Thieres verliess.

Selbstverständlich wurde das Thier nach der Tracheotomie erst einige Zeit sich selbst überlassen, weil man erfahrungsgemäss nach jener Operation eine viel zu hohe Athemgrösse erhält, die erst etwa im Verlaufe einer viertel Stunde auf das Normalmass zurückkehrt.

III. Versuch.

Schwarzes Kaninchen von 2700 gr. Gewicht.

Um dem Thiere den geringen Schmerz der Injection zu ersparen, wurde diesmal eine Canüle in die Vena jugul. eingebunden und die Injectionen wurden von hier aus direct in das Blut gemacht. Auch in diesem Falle wird das Versuchsthier an den Athmungsapparat gebracht. Die Athemgrösse schwankte in den letzten 4 Minuten zwischen 770 und 860 ebem. 11⁵⁵ wurde zur Injection eines ebem. einer 5%igen Lösung von oxalsaur. Natr. (enthaltend 0.43 gr. oxals. Natr.) geschritten. Sofort

zeigte sich eine Steigerung auf 1030, welche jedoch in ziemlich gleichmässigen Abfällen um 12² auf 880 gesunken ist. 12³ beträgt die Athemgrösse nur noch 800 und wird deshalb ein zweites ebem. eingespritzt. Gleich darauf geht die Athmung wieder in die Höhe: 12⁴ 1150, 12⁵ 1320, 12⁶ 1150, fällt aber dann allmählich wieder, sie zeigt 12¹⁶ noch 890, 12¹⁷ nur 700, um 12¹⁸ wieder etwas mehr 750 zu betragen. Es wird nunmehr zur dritten Injection derselben Quantität oxals. Natr. geschritten. Sofort wiederholt sich dieselbe Erscheinung. In den nächsten 3 Minuten Steigerung bis auf 1150, in den hierauf folgenden 3 Minuten starke Remission bis 750. Es wird sodann 12²¹ nochmals dieselbe Injection gemacht. Die Athmung hebt sich in der nächsten Minute nochmals auf 1350. 12²² ist sie schon wieder auf 650 heruntergegangen. 12²³ erfolgt der Tod des Thieres.

Resultat: Da bei den heutigen Injectionen von oxals. Natr. durch die Vena jugularis von Schmerz nicht die Rede sein konnte, ausserdem jeder Einspritzung sofort eine Steigerung der Athemgrösse folgte, so ist wohl sicher, dass auch beim vorigen Versuch, wo subeutane Injektionen gemacht wurden, die Erregung des Athmungscentrums dem Einflusse der Oxalsäure zuzuschreiben ist.

Die Herzschläge wurden heute mit einem äusserst empfindlichen Trommelstethoscop beobachtet. Sie blieben nach den drei ersten Einspritzungen ungefähr gleich an Zahl, schienen jedoch allmählich an Stärke abzunehmen. Gleich nach der vierten Einspritzung, als die Athemgrösse noch 1350 ebem. betrug, stellte sich Tetanus des Thieres ein, als dessen Ursache vermittelst des eben genannten Stethoskopes Stillstand des Herzens erkannt wurde.

Die Athmung überdauerte, wenn auch geschwächt, den Herzschlag.

IV. Versuch.

Weisses Kaninchen von 1740 gr. Gewicht. Der Abwechslung halber und zur Controlle mit den früheren Versuchen wurde diesmal die Oxalsäure wieder subcutan injicirt. Das Versuchsthirer wurde tracheotomirt und mit dem Athmungsapparat in Verbindung gebracht. Die Athemgrösse schwankt in den letzten 8 Minuten vor dem Versuch zwischen 700 und 800. 3^{52} erfolgt die erste Einspritzung von 4.5 ebem. einer 66° jigen Lösung von oxals. Natr. (enthaltend 2.97 gr. Wegen Störung in der Kanüle war es erst nach 5 Minuten möglich, die Wirkung des Giftes auf die Athmung zu beobachten. 3^{53} war letztere auf 650 zurückgegangen. 4 betrug sie 860, während das Thier von Krämpfen befallen wurde. Dieselben hörten nach etwa 30 Secunden auf, um 4^3 sich zu wiederholen, auch diesmal nur für wenige Secunden. Inzwischen betrug die Athemgrösse durchschnittlich 800, stieg jedoch nach den Krämpfen um 4^4 und 4^5 auf 900 und 1100, um jedoch 4^{16} schon wieder nach und nach auf 800 gesunken zu sein.

