

EIN
NATÜRLICHES SYSTEM
DER
GIFT-WIRKUNGEN

VON

DR. OSCAR LOEW

PRIVATDOCENT AN DER KGL. BAYER. UNIVERSITÄT MÜNCHEN.

MÜNCHEN 1893.

DR. E. WOLFF UND DR. H. LÜNEBURG

WISSENSCHAFTLICHER VERLAG.

Dv 2375

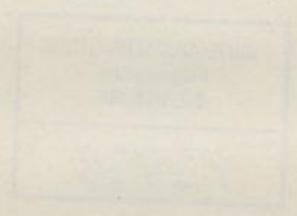
NATÜRLICHES SYSTEM

GIFTWIRKUNGEN

DR. OSCAR TOEW

UNIVERSITÄTSBIBLIOTHEK
- Medizinische Abt. -
DUSSELDORF
V2528

237



EIN
NATÜRLICHES SYSTEM
DER
GIFT-WIRKUNGEN

VON
DR. OSCAR LOEW
PRIVATDOCENT AN DER KGL. BAYER. UNIVERSITÄT MÜNCHEN.

MÜNCHEN 1893.
DR. E. WOLFF UND DR. H. LÜNEBURG
WISSENSCHAFTLICHER VERLAG.

WATKINSON SYSTEM

GITTS WARRICK ZIGBY

THE GREAT SYSTEM

WATKINSON SYSTEM

WATKINSON SYSTEM

WATKINSON SYSTEM

WATKINSON SYSTEM

DEM BEGRÜNDER
DER
EXPERIMENTELLEN HYGIENE

HERRN

GEH. RAT, PROF. DR. MAX VON PETTENKOFER,

PRÄSIDENTEN DER KGL. BAYR. AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN,
KOMTUR DES VERDIENSTORDENS DER BAYR. KRONE,
VORSTAND DES KAPITELS DES MAXIMILIANS-ORDENS FÜR WISSENSCHAFT
UND KUNST ETC. ETC.

ZU SEINEM

FÜNFZIGJÄHRIGEN DOCTORJUBILÄUM

GEWIDMET

VOM

VERFASSER.

MÜNCHEN, AM 1. JUNI 1893.

DEM GEBIHRER

AN FÜRNIEMERLEHRENDEN

DER RAT PROF. DR. MAX VON FETTERKÖPER

VEREINIGTE FACHSCHAFTEN

Vorwort.

DIE Toxicologie ist bis heute vorwiegend eine Toxicologie der Säugethiere und eine specifisch medicinische Doctrin. Diese Wissenschaft ist aber auch in anderer Hinsicht von grosser Bedeutung: sie ist geeignet, Aufschlüsse über das Wesen des lebenden Protoplasmas im Allgemeinen sowohl, als auch über Unterschiede der zahlreichen Varietäten desselben zu geben. Es schien mir desshalb von Nutzen, vom physiologischen Standpunkt aus die toxischen Erscheinungen an Thieren und Pflanzen vergleichend zu behandeln. Nur der Vergleich der Giftwirkungen bei den verschiedenartigen Klassen von Organismen kann ferner zu einem natürlichen System der Gifte führen, einem System, welches den chemischen Charakter des Giftes zur toxischen Action und zur Natur und den Functionen der lebenden Zellen in innigste Beziehung bringt.

Vollkommenes kann bei der jetzigen Sachlage, bei der Fülle von Fragen, welche besonders bei den organischen Basen sich ergeben und der Erledigung harren, noch nicht erwartet werden; die bei einiger chemischer Vorbildung leicht verständliche Schrift erfüllt ihren Zweck, wenn sie demjenigen einen systematischen Ueberblick gewährt, der sich auf den heutigen Standpunkt der

VI

Wissenschaft stellt; sie soll nur eine chemisch-toxicologische Charakteristik des Protoplasmas geben, und ist nicht etwa ein Hilfsmittel für die Praxis bei Vergiftungsfällen. Möge sie eine freundliche Aufnahme bei allen denen finden, welche sich für physiologische Fragen interessiren!

München, im Mai 1893.

Der Verfasser.

Abkürzungen.

Von den gebrauchten Abkürzungen bei den Citaten bedeuten:

J. Th. = Jahresbericht für Thierchemie, W. = Wissenschaft, Wch. = Wochenschrift, B. = Berichte, G. = Gesellschaft, C. = Centralblatt, Ak. = Akademie, Z. = Zeitschrift, C. r. = Comptes rendus.

Inhaltsverzeichniss.

	Seite
Einleitung	1
Physiologisches System der Giftwirkungen	12
Abtheilung A.	
Cap. I. Oxydationsgifte	13
Ozon, Wasserstoffsperoxyd	15
Chromsaure, übermangansaure Salze, die Halogene	16
Chlorsaures Kali	17
Phosphor	18
Arsenige und Arsensäure	19
Cap. II. Katalytische Gifte	23
Einfluss verschiedener Alkyle in bestimmten Complexen	24—26
Alkohole	26—27
Veränderung der Wirkung bei Eintritt von Halogenen	24 u. 31
" " " " " " Hydroxylgruppen	27
" " " " " " der Carboxylgruppe	27
" " " " " " Sulfogruppe	25 u. 31
" " " " " " von Alkylen	28
Stärkere katalytische Gifte (Aether etc.)	29
Cap. III. Durch Salzbildung wirkende Gifte	31
Säuren	32
Lösliche Mineralbasen	33
Salze der Schwermetalle	34
Cap. IV. Substituierende Gifte	38
Hydroxylamin, Diamid, Phenylhydrazin	40—42
Veränderung der Giftwirkung durch Bildung von Imidogruppen aus tertiär gebundenem Stickstoff	44
Veränderung der Giftwirkung durch Aenderung der Labilität von Amido- und Imidogruppen	45
Giftwirkung der Phenole	48
Einfluss der Vermehrung der Phenolhydroxyle	49
" " Sulfogruppe	49
" " Carboxylgruppe	51

VIII

	Seite
Giftwirkung der Blausäure und anderer Cyanverbindungen	53
„ des Schwefelwasserstoffs	56
„ des Schwefeldioxyds	57
„ der Aldehyde	58
„ der salpetrigen Säure	61
Anhang: Giftwirkung des Fluornatriums	63
Abtheilung B.	
Cap. V. Die toxischen Proteinstoffe	67
Toxalbumine aus Bacterien	70
Das Wesen der Immunität	71
Giftige Proteinstoffe aus Phanerogamen	75
„ „ „ Thieren	77
Anpassung an die Giftwirkung von Toxalbuminen und Enzymen	80
Rolle der Leukocyten bei der Eiweissbildung	82
Labile Amidgruppen in Enzymen	84
Cap. VI. Giftwirkung der organischen Basen	85
Unterschiede in der Wirkung verschiedener Alkaloide	87
„ „ „ „ derselben Alkaloide auf verschiedene Orga- nismen	89
Beziehungen zwischen chemischer Constitution und Alkaloidwirkung	91
Einfluss der doppelten Bindung	95
„ „ Wasserabspaltung	95
„ „ Substituierung des Hydroxylwasserstoffs	97
„ „ Einführung der Methoxylgruppe	98
Wirkung der Ammoniaksalze	99
„ „ Harnstoffe und Thioharnstoffe	101
Cap. VII. Die indirect wirkenden Gifte	103
Giftwirkung des Kohlenoxyds	103
„ der Kohlensäure	104
„ „ Sulfite und Thiosulfate	105
„ „ Jodide	107
„ „ Nitrite	108
„ „ Nitroverbindungen	110
„ des Azoimids	112
„ der Salze der Alkalien	113
„ „ Baryumsalze	117
„ „ Magnesiumsalze	118
„ „ oxalsauen Salze	119
Anhang: Giftwirkungen, für die eine zuverlässige Erklärung noch nicht möglich ist	125
Giftwirkung der Säuren des Phosphors	125
„ „ Salze der Fettsäuren	126
„ „ stickstofffreien organischen Gifte	126
Allgemeinere toxicologisch-chemische Folgerungen	129

Einleitung.

Frühere Eintheilung der Gifte. — Protoplasma und Giftwirkung. — Unterschiede in der Resistenz der Organismen gegen verschiedene Einflüsse. — Physiologisches System der toxischen Wirkungen.

Die Art und Weise der Eintheilung der Gifte war seither lediglich empirisch, wenn nicht geradezu willkürlich. So finden wir bei Taylor (1862) eine Eintheilung in mineralische, vegetabilische, neurotische, Spinal- und Cerebrospinalgifte. Es werden die Canthariden zu den vegetabilischen Giften gerechnet, Chloroform mit Morphin, Picrotoxin mit Blausäure zusammen aufgeführt und als neurotische Gifte bezeichnet. Ein solches System konnte nicht nach dem Geschmacke der Forscher sein und wurde von namhaften Toxicologen auch nicht acceptirt. So schreibt L. Hermann in seinem ausgezeichneten Werke »Experimentelle Toxicologie« (1874).

»Eine systematische Eintheilung der Gifte aufzustellen ist vor der Hand fast unmöglich. Gegen jede der in den Lehrbüchern benützten Eintheilungsprincipien lassen sich gegründete Einwände erheben. Die Gifte nach ihrem Ursprung in mineralische, pflanzliche und thierische und in giftige Chemikalien einzutheilen und die Unterabtheilungen nach naturhistorischen resp. chemischen Systemen zu treffen, hat nicht mehr Werth als eine alphabetisch-lexicallische Eintheilung. Verwandtes wird weit auseinander gerissen und Heterogenes steht zusammen. Die Eintheilung nach der Wirkungsart wäre die richtige, wenn sie bei unseren heutigen Kenntnissen möglich wäre. Aber diess ist nicht der Fall. Rubriken wie narkotische, scharfe, zymotische Gifte knüpfen an unverständliche Phrasen an und sind daher verwerflich. Muskelgifte, Nervengifte, Herzgifte, Blutgifte sind, obwohl diese Benennungen schon etwas

klarer lauten, vermuthlich ebenfalls nicht die Titel einer idealen Toxicologie, sondern man wird dereinst die Gifte nach denjenigen elementaren Eigenschaften einzutheilen haben, denen sie ihre Hauptwirkung verdanken.« Seitdem sind die toxicologischen Werke von Lewin, Fröhner, Kobert und die Vorlesungen über Pharmakologie von Binz erschienen, aber weder in diesen, noch in den Handbüchern der Arzneimittellehre von Nothnagel und Rossbach, von Husemann und von Harnack sind weitere Versuche in der von Hermann angedeuteten Richtung zu finden. Kobert theilt die Gifte ein in solche mit groben anatomischen Veränderungen, solche mit geringeren und solche ohne anatomische Alteration im Gefolge; er behält auch in seinem neuesten Werke: »Lehrbuch der Intoxicationen«, im Wesentlichen diese Eintheilung bei. Binz sagt (l. c.): »Ich folge der klinischen Eintheilung, so weit bis heute das schon möglich ist. Sie hat ihre Mängel, wie die übrigen sie haben, aber ihr Vorzug besteht darin, dass sie zur Schaffung eines natürlichen Systems hinführt«.

Die Toxicologie gehört zu den interessantesten Gebieten der Physiologie. Die Giftwirkungen sind physiologische Reactionen gegenüber schädlichen Reagentien, welche in einzelligen Organismen meist zum Tode führen, in hochorganisirten Wesen aber durch eine eingeleitete Gegenströmung oder rasche Eliminirungsvorgänge mit der Wiederherstellung der normalen Beschaffenheit enden können. Eine Schädigung von nicht persistirenden Zellen kann hier wieder überwunden werden, schwerer aber eine Schädigung der persistirenden Ganglienzellen. Während die Symptome bei einzelligen Organismen wenig complicirt erscheinen, sind dieselben bei höheren Thieren oft überaus verwickelt und können sich äussern an Nerven und Muskeln, im Darm und Blut, es können Stoffwechsel und Temperatur beeinflusst werden.

Das Hauptmoment an einer Giftwirkung ist der primäre Charakter der Störung, der Grund der Wirkung und da die Lösung dieser Frage mit dem Wesen des Protoplasmas aufs Innigste zusammenhängt, so bildet eine physiologische Eintheilung der Gifte das allein richtige System. Manche Arten von Giftwirkungen sind geeignet, Einblicke in den chemischen Charakter des Protoplasmas thun zu lassen und wird in Zukunft diese Seite der Toxicologie, welche die Giftwirkung mit der chemischen Constitution

verschiedener organischer Gifte in Beziehung bringt, wohl noch intensiver studirt werden, als es bis jetzt geschah; denn in dem Eiweiss des lebenden Protoplasmas haben wir einen Körper von ganz bestimmter chemischer Constitution, der in bestimmter Weise mit gewissen Atomgruppierungen reagiren muss.

Nencki und Boutmy bemerken sehr richtig: »Pourquoi une combinaison chimique agit-elle sur l'organisme d'une manière parfaitement définie, tandis qu'une autre combinaison très proche de la première par sa composition n'a aucune influence sur ce même organisme? Cela tient d'une part à la structure chimique de l'organisme vivant, e d'autre part à la structure chimique de la combinaison, que nous faisons reagir sur cet organisme.« (Arch. des sc. biol. publiées par l'Institut impérial de médecine expérimentale à St. Pétersbourg 1892, p. 61).

Als Hermann 1874 es aussprach, dass wir noch weit davon entfernt seien, ein einigermaßen befriedigendes System der Giftwirkung aufzustellen, huldigte man allerdings in vielen Kreisen noch der Unerforschlichkeit des Protoplasmas, welches man oft zudem noch als ein *Mixtum compositum* auffasste, in welchem die verschiedenartigsten eingebetteten Stoffe mit an der Lebensbewegung sich betheiligen sollten. Freilich war bei dieser Anschauung es völlig räthselhaft, worin dann der Unterschied zwischen lebendem und totem Protoplasma bestehen sollte; denn die Stoffe, »durch deren Zusammenwirken« die Lebensthätigkeit zu Stande kommen sollte, sind ja in der toten Zelle auch noch da. Erst mit der logischen Folgerung Pflügers (1875), dass der Eiweissstoff des Protoplasmas beim Absterben sich verändern müsse, war der erste Anstoss zur Erkenntniss der lebendigen Beschaffenheit gethan.

Fassen wir nun nicht nur das Eiweiss des lebenden Protoplasmas als einen äusserst labilen Stoff auf, der sehr leicht veränderlich ist und dabei in einen stabilen Stoff, in inerte Masse, übergeht, — sondern fassen wir auch den molecularen, oder wenn man will den micellaren, Aufbau des lebenden Protoplasmas als eine labile Structur auf, in welcher die anziehenden und abstossenden Kräfte der activen Eiweissmolecule gerade im Gleichgewicht sind, eine Construction, welche mit Aenderung des chemischen Characters der labilen Eiweissmolecule sofort zusammenfällt, indem die anziehenden Kräfte das Uebergewicht gewinnen, so wird nicht

nur der durch die verschiedenartigsten mechanischen Störungen eingeleitete Absterbeprocess leichter begreiflich, sondern verliert auch das Wesen der Giftwirkung das Mysteriöse, das es besass.

Als einen labilen Bau aus labilem Material müssen wir das lebende Protoplasma betrachten, wenn auch der moleculare Aufbau bei den verschiedenen Eizellen, Drüsenzellen, Muskel- und Nervenzellen bedeutend wechselt, wenn auch das labile Eiweiss verschiedener Organismen nicht immer identisch ist, sondern auch in zahlreichen isomeren (besonders stereoisomeren) Modificationen vorhanden sein kann.¹⁾

Die Unterschiede im Verhalten verschiedener Organismen gegen das gleiche Gift hängen vorzugsweise mit der verschiedenen Resistenz des Protoplasmas zusammen.

Der verschiedene Aufbau, die abweichende Labilität der verschiedenen Eiweissarten im Protoplasma verschiedener Herkunft, eingebettete Stoffe, variirender Wassergehalt und andere Umstände bringen es mit sich, dass der Resistenzgrad gegen verschiedene Einflüsse ungemein wechselt. Wasserarme Objecte, wie Samen und Sporen vertragen z. B. weit höhere Temperatur als wasserreiche. — Heisses Wasser tötet schneller als heisse Luft. Gerstenkörner sterben nicht nach 15 Minuten in Luft von 75°, aber rasch in Wasser von 75°, nach Just sollen Haferkörner sogar eine trockene Hitze von 122° aushalten können. Blätter sterben durchschnittlich bei 46° nach 10 Minuten, doch halten viele Gewächse noch 50° C. eine Viertelstunde lang aus. Nach Darwin hält das Protoplasma der Droseratentakel kurze Zeit 62° C. warmes Wasser aus. Das Absterben pflanzlicher Objecte manifestirt sich sofort an dem Schlawfwerden, an dem Permeabelwerden, Trübwerden und Loslösen des Plasmaschlauches, auch Austreten von Farbstoffen. Merkwürdig ist

¹⁾ Vgl. O. Loew, Centralbl. f. Bacteriologie **12**, 457. — Ich habe schon im Jahre 1887 (Pflüg., Arch. **40**, 437) das lebende Protoplasma als einen labilen Bau aus labilem Material definirt. Es gereicht mir zur grossen Freude, dass Rosenbach (Mechanik des Nervensystems, D. Med. Wochenschr. 1892) zur gleichen Anschauung gelangt: »Das lebende Gewebe unterscheidet sich vom toten besonders dadurch, dass der heterodynamische Gleichgewichtszustand des lebenden Gewebes kein stabiler, sondern ein labiler ist. Selbst die Atome müssen im lebenden Gewebe zur Maschine angeordnet sein, so dass schon ein lebendes Molecul allein als Ganzes Arbeit leistet.«

das Anpassungsvermögen mancher Algenarten an hohe Temperatur. Obgleich die meisten Arten bei gegen 45° absterben, gibt es solche, welche im 53° warmen Wasser von Carlsbad, im 85° warmen Wasser von Ischia, ja nach Brewer sogar in den 93° zeigenden Thermen am Plutoncreek in Californien leben. Weed fand Algen (Protococcus, Conferven, Oscillarien, Desmidiaceen und Diatomeen) im $70-85^{\circ}$ warmen Wasser des Yellowstonegebiet,¹⁾ Boussingault in 60° heißen Quellen von Venezuela. Ich selbst fand eine äusserst üppige Algenvegetation in den 48° zeigenden Thermen des Cañon San Diego bei Jemez in Neu-Mexico.²⁾

Die Zellen der Bierhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) sterben bald in 75° warmen Wasser, in trockener Luft dagegen sollen sie nach Luerssen $100-130^{\circ}$ vertragen. Erstaunlich ist die Resistenz mancher Spaltpilze gegen höhere Temperatur; so kann nach Nägeli der *Bacillus subtilis* stundenlang ohne Schaden im kochenden Wasser verweilen, der *Bacillus thermophilus* entwickelt sich noch lebhaft bei $50-65^{\circ}$ (Miquel) und soll noch bei über 80° Fäulniss erregen können. — Das Protoplasma des Schleimpilzes (*Aethalium septicum*) coagulirt bei 40° (Kühne.) Thierische Zellen dürften wohl nur selten mehr als 50° vertragen können. — Nach Kühne sterben Meerwasseramoeben schon bei 35° , während Süswasseramoeben erst bei $40-45^{\circ}$ zu Grunde gehen.

55° heisse Speisen greifen die Zellen der lebenden Magenwand bedeutend an, es entsteht Schleimhautcatarrh, 60° heisse Speisen führen Geschwürsbildung herbei (Späth).

Ebenso wie gegen Hitze ist die Resistenz auch gegen sehr niedere Temperatur verschieden. Bei den Spross- und Spaltpilzen ist die Resistenz am grössten. Bierhefe wird durch eine Temperatur von -113° , Fäulniss-Bakterien nicht durch eine von -80° geschädigt. Erysipelstreptokokken können lange Zeit auf -17° abgekühlt werden, ohne Schaden zu nehmen (Emmerich). Samen sind resistenter als entwickelte Pflanzen. Nach De Candolle keimten Samen noch nachdem sie zwei Stunden einer Temperatur von -80° ausgesetzt waren. Fäden der Alge *Spirogyra* sind nach kurzer Zeit bei -14° abgestorben. Sehr empfindlich sind

¹⁾ Botanisches Centralblatt 1890.

²⁾ Petermann's Geogr. Mittheilungen 1874.

die meisten Pflanzen der Tropen, während die Fichten Sibiriens monatelang durch und durch gefroren sein können ohne Schaden zu nehmen. Insecteneier können längere Zeit das Gefrorensein ertragen; nicht aber Fische, Frösche und Käfer (Kochs, Biol., C. 10). Nach Mc. Kendrick und Coleman sollen aber durch und durch gefrorene Frösche bei langsamem Aufthauen weiterleben können (Meetings of the Royal Institut 1885). Nach Jumelle (Ch. C. 91, II) assimiliren Pinus, Juniperus und die Flechte *Evernia Prunastri* selbst noch bei -40° Kohlensäure. — Den Körper der Kaninchen hat Richet von $+36,5$ bis auf $+17^{\circ}$ abgekühlt, dabei aber schon Störungen eintreten sehen; das Nervensystem versagt allmählig den Dienst.

Vom directen Sonnenlicht schädlich beeinflusst werden Bacterienarten, wie Duclaux, H. Buchner u. A. beobachteten. Der Resistenzgrad hängt hier mit der Ernährung zusammen. In Fleischbrühe cultivirte Spaltpilze (*Tyrothrix Scaber*) sind weniger resistenzfähig als in Milch cultivirte.¹⁾

Gegen das Austrocknen sind resistent Spaltpilze, manche Flagellaten, Sporen; von höher stehenden Pflanzen wären besonders die Crassulaceen zu erwähnen. In luftleerem Raume, zwei Monate lang neben wasserfreier Phosphorsäure aufbewahrte Bohnen- und Rettigsamen behielten ihre Keimkraft (Kochs). Moose, welche auf trockene Standorte angewiesen sind, können im trockenen Zustande einige Jahre aufbewahrt werden und wieder bei Befeuchtung aufleben. Doch dürfte wohl kein Moos existiren, das nach fünf Jahren wieder aufleben könnte. Moossporen dagegen keimen selbst nach 50 Jahren trockener Aufbewahrung wieder auf.²⁾ Eier von Rotatorien (nicht aber die Rotatorien selbst) und Larven von *Tylenchus*-arten können Jahre lang Austrocknung vertragen.³⁾

Die Resistenzfähigkeit beim Aushungern hängt mit der Intensität des Stoffwechsels und der Menge des gespeicherten Nähr-

¹⁾ Duclaux, C. r., 100.

²⁾ Schröder, Untersuchungen aus dem Bot. Inst. zu Tübingen, Leipzig 1886. Um eine Wasserentziehung handelt es sich offenbar auch bei Behandlung mit concentrirtem Glycerin. Dasselbe desshalb aber als ein Protoplasmagift zu definiren, wie es in dem kürzlich erschienenen Lehrbuch der physiologischen Chemie von Neumeister geschah, ist völlig ungerechtfertigt.

³⁾ Bauer, Biol. C. 7, 651.

materials zusammen, sowie mit der Fähigkeit, die Lebensthätigkeiten zeitweilig zu unterbrechen, wie bei den Spaltpilzen. Es mag hier erwähnt werden, dass Algen sehr grosse Unterschiede zeigen, Spirogyren halten kaum einige Wochen aus, wenn sie keine Kohlensäure assimiliren können (z. B. im Dunkeln), Nitella aber bis acht Monate (Bokorny).

Die Resistenz gegen mechanische Eingriffe ist ebenfalls sehr verschieden; sehr empfindlich ist z. B. Spirogyra, resistent Vaucheria. Amoeben, ferner Hydra vertragen bedeutende Eingriffe, Infusorien aber nicht.

Aber nicht nur bei verschiedenen Organismen bemerken wir eine verschiedene Resistenz, sondern auch bei den verschiedenen Zellen ein- und desselben Organismus, — Nervenzellen sind empfindlicher wie Drüsenzellen, — ja bei den verschiedenen Theilen ein- und derselben Zelle. So ist z. B. bei den Pflanzenzellen leicht zu constatiren, dass bei schädlichen Einflüssen in der Regel zuerst der Zellkern und die Chlorophyllkörper leiden, und später erst das Cytoplasma afficirt wird — oft nur secundär in Folge jener Störungen. Ein sehr schönes Object ist in dieser Beziehung die Alge Spirogyra mit dem gelappten, schraubenförmig gewundenen Chlorophyllband und einem kugeligen oder linsenförmigen Kern, der durch Plasmastränge mit dem Chlorophyllband verbunden ist. Trübung, Contraction, Verquellung des Kernes, Einziehung der Plasmastränge in Folge dessen der Kern aus seiner normalen Lage geräth, Einziehung der Lappen des Chlorophyllbandes, Verlust der spiraligen Anordnung desselben sind leicht zu beobachtende Erscheinungen, die oft erst beträchtlich später die Gerinnung des Cytoplasmas und Loslösung desselben von der Cellulosewand nach sich ziehen, was den Verlust des Turgors mit sich bringt.

Verschiedene Beobachter constatirten, dass bei Steigerung der Temperatur auf 40—50° bei ein- und derselben Pflanzenzelle zuerst die Chlorophyllfunction und dann erst die Athmung leidet.

Kreusler¹⁾ fand bei Blättern von Rubus, Prunus und Ricinus, dass bei 45—50° die Function des Chlorophyllkörpers, die Assimilationsthätigkeit aufhört, die Athmung aber erst bei über 50°. Klebs (Ueber die Organisation einiger Flagellatengruppen) schreibt:

¹⁾ Landw. Jahrb. 1890.

»Die Chlorophyllträger stellen die empfindlichsten Organe der Euglene dar, welche immer zuerst unter der Ungunst äusserer Umstände leiden;« »sie sterben beim Erwärmen auf 42—45° am frühesten von allen Organen«.

Quecksilberdämpfe schädigen nach Jodin (1887) zuerst die Chlorophyllfunction, ebenso verdünnter Aetherdunst. Ohne Zweifel ist da, wo die Organisation am labilsten ist, in der Regel auch die Leistungsfähigkeit am bedeutendsten oder die Art der Arbeit eine besonders schwierige (Ganglienzellen, Chlorophyllkörper), aber auch die Empfindlichkeit am grössten; der Zusammenhang wird bei einiger Ueberlegung Jedem leicht klar werden. Schwierigere Arbeit erfordert gesteigerte Kräfte, weitere, intensivere Schwingungen; je intensiver aber die Schwingungen, desto leichter findet aber auch Umlagerung labiler Molecule statt. Erwärmtes Plasma arbeitet intensiver, ist aber auch der Lebensgränze näher. Es ist klar, dass ein bis zu einem gewissen Grade erwärmtes Protoplasma weit empfindlicher wird, da die Labilität bis nahe zu dem Punct zunimmt, wo plötzliche Umlagerung im labilen Eiweiss, der Tod, erfolgt. Die Versuche von Richet (1887) an Fischen und an Mikroorganismen bei Einfluss von Giften sind in dieser Beziehung sehr lehrreich. Eine 3procentige Carbolsäure tötete gewisse Spaltpilzarten bei 18° nach 24 Stunden, bei 36° aber schon nach 6—8 Stunden.

Weit bedeutender und weit interessanter als die Unterschiede in der Resistenzfähigkeit gegenüber obengenannten schädlichen Einflüssen sind diejenigen gegenüber Giften. Giftwirkung ist bekanntlich ein sehr relativer Begriff; Gifte können bei weitgetriebener Verdünnung sogar zum Nährstoff werden, so z. B. für Bacterien Phenol¹⁾, Essigäther und Aethyläther²⁾; ein Körper, der in die Blutbahn injicirt giftig wirkt, kann möglicherweise wirkungslos sein, wenn per os dargeboten. Die höheren Fettsäuren, welche als Glyceride wichtige Nährstoffe darstellen, wirken, als Natriumsalze in die Blutbahn injicirt, stark giftig (Munk). Die Giftwirkung wird oft modificirt durch äussere Einflüsse, nicht nur durch die Temperatur, wie erwähnt, sondern auch z. B. durch den Luftzutritt bei verschiedenen Spaltpilzarten, es kann hier unter Umständen das

¹⁾ Nägeli, Ber. Bayr. Ak. d. W. 1879, S. 313.

²⁾ Loew, Biol. C. X, 585.

eindringende Gift durch Oxydationsthätigkeit wieder unschädlich gemacht werden. Ein Gift, welches für alle Arten von Lebewesen bei einer gewissen Concentration tödlich wirkt, wird bei weitgetriebener Verdünnung den resistenteren Zellen nicht mehr verhängnissvoll werden, sondern nur den labileren. Ja jenseits einer bestimmten Gränze der Verdünnung üben Gifte oft Reizerscheinungen aus, wodurch gewisse Functionen (der Gärvorgang bei Sprosspilzen z. B.) beschleunigt werden (Hugo Schulz, Biernacki). Doch wenn wir von solchen Umständen absehen, wird es berechtigt sein, zunächst die Gifte einzutheilen in:

A. Allgemeine, die bei mässiger Concentration auf alles Lebende tödlich wirken,

B. Specielle, welche gewissen Classen von Organismen nicht schaden.

Ich habe diese Eintheilung bereits früher vorgeschlagen¹⁾, sie ist jedenfalls bezeichnender, als die öfters beliebte Eintheilung in Plasmagifte und Nervengifte; denn erstens gibt es Gifte, welche nicht für alle Arten Protoplasma giftig sind, und zweitens beruht die Wirkung auf die Nerven eben doch wieder in der Wirkung auf das Plasma der Nerven und Ganglien.

Die allgemeinen Gifte sind dadurch charakterisirt, dass sie in erster Linie den chemischen Charakter des aktiven Proteinstoffes, aus dem das lebende Protoplasma aufgebaut ist, verändern. Es reicht hin, dass die äusserste Schichte eines Protoplasten angegriffen wird, um dann den Absterbeprozess unter Umlagerung im aktiven Eiweiss des gesammten Plasmas und Structurstörung (Contraction) einzuleiten.

Es braucht also nur ein kleiner Theil einer Zelle in specifischer Weise mit einem Gifte zu reagieren. Die Art der Einwirkung ist wenigstens theilweise zu erschliessen aus specifischen Eigenschaften der Giftsubstanzen.

