



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über Vergiftungen vom Rectum aus.

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

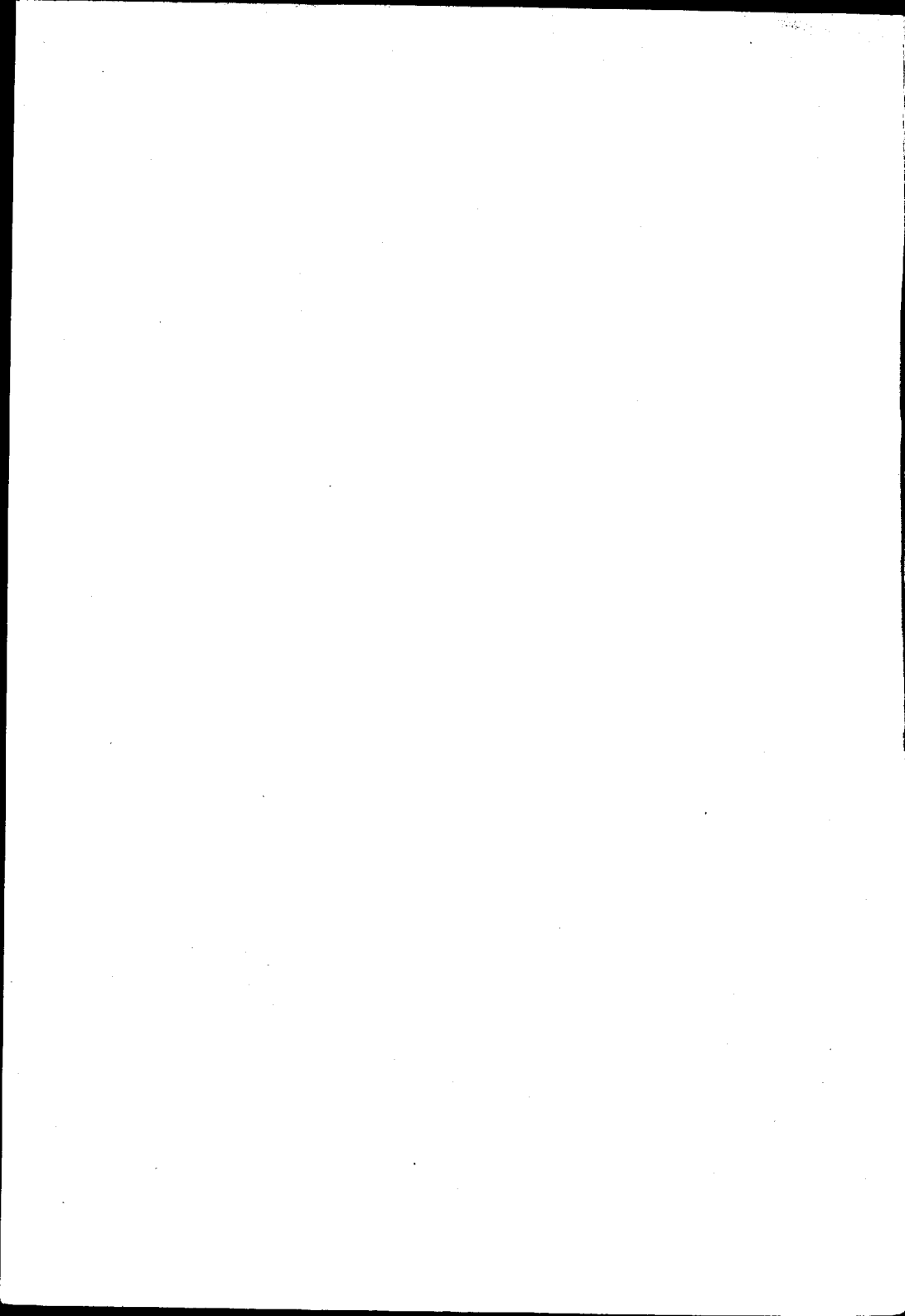
vorgelegt von

Arthur Kunick,
approb. Arzt aus Koischwitz.



Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über
Vergiftungen
vom Rectum aus.

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

vorgelegt von

Arthur Kunick,

approb. Arzt aus Koischwitz.



Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 5.

Rectoratsjahr 1895/96.

Referent: Dr. Hensen.

Zum Druck genehmigt:

Quincke,

z. Z. Dekan.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit und Verehrung

gewidmet.



Wie schon aus den älteren Schriften hervorgeht, sind die Menschen gar nicht selten der Wirkung der natürlich vorkommenden Gifte erlegen. Naturgemäss konnte nur nach und nach die Kenntnis dieser Wirkungen derart gefördert werden, dass man die nach dem Genuss von Pflanzenteilen etc. hervortretenden Erkrankungen als Vergiftungen erkannte. Die ältesten ausführlichen Berichte über solche Vergiftungsfälle reichen nicht sehr weit zurück, wie wir erkennen, wenn wir die grösseren Werke der Toxikologie und der gerichtlichen Medizin durchblättern, Werke, in denen mehr oder weniger genaue Statistiken über die Häufigkeit der Vergiftungen mitgeteilt sind. In diesen Hand- und Lehrbüchern finden wir bei den einzelnen Vergiftungen nicht allein Bericht erstattet über die bei dem Menschen zu beobachtenden Krankheitserscheinungen, sondern es wird uns auch, und zwar sehr eingehend Aufschluss darüber gegeben, welchem Umstand die Vergiftung ihren Ursprung verdankt. Actiologisch kann die Gesamtzahl dieser Krankheitsfälle in zwei grosse Gruppen gebracht werden, in die, welche absichtlich hervorgerufen wurden und solche, die zufällig entstanden sind. Die erste der genannten Gruppen wird gewöhnlich noch zergliedert in den Giftmord und die Selbstvergiftung, während man die zweite wieder auf drei Gruppen zu verteilen pflegt, auf die gewerblichen, die ökonomischen und die medicinalen.

