



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntnis der Wirkung
des
Cyankalium.

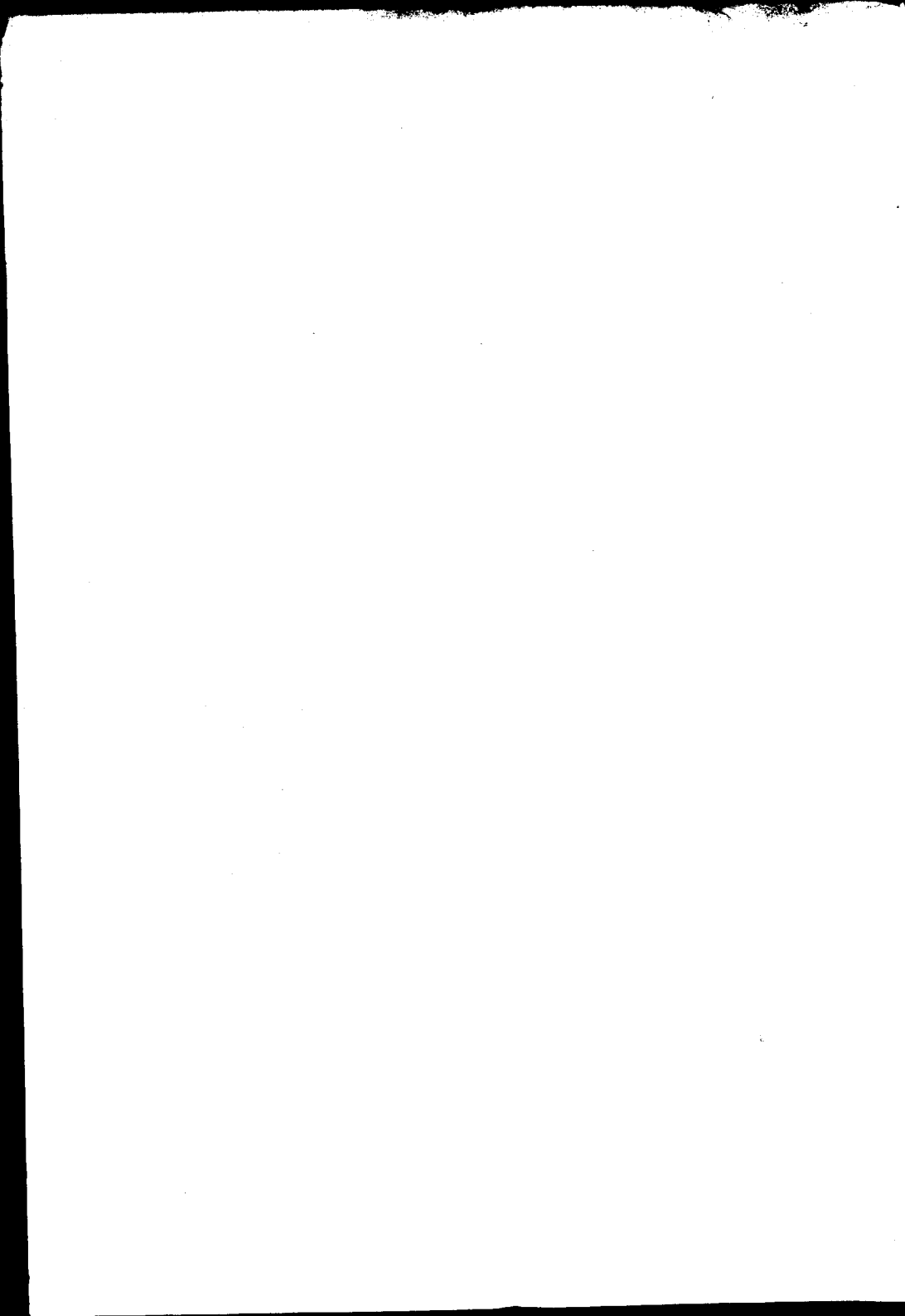
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel
vorgelegt von

Alex Theben,
approb. Arzt aus Drensteinfurt (Westfalen).



Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag
zur Kenntniss der Wirkung
des
Cyankalium.

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

vorgelegt von

Alex Theben,

approb. Arzt aus Drensteinfurt (Westfalen).



Kiel, 1895.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 71.

Rectoratsjahr 1894/95.

Referent: Dr. Hensen.

Zum Druck genehmigt:

Quinke.

z. Z. Dekan.

Meinem väterlichen Freunde

Herrn Amtsgerichtsrat F. Bucholtz

zu Münster i. W.

in Liebe und Verehrung gewidmet

vom

Verfasser.

Seitdem vor nunmehr 10 Jahren Knorr, von der Annahme ausgehend, dass bisher nicht dargestellte Chinolin-Derivate chininartig wirken würden, das Antipyrin dargestellt und bei dessen Prüfung an dem Krankenbette die temperaturherabsetzende, die spezifische Wirkung erkannt worden ist, befindet sich die chemische Industrie beständig auf der Jagd nach medizinisch brauchbaren Präparaten. Im Laufe der letzten Jahre sind dementsprechend auch eine ganze Zahl künstlich dargestellter Körper als Arzneimittel empfohlen und zum Teil wenigstens als bei unseren Kranken brauchbare Mittel bewährt befunden worden. Grösser freilich ist die Zahl der Substanzen, die nur zu wenigen Versuchen dienten und, weil unzuverlässig oder zu stark giftig wirkend, wieder fallen gelassen werden mussten.

Gelegentlich der Darstellung solcher Körper, wie wir sie im Vorstehenden im Sinne hatten, von denen wir hier das Acetanilid, Salipyrin, Salol, Thermodin, Amylenhydrat nennen wollen, wurden meist eine grössere Zahl chemisch nahestehender Derivate gewonnen, die, dem Pharmakologen, dem Kliniker übergeben, zu verschiedenen vergleichenden Untersuchungen am Tiere sowohl, wie am Menschen benutzt wurden. Haben auch diese Vergleiche nicht immer ein praktisch brauchbares Ergebnis geliefert, so ist doch durch manche derselben ein theoretisch recht wichtiger Aufschluss darüber erhalten worden, wie sich der Wechsel bestimmter, einem Kerne angelagerter Atomgruppen in der Wirkung bemerkbar macht.