Deshalb wurde jetzt eine zweite Einspritzung (dieselbe Quantität wie vorhin) gemacht. In den nächsten 5 Minuten betrug die Athemgrösse 1100, 950, 950, 1000 und 950, fiel jedoch 4^{22} auf 850, erhob sich 4^{23} bis 4^{30} nochmals auf 900, um von 4^{31} bis 4^{10} stetig bis auf 500 zu sinken. Kaum war jedoch jetzt eine dritte Spritze oxals. Natr. (3.97 gr.) injicirt, als sich in der nächsten Minute eine Steigerung der Athemgrösse um 100 ebem. zeigte; dieselbe nimmt jedoch unmittelbar darauf wieder ab; 4^{12} beträgt sie 520; 4^{46} 550; zur selben Zeit werden 72 Herzschläge gezählt; 4^{13} ist die Athemgrösse auf 470, die Zahl der Herzschläge schon bis auf 60 zurückgegangen. 4^{52} ist eine Remission der Athemgrösse auf 330 eingetreten, während der Herzschlag mit dem äusserst empfindlichen Trommel-

stethoskop kaum noch hörbar ist und in der Minute etwa 30 beträgt. 4^{11} beträgt die Respiration noch 150, der Herzschlag ist nicht mehr wahrnehmbar. 4^{12} Tod.

Resultat: Dieser Versuch bestätigt die in früheren Versuchen erhaltenen Resultate, wenn auch die Steigerung der Athemgrösse nicht so evident hervortritt, wie es bei den früheren Versuchen der Fall war.

V. Versuch.

Kaninchen von 2000 gr. Gewicht. Um den Blutdruck zu bestimmen wird eine Kanüle in die Carotis des Thieres eingeführt und dieselbe mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung gebracht. Es gelang ohne Blutverlust in kurzer Zeit. Nachdem das Kaninchen sich beruhigt hatte, betrug der Blutdruck ca. 104 mm. 11^1 subcutane Injection von 2 Spritzen oxals. Natr. à $4\frac{1}{2}$ cc. (enthaltend 2,97 gr oxals. Natr.) 11^2 keine Veränderung des Quecksilberstandes. 11^3 106 mm. 11^4 100 mm., 11^5 94 mm., 11^6 92 bis 94 mm., 11^7 70 bis 72 mm. Von 11^8 bis 11^{20} erfolgt ein allmähliches stetiges Sinken des Blutdruckes, während der Herzschlag 180 bis 200 beträgt. 11^{21} wird zur Einführung einer neuen Kanüle geschritten. 11^{22} wird das Thier von starken Krämpfen befallen, in denen es verendet.

Auch diesmal wurde der Thorax eröffnet. Das Herz stand vollständig still; es reagirte selbst auf starken elektrischen Reiz nicht mehr.

VI. Versuch.

Der Blutdruck hat vor der ersten Injection eine durchschnittliche Höhe von ca. 120 mm. 11^1 wird eine Spritze von 4,5 cc. (1,48 gr.) oxals. Natr. subcutan injiziert. 11^2 beträgt der Blutdruck 124 bis 126 mm., fällt in der nächsten Minute auf ca. 121 mm., während sich zugleich ein leichter Krampfanfall einstellt. In den nächsten Minuten sinkt die Blutsäule etwas, so dass der