Hiebei müssen freilich oft einander chemisch sehr nahe stehende Verbindungen getrennt werden, so z. B. Chloroform CHCl_3 und Jodoform CHI_3 , die freie schweflige Säure als allgemeines Gift muss getrennt werden von ihren Salzen, welche specielle Gifte sind.

¹⁾ Pflüg. Arch. 35, 525 und 40, 438.

Wir können folgende Gruppen aufstellen:

A. Allgemeine Gifte.

1. Die oxydirenden Gifte,
2. die katalytischen Gifte,
3. die durch Salzbildung wirkenden Gifte,
4. die substituierenden Gifte.

B. Spezielle Gifte.

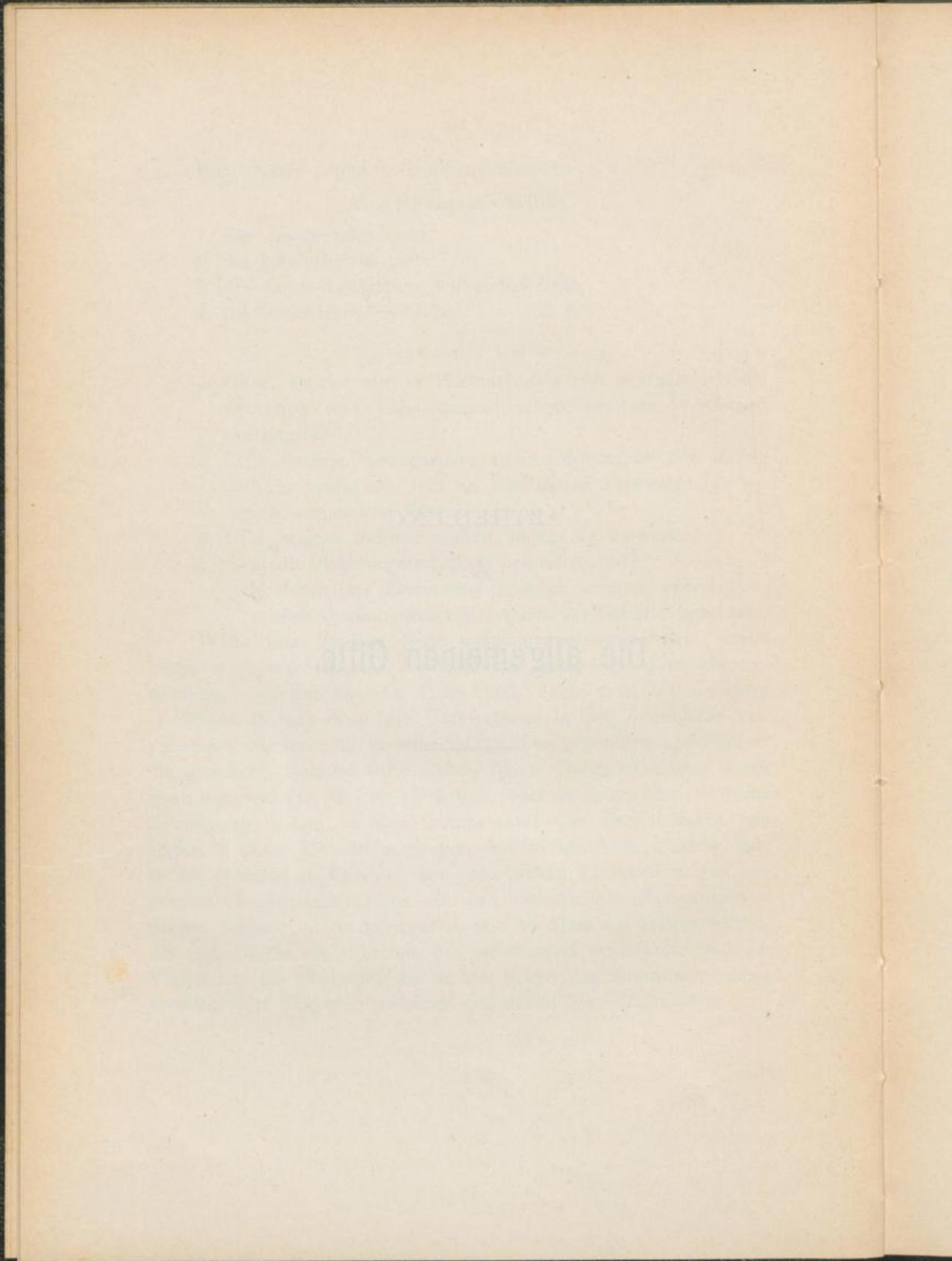
1. Gifte, welche nur in Plasmaeiweiss von bestimmter Configuration und Labilitätsgrad eingreifen: die toxischen Proteinstoffe.
2. Gifte, welche vorzugsweise structurstörend in den Zellen wirken, indem sie sich an das aktive Plasmaeiweiss anlagern: organische Basen.
3. Gifte, welche indirekt wirken, indem sie entweder
 - a) die Athmungsthätigkeit behindern, oder
 - b) durch ihre Zersetzung Schaden bringen, oder
 - c) den Quellungsgrad organischer Gebilde verändern.

Wenn hier manche Gifte zusammengefasst werden, deren Vergiftungssymptome bei Wirbelthieren keineswegs ganz übereinstimmen, so kann das die Eintheilung noch nicht als unrichtig erscheinen lassen; denn die Unterschiede in der Sensibilität verschiedener Nerven sind verschiedenen Giften gegenüber nicht immer die gleichen, manche Gifte haben ferner Nebenwirkungen durch Spaltungsprodukte, welche sie liefern, oder sie haben eine zweifache Giftwirkung, indem sie den Giftcharakter von zwei Klassen von Giften in einem Molecul vereinigen; sie können ferner Unterschiede in der chemischen Energie, der osmotischen Fähigkeit zeigen, sie können in grösseren Dosen oft weit verschiedene Symptome zu Stande bringen, als in geringeren, von der Haut aus anders wirken, als vom Darne aus; kurzum, das oft äusserst verwickelte Bild der Vergiftung bei Wirbelthieren ist die Folge des Zusammenwirkens verschiedener Faktoren primären und sekundären Charakters.

ABTHEILUNG

A.

Die allgemeinen Gifte.



Capitel I.

Oxydationsgifte.

Wenn die Lebensbewegung von gewissen labilen Atomgruppierungen im Eiweiss des lebenden Protoplasmas ausgeht, so begreift es sich, dass der geringste Einfluss auf jene labilen Gruppen, sei er oxydirend, reducirend oder substituierend auch die Lebensfunctionen selbst beeinträchtigt. Eine noch so kleine Veränderung dieser Art kann den Tod des Gesamtplasmas einleiten.

Nun finden zwar bei allen lebenden, functionirenden Zellen (nur die in Gärthätigkeit begriffenen Zellen von Spross- und Spaltpilzen sind ausgenommen) continuirlich Oxydationen (Athmung) statt; allein die durch den molecularen Sauerstoff bedingten Oxydationsprozesse sind wesentlich verschiedener Art von der Wirkung energischer Oxydationsmittel. Wenn eine Zelle den gewöhnlichen Sauerstoff $O=O$ zu Oxydationen verwendet, so wirft das lebende Plasma denselben auf die eingebetteten Stoffe (Zucker, Lecithin) und gewinnt dadurch Kräfte, oxydirt sich selbst aber höchstens nur in Spuren; sonst müsste der Tod erfolgen, was ja auch der Fall ist, wenn die eingebetteten Thermogene verbraucht sind (beim Hungertod) und das Plasma dann anfängt sich selbst zu oxydiren, — oder bei der Einwirkung von energischerem Sauerstoff, Ozon $\left(\begin{array}{c} O \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \end{array}\right)$.

Der Athmungsvorgang in einer Zelle ist am einfachsten so zu erklären, dass die heftigen Schwingungen im lebenden Plasma sowohl auf den gelösten molecularen Sauerstoff als auch auf das

Respirationsmaterial übertragen werden, dadurch den Zusammenhang in den Molecülen lockern, was unter Aufnahme von Sauerstoff zu einer Neugruppirung und bei öfterer Wiederholung bis zur Bildung von Kohlensäure und Wasser führt. Das ist die Anschauung, wie sie Nägeli sich gebildet hat für die Oxydationsgärungen,¹⁾ die aber allgemein auf die Athmung übertragbar ist.

Die Theorie Liebig's vom stetigen Zerfall der organisirten Gebilde in einem Thiere und stetigem Wiederaufbau ist von den Physiologen wohl allgemein verlassen, und ich erinnere mich, dass schon in den sechziger Jahren ein hervorragender Physiologe, mein hochverehrter Lehrer C. Ludwig, gegen diese Anschauung Front machte. Es kann in der Zeiteinheit nur ein wahrhaft minimaler Verbrauch von eigentlichem Protoplasma stattfinden; der bei höheren Thieren beobachtete Eiweisszerfall nach der täglichen Nahrungsaufnahme kann nach C. Voit's Untersuchungen nur auf das circulirende Eiweiss bezogen werden, während der Verbrauch von Eiweiss in Thieren bei Hungerperioden nur das in den Zellen in halborganisirtem Zustande gespeicherte Eiweiss, nicht aber das eigentliche lebende Protoplasma der Muskeln und Drüsen betreffen wird.

Dass die verschiedenen oxydirenden Gifte sehr grosse Unterschiede in ihren Wirkungen zeigen, kann nicht Wunder nehmen, beobachten wir ja auch die grössten Unterschiede in der Intensität und der Art des oxydativen Eingriffs, wenn organische Stoffe mit verschiedenen Oxydationsmitteln behandelt werden. Wir können die oxydirenden Gifte in mehrere Gruppen bringen:

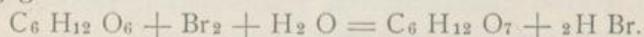
- I. Ozon, Wasserstoffsperoxyd.
- II. Chromsaure, mangansaure, übermangansaure Salze; unterchlorigsaure Salze.
- III. Chlor, Brom, Jod.
- IV. Jodsaure, bromsaure, chlorsaure Salze.
- V. Der Phosphor und im Anschluss hieran die arsenige Säure.

Ozon und Wasserstoffsperoxyd liefern atomistischen, »activirt« Sauerstoff bei ihrer Spaltung im Plasma; die Phosphorwirkung beruht zum Theil auf der Ozonbildung im Thierkörper, wie Binz mit Recht annimmt.

¹⁾ Theorie der Gärung, S. 43.

Chromsaure, mangansaure und übermangansaure Salze wirken intensiv giftig durch directe Abtretung von Sauerstoffatomen an die Plasma-Proteine; ebenso wirken unterchlorigsaurer Salze.

Chlor, Brom, Jod wirken bei so labilen Substanzen, wie sie das lebende Protoplasma bilden, in erster Linie oxydirend, indem sie Wasser spalten, Halogenwasserstoff bilden und den Sauerstoff auf die organische Substanz werfen; — so verhält sich ja auch z. B. Brom gegen Glucose.



Nach Binz bilden die Halogene, wenn sie in das alkalische Blut gelangen, auch Sauerstoffsalze (Hypochlorit, Jodat), indess dürfte das gebildete Hypochlorit wohl nur sehr kurze Zeit im Blute existenzfähig bleiben, da es ausserordentlich oxydirend wirkt. An eine substituierende Wirkung der Halogene kann wohl beim Protoplasma erst gedacht werden, wenn es tot ist.

Jodsaure, bromsaure, chlorsaure Salze wirken am schwächsten, ja die chlorsauren Alkalien müssen für manche niedere Pilze als ungiftig bezeichnet werden, sie gehören eigentlich zu den Specialgiften.

Nach Ohlmüller wirkt Ozon auf in Wasser aufgeschwemmte Bacterien rasch tödtlich, wenn nicht zu viel organische Materie im Wasser gelöst ist. Im trockenen Zustande werden die Bacterien nur langsam (Milzbrandsporen nicht) angegriffen.¹⁾ Die Wirkung auf Menschen und Thiere wurde von Binz und H. Schulz studirt. Binz beobachtete beim Einathmen ozonisirter Luft Abstumpfung und Schläfrigkeit, sowie schwachen Hustenreiz.

Schulz führte chronische Ozonvergiftung an Thieren herbei; es ergaben sich Veränderungen der Lunge, Beeinträchtigung der Athmungsthätigkeit, Ueberreizung und Arbeitsunfähigkeit (Ch. C. 1892). Luft mit 0,12 mg. Ozon pro Liter kann nach Labbé und Oudin längere Zeit ohne Schaden eingeathmet werden (C. r. 113, 141).

Nach P. Bert versetzt Wasserstoffsperoxyd (H_2O_2) lebende Zellen in einen Zustand der Asphyxie. 1 cc. käufliches Wasserstoffsperoxyd (ca. 10%) auf 1000 cc. Wasser tötet nach 24 Stunden die gewöhnlichen Wassermicroben.²⁾

¹⁾ Chem. C. 1892. I. Nach Sonntag (Z. Hyg. 8) wirkt Ozon erst bei 5,8 mg pro Liter Luft bacterientödtend.

²⁾ Althöfer, Ch. C. 1890.

Paneth fand¹⁾, dass $\frac{1}{10\,000}$ H₂O₂ sämtliche ciliaten Infusorien eines Heuaufgusses binnen 15 bis 30 Minuten tötete. Selbst bei 1:20 000 überlebte nur ein Theil der Thiere. Algen, welche in 1⁰/₁₀₀ völlig neutraler H₂O₂-Lösung 10 bis 12 Stunden verweilen, sterben ab. Eine 10proc. Lösung wirkt schon nach einigen Minuten tödtlich (Bokorny). Wurzeln von Vicia und Trianea dagegen können einige Zeit in 0,1proc. H₂O₂-Lösung ohne Schaden verweilen, ebenso Staubfäden von Tradescantia (Pfeffer). Frösche zeigen narkotische Erscheinungen, wenn sie in 1proc. Lösung gesetzt werden²⁾, und 25 ccm einer 4proc. H₂O₂-Lösung reichen hin, einen 3 Kg schweren Hund zu tödten, unter Symptomen ähnlich denen, welche Bert bei Anwendung comprimirt Sauerstoffs beobachtete³⁾. Bei intravenöser Injection wird der Tod durch Stillstand der Respiration bedingt (Laborde 1886).

Neutrales chromsaures Natron Cr O₄ Na₂ wirkt auf Algen bald sehr stark ein und manche anaërobe Spaltpilze werden schon durch 0,05procentige Lösungen getötet. Milzbrandbacillen kommen in Bouillon mit 0,05%, nicht zur Entwicklung, wohl aber wachsen sie auf Agar noch bei 0,5%, bilden jedoch schon bei 0,05% keine Sporen mehr.

Kaliumdichromat, Cr₂ O₇ K₂, tötet in 0,1 % Lösung Algen (Spirogyren) in wenigen Stunden. Sehr energisch wirkt auch Kaliumpermanganat, Mn O₄ K, auf Algen und Infusorien; eine 0,2proc. Lösung tötet Infusorien (Paramecium) in einer Minute (Binz).

Chlor, Brom, Jod wirken noch in sehr bedeutender Verdünnung tödtlich auf alles Lebende, ebenso unterchlorigsaure Salze. Feuchte Luft mit 0,3 Vol. % Cl. tötet selbst Bacteriensporen binnen drei Stunden. Binz constatirte an Infusorien, dass die Giftwirkung jener drei Halogene abnimmt mit der Zunahme des Atomgewichts. Jod wirkt schwächer wie Brom, dieses schwächer als Chlor, was ja in Uebereinstimmung mit dem sonstigen chemischen Verhalten jener drei Halogene ist.⁴⁾ Jodsaures Kali oder Natron tötet Anaëroben schon bei 0,1 %, Aëroben erst bei über 0,4 % in der Nährlösung.⁵⁾

¹⁾ Biolog. C. 10, 96.

²⁾ Bodländer, C. kl. Wiss. 1884.

³⁾ Capranica u. Colasanti, J. Th. 12, 57.

⁴⁾ Vgl. Binz, Arch. exp. Path. 13, 129.

⁵⁾ Kitasato u. Weyl, Z. Hyg. 9, 97.

Die Oxydationswirkung des chlorsauren Kalis (ClO_3K) (und des jodsauren und bromsauren) ist wesentlich verschieden von der des übermangansauren Salzes. Viele organische Stoffe werden bekanntlich durch letzteres leicht schon bei gewöhnlicher Temperatur oxydirt, während durch chlorsaures Kali selbst beim Kochen der wässerigen Lösungen nicht. Glucose wird z. B. durch ersteres momentan oxydirt, durch chlorsaures Kali aber auch dann nicht, wenn man mit Essigsäure ansäuert. Es gehört also noch ein Anstoss dazu, um die Oxydation zu bewirken, ein Anstoss, welcher durch die energischen Schwingungen im lebenden Plasma gegeben wird. Man kann diesen Vorgang nachahmen, wenn man zu einer wässerigen Lösung von Glucose mit chlorsaurem Kali etwas Platinmohr gibt; sofort beginnt eine Uebertragung von Sauerstoff aus dem Salze auf den Zucker, es wird Chlorkalium gebildet, was mit Silbernitrat bald constatirt werden kann. Die Mischung nimmt eine stark saure Reaction (weit stärker als mit Platinmohr allein) an und gibt beim Erwärmen Kohlensäure aus. Wir können das chlorsaure Kali als passiv oxydirend, gegenüber dem übermangansauren, einem activ oxydirenden Salze, bezeichnen und weiter folgern, dass solches Plasma, welches nicht genügend starke Schwingungen auf das chlorsaure Kali überträgt, auch von diesem Stoffe nicht vergiftet wird. Nach Manassein werden Schimmelvegetationen sogar bei Zusatz von 7 % ClO_3K zur Nährlösung (Rohrzucker, weinsaures Ammoniak und Hefeasche) nicht geschädigt, selbst nicht bei saurer Reaction!¹⁾

Spaltpilzvegetationen werden geschädigt durch 2procentige Lösungen; sind die Lösungen verdünnter, so findet eine Reduktion zu KCl durch die fortlebenden Pilze statt (Binz), wenn gute Nährstoffe vorhanden sind. Die Anaëroben werden in schwach alkalischen Nährböden schon durch 0,5 % beeinflusst, die Aëroben vertragen bis zu 3%²⁾.

Algen (Spirogyren) sterben erst nach einer Reihe von Tagen in 0,1 pro mille Lösungen des Salzes. Bei Buchweizenkeimlingen beobachtete ich, dass sie in Nährlösungen mit 0,1 p. m. ClO_3K -Zusatz nach drei Wochen unter Erbleichen der Blätter abstarben.

¹⁾ Wiesner's Untersuchungen 1872.

²⁾ Kitasato u. Weyl, l. c.

Ueber die Wirkung auf Säugethiere sind zahlreiche Mittheilungen erschienen, so vor Allem von Binz¹⁾, von Marchand²⁾ Kimmyser³⁾, Mering⁴⁾ Limbeck u. A. Die wesentlichste Erscheinung hiebei ist Uebergang von Hämoglobin in Methämoglobin, beim Hunde auch Diabetes⁵⁾. Nach Mering erscheint ein sehr grosser Theil des eingeführten Chlorats im Harne unverändert wieder (von 1 g wurden 0,91 g wiedergefunden). Nur ein kleiner Theil erfährt also Reduktion. Das chlorsaure Natron soll nach Stokvis weit weniger schaden als das chlorsaure Kali⁶⁾.

Die Giftwirkung des Phosphors.

Ob der Phosphor ein allgemeines Gift ist, ist noch nicht untersucht. Man kennt nur die Wirkung auf Wirbelthiere. Um die Wirkung auf niedere Thiere und Pflanzen aller Art zu prüfen, müsste man Phosphor in Fett gelöst injiciren, in welcher Form er vom Thier resorbirt wird, wie Husemann zeigte. Man kann wohl als sicher annehmen, dass dann der Phosphor sich als allgemeines Gift erweisen wird⁷⁾; denn er ozonisirt den Sauerstoff einerseits und wirkt dadurch giftig⁸⁾, andererseits nimmt er einen Theil des im Organismus gelösten Sauerstoffes in Beschlag und bildet Säuren, worauf aber die von Jaksch beobachtete enorm verminderte Alkaleszenz des Blutes nur zu sehr kleinem Theile beruhen kann.

¹⁾ Arch. exp. Path. 10, 153.

²⁾ Virchow's Arch. 77, 455.

³⁾ J. Th. 14, 243.

⁴⁾ Das chlorsaure Kali. Berlin 1885.

⁵⁾ Cahn, Arch. exp. Path. 24, 180.

⁶⁾ Arch. exp. Path. 21, 169.

⁷⁾ Spaltpilze werden selbst durch unmittelbare Berührung mit einem Phosphorstück nicht alterirt, wenn letzteres bei Luftabschluss in faulenden Flüssigkeiten sich befindet; man kann sich davon leicht überzeugen, wenn man in eine Glasröhre faulende Flüssigkeit bringt und dann ein cylindrisches Stück weissen Phosphors einführt, so dass zwischen Glaswand und Phosphor nur ein schmaler Raum bleibt. Ein ganz anderes Resultat würde aber bei grünen Pflanzen und athmenden Pilzen durch Injectionen herbeigeführt werden.

⁸⁾ Diese Ansicht wird von C. Binz vertreten; vergl. dessen Vorlesungen über Pharmakologie, 1886, S. 539.

Brunner rief Phosphorvergiftungen durch Injektionen von phosphorhaltigem Fett in die Venen hervor, Nasse und Neumann durch Injektionen von rothem Phosphor (welcher vom Darne aus bekanntlich weit weniger giftig wirkt als der weisse) in's Blut. Sie beobachteten dabei Verfettung der Leber. Kaltblüter scheinen unter diesen Bedingungen nicht angegriffen zu werden (Nasse, J. Th. 15, 118), ein Beweis, dass nicht der Phosphor als solcher das Zellenleben beeinträchtigt. Fester Phosphorwasserstoff soll bei Injektionen ungiftig sein. Phosphor in Substanz wirkt corrosiv und irritirend, in Lösung nur irritirend. Es erfolgen bei akuter Phosphorvergiftung heftige Magenschmerzen, Krämpfe, Athmungsbeschwerden, Lähmungen, Gastroenteritis und ein enorm gesteigerter Eiweisszerfall; nach Badt auch Herabsetzung der Athmungserscheinungen im Gewebe¹⁾.

Giftwirkung der Arsenigen- und Arsensäure.

Wenn man den Phosphor zu den oxydirenden Giften rechnet, weil er Ozon erzeugt, so muss man konsequenterweise die Arsensäure dazurechnen, weil sie im Thier in arsenige Säure übergeht, wie Binz und Schulz gezeigt haben²⁾. Diese beiden Forscher haben ferner dargethan, dass arsenige Säure wiederum leicht (besonders in den drüsigen Organen) in Arsensäure verwandelt wird, und dass daher die gleiche Menge arsenige Säure wiederholt ihre schädlichen Wirkungen entfalten kann. Der zur Athmung vom Blut den Zellen gelieferte Sauerstoff wird also in ganz falsche Bahnen geleitet, er oxydirt die arsenige Säure statt das Athemmaterial (Zucker,

¹⁾ Höchst interessant sind die von Wegener (Arch. path. Anat. 1872) beobachteten Wirkungen länger fortgesetzter kleiner Gaben von Phosphor auf die Ausbildung der Knochen bei Kaninchen, Hühnern, Hunden und Katzen; es findet eine Verdichtung der spongiösen Substanz statt und eine allmälige Verschliessung der Markhöhle durch solide Knochensubstanz. Aehnlich wirken länger fortgesetzte kleine Arsengaben und nach Maas soll auch Pyrogallol solche Veränderungen herbeiführen.

²⁾ Arch. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 11, 13, 14, 15. Die Giftwirkung des Arsenwasserstoffgases AsH_3 beruht offenbar auch auf dessen Oxydation zu arseniger Säure im Thierkörper, wenn es auch noch eine weitere Wirkung auf das Blut ausübt. Luft, welche 0,25 % AsH_3 enthält, tötet Katzen in dreissig Minuten, wobei zuerst Erbrechen, dann Athmungsbeschwerden, Ohnmacht und Krämpfe eintreten. Die Symptome ähneln also denen bei Vergiftung mit As_2O_3 vom Darne aus. Schon 5 cc. AsH_3 wirken tödtlich auf einen Menschen.

Fett resp. Lecithin), und die entstehende Arsensäure wirkt dann oxydierend auf das lebende Protoplasma selbst, statt auf die eingebetteten Thermogene! Es wird Anfangs eine Reizung zu intensiver Zellenthätigkeit (Steigerung der »intramolecularen Athmung«?) herbeigeführt¹⁾, das Glycogen schwindet in der Leber, es tritt Verfettung von Zellen und vermehrte Harnstoffausscheidung ein; weitere Wirkungen sind choleraartiger Brechdurchfall mit reiswasserähnlichen Stühlen und schliesslich Lähmung des Centralnervensystems.

Während schon 0,1 g hinreicht, einen Menschen zu töten, kann bei allmäliger Angewöhnung die vierfache Dose ohne Schaden ertragen werden (Arsenikesser). Diese Gewöhnung an den Arsen genuss erklären Binz und Schulz durch »Anpassung des Organismus an die rasche und wechselnde Bewegung des Sauerstoffs«. Wie kommt aber diese Anpassung zu Stande?²⁾

Diese Forscher betonten ferner die toxikologische Uebereinstimmung der aus gleichzeitig drei- und fünfwerthigen Elementen bestehenden Gruppe: Stickstoff, Phosphor, Arsen, Antimon, Wismuth und Vanadin.³⁾

Die Theorie von Binz und Schulz basirt auf richtigen Beobachtungen⁴⁾ aber sie wird doch noch eine Modification erfahren müssen, wenn es sich um Organismen handelt, für welche nur arsenige Säure, AsO_3H_3 , nicht aber Arsensäure, AsO_4H_3 , giftig ist! Hieher gehören aber die Pflanzen und nieder stehenden Thiere. Während bei Warmblütern die Arsensäure fast ebenso giftig ist, als arsenige Säure, finden wir erhebliche Unterschiede bei Kaltblütern. So sterben Kaulquappen in einer 1⁰/₁₀₀ Lösung arsen-sauren Kalis erst nach 2—3 Tagen, in einer ebenso starken Lösung arsenigsäuren Kalis aber schon nach einem Tag, und junge Molche können wochenlang in einer 1⁰/₁₀₀ Lösung jenes Salzes lebend

¹⁾ H. Schulz fand, dass geringe Mengen arseniger Säure (und anderer Gifte) auch die Lebensthätigkeit der Hefezellen erhöhen (J. Th. 1888).

²⁾ Nach Husemann besteht die Angewöhnung darin, dass die arsenige Säure rasch zu Arsensäure oxydirt wird, welche ein etwas schwächeres Gift ist und ausgeschieden wird.

³⁾ Auch Araki hebt die Uebereinstimmung zwischen Phosphor- und Arsenwirkung hervor (Z. physiol. Chem. 17, 339).

⁴⁾ Die Kritik Filehne's bezieht sich mehr auf die chemisch nicht ganz präzise Ausdrucksweise.

bleiben, wogegen sie durch arsenigsaures Salz bald getötet werden.¹⁾ In einer 1⁰/₁₀₀ Lösung von arsensaurem Kali in Quellwasser leben ferner, wie ich fand, Infusorien und Insectenlarven wochenlang munter fort, jedoch sterben darin nach ein bis zwei Tagen Wasserschnecken, Wasserschnecken und Wasserkäfer, später die Würmer. In 1⁰/₁₀₀ Lösungen von arsenigsaurem Kali dagegen starben auch Infusorien und Insectenlarven bald ab.

Bei Phanerogamen constatirte Nobbe die grosse Schädlichkeit von arsenigsaurem Kali für Erbsen.²⁾ Bei 1:30000 As in Form des arsenigsauren Kalis starben Erbsenpflanzen nach 4 Tagen, bei 1:300000 nach 12 Tagen; die Epidermiszellen der Wurzeln werden nach Nobbe zuerst angegriffen, deren Absterben die osmotischen Actionen hindert. Auch bei Mais ist dieses Salz nach Knop sehr giftig, dagegen wird 0,05 g arsensaures Kali pro Liter Nährlösung von Mais so gut ertragen, dass die Pflanzen normalen Samen entwickeln.³⁾

Ich beobachtete (l. c.), dass verschiedene Algenarten in einer 1⁰/₁₀₀ Lösung von arsensaurem Kali lebend bleiben, dagegen in einer ebenso starken (neutralisirten) Lösung von arsenigsaurem Kali nach 6—10 Tagen zu Grunde gehen, wobei sich eine Granulation bemerken lässt, wenn die Algen gespeichertes actives Eiweiss enthielten. Der Chlorophyllkörper stirbt hier viel früher ab als das Cytoplasma.

Was nun das Verhalten der niederen Pilze zu diesen beiden Säuren betrifft, so ist auch hier Arsensäure als ungiftig zu bezeichnen, arsenige Säure aber als ein schwaches Gift. Es ist bekannt, dass Schimmelfäden in verdünnten Lösungen von arseniger Säure wachsen können, wenn Spuren von organischen Materien vorhanden sind (ausser Spuren von K- und Mg-Salzen, sowie Phosphaten). In concentrirteren Lösungen aber gedeihen sie nicht mehr; versetzt man z. B. eine verdünnte Lösung käuflichen Peptons mit 1% arsenigsauren Kali und so viel Phosphorsäure, dass die Lösung nur noch schwach alkalisch reagirt, und inficirt mit Schimmelsporen, so zeigt

¹⁾ Loew, Pflüg. Arch. 40, 445 und 32, 112. Das krystallisirte arsensaure Salz war das saure Salz des Handels. Das arsenigsaure Kali war das alkalisch reagirende, es wurde mit etwas HCl bis zur schwach sauren Reaction versetzt.

²⁾ Landw. Versuchs-Stat. 37, 381.

³⁾ Botan. Centralblatt 1885, S. 35.

sich keine Entwicklung, ebenso wenig nach Infection mit Fäulnisbakterien. Koch fand, dass eine 1⁰/₁₀₀ Lösung freier arseniger Säure nach 10 Tagen Milzbrandsporen tötet, während bei 1% Schwefelsäure nach 10 Tagen noch manche am Leben blieben.