So ist, um einzelnes speziell anzuführen, durch derartige Versuche nachgewiesen, wie durch die Methyl-, die Carboxyl-, die Acetyl- etc. Gruppe die Wirkung der Stammsubstanz modifiziert werden kann. Die meisten der hier berücksichtigten Atomgruppen besitzen an und für sich, in den Organismus des Tieres eingeführt,

keine oder so gut wie keine Wirkung; anderen dagegen, wie z. B. der Cyan-Gruppe, muss eine ziemlich heftige Wirkung zuerkannt werden. Dies ist wohl der Grund, weshalb man in den letzten Jahren, von theoretischen Gesichtspunkten ausgehend, einzelnen Cyanderivaten wieder seine Aufmerksamkeit zugewandt hat. Ist doch auch gerade bei der Atomgruppe CN. neben dem Wechsel der Stellung in resp. an dem Kern des Moleküles, noch die Möglichkeit vorhanden, dass bei den chemischen Prozessen der Darstellung zwei Derivate gleicher quantitativer Zusammensetzung erhalten werden können, die als Nitril- und Isonitril-Derivate einander gegenüber zu stellen sind.

Will man versuchen, auf experimentellem Wege den Einfluss der Cyangruppe auf die Wirkung der Muttersubstanz festzustellen, dann hat man in erster Linie die Wirkung der einfachsten Cyanderivate, der Blausäure resp. des Cyankalium zum Vergleiche heranzuziehen; und zwar würde ein solcher Vergleich nur dann mit Aussicht auf Erfolg durchgeführt werden können, wenn die Wirkung des einfachsten Derivates genau sichergestellt ist. Ist das bezüglich der Blausäurewirkung der Fall? Zur Beantwortung dieser Frage möchte ich hier vorerst unter Benutzung der einschlägigen Litteratur die Wirkungen schildern, die durch Blausäure resp. Cyankalium bei dem Tiere hervorgerufen werden können.

Seitdem man die intensive Giftwirkung der Blausäure erkannt hat, ist dieser Körper meist in Form des handlicheren Cyankalium oft genug geprüft worden, auch haben zahlreiche Beobachtungen an Menschen uns ein anschauliches Bild der Blausäure-Wirkung gegeben. In den Büchern, die sich über diese Vergiftung ausführlicher verbreiten, wird meist stark betont, dass die wasserfreie Blausäure zu den am schnellsten wirkenden Substanzen gehöre, dass sie fast augenblicklich, blitzschnell töte. Mit Rücksicht auf die Schnelligkeit der Wirkung glaubte man lange Zeit annehmen zu müssen, dass die Blausäure, ohne resorbiert zu werden, töte, dass die Wirkung auf das Centralorgan durch Nervenleitung zustande komme — eine Annahme, die dann später durch Preyer's ¹⁾ Versuche endgültig beseitigt wurde, der bewies, dass zwischen Giftapplikation und Eintritt der Wirkung doch mindestens soviel Sekunden verstreichen, als die Kreislaufszeit für

¹⁾ Die Blausäure. 1868 und 1870.

das Versuchstier betrügt. Dementsprechend können Personen, wenn sie grössere Mengen einer blausäurehaltigen Substanz zu sich genommen haben, bald nachher zu Boden stürzen und wenige Minuten später, nach heftigen Krämpfen, sterben.

So ungemein rasch verläuft aber nicht immer die Vergiftung. Selbst dann, wenn grössere Mengen des Giftes genommen sind, kann ein längerer Zeitraum, können viele Minuten verstreichen, bis die ersten Wirkungen sich bemerkbar machen. Schon früh kann, häufig wohl infolge der Ätzwirkung auf die Schleimhaut, resp. infolge des bitteren Geschmacks Übelkeit und Erbrechen folgen; bald darauf machen sich Störungen der Atmung bemerklich und treten vereinzelt krampfartige Affektionen auf. Während der Krampfpausen erfolgen die Inspirationen kurz, die Expirationen dagegen lang hingezogen, die Zeiten zwischen den einzelnen Atemzügen verlängern sich mehr und mehr, die Krämpfe lassen dann völlig nach und der Tod erfolgt durch Atmungslähmung. — War die Gabe zu gering, um dieses Ende zu bedingen, dann werden die Atempausen mit beginnender Erholung kürzer und kürzer und die vorher bestandene Lähmung schwindet bald vollständig.

Zur Besprechung der Einwirkung der Blausäure auf die einzelnen Körperfunktionen übergehend, sei hier zuerst darauf hingewiesen, dass Blausäure mit Blut in dem Reagenzglas zusammen gemischt, sich mit dem Hämoglobin verbindet und dass das so entstandene Derivat durch Einwirkung von Sauerstoff nicht mehr in Oxyhämoglobin verwandelt werden kann. Wie Kobert ²⁾ 1891 nachgewiesen, handelt es sich dabei um die Bildung von Cyannmethämoglobin, ein Körper, der zum Nachweis der stattgehabten Vergiftung ganz besonders geeignet erscheint.

Schon Cl. Bernard hatte bei seinen zahlreichen Tierversuchen die Beobachtung gemacht, dass unter der Einwirkung der Cyangifte das venöse Blut der Tiere eine helle, arterielle Farbe zeigt, ein Verhalten, das von Hoppe-Seyler bestätigt, darauf von Preyer bestritten, endlich durch genaue Untersuchungen Gachtgens's ³⁾ sicher gestellt wurde; bei dieser Gelegenheit hat Gachtgens auch gefunden, dass sauerstoffhaltiges, mit Blausäure versetztes Blut an das umgebende Medium

²⁾ Über Cyannmethämoglobin. Stuttgart 1891. 62 S.

³⁾ Hoppe-Seyler's medicin.-chem. Untersuchungen. Berlin 1868. S. 325.

Sauerstoff nicht abzugeben vermag. Hiermit stehen im allgemeinen die an Fröschen ausgeführten Untersuchungen von G. Valentin⁴⁾ im Einklang, der bezüglich des Gaswechsels der vergifteten Tiere eine ausserordentliche Verminderung der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureausscheidung nachweisen konnte. Erst durch Geppert's⁵⁾ im Jahre 1889 ausgeführten umfangreichen Untersuchungen ist das Wesen dieser Einwirkung der Blausäure auf den Tierkörper aufgeklärt worden. Geppert fand bei zahlreichen Respirations- und Blutgasversuchen eine erhebliche Verringerung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäurebildung und schliesst aus seinen Untersuchungen, dass die Gewebe es sind, auf die die Blausäure einwirkt, dass jene unter dem Einfluss der Vergiftung den Sauerstoff, der ihnen geboten wird, nicht mehr aufzunehmen vermögen, dass die Blausäurevergiftung als eine innere Erstickung der Organe bei Gegenwart überschüssigen Sauerstoffs aufgefasst werden muss.