Blutdruck von 11⁵ bis 11¹⁵ zwischen 102 und 106 mm. schwankt, die Herzschläge betragen 160 in der Minute. 11¹⁷ wird abermals die gleiche Quantität Oxalsäure subcutan injicirt. Hierauf zeigt sich ein ziemlich schnelles Fallen der Quecksilbersäule, die um 11²⁰ noch 112 mm. hoch steht, 11²⁰ auf 4 mm. gesunken ist und 11²⁰ zwischen 72 und 80 mm. schwankt. 11²² zeigt der Blutdruck eine Grösse von 70 mm., ist dann um 12¹² aber schon auf 60 mm. abgefallen. Während die Zahl der Herzschläge gleich nach der zweiten Einspritzung noch 160 betrug, ist dieselbe von 11²³ bis 11²⁴ schon etwas kleiner (152), die Herzschläge nehmen überhaupt immer mehr an Zahl ab; dieselben betragen 11²⁴ 148 und 12¹⁴ 134. 12¹⁴ erfolgt die Injection einer gleich grossen Quantität Oxalsäure unter die Haut. Der Blutdruck, welcher zu dieser Zeit 66 mm. betragen hatte, hält sich bis 12²⁰ so ziemlich auf derselben Höhe, fällt dann aber bis 12²¹ auf 48 mm. Zu derselben Zeit wurden 128 Herzschläge gezählt. 12²⁶ wird das Thier losgebunden. Auf den Tisch gebracht liegt es schlaff mit einer Atmung von 92. Der Herzschlag beträgt 128 in der Minute, ist aber sehr schwach. Die Lidreflexe bestehen noch.

Resultat: Unter dem Einfluss der Oxalsäure sinkt der Blutdruck stetig; gleichzeitig die Energie der Nervencentren.

In der Debatte über die Giftigkeit der Oxalsäure wirkte überraschend die von zwei Experimentatoren (Uppmann und Schrader) ausgesprochene Ansicht, die Giftigkeit der Oxalsäure hänge allein ab von einer Entzündung der Speiseröhre und von der hierdurch bewirkten Unfähigkeit der Thiere, zu fressen. Gebe man statt der Oxalsäure Citronen- oder Weinsäure, so bekomme man das gleiche Resultat. Es bestehe also kein

wesentlicher Unterschied zwischen diesen 3 genannten Säuren. Die Abhandlung war überschrieben: „Ueber die angebliche Giftigkeit der Oxalsäure“ und stand in der Pharmaceut. Zeitung 1878, Nro. 22.

Nach allem, was man bereits wusste, war es eigentlich kaum nöthig, diese merkwürdige Behauptung zu widerlegen. Nur der Vergleiches halber wurde im hiesigen pharmakologischen Institut folgender Versuch angestellt.

VII. Versuch.

1) Kräftiger Kaninchenbock von 1770 gr., vorzüglich gefüttert. Um 10¹⁰ werden ihm 0,21 gr. schwach basisch reagirendes oxalsaurer Natrium, in 5,0 gr. lauem Wasser gelöst, unter die Rückenhaut injicirt. Um 10¹¹ wird die Gabe in gleicher Weise wiederholt. 11¹⁵ liegt das Thier bereits ausgestreckt auf dem Bauche. Das Athmen ist jagend und mühsam; das Herz unfühlbar. Das Gehirn scheint nur wenig ergriffen, denn das Thier hält den Kopf aufrecht und sucht beim Auffassen, wenn auch vergeblich, zu entfliehen. 11²⁵ Seitenlage. 11³⁶ heftige allgemeine Krämpfe. Jagende Athmung bei fort dauernd unfühlbarem Herzschlag. Die Körperwärme im Rectum ist von 39,5 auf 36,3 gesunken. Damit der tödtliche Zustand des Thieres nicht zu lange dauere, wurde ihm 12¹ eine dritte Dosis von 0,21 gr. oxals. Natr. in 5,0 gr. Wasser injicirt. 12²³ Tod unter leichten Krämpfen der Beine. Die Athmung hatte bis zum Ende sich direct nicht gestört erwiesen. Das Herz, sofort blosgelegt, war ganz schlaff, ohne jede Spur von Bewegung und konnte durch die stärksten mechanischen Reize nicht zu einer einzigen Zuckung gebracht werden.

Die längst bekannte Thatsache trat also auch hier hervor, dass ein neutrales oxalsaurer Salz sich als heftiges Herzgift erwies. Auf die Störungen des Kreislaufs sind auch die Krämpfe zu beziehen. Schon 0,42

gr. des Natronsalzes genügten, um in weniger als einer Stunde die tödtlichen Erscheinungen herbeizuführen.

Vergleichen wir damit irgend eine andere organische Säure, z. B. die Citronensäure.

2 Kaninchenbock von nur 1160 gr. bekommt 0,75 gr. citronensaures Natron in etwa 12 gr. Wasser gelöst, auf einmal unter die Rückenhaut eingespritzt. Das Thier bietet kurz nachher und während der folgenden Stunden und Tage nicht das geringste Krankhafte dar.