Um die Giftwirkung voll und ganz hervortreten zu lassen, muss das Gift dem Menschen derart beigebracht werden, dass es von der Applicationsstelle aus in das Blut übertreten kann. Bezüglich der Körperstellen, von denen aus das Gift gewirkt hat, geben uns die genannten Schriften sehr häufig, aber nicht immer genügenden Aufschluss. Schon die einfachste, schnellste Durchsicht eines solchen Werkes lässt keinen Zweifel darüber, dass die meisten der Vergiftungen, allen fünf vorher erwähnten ätiologischen Momenten zugehörig, zu Stande kommen durch Einführung

des Giftes in Mund und Magen. In zweite Linie wird man stellen müssen, wenn man Rücksicht nimmt auf die ungeheure Zahl der in dieser Weise zu Grunde gerichteten Menschen, den Atmungsapparat, von dem aus Kohlenoxyd und Leuchtgas und manche anderen, namentlich bei der gewerblichen Thätigkeit entstehenden Stoffe gasförmiger Natur, eingeatmet in das Blut eindringen. Eine geringere Rolle schon spielt beim Entstehen ökonomischer und medicinaler Vergiftungen die äussere Haut, von der aus ebenfalls eine beschränkte Zahl von Giften zur Wirkung kommen kann, namentlich dann, wenn die betreffende Hautstelle erkrankt war. Selten finden wir erwähnt, dass Vergiftungen zu Stande kommen nach Application des Giftes auf die Schleimhaut des Auges, der Nase, des Harn- und Geschlechtsapparates und des Darmes.

Ist auch die Zahl der Vergiftungen, die von dem unteren Ende des tractus intestinalis aus zu Stande gekommen sind, nicht sehr gross, so verdienen sie doch aus bestimmten praktischen Gründen voll und ganz Berücksichtigung. Auf die Frage, wie, weshalb in dieser Weise die Vergiftung hervorgerufen wurde, erhalten wir bei genauerer Durchsicht der Litteratur recht guten Aufschluss. Ist auch die erwähnte Applicationsstelle zur Ausführung des Giftmordes und Selbstmordes nicht ganz unberücksichtigt geblieben, so müssen wir doch hervorheben, dass bis auf wenige Ausnahmen leider die Vergiftungen dieser Art als medicinale im weitesten Sinne des Wortes bezeichnet werden müssen, d. h. als solche, bei denen die Bekämpfung einer Erkrankung Anlass zur Application des Giftes gegeben hat. Schon diese Angaben machen es leicht verständlich, dass von der grossen Zahl der praktisch wichtigen Gifte hier nur eine beschränkte Zahl in Betracht kommt. Ausser einigen Nervengiften sind hier noch Schwefelsäure und Blausäure, Arsenik, Carbol und Tabak als diejenigen zu nennen, durch die hauptsächlich, in der erwähnten Weise beigebracht, das Leben des Menschen gefährdet wurde.

Unter den anorganischen Giften steht bezüglich des Gebrauches seit langer Zeit Arsenik in erster Stelle; trotz seiner häufigen Benutzung, besonders zur Ausführung des Giftmordes, fanden wir in der uns zugänglichen Litteratur nur eine einzige Angabe, dass das Gift in den Darm appliciert worden sei. Fodéré teilt einen solchen Fall mit: An Stelle einer verordneten Arznei wurde absichtlich von der Dienerin Arsenik im Klysma beigebracht und

so der Mord vollführt. Nähere Angaben, namentlich über die benutzte Gabe, fehlen.

Nächst dem Arsenik ist Schwefelsäure sehr häufig Ursache einer Vergiftung. Sechs Fälle haben wir auffinden können, bei denen das Gift vom Rectum aus zur Wirkung gelangte. Meist handelte es sich wohl bei diesen Vergiftungen durch Schwefelsäure (Vitriolöl) um eine entweder auf Fahrlässigkeit oder auf Unkenntnis beruhende Verwechslung, indem das Vitriolöl an Stelle eines fetten Öles dem Klysma zugefügt wurde. Zwei der Vergifteten gingen zu Grunde; über die verwendeten Gaben ist nichts bekannt.

Von den organischen Giften war und ist sehr häufig Cyankalium bei Vergiftungen im Spiele. Nur in zwei Fällen ist angegeben, dass das Mittel in den Darm eingeführt wurde. Im Jahre 1869 vergiftete sich so eine Frau, indem sie Cyankaliumlösung sich mit dem Klysopomp beibrachte. Wohl deshalb, weil die Menge zu gering, trat Genesung ein. In dem andern Falle von Cyankaliumvergiftung vom Rectum aus wurde die in Rede stehende Substanz therapeutisch gegen Neuralgie angewendet, und zwar in der Weise, dass täglich ein Klysma mit 0,36 g Cyankalium appliciert wurde. Vier Mal trat Giftwirkung nicht ein. Nach dem Bericht ist der Grund hierfür wohl darin zu suchen, dass das Präparat „angefeuchtet“ abgewogen wurde; nach dem fünften Klysma aber, bei dem „recht trockenes“ Salz zur Verwendung kam, traten Krämpfe ein und nach einer Stunde der Tod. — Nach den über Blausäurewirkung gemachten Erfahrungen genügt von chemisch reinem Cyankalium schon 0,175 g, um, in den Magen eingeführt, tödlich zu wirken. Man sieht hieraus, dass in jenem Falle eine Überdosis zur Wirkung kam.

Sieht man von dem ganz vereinzelt dastehenden Falle der Cyankaliumvergiftung bei einem neuralgisch Kranken ab, so kann man behaupten, dass die oben angeführten Vergiftungen vom Rectum aus zum Teil absichtliche, zum Teil ökonomische genannt werden müssen und der therapeutischen Anwendung der betreffenden Substanz fernstanden.

Dem gegenüber finden wir namentlich in der älteren Litteratur eine nicht unbeträchtliche Zahl von Beobachtungen niedergelegt über die therapeutische Anwendung einer gifthaltigen Masse, durch deren Wirkung oft genug schwere Vergiftung und Tod bedingt