Am auffallendsten tritt bei Beobachtung einer Blausäurevergiftung die Änderung der Atmung hervor, über die uns Preyer, Lazarski, Plange und andere berichtet haben. Danach tritt bald nach der Applikation des Giftes eine Steigerung der Atmungsfrequenz ein bis auf das sieben- bis achtfache der normalen Menge. Dann erfolgt der Abfall, Krämpfe und höchste Atemnot; während der heftigen Krämpfe erreicht die Dyspnoe den höchsten Grad. Diesem Stadium der Krämpfe folgt dann mit sinkender Atemzahl und Atemgrösse das Stadium der Lähmung: die Atmung ist stark verlangsamt, und es erfolgen die tiefen dyspnoischen Inspirationen nach langen Pausen. — Diese Einwirkung auf den Atmungsapparat wird gedeutet nach kleinen Gaben resp. in der ersten Zeit der Vergiftung als Folge eines das Atmungszentrum treffenden Reizes, eine Wirkung, die nach grossen Gaben dann der Lähmung Platz macht.

Hand in Hand mit der Einwirkung auf die Atmung geht die Wirkung auf den Kreislauf. Zu Beginn der Vergiftung tritt infolge erregender Wirkung Pulsverlangsamung und starke Steigerung des Blutdruckes ein, der bald der Abfall folgt zur Norm und unter diese. Die später eintretenden Körperkrämpfe können zwar den

⁴⁾ Zeitschrift für Biologie 1879 Band 15. S. 363.

⁵⁾ Zeitschrift für klinische Medizin. Berlin 1889. Band 15 S. 208 u. S. 307.

Blutdruck ein zweites Mal in die Höhe treiben, doch erfolgt dann langsam und ununterbrochen der Abfall bis zur Nulllinie. Während der ganzen Vergiftung hält die Pulsverlangsamung mehr weniger an; eine Lähmung der vagi tritt nicht ein, auch setzt das Herz noch längere Zeit nach der letzten Inspiration seine Bewegungen fort.

Bezüglich der Einwirkung auf die peripheren Nerven wurde festgestellt, dass durch die Blausäure die sensiblen wie die motorischen rasch gelähmt werden, wenn das Gift local einzuwirken vermag, während bei allgemeiner Vergiftung des Tieres die Lähmung der Centren zu schnell dem Leben ein Ende macht, so dass Nerv und Muskel nach der letzten Inspiration noch erregbar gefunden werden. Ob die centrale Lähmung als direkte Wirkung der Blausäure anzusprechen ist, oder in der inneren Erstickung der Gewebe beruht, ist zur Zeit nicht entschieden.

Auch über die Wirkungskraft der Blausäure sowie des Cyankalium haben einige Experimentatoren auf Grund ihrer Versuche Angaben gemacht, die ich hier zusammenstellen will. Leider lassen sich aus der umfangreichen Tabelle, in der Preyer hunderte von Versuchen aus früherer Zeit zusammengestellt hat, genauere Angaben nicht ableiten, weil meist das Körpergewicht der benutzten Tiere (Hund, Katze, Kaninchen etc.) unbekannt blieb. Erst in der Neuzeit hat man diese Verhältnisse berücksichtigt. Im Jahre 1887 erschienen zwei Arbeiten, die einen gewissen Aufschluss über die Wirkungskraft des Cyankalium zulassen. O. Plange⁶⁾ benutzte zu seinen Versuchen Hunde, denen er subkutan Cyankalium in wässriger Lösung, zum Teil wiederholt, beibrachte: aus den Versuchen, bei denen nur eine Einspritzung ausgeführt wurde, ergibt sich, dass 3,66 mg für 1000 g Körpergewicht nur schwere Vergiftung, 4,12 mg dagegen den Tod bedingen. Otto Hermes⁷⁾ giebt in seiner Arbeit an, dass Kaninchen bei der Subkutaninjektion von 2 mg Blausäure hin und wieder, aber durchaus nicht immer sterben, während nach 3 mg Blausäure, für das kg Tier appliziert, die tödtliche Wirkung niemals ausblieb.

In seiner dem Cyan-Methämoglobin gewidmeten Schrift giebt Robert ganz gelegentlich an, dass Hund, Katze und Kaninchen bei subkutaner Injektion durch 1,1 mg Blausäure pro kg Tier

⁶⁾ Dissertation, Bonn 1887.

⁷⁾ Dissertation, Berlin 1887.

getötet werden. — Im Jahre 1892 erschien die Dissertation von G. Schlegel^{*)}, der ebenfalls nur nebenbei die Angabe macht: Klemperer habe gefunden, dass die minimal-letale Gabe des Cyankalium für Kaninchen bei subkutaner Injektion 5 mg für das kg Körpergewicht beträgt.

Um den Unterschied in den vorgeführten Angaben resp. Bestimmungen deutlicher hervortreten zu lassen, erscheint es notwendig, einzelne der angegebenen Werte, nämlich die für Cyankalium in Gaben der Blausäure umzurechnen. Wir finden so, dass Kobert, für die drei berücksichtigten Tierarten gleichmässig, die kleinste letale Gabe von 1,1 mg gefunden hat, nach den Untersuchungen von Plange dagegen, der am Hunde arbeitete, diese Dosis zwischen 1,52 und 1,71 mg gelegen ist, während für die Kaninchen Schlegel 2,01 mg, Hermes sogar bis zu 3 mg angiebt.

Man kann hiernach nicht behaupten, dass die Wirkungskraft der Blausäure so genau festgestellt ist, wie es für vergleichende Untersuchungen mit chemisch verwandten Körpern nicht allein wünschenswert, sondern sogar notwendig erachtet werden muss.

Auf diese Verhältnisse machte mich Herr Professor Dr. Falck aufmerksam, als ich ihn um ein Thema für meine Doctor-Dissertation bat, mich zugleich auffordernd, in erster Linie zur Klärung der Frage nach der Wirkungskraft der Blausäure, resp. des Cyankalium beizutragen und Versuche auszuführen, die später bei der Untersuchung anderer Cyanderivate zur Grundlage dienen sollten.

