



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über
die Wirkungskraft des
Cyannatrium.

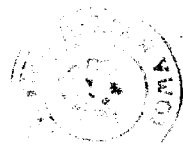
Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Theodor van Bürck,

approb. Arzt ans Wattenscheid.



Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über
die Wirkungskraft des
Cyannatrium.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Theodor van Bürck,

approb. Arzt aus Wattenscheid.



Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 19.

Rectoratsjahr 1895/96.

Referent: Dr. Hensen.

Zum Druck genehmigt

Quinke, z. Z. Decan.

23. V. 95.

Vor einiger Zeit hat W. Reymann in seiner Abhandlung über das Chloralhydrocyanid die Wirkung dieses Körpers mit der des Cyankalium verglichen und sich schliesslich, gestützt auf die mitgetheilten Versuchsreihen, dahin ausgesprochen, dass das Blausäurederivat des Chloralhydrat ein Gift sui generis sei. Reymann stützt sich dabei in erster Linie auf die festgestellten quantitativen Unterschiede der Wirkung beider Gifte und stellt sich damit in Widerspruch zu einer vor 8 Jahren von O. Hermes ausgeführten Untersuchung des gleichen Giftes. O. Hermes hat nämlich, in dem pharmakologischen Institute in Berlin arbeitend, sich damals dahin ausgesprochen, dass das Chloralhydrocyanid qualitativ genau so wie Blausäure wirke und quantitativ ebenso stark giftig sei wie die in dem Chloralderivat enthaltene Blausäuremenge. Mit Rücksicht auf diesen so bestimmt lautenden Ausspruch erschien es nicht allein wünschenswert, sondern geradezu notwendig, weitere Beweise für resp. gegen die Annahme von Hermes und Reymann beizubringen.

Wie schon angedeutet, stützt sich die Beweisführung Reymann's ganz besonders darauf, dass die Gaben von Chloralhydrocyanid, die bei den verschiedenen Tieren eben noch Giftwirkung deutlich hervortreten lassen resp. noch unverkennbar lähmend wirken, um 9,75—17,59 % unter den entsprechenden Gaben des Cyankalium liegen; Reymann nimmt dabei an, dass diese Unterschiede zu gross seien, um sie noch durch die unvermeidlichen Fehler des Tierversuches erklären zu dürfen. Einen Beweis für diese seine Ansicht führt Reymann nicht an und konnte ein solcher von ihm auch aus der Litteratur nicht erbracht werden. Es musste mithin z. Z. dem Zweifler unbenommen bleiben, sich gegen die Annahme Reymann's und für die Angabe von Hermes auszusprechen.

Es sei hier gestattet, zur Klärung der beregten Fragen beizutragen.

In dem hiesigen Institut wurden im Laufe dieses Jahres vergleichsweise Versuche über die Wirkungskraft verschiedener Strychninsalze durchgeführt und deren Ergebnisse in den Abhandlungen von S. Blanck und H. Steudel besprochen. In Steudels Dissertation wurde das Gesamtergebnis von 8 Versuchsreihen tabellarisch mitgeteilt; diese Ergebnisse zugrunde legend möchte ich hier zunächst statistisch ausführen, wie genau durch Versuche am Tiere die Strychninmenge festgestellt werden kann, resp. welchen Einfluss bei Ausführung derartiger vergleichender Untersuchungen die sog. unvermeidlichen Versuchsfehler auf das Ergebnis auszuüben vermögen. Schon Steudel hat versucht, darüber Aufschluss zu bringen, jedoch erscheint die von ihm dabei befolgte Methode nicht ganz einwandfrei zu sein: Die in seiner Tabelle mitgeteilten Werte der Gaben, die allgemeinen Krampf, Krampfzigsein und Schreckhaftigkeit hervorrufen können, sind berechnet als Procente der Tötungsgabe und sind dementsprechend mehr oder weniger beeinflusst von den Fehlern, die bei Feststellung dieser Gabe gemacht wurden. Es erscheint richtiger, jede bei den Strychninversuchen bestimmte Gabe auf ihren Strychningehalt zu berechnen, aus den 8 Werten das Mittel zu ziehen und dieses zum Vergleiche zu benutzen. In dieser Weise vorgehend haben wir jetzt folgende Tabelle erhalten:

Tabelle I.

Strychninsalz.	Tetanus und Tod.		Allgemeiner Krampf.	
	Gabe in mg Strychnin.	in % des Mittelwertes.	Gabe in mg Strychnin.	in % des Mittelwertes.
Nitrat	1,40600	99,47	1,34124	97,52
Chlorhydrat	1,40640	99,50	1,34002	97,42
Tartrat	1,40798	99,61	1,37225	99,77
Bromhydrat	1,40910	99,69	1,40248	101,96
Phosphat	1,41355	100,01	1,33477	97,04
Arsenat	1,41732	100,27	1,39459	101,39
Oxalat	1,42317	100,69	1,41079	102,57
Sulfat	1,42418	100,76	1,40752	102,33
Mittel	1,41346		1,37546	
Schwankung		99,47—100,76		97,04—102,57