wurde. Wie es scheint hat Sydenham zuerst die Tabasklystiere bei Ileus, eingeklemmten Brüchen und anderen Erkrankungen des Darmes empfohlen. Später wurde das gleiche Mittel auch bei Ischurie, bei Tetanus und anderen Krampfkrankheiten herangezogen und hier, wenn wir den Beobachtern Glauben schenken dürfen, zum Teil mit Erfolg verwendet. Eine grosse Zahl der Praktiker, die von den Tabasklystieren Gebrauch machten, haben hierbei Verschlimmerung des Zustandes der Kranken hervortreten sehen, die als Nicotinvergiftung gedeutet werden muss. In der uns zur Verfügung stehenden Litteratur haben wir zweiundzwanzig Berichte auffinden können, die über solche schwere Vergiftungen handeln. Aus der statistischen Verarbeitung dieses Materials möchte ich folgende Angaben über die benutzten Giftmengen machen. Obwohl Sydenham und andere Praktiker zunächst nur ein Infus aus 15 Gran Tabak empfohlen hatten und später diese Menge auf ein Scrupel erhöht worden war, so finden wir in einer grossen Zahl der Berichte, dass die eben genannten Gaben ganz beträchtlich überschritten worden sind. Hat man sich doch nicht gescheut, ein Klysma zu applicieren, das aus zwei Unzen Rauchtobak angefertigt worden war: Die achtundzwanzigjährige Frau, der dieses gesetzt wurde, blieb auf der Stelle tot. Zweimal wurden $1\frac{1}{2}$ Unzen verwendet gegen Gonorrhoe resp. gegen anhaltende Verstopfung; der eine Kranke war nach $\frac{3}{4}$ Stunden tot, bei dem andern entwickelte sich, obwohl der grösste Teil des Klystiers sofort wieder abgeflossen war, eine sehr schwere, langdauernde Vergiftung. Ähnlich verliefen drei Intoxicationen, bei denen eine Unze sowie die Vergiftung, bei der eine halbe Unze zur Darstellung des Klysmas gedient hatte. Auch drei und zwei Drachmen kamen bei fünf Kranken zur Verwendung. Tod nach ein bis zwei Stunden resp. sehr schwerer Collaps und Krampffaffektion waren die Folge. Günstiger schon verliefen im allgemeinen die Vergiftungen, bei denen $\frac{1}{2}$ Drachme resp. 2 Scrupel resp. 35 Gran zur Verwendung kamen, obwohl auch unter diesen Vergifteten einer zu Grunde ging. Die kleinste Gabe, die wir verzeichnet fanden und die noch unter der von Sydenham empfohlenen Dosis liegt, nämlich 12 Gran auf 6 Unzen Wasser, wurde von einem 58jährigen Manne gegen Ascariden benutzt. 7—8 Minuten später trat Stupor ein, Kopfschmerz, Kolik, Bewusstlosigkeit. Krämpfe, die sich von den Beinen über den ganzen Körper aus-

breiteten, Coma und Tod. — Von den 22 mit Tabaksklystieren behandelten gingen 10 zu Grunde. Die Indikationen lauteten: Eingeklemmter Bruch; Verstopfung mit Kotbrechen, Asthma und Atemnot, Tetanus, Tripper, Darmparasiten.

Glücklicherweise hat das sonst vielbenutzte Genussmittel im allgemeinen recht selten bei seiner therapeutischen Verwendung tödtliche Vergiftung bedingt. Dies der Grund, weshalb die letale Gabe des Tabaks nicht sehr genau bekannt ist. Immerhin aber wissen wir aus der Beobachtung eines englischen Arztes, dass bei innerlicher Darreichung ein Tabaksinfus. aus 1,95 g der Blätter hergestellt, getötet hat, während bei Application in das Rectum, wie oben erwähnt, 12 gran = 0,78 g in kurzer Zeit den Tod brachten. Kann man auch diese beiden Beobachtungen, da sie zum Teil an einem Kranken gemacht wurden, nicht als gleichwertig ansehen, so darf man aus den beiden festgestellten Gaben doch so viel schliessen, dass ein Tabaksinfus, als Klysma appliziert, viel gefährlicher wirkt, in viel kleinerer Gabe zu töten vermag, als bei Eingabe in den Magen.

Un erwähnt blieb bisher, dass die Hauptzahl der Tabakvergiftungen in der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts zur Beobachtung kam, während man seit den fünfziger Jahren, abgesehen von einem durch einen Pfuscher veranlassten Todesfall, nichts mehr über solche Vergiftungen gehört hat. Offenbar hat man von Seiten der Ärzte dieses gefährliche Mittel deshalb nicht weiter verwendet, weil man mehr und mehr durch die ungünstigen Berichte abgeschreckt wurde. Heutzutage dürfte kaum ein Praktiker sich veranlasst fühlen, bei seinen Kranken ein Tabaksklystier zu setzen, und es hat demnach heutzutage diese Episode der so unheilvollen Anwendung des Tabaks vorwiegend historisches Interesse.

Seitdem durch Listers Empfehlungen in der Carbonsäure ein mächtig wirkendes Antisepticum erkannt worden war, hat man dieses Mittel, abgesehen von der chirurgischen Anwendung, bei der Behandlung zahlreicher Erkrankungen herangezogen. Unter anderem diente auch, wie aus einigen in der Litteratur enthaltenen Angaben hervorgeht, das genannte Mittel gegen Darmparasiten, sowie gegen Erkrankungen des Darmes selbst, besonders solche, die mit gesteigerter Körpertemperatur einhergehen. Desplats in Lille empfahl 1880 Carbolklystiere geradezu als antipyretische

Methode und Scapari rühmte 1886 Euteroklysmen von 2—3 Liter einer 0,05 % Carbollösung, die, bei schwächlichen Personen auf die Hälfte reduziert, niemals Nebenerscheinungen hervorgerufen haben. Bei anderen Kranken kamen allerdings concentrirtere bis zu dreiprozentige Lösungen und grössere Carbolmengen zur Wirkung und wurden infolge dessen zum Teil schwere Vergiftungen, zum Teil der Tod bedingt. Sechzehn solcher Berichte konnten wir sammeln. Drei der Vergifteten starben. In dem einen Falle wurden gegen Madenwürmer wohl über 30 g Carbol mit dem Irrigator von dem Kranken selbst appliciert und so der Tod in kurzer Zeit veranlasst. In dem zweiten Falle, der in 20 Minuten endete, ist die Gabe leider nicht näher angegeben. In dem dritten Falle führten bei einem Kinde 8 g den Tod herbei. In einem von Prätorius beobachteten Falle trat bei einer 45jährigen Frau, bei der gegen Durchfälle Carbolspülung vorgenommen wurde, nach ca. 0,83 g Carbol eine sehr schwere, stundenlang anhaltende Ohnmacht hervor. — Ist auch aus diesen wenigen Angaben über die benutzten Carbolmengen die *dosis letalis minima* nicht genauer zu entnehmen, so darf man doch wohl behaupten, dass unter günstigen Bedingungen vielleicht schon ein bis höchstens zwei Gramm Carbol, in das Rectum eingeführt, im Stande sind, das Leben des Erwachsenen zu beenden, während bei Einführung von carbolhaltigen Substanzen in den Magen nach den bis jetzt vorliegenden Mittheilungen ca. 6 g zum gleichen Ziele führen. Auch dies führt somit zu dem Ergebnis, dass Carbol als Lösung in das Rectum eingeführt schon bei viel kleinerer Gabe dem Menschen verhängnisvoll werden kann als nach Einnahme in den Magen.