Die bei den älteren Untersuchungen hervorgetretenen Unterschiede in der Wirkungskraft der Blausäure resp. des Cyankalium sind allerdings nicht vollkommen aufgeklärt, dürften aber jedenfalls in Zusammenhang stehen mit der Benutzung verschieden reiner Präparate; keiner der genannten Experimentatoren giebt an, dass er sich von der Reinheit des von ihm benutzten Giftes überzeugt habe; und doch sind die in dem Handel vorkommenden Präparate der Blausäure und des Cyankalium ungemein verschieden wirksam. Es erschien deshalb notwendig, das zu unsern Versuchen dienende Gift auf seinen Gehalt an wirksamer Substanz zu prüfen. Zu dem Zweck wurde ein von Merck in Darmstadt bezogenes reinstes Cyankalium derart in Wasser gelöst, dass die

^{*)} Dissertation, Berlin 1892.

erhaltene Lösung in 1 cem 0,1 g Cyankalium enthält. Diese Lösung diente zur Cyanbestimmung, die mit je 1 cem mehrfach ausgeführt, ergab, dass in diesem Volumen nur 0,0965625 g Cyankalium enthalten ist. — Jene erste Lösung wurde, weil für die betreffenden Tierversuche viel zu konzentriert, zur Herstellung schwächerer Lösungen verwendet und von diesen erst genau abgemessene Mengen unter die Haut der Tiere eingespritzt.

1. Versuche an weissen Mäusen.

Nach der von Preyer gegebenen Zusammenstellung hat man wohl der Wirkung der Blausäure die Hausmaus ausgesetzt, dabei aber solche Giftmengen angewandt, dass das Tier im Verlaufe einiger Sekunden erlag. Die Wirkung der minimal-letalen Gabe, ferner die von mittleren und kleinsten Dosen ist bisher gar nicht untersucht worden. Mit Rücksicht hierauf erschien es notwendig, eine grössere Zahl von Versuchen an Mäusen auszuführen, um die Einwirkung des Giftes auf diese Tiere genauer kennen zu lernen.

Tabelle 1.

Numer der Versuche.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gift- menge in mg	Bemerkungen.
1	17,29	0,250	14,46	Lähmung, Krampf und Tod nach 6m.
2	18,81	0,225	11,96	„ „ „ „ „ 6 1/4 m.
3	16,65	0,183	10,96	„ „ „ „ „ 5 1/2 m.
4	18,05	0,19	10,53	„ „ „
5	18,86	0,19	10,07	„ „ „
6	22,06	0,2	9,07	„ „ „
7	23,68	0,19	8,13	„ krampflig.
8	16,14	0,12	7,43	„ „
9	21,83	0,15	6,99	„ „
10	19,55	0,13	6,78	„ „
11	20,99	0,13	6,31	„ „
12	19,48	0,12	6,16	„ „
13	20,52	0,12	5,85	„ „
14	17,22	0,1	5,52	„ „
15	19,51	0,1	5,13	„ „
16	19,49	0,08	4,10	„ „
17	20,23	0,08	3,96	„ „
18	21,95	0,08	3,76	„ „
19	21,62	0,08	3,47	Keine Wirkung.
20	21,09	0,07	3,32	„ „

Da, wie oben kurz erwähnt, die Wirkung der Blausäure auf die Maus noch nicht näher untersucht worden ist, so glaube ich zunächst hier einige der bei den Versuchen gemachten Aufzeichnungen im Auszuge mitteilen zu müssen.

1. Versuch.

17,286 g schwere Maus.

- 10 h 41 m: Einspritzung von 0,25 mg Cyankalium.
 42 m: 20 Atmungen in 5 Sekunden.
 43 m: Liegt halb auf der Seite; fährt auf Anblasen in die Höhe.
 45 m: 12 Atm. in 5 Sek., meist sehr oberflächlich, hin und wieder eine vertiefte Inspiration.
 47 m: 11 Atm. in 15 Sek. — Heftiger Krampf und Tod.
 48 m: Herz schlägt noch 17 mal in 10 Sek.
 49 m: Lebhaftes Zuckungen in den Hinterbeinen, die noch einige Minuten andauern.
 51 m: 13 Herzpulse in 10 Sek.
 52½ m: Herzstillstand; geöffnet, sieht man, dass die Ventrikel stark kontrahiert, auch nicht mehr erregbar sind, während die Vorkammern, besonders die rechte, von dunklem Blute strotzend gefüllt, sich noch kontrahieren.

3. Versuch.

16,651 g schwere Maus.

- 11 h 30½ m: Einspritzung von 0,1825 mg Cyankalium.
 32 m: 19 Atm. in 5 Sek. Einzelne vertiefte Inspirationen.
 33 m: 14 Atm. in 5 Sek. Liegt halb zur Seite.
 34 m: Krampf der Hinterbeine.
 35 m: 10 Atm. in 10 Sek. Stärkerer Krampf bis
 36 m: Tod. — Nachher noch längere Zeit Zuckungen, bes. in den Beinen.
 41 m: Herzstillstand.

4. Versuch.

18,05 g schwere Maus.

- 11 h 52 m: Einspritzung von 0,19 mg Cyankalium.
 54 m: 19 Atmungen in 5 Sek.
 55 m: 11 Atmungen in 5 Sek. Fällt auf die Seite; Krampf; auf Geräusche Zusammenfahren; dann Zuckungen in den Hinterbeinen.

- 11 h 56 m: Allgemeine klonische Krämpfe.
 56 $\frac{1}{2}$ m: 15 Atm. in 10 Sek.
 57 $\frac{1}{2}$ m: 10 Atm. in 10 Sek. Liegt krampfzig auf der Seite;
 der Kopf meist emprostotonusartig nach vorn geneigt.
 58 $\frac{3}{4}$ m: 6 Atm. in 10 Sek. Atmung sehr erschwert. Starker
 Krampf.
 12 h 0 m: 4 Atm. in 15 Sek. Atmung erfolgt unter Maulaufreissen.
 2 m: 6 Atm. in 15 Sek. Schnappende Inspirationen.
 3 $\frac{1}{2}$ m: 13 Atmungen in 15 Sek. — In den nächsten Minuten
 wechselt die Atemfrequenz ungemein.
 18 m: 27 Atmungen in 10 Sek. Hin und wieder krampfziges
 Zittern.
 23 m: Heftige klonisch-tonische Krämpfe. Kopf stark in den
 Nacken geschlagen. Maul weit geöffnet.
 27 m: Die krampfzige Affektion ist noch nicht vorüber. Schwanz
 zeitweilig senkrecht zur Körperaxe in die Höhe
 gerichtet.
 37 m: 18 Atm. in 5 Sek. Öfters krampfziges Zittern. — Tier
 erholt sich langsam.