Eine reichliche Bacterienvegetation lässt sich dagegen beobachten, wenn man eine verdünnte Peptonlösung mit 1% arsen-sauren Kalis versetzt und mit so viel Soda, dass die saure Reaction (des primären Arseniats) in eine schwach alkalische übergegangen ist und nun mit Fäulnisbakterien inficirt. Sprosspilze werden in (neutralisirter) 1% Arseniatlösung nach zwei Tagen nicht getötet, sie scheinen aber dann allmählig zu leiden, wenn Zucker anwesend ist, vielleicht weil dann eine Reduction zu arseniger Säure ermöglicht wird. In ebenso starker neutralisirter Lösung von arsenigsaurem Alkali aber ist die Sprosshefe nach zwei Tagen tot. Dass üppige Schimmelpilzentwicklung stattfinden kann in verdünnten Arseniatlösungen, hat auch Knop (l. c.) beobachtet.¹⁾ Stricte genommen, gehört also arsenige Säure zu den allgemeinen, Arsensäure aber zu den speciellen Giften.²⁾

¹⁾ Derselbe Forscher beobachtete in diesen Lösungen auch Algen-Entwicklung (Volvox).

²⁾ Ich halte es für nicht unwahrscheinlich, dass die arsenige Säure in labile Amidogruppen eingreifen kann, wenigstens deutet ein Versuch mit Phenylhydrazin und arsenigsaurem Kali in essigsaurer Lösung, den ich anstellte, darauf hin. Wenn dem so ist, so wäre die Analogie mit der Nitritwirkung leicht erklärt, sowie der Umstand, dass für viele Organismen nur arsenige, nicht aber auch Arsensäure giftig wirkt; wo letztere nicht leicht reducirt oder wo sie in eine andere Form als arsenige Säure übergeführt wird, bringt sie keinen Schaden. Es kann also eine zweifache Giftwirkung der arsenigen Säure vorliegen, ihr passendster Platz im System ist vielleicht neben der salpetrigen Säure. — Im Anschluss hieran sei noch erwähnt, dass von den bis jetzt geprüften organischen Arsenverbindungen die Dibenzylarsinsäure die giftigste ist, sie übertrifft die Diphenylarsinsäure, dann folgen in absteigender Linie Benzarsinsäure, Kakodylsäure und Monophenylarsinsäure (Bloedern). Die Arsoniumverbindungen (Tetramethylarsoniumjodid) besitzen nicht die spezifische Arsenwirkung, sondern eine dem Curare ähnliche (Rabuteau), während die Wirkung jener Säuren arsenartig ist; 0,05 gr Kakodylsäure $(\text{CH}_3)_2\text{AsO}_2\text{H}$ töten ein Meerschweinchen unter ähnlichen Symptomen wie Arsensäure.

Capitel II.

Die katalytischen Gifte.

Es gibt eine grosse Anzahl leicht flüchtiger Kohlenstoff-Verbindungen, die weder sauren noch basischen Character besitzen und die ebensowenig durch eine bedeutende chemische Energie ausgezeichnet sind, die aber doch intensive Gifte für alle lebenden Zellen sind; es gehören hieher vor Allem die bekannten Anästhetica, Aethyläther, Chloroform, Chloral, Kohlenstofftetrachlorid, Methylal, ferner viele Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Schwefelkohlenstoff etc. Nägeli nahm für diese Art der Giftwirkung an, dass in diesen Giften ein heftiger Bewegungszustand vorhanden ist, welcher die normalen Bewegungszustände im lebenden Plasmakörper stört und deshalb das Absterben herbeiführt¹⁾. Wir können diese richtige Anschauung dahin präcisiren, dass wir sagen, der übertragene heftige Bewegungszustand führt zur chemischen Umlagerung im labilen Eiweiss des Protoplasmas.

Dass manche flüchtige Kohlenstoffverbindungen lediglich durch ihre Gegenwart manche chemische Vorgänge bedingen können, dafür einige Beispiele: Claisen und Mathews fanden, dass Chlorwasserstoff und Blausäure, welche sich erst bei höherer Temperatur mit einander verbinden, bei Gegenwart von Aetherarten dieses schon bei -15° thun. Thioharnstoff wird durch eine alkoholische Lösung von Amylnitrit zum isomeren Rhodanammonium umgelagert (Claus). Man nennt bekanntlich solche Vorgänge katalytische²⁾, und deshalb sei es mir gestattet, solche Gifte, welche nicht durch chemische Affinitäten, nicht durch einen direkt chemischen Eingriff tödten, sondern nur durch Uebertragung von Schwingungszuständen, katalytisch wirkende Gifte zu nennen³⁾.

Es ist nun bemerkenswerth, dass bei den Kohlenwasserstoffen und Alkoholen der Methanreihe die Giftwirkung im Allgemeinen

¹⁾ Theorie der Gärung, S. 73.

²⁾ Die scheinbar katalytischen Vorgänge sind von den wahren wohl zu trennen. Vgl. hierüber Loew, Biol. Centralbl. 9, Nr. 16.

³⁾ Diese Tötungsart erinnert an das Absterben durch erhöhte Wärmezufuhr; denn hier erfolgt Atomumlagerung im labilen Eiweiss durch zu bedeutende Beschleunigung und Verstärkung der Schwingungen.

mit der Zahl der Kohlenstoffatome steigt bis zu einer gewissen Grenze, dann aber bei bedeutender Abnahme der Flüchtigkeit wieder abnimmt; die höheren Glieder dieser Reihen sind bekanntlich feste, sehr indifferente Substanzen: Paraffine ($C_{21}H_{44}$ bis $C_{27}H_{56}$), Cetylalkohol ($C_{16}H_{33}OH$), Myricylalkohol ($C_{30}H_{61}OH$).

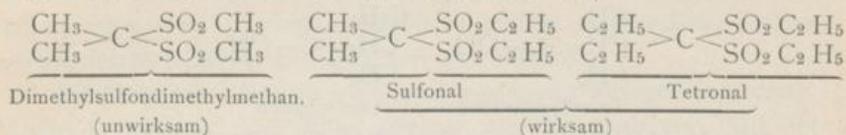
Nach Versuchen von E. Herter, Regnault u. A. wirkt das Methan CH_4 nicht anästhesirend auf Thiere (Kaninchen, Meer-schweinchen, Mäuse, Vögel); es können grössere Mengen ohne Schaden eingeathmet werden, wenn es mit Luft verdünnt ist. Anästhesirende Wirkungen aber zeigen sich nach Eintritt von Chloratomen; mit der Zahl derselben steigt auch die anästhetische Wirkung. Methylchlorid CH_3Cl wirkt etwa halb so schwach wie Chloroform $CHCl_3$; das Tetrachlormethan aber, CCl_4 , ist am gefährlichsten, indem es auf's Herz lähmend wirkt. — Dem Trichlormethan ähnlich wirkt das Trichloraethan, CH_3-CCl_3 , oder Methylchloroform; es soll in mehrfacher Beziehung nach Dubois und Roux dem Chloroform in der ärztlichen Praxis vorzuziehen sein. Das Methylenjodid CH_2J_2 hat nach Schwerin keine antiseptischen Wirkungen, ruft aber bei Kalt- und Warmblütern Anästhesie hervor. 0,5—1 gr tödten ein Kaninchen. Das Jodoform CHJ_3 wirkt schon wesentlich verschieden, es ist unter den speciellen Giften, Cap. VII, aufgeführt.

Die höheren Glieder der Methanreihe resp. Methylenreihe und ihre Isomeren sind zwar noch nicht in Bezug auf ihre Giftwirkungen verglichen,¹⁾ indessen es ergibt sich eine steigende Giftwirkung bei den Alkoholen sowohl, als bei der Einführung der verschiedenen Alkyle in giftig wirkende Substanzen, wie z. B. Kendrick und Dewar beim Pyridin gezeigt haben.

Werden in's Lupetidin (Dimethylpiperidin) in der Parastellung zum Stickstoff die Alkyle, vom Methyl bis zum Butyl eingeführt, so nimmt die Intensität der Giftwirkung zu und ändert sich bei den höheren Alkylen der Character der Giftwirkung (Gürber). Bei der Vergleichung von Methyl- und Aethylhaltigen Disulfonen hat sich ergeben, dass die Wirkung mit der Aethylgruppe zusammenhängt

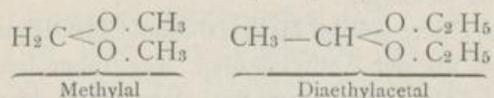
¹⁾ Nach Holländer ist das Trimethylaethylen $C_6H_{10} = \begin{array}{c} C < CH_3 \\ & CH_3 \\ & | \\ C < H \\ & CH_3 \end{array}$ ein starkes Anaestheticum (Therap. Monatsh. 1891).

und dass nur Methylhaltiges Product unwirksam ist, d. h. keine Rauscherscheinungen und Schlafsucht herbeiführt. Ferner wurde gefunden, dass es bei den Disulfonen gleichgiltig ist, ob die Aethylgruppe direct am Kohlenstoff oder am Schwefel sitzt.¹⁾



Baumann und Kast fanden ferner beim Tetronal eine stärkere hypnotische Wirkung als beim Sulfonal und Trional, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2 \text{ H}_5 \end{array} > \text{C} (\text{SO}_2 \text{ C}_2 \text{ H}_5)_2$, sie fanden das Propylidendiaethylsulfon $\text{C}_2 \text{ H}_5 \text{ CH} : (\text{SO}_2 \text{ C}_2 \text{ H}_5)_2$ von stärkerer Wirkung als das Aethylidendiaethylsulfon $\text{CH}_3 \text{ CH} : (\text{SO}_2 \text{ C}_2 \text{ H}_5)_2$ und kamen überhaupt zum Schlusse, dass die Intensität der Wirkung der Disulfone durch die Zahl der in ihnen enthaltenen Aethylgruppen bedingt wird.²⁾

Auch bei den Acetalen zeigt sich ein erheblicher Unterschied je nachdem Methyl oder Aethyl in ihnen enthalten ist. Das Diaethylacetal ist nach Mering von doppelt so intensiver betäubender Wirkung als das Dimethylacetal (Methylal):

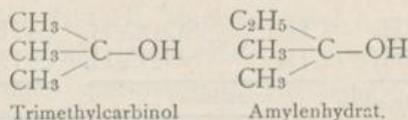


Derselbe Unterschied wird sich bei den Ketonen ergeben. — Sulfonal, in 1 pr. mille Lösung schadet weder Amöben noch Infusorien, noch Diatomeen, noch Fadenalgen binnen 24 Stunden im Geringsten, auch lebende Nematoden und Rotatorien kann man noch beobachten, doch scheinen letztere schon zu kränkeln. Chloralhydrat wirkt energischer, es tödtet in dieser Verdünnung zwar noch nicht nach 3 Stunden, wohl aber nach 24 Stunden Infusorien, Rotatorien und Diatomeen; Fadenalgen dagegen noch nicht, auch lebende Nematoden sind noch zu sehen.

¹⁾ Baumann und Kast, Z. phys. Chem. 14, 52.

²⁾ Während hier also ein sehr bedeutender Unterschied in der Wirkung von Methyl und Aethyl sich ergibt, soll nach Jolyet und Cahours (C. r. I. 1131) kein Unterschied in der Wirkung zwischen Methyl- und Aethylanilin existiren. Während ferner Sulfone kräftige Wirkungen äussern können, sind Sulfonsäuren und Aetherschwefelsäuren der Methanreihe ungiftig. (E. Salkowski, J. Th. 6, 63.)

Die Aethylgruppe ist auch in tertiären Alkoholen wirksamer als die Methylgruppe, so fanden Mering und Thierfelder, dass das Dimethylaethylcarbinol (das Amylenhydrat) Schlaf erzeugend wirkt in Dosen, in denen das Trimethylcarbinol unwirksam ist.¹⁾



Das Amylenhydrat ist ein dem Chloralhydrat ähnlich wirkendes Hypnoticum (Gürtler 1888), von dem bis 7 g. pro Tag vom Menschen vertragen werden können.

Methyl- und Aethylalkohol sind für alle Organismen nur als schwache Gifte zu bezeichnen; denn selbst die so empfindlichen Infusorien ertragen 1procentige Lösungen längere Zeit, manche Arten sogar mehrere Tage. Algen ertragen eine 2procentige Lösung bis 24 Stunden, nicht mehr aber eine von 4 Prozent, während Schimmelvegetationen auch diese Concentration noch ertragen, allerdings unter Hemmungserscheinungen. Nach Manassein wirken erst 10 Prozent Alkohol zur Nährlösung gesetzt bedeutend schädigend auf Schimmelpilze. Dass Bierhefe auch diese Concentration noch erträgt, ist bekannt.

Für höhere Thiere soll der Methylalkohol CH_3OH nach Beaumetz schädlicher sein als der Aethylalkohol, was früher bestritten wurde. Nencki und Sieber haben gezeigt, dass unter dem Einflusse von Alkohol (sowie von Aether, Chloroform und Chloral) die Oxydation in den thierischen Geweben herabgesetzt wird.²⁾ Nach Beck und Bauer erleiden Hunde durch mässige Gaben Alkohol eine Verminderung, durch grössere aber eine Vermehrung der Oxydation.³⁾ Das vermehrte Wärmegefühl bei Alkoholzufuhr wird auf eine Erweiterung der Gefässe der äusseren Haut zurückgeführt.

Der Isopropylalkohol ($\text{CH}_3\text{—CH OH—CH}_3$) wirkt auf Thiere stark schlafbringend, beim Menschen reichen 1 bis 2 cc. aus;

¹⁾ Z. physiol. Chem. 9, 511.

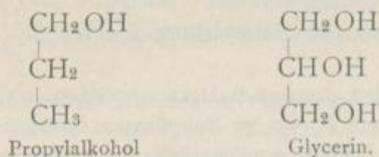
²⁾ Pflüg. Arch. 31, 332. Nach Munk wird bei mässigem Alkoholgenuss auch die Harnstoffausscheidung vermindert. — Wie Pfeffer fand, hat Aethylalkohol sowie Säuren und Alkalien eine repulsive Wirkung auf niedere Organismen (Bakterien, Flagellaten, Volvocineen). Ueber chemotactische Bewegungen, Leipzig 1886.

³⁾ Z. Biol. 10, 252. Nach Weiske befördert Alkohol bei Herbivoren die Eiweisszersetzung.

Kaninchen, bei 1—2 cc. pro Kilo, verfallen rasch in Schlaf und erfahren eine Lähmung der Extremitäten.¹⁾ Unter isomeren Alkoholen zeigen sich Unterschiede, normaler Butylalkohol ist giftiger als Isobutylalkohol (Gibbs und Reichert).²⁾ Ferner wirken nach Schapirow (1887) primäre Alkohole anders als tertiäre, erstere reizend, letztere niederdrückend auf das Gehirn.

Die primären Alkohole wirken nach Mering weniger narkotisch, als die secundären und diese weniger als die tertiären. Mit der Zahl der C-Atome in der verzweigten Kette nimmt ferner die narkotische Wirkung zu. Harnstoffderivate mit primären Alkylen wirken nicht narkotisch, wohl aber solche mit tertiären. Die Wirkung steigt auch hier mit der Zahl der C-Atome; auch Pinakone wirken narkotisch und hier zeigt sich ebenfalls das Steigen der narkotischen Wirkung mit der Zahl der C-Atome im Molecül.³⁾

Gibbs und Reichert (l. c.) geben für die subcutan pro Kilogramm Thier tödtlich wirkenden Dosen von Alkoholen folgende Werthe: Propylalkohol 1,6—2,5 g, Isopropylalkohol 1,3—2 g, Butylalkohol 0,3—0,6 g, Isobutylalkohol 1,3—2 g, secundärer Butylalkohol 1,0—1,5 g, tertiärer Butylalkohol 1,0—1,2 g, Heptylalkohol 0,1—0,2 g, Oktylalkohol 0,05—0,1 g, Allylalkohol 0,2—0,24 g, Benzylalkohol 0,4—0,6 g, Cuminalkohol 0,25—0,3 g. Der Giftcharacter nimmt ab, resp. verschwindet bei den mehrwerthigen Alkoholen, offenbar weil der Bewegungszustand in den Moleculen verändert wird; so ist z. B. der Propylalkohol ein katalytisches Gift zu nennen, nicht mehr aber das um zwei Sauerstoffatome reichere Glycerin:



Auch durch Einführung der Carboxylgruppe wird bei Kohlenwasserstoffen der Fettreihe und den Alkoholen, indem Säuren entstehen, der Giftcharacter ganz verändert, und bei aromatischen

¹⁾ Friedlaender J. Th. 18, 26.

²⁾ Americ. Chemist 13, 361.

³⁾ Schneegans und Mering, Ch. C. 1892 II. Bei solchen Vergleichen können natürlich nur Körper mit ähnlicher Constitution herangezogen werden, nicht aber solche mit verschiedener. So meinte Biernacki, Pflüg. Arch. 49, 112, Thymol sei deshalb giftiger als Chloralhydrat, weil es mehr C-Atome im Molecül besitze!!

Kohlenwasserstoffen und Phenolen bedeutend abgeschwächt. So fand Nencki (1870), dass vom Benzol C_6H_6 höchstens bis 8 g pro Tag vom menschlichen Organismus ertragen werden können, von der Benzoësäure¹⁾ $C_6H_5 \cdot COOH$ aber mehr als das Doppelte, und dass 5 g Naphtalin $C_{10}H_8$ beim Menschen schon erhebliche Störungen, besonders Reizungen der Harnwege, herbeiführen, Naphtalincarbonsäure $C_{10}H_7 \cdot COOH$ aber ohne jeden Schaden in dieser Menge genommen werden kann.

Der Eintritt eines Alkyls in andere Gifte kann bald die Giftwirkung verstärken, bald abschwächen, je nach der Natur des Giftes. Auch hängt sehr viel davon ab, ob das Alkyl an den Stickstoff, oder an den Kohlenstoff, oder an Sauerstoffatome tritt²⁾.

So ist nach Stolnikow³⁾ Dimethylresorcin $C_6H_4(OCH_3)_2$ giftiger als Resorcin (m) $C_6H_4(OH)_2$ ⁴⁾. Ich fand Anisol $C_6H_5O \cdot CH_3$ für Algen, Bacterien und Infusorien giftiger als Phenol, C_6H_5OH .

Nach Cohn⁵⁾ ist der salzsaure Aethyläther des Tyrosins stark giftig für Kaninchen, während doch Tyrosin selbst nicht als Gift bezeichnet werden kann.

Aethoxy- und Methoxycoffein haben ausser Coffeinwirkung noch eine narkotische Nebenwirkung (Filehne).

Eine Abschwächung durch Methylierung beobachtete dagegen Giacosa⁶⁾ bei aromatischen Oxy Säuren; Methylsalicylsäure (o) $C_6H_4 \begin{matrix} O \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ COOH \end{matrix}$ (sowie die isomere Anissäure (p) $C_6H_4 \begin{matrix} O \cdot CH_3 \\ \diagup \\ COOH \end{matrix}$) sind schwächer antiseptisch und werden von Thieren in grösseren Mengen ertragen, als die Salicylsäure $C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ \diagdown \\ COOH \end{matrix}$.

¹⁾ Es ist eigenthümlich, dass auch das Hexacarboxylbenzol (Mellithsäure $C_6[CO_2H]_6$) noch giftig wirken soll, wie Knop bei Maispflanzen beobachtete (Bot. C. 22, II. 36).

²⁾ Der oben beim Sulfonal erwähnte Fall, dass es keinen Unterschied ausmacht, ob das Alkyl am Kohlenstoff oder am Schwefel sitzt, darf durchaus nicht generalisirt werden!

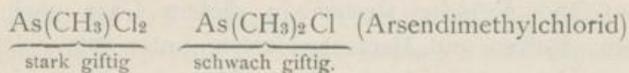
³⁾ Z. physiol. Chem. 8, 237.

⁴⁾ Bei dem isomeren Brenzcatechin hat allerdings Brieger mit der Methylierung der Hydroxylgruppen eine Abnahme der Giftwirkung bei höheren Thieren beobachtet. Ch. C. 1889, II. 156; das mag damit zusammenhängen, dass Brenzcatechin durch seine Autoxydation besonders in alkalischen Flüssigkeiten überhaupt ein weit stärkeres Gift als Resorcin ist.

⁵⁾ Chem. C. 1889 II. 1055.

⁶⁾ Ann. di chim. e di farmacol. 1877.

Eine bedeutende Abschwächung der Giftwirkung findet auch bei der Einführung einer zweiten Methylgruppe in das Arsenmonomethyl statt (Baeyer)¹⁾.



Zu den stärkeren katalytischen Giften gehören Schwefelkohlenstoff CS_2 , Chloroform CHCl_3 , Chlorkohlenstoff und Aethyläther $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$. Dann folgen Esterarten, leichtflüchtige Kohlenwasserstoffe der Methan- und Benzolreihe²⁾, Bromäthyl, Methylal, polymere Aldehyde³⁾, die chlorirten Aldehyde: Aethylchloral, Butylchloral. Als ein nur schwaches, auf niedere Organismen nicht wirkendes katalytisches Gift ist noch das Stickstoffoxydul zu erwähnen. Mit Schwefelkohlenstoff gesättigtes Wasser⁴⁾ tötet sehr bald Algen, Bacterien und niedere Wasserthiere. Im Dunste von Schwefelkohlenstoff, Aether oder Chloroform fault Fleisch nicht. Auch pathogene Bacillen werden vom Chloroformdunste bald getötet (H. Buchner). Rhizopoden und Myxomyceten werden nach Kühne in wenigen Minuten von Aether- und Chloroformdunst getötet, ich beobachtete das Gleiche bei Algen. Halbgesättigtes Chloroformwasser (die Löslichkeit ist sehr gering) hebt bei Wurzelhaaren von *Trianea bogotensis* binnen fünf Minuten die Plasmaströmung auf (Pfeffer). Eine wässrige Lösung von 0,1% Essigsäureäthylester kann von Algen eine Reihe von Tagen ertragen werden, ebenso von Aceton, Methylal, Pinakon; Acetessigäther wirkt weit schädlicher; doch wird derselbe bei einer Verdünnung von 0,2 ‰ von

¹⁾ Bei Zinnsalzen wird dagegen nach der Verbindung von Aethyl mit dem Metall eine Steigerung der Giftwirkung beobachtet (Bodlaender), ebenso bei Bleisalzen.

²⁾ Besonders sind hier die ätherischen Oele zu erwähnen; sie enthalten ausser Terpenen häufig noch andere wirksame Substanzen, wie Phenole, Ester, Ketone, Aldehyde etc. Die gegen Bacterien wirksamsten ätherischen Oele sind nach Riedlin: Lavendel-, Eukalyptus- und Rosmarinöl.

³⁾ Die einfachen Aldehyde haben in den meisten Fällen wohl eine zweifache Wirkung (siehe Cap. IV).

⁴⁾ Die Löslichkeit in Wasser ist so gering, dass CS_2 meist als unlöslich darin betrachtet wird. Doch nimmt das Wasser starken Geruch und Geschmack davon an.

Körper, welche wie Xantogensäure, $\text{CS} \begin{matrix} \text{SH} \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$, leicht Schwefelkohlenstoff abspalten, wirken auch anästhetisch (Lewin), $\text{CS} \begin{matrix} \text{SH} \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix} = \text{CS}_2 + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

Spirogyren mehrere Tage noch gut ertragen und Bokorny beobachtete dann sogar Stärkebildung aus diesem Material.

Dem Schwefelkohlenstoff CS_2 nahestehend ist das Kohlenoxysulfid COS . Frösche sterben in diesem Gase nach 15 bis 20 Minuten, Ratten und Meerschweinchen unter den Zeichen des Erstickungstodes schon durch kleine Mengen; H_2S wird dabei nicht gebildet¹⁾.

Unter den hypnotisch wirkenden Stoffen spielt das Chloral

$CCl_3-C \begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown H \end{matrix}$ resp. das Chloralhydrat $CCl_3-C \begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown H \end{matrix}$ eine wichtige

Rolle. Butylchloral wirkt nach Liebreich verschieden vom Aethylchloral, indem es meist schon vor dem Schlafe Anästhesie am Kopfe erzeugt.

Aus der aromatischen Reihe mögen noch als katalytische Gifte das Anethol, $CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot CH:CH \cdot CH_3$, der Campher, und das Nitrobenzol genannt werden. Das Anethol bringt in Dosen von 2 g beim Menschen Kopfschmerz und leichten Rausch hervor, und 5 g können ein Kaninchen töten. Das Nitrobenzol hat jedenfalls einen zweifachen Giftcharacter, einen oxydirenden und einen katalytischen. In höheren Thieren wird jedenfalls leicht die Nitrogruppe durch ihren oxydirenden Effect Schaden bringen können, während bei gewöhnlicher Temperatur und den niederen Organismen mehr der katalytische Giftcharacter hervortreten dürfte. In Wasser, das mit 0,2 ‰ Nitrobenzol geschüttelt wurde, sterben Algenzellen innerhalb 24 Stunden ab, Infusorien noch weit früher. Betreffs des Benzols selbst sei noch eine Beobachtung von Christiani erwähnt, dass drei Frösche, welche in $\frac{1}{2}$ Liter Wasser gebracht wurden, das fünf Tropfen Benzol enthielt, nach zehn Minuten erhöhte Reflexerregbarkeit und bald darauf paralytische Erscheinungen zeigten.²⁾

Sehr bedeutende Unterschiede in der katalytischen Giftwirkung zeigen organische Schwefelverbindungen. So ist, bei 1 ‰ in Wasser gelöst, Methylsulfid $CH_3 - S - CH_3$ weder schädlich für Algen noch für Infusorien, Thiophen dagegen selbst bei nur 0,1 ‰, wie

¹⁾ Radziejewski, Virch. Arch. 53, 370.

²⁾ Z. physiol. Chem. II. Von Chlor- und Brombenzol werden 3—5 g pro Tag von ausgewachsenen kräftigen Hunden ertragen (Baumann).

ich fand, noch intensiv giftig für diese Organismen.¹⁾ Thiophen, C_4H_4S , ist nach Heffter²⁾ nur ein schwächeres Gift für Säugthiere, Hunde vertragen bis zu 2 g pro Tag, Kaninchen werden aber schon bei 0,5 g unwohl. Das thiophensulfosaure Natron ist ganz ungiftig (Spiegel). α -Methylthiophen tötet Kaninchen in Gaben von 1 g, dagegen ist die durch Oxydation daraus hervorgehende α -Thiophensäure, $(C_4H_3S)COOH$, in Dosen von 2 g unschädlich (Heffter).

Der Eintritt von Chloratomen steigert auch bei den schwefelhaltigen Giften die Giftwirkung. So wirkt auf höhere Thiere Schwefeläthyl, $C_2H_5-S-C_2H_5$, nur schwach, Monochlorschwefeläthyl stärker, das Dichlorschwefeläthyl, $C_2H_4Cl-S-C_2H_4Cl$, aber sehr stark giftig.³⁾ Bei kurzem Einathmen der Dämpfe des letzteren gingen Kaninchen bald zu Grunde, und eine Spur des Oeles auf das Ohr des Thieres aufgepinselt, führte heftige Entzündung der Augen und Ohren herbei. Unter Eiterung fielen nach einigen Wochen die Ohren nekrotisch ab. Eine solche Beobachtung hat H. Buchner auch bei Anwendung von Bibrompropionsäuremethyläther gemacht;⁴⁾ er vergleicht die Wirkung mit der von Tappeiner bei Anwendung von Fluornatrium am Kaninchenohre beobachteten Erscheinung.

Capitel III.

Die durch Salzbildung wirkenden Gifte.

Die Proteinstoffe ähneln in ihrem chemischen Charakter am meisten den Amidosäuren, d. h. sie können sich sowohl mit Säuren als mit Basen verbinden und salzartige Verbindungen liefern. Geschieht das nun mit den Proteinstoffen lebender Protoplasten, so

¹⁾ Thiophen löst sich nur in geringen Spuren in Wasser. Methylmercaptan CH_3-SH tötet in 0,1 p. m. Lösung binnen 24 Stunden grössere Infusorien und Würmer, sowie Diatomeen. Kleinere Infusorien und Flagellaten sowie Fadenalgen leben nach dieser Zeit noch.

²⁾ Pflüg. Arch. 39, 421 und Chem. C. 1890 I.

³⁾ V. Meyer, Ber. d. Chem. Ges. 20, 1725.

⁴⁾ Ber. d. Morph.-Physiol. Ges. in München 1890 S. 109.

kann das Störungen mit sich bringen, welche zum Tode führen. Wir können bei diesen Giften drei Gruppen unterscheiden:

- 1) die Säuren,
- 2) die löslichen Mineralbasen,
- 3) die Salze der Schwermetalle.

1. Die Säuren.

Gegenüber Säuren¹⁾ bemerken wir bei den verschiedenen Organismen sowohl, wie auch bei den verschiedenen funktionirenden Zellen ein- und desselben Organismus eine oft sehr verschiedene Resistenzfähigkeit. Die Menge Salzsäure, welche z. B. der Magen erträgt, tötet andere sensiblere Gewebe; 1 g HCl wirkt tödtlich pro Kilogramm bei Kaninchen (Walter). Geradezu merkwürdig resistent sind die 2—3procentige Schwefelsäure secernirenden Drüsenzellen bei einigen Meeresschnecken (*Dolium*, *Cassis*, *Tritonium*).

Zu den widerstandsfähigeren Objekten gehören Schimmelpilze, sie vertragen eine 1procentige Phosphorsäure, während die meisten Bacterienarten, sowie die Algen und Infusorien sehr empfindlich sind. Unter den Bacterien begegnen wir aber grossen Unterschieden in der Empfindlichkeit. So können Milzbrandbacillen 48 Stunden lang eine 1procentige und deren Sporen ebensolang eine 2procentige Salzsäure vertragen (Dyrmont). Der Cholera-bacillus ist aber schon gegen eine 0,1procentige Salzsäure empfindlich, etwas resistenter ist der *Bac. prodigiosus*, und wieder resistenter als dieser ist der *Typhusbacillus*.²⁾

Organische Säuren wirken schwächer als die starken Mineralsäuren, wenn sie nicht noch eine specifische Nebenwirkung äussern, wie Oxalsäure oder Ameisensäure. Als ein noch gegen 4proc. Essigsäure resistentes Thierchen ist das Essigälchen (*Rhabditis aceti*) zu erwähnen, von widerstandsfähigeren Pilzen sei die Bierhefe und *Bacterium aceti* genannt. Gegen verdünnte organische Säuren resistent sind auch gewisse Plasmatheile von Geweben höherer Pflanzen, nämlich die Vacuolenwände, welche ja häufig einen sauren Zellsaft einschliessen. Dem Protoplasma der Droseratentakel sind Weinsäure und Citronensäure in einer Verdünnung von 0,23 % nicht

¹⁾ Ausgenommen sind hier natürlich Säuren mit specifischer Giftwirkung, wie schweflige, arsenige oder salpetrige Säure.