Die von uns gemachten Zusammenstellungen von Vergiftungen mit Tabak- und Carbolclystieren lassen keinen Zweifel darüber, dass beide Gifte, dem Menschen in der genannten Form beigebracht, viel leichter gesundheitsschädigend zu wirken vermögen als nach Einnahme in den Magen, auch durch kleinere Gaben als vom Magen aus Giftwirkung und Tod hervorrufen können. Wir erkennen hieraus, dass die Anwendung der genannten Stoffe als Klysma durchaus nicht so harmlos ist, wie es hier und da sogar von Seiten der Ärzte angesehen wird. Auf die Gefährlichkeit der Rectalapplication stark wirkender Arzneien hat Herr Professor Dr. Falck schon seit vielen Jahren in den Vorlesungen hingewiesen und, nachdem er vor fast 10 Jahren eine bisher noch

nicht veröffentlichte Versuchsreihe durchgeführt, stark betont, dass für einzelne Gifte jedenfalls die Rectalapplication bez. des Eintritts der Symptome resp. der zu benutzenden Gaben der Subcutaninjection gleichwertig sei. In einer zu Anfang dieses Jahres erschienenen Abhandlung lenkt C. Binz die Aufmerksamkeit der Ärzte auf die arzneilichen Vergiftungen vom Mastdarm aus; er erwähnt hierbei einige Unglücks- und Todesfälle, die bei der arzneilichen Anwendung bestimmter Stoffe in Klystierform vorgekommen sind und zu gerichtlicher Verhandlung Anlass gegeben haben und tritt dafür ein, dass für stärker wirkende Substanzen, falls sie in Form von Klystieren gebraucht werden sollen, die Maximaldosen zu beachten seien, die von der Pharmacopoe für den innerlichen Gebrauch festgesetzt sind.

Ausser den gelegentlich der Unglücksfälle gemachten Erfahrungen konnten irgend welche Stützen für die Berechtigung jener Forderung in der Litteratur nicht gefunden werden. Wohl hat man, wenn auch selten, bei der Untersuchung eines Giftes dieses auch in das Rectum appliciert und so festgestellt, dass Giftwirkung eintritt, wohl hat man bei Versuchen an Menschen sowohl wie an dem Tiere sich davon überzeugt, dass in den Darm eingeführte Substanzen bald darauf in dem Harn nachgewiesen werden können, aber eine methodische Untersuchung der vom Rectum aus zur Wirkung notwendigen Gaben verglichen mit den bei Subcutaninjection oder Einfuhr in den Magen ausreichenden Gaben ist nirgends zu finden und scheint auch bis auf die von Herrn Professor Falck durchgeführte Versuchsreihe nicht ausgeführt zu sein.

Auf alles dies machte mich Herr Professor Falck aufmerksam, als ich ihn um ein Thema zu einer Dissertation bat; er forderte mich auf, mich an Untersuchungen zwecks Weiterführung der von ihm begonnenen Reihen zu beteiligen. Als wirkende Substanzen wurden in erster Linie solche ins Auge gefasst, für die bereits im hiesigen Institut die bei Subcutaninjection notwendigen Gaben genauer festgestellt worden sind.

1. Versuche mit Strychninnitrat.

a. Versuche an Hunden.

Diese, sowie die übrigen Versuche an dieser Tierart wurden, um möglichst gleichmässige Bedingungen zu schaffen, in der Weise

vorgenommen, dass zunächst für Entleerung des unteren Darmabschnittes durch Wassereinjection gesorgt wurde. Einige Zeit später wurde dann die Giftlösung durch eine in den Darm eingelegte Glasröhre eingespritzt.

Tabelle 1.

Numer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gift- menge in mg	Bemerkungen.
				a. Versuche mit Subcutaninjection:
1	5680	1,42	0,25	Tetanus nach 20 ¹ / ₄ m.
2	6000	1,5	0,25	» » 12m, 3 Anfälle in 73m, Speichelfluss.
3	5580	1,39	0,249	» » 13 ¹ / ₂ m, 5 » » 110m, »
4	5900	1,47	0,249	» » 14 ¹ / ₂ m, 3 » » 50m, »
5	6250	1,56	0,248	» » 12m, 2 » » 69m, »
6	5290	1,27	0,240	Schreckhaft, Zusammenfahren, krampfzig nach 15m.
8	4875	1,17	0,240	» » » » » 20m.
9	4670	1,12	0,240	» » » » » 21m.
10	5220	1,25	0,239	» » » » » nach 18m, Speichelfluss.
11	5060	1,21	0,239	» » » » » 22m.
12	6610	0,46	0,0696	» geht mit steifen Beinen.
13	7400	0,407	0,055	»
14	6720	0,336	0,05	Keine Wirkung.
				b. Versuche mit Rectalapplication:
15	5520	1,36	0,246	Tetanus nach 13m, Speichelfluss.
16	5380	1,29	0,2398	Schreckhaft, Zusammenfahren, krampfzig nach 20m, Speichelfluss.
17	5560	1,29	0,232	» » » » » nach 29m, Speichelfluss.
18	5850	1,28	0,219	» » » » » nach 18m, Speichelfluss.
19	5470	0,38	0,0695	» geht mit steifen Beinen.
20	7820	0,43	0,055	» » » » »
21	6870	0,34	0,0495	Keine Wirkung.