6. Versuch.

22,057 g schwere Maus.

- 12 h 16 m: Einspritzung von 0,2 mg Cyankalium.
 17 m: 22 Atm. in 5 Sek.
 19 m: Hinterteil etwas gelähmt; liegt langgestreckt; kriecht,
 dazu getrieben, vorwärts.
 23 m: 12 Atm. in 5 Sek. Hin und wieder vertiefte Inspiration.
 27 $\frac{1}{2}$ m: Hebt hin und wieder krampfzig den Schwanz senk-
 recht in die Höhe.
 29 m: Am Rücken gefasst und hochgehoben, krampfziges
 Zittern mit Maulaufreissen. — Dieser Versuch wird in
 der nächsten Zeit mehrfach mit demselben Erfolge
 ausgeführt.
 51 m: 13 Atm. in 5 Sek. Dann und wann noch Zittern,
 sowie Hochheben des Schwanzes.
 1 h 13 m: 15 Atm. in 5 Sek. Wieder starke Zitterkrämpfe.
 45 m: 15 Atm. in 5 Sek. Erholt sich wieder.



9. Versuch.

21,825 g schwere Maus.

- 11 h 43 m: Einspritzung von 0,1525 mg Cyankalium.
 45 m: 20 Atm. in 5 Sek. Schreckhaft.
 46½ m: 17 Atm. in 5 Sek. Bei Bewegungen wird der Hinterkörper stark nachgeschleppt.
 48½ m: 10 Atm. in 5 Sek. Die Bewegungen des Tieres erinnern an die Uhrzeigerbewegung.
 54 m: 11 Atm. in 5 Sek. Treibt krampfzig vorwärts, fällt auf die Seite, atmet mit Maulaufreissen.
 12 h 0 m: 6 Atm. in 5 Sek. Sehr erschwerte Atmung.
 13 m: 11 Atm. in 5 Sek. Hin und wieder krampfzige Affektionen, bes. des Hinterkörpers.
 26 m: 13 Atm. in 5 Sek. Hin und wieder krampfzige Zittern, Schwanz dabei hochgerichtet. Erholt sich wieder.

13. Versuch.

20,52 g schwere Maus.

- 11 h 20 m: Einspritzung von 0,12 mg Cyankalium.
 22 m: 23 Atm. in 5 Sek. Etwas schreckhaft; beim Gehen wird der Hinterkörper nachgeschleppt.
 25 m: 17 Atm. in 5 Sek.
 26 m: 16 Atm. in 5 Sek. Sehr schreckhaft.
 33 m: 16 Atm. in 5 Sek.
 45 m: 19 Atm. in 5 Sek.
 52 m: 20 Atm. in 5 Sek. Erholt sich wieder.

Durch unsere Versuche sollte in erster Linie festgestellt werden, in welcher Weise das Symptomenbild der Cyankaliumvergiftung von der Höhe der Giftgabe beeinflusst wird. — Kleinste Mengen, die wir auf Grund unserer Beobachtungen noch als wirksam ansprechen müssen, bedingen sehr bald nach der Einspritzung ein Nachschleppen des Hinterkörpers und wohl infolge dessen eine gewisse Trägheit in den Bewegungen; ausserdem geht die Atemfrequenz etwas herab und kann man wahrnehmen, dass die lebhaften Inspirationen hin und wieder durch eine stark vertiefte unterbrochen werden. Diese Wirkung geht bei kleinsten Mengen rasch vorüber. — Etwas grössere Gaben lassen als neues

Symptom eine regelmässig nachweisbare erhöhte Schreckhaftigkeit hervortreten. — Überschreitet die Gabe die Hälfte der minimal-letalen, dann gesellt sich zu den bis jetzt genannten Erscheinungen die krampfartige Affektion sowie der Krampf hinzu. Erstere wurde bei den kleineren Mengen besonders schön beobachtet, wenn man das Tier an der Rückenhaut hochhob. Der ganze Körper geriet in einen lebhaften Zitterkrampf, der dem Schüttelfrost verglichen werden kann, und erfolgen währenddessen die stark vertieften Atmungen unter weitem Maulaufreissen. Ist die Giftmenge etwas grösser, dann tritt auch so an dem Tiere das Zittern, der Zitterkrampf hervor. Das sehr leicht erregbare Tier treibt auf Berührung krampfartig vorwärts, Bewegungen, die hin und wieder der sog. Manège-Bewegung ähnlich waren. Die Atmung ist jetzt stark verlangsamt, zeitweilig sehr erschwert und erfolgt alsdann unter weitem Maulaufreissen. — Wie einzelne Protokoll-Auszüge ergeben, bewirken Gaben, die der letalen nahe kommen, alsdann heftige allgemeine Krämpfe vorherrschend klonischer Art, die im Laufe der Vergiftung mehrfach hervortreten können. — Mit Zunahme der Gaben können die bedingten Erscheinungen bei den Tieren länger und länger wahrgenommen werden, und kann die Zeit bis zur vollkommenen Erholung eine Stunde und mehr betragen; nur die Gaben, die den Tod bedingen, bringen stürmischen Verlauf hervor. Die Erregungen, Schreckhaftigkeit etc. fallen ganz fort, schnell macht sich Lähmung, erschwerte Atmung bemerklich, es erfolgt der intensive Krampf tonischer Art, Atmungsstillstand und Tod.

Die von uns gefundene minimale Tötungsgabe berechnet sich mit Rücksicht auf den Gehalt der Giftlösung an Cyankalium zu 10,58354 mg Cyankalium für 1000 g Körpergewicht; der genannten Menge entspricht 4,39231 mg wasserfreie Blausäure. — Ausser der Tötungsdosis wurde noch versucht, genauer zu bestimmen diejenige geringste Menge, die bei der Maus krampfartige Affektionen hervorruft, sowie die, durch welche lähmungsartige Erscheinungen hervorgerufen werden. Erstere Gabe stellt sich zu 56,21%, letztere zu 34,29% der Tötungsgabe.

2. Versuche an Kaninchen.

Tabelle 2.