Die von der Oxalsäure einerseits und der Citronensäure andererseits hervorgerufenen Wirkungen contrastiren zu sehr, als dass die Uppmann-Schrader'sche Ansicht einer weitern Widerlegung bedürfe.

Zugleich finden wir auch in diesem Versuche unsere früheren Resultate bestätigt. Während die Atmung, verstärkt ist, ist der Herzschlag schon bald nicht mehr zu fühlen. Aus den stark gestörten Circulationsverhältnissen können die Herabsetzung der Körpertemperatur, sowie die heftigen allgemeinen Krämpfe erklärt werden. Vielleicht kommen aber noch andere Dinge dabei in Betracht.

Wenn es erlaubt ist, bei einem so stumpfsinnigen Thiere, wie das Kaninchen es ist, einen Schluss auf das Sensorium zu ziehen, so blieb dasselbe hier frei; die Reflexe waren ebenfalls erhalten.

Diese Versuche werden genügen, uns eine Vorstellung davon zu machen, in welcher Weise die Oxalsäure schädigend auf den thierischen Organismus einwirkt. Es erhellt daraus unzweifelhaft, dass die toxische Wirkung der Oxalsäure in erster Linie sich auf das Herz erstreckt. Bei sämmtlichen Versuchen ergab sich Herabsetzung und deutliche wahrnehmbare Abschwächung des Herzschlages, während die Respiration noch auf der Höhe stand. Hatte das Gift hinreichend lange

auf das Thier eingewirkt, so zeigt sich in erster Linie das Herz gelähmt, dasselbe ist für starke mechanische und electrische Reize nur noch wenig oder gar nicht empfindlich.

Dementsprechend ergaben auch die Blutdruckversuche ein stetiges Sinken des Blutdrucks. Es kann also, wie Kobert meint, keine Rede davon sein, dass bei Vergiftung durch Oxalsäure die Kraft des Herzmuskels vollständig erhalten sei; ebensowenig hat Kobert Recht, wenn er alle Symptome durch eine Beeinflussung des Gehirns und Rückenmarks erklären will, und dass diese in einer Depression der Erregbarkeit aller Centren bestehe.

So viel ist sicher, dass die Nervencentren ebenfalls von dem Gifte getroffen werden können. Es folgt das deutlich aus den von mir beschafften Curven. Nach rasch vorübergehender Erregung starke Lähmung. Wie es kommt, dass in dem einen Falle dieses, in dem andern Falle jenes Symptom mehr in den Vordergrund tritt, ist bis jetzt unaufgeklärt geblieben.

Die Ansicht von Cyon und von mir scheint durch die Erfahrungen am Menschen bestätigt zu werden.

A. Lesser berichtet in seinem Atlas der gerichtlichen Medizin 1883 p. 42, dass ein durch Kleesalz vergifteter junger Mann bis unmittelbar vor seinem Tode, welcher 30 Minuten nach Aufnahme des Giftes stattfand, ein freies Sensorium gehabt habe. Dieses spricht nicht für eine besondere Depression dieses Centrums. Auf S. 94 erzählt er den Fall der Vergiftung einer Frau durch Oxalsäure und erwähnt, dass 24 Stunden nach Aufnahme des Giftes der Puls an der Radialarterie eben fühlbar gewesen sei und 45 Schläge in der Minute betragen habe. Die Temperatur betrug 38,3, welches letztere ebenfalls nicht im Sinne einer starken

Depression der Centren gedeutet werden kann, weil bekannt ist, dass diese meistens mit niedrigen Temperaturen einhergeht.