Strychninsalz.	Krampfgesein.		Schreckhaftigkeit.	
	Gabe in mg Strychnin.	in % des Mittelwertes.	Gabe in mg Strychnin.	in % des Mittelwertes.
Nitrat	0,66038	101,59	0,42068	98,15
Chlorhydrat	0,67316	103,55	0,42189	98,43
Tartrat	0,63697	97,99	0,44304	103,37
Bromhydrat	0,62015	95,40	0,40342	94,12
Phosphat	0,63406	97,54	0,42220	98,51
Arsenat	0,62625	96,34	0,45117	105,26
Oxalat	0,65807	101,24	0,43905	102,44
Sulfat	0,69130	106,35	0,42740	99,72
Mittel	0,65004		0,42860	
Schwankung		95,40—106,35		94,12—105,26

Stendel hat bei dem Vergleich der Wirkungskraft der Strychninsalze die Tötungsgabe mit Recht in den Vordergrund gestellt und aus den mitgeteilten mg-Mengen Strychnin, ohne Rücksicht auf die kleinen Unterschtede zu nehmen, damals geschlossen, dass die untersuchten Strychninsalze entsprechend ihrem Strychningehalt wirksam sind. Aus der von uns jetzt vorgenommenen Berechnung ersieht man aber die Grösse dieses Unterschiedes zwischen den einzelnen Gaben, ein Unterschied, der bei Vergleich des höchsten und niedrigsten Wertes bis zu 1,276 % betragen kann. Wir dürfen, gestützt auf diesen Wert, wohl schliessen, dass, will man nicht die Zahl der Versuche ins Ungemessene vermehren, die bei Feststellung der Tötungsgaben sich bemerklich machenden Versuchsfehler in diesem Wert ihren Ausdruck finden.

Vergleichen wir analog die für den allgemeinen Krampf eingetragenen Procentwerte, so stossen wir im allgemeinen auf grössere Abweichungen von der Zahl 100 und finden als Unterschied des höchsten und niedersten Wertes 5,526 %.

In analoger Weise vorgehend ergibt die Betrachtung der Gaben, die Krampfgesein und Schreckhaftigkeit hervorzurufen vermögen, einen Gesamtunterschied von 10,94 resp. 11,14 %.

Vergleichen wir diese 4 Werte: 1,276 — 5,526 — 10,94 und 11,14 miteinander, so drängt sich uns wohl mit Recht die Überzeugung auf, dass von den 4 Gaben die Tötungsdosis am genauesten festgestellt werden kann, am wenigsten beeinflusst

wird von den individuellen Verhältnissen des benutzten Tieres (Ernährungszustand, Geschlecht etc.), während am meisten davon abhängig ist die Strychninmenge, die noch eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit bedingt.

Es scheint mir, dass durch Vorstehendes für vergleichende Untersuchung der Strychninwirkung eine Grundlage darüber gewonnen ist, in welchem Masse sich die beim Versuche am lebenden Tiere eintretenden Versuchsfehler geltend machen können. Ob ähnliches sich bei der Untersuchung der Salze anderer Pflanzenbasen ergeben wird, ist selbstverständlich mit Sicherheit aus diesem Vergleiche nicht zu entnehmen, trotzdem aber doch wohl als im allgemeinen zutreffend anzusehen. Fraglicher schon muss dies alles uns erscheinen, wenn in den untersuchten Substanzen als Wirkendes nicht ein giftiges Alkaloid, sondern eine Atomgruppe enthalten ist, die man zu den Säuren zu rechnen pflegt. Letzteres ist doch entschieden der Fall bezüglich der Gifte, die Reymann miteinander verglichen hat. Es kann sicher nicht so ohne weiteres behauptet werden, dass die oben bereits erwähnten, von Reymann festgestellten Unterschiede von 10—17,6 % wirklich ausserhalb der Versuchsfehler liegen. Um darüber Aufschluss zu erhalten, müsste ausser dem Cyankalium doch mindestens noch ein einfaches Blausäurederivat in entsprechender Weise untersucht werden, um so zunächst einmal durch Vergleich mit dem Cyankalium den Einfluss dieser Versuchsfehler kennen zu lernen.

Auf all dies machte mich Herr Professor Dr. Falck aufmerksam, als ich ihn um eine Aufgabe zu einer Dissertation bat, und forderte mich auf, mit zur Aufklärung der fraglichen Verhältnisse beizutragen.

Von einfachen Cyansalzen kommt neben dem Cyankalium nur noch das Cyannatrium in Betracht, da die übrigen entweder in Wasser so schwer löslich sind, dass sie für Tierversuche unbrauchbar, oder aber so leicht veränderlich, dass eine genaue Bestimmung des von Tag zu Tag wechselnden Cyangehaltes aussichtslos erscheint. Es wurde deshalb als zweites Cyansalz das schon genannte Cyannatrium gewählt.

Das von Merck in Darmstadt erhaltene Präparat wurde zunächst aus 75 % Alkohol umkrystallisiert und so in schönen glänzenden Krystalltafeln erhalten. Eine bestimmte Menge dieses

Präparates in Wasser gelöst diente sowohl zur chemischen Analyse als auch zur Anfertigung der zu den Tierversuchen notwendigen Verdünnungen. Die Cyanbestimmung, die mehrfach mit je 1 cem der concentrirten Lösung ausgeführt wurde, ergab, dass in diesem Volumen 0,0965545 g wasserfreies Cyannatrium enthalten ist.