²⁾ Stern, Z. Hyg. 12, 121.

schädlich, wohl aber Ameisensäure, Essigsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Benzoësäure bei der gleichen Verdünnung.¹⁾ Gegen organische Säuren sehr empfindlich sind manche Algenarten, wie *Spirogyra* und *Sphaeroplea*. In 0,1% Citronensäure sterben sie schon nach 30 Minuten, in 0,05% Aepfel- oder Weinsäure binnen 24 Stunden, in 0,01% dieser Säuren nach einigen Tagen; ja sogar die schwächere Asparaginsäure tötet sie bei 0,1% nach einigen Tagen.²⁾

Ameisensäure, $\text{H} \cdot \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OH} \end{array}$, übt (wegen ihrer Aldehyd-Natur wahrscheinlich) vielfach eine ganz besonders schädliche Wirkung aus. Die Fäulniss der Gelatine wird verhindert durch 0,25%, die Gärung des Rohrzuckers³⁾ durch 0,05% und die Entwicklung mancher pathogener Bacterien soll schon durch 0,006% Ameisensäure verhindert werden.

2. Die löslichen Mineralbasen.

Es gehören hier besonders die Aetzalkalien, sowie die alkalischen Erden, Kalk, Baryt, Strontian. Die Wirkung der Aetzalkalien ist zwar eine aufquellende auf Protoplasma, allein bis der Quellungsprocess beginnt, ist der Tod längst eingetreten; die primäre Wirkung ist jedenfalls Bildung einer Verbindung in den Oberflächenschichten des lebenden Protoplasmas, worauf Absterben und später der Quellungsprocess erfolgt. In 0,1 procentiger Kali- oder Natronlauge sterben niedere Wasserthiere und Wasserpflanzen in kürzester Frist. — Algen, wie *Spirogyren* werden sogar dann noch von Kalkwasser getötet, wenn es im gesättigten Zustande mit destillirtem Wasser auf das zehnfache verdünnt wird, also höchstens 0,013% CaO enthält.

In Nährgelatine mit 0,1% KOH wachsen Typhusbacillen noch, bei 0,14% aber nicht mehr. Cholera-bacillen wachsen noch bei 0,14%, nicht mehr aber bei 0,18%⁴⁾

¹⁾ Darwin, Die insectenfressenden Pflanzen.

²⁾ Selbstverständlich ist für diese Versuche nicht Kalkcarbonat haltiges Quellwasser, sondern nur destillirtes Wasser verwendbar. Mit letzterem müssen aber Controlversuche angestellt werden, da es von den Destillationsapparaten her leicht Spuren von schweren Metallen enthalten kann, die schädlich wirken.

³⁾ Hugo Schulz, J. Th. 15, 526. Nach Erlenmeyer wirken Mekkonsäure und Rhodanwasserstoff ebenso intensiv gärungshindernd als Ameisensäure (Bayr. Ak.-Ber. 1875).

⁴⁾ Kitasato, Z. Hyg. 3, 418. (Die Nährgelatine bindet jedenfalls einen Theil des Kalis.)

Nach Liborius genügt ein Gehalt von 0,0074% Aetzkalk in verdünntem Bouillon, um Typhusbacillen zu töten; bei Cholera-bacillen¹⁾ 0.0246% CaO, Bei concentrirtem Bouillon ist nach Kitasato weit mehr CaO erforderlich.

Dutrochet verglich die Wirkung von Weinsäure mit derjenigen von Aetzkali auf die Bewegung im Protoplasma der Alge Chara. In Kalilösung von 0,05% hörte die Strömung nach 35 Minuten, von 1% nach 2—3 Minuten, in Weinsäure von 0,1% nach 1 Stunde, in solcher von 2% nach 10 Minuten auf.²⁾ Weinsäure ist also auch hier ein schwächeres Gift als Aetzkali.

Gegenüber der Wirkung der Laugen erscheinen die Wirkungen der Alkalicarbonate nur unbedeutend. Viele Bacterienarten gedeihen nur in alkalisch reagierenden Flüssigkeiten, oft enthalten solche Kalium- oder Natriumcarbonate bis zu 0,5%. Typhusbacillen indessen vertragen 0,8% nicht mehr, und Cholera-bacillen sterben bei 1% K₂CO₃ (Liborius).

Während Ascariden in 0,5% Schwefelsäure nach 2 Stunden, in 2% Aetznatron nach 20 Minuten sterben, leben sie in 5,8% Natriumcarbonatlösung 5—6 Stunden.³⁾

Ich beobachtete im stark alkalisch reagirenden Wasser des Owens Lake (enthaltend unter andern 2,5% kohlen-saures Natron) am Ostabhange der Sierra Nevada in Californien, zahlreiche lebende Infusorien, Copepoden, Larven einer gewissen Fliegenart (Ephydra), ferner Schimmelpilze.⁴⁾

3. Die Wirkung der Salze der Schwermetalle.

Wenn Amidosäuren mit Salzen von Schwermetallen behandelt werden, so kann entweder Wasserstoff in der Carboxylgruppe oder in der Amidogruppe durch das Metall ersetzt werden. Auch bei Harnstoffderivaten und manchen Basen ist der Wasserstoff der Amidogruppe durch Metalle ersetzbar. In complicirteren Verbindungen, wie den Proteinstoffen, wird an Stickstoff und an Sauerstoff gebundener Wasserstoff ersetzbar sein. Manche Metalle, wie Silber und Quecksilber, ersetzen sogar mit Vorliebe den Wasserstoff der

¹⁾ Z. Hyg. 2.

²⁾ Hermann's Physiologie Bd. I.

³⁾ Schröder, Arch. f. exp. Path., 1886.

⁴⁾ Petermann's Geographische Mittheilungen, 1877.

Amidogruppen. Vielleicht beruht es gerade hierauf, dass die Salze des Silbers und Quecksilbers¹⁾ durch besondere Giftigkeit sich auszeichnen.²⁾

Quecksilber-, Silber-, und Kupfersalze führen selbst bei einer Verdünnung von 1:1 Million bei empfindlichen Spirogyren nach einigen Tagen den Tod herbei, wobei zuerst der Chlorophyllkörper angegriffen wird. Von metallischen Doppelcyaniden wirken die von Silber, Quecksilber und Gold am schädlichsten auf Milzbrandbacillen, dann folgen die von Cu, Pd und Zn, schliesslich die von Pt, Jr, Os (Behring). Die Entwicklung von Milzbrandbacillen in Nährbouillon wird durch Quecksilbersublimat Hg Cl_2 noch bei einer Verdünnung von 1:330000 aufgehoben, in Blut noch bei 1:8000 (Behring).

Nach Richet³⁾ beeinträchtigt schon 1 mg Sublimat pro Liter Versuchsflüssigkeit die Thätigkeit der Milchsäurebacillen; ebenso wirkt Kupfersulfat. Schimmelsporen werden in einer 1⁰/₁₀₀ Sublimatlösung bald getötet. Nach Binz wirkt Hg Cl_2 noch bei einer Verdünnung von 1:50000 binnen 20 Minuten tödlich auf Infusorien. Ascariden sterben nach Schröder (l. c.) in 0,1 % Hg Cl_2 -Lösung nach einer Stunde; 0,015 g Hg Cl_2 sind tödlich für ein Kaninchen (Binz). Nach Viquerat (Chem. C. 1889 II) sind bei subcutaner Injection schon 0,010 g die letale Dose pro kg Thier.

Silbersalze wirken unter Umständen noch energischer als Quecksilbersalze auf Bacterien (Behring). Silbernitrat 1:10,000 tötet Milzbrandbacillen in einer Minute, wenn nicht eine grössere Eiweissmenge in der Nährlösung anwesend ist, wodurch das Silber gebunden werden kann (Jerosch). Es tötet ferner bei 0,1 % Tetanusbacillen in fünf Minuten, Hg Cl_2 aber tötet sie erst in vier Stunden (Tizzoni und Cattani).

Weinsaures Kupfer-Natrium subcutan injicirt, wirkt lähmend auf die Nerven, auf die Muskeln erst in zweiter Linie.⁴⁾ Nach

¹⁾ Dass auch Quecksilberdiphenyl, und sogar metallisches Quecksilber (wenn in Dunstform eingeathmet) giftig wirken, beruht auf der Umwandlung in salzartige Verbindungen im thierischen Körper. Ein Liter Luft kann bei 20° 0,7 mg Hg-Dampf aufnehmen.

²⁾ Die Erklärung, welche H. Schulz für die Giftwirkung verschiedener Metallsalze versucht (Herbeiführung von Oxydation und Reduction in den Zellen), dürfte wohl nur in einzelnen Fällen zutreffen (Arch. exp. Path. 1884).

³⁾ C. r. 114.

⁴⁾ Curci, Chem. C. 1887, S. 324.

Roger wirken Kupfersalze, besonders auch Kupferalbuminat subcutan injicirt, weit giftiger als per os.

Relativ resistent gegen Kupfersulfat ist der gewöhnliche Schimmelpilz, (*Penicillium*), der erst bei 0,25% Kupfersulfat in der Nährlösung eine bedeutende Störung des Wachstums erfährt (*Manassein* l. c.). Hiegegen sind wieder Conidien mancher Pilze äusserst empfindlich gegen Kupfersalze.¹⁾

Zu den schwächeren Metallgiften gehört der Eisenvitriol. Phanerogamen in Nährlösungen gesetzt, die 1‰ dieses Salzes enthalten, können über eine Woche lang lebend bleiben (*Bokorny*).

Von den Chloriden des Nickels und Cobalts töten 2—4 mg einen Frosch.²⁾ 0,0625 g Ni SO_4 töten ein Meerschweinchen.³⁾ Hunde vertragen nach *Roos* 0,166 g Nickelacetat pro Tag ohne Störung.

Uransalze sind sehr giftig für Thiere. Von weinsaurem Uranoxydnatron reichen 0,5—2 mg pro kg Körpergewicht hin, um den Tod unter Lähmungserscheinungen herbeizuführen.⁴⁾

Zinksalze sind für Phanerogamen etwa dreimal so giftig als Bleisalze (*Nobbe*). Manche Pflanzen gedeihen zwar auf zinkspathhaltigem Boden und weisen dann in ihrer Asche oft bis 1% ZnO auf; aber in Nährlösungen, welche bis 0,02% eines Zinksalzes enthalten, gedeihen sie nicht mehr, die Wurzeln sterben bald ab. (*Freitag*).

2 mg Zinkacetat sind letal für Frösche.

Nach *Richet* sind Cadmiumsalze für Milchsäure-Bacillen weit giftiger als Zinksalze;⁵⁾ während 0,15 p. mille Cadmiumsulfat die Gärthätigkeit dieser Bacillen hindert, wirkt 1 p. mille Zinksulfat noch nicht schädlich. Wismuthsalze scheinen für Gärungspilze nicht stark giftig zu sein,⁶⁾ für Thiere aber sind leicht lösliche

¹⁾ *Richet* (*C. r.* 97) verglich die Gewichtsmenge von Metallen, welche in Form von Chlorid in 1 Liter Wasser gelöst, Fische binnen 48 Stunden töten, und fand für

Hg"	0,00029 gr
Zn	0,0084
Cd	0,017
Cu"	0,0033
Ni	0,125
Fe"	0,014

²⁾ *Coppola*, *J. Th.* 15, 76.

³⁾ *Laborde und Riche*, *Chem. C.* 1888, 289.

⁴⁾ *Woroschilsky*, *Chem. C.* 1890 II. 453.

⁵⁾ *C. r.* 114.

⁶⁾ *Massen und Pawlow*, *J. Th.* 17, 495.

Salze wie Wismuthammoniumcitrat entschieden giftig (Dalché und Villejean), denn schon 0,008 g töten ein Kaninchen in 1½ Stunden.

Knop¹⁾ verglich verschiedene Metallsalze in ihrer Wirkung auf Maispflanzen, welche in Nährlösungen gezogen wurden; er fand bei 0,05 g pro Liter Nährlösung giftig für Mais: Gold-, Silber-, Cobalt-, Zink-, Cadmium- und Thalliumsalze. Blei- und Wismuthsalze wirkten zwar verzögernd auf das Wachsthum der Keimlinge, aber die sonstigen Functionen gingen ungestört vor sich.

Die Zinnsalze gehören zu den giftigeren Metallsalzen; bemerkenswerth ist, dass essigsames Zinntriäthyl viel schädlicher wirkt als die entsprechende Menge weinsaures Zinnoxidul (Bodlaender). Dieser Forscher bewies an Thieren die Möglichkeit chronischer Zinnvergiftungen bei fortdauernden kleinen Dosen von Zinnsalzen.²⁾

Nach Blake³⁾ sind die Thalliumoxydsalze weit giftiger als die Thalliumoxydulsalze und er glaubt desshalb, dass chemische Gründe für diese Giftwirkung ausgeschlossen seien. Wenn man aber bedenkt, dass sich die Oxydsalze weit leichter dissociiren in Base und Säure, und dass die Oxydsalze auch wohl oxydirend wirken können, die Oxydulsalze aber nicht, so wird man jener Ansicht kaum beistimmen können. 14 mg salpetersaures Thalliumoxyd wirken intravenös einem Kaninchen injicirt tödtlich, noch nicht aber 50 mg schwefelsaures Thalliumoxydul (Blake). Ich fand, dass Thalliumoxydulsalze für niedere Pflanzen ziemlich starke Gifte sind; Spirogyren starben in einer 1 p. mille Thalliumsulfatlösung schon nach 4—6 Stunden, resistenter Algen nach 1—2 Tagen.

Bleisalze, welche auf niedere pflanzliche Organismen weit schwächer giftig wirken als Kupfer-, Silber- und Quecksilbersalze, rufen bei Thieren ziemlich intensive gastroenteritische Erscheinungen hervor, die Schleimhäute sterben ab, wie beim salpetersauren Silber und der lokalen Aetzwirkung in Magen und Darm folgt später die Allgemeinvergiftung. Verdünnte Bleilösungen wirken bei Schleimhäuten beschränkend auf Secretionen und verengernd auf die Blutgefäße (Nothnagel und Rossbach). Acute allgemeine Blei-

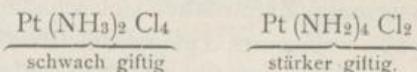
¹⁾ Botan. C. 22, 35 (1885).

²⁾ Z. Hyg. 2, 241; Chem. C. 1887, 644.

³⁾ Memoires de la Société de Biologie 1889. Nach Blake steigt die physiologische Wirkung der Metallsalze mit dem Atomgewicht des Metalls innerhalb einer isomorphen Gruppe (Ber. D. Chem. Ges. 14, 394).

vergiftungen können durch Alkylverbindungen des Bleies (essigsäures Bleitriaethyl, $\text{CH}_3 \text{CO—OPb} (\text{C}_2 \text{H}_5)_3$) herbeigeführt werden; es wird dadurch Erregung nervöser Apparate, Krämpfe, Kolik und Erschöpfung der Muskeln hervorgerufen.

Bei den Platinsalzen ist hervorzuheben, dass nach Hofmeister die Salze der Platinbasen wesentlich anders wirken, als die gewöhnlichen Platinsalze. Mit Vermehrung der Ammoniakgruppen tritt eine curareartige Wirkung (siehe Cap. VI) hervor. Ob das Platin in jenen Basen zwei- oder vierwerthig fungirt, ist weniger von Bedeutung.



Capitel IV.

Die substituierenden Gifte.

Wenn man von der älteren Anschauung ausgeht, dass das Eiweiss des lebenden Protoplasmas chemisch dieselbe Substanz sei, als dasjenige des abgestorbenen, so sind zahlreiche Giftwirkungen absolut nicht zu erklären.¹⁾ Höchst räthselhaft muss es z. B. erscheinen, dass Diamid $\text{N}_2 \text{H}_4$ und Hydroxylamin $\text{NH}_2 \text{OH}$ selbst bei erstaunlichen Verdünnungen giftig auf alles Lebendige wirken, während jene Stoffe nicht die geringste Wirkung auf abgestorbenes Plasma oder aufgelöste gewöhnliche passive Eiweissstoffe besitzen. Es müssen also im Eiweiss des lebenden Plasmas Atomgruppierungen labiler Art vorhanden sein, welche damit reagiren können und da

¹⁾ Zu welchen Absurditäten oft Leute kommen, welche nicht auf dem neueren chemischen Standpunkt stehen, geht aus folgender köstlicher Probe hervor: Nach Curci (Chem. C., 1892, I) hat der Kohlenstoff paralyisirende, der Wasserstoff aufregende Wirkung, der Sauerstoff aber ist indifferent. Je mehr Kohlenstoff und je weniger Wasserstoff in einem Kohlenwasserstoff ist, desto grösser die paralyisirende Wirkung. In der Hydroxylgruppe hat der Wasserstoff eine beträchtliche Wirkung, weil der Sauerstoff indifferent ist. Hydroxylirte Kohlenwasserstoffe haben in Folge der Hydroxyle eine aufregende Wirkung und zugleich eine paralyisirende durch den Kohlenwasserstoff. In den die Imidogruppe enthaltenden Körpern überwiegt die aufregende Wirkung des Wasserstoffs die schwach paralyisirende des Stickstoffs. (Sapienti sat!)

kommen nach dem heutigen Standpunkte der Wissenschaft nur Aldehyd- und Ketongruppen in Betracht. Erstere sind die labileren, noch bei weit grösserer Verdünnung als letztere reagirenden Gruppen. Ueber das Diamid schrieb der Entdecker desselben Th. Curtius an den Verfasser dieser Schrift: »das Diamid legt selbst in stärkster saurer Lösung jede Aldehydgruppe fest, während Ketone nur auf das freie Diamid wirken.«

Dass im Eiweiss des lebenden Protoplasmas Amido- und Aldehydgruppen vorhanden sind, welche dem Complex eine äusserst labile Beschaffenheit verleihen, schloss ich i. J. 1880 aus einer von mir aufgestellten Eiweissbildungshypothese¹⁾, ebenso dass durch Einwirkung der vorhandenen Aldehydgruppen auf einen Theil der Amidogruppen das stabilere Eiweiss des toten Plasmas entsteht, also durch eine Atom-Umlagerung, wobei der Aldehydcharakter verloren geht. Meine Hypothese der Eiweissbildung in Pflanzenzellen wurde aus der pflanzenphysiologischen Thatsache abgeleitet, dass beim Eiweissumsatz in Pflanzenzellen, (bei der Keimung, bei Verdunkelung der Pflanzen) Asparagin als Hauptprodukt auftritt, wenn Kohlehydrate mangeln. Th. Hartig hat zuerst, später haben Pfeffer, Borodin und besonders E. Schulze diese Erscheinung weiterstudirt.²⁾

Ich schloss weiter aus meiner Hypothese, dass alle diejenigen Stoffe, welche noch bei grosser Verdünnung in Aldehyd- oder in Amidogruppen eingreifen, Gifte für alles Lebendige sein müssen. Diese Folgerung hat sich bis jetzt vollständig bestätigt.

Zu den selbst bei grosser Verdünnung in Aldehydgruppen eingreifenden Substanzen gehören: Hydroxylamin NH_2OH , Diamid, N_2H_4 und dessen Derivat, das Phenylhydrazin $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{NH}\cdot\text{NH}_2$. In zweiter Linie kommt hier in Betracht das freie Ammoniak NH_3 , die Phenole, — besonders aber die Amidophenole³⁾ — dann Blau-

¹⁾ Pflüg. Arch. 22, 508.

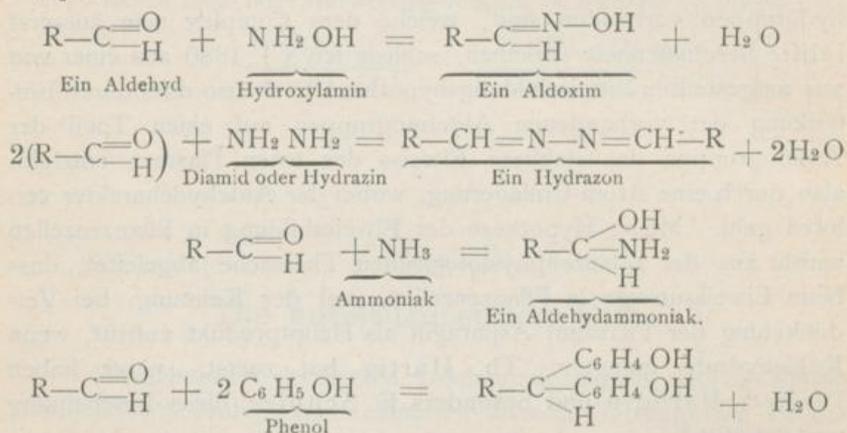
²⁾ Vergl. auch O. Loew und Th. Bokorny: Die chemische Kraftquelle im lebenden Protoplasma, München 1882; ferner Flora 1892, Beiheft.

³⁾ Nach Haegele (Ber. D. Chem. Ges. 25, 2753) reagiren Amidophenole fast ebenso leicht mit Aldehyden als Phenylhydrazin. Baumann und Herter beobachteten in Uebereinstimmung damit eine stark giftige Wirkung bei Säugethieren nach Darreichung von Paraamidophenol (Z. physiol. Ch. I 253). Ich fand, dass in einer

säure, Schwefelwasserstoff, schweflige Säure, respective die sauren Sulfite.

Auf labile Amidogruppen wirken bei grosser Verdünnung noch Salpetrige Säure (resp. Stickoxyd), Formaldehyd und andere sehr labile Aldehyde.

Bei allen diesen Einwirkungen finden Substitutionen statt, desshalb der Name »substituierend wirkende Gifte«. Anbei einige Beispiele:



Die Giftigkeit des Hydroxylamins wurde zuerst von Raimundi und Bertoni¹⁾ beobachtet; kleine Hunde werden durch 0,5 g, Frösche durch 2–3 mg schon getötet, wobei zuerst Erregung dann Collaps mit Erstickungssymptomen auftritt; auch Wirkung auf die rothen Blutkörperchen wurde beobachtet. Die Entstehung grösserer Mengen Methämoglobin sollte nach Lewin allein ausreichen, diese Vergiftungen zu erklären, allein dieses wurde von Binz widerlegt.²⁾ Dieser Forscher zeigte auch in Uebereinstimmung mit

1^o/_∞ Lösung von Paraamidophenol Infusorien und Algen binnen 3 Stunden sterben. Auch Amidophenylmercaptan (ortho) $\begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_4-\text{SH} \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$ hat eine giftige Wirkung, es erzeugt Entzündungen und Geschwüre (A. W. Hofmann, Ber. D. Chem. Ges. 20, 2261).

¹⁾ J. Th. 12, 147. Binz beobachtete, dass bei einem Hunde von 5,2 kg 1,5 gr salzsaures NH₂OH (mit Soda neutralisirt) noch nicht tödlich wirkte, wohl aber 2,5 gr bei einem 3,38 kg schweren. Nach Gibbs und Reichert sind 0,2–0,3 gr Hydroxylamin pro kg Thier tödlich, wenn per os gegeben, von der Vene aus schon 0,06 gr (Ch. C. 1891).

²⁾ Virch. Arch. 1888 und 1889.

Raimundi und Bertoni, dass sich im Blute etwas Nitrit aus dem Hydroxylamin bildet, dass ferner Nitrite bei weitem nicht so intensiv wirken wie das Hydroxylamin. Schon hieraus und noch mehr aus dem weit giftigeren Verhalten des Hydroxylamins zu niederen Organismen und Pflanzen kann geschlossen werden, dass die wesentliche Wirkung dieses Giftes nicht durch eine Umwandlung in Nitrit erklärt werden kann.¹⁾ Binz zeigte, dass schon 0,1 g pro kg Thier hinreicht, um neben der Parese auch Krämpfe zu veranlassen. « Nach Lewin²⁾ töten 0,05 g des salzsauren Hydroxylamins eine Taube in drei Minuten, und 0,1 g eine 63 g schwere Schildkröte in drei Stunden. B. Hofer³⁾ beobachtete Lähmung der contractilen Elemente durch Hydroxylamin, bei Infusorien, Würmern und Mollusken. Eine 0,1 % Lösung des freien Hydroxylamins lähmte z. B. Wimpern und Fussmuskeln von Rotatorien in 10—15 Minuten. Ich habe die hohe Giftigkeit dieses Körpers für die verschiedensten Wasserthiere (Würmer, Insectenlarven, Crustaceen, Schnecken, Infusorien etc.) dargethan.⁴⁾ In einer Verdünnung von 1:20000 mit Strychnin verglichen, erweist es sich giftiger als letzteres für Infusorien. Noch bei 1:100000 tötet freies Hydroxylamin Diatomeen binnen 24 Stunden!

V. Meyer und E. Schulze beobachteten die hohe Giftigkeit für Keimlinge von Mais und Gerste⁵⁾ und sowohl Knop als ich konstatariten dasselbe ebenfalls für Maispflanzen. Ich beobachtete dass 0,1 % der freien Base Schimmelpilze, Sprosshefe und Fäulnisbakterien tötet (l. c.), Marpmann fand dasselbe für Pneumokokken und Andere für Bacillen des Tetanus, des Rauschbrands und des malignen Oedems. —

Eine giftige Wirkung haben auch noch manche organische Derivate des Hydroxylamins, so nach Mering das Benzenylamidoxim $C_6H_5-C \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NOH} \end{matrix}$, von dem 0,5 g einen Hund, 0,1 g ein Kaninchen und 0,03 g einen Frosch töten.⁶⁾ Ich fand, dass

¹⁾ Vergl. Loew, J. Th. 20, 253.

²⁾ Arch. exp. Path. 1889, S. 318.

³⁾ Z. wiss. Mikrosk. 1890.

⁴⁾ Pflüg. Arch. 1885, S. 516.

⁵⁾ Ber. D. Chem. G. 1884. 1554.

⁶⁾ Ibid. 1885, S. 1054.

Acetoxim $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 \end{matrix} \text{C}=\text{N}-\text{OH}$ in 0,1 % Lösung Algen binnen 24 Stunden tötet, nicht aber Fäulnisbakterien in guter Nährlösung. Nach Paschkis und Obermeyer wirken die Ketoxime auf höhere Thiere nur ausnahmsweise giftiger als die Ketone aus denen sie entstanden sind.¹⁾ Geprüft wurden die Oxime des Acetons, des Diäthylketons, des Methyl-Nonylketons, Methylphenylketons und des Camphers. Methämoglobinbildung fand nicht statt, es wurde nur Narkose und Blutdruckverminderung beobachtet; nur beim Campheroxim übertraf (beim Frosch und Meerschweinchen) die erregende Wirkung die lähmende.

Was das Diamid betrifft, so beobachtete ich, dass es Keimlinge, Algen, niedere Pilze, Infusorien und niedere Wasserthiere in völlig neutralen Lösungen rasch tötet.²⁾ Noch bei einer Verdünnung von 1:10,000 tötet das Sulfat verschiedene Algenarten in 1—2 Tagen, bei 1:2000 binnen 12 Stunden verschiedene Wasserthiere; noch bei 1:5000 wirkt es bacterienfeindlich.

H. Buchner fand (l. c.), dass 0,5 g des Diamidsulfats ein Kaninchen in 1 $\frac{1}{2}$ Stunden, 0,1 g ein Meerschweinchen in 1 $\frac{1}{3}$ Stunde unter Krämpfen und Lähmungserscheinungen töten; er constatirte ferner stark giftige Wirkung auf Cholerabacillen.

Die giftige Wirkung des Phenylhydrazins $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{NH}_2$ auf Säugethiere wurde von Nencki, von J. Rosenthal und von Georg Hoppe-Seyler studirt. Auch hier findet eine Veränderung des Blutfarbstoffs statt; es entsteht aus Oxyhämoglobin ein brauner Farbstoff und Hämoglobin; der Harn enthält Blut, Phenol, und eine alkalische Kupferlösung reducirende Substanz (Phenylhydrazin wirkt selbst reducirend). Es genügen 0,05 g salzsaures Phenylhydrazin unter die Haut injicirt, 0,5 g vom Magen aus, um ein mittelgrosses Kaninchen zu töten.³⁾ — Dasselbe Salz tötet bei einer Verdünnung von 1:15,000 nach 18 Stunden alles thierische wie pflanzliche Leben des Wassers,⁴⁾ während das so nahestehende

¹⁾ Monatshefte für Chemie 1892, S. 451. Es wäre zu prüfen, ob nicht ein Theil der Oxime Umlagerung im Thierkörper erfährt.

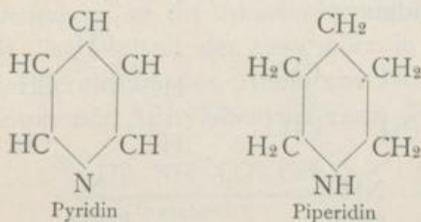
²⁾ Ber. D. Chem. Ges. 1890, S. 3203. Da das Diamidsulfat sauer reagirt, so wurde die Lösung stets mit Soda genau neutralisirt.

³⁾ G. Hoppe-Seyler, Z. physiol. Ch. 9, 39.

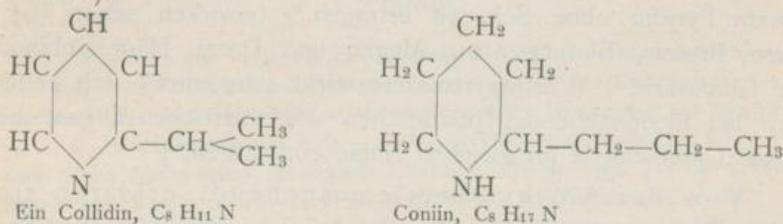
⁴⁾ O. Loew, Pflüg. Arch. 35, 526.