Nummer der Versuche.	Ge- schlecht des Tieres.	Körper- gewicht in g	Gift- menge in mg	Relative Gift- menge in mg	Bemerkungen.
21	m.	1980	10,2	5,15	Krämpfe und Tod nach $5\frac{1}{4}$ m.
22	w.	1820	9,1	5,0	„ „ „ „ 3 m.
23	m.	1680	7,9	4,7	„ „ „ „ $5\frac{1}{2}$ m.
24	m.	1570	6,9	4,39	Dyspnoe, Lähmung, Krampf.
25	m.	1720	6,9	4,0	„ „ „ „
26	w.	1920	6,7	3,49	„ „ „ „
27	m.	1670	5,0	2,99	„ „ „ „
28	w.	2890	7,9	2,7	„ „ „ „ (Opisthotonus).
29	w.	2230	5,8	2,6	„ „ „ „
30	m.	2170	5,4	2,49	„ „ „ „ krampfzig.
31	m.	2520	5,9	2,34	„ „ „ „
32	w.	2280	5,25	2,30	„ „ „ „
33	w.	2900	6,2	2,14	„ „ „ „
34	w.	2205	4,4	2,00	Atmungsstörung?
35	w.	2340	2,4	1,0	Keine Wirkung.
Bei Einspritzung ins Rectum.					
36	m.	2060	6,0	2,91	Dyspnoe, Lähmung, krampfzig.
37	w.	2120	5,9	2,78	Geringe Atmungsstörung.
38	w.	2100	5,5	2,62	„ „ „ „
39	w.	2130	5,1	2,39	„ „ „ „ ?
40	m.	2300	5,1	2,19	„ „ „ „ ?
41	m.	2540	5,4	2,10	Keine Wirkung.
42	w.	2660	5,3	1,99	„ „ „ „

Die in die Tabelle aufgenommenen Versuche sind in verschiedener Weise ausgeführt worden; nämlich die Versuche 21—35 in der Art, dass die Giftlösung unter die Haut des Rückens eingespritzt wurde, bei den Versuchen 36—48 dagegen wurde die Giftlösung 9 cm hoch in den Darm eingeführt.

23. Versuch.

Männliches 1680 g schweres Kaninchen.

11h 30m: Einspritzung von 7,9 mg Cyankalium.

31m: 19 Atm. in 10 Sek. Ohren sehr schwach injiziert.

31 $\frac{3}{4}$ m: 12 Atm. in 5 Sek. Grosse Unruhe. Maximale Injektion der Ohrgefäße.

- 11^h 32^m: 15 Atm. in 5 Sek. laut hörbar. Sehr grosse Unruhe.
 32^{1/2}^m: Fällt zur Seite, krampfge Bewegungen.
 32^{3/4}^m: 10 Atm. in 5 Sek.
 33^m: 11 Atm. in 10 Sek.
 33^{3/4}^m: Atmungsstillstand.
 34^m: 8 Atm. in 10 Sek. ganz oberflächlich.
 35^m: 9 Atm. in 30 Sek. mit weitem Maulaufreissen.
 35^{1/2}^m: Muskelzuckungen, liegt von jetzt an atemlos.
 36^{3/4}^m: Lebhaftes Muskelschwirren.
 37^m: Heftige krampfge Bewegungen des ganzen Körpers, aber keine Atmung.
 39^m: Durch die Bauchdecken lebhafte Peristaltik sichtbar.
 39^{3/4}^m: Stärkeres Muskelschwirren.

27. Versuch.

Männliches 1670 g schweres Kaninchen.

- 11^h 37^{1/2}^m: Einspritzung von 5 mg Cyankalium.
 38^{3/4}^m: 15 Atm. in 5 Sek. Ohrgefässe maximal erweitert.
 40^{1/2}^m: 14 Atm. in 5 Sek. Inspiration laut hörbar, Tier sehr aufgeregt.
 41^m: Liegt langgestreckt, der Kopf sinkt nach und nach zur Seite.
 42^m: 13 Atm. in 5 Sek. Liegt auf der Seite, Kopf nach der Brust gebeugt, Schwanz lebhaft zitternd.
 42^{1/2}^m: 10 Atm. in 5 Sek. mit Maulaufreissen. Lebhaftes Schwirren in zahlreichen Muskelparticeen; die Augen nach oben rotiert.
 47^{1/2}^m: 12 Atm. in 10 Sek. mühsam; hin und wieder vereinzelte tiefe Inspirationen.
 50^m: 11 Atm. in 10 Sek. Zwischendurch stärkere Atmungsstörung mit Luftschnappen, weiten Pupillen und krampfge Umherwerfen.
 54^m: 16 Atm. in 10 Sek. mit Maulaufreissen und krampfge Umherwerfen.
 58^{1/2}^m: Stärkerer dyspnoischer Krampf; Pupillen sehr weit.
 12^h 2^m: 14 Atm. in 10 Sek. Hin und wieder leichte Krampfanfälle.
 19^m: 22 Atm. in 15 Sek. Liegt noch immer zur Seite.
 22^m: Sitzt wieder.

29. Versuch.

Weibliches 2230 g schweres Kaninchen.

- 12 h 35 m: Einspritzung von 5.8 mg Cyankalium.
 36 $\frac{1}{2}$ m: 15 Atm. in 5 Sek. Ohren blass.
 37 $\frac{1}{2}$ m: 12 Atm. in 5 Sek. Starke Injektion der Ohrgefäße.
 38 $\frac{1}{2}$ m: 32 Atm. in 15 Sek. laut hörbar.
 39 $\frac{1}{2}$ m: Kopf sinkt, Tier fällt zur Seite.
 40 $\frac{1}{2}$ m: Opisthotonus mit unterdrückter Atmung.
 41 m: Nachlass; tiefe Inspirationen.
 41 $\frac{1}{2}$ m: 25 Atm. in 15 Sek.
 46 $\frac{1}{2}$ m: 18 Atm. in 15 Sek. mit Maulaufreissen.
 57 m: Stärkerer Krampf.
 1 h 13 m: 22 Atm. in 15 Sek.
 33 m: 28 Atm. in 15 Sek. Sitzt wieder.

31. Versuch.

Männliches 2520 g schweres Kaninchen.

- 9 h 42 m: Einspritzung von 5.9 mg Cyankalium. Ohren nicht injiziert.
 44 $\frac{1}{2}$ m: 10 Atm. in 5 Sek. laut hörbar.
 45 $\frac{1}{2}$ m: Maximale Erweiterung der Ohrgefäße. Stützt den Kopf auf; beim Gehen Zittern in den Hinterbeinen.
 48 $\frac{1}{2}$ m: 36 Atm. in 15 Sek. Mit lebhaftem Spiel der Gesichtsmuskeln.
 52 $\frac{1}{2}$ m: 12 Atm. in 5 Sek. Macht Schlenkerbewegungen mit dem Kopfe, als ob es etwas vom Maule abschütteln wollte.
 54 m: Lebhaftes Muskelschwirren, über den ganzen Körper sich ausbreitend.
 10 h 5 $\frac{1}{2}$ m: 9 Atm. in 5 Sek. Sitzt wieder.