1. Versuche an Tauben.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
1	402	2,45	6,09	Lähmung und Krampf nach $1\frac{1}{2}$ m, Tod nach $3\frac{1}{4}$ m.
2	343	1,73	5,04	» » » » $1\frac{1}{2}$ m, » » 4 m.
3	327	1,44	4,51	» » » » $2\frac{1}{4}$ m, » » 8 m.
4	313	1,37	4,37	» » » » $1\frac{3}{4}$ m, Erbrechen nach 5 m.
5	315	1,37	4,34	» » » » 2 m, Erbrechen nach 13 m.
6	334	1,37	4,10	» » » » $1\frac{1}{2}$ m.
7	340	1,37	4,02	» » » » $1\frac{1}{2}$ m.
8	395	1,08	2,73	» » » » 2 m, Erbrechen nach $4\frac{1}{4}$ m, 4 mal in $19\frac{1}{2}$ m.
9	412	1,08	2,62	» » Erbrechen nach $3\frac{1}{2}$ m, 3 mal in $13\frac{1}{2}$ m.
10	345	0,86	2,50	» » » » $3\frac{1}{2}$ m, 3 » » $13\frac{1}{4}$ m.
11	415	1,01	2,43	Erbrechen nach $2\frac{1}{4}$ m, 9 mal in $11\frac{1}{4}$ m.
12	366	0,65	1,77	» » $3\frac{1}{2}$ m, 2 » » 1 m.
13	338	0,50	1,49	» » 4 m, 2 » » 1 m.
14	353	0,50	1,43	» » 4 m.
15	346	0,47	1,35	Atembeschleunigung.
16	330	0,43	1,31	Keine Wirkung.
Neue Versuche mit Cyankalium.				
17	340	2,05	6,03	Lähmung und Krampf nach 3 m, Tod nach 12 m.
18	367	2,2	5,99	» » » » 2 m, » » 6 m.
19	327	1,95	5,96	» » » » und » » $14\frac{1}{4}$ m.
20	329	1,9	5,77	» » » » ; Erbrechen nach $2\frac{1}{2}$ m.
21	356	1,9	5,84	» » , Krampf und » » $2\frac{1}{2}$ m, 5 mal in $40\frac{1}{2}$ m.
22	362	1,2	3,31	» » und Erbrechen nach $4\frac{1}{2}$ m.
23	335	1,05	3,13	Erbrechen nach $5\frac{1}{2}$ m, 2 mal in 3 m.
24	437	1,3	2,97	» » $2\frac{1}{2}$ m, 14 » » $16\frac{1}{2}$ m.
25	331	0,7	2,11	» » $6\frac{1}{4}$ m, 2 » » $\frac{3}{4}$ m.

Auch bei diesen Versuchen wurde das Gift in wässriger Lösung subcutan injiziert.

4. Versuch.

313 g schwere Taube.

- 10h 30m: Einspritzung von 1,368 mg Cyannatrium.
 31¹/₂m: 7 Atmungen in 5 Sec.; der Kopf wird jetzt stark zurückgebeugt, unter Flügelausbreitung überschlägt sich das Tier und verfällt
 31³/₄m: in allgemeinen Krampf.
 32m: 8 Atm. in 10 Sec.; dann wieder Krampf.
 32¹/₂m: 7 » » 5 »
 33¹/₄m: 16 » » 10 » Kopf zurückgeschlagen.
 33³/₄m: 14 » » 10 » stossend, mit Schnabelöffnen.
 35m: Erbrechen, gleich darauf 11 Atm. in 5 Sec.
 37¹/₄m: 11 Atm. in 5 Sec., sehr angestrengt, mit Körperbewegungen, der Kopf hängt schlaß herab; dann Krampf mit Flügelausbreitung.
 39m: Schwacher Krampf, der Kopf liegt auf. 7 Atm. in 10 Sec.
 40m: 10 Atm. in 15 Sec. Das Tier liegt langgestreckt da; hin und wieder Flügelzuckungen.
 42m: 14 Atm. in 15 Sec.
 43³/₄m: 20 » » 15 » , noch immer laut hörbar, angestrengt, mit Körperbewegungen.
 45¹/₄m: 22 Atm. in 15 Sec.
 54m: 16 » » 15 »
 11h 7m: Das Tier steht wieder, aber noch unsicher.

14. Versuch.

353 g schwere Taube.

- 12h 4m: Einspritzung von 0,504 mg Cyannatrium. — Kurz vorher, wiederholt gezählt, 6–7 Atm. in 5 Sec.
 4¹/₄m: 9 Atm. in 5 Sec.
 4¹/₂m: 11 » » 5 »
 4³/₄m: 14 » » 5 »
 5m: 15 » » 5 »
 5¹/₄m: 14 » » 5 »
 5¹/₂m: 14 » » 5 »

- 12h 6 $\frac{1}{4}$ m: 6 Atm. in 5 Sec.; im Käfig.
 8m: Erbrechen; gleich darauf 5 Atm. in 5 Sec.
 25m: 5 Atm. in 10 Sec.