Zu den in die Tabelle bereits aufgenommenen Bemerkungen sei hier nur noch kurz hinzugefügt, dass sowohl nach Subcutaninjection als nach Rectalapplication dieselben Erscheinungen der Strychninwirkung beobachtet werden konnten, Erscheinungen, die schon so oft und so eingehend geschildert worden sind, dass ich sie hier nicht weiter aufzuführen brauche.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Versuchsreihe stellen sich also:

		Subcutan:	Rectum:
	Tetanisch nach:	0,248 mg,	0,246 mg;
Nicht mehr	»	0,240 »	0,2398 »
	Schreckhaft	0,055 »	0,055 »
Nicht mehr	»	0,05 »	0,0495 »

Vergleichen wir die paarweise nebeneinander gesetzten Werte, so finden wir für alle vier Gaben eine so vollkommene Übereinstimmung, wie sie bei Ausführung von Tierversuchen nicht besser erwartet und verlangt werden kann. Wir sehen, dass die Gaben, durch die bei dem Tiere Schreckhaftigkeit hervorgerufen wird, vollständig übereinstimmen, einerlei ob das Gift unter die Haut oder in das Rectum eingespritzt wird, und analoges gilt für die Gaben, durch die der typische Tetanus zur Auslösung kommt. Kurz gesagt, **das Strychnin wirkt bei dem Hunde gleich stark sowohl vom Subcutangewebe als von der Rectalschleimhaut aus.**

b. Versuche mit Kaninchen.

In der soeben erschienenen Dissertation von A. Theben über die Wirkungskraft des Cyankalium sind auch einige Versuche mitgeteilt, bei denen den Kaninchen die Gifflösung nicht unter die Haut, sondern in das Rectum beigebracht worden war. Theben hat die Ergebnisse dieser Versuchsreihe mit derjenigen verglichen, bei der das Gift unter die Haut eingeführt worden und dabei gefunden, dass von dem Subcutangewebe aus eine kleinere Gabe ausreicht, um eine bestimmte Wirkung hervorzurufen, als von dem Darne aus. Beide Gaben sellten sich wie 100 : 136,26 oder mit anderen Worten, die subcutan eben noch wirksame Gabe musste um mehr als $\frac{1}{3}$ erhöht werden, wenn sie vom Darne aus in gleicher Weise wirken sollte. Die Ursache dieses Unterschiedes wurde nicht weiter behandelt. Es erschien möglich, durch analoge Versuche mit anderen Giften, zur Klärung dieser Frage beizutragen.



Tabelle 2.

Numer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gift- menge in mg	Bemerkungen.
a. Versuche mit Subcutaninjection:				
22	1270	0,74	0,583	Tetanus nach 9m, 3 Anfälle in 1m, Tod nach 11 1/2 m.
23	2052	1,15	0,5604	» » 18m, 5 » » 1 3/4 m.
24	2020	1,07	0,5297	» » 11 1/4 m, 4 » » 1 1/4 m.
25	1700	0,70	0,4118	» » 20m, 2 » » 1 m.
26	1500	0,60	0,4	» » 24 1/2 m.
27	1500	0,60	0,4	» » 23 1/4 m, 2 » » 1 1/4 m.
28	2510	1,0	0,3984	» » 15 1/2 m.
29	2250	0,894	0,3973	Schreckhaft, Zusammenfahren, krampfartig nach 19m.
30	2312	0,91	0,3936	» » » » 10m.
31	1530	0,6	0,3922	» » » » 20m.
32	1560	0,6	0,3884	» » » » 18m.
33	1860	0,56	0,3011	» » » » 13 1/2 m.
34	2260	0,65	0,2876	» » » » 14m.
35	2200	0,605	0,275	» » » » nach 21 1/2 m.
36	2430	0,6	0,247	» » » » 23m.
37	1690	0,34	0,201	Keine Wirkung.
b. Versuche mit Rectalapplication:				
38	1530	0,885	0,5784	Tetanus nach 15 1/4 m, 1 Anfall.
39	2550	1,44	0,5686	Schreckhaft, krampfartig nach 15m.
40	1970	1,09	0,5533	» » » » 15m.
41	1710	0,9	0,5263	» » » » »
42	2270	1,2	0,5242	» » » » »
43	2850	1,4	0,4912	» » » » »
44	2320	0,97	0,4138	Keine Wirkung.

Bezüglich der Ausführung dieser Versuche sei bemerkt, dass die Subcutaninjection in der üblichen Weise vorgenommen wurde, die Rectalapplication aber derart, dass man eine dünne Glasröhre, ca. 9 cm hoch, in den Darm einführte und hierdurch die Einspritzung der Giftlösung vornahm.

	Subcutan:	Rectum:
	Tetanisch nach:	0,3984 mg, 0,5784 mg;
Nicht mehr	»	0,3973 » 0,5686 »
Schreckhaft	»	0,247 » 0,5242 »
Nicht mehr	»	0,201 » 0,4912 »

Man ersieht aus diesen Werten, dass die Strychningaben sich wesentlich unterscheiden, je nachdem sie vom Subcutangewebe aus oder von der Darmschleimhaut aus zur Wirkung gelangen. Die tetanisch wirkenden Gaben stellen sich wie 100 : 145,18, die Gaben, durch die Schreckhaftigkeit bedingt wird, aber sogar wie 100 : 212,23. Während bei den Versuchen am Hunde die notwendigen Gaben völlig übereinstimmten, erhalten wir hier diese bedeutenden Unterschiede und dabei auch noch wieder Differenzen bezüglich des Stadiums der Schreckhaftigkeit und des Tetanus. Eine Erklärung für dieses auffallende Ergebnis ist leicht zu geben. Bei dem Hunde wurden, wie bemerkt, die Versuche ausgeführt nach gründlicher Reinigung des unteren Darmabschnittes; bei dem Kaninchen ist etwas ähnliches nicht ausführbar, wie der zugeben wird, der einmal die eigentümliche, an eine Perlschnur erinnernde Beschaffenheit des Kaninchen-Dickdarmes und Rectums gesehen hat. Die im Darm enthaltenen festen Kothballen würden sich nur mit stärkerer Störung der Darmschleimhaut beseitigen lassen. Die dünne, gut geölte Glascanüle, durch die die Injection ausgeführt wurde, konnte ziemlich leicht zwischen den Kothballen und der Darmschleimhaut vorgeschoben werden. Nach der Injection kommt die Giftlösung ausser mit Schleimhaut auch noch mit zwei solchen festen, wasserarmen Körpern in Berührung, die begreiflich einen erheblichen, von Versuch zu Versuch wechselnden Teil der Giftlösung in sich aufnehmen und so deren Übertritt in das Blut verhindern resp. doch erschweren und verlangsamen. Man erkennt hieraus, dass Kaninchen für solche Untersuchungen unbrauchbar sind; wir haben uns deshalb auf diese eine Versuchsreihe beschränkt und die übrigen Versuche nur noch am Hunde ausgeführt.