Für die Praxis dürfte sich aus meiner Ueberzeugung, nach der die Oxalsäure zu den Herzgiften gehört, ergeben, dass der Arzt bei Vergiftungen mit derselben genau auf den Zustand der Circulation Rücksicht zu nehmen hat. Nachdem er versucht hat, das Gift aus dem Magen durch die bekannten Ausspülungen zu entfernen oder auch es darin chemisch in eine schwer lösliche Form überzuführen — am besten durch wiederholte Gaben gepulverter Kreide oder auch, indem er im Nothfalle den von einer Wand abgeschabten Kalk der Tünscbe benutzt — ist die künstliche Respiration einzuleiten und dabei gleichzeitig der Thorax in der Gegend des Herzens wiederholt in Erschütterung zu versetzen. Campher, in Süßmandelöl gelöst, ist unter die Haut zu injiciren, und zwar rasch nacheinander an 4 verschiedenen Stellen, jedesmal 0,1. Der Kranke ist in einem mehr wie gewöhnlich erwärmten Zimmer zu halten und auf die Herzgegend sind Tücher zu appliiren, welche in Wasser von ca. 50° getaucht und dann ausgerungen werden. Dieselben sind alle 2 Minuten zu wechseln. Von der Anwendung von Reizmitteln für das Herz durch den Magen hindurch wird man leider absehen müssen, da die Erfahrung lehrt, dass meistens heftiges Erbrechen vorhanden ist.

Wenn eine neueste Angabe sich bestätigt, so dürfte die Oxalsäure in Zukunft noch öfter, als bisher, zum Gifte werden. Sie würde dann als Medicament vielfache Verwendung finden und in Folge falscher Dosisierung oder zu starker Anwendung leicht ihren Charakter ändern.

In der Lancet von 1887, 29. Jan. p. 235 wird sie nämlich als menstruationsförderndes Mittel gepriesen. Folgendes ist die dafür angegebene Formel:

Rp.

Oxalsäure 1.S.

Wasser 180.0.

Syrup 30.0.

M. D. S. Stündlich 1 Theelöffel voll zu nehmen.

Das wäre pro dosi etwa 4 mg., eine Gabe, gegen welche nichts einzuwenden sein dürfte. Ob es sich indessen bewähren wird, dass aus dem Gift ein nützlicher Arzneistoff werde, wie das bei anderen Giften allerdings oft genug geschehen ist, muss erst die Zukunft lehren.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrath Prof. Dr. Binz sowohl für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Ueberlassung des Materials, als auch besonders für seine Unterweisung beim Experimentiren meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.



Vita.

Geboren wurde ich, Joseph Otterbein, katholischer Confession, Sohn des Rechnungsraths und Rechnungsrevisors Wilhelm Otterbein in Trier und der Lina, geb. Raeggel, am 27. April 1860 zu Warendorf in Westfalen. Nachdem ich in der Elementarschule meiner Vaterstadt den ersten Unterricht genossen hatte, besuchte ich das Gymnasium daselbst, welches ich mit dem Zeugniss der Reife Ostern 1880 verliess. In den nächsten 4 Jahren studierte ich Philologie und Theologie an der Königlichen Academie zu Münster und an der Universität Innsbruck. Im Wintersemester 1884/85 bezog ich die hiesige Universität, um mich dem Studium der Mediein zu widmen, welches ich bis jetzt ununterbrochen hier fortgesetzt habe. Am 24. Februar 1887 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, das examen rigorosum am 21. Dezember 1888.

Während meiner Studienzeit an der hiesigen Universität besuchte ich die Vorlesungen, Kurse und Kliniken folgender Herren Professoren und Dozenten:

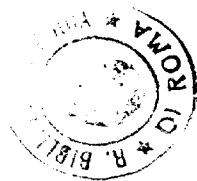
Barfurth, Binz, Clausius, Doutrelepont, Finkler, A. Kekulé, Koester, Kocks, Krueckenberg, v. Leydig, Nussbaum, Pflüger, Prior, Ribbert, Rühle, Saemisch, Schultze, Strassburger, Trendelenburg, Ungar, v. la Valette St. George, Veit, Witzel.

Allen diesen hochverehrten Herren Lehrern meinen besten Dank, besonders aber Herrn Prof. Dr. Trendelenburg, an dessen Klinik ich während eines Semesters die Stelle eines Assistenten innehatte.

200

Thesen:

1. Das Antipyrin verdient in der Therapie des Keuchhustens die grösste Beachtung.
2. Bei Placenta praevia ist die Wendung zu machen, mit der Extraction des Kindes muss aber noch gewartet werden.
3. Die Operation der Mastdarmfistel ist durch gleichzeitig bestehende Lungentuberculose nicht kontraindiziert.



14911

18.010