Anilin (als salzsaures Salz) bei gleicher Verdünnung Alles intact lässt! Selbst bei 1:50,000 wirkt jenes Salz auf niedere Organismen noch giftig. Bei 0,5 ‰ wird Schimmel- und Bacterienentwicklung verhindert.

Das Anilin $C_6H_5NH_2$ ist ein weit schwächeres Gift als Phenylhydrazin $C_6H_5.NH.NH_2$, ebenso wie freies Ammoniak¹⁾ ein weit schwächeres ist als Diamid. Der am Stickstoff haftende Wasserstoff kann unter Umständen äusserst leicht, unter andern wieder nur schwer in Aldehydgruppen eingreifen, benachbarte Gruppen bedingen dessen Labilitätsgrad, die Reactionsfähigkeit. Körper ferner, welche geringe oder keine Giftwirkung besitzen und tertiär gebundenen Stickstoff enthalten, können durch Wasserstoffzufuhr und Bildung der Imidogruppe zu starken Giften werden. So ist Piperidin, welches von Königs aus Pyridin durch Wasserstoffzufuhr erhalten worden ist, ein weit stärkeres Gift als Pyridin:²⁾



In analoger Weise ist Coniin ein weit intensiveres Gift als die Collidine³⁾:



Ebenso wirkt Tetrahydrochinolin⁴⁾ weit energischer auf Thiere als Chinolin (Filehne).

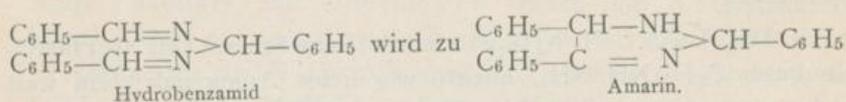
¹⁾ Das freie Ammoniak wirkt z. B. bei 0,2 ‰ in Nährgelatine hemmend auf Typhusbacillen, erst bei 0,3 ‰ wirkt es auf dieselben tödlich (Liborius).

²⁾ Loew, Pflüg. Arch. **35**, 527. Eine 0,2 ‰ Lösung von freiem Pyridin tötet z. B. Infusorien und niedere Pilze nicht, wohl aber eine ebenso starke Lösung von Piperidin.

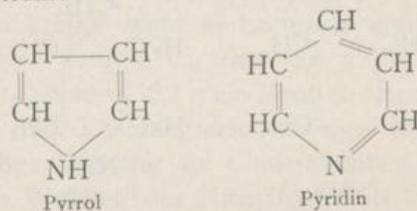
³⁾ Vergl. Kendrick und Dewar, Ber. D. Chem. Ges. **7**, 1458.

⁴⁾ L. Hoffmann und W. Koenigs, Ibid. **16**, 739.

Die Bildung der Imidogruppe kann auch bei Umlagerungen von Körpern mit tertiärgebundenem Stickstoff zu Stande kommen so z. B. bei der Bildung von Amarin aus Hydrobenzamid:¹⁾



In der That finden wir auch hier, dass mit der Bildung der NH-Gruppe ein intensives Gift entstanden ist, 0,25 g essigsaures Amarin töten subcutan injicirt schon einen Hund, 0,08 g ein Meer-schweinchen²⁾; sehr giftig wirkt es auch auf Vögel, Fische und Frösche, während das isomere Hydrobenzamid in diesen Dosen nicht im Geringsten schadet. Bei Pflanzen zeigt sich der gleiche Unterschied.³⁾ Auf dem Vorhandensein der Imidogruppe im Pyrrol mag es wohl auch beruhen, dass dieses weit giftiger wirkt als das ihm nahestehende Pyridin:



Während Hunde wochenlang tägliche Dosen von 1 g essigsaurem Pyridin ohne Schaden ertragen,⁴⁾ bewirken schon 0,4 g Pyrrol Ikterus, Blutungen aus Magen und Darm, Hämoglobinurie und Glucosurie.⁵⁾ (Carbopyrrolsäure wirkt schwächer). Ich konnte auch bei niederstehenden pflanzlichen wie thierischen Organismen grosse Unterschiede im gleichen Sinne constatiren.⁶⁾

Von der Aldehydtheorie ausgehend, erklären sich diese Gesetzmässigkeiten sehr leicht; denn Imidogruppen von gewisser Labilität können noch leicht in Aldehydgruppen

¹⁾ Durch Erhitzen auf 130° oder Kochen mit Kalilauge.

²⁾ Bacchetti, Jahresber. d. Chem. 1855.

³⁾ Bokorny, Pringsh. Jahrb. für wiss. Bot. 1887.

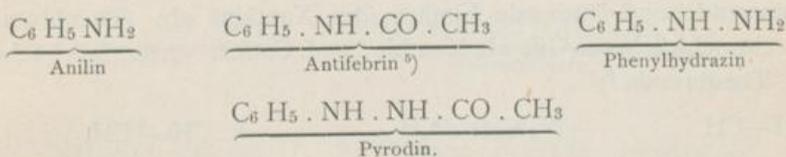
⁴⁾ His, Arch. exp. Path. 22, 254.

⁵⁾ Ginzberg, Dissertation, Königsberg 1891.

⁶⁾ Loew, Pflüg. Arch. 40, 444.

eingreifen, tertiär gebundener Stickstoff aber nicht.¹⁾ Ist die Theorie richtig, so müssen auch Körper mit labilen Amidogruppen einerseits in ihrer Giftwirkung zunehmen, wenn noch eine zweite Amidogruppe eingeführt wird, sie müssen ferner an Giftigkeit abnehmen, wenn die Amidogruppe in die Imidogruppe verwandelt wird z. B. durch Einführung eines Alkyls oder Acidyls. Diese beiden Forderungen werden durch die Beobachtungen erfüllt. Phenylendiamine sind giftiger als Anilin,²⁾ Toluylendiamine giftiger als die Tolidine.³⁾ — Wird aber im Anilin ein Wasserstoffatom der NH₂-Gruppe durch ein Alkyl, z. B. Methyl oder Aethyl, ersetzt, so nimmt die Giftwirkung ab und diese Körper haben keine krampferregende Wirkungen; wenn jedoch dieselben Alkyle den Wasserstoff des Benzolkernes ersetzen, also die Amidogruppe erhalten bleibt, so bleibt die krampferregende Wirkung.⁴⁾

Noch bedeutender ist die Abschwächung der Wirkung, wenn ein Acidyl z. B. das Radical der Essigsäure in die Amidogruppe eintritt, wie die Vergleiche von Anilin mit Acetanilid (Antifebrin) und Phenylhydrazin mit Acetylphenylhydrazin (Pyrodin) ergeben:



¹⁾ Freilich gibt es auch Fälle, in denen Körper mit tertiär gebundenem Stickstoff sehr leicht mit Aldehyden reagiren — ich erinnere an Dimethylanilin — aber hier ist es nicht die Stickstoffgruppe, die reagirt, sondern Wasserstoff des Benzolkernes.

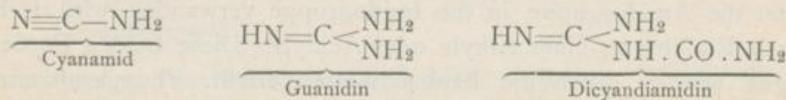
²⁾ Paraphenylendiamin NH₂ — C₆ H₄ — NH₂ bewirkt schon bei 0,1 gr pro kg beim Hund Speichelfluss, Erbrechen, Diarrhoe, Diurese und Tod in 2 Stunden; Metaphenylendiamin in 12—15 Stunden (Dubois und Vignon, C. r. 107). Nach Gibbs und Hare ist bei den Tolidinen die para-Verbindung weit giftiger als die ortho-Verbindung.

³⁾ Versuche an Algen wurden von Bokorny mitgetheilt (l. c. S. 218).

⁴⁾ Lazaro, Chem. C. 1892 II. Es mag hier auch erwähnt werden, dass Rosanilin für Algen ein stärkeres Gift ist, als Anilinblau, dort sind die Amidogruppen intact, hier nicht.

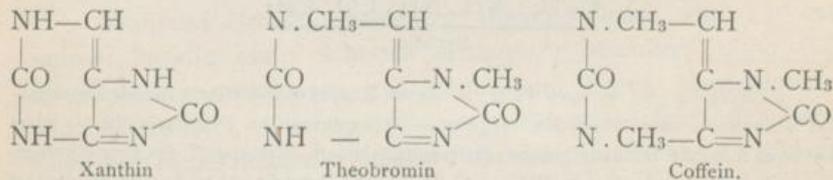
⁵⁾ Die entsprechende Ameisensäureverbindung C₆ H₅ . NH . (CO)H soll intensiver und etwas verschieden von dem Antifebrin wirken. Das Parabromphenylacetamid C₂ H₅ O . NH . C₆ H₄ Br. (Antiseptin) wirkt bei 0,045 gr subcutan und 0,120 gr per os tödlich (unter Asphyxie) pro kg Hund (Chirone). — In Verdünnung von 1:300 bis 1:1500 hindert es die Entwicklung von Streptokokken und Staphylokokken, von

Eine ähnliche Abschwächung beobachteten Gergens und Baumann (J. Th. 6) beim Vergleich von Dicyandiamidin mit Guanidin, welches letzteres (als Sulfat gegeben) den Cyanamid ähnlich stark toxische Erscheinungen an Thieren hervorruft.



Das Dicyandiamidin ist so wenig giftig, wie Kreatin, ein Kaninchen verträgt 1 g.

Ferner finden wir eine Abnahme der Giftwirkung, wenn Imidogruppen alkylirt oder acidylirt werden, also tertiäre Stickstoffbindung hergestellt wird. Das am Stickstoff methylierte Phenylurethan ist weniger schädlich für Thiere als das nicht methylierte, das »Euphorin« $\text{CO}-\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ letzteres wirkt auch antiseptisch und antizymotisch.¹⁾ Wird das Tetrahydrochinolin am Stickstoff methyliert, so sinkt die antiseptische Wirkung.²⁾ Mit der Anhäufung von Methylgruppen an die Stickstoffatome des Xanthins nimmt der muskelerstarrende und lähmende Einfluss des Xanthins ab. Theobromin ist ein schwächeres Gift als Xanthin, und Coffein wieder schwächer als Theobromin.³⁾



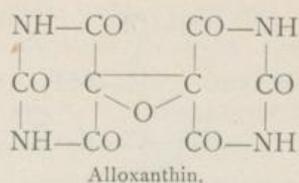
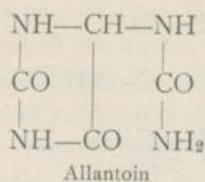
Das Allantoin wirkt nicht auf die spinale Erregbarkeit ein, erhöht aber die Excitabilität der Muskeln beim Frosch und verursacht wie Xanthin Muskelstarre, während das Alloxanthin diese Wirkungen nicht besitzt (Baldi).

Mycoderma aceti und *Oidium lactis*. Es mag hier noch erwähnt werden, dass Phenylglycocol $\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ für Hefe und Conferven giftig ist (Ubaldi 1892), während Glycocol selbst, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ein Nährstoff ist.

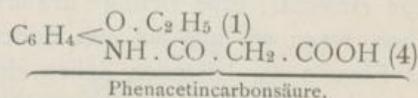
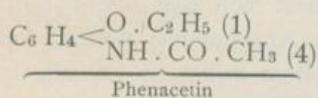
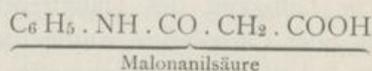
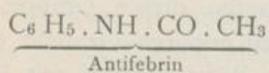
¹⁾ Giacosa, Ann. di Chim. 1891.

²⁾ Loew, Pflüg. Arch. 40.

³⁾ Filehne, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1886. Nach Baldi ruft das Coffein auch eine Hyperexcitabilität der Muskeln und des Rückenmarks hervor.



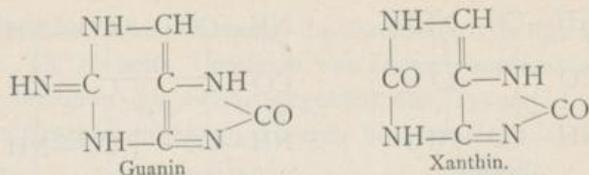
Man beobachtet hier also Abnahme der Giftwirkung, wenn die Anzahl der CO-Gruppen im Molecül zunimmt. Der CO-Gruppe kommt aber zwischen zwei NH-Gruppen ein wesentlich anderer Werth zu, als zwischen zwei CH₂-Gruppen, ihre Activität ist dort ebenso abgeschwächt wie die der NH-Gruppen. Eintreten von negativen Atomgruppen in Harnstoff und Guanidin hebt die Giftwirkung dieser Körper auf Algen ganz auf, ja es entstehen dann gute Nährstoffe¹⁾ für dieselben (Hydantoin, Kreatin). Aehnlich verhält es sich, wenn in Acetylderivate aromatischer Amine noch ein Carboxyl eingeführt wird, wie Nencki und Boutmy (l. c.) mittheilten, die Malonanilsäure ist schwächer giftig als Antifebrin, die Phenacetincarbonsäure schwächer als Phenacetin,



Mit der Ausbildung des negativen Characters eines Molecüls, nimmt hier (ebenso wie bei den Amidosäuren die Amidogruppe) die Imidogruppe in ihrer Reagirfähigkeit ab, die Giftwirkung wird verringert.

Freilich begegnet man auch Fällen, in denen obige Schlussfolgerungen nicht zutreffen scheinen; Nebenumstände, deren Erforschung von ganz besonderem Interesse sein müsste, bewirken hier das Gegentheil von unserer Erwartung. So ist nach Filehne (l. c.) im Gegensatz zu Xanthin, das Guanin nicht giftig (das Sarkin C₅H₄N₄O nur schwach).

¹⁾ Loew und Bokorny, J. pract. Chem. 36, 279.



Das Tetrahydrochinolin ist weniger antiseptisch als das Chinolin (Loew), das vierfach methylierte Putrescin (Ammoniumbase?) ist äusserst giftig, während das Putrescin selbst ungiftig ist (Brieger),¹⁾ das Paramido-diphenyl $\text{C}_6\text{H}_5\text{—C}_6\text{H}_4\text{—NH}_2$ wirkt giftig, nicht aber das Benzidin $\text{NH}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—C}_6\text{H}_4\text{—NH}_2$.²⁾

Azo- und Diazoverbindungen scheinen noch wenig geprüft zu sein. Nach Oddo³⁾ ist Naphtylazoacetessigsäure ungiftig; ich fand die fast gleichzeitig von Bamberger und von Pechmann entdeckte Formazylcarbonsäure nicht bacterien feindlich (als Kaliumsalz angewandt). Triazobenzol ist für Kaninchen ein schwaches, für Hunde ein stärkeres Gift (Oddo l. c).

Die Giftwirkung der Phenole.

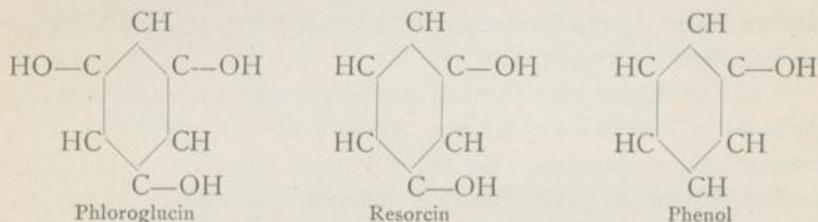
Die Giftigkeit des Hauptrepräsentanten dieser Gruppe, des Phenols oder Carbonsäure wurde früher zu erklären versucht durch eine Coagulation der Eiweissstoffe, aber Binz verwarf mit Recht diese Ansicht. Eine richtige Erklärung lässt sich hier offenbar nur geben, wenn wir uns auf den Boden der Anschauung stellen, dass das Eiweiss der lebenden Zellen eine labilere Substanz ist, als das der toten oder als das gewöhnliche lösliche Eiweiss. Phenole greifen leicht in labile Atomgruppen ein, besonders in Aldehyde. So hat Baeyer z. B. gezeigt, dass Phenole mit Formaldehyd unlösliche Condensationsproducte liefern; wenn eine Hydroxylgruppe in den Benzolkern eintritt, so werden die Benzolwasserstoffatome reagirfähiger (Phenol wird z. B. leichter nitriert als Benzol) und diese Reagirfähigkeit nimmt zu bis drei Hydroxylgruppen eingetreten sind. So reagiren bei Anwesenheit von HCl verdünnte Lösungen

¹⁾ J. Th. 19, 474. Das Putrescin ist eines der zahlreichen Ptomaine, welche Brieger aus faulenden Substanzen isolirt hat. Das erste Ptomain wurde bekanntlich von Nencki schon i. J. 1876 isolirt.

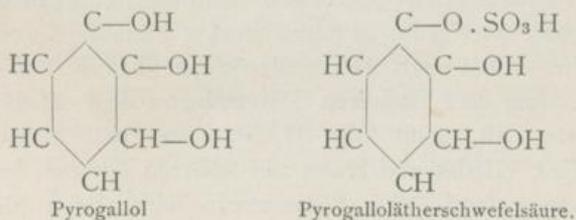
²⁾ Klingenberg, J. Th. 21, 57. Carbazol und Diphenyl sind nach ihm unschädlich.

³⁾ Chem. C. 1892 I.

der Trioxybenzole (z. B. Phloroglucin oder Pyrogallol) leichter mit Formaldehyd als solche der Dioxybenzole (Resorcin, Brenzcatechin, Hydrochinon) und diese wieder schneller als eine Lösung des Phenols. Das Phenol verbindet sich mit 1 Mol., die Dioxybenzole aber mit 2 Mol. ungesättigter Kohlenwasserstoffe (Koenigs und Mai). Diese Reagirfähigkeit nimmt ab, wenn negative Gruppen (Carboxyl, Sulfogruppe) in jene Molecüle eintreten. So reagieren z. B. Salicylsäure oder Protocatechusäure in verdünnten Lösungen gar nicht mehr mit Formaldehyd, Gallussäure nur sehr langsam. Genau dieser Reagirfähigkeit parallel läuft nun der Grad der Giftigkeit. Stolnikow beobachtete z. B., dass für Frösche Phloroglucin giftiger ist als Resorcin und dieses giftiger als Phenol.



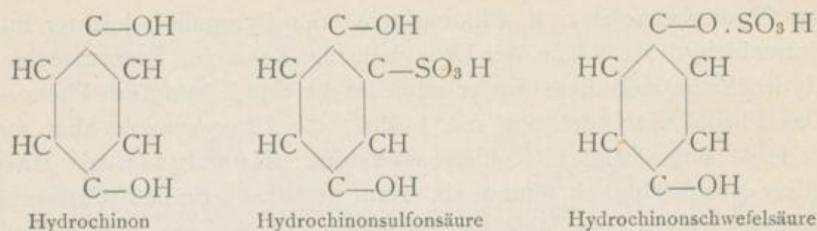
Baumann beobachtete, dass Phenolschwefelsäure weit weniger giftig ist als Phenol, und Stolnikow,¹⁾ dass Resorcinschwefelsäure resp. Pyrogallolschwefelsäure weit schwächer wirken als Resorcin resp. Pyrogallol.



Die Sulfosäuren der Phenole sind meines Wissens noch nicht toxicologisch geprüft, es würde sich aber sicher herausstellen, dass z. B. Hydrochinonsulfonsäure ebenso wie die Hydrochinonschwefelsäure schwächer wirkt als Hydrochinon:²⁾

¹⁾ Z. physiol. Chem. 8, 280.

²⁾ Es sei hier auch auf die schwierigere Oxydation der sauren Schwefelsäure- und Phosphorsäureäther der homologen Phenole hingewiesen, welche Koenigs und Heymann beobachteten.



Das Hauptsymptom bei Vergiftung mit Carbolsäure oder Phenol $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ ist beim Thiere die Lähmung der Nervencentren. Die letale Dose für Frösche ist 0,02—0,03 g, für Kaninchen 0,3—0,5 g, für Katzen 0,5 g, für Hunde 2,5 g, für erwachsene Menschen 10—20 g.¹⁾ — Es sind tödtlich pro kg bei Mäusen 0,296 g, bei Kaninchen 0,514, bei Ratten 0,657, bei Meer-schweinchen 0,680 g.²⁾

In 0,5% Lösung des Phenols sterben Ascariden nach drei Stunden (Schröder, l. c.), in 1% Lösung Algen nach 20—30 Minuten, Infusorien fast momentan. Bei 0,1% Phenol kann man aber selbst nach 15 Stunden noch einzelne lebende Infusorien beobachten, während Algen (Spirogyren) selbst nach drei Tagen noch am Leben sind; es treten hier im Zellsaft häufig feine körnige Ausscheidungen auf, die sehr wahrscheinlich Verbindungen von Phenol mit dem gespeicherten activen Eiweiss sind; dieselben verschwinden beim Einsetzen der Algen in reines Quellwasser nicht wieder. Milzbrandbacillen³⁾ sterben schon nach zwei Minuten in 1% Phenol (Koch), Tetanus-bacillen aber selbst nach 24 Stunden nicht (Tizzoni und Cattani).

Von den drei isomeren Dioxybenzolen ist Brenzcatechin das stärkste Gift, dann folgt Hydrochinon und hierauf Resorcin, wie Brieger, Gibbs und Hare bei höheren Thieren, ich bei Algen und Infusorien fand. 0,5 g Resorcin wirkt beim Menschen als

¹⁾ Ummethun; Nothnagel und Rossbachs Arzneimittellehre.

²⁾ Duplay und Cazin, C. r. 112.

³⁾ Nach Koch werden Milzbrandsporen von 5proc. Carbolsäure erst nach 48 Stunden getödet, durch Aether erst nach 30 Tagen, durch absoluten Alkohol erst nach 110 Tagen. Hieran trägt offenbar nur das schwierige Eindringen dieser Substanzen Schuld. Es mag hier erwähnt werden, dass die Phenylborsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{B}(\text{OH})_2$ weniger giftig für Thiere ist als Phenol (1,5 g tödet ein Kaninchen) und dass dieselbe sehr entwicklungshemmend auf verschiedene pathogene Microben wirkt (Molinari, Chem. C. 1892 II).

Hypnoticum¹⁾, 0,04 g vermindern bereits die Harnstoffausscheidung und 0,085 g sind pro kg Hund tödlich.²⁾ Nach Gibbs und Hare verhalten sich die tödlichen Dosen der drei Dioxybenzole wie 5 : 10 : 100.

Ich beobachtete, dass eine 1⁰/₁₀₀ Brenzcatechinlösung in Quellwasser Diatomeen und Infusorien schon nach wenigen Minuten tötet, (noch etwas rascher wirkt Pyrogallol), Fadenalgen nach einigen Stunden, etwas langsamer wirkt Hydrochinon, aber beim Resorcin kann man lebende Infusorien nach mehreren Stunden und selbst nach 18 Stunden noch lebende Fadenalgen und Diatomeen wahrnehmen. Parallel mit der Energie der Giftwirkung läuft auch die Fähigkeit sich durch Sauerstoffaufnahme aus der Luft zu bräunen; die Brenzcatechinlösung ist bereits tiefbraun, wenn die des Hydrochinons erst gelblich und die Resorcinlösung noch farblos ist. Offenbar addirt sich dort die Phenolwirkung zur Sauerstoff absorbirenden Wirkung, wodurch eine zweifache Giftwirkung zustande kommt.

Bei den dreifach hydroxylierten Benzolen wurde beobachtet, dass Pyrogallol (OH : OH : OH = 1 : 2 : 3) weit giftiger ist als Phloroglucin (OH : OH : OH = 1 : 3 : 5); auch hier findet man, dass das giftigere durch leichtere Oxydationsfähigkeit an der Luft ausgezeichnet ist. Während Phloroglucin als solches in Pflanzen ziemlich weit verbreitet ist, findet sich das Pyrogallol nur in anderen Formen, so z. B. als Anhydrid der Pyrogallolcarbonsäure (Tannin) vor. Es ist bemerkenswert, dass auch Tannin in 1% Lösung noch tödlich auf Algen wirkt, nicht aber auf Schimmelpilze; letztere können es sogar als Nährstoff verwerthen. —

Von den drei Carbonsäuren des Phenols ist die Orthoverbindung, die Salicylsäure, die giftigste, am meisten antiseptische; sie ist aber weit schwächer als Phenol. Das gleiche Verhältniss zu ihren Muttersubstanzen zeigen die Carbonsäuren des Brenzcatechins und Pyrogallols.³⁾ Sehr interessante Versuche über die Abschwächung von Amidophenol durch Einführung der Carboxylgruppe haben in neuerer Zeit Nencki und Boutmy veröffentlicht.⁴⁾

¹⁾ Menche, C. f. kl. W. 1891.

²⁾ Zeni und Betelli, J. Th. 15, 70.

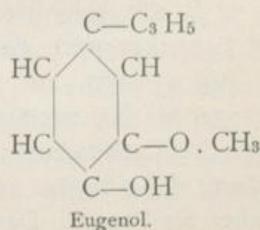
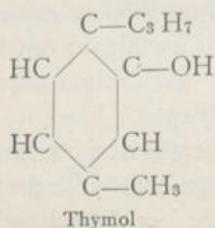
³⁾ Baumann, Herter und Preusse, Z. f. physiol. Ch. Bd. 1 und 2.

⁴⁾ Archives des sciences biologiques, St. Petersbourg, I, S. 62.

Wie stark der Giftcharakter durch gleichzeitige Einführung der Carboxyl- und der Sulfogruppe in den Benzolkern abnimmt, geht aus dem Verhalten des Saccharins = $C_6H_4 \langle \begin{smallmatrix} CO \\ SO_2 \end{smallmatrix} \rangle NH$ hervor, von welchem 10 g und mehr von einem Menschen ohne Beschwerden an einem Tag genossen werden können; (auch die im Saccharin vorhandene Imidogruppe ist offenbar nur wenig reactionsfähig wegen der Nähe zweier negativer Gruppen).

Von anderen giftigen Phenolen seien hier nur noch das Kreosol $C_8H_{10}O_2 = CH_3O \cdot C_6H_3(CH_3) \cdot OH$, die Orcine $C_7H_8O_2 = CH_3C_6H_3(OH)_2$, die Kresole $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot OH$, das Guajacol, Thymol und Eugenol genannt. Das Guajacol $CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot OH$ ist wie das Veratrol $CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot CH_3$ ein Aether des Brenzcatechins. Es bewirkt Lähmungen und Krämpfe, welche letztere indess um so weniger hervortreten, auf je höherer Stufe die Thiere stehen. Das Veratrol bewirkt lediglich tiefe und rasche Lähmungen.¹⁾

Thymol und Eugenol werden als Antiseptica empfohlen, beide werden vom Menschen in grösseren Dosen ertragen, ersteres nach Martini bis zu 8 g pro Tag, letzteres bis zu 3 g nach Giacosa (in getheilten Dosen). Ersteres soll die Fäulniss im Darne vollständig hindern²⁾, letzteres bei 0,25% die Fäulniss von Harn und Bouillon. Grössere Dosen Eugenol bewirken bei Thieren Schwindel und rauschartigen Zustand, sowie Herabsetzung der Temperatur.³⁾



¹⁾ Marfori, Chem. C. 1890 II. 156. Nach Hoelscher hat der kohlen-saure Guajakyläther weit geringere Reizwirkung als Guajakol.

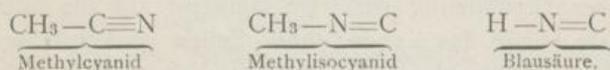
²⁾ Martini, Ann. di chim. ed. farmac. 1888. Vergl. auch die früheren Arbeiten von Lewin und Husemann.

³⁾ Giacosa, Ibid. 1887.

Giftwirkung des Cyanwasserstoffs (Blausäure), CNH.

Die nur einen sehr schwachen Säurecharacter besitzende Blausäure ist für Wirbelthiere bekanntlich ein furchtbares Gift, keineswegs aber von so intensiver Wirkung auf niedere Organismen oder höher stehende Pflanzen. Sie wirkt auf nervöse Centralorgane und hemmt nach Hermann offenbar die respiratorischen Vorgänge in den Geweben, welche besonders von dem Warmblüter keinen Augenblick entbehrt werden können. Dieser Forscher meint, die älteren Anschauungen verwerfend, dass man die Lösung des Räthsels, dass so ausserordentlich geringe Mengen des Giftes so heftig wirken, auf dem Gebiete der Contactwirkungen suchen müsse.¹⁾ Giacosa²⁾ schliesst aus seinen Versuchen, dass die Wirkung derjenigen der Isocyanide (Isonitrile, Carbylamine) zu vergleichen sei, insofern Lähmung des Respirationscentrums eintritt, während die echten Nitrile oder Cyanide Coma bewirken.

In neuester Zeit machte es Nef nach dem Vorgange Baeyer's sehr wahrscheinlich, dass die Isocyanide, zu denen er auch die Blausäure rechnet, ein zweiwerthiges Kohlenstoffatom (wie das Kohlenoxyd) enthalten und dass die grosse Reactionsfähigkeit dieser Substanzen hierauf beruhe.³⁾



Nach Calmels⁴⁾ wirkt das Methylisocyanid (Methylcarbylamin) noch giftiger beim Einathmen als wasserfreie Blausäure (Wasserstoffcarbylamin). Man könnte die Wirkung der Blausäure mit ihrer Fähigkeit, in Aldehydgruppen einzugreifen, in Beziehung bringen. Bei gewisser Verdünnung wird sie nur noch in Aldehydgruppen labilster Art eingreifen, erst bei stärkerer Concentration in alle. Ist nun das active Protein der Ganglienzellen labiler, als das anderer Zellen, so begreift man, dass Spuren von Blausäure, welche anderen

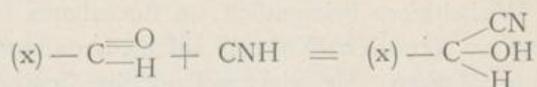
¹⁾ Lehrb. d. exper. Toxicologie 1874, S. 295. Auch Geppert (Z. klin. Med. 15) nennt die Blausäurevergiftung eine »innere Erstickung der Organe«.