2. Versuche mit Brucinhydrochlorat.

Das zu den Versuchen benutzte Präparat, das im Institut durch vielfaches Umkrystallisieren strychninfrei erhalten worden war, wurde im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und die durch Wägung bestimmte Salzmenge in einem bestimmten Volumen Wasser gelöst. Diese genau titrierte Lösung diente sowohl zur Subcutaninjection als zur Rectalapplication.

Tabelle 3.

Numer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gift- menge in mg	Bemerkungen.
a. Versuche mit Subcutaninjection:				
45	5900	50,0	8,47	Erbrechen nach 13m, 2mal in 3m, Tetanus nach 20m, 3 Anfälle in 12 $\frac{1}{2}$ m, Speichelfluss.
46	6750	55,0	8,15	Tetanus nach 11 $\frac{1}{2}$ m, 3 Anfälle in 2 $\frac{1}{4}$ m.
47	7260	58,0	7,99	Erbrechen nach 18 $\frac{1}{4}$ m, Tetanus nach 26m, Speichelfluss.
48	6920	52,0	7,51	Tetanus nach 13m, 3 Anfälle in 2m.
49	5520	39,98	7,24	Schreckhaft, krampfliches Zusammenfahren.
50	7220	49,54	7,0	" " " "
51	5300	26,5	5,0	" " " "
52	7310	32,93	4,50	" " " "
53	5840	24,83	4,25	" " " "
54	6370	25,48	4,0	Wirkung fraglich.
55	6940	20,82	3,0	Keine Wirkung.
b. Versuche mit Rectalapplication:				
56	6480	116,58	17,99	Tetanus nach 19 $\frac{1}{4}$ m, 2 Anfälle in 4m.
57	8680	147,48	16,99	" 30m, 2 " 1m.
58	8370	133,92	16,0	Schreckhaft, krampfliches Zusammenfahren.
59	7380	110,71	15,0	" " " "
60	8420	117,08	13,91	" " " "
61	6240	74,82	11,99	" " " "
62	8130	73,10	8,99	" " " "
63	6120	48,54	7,93	" " " "
64	8630	60,54	7,01	" " " "
65	7780	33,13	4,26	" " " " krampflich.
66	7120	28,56	4,01	Keine Wirkung.

Was die bei unseren Tieren beobachteten Erscheinungen betrifft, so glaube ich hier nur betonen zu müssen, dass ein wesentlicher Unterschied zwischen den Tieren, die das Gift subcutan und denen, die es als Klysma erhielten, nicht hervorgetreten ist. Die Erscheinungen selbst stimmen, wie bekannt, mit denen, die bei der Strychninvergiftung hervortreten, überein; eine genauere Erörterung derselben erscheint mithin überflüssig. — Als Vergleicherscheinungen haben wir die den Strychninversuchen entsprechenden gewählt und folgende Ergebnisse erhalten:

	Subcutan:	Rectum:
	Tetanisch: 7,51 mg,	16,99 mg;
Nicht mehr	» 7,24 »	16,00 »
	Schreckhaft: 4,25 »	4,26 »
Nicht mehr	» 4,00 »	4,01 »

Vergleichen wir auch hier die paarweise neben einander verzeichneten Gaben, so finden wir, dass **bezüglich der Minimalwirkung**, der Schreckhaftigkeit, sich **die beiden Applicationsstellen als gleichwertig erweisen**: Dieselbe Gabe bedingt erhöhte Reflexerregbarkeit, einerlei, ob sie in das Subcutangewebe eingeführt oder mit der Rectalschleimhaut in Berührung gebracht wird. -- Dem gegenüber haben aber die übrigen Versuche, die von uns zur Feststellung der tetanisch wirkenden Gaben ausgeführt wurden, zweifellos ergeben, dass die Giftmengen, die nach der Subcutaninjection heftigen Tetanus mit unterdrückter Atmung hervorzurufen vermögen, in das Rectum eingeführt, wohl Schreckhaftigkeit mit Zusammenfahren, auch krampfes Zittern bedingen können, zur Auslösung des Tetanus aber nicht genügen. Von Versuch zu Versuch mussten wir die Gaben erhöhen, um endlich die gewünschte Wirkung zu sehen. **Bezüglich der tetanischen Gaben verhält sich Subcutaninjection zur Rectalapplication wie 100 : 226,13.** Wir finden also hier für diese Wirkung einen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Applicationsstellen.

3. Versuche mit Pikrotoxin.

Das zu diesen Versuchen benutzte Präparat war ebenfalls in dem hiesigen Institute durch mehrfaches Umkrystallisieren gereinigt worden.

Tabelle 4.

Nummer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gift- menge in mg	Bemerkungen.
a. Versuche mit Subcutaninjection:				
67	5840	8,76	1,5	Krampf nach 22 m, 41 Anfälle in 72 m, Tod nach 95 1/4 m.
68	6920	9,69	1,4	„ „ 21 m, 13 „ „ 59 1/4 m.
69	5840	6,4	1,2	„ „ 24 m, 4 „ „ 23 m.
70	6390	7	1,1	„ „ 26 1/2 m, 4 „ „ 32 m.
71	7410	7,8	1,05	„ „ 29 m, 10 „ „ 53 m.
72	5650	5,65	1	Krampfliches Zittern.
73	7630	6,9	0,9	Erbrechen nach 17 m.
74	6590	3,3	0,5	Speichelfluss nach 23 m. Speicheln nach 27 m.
75	5550	2,64	0,475	Keine Wirkung.
b. Versuche mit Rectalapplication:				
76	8300	30,7	3,70	Krampf nach 21 m, mehrere Anfälle, Speichelfluss.
77	7370	25,8	3,51	Krampfliches Zittern, Erbrechen nach 42 m, 2mal in 5 m. Krampfliche Erschütterungen nach 48 1/2 m, 77 m dauernd.
78	7870	23,5	2,99	Krampfliches Zittern, Erbrechen nach 21 m, 3mal in 17 m. Speichelfluss nach 20 m.
79	6110	15,2	2,49	Krampfliches Zittern, Speichelfluss nach 42 m.
80	7930	15,86	2,0	
81	7330	13,92	1,9	
82	7180	12,6	1,76	
83	7270	11,8	1,62	
84	5650	8,4	1,49	
85	6820	9,5	1,39	Speichelfluss.
86	8120	10,15	1,25	?
87	7100	8,165	1,15	Zuckungen.
88	8100	8,91	1,1	
89	6650	6,98	1,05	?
90	8120	4,465	0,55	Speicheln, beschleunigte Atmung.
91	6860	3,6	0,525	Keine Wirkung.
92	7320	3,66	0,5	