Vergleicht man diese beiden Protokollauszüge mit dem, was in älteren Arbeiten über die Wirkung des Cyankalium mitgeteilt worden ist, speziell mit den von Theben gemachten Angaben, dann gewinnt man den Eindruck, dass das Cyannatrium im allgemeinen dieselben Erscheinungen hervorruft wie das Cyankalium. Und in der That, wir können versichern, dass auch wir bei unseren Versuchen einen wesentlichen Unterschied zwischen der Wirkung der beiden Gifte nicht beobachten konnten: **Cyannatrium bedingt bei der Taube genau dieselben Erscheinungen wie Cyankalium.**

In die oben mitgeteilte Tabelle 2 sind auch einige Versuche mit Cyankalium aufgenommen worden. Wir wurden zur Anstellung dieser Versuche durch folgendes gezwungen: Im Jahre 1891 wurden bereits im hiesigen Institut Versuche an Tauben mit Cyankalium ausgeführt und in der Dissertation von Rudolphi damals besprochen. Schon bei der Untersuchung Reymanns über das Chloralhydrocyanid und bei der Vergleichung dieses mit dem Cyankalium wurden Unterschiede bemerkt, die es wünschenswert erscheinen liessen, besonders die Tötungsdosis des Cyankalium für die Taube einer Nachprüfung zu unterziehen. Dies geschah unter Benutzung einer auf ihren Cyangehalt genau untersuchten Lösung. Die von uns jetzt festgestellte Tötungsgabe = 5,75808 mg chemisch reinen Cyankalium entspricht 2,3897 mg wasserfreier Blausäure, während in der von uns festgestellten Tötungsgabe von Cyannatrium (4,35827 mg CNNa) die Menge von 2,40119 mg wasserfreie Blausäure zur Wirkung kommt. Wie man sieht, stimmen die beiden Gaben sehr gut überein, so dass wir mit Rücksicht hierauf glauben, die etwa um 10 % abweichende Gabe Rudolphi's als den Thatsachen nicht entsprechend ansehen zu dürfen. Eine Erklärung für diese Abweichung zwischen den Ergebnissen von Rudolphi und den unsrigen ist wohl in dem Umstande zu suchen, dass in früherer Zeit die Tauben zum Teil mit stark gefülltem Kropfe zum Versuche benutzt wurden, während jetzt und schon seit einigen Jahren im hiesigen Institut durch entsprechende Fütterung dafür gesorgt wird, dass der Kropf der Tiere leer ist.

Zum Schlusse dieses Vergleiches seien noch folgende in Procenten der letalen Gaben berechnete Werte zusammengestellt:

Krampf	bedingt vom Cyannatrium	60,57 %,
	» Cyankalium	55,93 %.
Lähmung	» » Cyannatrium	55,48 %.
	» Cyankalium	55,59 %.
Erbrechen	» » Cyannatrium	31,63 %.
	» Cyankalium	35,46 %.
Beschl. Atmung	» » Cyannatrium	29,97 %.
	» Cyankalium	33,99 %.

2. Versuche an Mäusen.

Tabelle 3.

Nummer der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
26	14,63	0,12	8,20	Lähmung, Krampf und Tod nach 3 m.
27	18,89	0,15	7,83	» »
28	20,03	0,15	7,39	» »
29	20,40	0,09	4,61	» »
30	20,78	0,09	4,35	» »
31	21,00	0,09	4,14	» »
32	15,83	0,06	3,79	» »
33	25,61	0,07	2,89	» »
34	22,04	0,062	2,81	» »
35	21,67	0,058	2,68	Keine Wirkung.
36	21,02	0,053	2,52	» »
37	23,18	0,054	2,33	» »

Die durch Blausäure bei den Mäusen hervorgerufenen Erscheinungen hat kürzlich A. Theben eingehend geschildert. Die bei unseren Versuchen gemachten Beobachtungen ergaben, dass Cyannatrium in gleicher Weise wirkt.

Als minimal-letale Gabe wurde von uns die Menge von 7,9181 mg CNNa gefunden, entsprechend einem Gehalt wasserfreier Blausäure von 4,3625 mg. In analoger Weise arbeitend hatte Theben nachgewiesen, dass unter Benutzung von Cyankalium 4,3923 mg wasserfreie Blausäure das Leben der Maus aufhebt.

Auf diese beiden Tötungsgaben bezogen wird
 Krampf hervorgerufen von Cyannatrium durch 53,06 %,
 von Cyankalium durch 56,21 %,
 Lähmung hervorgerufen von Cyannatrium durch 34,30 %,
 von Cyankalium durch 34,29 %.

3. Versuche an Kaninchen.

Tabelle 4.

Nummer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gift- menge in mg	Bemerkungen.
38	1950	7,06	3,62	Lähmung, Krampf und Tod nach 5 $\frac{1}{4}$ m.
39	2290	8,1	3,54	» » » » » 129m.
40	2540	8,96	3,53	» »
41	2265	7,99	3,53	» »
42	2870	6,12	2,13	» Opisthotonus nach 3 $\frac{1}{2}$ m.
43	2140	4,36	2,04	» krampfzig.
44	2550	5,00	1,96	» »
45	2680	5,26	1,96	» »
46	1950	3,82	1,96	» »
47	2550	4,82	1,89	» »
48	2170	4,03	1,86	» »
49	2930	4,68	1,60	» »
50	2000	3,06	1,53	Beschleunigte Atmung, Ohrinjection.