²⁾ Nach Calmels sollen die Gifte der Batrachier, nach Giacosa auch die Gifte einiger Schlangen zu den Isonitrilen gehören (C. r. 98).

³⁾ Lieb. Ann. 270, 267,

⁴⁾ J. Th. 14, 356.

Zellen nichts mehr schaden, doch noch die labilsten Ganglienzellen momentan angreifen können. Die Wirkung der Blausäure auf Aldehydgruppen wird durch folgende Gleichung ausgedrückt:



Nach Gréhant genügt $\frac{1}{90000}$ HCN vom Gewichte des Blutes eines Hundes um diesen in wenigen Minuten zu töten. Merkwürdig widerstandskräftig ist nach Harnack der Igel. Eine Dosis Cyankalium, welche eine fast 2 kg schwere Katze in vier Minuten tötet, schadet dem Igel nichts und selbst die fünffache Menge führte nur eine schwere Erkrankung, aber nicht den Tod herbei.¹⁾ Würmer bleiben in Lösungen von 0,1‰ CNH längere Zeit am Leben. Schröder sah Ascariden (Spulwürmer) in einer 3proc. Lösung des fast ebenso giftigen Cyankaliums erst nach 1¼ Stunden sterben.²⁾ Sehr merkwürdig ist, dass ein Myriapod zum Genus Fontaria gehörend,³⁾ Blausäure producirt, wenn er gereizt wird.

Bei einer Verdünnung von 1:430 tötet Blausäure bald das Protoplasma der Drosera-Tentakel (Darwin). Bei 1‰ Verdünnung sterben Infusorien bald, Algen bleiben aber längere Zeit am Leben. Bei gewisser Verdünnung wirkt sie lähmend auf die Gärthätigkeit der Bierhefe, ohne das Leben dieser Zellen zu vernichten. Nach Entfernung der Säure kann die Gärthätigkeit wieder beginnen.⁴⁾

Von giftigen salzartigen Cyanverbindungen sind vor Allem noch das Cyanquecksilber, welches den Giftcharakter der Quecksilbersalze mit dem der Blausäure vereinigt, und das Nitroprussidnatrium zu nennen. Letzteres, $\text{Na}_2 \text{Fe}(\text{CN})_5 \text{NO} + 2\text{aq}$, tötet (bei 0,2 g pro kg Thier) unter den Symptomen der Blausäurevergiftung.⁵⁾ — Demgegenüber ist das Ferrocyankalium, $\text{K}_4 \text{Fe}(\text{CN})_6 + 3 \text{aq}$, ein auffallend schwaches Gift, offenbar weil es weit schwieriger unter Blausäure-

¹⁾ Nach Preyers früheren Beobachtungen ist dagegen der Igel für Blausäure (welche wie K Cy wirkt) ziemlich empfindlich.

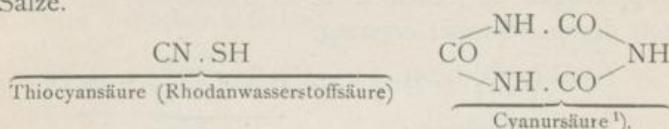
²⁾ Arch. exp. Path. 19, 290.

³⁾ Egeling, Pflüg. Arch. 28, 576.

⁴⁾ Von Blausäure wird auch die Zersetzung von Wasserstoffsperoxyd durch Blutkörperchen verhindert (Schönbein).

⁵⁾ Hermann, Pflüg. Arch. 39, 419.

bildung zersetzt wird; es ist selbst bei 2 g pro kg Thier nicht giftig, und führt bei grösseren Mengen Verdauungsstörungen, bei Hunden Erbrechen, bei Meerschweinchen auch diuretische Wirkungen herbei (Combenale und Dubiquet). Lösungen des gelben Blutlaugensalzes in Quellwasser schädigen bei 0,01 % Verdünnung auch Fadenalgen und Diatomeen noch nicht, wohl aber bei 0,5 %. Nach Knop wirkt eine 0,5⁰/₁₀₀ Lösung schädlich auf Mais, ich fand dasselbe bei Buchweizen (*Polygonum Fagopyrum*). Ebenfalls nur schwache Gifte sind das Schwefelcyanalkalium und cyanursäure Salze.



Zu den Cyanverbindungen, welche leicht bei Zersetzung Blausäure liefern, und deshalb giftig wirken, gehören Jodcyan, CNJ, und das freie Cyan CN—CN. Letzteres kann aber einen zweifachen Giftcharakter besitzen, indem es auch leicht in labile Amidogruppen einzugreifen vermag. Das Jodcyan wirkt etwa viermal schwächer als Blausäure (Kobert), das freie Cyan etwa fünfmal schwächer (Bunge). Nach Bunge wirken 0,02 Cyan in mässiger Lösung einer Katze subcutan injicirt durch Athmungslähmung tödtlich (direkte Krämpfe fehlen).

Was nun die echten Nitrile betrifft, haben dieselben, wie schon erwähnt, keine Blausäurewirkung; Rossbach beobachtete, dass 5 g Cyanaethyl (Propionitril) einen Hund erst nach 36 Stunden unter heftiger Gastroenteritis töteten. Cyanmethyl (Acetonitril) wird in Dosen von 0,43 g von einem 20 kg schweren Hunde ertragen. Schädlicher sollen Benzonitril und Phenylacetonitril sein.²⁾ Nach Baumann vertragen kräftige Hunde 6—8 g Benzonitril an 2—3 aufeinander folgenden Tagen. Ich habe beobachtet, dass Acetonitril in 0,5 % Lösung ein guter Nährstoff für manche Bacterien ist. —

¹⁾ Nach Coppola (1889) ist auch Cyamelid (CO NH)_n ungiftig, aber Isocyanensäureäther und Isocyanursäureäther giftig, indem sie auf die Athmung wirken und die Centren lähmen. Isosulfocyanursäureäther und Dithiocyanursäureäthyläther sind schwächer giftig; ungiftig ist das Kaliumsalz der Dithiocyanursäure. In 1⁰/₁₀₀ Cyanursäurelösung bleiben niedere Wasserthiere am Leben (Loew, Pflüg. Arch. 35, 524).

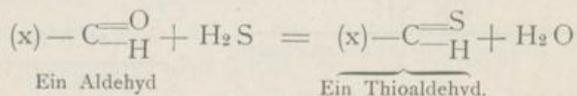
²⁾ Giacosa, Z. physiol. Chem. 8, 95.

Giftwirkung des Schwefelwasserstoffs.

Vom Schwefelwasserstoff können zwei Eigenschaften zur Erklärung seiner Giftwirkung herangezogen werden. Erstens oxydirt er sich leicht unter Bildung von Wasser und Schwefel:



er wird also beim Eindringen in lebende Zellen den gelösten molecularen Sauerstoff an sich reißen und so zur Erstickung der Zellen beitragen können. Er kann aber auch direct in manche labile Atomgruppierungen eingreifen z. B. in Aldehyde und hiebei den Sauerstoff durch Schwefel ersetzen:



Sind Aldehydgruppen im Protoplasma-Eiweiss vorhanden, so wird ein solcher Eingriff eine ernstliche Störung bedeuten. Erstere Erklärung kann natürlich bei der Giftwirkung auf anaërobe Spaltpilze nicht richtig sein. — Viele Bacterienarten erzeugen zwar Schwefelwasserstoff,¹⁾ besonders bei den Zersetzungen von Eiweissstoffen, allein sie ertragen ihn doch nur bis zu einer gewissen Grenze. In einer auch nur zu $\frac{1}{8}$ gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff gedeihen die gewöhnlichen Fäulnispilze nicht mehr, sondern erst bei grösserer Verdünnung.²⁾ Auf Algen und Infusorien wirkt Schwefelwasserstoff ziemlich energisch. — Wirbelthiere tötet er durch Lähmung des Centralnervensystems (Pohl, Lehmann, Uschinsky³⁾ und das Oxyhaemoglobin des Blutes wird in eine dem Methaemoglobin ähnliche, aber S-haltige Verbindung verwandelt. 25 mg H₂S in wässriger Lösung einem Kaninchen injicirt töten es bald unter Krämpfen (Uschinsky). In Luft, welche auch nur 0,07 % H₂S enthält, sterben Vögel sehr bald (Faraday). Ein Hund stirbt binnen 2 Minuten bei Einathmung einer Luft, die 2 % H₂S enthält, bei 0,5 % dauert es 45 Minuten (Brouardel und Loge) (C. r. 101.).

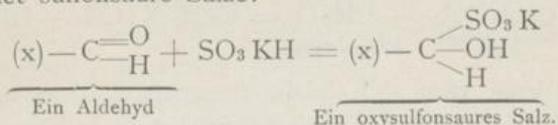
¹⁾ Vergl. u. A. Holschewnikoff, Fortschr. d. Med. 1889, Nr. 6 und Rubner Arch. Hyg. 16.

²⁾ Nach Frankland werden Cholera-bacillen, Finkler's Spirillen und Bac. pyocyaneus sowohl durch H₂S als auch durch SO₂ rasch getödet. Vom Methylmercaptan wird eine 1⁰/₁₀₀ Lösung von Bacterien ertragen.

³⁾ Z. physiol. Chem. 17, 222.

Giftwirkung des Schwefeldioxyds, SO₂.

Da die schweflige Säure SO₃ H₂ (resp. deren Anhydrid SO₂) trotzdem ihr Säurecharacter weit schwächer ausgeprägt ist, als derjenige der Schwefelsäure, doch bei weit grösseren Verdünnungen tödtlich wirkt als letztere, so muss sie ausser der Säurewirkung noch eine zweite äusserst schädliche Eigenschaft besitzen und diese kann in einem reducirenden Einfluss oder in einem directen Eingriff in labile oder ungesättigte Atomgruppierungen bestehen. In Form saurer oder primärer Sulfito greift sie leicht in Aldehydgruppen ein und bildet sulfonsaure Salze:



Die neutralen oder secundären Sulfito sind weit schwächere Gifte, die offenbar der Hauptsache nach anders wirken als SO₂ oder die primären Sulfito; sie sind als specielle Gifte in Cap. VII abgehandelt. —

Die bleichenden und desinficirenden Eigenschaften der schwefligen Säure weisen auf ihre grosse Energie hin. Nach Buchholz wirkt sie 16 mal so intensiv wie Carbolsäure auf niedere Organismen, wie Fäulnissbakterien.

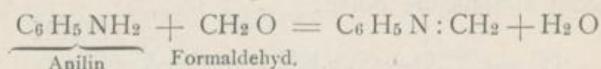
Nach Linossier tötet 1,25 g SO₂ im Liter Spross- und Schimmelpilze binnen 15 Min. und bei etwa 0,1 ‰ nach 24 Stunden, während Schwefelsäure bei letzterer Verdünnung diesen nicht schadet. Ogata fand, dass Kaninchen bei Inhalation von Luft mit einem Gehalte von 2,5—3 ‰ SO₂ meist nach vier Stunden zu Grunde gingen, Mäuse nach sechs Stunden bei 0,62 ‰, nach 20 Minuten bei 0,807 ‰, Frösche nach 15—20 Minuten bei 1 ‰. — Luft von 0,5 ‰ ist irrespirabel, sie erzeugt Husten und Glottiskrampf. Aehnlich der schwefligen Säure dürfte die nahe verwandte selenige Säure wirken; 3 mg der letzteren sind pro kg beim Hunde tödtlich, 0,2 proc. SeO₂ verhindern fast ganz die Fäulniss von Fleischbrühe, geringere Mengen erfahren bald eine Reduction zu Selen¹⁾. Nach Knop sind selenige- und Selensäure stark giftig für Maispflanzen, Tellursäure (bei 0,05 g pro Liter Nährlösung) aber unschädlich.²⁾

¹⁾ Chabrié und Lapique, C. r. 110.

²⁾ Bot. C. 1885 II.

Giftwirkung der Aldehyde.

Es kommt bei den Aldehyden sehr auf den Labilitätsgrad an, ob sie giftig wirken oder nicht. Im nährenden Traubenzucker z. B. haben wir eine wenig energische Aldehydgruppe, im giftigen Formaldehyd aber eine sehr labile und reactionsfähige. Im Allgemeinen kann man sagen, dass »negative« Gruppen die Energie und Reactionsfähigkeit der Aldehydgruppe in einem Molecul abschwächen. Aldehyde greifen mit besonderer Vorliebe in labile Amidogruppen ein und liefern stickstoffhaltige Derivate z. B.



Nun kann man sich leicht überzeugen, dass schon in den passiven Eiweissstoffen ein Theil des Stickstoffs in Form von Amidogruppen vorhanden ist; denn beim Behandeln (z. B. des Peptons) mit salpetriger Säure entweicht viel Stickstoffgas¹⁾, was nicht der Fall wäre, wenn sämtlicher Stickstoff secundär oder tertiär gebunden wäre. Was zunächst den Formaldehyd betrifft, so zeichnet er sich schon dadurch aus, dass er mit Propepton und, bei Anwesenheit von etwas Salzsäure, auch mit Eiweiss sehr schwer lösliche Verbindungen liefert. Er wirkt auch auf neutrale Ammoniaksalze ein, unter Bildung des sogenannten Hexamethylentetramins. Je labiler aber die Amidogruppen, desto energischer wird er eingreifen! — Ich fand, dass derselbe auf Spaltpilze und Algen noch bei sehr grosser Verdünnung (1 : 10000) tödtlich wirkt; ebenso auf Asseln, Würmer und Mollusken, bei 0,5 ‰ Verdünnung in zwei Stunden. Auch die Wirksamkeit der Enzyme wird durch ihn vernichtet²⁾.

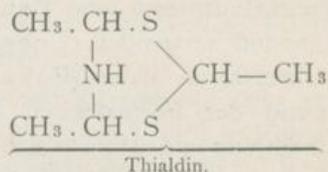
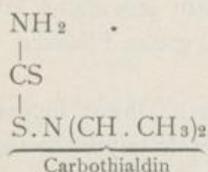
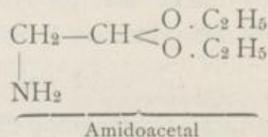
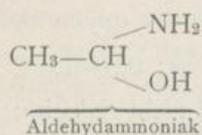
H. Buchner, Trillat, Aronson beobachteten später auch die starkgiftige Wirkung auf pathogene Bacillen.³⁾ Typhusbacillen werden noch bei einer Verdünnung des Formaldehyds von 1 : 20000 getödtet und noch bei 1 : 40000 in ihrer Entwicklung

¹⁾ Vergl. auch Loew, Ueber Eiweiss und die Oxydation desselben, J. pr. Chem. **31**, 129.

²⁾ Sitzungsber. der Gesellsch. für Morph. u. Physiol. in München, Mai 1888. Von geformten Fermenten verträgt die Sprosshefe einige Zeit ein 0,1 proc. Lösung des CH₂O. Siehe auch Cap. V.

³⁾ C. f. Bakt. 1892; Münchn. Med. Wch. 1889. Nr. 20.

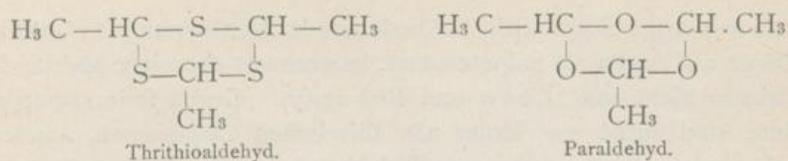
Noch mögen hier im Anschluss einige Derivate des Aethylaldehyds erwähnt werden, das Aldehydammoniak, Amidoacetal, Carbothialdin und Thialdin. Es kommen hier offenbar combinirte Wirkungen in Betracht.



0,15—0,2 g sind von Aldehydammoniak bei subcutaner, 0,04 bei intravenöser Injection tödtlich pro kg Thier; es bedingt Lähmung des Rückenmarks, sensibler und motorischer Nerven beim Frosch, beim Hunde anfangs Steigerung, dann Erniedrigung der Temperatur, Vermehrung, dann Verminderung des Blutdruckes und Tod durch Athmungsstillstand.

Das Amidoacetal wirkt auf Thiere dem Curare ähnlich, wenn auch schwächer, (Mallèvre), für niedere Pilze ist es zwar in Form einer 1%igen Lösung des neutralen Sulfats kein Gift, aber es kann ihnen nicht als Nährstoff dienen, selbst denjenigen Spaltpilzen nicht, welche Methylalkohol als Nährstoff verwenden können (Loew). Infusorien und Diatomeen sterben in einer 0,1%igen Lösung des neutralen Sulfats binnen 15 Stunden; etwas später auch Fadenalgen. Spirogyren zeigen dabei starke Granulationen.

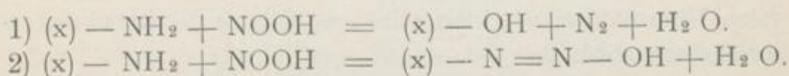
Der von E. Fischer als salzsaures Salz aus dem Amidoacetal kürzlich erhaltene Amidoacetaldehyd verändert sich beim Neutralisiren des Salzes so rasch, dass man zuverlässige Versuche damit nicht anstellen kann. Carbothialdin und Thialdin sind starke Gifte für Frösche, aber nur schwache für Kaninchen (Mazzetti, Lusini). Thioaldehyde wirken energischer als Aldehyde, wenigstens fand Lusini (Chem. C. 1890 II), dass Trithioaldehyd stärker und anhaltender wirkt, als Paraldehyd.



Während ferner der Trithioaldehyd $(\text{C}_2\text{H}_4\text{S})_3$ nicht auf das Herz wirkt, wirkt der Thioaldehyd $\text{C}_2\text{H}_4\text{S}$ nicht nur hypnotisch, sondern auch giftig auf das Herz.

Giftwirkung der salpetrigen Säure.

Die salpetrige Säure ist dadurch in besonderem Grade ausgezeichnet, dass sie noch bei grosser Verdünnung in Amidogruppen eingreift, und zwar können, je nachdem ein Amidokörper aus der Fettreihe oder ein Amidobenzolderivat vorliegt, zweierlei Resultate erhalten werden; in jenem Falle entsteht eine Hydroxysäure, in diesem ein Diazokörper¹⁾:



Dass die Giftwirkung der salpetrigen Säure in erster Linie auf einem Eingriff in die Amidogruppen der activen Proteinstoffe bestehen wird, dürfte wohl die plausibelste Ansicht sein²⁾. Als Säure ist sie nur schwach, so dass sie schon von schwächeren organischen Säuren aus ihren Salzen in Freiheit gesetzt werden kann, deshalb wirken auch neutrale Nitrite auf solche Pflanzen tödtlich, welche einen sauren Zellsaft besitzen, nicht aber auf solche mit neutralem Zellsaft, wie z. B. Algen (Spirogyren). Molisch fand, dass die Wurzeln der Phanerogamen rasch von Nitriten getödet werden; die saure Reaction der Wurzeln ist aber bekannt.

¹⁾ Unter besonderen Bedingungen hat Curtius auch Diazokörper aus der Fettreihe erhalten.

²⁾ Nach der von mir vertretenen Ansicht befindet sich im activen Eiweiss sämtlicher Stickstoff in Form von Amidogruppen vor, im passiven aber zu $\frac{2}{3}$ als Imido-, zu $\frac{1}{3}$ als Amidogruppe; in der That kann auch aus Pepton nur höchstens $\frac{1}{3}$ des Stickstoffgehalts durch salpetrige Säure als Stickstoffgas entbunden werden. Die Moleculargrösse und Zusammensetzung des Albumins wird wohl am nächsten durch die verdreifachte Lieberkühnsche Formel ausgedrückt, $(\text{C}_{72}\text{H}_{112}\text{N}_{18}\text{SO}_{22})_3$; vgl. Loew, Pflüg. Arch. **31**, 401 und Journ. f. prakt. Chem, **31**, 134.

Freie salpetrige Säure wirkt bei bedeutender Verdünnung (1:100000) giftiger auf Algen als Salpetersäure, letztere übt eben jene spezifische Wirkung nicht aus. (Loew und Bokorny). Gegen freie salpetrige Säure sind nicht nur ferner alle thierischen Organismen, sondern auch niedere Pilze sehr empfindlich (sowie gegen Stickstoffoxyd¹⁾, welches bei Gegenwart von Luft und Wasser leicht in salpetrige Säure übergeht). Bei Sprosshefe hat Laurent gezeigt, dass sie Nitrate nicht als Stickstoffquelle benützen kann, weil dieselben zu Nitriten reducirt werden, welche in den meist sauren Nährlösungen für Hefe freie salpetrige Säure liefern. Es ist merkwürdig, dass für Spaltpilze auch bei alkalischer Reaction der Nährlösung Nitrate eine bessere Stickstoffquelle sind als Nitrite, und dass von den Fäulnisbakterien aus jenen weit rascher Ammoniak gebildet wird als aus diesen²⁾, was man vom rein chemischen Standpunkt aus nicht voraussehen konnte. Bei Anwesenheit von Nitriten entwickeln die Fäulnisgemische auch weit mehr Stickstoffgas als bei Anwesenheit von Nitraten, was durch die Schnelligkeit der totalen Nitratreduction erklärt wird, wobei das Nitritstadium rasch überschritten wird.

¹⁾ Frankland, C. f. Bakt. 1890.

²⁾ Loew, Biol. C. 10, 588.

Anhang.

Giftwirkung des Fluornatriums.

Zu den allgemeinen Giften gehören auch die Fluoride der Leichtmetalle. Es ist besonders das Fluornatrium, dessen Wirkung in dieser Beziehung untersucht wurde. Diese Giftwirkung ist höchst merkwürdig und bis jetzt nicht erklärt. Nachdem Rabuteau (1872) an Thieren und an sich experimentirt hatte und zum Schlusse gekommen war, dass Fluornatrium nur geringe Wirkungen ausübe, untersuchte in neuerer Zeit Tappeiner die Sache gründlicher¹⁾ und fand, dass schon 0,15 g jenes Salzes bei subcutaner Injection pro kg Thier (Warmblüter) tödtlich wirkt. Es erzeugt Speichel- und Thränenfluss, Beschleunigung und Vertiefung der Athmung (bei Hunden und Katzen auch Erbrechen), Somnolenz und Schwäche und frühzeitige Totenstarre. Eine 1% Lösung tödtet die Nerven eines Frosches in zwei Stunden. Eine Dosis von 0,1 g Na Fl erzeugt bei Fröschen nicht selten bereits nach zehn Minuten Reflexlosigkeit und nach zwanzig Minuten Unerregbarkeit von Nerv und Muskel. Kleinere Dosen 0,01—0,015 g bewirken eine Depression des centralen Nervensystems und ein hochgradiges Fibrilliren aller quergestreiften Muskeln. In einer 0,2 % Lösung von Na Fl, mit destillirtem Wasser hergestellt und völlig neutral reagirend, sah ich verschiedene Algen (*Oscillaria*, *Cladophora*, *Oedogonium*, Diatomeen) ebenso Blätter von Wasserpflanzen (*Trapa*, *Elodea*, *Vallisneria*) binnen 24 Stunden absterben, während in einer Controlösung mit 0,2 % Chlornatrium Alles am Leben geblieben war.²⁾ In

¹⁾ Arch. exp. Path. 25, 204 und 27, 108.

²⁾ Loew, Münchner Med. Wch. 1892. Kleine Mengen von Fluoriden wurden in den Aschen mancher Pflanzen nachgewiesen, so von Salm-Horstmar in *Lycopodium complanatum*; vergl. ferner Pfeffer, Pflanzenphysiologie I, 264.

einer 0,5% Lösung wird der Zellkern der Spirogyren bereits binnen einer Stunde verändert, theils verquillt er, theils wird er contrahirt, bald darauf beginnen Verquellungserscheinungen des Chlorophyllkörpers.

Auf niedere Pilze übt Fluornatrium eine hemmende Wirkung noch bei grosser Verdünnung aus. Nach Effront wirkt selbst noch 0,001 % die Gärthätigkeit der Milchsäurebacillen entgegen. Freie Fluorwasserstoffsäure wirkt 10—20mal stärker als Chlorwasserstoffsäure.¹⁾ Nach Trudeau tötet sie bei 1:1600 Tuberkelbacillen. Die fäulniswidrige Kraft des Na Fl wurde von Tappeiner beobachtet; meine Versuche mit 0,1 ‰ Lösungen ergaben das gleiche Resultat.

Weniger empfindlich ist die Sprosshefe, indem 5,5 mg KFl. auf 100 cc. Zuckerlösung sogar förderlich auf die Gärung wirken; erst grössere Mengen wirken hemmend, diese Wirkung wird aber bei Anwesenheit von Kalksalzen abgeschwächt, offenbar weil das schwerer lösliche Fluorcalcium sich bildet.²⁾ Die giftige Wirkung des Fluornatriums kann nicht etwa in einer Kalkentziehung zu suchen sein, denn sonst müssten neutrale Oxalate ebenfalls giftig auf Spaltpilze wirken, was nicht der Fall ist. (Siehe Cap. VII Giftwirkung der Oxalate.)

Ueber die Giftwirkung der Kieselfluoride sind die Meinungen noch getheilt. Nach Faktor³⁾ ist das Kieselfluorammonium ein starkes Gift für Thiere, nach Viguerat⁴⁾ Kieselfluornatrium nur ein schwaches. Nach letzterem ist Kieselfluornatrium nur schwach, nach Thomson aber stark antiseptisch,⁵⁾ mit welch' letzterem auch Berens übereinstimmt.⁶⁾

¹⁾ Bull. Soc. Chim. IV, 337.

²⁾ Effront, Ibid. V, 476.

³⁾ Chem. C. 1889 I.

⁴⁾ C. Bkt. 5, 584; Ch. C. 1889 II.

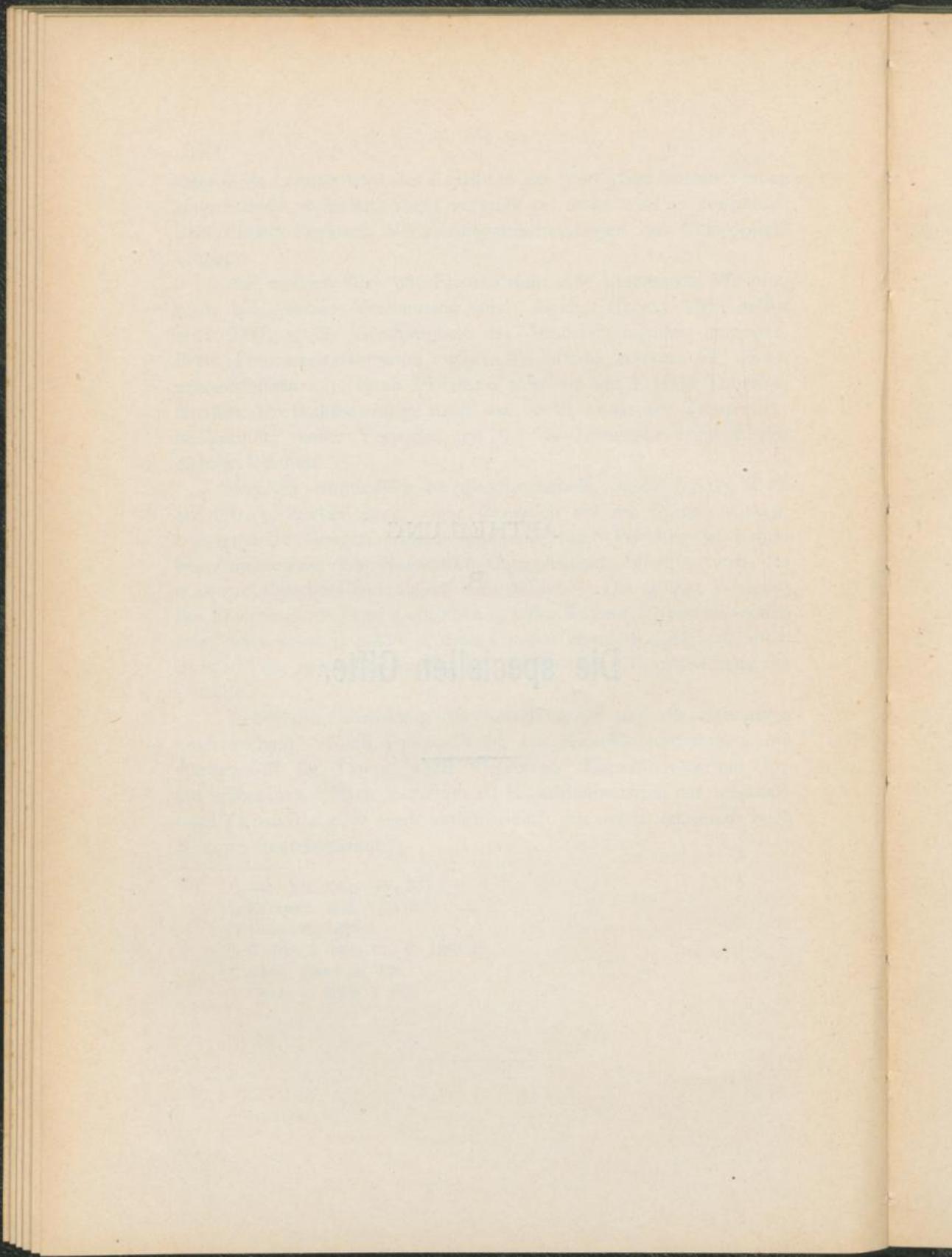
⁵⁾ Chem. News 56, 132.

⁶⁾ Chem. C. 1889. I. 226.

ABTHEILUNG

B.

Die speciellen Gifte.



Capitel V.

Die toxischen Proteinstoffe.

Die weitaus interessantesten Giftstoffe in chemischer, medicinischer und physiologischer Hinsicht sind die giftigen Eiweisskörper, deren Entdeckung erst in die allerneueste Zeit fällt und die daher der Forschung ein weites Feld darbieten, obwohl schon eine stattliche Zahl der wichtigsten Beobachtungen vorliegt.