Auch die durch Pikrotoxin bei Versuchen am Hunde hervor-
tretenden Erscheinungen sind schon oft geschildert worden. Ich
möchte deshalb hier nur kurz die Reihenfolge, wie sie bei fort-
dauernder Vergrößerung der Gaben beobachtet werden kann, an-
führen. Als erste Wirkung machen sich Hypersekretionen bemerk-

lich, besonders der Speicheldrüsen, die zu vollkommenem Speichelfluss führen können; dann stellt sich beschleunigte Atmung ein. Bei höherer Gabe zeigen sich Muskelzuckungen, die in erster Linie am Vorderkörper bemerkbar werden, später auch das Hinterteil des Tieres befallen. Vergrößert man die Gabe noch mehr, so zeigt sich Zittern des Körpers, und dann treten die ganz eigentümlichen, krampfartigen Erschütterungen ein, die nicht immer, aber doch meist in den allgemeinen Krampf übergehen.

Von diesen Erscheinungen wählten wir zum Vergleiche als Minimalwirkung die Hypersekretion, dann das krampfartige Zittern und schliesslich den allgemeinen Krampf. Die wichtigsten Ergebnisse sind folgende:

	Subcutan:	Rectum:
Krampf:	1,05 mg,	3,699 mg;
krampfartiges Zittern:	0,7 „ „	1,39 „ ;
Speicheln:	0,5 „ „	0,55 „ „

Vergleichen wir die paarweise hier verzeichneten Gaben, so treffen wir zum Teil auf ganz gewaltige Unterschiede. Freilich gerade **bezüglich der kleinsten** Gabe, die eine deutlich sichtbare Wirkung hervorzurufen vermag, sehen wir **im allgemeinen Übereinstimmung**; die genauere Berechnung ergibt allerdings, dass die subcutan wirksame Gabe bei Rectalapplication um 10 % erhöht werden muss, wenn sie noch wirksam sein soll, ein Unterschied, der wohl mit Rücksicht auf die unvermeidlichen Fehler bei Tierversuchen unbeachtet bleiben darf. Dem gegenüber kann der Unterschied, der bezüglich der zweiten und dritten Erscheinung von uns nachgewiesen wurde, nicht vernachlässigt werden, denn wir finden, dass **die vom Subcutangewebe aus krampfartiges Zittern bewirkende Gabe auf 199 %**, die den **allgemeinen Krampf auslösende sogar auf 352 %** erhöht werden muss, wenn sie von der Rectalschleimhaut aus in gleichem Sinne wirken soll.

Wie ist das zu erklären? Eine einwandfreie Erklärung wird schwer zu geben sein; immerhin darf aber wohl auf folgendes hingewiesen werden. Es ist eine allbekannte Thatsache, dass das Pikrotoxin nicht allein zu den schwer löslichen Giften gehört, sondern auch zu denjenigen, die nur langsam in das Blut übertreten und deren Wirkung, zum Teil wohl infolge lebhafterer Ausscheidung, lange auf sich warten lässt. Die bei dem 90. Versuche

verwendete Giftmenge konnte, in einem relativ kleinen Flüssigkeitsvolumen auf die Rectalschleimhaut appliciert, von dieser wohl eben so schnell aufgenommen werden, wie nach Einführung in das Subcutangewebe und dem entsprechend trat die Minimalwirkung von beiden Applicationsstellen nach fast gleich grossen Gaben ein. Anders bei den übrigen Versuchen, bei denen immer grössere und grössere Mengen der Gifflösung in den Darm appliciert werden mussten. Diese beträchtlicheren Flüssigkeitsmengen drangen bei der von uns gewählten Lagerung der Tiere vielleicht auch noch in den Dickdarm höher hinauf und gelangten so zu einem erheblichen Teile in Beziehung zu dem Pfortaderkreislauf. Es liegt uns fern, behaupten zu wollen, dass dies die einzige, die richtige Erklärung für die festgestellten Abweichungen ist, aber das glauben wir doch, dass die angedeuteten Verhältnisse bei dem Versuche einer Erklärung Beachtung verdienen.

Es sei gestattet, hier die wichtigsten Ergebnisse der drei Versuchsreihen nochmals übersichtlich vorzuführen und zwar **als Procentwerte der bei Subcutaninjection notwendigen Gaben.**

Vom Rectum aus bewirkten:

	Schreckhaftigkeit:	Speicheln:	Zittern:	Tetanus:	Krampf:
Strychnin:	100	—	—	99,2	—
Brucein	100,2	—	—	226,1	—
Pikrotoxin:	—	110	199	—	352,3

In dieser Übersicht fällt in erster Linie auf die Übereinstimmung der für Strychnin festgestellten Gaben, sowie die Ähnlichkeit zwischen einzelnen für Brucein und Pikrotoxin bestimmten Dosen. Strychnin und Brucein, diese beiden im allgemeinen übereinstimmend wirkenden Gifte, sollen von der Rectalschleimhaut so verschieden schwer Tetanus auslösen? An der Richtigkeit des Befundes ist nicht zu zweifeln. Vergleichen wir die in Tabelle 1 und 3 eingetragenen, von uns den Tieren in den Darm eingeführten Giftmengen, dann gelangen wir auch hier wieder zu einer vielleicht als annehmbar zu bezeichnenden Erklärung. Von dem Strychnin genügte in dem 15. Versuch die verschwindend kleine Menge von ca. 1,36 mg. die in einem kleinen Volumen Lösung enthalten, von

der Rectalschleimhaut man möchte sagen begierig aufgenommen wurde und schon nach 13 Minuten zum Tetanus führte. Dem gegenüber wurden in den Versuchen mit Brucin bis zu 120 mg des Salzes in grösseren und grösseren Flüssigkeitsmengen in den Darm eingeführt, deren Resorption selbstverständlich eine viel längere Zeit in Anspruch nehmen musste als dies bei der Strychninmenge der Fall war; ein bestimmter, für die Auslösung des Tetanus nötiger Brucingehalt des Körpers konnte dem entsprechend nicht so leicht erreicht werden, zumal wie bekannt die Nieren lebhaft für die Wiederausscheidung des Giftes aus dem Blute Sorge tragen. Nur wenn ein Übermass von Gift mit der Rectalschleimhaut in Berührung kommt, kann die gewünschte Wirkung nach Resorption einer entsprechenden Menge von Brucin hervortreten.