Auch hier glaube ich auf die Mitteilung von Protokollauszügen verzichten zu können, da der von uns beobachtete Ablauf der Vergiftung mit Cyannatrium im grossen und ganzen geschildert ist in der Darstellung, die Theben von der Cyankaliumvergiftung des Kaninchens gegeben hat. Besonders hervorzuheben ist, dass im gewissen Gegensatz zu Taube und Maus das Kaninchen nach Einspritzung einer bestimmten von uns genauer festgestellten Gabe von Cyannatrium in Opisthotonus verfällt, während des die Atmung unterdrückt ist, und der, falls man nicht durch Hervorziehen der Zunge etc. die Erstickungsgefahr beseitigt, wohl dem Leben des Tieres ein Ende zu setzen vermag.

Als Tötungsgabe fanden wir 3,41525 mg CNNa mit einem Cyangehalt entsprechend 1,88163 mg wasserfreier Blausäure;

Theben hatte unter Benutzung von Cyankalium 1,88447 mg festgestellt.

Auf diese beiden Werte bezogen bedingen

Opisthotonus vom Cyannatrium 60,29 %,

vom Cyankalium 55,31 %,

Krampf und Lähmung vom Cyannatrium 45,16 %,

vom Cyankalium 45,46 %.

Entsprechend der uns gestellten Aufgabe, die quantitativen Verhältnisse der Vergiftung durch Cyankalium und Cyannatrium zu untersuchen, habe ich zunächst einzugehen auf einen Vergleich der an verschiedenen Stellen dieser Arbeit mitgeteilten Procentwerte, die in folgender Tabelle zusammengefasst sind:

Tabelle 5.

	Taube.		Maus.		Kaninchen.	
	Cyannatrium.	Cyankalium.	Cyannatrium.	Cyankalium.	Cyannatrium.	Cyankalium.
Tod	100	100	100	100	100	100
Opisthotonus .	—	—	—	—	60,29	55,31
Krampf	60,57	55,93	55,06	56,21	45,16	45,46
Lähmung . . .	55,48	55,59	34,30	34,29	45,16	45,46
Erbrechen . . .	31,63	35,46	—	—	—	—
Beschl. Atmung	29,97	33,99	—	—	—	—

Durchmustern wir die in die Tabelle eingetragenen, paarweise zusammengehörigen Werte, so finden wir eine grosse, man möchte beinahe sagen auffallende Übereinstimmung der für die Erscheinung der Lähmung eingetragenen Procente: Der grösste Unterschied beträgt nur 0,3 %. Man darf dieses Ergebnis vielleicht dahin deuten, dass von den verschiedenen Erscheinungen, die durch die beiden Cyanderivate hervorgerufen werden, die lähmungsartige Wirkung sich am sichersten erkennen lässt und weniger beeinflusst wird von individuellen Verhältnissen des Versuchstieres als die Erregung des Atmungs- und Brechcentrums sowie der krampfartigen Erscheinungen. Gehen doch die Unterschiede

für die Zahlenpaare, die uns über Krampf etc. Rechenschaft geben, bis zu 4,98 % in die Höhe. Sind diese Unterschiede einfach durch den unvermeidlichen Fehler des Tierversuches zu erklären?

Um hierüber Aufklärung zu erhalten, haben wir, analog wie für die in der Einleitung behandelten Strychninreihen, die verschiedensten Rechnungen ausgeführt, deren Ergebnis, einschliesslich der ausserdem noch zu berücksichtigenden Gaben für Chloralhydrocyanid, in folgender Tabelle zusammengestellt ist:

Tabelle 6.

	Cyan- natrium. a.	Cyan- kalium. b.	Mittel aus a und b. c.	a u. b in % von c; Abwei- chung vom Mittel.	Chloralhydrocyanid.		
					Gabe		Abwei- chung von c.
					in mg Blausäure.	in % von c.	
Taube.							
Tod	2,401 mg	2,390 mg	2,395 mg	± 0,240	2,144 mg	89,50	- 11,50
Krampf	1,455 >	1,337 >	1,396 >	± 4,223	1,426 >	102,20	+ 2,20
Lähmung	1,332 >	1,328 >	1,330 >	± 0,144	1,105 >	78,73	- 21,37
Erbrechen	0,759 >	0,847 >	0,803 >	± 5,482	0,509 >	63,37	- 36,63
Beschl. Atmung	0,720 >	0,812 >	0,766 >	± 6,053	0,489 >	63,80	- 36,20
Summe				16,14			107,90
Maus.							
Tod	4,363 mg	4,392 mg	4,377 mg	± 0,341	4,606 mg	105,23	+ 5,23
Krampf	2,315 >	2,475 >	2,395 >	± 3,346	2,487 >	103,86	+ 3,86
Lähmung	1,497 >	1,506 >	1,501 >	± 0,320	0,769 >	51,25	- 48,75
Summe				4,007			57,84
Kaninchen.							
Tod	1,882 mg	1,884 mg	1,883 mg	± 0,075	1,298 mg	68,89	- 31,11
Opisthotonus	1,134 >	1,042 >	1,088 >	± 4,231	0,741 >	68,10	- 31,90
Krampf	0,850 >	0,857 >	0,853 >	± 0,410	0,548 >	64,25	- 35,75
Lähmung	0,850 >	0,857 >	0,853 >	± 0,410	0,466 >	54,61	- 45,39
Summe				5,126			144,15

Um keinen Zweifel zu lassen, sei hier erwähnt, dass alle in die Tabelle eingetragenen mg-Werte die Gabe des Giftes umgerechnet auf wasserfreie Blausäure angeben.