Als im Jahre 1884 Bruylants und Venneman giftige Eiweissstoffe im Jequiritysamen nachwiesen und zwei Jahre später W. Mitchell und T. Reichert, ferner Wolfenden solche Stoffe im Schlangengifte auffanden, wurde diesen Thatsachen noch wenig Beachtung geschenkt, man zweifelte sogar daran; denn es widerstrebte ja allen herkömmlichen Anschauungen, dass die wichtigsten aller Nahrungstoffe auch Giftnatur annehmen könnten. — Als aber bald darauf (1888) in Nencki's Laboratorium von Hammerschlag aus Tuberkelbacillen ein giftiger Eiweisskörper isolirt wurde, als dann 1889 H. Buchner zeigte, dass im Blute verschiedener Thiere Eiweisskörper vorkommen, welche giftig auf Bacterien wirken, bildete diese Körperclasse bald den Mittelpunkt des medicinischen Interesses, und mit Recht; denn bald darauf bewies Rudolf Emmerich, welcher schon im Jahre 1887 die Vernichtung von Bacterien im kreisenden Blute constatirt hatte,¹⁾ dass auch das Wesen der künstlichen Immunität auf der Bildung bacterienfeindlicher Eiweiss-

¹⁾ Ueber die Ursache der erworbenen Immunität, in »Fortschritte der Medicin« 1887.

stoffe im Blute beruhe. Er wurde damit der Begründer der Blutserumtherapie.

Ueberblicken wir die bisherigen Ergebnisse der Forschung, so lassen sich vier Hauptgruppen von toxischen Proteinstoffen unterscheiden:

- I. Solche, die von Bacterien producirt werden und giftig für Thiere sind: die Toxalbumine im engeren Sinne.
- II. Solche, die in Thieren physiologisch oder pathologisch producirt werden und giftig für Bacterien sind: die Alexine und Immuntoxinproteine.
- III. Solche, welche von Phanerogamen und höher stehenden Pilzen producirt werden und giftig auf Thiere wirken: Abrin, Ricin, Robin, pflanzliche Enzyme, Phallin.
- IV. Solche, welche von gewissen Thieren stammen und giftig auf andere Thiere wirken: Gifte im Aalblut, in Spinnen, in Schlangen, thierische Enzyme.

Die giftigen Proteinstoffe sind dadurch characterisirt, dass sie ihren Giftcharacter beim Erhitzen der wässrigen Lösung leicht einbüßen. Manche, wie z. B. die Alexine, verlieren ihre Wirkung schon bei 56°, andere erst bei 60—70°, wieder andere erst bei Siedetemperatur, und einige, wie die vom Anthraxbacillus gebildete, giftige Albumose, sind selbst nach kurzem Kochen der wässrigen Lösung noch giftig (Sidney Martin). Als eine geradezu merkwürdige Ausnahme aber muss es erscheinen, dass bei 120° aus Bacterien (Pyocyaneus, Pneumobacillen, Prodigiosus) extrahirte Proteinstoffe nach H. Buchner noch giftige Wirkungen äussern können.¹⁾

Nach Nencki's Ansicht²⁾ gehören die toxischen Eiweisskörper zu den Enzymen, die theils zu den coagulablen Eiweisskörpern, theils zu den Peptonen in nächster Beziehung stehen, erstere verlieren bei weit niedriger Temperatur ihre Giftnatur als letztere. Die Wirkung der Toxalbumine und Enzyme auf den thierischen Organismus ist die gleiche, es tritt Oedem auf, dann Fibringerinnung, Verstopfung der Blutgefässe, ferner Affectionen von Seiten des

¹⁾ Münchner Med. Wch. 1891.

²⁾ Schweizer Wch. f. Pharm. 1891 Nr. 29.

Darmcanales. Ausserdem haben allerdings einzelne Toxalbumine noch ihre specifischen Wirkungen auf das Nervensystem z. B. das Tetanusgift. Wassermann und Proskauer¹⁾ hegen die Vermuthung, dass die Toxalbumine nicht mit Sicherheit zu den Eiweisskörpern zuzurechnen seien, sondern die giftige, leicht veränderliche Substanz werde mit den Eiweisskörpern niedergerissen und hafte diesen mechanisch an. Dagegen spricht aber, dass der Verlust der Giftigkeit bei den coagulablen, toxischen Proteinen mit dem Coagulationspunkt zusammenfällt und dass bei der chemischen Veränderung dieser Körper stets auch der Giftcharakter verschwindet²⁾.

Gegen die Ansicht von der Enzymnatur der Toxalbumine hat Fermi eingewendet, dass von 114 beschriebenen pathogenen, d. h. Toxine bildenden Bacterien blos 26 ein proteolytisches Enzym bilden, und andererseits von 134 bekannten Enzyme bildenden Microben nur 25 pathogen sind, d. h. Toxalbumine bilden.³⁾

Allein Nencki hat schon betont (l. c.), dass der Enzymbegriff weiter gefasst werden muss und die wenigsten Toxalbumine hydrolytisch auf Proteinstoffe oder Kohlehydrate wirken. Es ist beobachtet, dass Abrin weder auf Eiweissstoffe peptonbildend⁴⁾, noch auf Stärke saccharificirend wirkt, allein seine furchtbare Giftigkeit kann doch wohl nur mit einer enzymartigen Thätigkeit zusammenhängen — einer Thätigkeit, welche es ermöglicht, dass ein und dieselbe kleine Menge immer von Neuem zur Wirksamkeit gelangen kann. Am meisten dürften manche Toxalbumine in ihrer Wirkung dem Labferment ähneln, von welchem nach Soxhlet ein Theil bis an zwei Millionen Theile Casein zur Gerinnung bringen kann.

¹⁾ Deutsche Med. Wch. 1891 Nr. 17.

²⁾ Allerdings ist beim Toxalbumin der Diphtherie von Brieger und Fränkel (Berl. kl. Wch. 27) beobachtet worden, dass es Eindampfen mit Salzsäure bei 50° verträgt, woraus die Beobachter Schlüsse gegen die Enzymnatur ziehen.

³⁾ Arch. f. Hyg. 14.

⁴⁾ Lacerda theilte dagegen i. J. 1881 (Gaz. med. de Paris Nr. 27) mit, dass das Gift von Schlangen (*Lachesis rhombeata*) bei längerer Digestion (48^h) mit Muskelfasern diese weich und zerreiblich macht und gekochtes Eiweiss angreift, Stärkemehl aber nicht verzuckert. Kaliumpermanganat wirkt der Giftwirkung entgegen.

Die Toxalbumine im engeren Sinne.

Bei verschiedenen pathogenen Spaltpilzen ist in neuester Zeit die Bildung von Toxalbuminen dargethan worden, so beim Tuberkelbacillus (Nencki, Hammerschlag), beim Cholerabacillus (H. Scholl), beim Staphylococcus aureus (Christmas, Brieger) beim Diphtheriebacillus (Roux und Jersin) beim Tetanus- und Typhusbacillus (Brieger, Fränkel, Kitasato), beim Milzbrandbacillus (Sidney Martin), bei den Bacillen der Schweinecholera (Novi).

Manche der von den Bacterien secernirten Toxalbumine sind auch für die sie producirenden Bacterien wieder giftig und manchmal noch giftiger für andere Bacterienarten. Darauf mag der Antagonismus mancher Bacterienarten z. B. der zwischen Erysipel und Milzbrand im Thierkörper (Emmerich) beruhen, sowie der von Bacillus fluorescens putr. und Bac. typh. abdominalis (Garré).

Kühne, Brieger u. A. sind der Ansicht, dass die Toxalbumine aus dem Substrat gebildet werden und nicht Secrete aus dem Bacterienleibe sind. Hugouenq und Eraud beobachteten, dass der Gonococcus von Neisser nur bei Züchtung in peptonhaltigen Lösungen, nicht aber in Asparaginlösung einen giftigen eiweissartigen Körper bildet.

Dzierzgowski und Rekowski fanden, dass die Producte der Diphtheriebacillen, wenn letztere auf Glucose haltigem Nährboden wachsen, nur eine schwach toxische Wirkung besitzen (Arch. des scienc. biol. I).¹⁾ Andererseits ist allerdings von H. Buchner gezeigt worden, dass aus den Leibern von Pneumobacillen, Pyocyaneus und Prodigiosus extrahirte Proteinstoffe intensive Röthung an der Injectionsstelle bei subcutaner Injection und Fieber erzeugen können.

Die Alexine und Immuntoxinproteine.

Hierher gehören theils Albumine, theils Globuline. Während die Alexine Buchners die natürliche Immunität bedingen, liegen die Immuntoxinproteine Emmerichs der künstlichen Immunität zu Grunde.

¹⁾ Nach Guinochet (Arch. de med. experimental 1892) und nach Uschinsky (Ibid. 1893) können Diphtheriebacillen auch in eiweissfreien Nährlösungen Toxalbumin bilden.

Was zunächst die Alexine betrifft, so ist wahrscheinlich bei jeder Thierart, welche von Natur aus immun gegen eine bestimmte Infektionskrankheit ist, ein spezifisches Alexin im Blute anzunehmen; möglicherweise sind diese Alexine alle stereochemische Isomere. Buchner fand, dass die bakterienfeindliche Wirkung des Blutserums durch Erwärmen auf 55° verloren geht, ebenso durch starkes Verdünnen des Serums, oder wenn durch Dialyse der Salzgehalt des Serums entfernt wird.¹⁾ Andererseits haben R. Emmerich und J. Tsuboi gezeigt, dass ein solches wirkungslos gewordenes Serum wieder wirksam gemacht werden kann durch Zusatz kleiner Mengen (0,3 %) Aetznatron und Wegdialysiren des Ueberschusses²⁾.

Bis jetzt sind die Alexine freilich nicht in chemisch reinem Zustande isolirt worden, wenn auch die Producte, welche Hankin aus Ratten, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden darstellte,³⁾ ziemlich reine Producte sein mögen. Der schützende Eiweisskörper der Ratte reagirt nach Hankin alkalisch, die anderen neutral. Ein bacterientötendes Globulin extrahirte Halliburton aus Lymphdrüsen von Hund und Katze mit $\frac{1}{10}$ gesättigter Glaubersalzlösung. Aber nicht nur der schützenden Wirkung des Serums, sondern sehr wahrscheinlich auch der bakterienfeindlichen Wirkung des Muskelsaftes, des Speichels und der Milch, sowie des Eiereiweisses liegen Alexine zu Grunde. Cholera- und Typhusbacillen werden vom Muskelsafte der Hunde, Kaninchen und Pferde getötet.⁴⁾ Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Typhus- und Cholera-bacillus werden, wenn sie nicht in zu grosser Menge vorhanden sind, vom Speichel zerstört; weniger empfindlich sind Diphtheriebacillen, gar nicht Diplococcus Pneumoniae.⁵⁾

Nencki hat die Ansicht vertreten, dass auch die schützenden Eiweisskörper eine Enzymnatur besitzen⁶⁾ und Tizzoni und Cattani rechnen auch das Tetanus-Antitoxin künstlich gegen Tetanus immunisirter Thiere zu den Enzymen.⁷⁾ Man könnte sich

¹⁾ C. Bkt. 7, 561.

²⁾ C. Bkt. 1893. I. Bd.

³⁾ Brit. Med. Journ. 1889.

⁴⁾ Tria, C. Bakt. 1891.

⁵⁾ Sanarelli, C. Bkt. 10, 817.

⁶⁾ Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte 1890.

⁷⁾ C. Bkt. 9, 685.

diese Enzymwirkung so denken, dass das Protoplasma der Bacterien durch das eingedrungene Enzym gelöst wird; da aber die Alexine nicht gegen alle Bacterienarten schützen, so müsste man weiter postulieren, dass die Eiweissstoffe, aus denen das Protoplasma verschiedener Bacterienarten besteht, nicht identisch sind, sondern höchstens stereochemisch isomer. Dass es bei der Wirkung von Enzymen oft auf unglaubliche Feinheiten ankommt, geht besonders aus den schönen Untersuchungen Robert Hartig's über die Pilzparasiten der Bäume hervor.¹⁾ So löst das Ferment des Hausschwammes nur die Cellulose des Holzes, nicht aber den eingelagerten Holzgummi, während das Enzym von *Trametes pini* umgekehrt nur den Holzgummi, nicht aber die Cellulose auflöst. Die Eiche wird von zehn verschiedenen Parasiten befallen, von denen jeder ein verschieden wirkendes Enzym absondert.

Zwei dieser Parasiten, der *Polyporus igniarius* und der *Polyporus dryadeus* sondern ein Stärke lösendes Enzym aus, wenn sich aber diese beiden Parasiten im Eichenholz begegnen, bleibt die Stärke intact! Hier kann man nicht anders als eine Verschiedenheit der beiden Diastasearten annehmen und eine vernichtende Wirkung der einen auf die andere, etwa in ähnlicher Weise, wie Pepsin das Trypsin vernichtet. Auch kann man hier an eine Analogie denken mit zwei optischen Antipoden, welche sich leicht zu einer optisch unwirksamen Verbindung vereinigen.

Hartig hat Pilze beobachtet, welche leichter Cellulose auflösen als Stärkemehl, andere wieder, welche Holzgummi und Cellulose zugleich lösen, und noch andere, welche nur Stärkemehl, aber keinen Holzgummi angreifen.

Wie viel grösser werden aber die Unterschiede in denjenigen Enzymen sein, welche auf Eiweisskörper wirken! Auf den Blättern der Eiche können, wie Th. Hartig und A. beobachteten, an denselben Stellen sich mehr als 30 verschiedene Gallenarten entwickeln, je nach der Art der Gallwespe, welche in das Blatt ihre Eier abgelegt hat; also ebenso viele verschiedene Reizstoffe (die enzymartige Natur sein dürften) als Wespenarten!

In mehrfacher Beziehung verschieden von der natürlichen Immunität ist das Wesen der künstlichen Immunität, bei deren

¹⁾ Lehrbuch der Baumkrankheiten, Berlin 1882.

Erforschung Rudolf Emmerich in erster Linie sich betheilig hat. Er hat zuerst — und zwar schon im Jahre 1887 — wahrscheinlich gemacht, dass das Blut von Thieren, welche von einer Infectionskrankheit genesen sind, ein anderes Thier von dieser Krankheit heilen kann.¹⁾ Ogata und Behring bewiesen die Richtigkeit dieses Principes später experimentell für Milzbrand, Mäuse-septicämie, Diphtherie und Tetanus. Kurze Zeit darauf brachte dann Emmerich die experimentellen Beweise für Rotlauf und Pneumonie.

Mit dem Blute einer gegen eine Infectionskrankheit natürlich immunen Thierart oder den daraus isolirten Alexinen gelingt es durchaus nicht, eine andere Thierart durch subcutane Injectionen gegen jene Krankheit²⁾ immun zu machen; es liegt hier also ein sehr bedeutsamer Unterschied zwischen der natürlichen und künstlichen Immunität vor. Weiter ist aber charakteristisch für letztere, dass gewisse zu den Proteinstoffen gehörende Bacterien-producte sich bei der Bildung des gegen die gleiche Bacterienart schützenden Eiweisskörper des Thierblutes betheiligen müssen. Dieser Umstand sowohl, als jener, dass die künstliche Immunität längere Zeit anhält, lässt schliessen, dass hier hochmoleculare Eiweisskörper vorliegen, welche nur schwierig in die thierischen Zellen hineindiosmiren können und desshalb lange unverändert, unzersetzt, unoxydirt im Blute kreisen. Nach Emmerich und Tsuboi³⁾ verbindet sich ein gewisser im Blute vorhandener Eiweisskörper, das Immunprotein, beim Zustandekommen der künstlichen Immunität, mit bestimmten Bacterienproteinen (Toxinen) zu hochmolecularen Eiweisskörpern (den Immuntoxinproteinen), welche leichter in die Bacterienzellen dringen können als in die Zellen des Thieres und bei der Spaltung im Bacterienleibe nun zwei Gifte im status nascens entstehen lassen, wodurch die Bacterien absterben, was keines für sich allein in verdünnter Lösung zu Stande gebracht hätte. Es ist von Interesse, dass das Immuntoxinprotein des Tetanus (das »Tetanus-Antitoxin«) von Tizzoni und Cattani nur im Blute, nicht aber in den Muskeln, Leber und Milz der immunisirten Hunde

¹⁾ Arch. f. Hyg. 1887.

²⁾ Versucht wurde das bei Rotlauf, Tuberculosis, Milzbrand vergeblich.

³⁾ Die Schutz- und Heilsubstanz des Blutes, Wiesbaden 1892.

aufgefunden wurde.¹⁾ Dagegen muss nach Emmerich das Immuntoxinprotein des Rotlauf nicht nur im Blute, sondern auch in den Muskeln der immunisirten Kaninchen vorhanden sein, da auch der Muskelsaft immunisirende Wirkung besitzt. Während jenes Product sich verhält wie Globuline, verhält sich dieses wie ein Albumin. Jenes verliert beim Trocknen fast völlig seine Wirkung, dieses aber wurde von Emmerich und Tsuboi so dargestellt, dass es im trockenen Zustande längere Zeit aufbewahrt werden konnte, ohne dass die Wirkung verloren ging, ein höchst wichtiger Fortschritt! Sehr bemerkenswerth ist, dass der Gehalt des Serumglobulins in gegen Rotlauf complet immunisirten Kaninchen in auffallendem Grade abnimmt, ja öfter völlig verschwindet, so dass es scheint, als betheilige sich dasselbe bei dem Zustandekommen des sich nun wie ein Albumin verhaltenden Immuntoxinproteins. Diese Proteinstoffe besitzen offenbar sehr labile Atomgruppen; bei 65° wird das Tetanusantitoxin geschwächt, bei 68° verliert es die Wirkung ganz, ebenso durch sehr kleine Mengen HCl und etwas grössere Mengen Milchsäure. Kalihydrat in sehr geringer Menge verändert es nicht, wohl aber in grösserer. Merkwürdig ist, dass nach Tizzoni und Cattani das Blut der gegen Tetanus immun gemachten Thiere die Fähigkeit besitzt, (auch ausserhalb des Organismus) das Toxalbumin des Tetanus unwirksam zu machen. Es besteht noch eine Divergenz der Ansichten darüber, ob die Toxalbumine der Bacterien es sind, welche zur Bildung des immunisirenden Körpers beitragen, oder ob es andere für das Thier ungiftige Proteinstoffe der Bacterienculturen sind. Novi tritt für die erstere Auffassung ein, sie treffe bei der Immunisirung gegen Schweinecholera zu;²⁾ Klemperer behauptet das gleiche in Bezug auf Pneumonie.³⁾ Dagegen konnten Wassermann und Proskauer bei Diphtherie keine Immunisirung durch Injectionen kleiner Dosen des Diphtherietoxalbumins erzielen.⁴⁾ Ebenso wenig gelang das Brieger, Kitasato und Wassermann bei Cholera und Tetanus. Letztere züchteten die Bacillen in Thymusdrüsenbouillon (nach dem Vorgang Wooldridge's) und erhielten ungiftige Producte, mit

¹⁾ C. Bkt. 9, 686 und 10, 33.

²⁾ Berl. kl. Wch. 1891.

³⁾ Z. kl. Med. 20, 165.

⁴⁾ D. med. Wch. 1891.

denen Immunität erzielt werden konnte.¹⁾ Schon früher hatte Gamaleia beobachtet, dass bei Digestion von Milz mit dem Gift von *Vibrio Metschnikovi* bei 37° die Gifftigkeit verschwindet.²⁾ Es wäre somit doch denkbar, dass die Toxalbumine unter gewissen Bedingungen in eine für das Thier ungiftige Modification übergangen, mit der aber doch noch zu immunisiren ist, ja gerade leichter immunisirt werden kann, weil man mit grösseren Mengen bei der Injection beginnen kann. So immunisirte Fränkel mit einer durch Erhitzen ungiftig gewordenen Bacteriencultur bei Diphtherie,³⁾ unterscheidet aber streng zwischen der toxischen und immunisirenden Substanz, erstere verliert ihre Wirkung zwischen 55—60°, während bei 70° die immunisirende Substanz noch ihre Kraft besitzt. Hier wäre es offenbar wichtig, den immunisirenden Körper zu isoliren! Wenn wir nun einen grossen Unterschied in der Moleculargrösse zwischen den Alexinen auf der einen und den Immuntoxinproteinen auf der andern Seite annehmen, so erklärt sich, warum man disponirte Thiere mit den Alexinen natürlich immuner Thiere nicht immunisiren kann. Die Alexine gehören zum circulirenden Eiweiss, unterliegen dem täglichen Zerfall, der täglichen Neubildung. Einer fremden Thierart injicirt fällt ein Alexin, weil es in die thierischen Zellen eindringen kann, rasch dem Stoffwechsel anheim, wird aber nicht erneuert, weil die fremde Thierart hiefür nicht angepasst ist.

Die giftigen Proteinstoffe von Phanerogamen und höher stehenden Pilzen.

Nachdem Warden und Waddell die Beobachtungen von Bruylants und Vennemann über die Eiweissnatur des Giftes im Samen von *Abrus precatorius* bestätigt hatten, unterschied Sidney Martin ein giftiges Globulin und eine giftige Albumose in diesem Samen.⁴⁾ Beide erzeugen Conjunctivitis (local applicirt), ferner bei Injection gastroenterische Erscheinungen, Temperaturerniedrigung und Schlafsucht. Das giftigere Product ist das

¹⁾ Z. Hyg. 12, 137.

²⁾ C. r. soc. biol. 42, 694.

³⁾ Chem. C. 1891, I, 102.

⁴⁾ Proceed. roy. soc. 46. 94—108.

Globulin, das eigentliche Abrin, von dem nach Kobert schon 0,00001 g pro kg ein Säugethier bei intravenöser Injection unter Gerinnung der Blutkörperchen töten. Zwischen 75 und 80° coagulirt das Abrus-Globulin in 10 proc. Magnesiumsulfatlösung und verliert dabei seine Wirkung (Martin und Wolfenden). Bei Tötung mit der Abrus-Albumose bleibt das Blut lange flüssig oder halbflüssig. Circa 6,6 mg der Albumose sind tödlich für Ratten (Martin), sie verliert ihre Wirksamkeit bei 85°.

Aehnlich dem Abrin ist das Ricin, welches aus dem Samen von *Ricinus communis* durch 10 % Kochsalzlösung extrahirbar ist. Nach Kobert und Stillmark¹⁾ sind 0,00003 g pro kg Thier bei intravenöser Injection tödlich; etwas schwächer wirkt es per os. Bei einem Menschen von 60 kg würden 0,18 g per os tödlich wirken. Trocken verträgt Ricin 100°, in Wasser gelöst verliert es die Wirkung beim Kochen. Nach Ehrlich²⁾ sind die Meer-schweinchen so empfindlich gegen Ricin, dass 1½ Millionen schon durch 1 g getötet werden könnten.

Kobert und Stillmark haben auch in dem Samen anderer Ricinusspecies, ferner in *Jatropha Curcas* und *Croton Tiglium*-Samen giftige Eiweisskörper nachgewiesen. Das Robin, die giftige »Phyalbumose« der Akazienrinde, wirkt weit schwächer als Abrin oder Ricin (Ehrlich). In neuester Zeit hat Kobert auch aus dem Knollenblätterschwamm (*Amanita phalloides*) einen sehr giftigen Eiweisskörper extrahirt, das Phallin, welcher bei 0,005 g pro kg Hunde und Katzen unter Symptomen ähnlich denen bei acuter gelber Leberatrophie tötet.

Diesen toxischen Proteinstoffen schliessen sich die bekannteren Enzyme an. Béchamp und Baltus fanden schon vor einer Reihe von Jahren, dass Malzdiastase (0,35 g pro kg) und Pancreatin (0,15 g pro kg) bei Einspritzung in die Blutbahn tödlich wirken. In neuester Zeit studirte Hildebrandt³⁾ die Wirkungen von Invertin, Pepsin,

¹⁾ Arb. d. Pharm. Inst. z. Dorpat. 1889, Heft 3; ferner Stillmark, Ch. C. 1889, II, 978.

²⁾ D. med. Wch. 1891, Nr. 32.

³⁾ Virch. Arch. 121. 122. 131. Nach Hildebrandt gehören die Enzyme zu den chemotactisch wirkenden Substanzen; sie locken Leukocyten an. Der Ansicht Hildebrandts, dass die Enzyme allgemeine Protoplasmagifte seien, kann ich nicht beistimmen. Bacterien gedeihen vorzüglich in Diastaselösungen und Infusorien bleiben ebenso wie Algen in einer 0,5 ‰ Diastaselösung lebendig, bis starke Fäulniss eintritt.

Diastase, Labferment, Myrosin und Emulsin. Alle erwiesen sich als giftig. Je 0,1 g von Pepsin, Invertin oder Diastase führten den Tod von Kaninchen in ein paar Tagen bei subcutaner Injection herbei. Eine Temperatursteigerung war überall wahrzunehmen. Vom Labferment waren 2 g nöthig um ein Kaninchen von 1500 g zu töten. Invertin und Myrosin intravenös injicirt, vermindern bei Kaninchen die Gerinnungstendenz des Blutes, welcher bald eine Steigerung folgt. Das Blut enthält dann viel Fibrinferment. Nerven und Muskeln verlieren in einer Emulsin-Chlornatriumlösung bald die Erregbarkeit. Wird defibrinirtes Blut mit 10 Vol. 0,6% Kochsalzlösung gemischt, so tritt auf Zusatz von etwas Enzym eine Lösung der rothen Blutkörperchen ein und nach 24 Stunden ist Haemoglobin aus dem Oxyhaemoglobin gebildet. Invertin, Diastase, Emulsin, Myrosin zeigten diese Wirkung am stärksten, Lab kaum. Eine Vernichtung der Enzyme ist hiebei nicht wahrnehmbar (Hildebrandt).

Die von Thieren gebildeten giftigen Proteinstoffe.

Einer der merkwürdigsten toxischen Proteinstoffe ist wohl der im Serum des Blutes verschiedener Aal-Arten (*Muraenoidei*) (*Anguilla*, *Muraena*, *Conger*) vorkommende, von A. und U. Mosso und Springfield studirte und *Ichthyotoximum* genannte Körper.¹⁾ Das Aalblutserum besitzt einen scharfen Geschmack und fluorescirt; 0,02 cc. des Blutserums sind tödtlich pro kg beim Hund, bei subcutaner Injection; auch für Fische und Frösche ist es stark giftig. In den Magen gebracht ist es unschädlich. Das Blut der vergifteten Thiere coagulirt nicht mehr. Die Erscheinungen sind ähnlich wie beim Schlangengift; A. Mosso beobachtete starke Erregung, Erhöhung der Atmungsthätigkeit, Verringerung der Zahl der Herzschläge bei gleichzeitiger Verstärkung des Schlages. Magensaft, Essigsäure, Salzsäure, zerstören den Giftcharacter; Neutralisiren jener Säuren restituirt den Giftcharacter nicht wieder. Auch überschüssige (wie stark?) Alkalilaugen und

¹⁾ Rend. Acad. Linc., Rom 1888 und 1889. Ein einfacherer Name für das Gift wäre wohl *Piscin* statt *Ichthyotoximum*. Jener Name würde auch mehr die Verwandtschaft mit *Robin*, *Ricin*, *Abrin* andeuten. Das Spinnengift könnte man *Arachnin*, die Schlangengifte *Ophidine* nennen.

Ammoniak heben die Giftwirkung auf. Bei 70° coagulirt das Serum und die Giftigkeit verschwindet. Der Körper ist weder durch Kohlensäure, noch durch Ammonsulfat, noch durch Magnesiumsulfat fällbar (U. Mosso).

Toxische Globuline und Albumosen wurden von N. Wolfenden im Giftsecret der indischen Viper (*Daboia Russellii*) sowie in dem der Cobraschlange (*Naja tripudians*),¹⁾ von Mitchell und Reichert im Secret von Klapperschlangen²⁾ (*Crotalus adamanteus*, *Crotalus durissus*) und *Ancistrodon piscivorus* nachgewiesen. In letzteren Giften sollen drei giftige verschiedene Globuline und ein giftiges Pepton vorhanden sein, im Secrete von *Naja* auch ein giftiges Albumin.

Martin weist auf die Aehnlichkeit der Wirkungen der Schlangengifte mit der des Abrins hin; ein Unterschied bestehe aber darin, dass erstere auch örtliche Lähmung und allgemeine Krämpfe hervorrufen, was Abrin nicht thut. Das getrocknete Cobragift bildet eine gummiartige Masse, von welcher 0,012 g eine Maus nach vier Minuten töten (Warden). 0,008 g wirken nicht mehr tödtlich auf eine Maus. Die Blutkörperchen der vergifteten Thiere erscheinen kuglich und klebrig, das Blut hat die Gerinnbarkeit verloren (Mitchell). Das Gift erleidet eine Abschwächung bei 79—85°; erst bei längerem Kochen wird es ganz unwirksam (Fayrer und Ward), was von dem nicht coagulablen Antheil der giftigen Eiweisskörper herrühren mag. Im trockenen Zustand hält sich das Gift jahrelang unverändert, ja verträgt es eine Temperatur von 115°. Salpetersäure, Jod, Brom, Silbernitrat, Quecksilberchlorid zerstören die Giftwirkung, nicht aber verdünnte Säuren oder Wasserstoff-superoxyd. (Mitchell und Reichert). Weder Schimmelpilze, noch Milzbrand-, noch Rauschbrandbacillen, noch die Fäulnisbakterien werden vom Gifte von *Naja* und *Crotalus afficirt*.³⁾ Infusorien und Flagellaten werden nicht afficirt, dagegen Hydra, Turbellarien und Rotatorien, Krebse, Frösche. Igel sind nicht immer immun gegen Schlangenbisse (Heidenschild).

¹⁾ J. Th. 16, 351.

²⁾ Researches upon the venoms of poisonous serpents, Smithsonian Contributions, Washington 1886; ferner J. Th. 17, 332.

³⁾ Heidenschild, J. Th. 17, 330. Das *Crotalus*gift gibt nach Krafft's (Ber. D. Ch. Ges. 15, 2920) mit Jod-Jodkalium einen dichten, tiefbraunen Niederschlag.