Wir neigen mithin mehr und mehr zu der Ansicht, dass bei Application der giftigen Substanzen in das Rectum der Eintritt der Erscheinungen in erhöhtem Maasse beeinflusst wird von der absoluten Grösse der Giftmenge und von der Menge der Lösungsflüssigkeit, die mit der Rectalschleimhaut in Berührung gebracht wird. Ist die vom Subcutangewebe wirksame Giftmenge klein, verschwindend klein sogar wie bei Strychnin, dann ist die Rectalapplication ebenso gefährlich wie die Subcutaninjection; sind dagegen grosse Gaben eines schwer löslichen und auch noch schwer resorbierbaren Körpers einzuführen, dann können stärkere Wirkungen vom Rectum aus nur dadurch hervorgerufen werden, dass man Überdosen mit der Schleimhaut in Berührung bringt. Ob die hier versuchte Erklärung generell zulässig und ob nicht — was sehr leicht möglich — das Verhältnis der Subcutaninjection und Rectalapplication sich für die verschiedenen Arzneisubstanzen und Gifte sehr verschieden stellen wird, ist aus der von uns durchgeführten Versuchsreihe nicht zu entnehmen. Um darüber Klarheit zu verschaffen, sind die Versuche auf eine weitere Zahl giftig wirkender Mittel auszudehnen und Versuchsreihen auszuführen, die nach Mitteilung des Herrn Professor Dr. Falck im hiesigen Institut vorgenommen werden sollen.

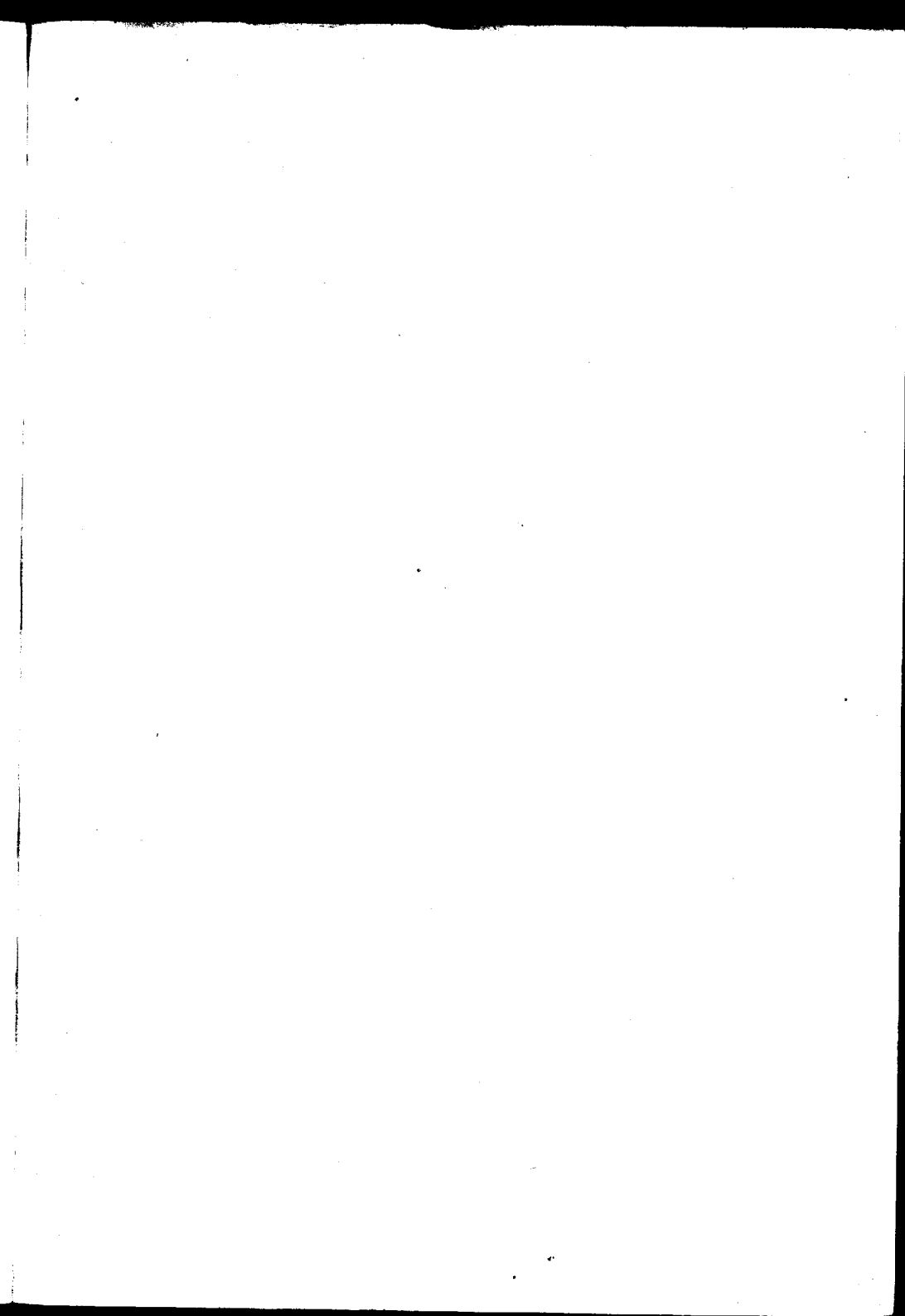
Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falek für die gütige Überlassung der Arbeit und für das teilweise schon vorhandene Material, sowie für seine liebenswürdige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Der Verfasser, Arthur Kunick, evangelischer Confession, ist am 29. September 1868 zu Koischwitz, Kreis Liegnitz, als der Sohn des Gutsbesitzers Robert Kunick geboren. Er besuchte das städtische Gymnasium zu Liegnitz, das er Ostern 1889 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Er studierte seine ersten beiden Semester Chemie in Breslau, dann Medizin auf den Universitäten Breslau, München, Würzburg, Berlin und Kiel. In Würzburg genügte er von Oktober 1891 bis April 1892 seiner Militär-Dienstpflicht, bestand daselbst im Februar 1892 das tentamen physicum. In Kiel vollendete er am 21. Februar 1895 die Approbationsprüfung und legte am 9. März das Examen rigorosum ab.

— 16823 —





28084