Wir haben in erster Linie durchzuführen den Vergleich zwischen Cyannatrium und Cyankalium. Der aus den Gaben a und b



berechnete Mittelwert c wurde dem Vergleiche zugrunde gelegt und a sowohl wie b als Procent von c berechnet. In die Tabelle ist in dem 5. Stabe nur die Abweichung gegen die Zahl 100 eingetragen. Diese Zahlenreihe durchmusternd finden wir als stärkste Abweichung den Wert $\pm 6,05$, welcher erhalten wurde bei Berücksichtigung der auf Tauben eben noch toxisch wirkenden Blausäuremenge. Alle anderen Werte sind kleiner, die meisten sogar, unter $\frac{1}{2}\%$ liegend, verschwindend klein. Diese Differenzen halten einen Vergleich wohl aus mit jenen Unterschieden, die sich aus Tabelle 1 über die Strychninversuche ergeben haben: die bei dem Tierversuche unvermeidlichen Fehler machen sich in demselben Masse geltend, einerlei ob der Vergleich durchgeführt wird zwischen Salzen des Strychnin oder der Blausäure.

Theben hat bereits eingehend besprochen die von Kobert s. Z. angegebene Tötungsdosis für Blausäure und es wahrscheinlich gemacht, dass die Angabe Kobert's einem unglücklichen Zufall ihren Ursprung verdankt. Kobert gab nämlich an, dass 1,1 mg wasserfreie Blausäure genüge, um — für 1000 g Tier injiziert — Kaninchen zu töten. Wir fanden demgegenüber, fast absolut übereinstimmend für Cyankalium und Cyannatrium, die erheblich höhere Menge von 1,883 mg, fanden aber ausserdem, dass schon im Mittel 1,088 mg genügt, um den für Kaninchen sehr leicht tödtlich wirkenden *Opisthotonus* hervortreten zu lassen. Wie man sieht, stimmt unser Mittelwert mit der von Kobert gefundenen Gabe gut überein, sodass auch wir glauben, der von Theben versuchten Erklärung uns anschliessen zu dürfen.

Wie in der Einleitung bemerkt, wurde die von uns durchgeführte Versuchsreihe über die giftige Wirkung des Cyannatrium veranlasst, um eine weitere Stütze zu erhalten zur Beurteilung der Wirkung des von Hermes und Reymann untersuchten Chloralhydrocyanid. Mit Rücksicht hierauf ist es notwendig, zum Schlusse noch die beiden Cyansalze in Vergleich zu stellen mit dem genannten Chloralderivat. Die zu diesem Vergleich erforderlichen Ergebnisse der neuen Versuchsreihen sind in die vorher mitgeteilte Tabelle 6 eingetragen.

Vergleichen wir zunächst die als wasserfreie Blausäure berechneten Tötungsgaben von Chloralhydrocyanid mit dem aus

Cyankalium und Cyannatrium berechneten Mittelwerte, so stossen wir bei der Maus auf eine Gabe, die nur um ca. $5\frac{1}{4}\%$ die letale Gabe der Cyanide übertragt — ein Unterschied, der ja nach allen den bisher hier festgestellten durch die Versuchsfehler vollauf erklärt werden könnte. Dass dies nicht so ohne weiteres gebilligt werden kann, lehnen aber die an Taube und Kaninchen erhaltenen Tötungsgaben, die bei der Taube um ca. $11,5\%$, bei dem Kaninchen sogar um über 31% unter dem entsprechenden Mittelwert der einfachen Salze der Blausäure liegen. Letztere Abweichung ist so bedeutend, übertragt so stark die bei den Strychninsalzen, die bei dem Vergleich zwischen Cyankalium und Cyannatrium erhaltene Differenz, dass an eine Erklärung durch unvermeidliche Versuchsfehler nicht gedacht werden kann. Wir kommen demnach schon allein bei dem Vergleich der Tötungsgaben zu dem Ergebnis, dass **das Chloralhydrocyanid giftiger wirkt, als die in ihm enthaltene Menge wasserfreier Blausäure.**

Vergleichen wir die übrigen in die Tabelle eingetragenen Gaben, so kommen wir im grossen und ganzen zu einem ähnlichen Resultat. Nicht unerwähnt darf freilich bleiben, dass die bei Taube und Maus eben noch krampferzeugend wirkende Menge von Chloralhydrocyanid recht gut übereinstimmt mit dem entsprechenden Mittelwert für Cyankalium und Cyannatrium, und dass man mithin, diese beiden Gaben allein betrachtend, leicht der Ansicht sich zuneigen könnte, die Hermes auf Grund seiner Tierversuche sich gebildet hat, dass nämlich das Chloralhydrocyanid so stark wirkt wie die darin enthaltene Menge Blausäure. Ob die beiden in Betracht gezogenen Gaben infolge von Zufälligkeiten so festgestellt wurden oder ob sie wirklich den thatsächlichen Verhältnissen entsprechen: Sie beide fallen aus der Reihe der 7 übrigen Procentwerte heraus und verdienen demgemäss keine grosse Beachtung. Gerade die kleineren und kleinsten Gaben des Chloralderivates, die bei den 3 benutzten Tierarten Krämpfe resp. Lähmung resp. Erbrechen und beschleunigte Atmung bedingten, liegen ganz beträchtlich, um über $\frac{2}{10}$ bis fast zu $\frac{1}{2}$, unter der Cyaniddosis. Kein einziger sonst in dieser Abhandlung für Strychnin und Cyansalze mitgeteilter Wert reicht auch nur entfernt an die beträchtlichen Abweichungen heran; sie sind demnach nicht zurückzuführen auf die Versuchsfehler, im Gegenteil, sie können nur angesehen werden als ein Beweis dafür,

dass das **Chloralhydrocyanid** sich in dem tierischen Organismus durchaus nicht verhält wie die einfachsten Cyanderivate.