33. Versuch.

Weibliches 2900 g schweres Kaninchen.

- 11 h 6 m: Einspritzung von 6.2 mg Cyankalium.
 7 $\frac{1}{2}$ m: 11 Atm. in 5 Sek. Ohren stark injiziert.
 8 $\frac{1}{2}$ m: 12 Atm. in 5 Sek. laut hörbar, Tier sehr aufgeregt.
 9 m: Stützt den Kopf auf, fällt zur Seite.
 9 $\frac{3}{4}$ m: 5 Atm. in 5 Sek. Lebhaftes Muskelschwirren; krampfge Schwimmbewegungen.
 15 $\frac{3}{4}$ m: 15 Atm. in 10 Sek. Speichelfluss.
 39 m: 13 Atm. in 5 Sek. Sitzt wieder.

Auch hier sei es gestattet, die durch das Gift hervorgerufenen Erscheinungen im Zusammenhang zu schildern. Kleinste eben wirksame Gaben bedingen als sichtbare Erscheinung eine langsam sich vollziehende Erweiterung der Gefässe des Ohres, die zunächst wechseln kann, dann aber maximal längere Zeit anhält. Fast gleichzeitig damit nimmt man eine stärkere Unruhe des Tieres mit frequenter, laut hörbarer Atmung wahr. Zur Vorwärtsbewegung getrieben, bemerkt man eine gewisse Trägheit und Unbeholfenheit, auch schwaches Zittern während dieser Bewegung in der Beinnuskulatur. — Die Schwäche nimmt dann überhand, der Kopf sinkt zur Seite, das Tier streckt sich aus, nimmt Bauch-Brustlage ein und fällt zur Seite. Die Atmung, vorher noch frequenter, als normal, ist langsamer geworden, dyspnoisch. Krampfartige Bewegungen machen sich jetzt bemerkbar, die mit Erhöhung der Gabe stärker und stärker werden und bei einer bestimmten Dosis dem allgemeinen Krampfe, dem typischen Tetanus Platz machen. Eine weitere Steigerung der Gabe verstärkt vorherrschend die Atmungsstörung, während die Intensität des Krampfes, wie es scheint, nicht mehr so gross ist wie nach mittleren Gaben: vorherrschend klonische Krämpfe wurden beobachtet, Schwimmbewegungen, Wälzen des Körpers um die Längsaxe, doch fehlten dabei Anzeigen für tonischen Krampf nicht vollkommen. Meist kurz nach einer solchen Krampffektion, jedoch auch ihr vorausgehend, wurde sehr starke Verlangsamung der Atmung wahrgenommen, so dass kein Zweifel bleibt, dass man es mit dyspnoischen Krämpfen zu thun hat. — Auch bei diesen Tieren nimmt die Vergiftung bei mittleren und grösseren Gaben eine recht lange Zeit in Anspruch, während die Tötungsgaben in wenigen Minuten zum Tode führen, nachdem auch hier Lähmung, heftige Krämpfe vorausgegangen sind. Wie aus einem der Protokollauszüge ersichtlich, wurde noch nach dem Atmungsstillstand lebhaftes Schwirren in zahlreichen Muskelpartien des Körpers wahrgenommen, Bewegungen, die $1\frac{1}{2}$ Min. nach dem Atmungsstillstand einem heftigen allgemeinen Krampfe gleich kamen.

Um darüber Aufklärung zu erhalten, ob die Art der Giftwirkung von der benutzten Applikationsstelle abhängig wäre, wurde bei einer kleinen Zahl Tiere die Gifflösung in den **Darm** ein-

geführt und beobachtet, dass nach den benutzten Gaben die gleichen Erscheinungen hervortreten, nur bezüglich der Dosen scheint ein Unterschied zu bestehen: Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurde das Kaninchen des 33. Versuches von Lähmung und krampflicher Affektion befallen, nachdem ihm 2,1376 mg subkutan beigebracht worden war; nach Rectalapplikation stellte sich die entsprechende Gabe (36. Versuch) zu 2,9126 mg. Aus diesen beiden Werten berechnet sich, dass die vom subkutanen Zellgewebe wirksame Gabe (um die genannten Erscheinungen hervortreten zu lassen) um etwas mehr als $\frac{1}{3}$ (36,26 %) erhöht werden muss, wenn sie nach Rectalapplikation in gleicher Weise wirken soll. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, die Ursache dieses Unterschiedes festzustellen.

Durch die erste Reihe der Versuche an Kaninchen wurde festgestellt, dass nach Subkutaninjektion 4,54075 mg vom wirksamen Cyankalium entsprechend 1,88447 mg wasserfreier Blausäure instande sind, ein 1 kg schweres Kaninchen in kurzer Zeit zu töten. Ferner wurde dargethan, dass nach 55,31 % der letalen Gabe heftiger strychninartiger Krampf hervortritt, sowie nach 45,46 % Dyspnoe, Lähmung und krampfliche Affektion.

Es dürfte sich empfehlen, hier zunächst die für Kaninchen und Maus festgestellten Gaben einander gegenüber zu stellen.

	Maus:	Kaninchen:	
Tötungsgabe:	10,58 mg $\frac{1}{1000}$	4,54 mg $\frac{1}{1000}$	
Krampf:	56,21 %	55,31 %	} der Tötungsgabe.
Dyspnoe, Lähmung:	34,29 %	45,46 %	

Bezüglich der Erscheinungen haben wir gefunden, dass bei der Maus im allgemeinen die lähmungsartige Wirkung und die Störung der Atmung leichter, nach einer relativ (auf die Tötungsgabe bezogenen) kleineren Menge hervortritt als beim Kaninchen, während zur Hervorrufung des intensiven allgemeinen Krampfes für beide Tierarten die gleiche Menge aufgewandt werden muss.