Die vorgeführten quantitativen Angaben, die im allgemeinen dahin ausgesprochen werden können, dass **Taube, Maus und Kaninchen erheblich empfindlicher sind gegen Chloralhydrocyanid als gegen die in Cyankalium und Cyannatrium enthaltene Blausäure**, sind mit dem von Hermes gezogenen Schlusse nicht vereinbar, sprechen aber demgegenüber für die Berechtigung Reymann's, das Chloralhydrocyanid für ein Gift sui generis zu halten.

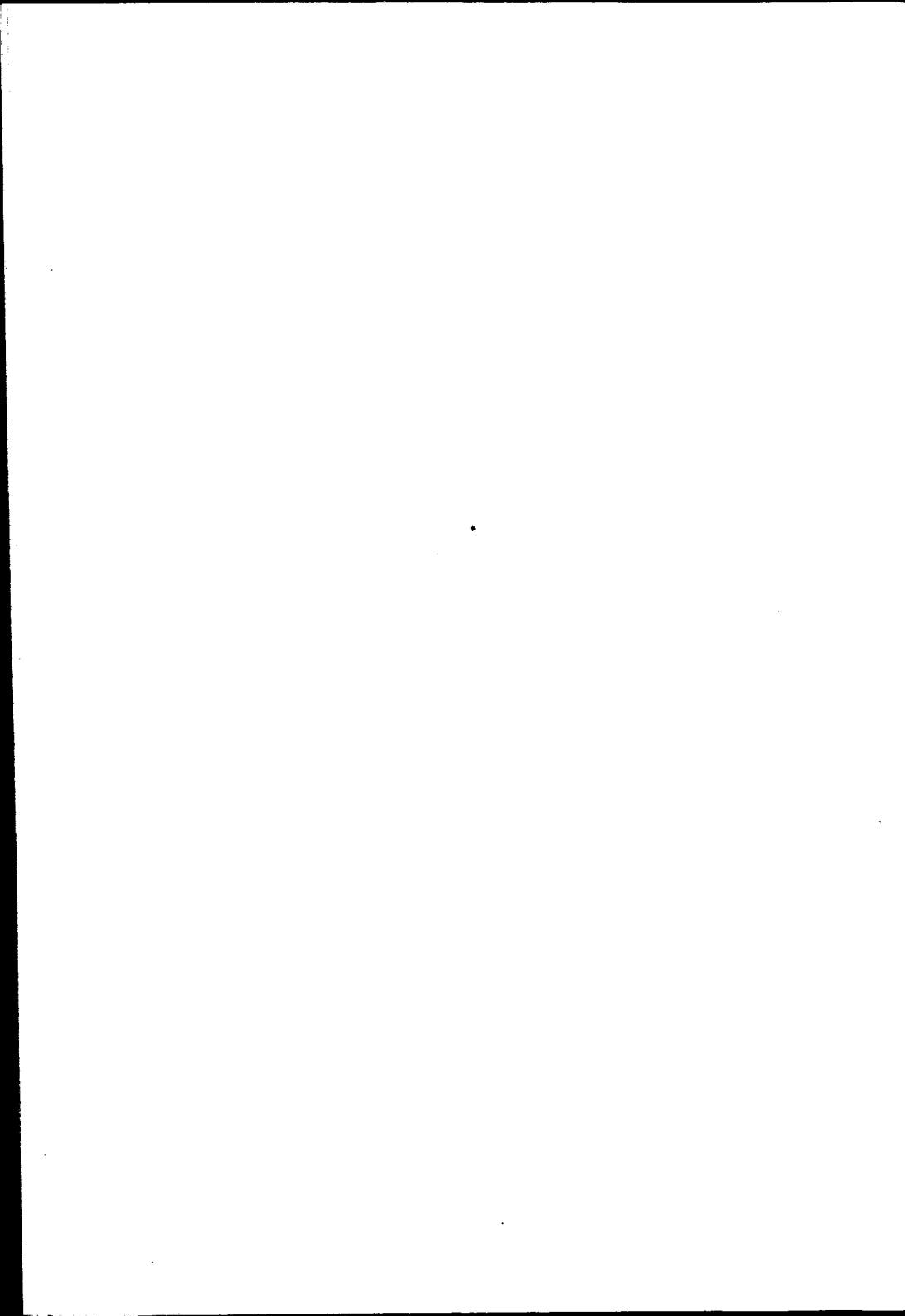
Ist demgemäss dieses etwas kompliziert zusammengesetzte, die Cyangruppe enthaltende Präparat im pharmakologischen Sinne aus der Reihe der einfachen Cyangifte zu streichen, so wollen wir andererseits hier zum Schlusse nochmals betonen, dass **die mit dem Cyannatrium durchgeführten Versuchsreihen völlige Übereinstimmung dieses Giftes mit dem Cyankalium** ergeben haben und zwar sowohl in quantitativer wie in qualitativer Beziehung. Berücksichtigt man bei Gebrauch dieser Präparate in reinster Form den Krystallwassergehalt, sowie das Molekulargewicht, dann sieht man bei dem Tiere die gleichen Wirkungen hervortreten, nach Cyannatrium genau so wie nach Cyankalium.

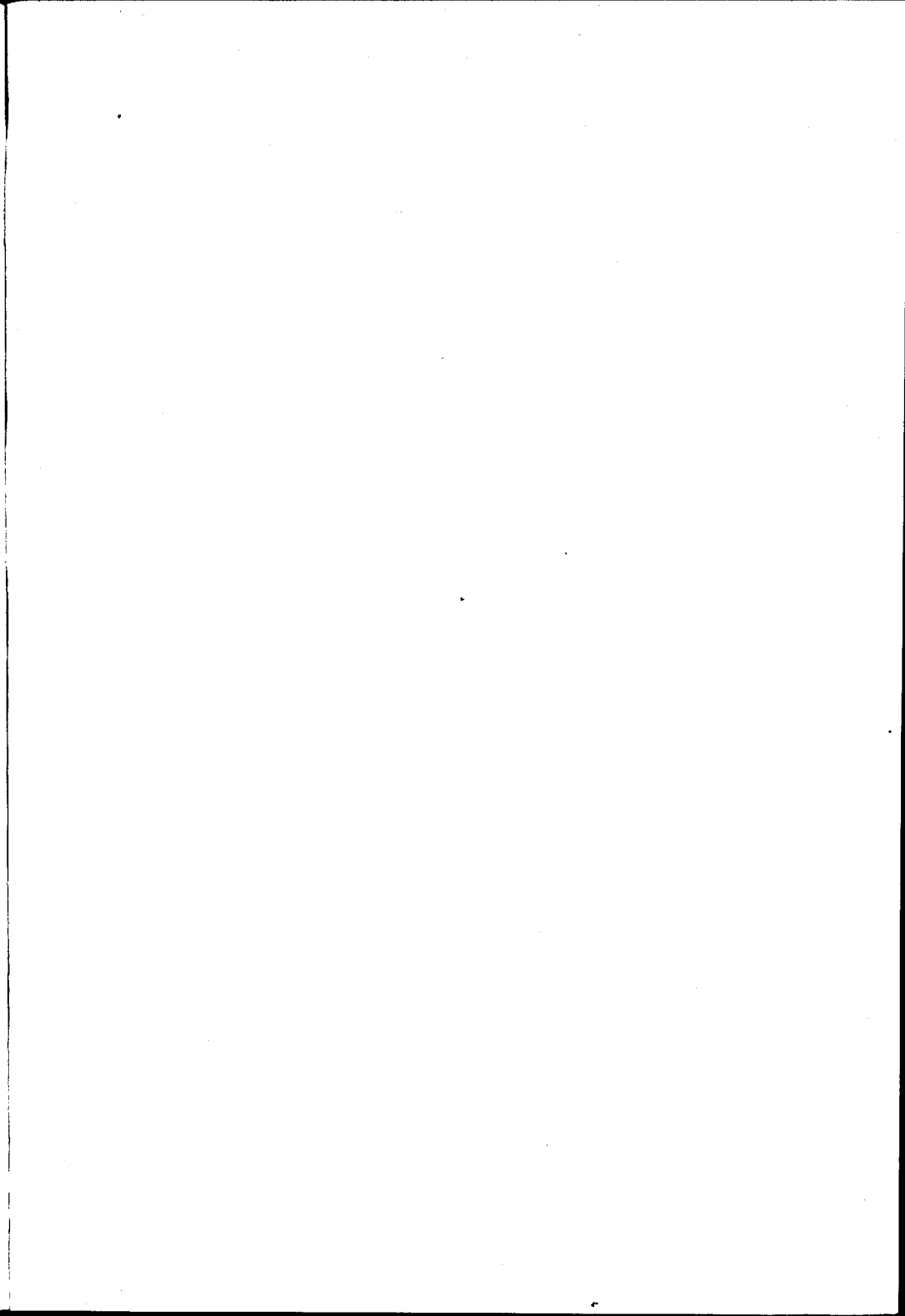
Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Falck, für die gütige Überlassung der Arbeit sowie für seine lebenswürdige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Ich, Theodor van Büreke, evangelischer Konfession, wurde geboren am 19. Mai 1869 in Wattenscheid in Westphalen. Nachdem ich im Jahre 1888 mein Abiturientenexamen zu Bochum bestanden hatte, studierte ich in Würzburg, Berlin, Kiel, München und wieder Kiel, und zwar die ersten drei Semester Jurisprudenz, nachher Medicin. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich in Kiel am Schlusse des Wintersemesters, 1891/92, nachdem ich daselbst im vorhergehenden Semester meiner Militärpflicht genügt hatte. Das medicinische Staatsexamen beendete ich in Kiel am 11. Mai 1895; am 16. Mai 1895 bestand ich das Examen rigorosum.







28067