Auffallende Unterschiede sind festgestellt für die Tötungsgaben. Beträgt doch die Gifftmenge, die dem Leben der Maus in $5\frac{1}{2}$ Minuten ein Ende zu setzen vermag, das 2,39fache der Menge, die in gleicher Zeit ein Kaninchen vernichtet. Wir haben

demnach hier, wie das wiederholt im hiesigen Institut für andere Gifte geschah, nachgewiesen, dass **die Maus** mit dem Kaninchen verglichen **gegen die Wirkung des Cyankalium eine hohe Immunität besitzt.**

Wie in der Einleitung mitgeteilt, wurde die **Tötungsgabe** des Cyankalium bzw. der Blausäure von verschiedenen Experimentatoren an dem Kaninchen festgestellt und Werte angegeben, die 1,1 mg (Kobert), 2,01 mg (Schlegel) und 2—3 mg (Hermes) betragen. Wie oben bereits mitgeteilt, stellte sich die Tötungsdosis für unser analysiertes Gift zu 1,88 mg wasserfreie Blausäure, eine Gabe, die nur ca. 6% höher liegt, als die grösste Giftmenge, die den Tod eines Kaninchens nicht mehr hervorruft.

Mit Rücksicht hierauf sowie auf die Ergebnisse des 21. und 22. Versuches sind wir überzeugt, dass man mit der von uns festgestellten Gabe bei genauer Dosierung eines analysierten Giftes Kaninchen zu töten vermag. Die von uns festgestellte Gabe stimmt einigermassen überein mit der Angabe von Schlegel, dem es bei seinen Untersuchungen gar nicht darauf angekommen ist, genauer die Tötungsgabe festzustellen. Sie unterscheidet sich dagegen wesentlich von dem Befund, den Hermes erhalten haben will, sowie von der Angabe Kobert's. Da in dem Handel eine grosse Zahl mehr weniger unreiner Präparate von Cyankalium und Blausäure sich befinden, die, weil minderwertig, schwächer wirken, so ist man versucht anzunehmen, dass bei Benutzung eines solchen Präparates Hermes die Gabe bis zu 3 mg fand, die unseren Wert bedeutend übertragt.

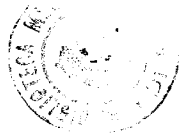
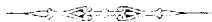
Schwieriger ist die Erklärung für die von Kobert angeführte Gabe, die ganz beträchtlich unter unserer Tötungsgabe liegt. Da wir mit reinem Material gearbeitet, die zu den Tierversuchen benutzte Gifflösung mehrfach auf den Cyangehalt untersucht worden ist, und einzig und allein das Ergebnis der Analyse, nicht das der direkten Wägung des Giftes berücksichtigt wurde, so halten wir unseren Wert für den richtigen. Da uns bei Beginn der Versuche der Unterschied in den Angaben über die Tötungsgaben bekannt war, so haben wir bei unseren Versuchen alles beobachtet, alle Erscheinungen, durch die ev. die Grösse der Giftdosis beeinflusst werden könnte; so haben wir denn auch eine Wahrnehmung gemacht, die wohl zur Erklärung der Angabe Kobert's herangezogen werden darf. Wie oben geschildert, bedingen be-

stimmte Gaben Cyankalium heftigen Krampf, der bei bestimmten Dosen dem Strychnin-Tetanus zum Verwechseln ähnlich ist. Diese Dosen sind in der Tabelle 2 in den Bemerkungen durch „Opisthotonus“ kenntlich gemacht. Höhere Gaben, wie sie in den Versuchen 24—27 zur Anwendung kamen, bedingen wohl intensiven Krampf tetanoider Art, aber nicht den heftigen, allgemeinen Starrkrampf mit dauernder Unterdrückung der Respiration. Bei seinen zahlreichen Versuchen über die Strychninwirkung hat Herr Professor Falck hin und wieder die Beobachtung gemacht, dass bei Kaninchen der durch die minimal-tetanische Gabe hervorgerufene Starrkrampf leicht dem Leben des Tieres ein Ende machen kann, wenn man nicht Sorge trägt, dass die bei dem Krampfnachlass weit zurückliegende Zunge vorgezogen und damit der Verschluss der Luftwege beseitigt wird. Bei den Versuchen 28 und 29 wurde ähnliches beobachtet: dass die Tiere der Giftwirkung nicht erlagen, haben wir nur dem Umstande zu verdanken, dass mit Nachlass des Krampfes die tief in dem Rachen liegende Zunge vorgezogen wurde. Kobert giebt über seine Versuche, über deren Zahl, über die dabei gemachten Beobachtungen gar nichts an; er nennt nur die Tötungsgabe 1,1 mg Blausäure. Sollte er bei der Bestimmung dieser Gabe durch das oben Geschilderte getäuscht worden sein? Wir möchten diese Frage unbedingt bejahen. Kobert hat höchst wahrscheinlich das zu den Versuchen benutzte Cyankalium ebenfalls von Merck erhalten und die durch Wägung des Präparates gefundene Gabe in Blausäure umgerechnet; er fand so 1,1 mg pr. kg Tier. Wir benutzten bei dem 29. Versuch 2,6 mg des von Merck erhaltenen Präparates; diese Menge (ohne Rücksicht auf den Cyankaliumgehalt), umgerechnet in wasserfreie Blausäure, liefert den Wert 1,0793 mg oder abgerundet 1,1 mg Blausäure. Die Übereinstimmung dieses Wertes mit Kobert's Angabe spricht für die von uns gegebene Erklärung und weiter dafür, dass, wie wir nachgewiesen haben, die Tötungsgabe bedeutend höher liegt.

Herrn Professor Dr. Falck sage ich für die freundliche Überlassung der Arbeit, die gütige Mitwirkung bei derselben und die wertvollen Anweisungen bei Anlage der Arbeit meinen Dank.

Lebenslauf.

Am 19. Juli 1870 wurde ich, Alexander Theben, kath. Confession, als Sohn des Amtmanns Hubert Theben und seiner Ehefrau Maria. geb. Brockhoff zu Drensteinfurt (Westfalen) geboren. Nach Besuch der dortigen Elementarschule kam ich im Herbst 1882 auf das Knickenbergsche Institut zu Telgte, besuchte dann von 1888 bis 1890 die Prima des Gymnasiums zu Münster i. W., woselbst ich Ostern 1890 das Zeugnis der Reife erhielt. Mein erstes Semester studierte ich in Freiburg i. Br., die drei folgenden in München, bestand daselbst im März 1892 die ärztliche Vorprüfung und genügte der halbjährigen Dienstpflicht mit der Waffe beim 2. Infanterie-Regiment „Kronprinz“ in München im Sommer 1892. Vom Herbst 1892 bis Herbst 1893 in Berlin, studierte ich die letzten 2 medizinischen Semester in Kiel, woselbst ich auch das medizinische Staatsexamen am 31. Januar 1895, das Examen rigorosum am 2. Februar 1895 bestand.



16987



02001