Cobragift ist gegen verdünnte Kalilauge resistenter als Crotalusgift; die alkalischen Lösungen des Letzteren wirken bei der Injection weniger giftig, als die ursprüngliche neutrale Lösung (Wall). Nach vielfachen Behauptungen wirkt das Schlangengift (das per os nur bei leerem Magen schädlich wirkt) innerlich genommen der Wirkung des Bisses entgegen, ähnlich wie bei Curare (Biol. C. 7, 123). Auch die giftigen Eigenschaften mancher Spinnen beruhen auf (im ganzen Körper verbreiteten) toxischen Proteinstoffen, wie Kobert¹⁾ gezeigt hat. So tötet das Gift von *Lathrodactus tedeceim guttatus* einer in Russland vorkommenden Spinnenart Ratten, Katzen, Hunde, Igel, Vögel und Frösche. Es paralytirt bei millionenfacher Verdünnung, wirkt lähmend auf Herz- und Nervencentren bei Injectionen. *Per os* ist es unwirksam; durch Kochen verliert es seine Wirkung. —

Alle die beschriebenen Giftwirkungen der toxischen Proteinstoffe gewinnen aber noch an Interesse durch die Beobachtungen von Landois, Daremberg und H. Buchner, aus denen zu schliessen ist, dass jede Thierart Proteinstoffe besitzt, welche bis zu einem gewissen Grade schädlich für eine andere Thierart sind! Hundeserum tötet die Leukocyten von Menschen und Kaninchen augenblicklich und löst die rothen Blutkörperchen dieser Blutarten auf, verliert aber diese Wirkung nach einhalbstündigem Erwärmen auf 55°, also genau dann, wenn auch die bacterientötende Wirkung aufgehoben ist.²⁾ Hundeserum zerstört die Blutkörperchen vom Schaf, Schwein, Pferd und Meerschweinchen nach Landois in einer Minute, jene des Kaninchens in zwei-einhalb Minuten, jene vom Menschen und Rind in neun Minuten. — Menschenserum zerstört bei 36° die Blutkörperchen vom Lamm und Kaninchen rasch, die von Hund und Katze aber nur langsam. Kaninchenserum, welches Typhusbacillen energisch tötet, wirkt nur langsam zerstörend auf die Blutkörperchen vom Meerschweinchen und Menschen, noch langsamer auf jene von Hund und Kalb.

Nach H. Buchner vernichtet das Hundeserum nicht bloss Kaninchenblutzellen, sondern es lähmt auch die keimtötende Action des Kaninchensersums. Ein Gemisch von Hundeserum und Kaninchen-

¹⁾ J. Th. 18, 241.

²⁾ H. Buchner, Münchner Med. Wch. 1892, No. 8.

serum wirkt weniger stark tödend auf Typhusbacillen, als jede der beiden Serumarten für sich. Erinnt das nicht lebhaft an die oben-erwähnte Beobachtung Hartig's, dass wenn jene zwei stärkelösenden Polyporusarten im Eichenholz zusammenkommen, die stärkelösende Eigenschaft ganz vernichtet wird!

Wie sind nun die merkwürdigen Wirkungen der Alexine, der Toxalbumine, sowie der verschiedenen Blutarten aufeinander zu erklären? Wie werden die pathogenen Bacterien durch die Alexine getötet? Wirken die Alexine nach Ansicht H. Buchner's lediglich durch Uebertragung eines Schwingungszustandes, ähnlich also wie die katalytischen Gifte: Aether, Chloroform etc.? Oder wirken sie durch einen directen chemischen Eingriff in die Zellen, nach Ansicht Emmerich's? Bei der künstlichen Immunität hat Klemperer noch eine andere Ansicht aufgestellt, nämlich, dass hier der Schutz gegen die pathogenen Bacterien dadurch zu Stande komme, dass die schützenden Eiweisskörper die Giftnatur der von den pathogenen Bacterien secernirten Toxalbumine vernichten -- also nicht die Bacterien selbst! Das hat aber R. Emmerich widerlegt, er bewies bei Rotlauf und Pneumonie, dass die Bacterien selbst zu Grunde gehen!

Doch gibt es einige Fälle, welche zeigen, dass ein giftiger Proteinstoff bei allmäliger »Anpassung« eines Thieres an denselben, im Thierkörper rasch unschädlich gemacht wird. Ehrlich¹⁾ gewöhnte allmähig Mäuse an steigende Ricindosen, machte sie »ricinest«, sie waren aber dadurch nicht auch abrinest geworden. Umgekehrt waren »abrinest« gemachte Thiere nicht auch ricinest, ein Beweis, dass die beiden giftigen Proteinstoffe doch wesentliche Unterschiede im Molecül besitzen müssen. Es ist die plausibelste Annahme hier die, dass im Körper eine Modification von Alexinen gebildet wird, welche direct in jene Gifte eingreift und sie unschädlich macht, indem die active Atomgruppe verändert wird oder durch Verbindung daraus ein hochmolecularer, nicht mehr der Osmose fähiger Eiweisskörper entsteht. Sewall gibt an, dass man mit dem Gifte der Klapperschlange durch Injectionen subletaler Dosen erfolgreich gegen die Vergiftung durch Biss impfen könne; diese Immunität halte aber nicht lange an.²⁾

¹⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 32.

²⁾ J. Th. 18, 241.

In neuester Zeit hat H. Hildebrandt¹⁾ Thiere auch gegen Enzyme »immunisirt«. Er fand, dass Kaninchen, welche bei Injection von 1 g Emulsin in das Rectum sehr bald zu Grunde gehen, allmählig »emulsinfest« gemacht werden können, wenn mit Injectionen von 0,1 g begonnen wird und die Dosen langsam gesteigert werden. Er beobachtete, dass bei subcutanen Injectionen das Ziel nicht erreicht werden kann, sondern nur bei Injectionen in's Rectum, ein wichtiger Fingerzeig. Diese emulsinfesten Thiere erwiesen sich nun auch diastasefest — aber nicht ricinfest! Interessant ist, dass bei den emulsinfesten Thieren die normale saccharificirende Thätigkeit des Blutes herabgesetzt ist und Hildebrandt schliesst daraus, dass im Blute dieser Thiere ein »Antitoxin« gebildet würde, welches fähig ist, die Wirkungsfähigkeit von Emulsin sowohl, wie Diastase zu vernichten und auch diejenige der normal vorhandenen geringen Diastasemenge des Blutes mit vernichte. — Hier ist offenbar eine Veränderung durch einen directen chemischen Eingriff weit wahrscheinlicher als Umlagerung durch Contact. Damit ist aber auch der weitere Schluss weit wahrscheinlicher, dass die Alexine und Immuntoxinproteine das Protoplasma der pathogenen Bacillen ebenfalls durch directen Eingriff in die labilen Atomgruppen desselben töten, indem sie auf Atomgruppen von bestimmter Labilität einwirken, so dass nach Eingriff in die Oberflächenschicht des Plasmakörpers der Bacterien das Gesamtplasma derselben in Folge der Störung absterben muss. Die Möglichkeit des Eingriffes hängt offenbar auch noch mit der Configuration der schützenden Eiweisskörper zusammen. Bei den Eiweisskörpern sind viele stereochemische Isomere möglich und jede Thierart hat wahrscheinlich ihre speciellen Eiweissvarietäten im Blute. Es ist gewiss bezeichnend, dass Hühnereiweiss bei intravenösen Injectionen Albuminurie erzeugt, ja dass gewöhnliches Pepton schon in Gaben von 0,3 g pro kg beim Hunde toxisch wirkt und die Gerinnbarkeit des Blutes aufhebt. Es ist ferner nicht minder von höchstem Interesse, dass Oxyhämoglobine verschiedener Thierarten wesentliche Unterschiede in der Krystallform aufweisen und dass in Bezug auf Löslichkeit in Säuren und Alkalien bei dem Blutfibrin verschiedener Thiere deutliche Verschiedenheiten nachgewiesen wurden.²⁾

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 131 S. 8.

²⁾ Fermi, Z. f. Biolog. 8, und Deutschmann, Pflüg. Arch. 10, 509.
Loew, Natürl. System der Giftwirkungen.

Es ist von Hofmeister gezeigt worden, dass bei der Bildung von Blotalbumin aus dem Nahrungseiweiss, resp. dem daraus im Verdauungstractus gebildeten Pepton die weissen Blutzellen oder Leukocyten eine grosse Rolle spielen; sie entstehen in der Darmschleimhaut, nehmen das Pepton auf und wandeln es in passende Eiweissstoffe um, wobei nicht nur Polymerisationsvorgänge, sondern auch Atomverschiebungen und Herstellung labilerer Atomgruppen im gebildeten Eiweiss eine Rolle spielen werden. Bei der wahrscheinlichen Verschiedenheit der Leukocyten verschiedener Thiere (siehe oben Landois, Buchner) und der Möglichkeit, dass aus dem gleichen Pepton durch verschiedenartigen Verlauf des Polymerisationsvorganges eine grosse Anzahl stereochemisch isomerer Eiweisskörper entstehen kann, begegnet die Folgerung keiner Schwierigkeit, dass das Blut verschiedener Thiere auch durch verschiedene Eiweissvarietäten charakterisirt ist.¹⁾ Die Leukocyten sind es, welche durch ihren Zerfall das Bluteiweiss liefern. Dass sie aber auch eine grosse Rolle bei der Heilung von Infectionskrankheiten spielen, kann wohl nicht mehr bestritten werden; denn bei den meisten Infectionskrankheiten tritt Leukocytose ein. Bei Leukaemie zeigt sich eine besonders starke Vermehrung der eosinophilen Zellen (Rieder). Dass bei Infectionskrankheiten und Immunisirung die weissen Blutkörperchen auch Modificationen erfahren, haben in neuerer Zeit besonders Massart, Everard und Demoor bewiesen.²⁾ Aber die Deutung, dass die vermehrten Leukocyten lediglich deshalb nützen, weil sie die pathogenen Bacillen auffressen, wie Metschnikoff u. A. wollen, kann gegenüber den Arbeiten von Emmerich, Hankin³⁾ und anderen Forschern nicht mehr aufrecht erhalten werden. Die Leukocyten sind offenbar nicht nur die Lieferanten der Alexine, sondern sie bilden auch die Immuntoxinproteine Emmerichs unter Mitverwendung der Bacterientoxine.⁴⁾

Es fragt sich nun noch, lassen sich in den Alexinen, Immuntoxinproteinen, Toxalbuminen und Enzymen besonders labile Gruppen nachweisen? Man kann hier zuerst an Aldehyd- und Amidogruppen

¹⁾ Vergl. Loew, C. Bakt. 1892. S. 454.

²⁾ Ann. Inst. Pasteur 1893.

³⁾ C. Bakt. Bd. 11 und 12.

⁴⁾ Die bei Leukocytosen häufig auftretende Peptonurie, welche Brieger beobachtete, ist vielleicht auf einen zu frühen Zerfall der Leukocyten zurückzuführen.

denken. Körper, welche diese beiden Gruppen zugleich enthalten, sind ausserordentlich leicht veränderlich und gehen in hochmoleculare Complexe über. So bildet z. B. der Amidoethylaldehyd, bald nachdem er aus seiner salzsauren Verbindung in Freiheit gesetzt wird, unter Verlust seines Reductionsvermögens eine Gallerte.¹⁾ Reducirende Gruppen lassen sich zwar im gespeicherten activen Eiweiss von Pflanzenzellen nachweisen,²⁾ nicht aber in den gewöhnlichen Enzymen, worauf ich schon früher wiederholt hingewiesen habe.³⁾ Nur bei zwei löslichen Eiweisskörpern ausserhalb der Zellen kann man nach den vorliegenden Erfahrungen auf Aldehydgruppen schliessen; Nencki und Macfadyen, welche verschiedene Enzyme und Toxalbumine mit alkalischer Silberlösung prüften, fanden nämlich bei den Cholerabacillen ein wie Trypsin Eiweiss verdauendes Enzym, das auch Stärke verzuckerte, welches reducierend auf jene Lösung wirkte.⁴⁾ Ferner beobachtete Brieger in den Culturen von Diphtheriebacillen einen ungiftigen Eiweisskörper, welcher ein Phenylhydrazon lieferte, was auf eine Keton- oder Aldehydgruppe deutet; das giftige Protein in diesen Culturen gab eine solche Verbindung nicht. Es mögen aber wohl Aldehydgruppen in der polymeren schwerer erkennbaren Form vorhanden sein.

Was die Amidogruppe betrifft, so kann diese in Giften eine sehr wichtige Rolle spielen. Sie ist bald stabil und unschädlich wie in den Amidosäuren, bald labil und giftig, wie im Hydroxylamin NH_2OH und Diamid N_2H_4 . Mit der Zunahme der Labilität nimmt die Giftwirkung zu, so dass empfindlicheres Protoplasma schon von den weniger labilen Amidogruppen, resistenteres Protoplasma nur von hochlabilen Amidogruppen afficirt wird.

Welchen grossen Unterschied die Einführung einer Amidogruppe in einen Complex mit Bezug auf die Giftwirkung machen kann, erhellt aus folgendem Beispiel: Das gewöhnliche Acetal $\text{CH}_3\text{—CH} < \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ wirkt, wie bekannt, schwach anästhesirend auf's Grosshirn, so dass es von Mering als Schlafmittel empfohlen wurde.

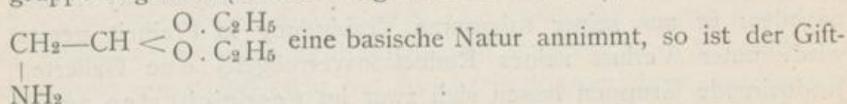
¹⁾ E. Fischer, Ber. D. Ch. Ges. 26, 92.

²⁾ O. Loew und Th. Bokorny, Flora 1892. Beiheft. Vergl. auch frühere Mittheilungen derselben im J. Th. 19, 404 und 20, 4.

³⁾ Pflüg. Arch. 27, 213 und Journ. f. pr. Ch. 1888, 103.

⁴⁾ Schweizer Wch. f. Pharmacie. 1891. No. 29.

Störungen der Athmung und der Herzthätigkeit treten hier erst lange nach dem Eintritt der Narkose ein. Wird nun eine Amido-
gruppe eingeführt (auf dem Wege über Chloracetal), womit das Product



character verändert. Es wirkt, wenn auch weit langsamer, dem Curare ähnlich und ausserdem schon auf das Herz und auf die vasomotorischen Nerven bei einer Dosis, welche eben nur zur Herbeiführung der Muskellähmung genügt.¹⁾

Die Frage nun, ob labile Amidogruppen in den Toxalbuminen resp. Enzymen eine Rolle spielen, könnte man dadurch entscheiden, dass man jene Körper mit solchen Verbindungen in ganz neutralen Lösungen behandelt, welche noch bei grösserer Verdünnung leicht in Amidogruppen eingreifen. Wenn mit der Umänderung der Amido-
gruppe auch die Wirkung verschwindet, so kann man wohl nicht anders als auf deren Bethätigung bei der Wirksamkeit schliessen. Ein leicht in Amidogruppen eingreifender Körper ist nun der Formaldehyd (siehe Cap. IV); derselbe hebt bei den Enzymen in der That die Wirkung auf.²⁾ Wenn man z. B. eine Lösung enthaltend circa 10% eines Enzyms mit 7—8proc. Formaldehyd, CH₂O, in mässig verdünnter, mit Soda genau neutralisirter Lösung vermischt und 24 Stunden stehen lässt, so ist die Wirkungsfähigkeit verschwunden. Lösungen von Diastase und Pepsin bleiben hiebei klar, andere Enzyme dagegen (Emulsin, Papayotin, Trypsin) liefern wie Propepton schon in neutraler Lösung (coagu-
lable Eiweisskörper erst in angesäuerter) Niederschläge mit Formaldehyd, welche unwirksam sind.³⁾

¹⁾ Mallèvre, Pflüg. Arch. 49, 484.

²⁾ Dieser Effect kann hier nur durch einen directen Eingriff in Amidogruppen, nicht etwa mit Umlagerung labiler Gruppen durch Contact erklärt werden, wie das beim Unwirksamwerden durch Säuren, Alkalien oder Wärme anzunehmen ist. Hätte Formaldehyd eine solche Wirkung, so müssten Aether und Chloroform die Enzyme noch viel eher unwirksam machen; sie haben aber lediglich eine schwach verzögernde Wirkung auf die Enzymthätigkeit.

³⁾ Loew, Ber. d. Ges. f. Morphologie und Physiologie in München 1888.

Capitel VI.

Giftwirkung der organischen Basen.

Von den organischen Basen (resp. deren Salzen) haben viele eine kaum merkliche, andere eine äusserst intensive toxische Wirkung — besonders bei höher stehenden Thieren, deren Nerven in erster Linie angegriffen werden. Es liegt hier das noch dunkelste Gebiet der Toxicologie vor uns; wir begnügen uns desshalb mit einem kurzen vergleichenden Resumé.

Man kann sich die Wirkung so denken, dass die Basen sich mit den activen Proteinstoffen der Zellen verbinden und dadurch eine Störung des Gleichgewichts im Plasmakörper herbeiführen, was besonders bei Ganglienzellen verheerende Wirkungen nach sich zieht. Jene Verbindungsfähigkeit ist aber durch verschiedene Factoren beeinflusst, durch die Configuration und den Verdünnungsgrad des Giftes, durch den Labilitätsgrad der Protoplasmaart, durch die Configuration der Molecule der activen Proteinstoffe der Zellen und durch die spezifische Tectonik (micellaren Aufbau) des Plasmakörpers. Dass organische Basen sich mit activem Eiweiss verbinden können, geht aus Beobachtungen an Pflanzenzellen mit gespeicherten activen Proteinstoffen hervor.¹⁾

Begünstigt die Configuration der Eiweissmolecule und die Tectonik des Protoplasmas die Fähigkeit der Anlagerung der Base, so wird selbst bei bedeutender Verdünnung des Alkaloids eine Störung im Gleichgewicht des Protoplasmas erfolgen. Die verschiedenen functionirenden Nerven dürften aber jedenfalls einen Unterschied im Aufbau ihres Protoplasmas besitzen. Sehr gut sagt C. Binz in seinem Werke: Vorlesungen über Pharmakologie: »Die bedeutende Verschiedenheit der Functionen verschiedener Nerven, d. h. ihrer Anfangs- und Endorgane zwingt uns zur Annahme, dass deren Bau und chemische Zusammensetzung ein gänzlich von einander verschiedener ist. Was darum von Seiten eines fremden Körpers in dem einen Nerven zum Reiz und zur Steigerung seiner

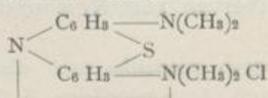
¹⁾ Ueber Alkaloidwirkungen vergleiche auch die zutreffenden Bemerkungen von Nothnagel und Rossbach, Arzneimittellehre, S. 644—649.

Thätigkeit wird, das wird in dem andern zur Depression und Lähmung.« Der erste minimalste Eingriff wird einen Reiz hervorrufen, wo aber der Eingriff gleich gründlich stattfinden kann, folgt der Tod der Zelle.

Dass durch den Aufbau (Tectonik) einer Protoplasmaart die Fähigkeit des Eiweissstoffes, gewisse Verbindungen einzugehen, verloren gehen kann, indem benachbarte Eiweissmoleculc die zur Anlagerung geeigneten Stellen besetzen, wird aus folgendem, allerdings etwas ferne liegenden Beispiel erhellen: Wie bekannt, verbindet sich Eiweiss bei Gegenwart von Essigsäure mit Ferrocyankalium, und diese Verbindung liefert mit Eisenchlorid, unter Lostrennung jenes Salzes vom Eiweiss, Berlinerblau. Diese Eigenschaft, Ferrocyankalium anzulagern, ist nun dem organisirten Eiweiss des lebenden oder toten Protoplasmas verloren gegangen. Erst wenn man die Zellen in verdünnter Kalilauge aufquellen lässt und so die Tectonik völlig aufhebt, ist diese Fähigkeit wieder da.¹⁾ Auf ähnlichen Verhältnissen beruht auch die Fähigkeit verschiedener Protoplasmaarten, sich durch bestimmte Farbstoffe zu färben; es kommt hier einerseits auf die Dimensionen der intermicellaren Räume an, andererseits auf die Moleculargrösse des färbenden Körpers, vorausgesetzt, dass die in Betracht kommenden Farbstoffe im Wesentlichen denselben chemischen Charakter besitzen, also z. B. zu den basischen Farbstoffen gehören. So wird Methylenblau besonders gerne von lebender Nervensubstanz aufgenommen²⁾ und vom Axencylinder festgehalten, so dass es Ehrlich für möglich hielt, bestimmte Nervenendigungen in noch lebendem Zustande zu verfolgen, eine Hoffnung, welche allerdings nicht völlig in Erfüllung ging. Es ergaben sich aber manche merkwürdige tinctorielle Differenzen, so z. B. färbt sich die Spiralfaser der sympathischen Ganglienzellen blau, der gerade Fortsatz derselben aber nicht; die sensiblen Nervenendigungen färben sich, die motorischen Nervenendigungen der Willkürmuskeln aber im Allgemeinen nicht mit Methylenblau.

¹⁾ Vergl. Loew, Bot. Ztg. 1884. S. 274.

²⁾ Ehrlich, Biol. C. 6, 214. Methylenblau hat folgende Structurformel:



Weder Fuchsin, noch Methylviolett, noch Saffranin färben den Axencylinder und es ist daher klar, dass die Verwandtschaft gerade zu Methylenblau ganz besonderen Verhältnissen zuzuschreiben ist. Ehrlich glaubt, dass diese Verhältnisse sind: Sauerstoffsättigung und alkalische Reaction, was mir unwahrscheinlich ist.¹⁾

Die Unterschiede der Wirkungen verschiedener Alkaloide auf nervöse Apparate des Thieres sind höchst merkwürdig. So wirkt das Strychnin weit stärker auf das Rückenmark ein, als das Chinin, welches auch auf Grosshirn und Herzganglien wirkt. Auch Atropin wirkt auf die Grosshirnfunctionen, aber auch auf periphere Nervenapparate — theils in erregender, theils in lähmender Weise, und vorzugsweise auf Drüsen des Verdauungscanals. — Coniin wie Nicotin wirken lokal erregend auf die sensiblen Nerven, doch verlangsamt letzteres zugleich den Herzschlag. Das Curare wiederum verursacht Lähmung in den intramusculären Endigungen der motorischen Nerven. Das Veratrin, von dem 0,05 g tödtlich auf einen Menschen wirken können, ist characterisirt durch erregende, dann lähmende Wirkungen auf centrale, das Morphin durch solche auf sensorische Apparate. Das Protoveratrin, welches für Frösche 5mal, für Kaninchen 25mal so giftig wie Veratrin ist, verbindet Charactere der Wirkungen von Veratrin, Aconitin und Delphinin.²⁾ Das Corydalin bedingt bei Katzen (37 mg des HCl—Salzes pro kg) intravenös injicirt fast augenblicklich die furchtbarste Epilepsie. Das Cocaïn wirkt erst erregend, dann deprimirend auf die Nervencentra, die reflectorische Thätigkeit des Rückenmarks wird erhöht und die von hier zum Auge gehenden Sympathicusfasern gereizt.³⁾ Das Muscarin hat manchfaltige Wirkungen auf Herz, Darm, Drüsen, Pupille und centrales Nervensystem.

Manche der Alkaloide wirken auf viele Abtheilungen des Organismenreiches giftig, andere wieder nur auf einzelne wenige.

¹⁾ Anders liegt der Fall bei der Alizarinfärbung, welche Lieberkühn und Edinger in der Grosshirnrinde erhielten; die gelbe Färbung durch die violette Natriumverbindung deutet hier auf sauer reagierende Gebiete.

²⁾ Watts, Ch. C. 1892. I. In ähnlicher Weise vereinigt nach H. Meyer das Chelidonin toxische Merkmale des Morphins und des Cocains. Arch. exp. Path. 1892.

³⁾ Durdafi, D. Med. Wch. 13, 127. Von höchstem Interesse ist auch der »Antagonismus« verschiedener Basen. Auf ein mit Atropin behandeltes Herz hat Muscarin keine Wirkung (Schmiedeberg), das Hyoscin ist ein Antagonist des Pilocarpins (Kobert).

Zu ersterer Gruppe gehören z. B. Strychnin, Chinin, Cinchonin, Solanin,¹⁾ Cocaïn, zu letzterer Morphin, Atropin, Chinolin, Muscarin, Neurin.

Merkwürdig ist die von P. Bert und von Demant gemachte Beobachtung, dass neugeborene Hunde weit mehr Strychnin vertragen, als erwachsene²⁾. Die scheinbar grosse Resistenz der Ascariden gegen Strychnin hat Schröder dahin aufgeklärt, dass sie in dieser Lösung ihren Mund nicht öffnen und das Gift den weit langsameren Weg durch die Haut nehmen muss³⁾. Darauf mag wohl auch die scheinbar geringe Giftigkeit des Strychnins für Schnecken und Wasserkäfer beruhen, welche Kruckenberg⁴⁾ beobachtete. — In 0,05 proc. Strychninlösung, in welcher Infusorien und Rädertierchen sehr bald zu Grunde gehen, sah H. Klebs manche Flagellatenarten (*Euglena*, *Phacus*) längere Zeit fortleben⁵⁾. Während bei Wirbelthieren Strychnin ein weit stärkeres Gift ist als Chinin, ist das Verhältniss für Infusorien und Diatomeen umgekehrt. Für chlorophyllhaltige Infusorien (*Zygoselmis orbicularis*), ist wie Charpentier beobachtete, das Cocaïn 20mal giftiger als Strychnin. Auch Veratrin ist ausserordentlich giftig für Infusorien (Kühne) Frösche leben in 0,05 % Morphinlösung monatelang. Chinin und Atropin tödten sie rasch, noch rascher Strychnin und Veratrin in ebenso starken Lösungen (Marcacci).

Strychnin (0,05 %) verhindert die Entwicklung des Froscheies, Morphin und Atropin nicht. Kaulquappen sterben rascher durch Chinin, Strychnin und Veratrin, als durch Morphin und Atropin (Marcacci). Nach demselben Autor wird die Milchsäuregärung begünstigt durch Atropin und Morphin, verzögert durch Chinin und Strychnin, also dort Reizung, hier Lähmung. Chinin, Strychnin, Veratrin, schädigen die Keimkraft der Erbse, nicht aber thut dieses

¹⁾ Nach Perles (Arch. exp. Path. 1889) tötet eine 0,5 % Solaninlösung in zwei Minuten Amöben, momentan Infusorien und sistirt binnen 15 Minuten die Eigenbewegung von Bacterien. Milzbrandbacillen entwickeln sich in einer Nährgelatine nicht mehr nach Zusatz von 1 % Solanin. Schimmelpilze kommen in 1 % Solaninlösung noch fort, in concentrirterer aber nicht mehr.

²⁾ Vergl. auch Falk, Pflüg. Arch. 34, 530.

³⁾ Arch. f. exp. Path. 19, 209.

⁴⁾ Physiol. Studien 1880 I Abthlg. S. 95.

⁵⁾ Ueber die Organisation einiger Flagellatengruppen, 1883. S. 59.

Morphin. Mais, Bohnen und Lupinen werden durch diese vier Alkaloide getötet, schwächer wirkt Atropin. Morphinsalze wirken auf die Wurzeln erwachsener Pflanzen nicht ein, wohl aber Chinin und Strychnin¹⁾. Nach Detmer beeinträchtigt eine 0,2 % Atropinlösung das Wachstum von Erbsenkeimlingen keineswegs erheblich, wohl aber wirkt eine ebenso starke Lösung von salzsaurem Chinin tödlich. Während Nicotin und Strychnin (1:437) das Protoplasma der Droseratentakeln töten, wirken Morphin, Curare und Colchicin nicht schädlich ein (Darwin).

Chinin, Strychnin, Morphin sind bei guter Nährlösung keine Gifte für die gewöhnlichen Fäulnisbakterien. In einer 1 proc. Lösung von essigsaurem Strychnin kann Schimmel wachsen, *Penicillium* gedeiht sogar ziemlich gut in einer zuckerhaltigen Nährlösung, welcher 1 proc. salzsaures Morphin zugesetzt ist. Dagegen keimten *Penicillium*sporen nicht in einer 10 proc. Saccharoselösung, welcher 0,25proc. salzsaures Chinin zugesetzt war (Manassein).

Ein Kaninchen verträgt mehr Morphin als ein Mensch; dagegen sind Cocaïn und Nicotin auch für viele nieder stehende Thiere giftig. Danilewsky beobachtete die anaesthesirende Wirkung des Cocaïns bei Coelenteraten, Echinodermen, Würmern,²⁾ Greenwood die lähmende Wirkung des Nicotins bei Echinodermen, Mollusken, Arthropoden und Würmern³⁾. Der Grad der Giftwirkung des Nicotins geht parallel der Ausbildung des Nervensystems, daher ist für Amöben Nicotin eigentlich gar kein Gift (Greenwood). Eine relativ geringe Empfindlichkeit hat auch *Actinosphaerium*, es stirbt in 0,1 proc. Nicotinlösung erst nach einigen Stunden; auch *Actinia* ist noch wenig empfindlich. Dagegen werden Regenwürmer schon in 0,01 proc. Lösung leicht angegriffen und in 0,05 proc. Lösung rasch getötet. Bei *Archidoris* bewirkt 0,01 proc. Nicotinlösung Aufhebung der beim gesunden Thier zu beobachtenden reflectorischen Contraction der Antennen auf Reize des Mantelrandes hin. Krebse sind gegen Lösungen von dieser Stärke sehr

¹⁾ Marcacci, Ann. di Chim. e di Farmacol. 1887. Den gleichen Unterschied bemerkt man bei Algen. Bei Maispflanzen constatirte Knop eine schädliche Wirkung von Chinin, Cinchonin und Morphin (Landw. Versuchsstationen 7, 463).

²⁾ Pflüg. Arch. 51, 446. Auch höhere Pflanzen werden durch Cocaïn geschädigt; eine 0,3 % Lösung von salzsaurem Cocaïn verhindert z. B. die Keimung der Kresse.

³⁾ Biol. C. 11, 534.

empfindlich und bei *Sepiola* ist die Empfindlichkeit bereits so gross, dass das Thier in 0,01 proc. Lösung schon nach wenigen Secunden stirbt (Greenwood). Auf junge Ephyren von *Aurelia* wirkt eine 0,01 proc. Lösung weit stärker als auf *Hydra*. Eine 0,05 proc. Lösung hebt bei letzterer die Empfindlichkeit für Reize auf, eine 0,5 proc. Lösung ist tödtlich.¹⁾

Grosse Unterschiede zeigen sich im Verhalten verschiedener Wirbelthiere zu Atropin.²⁾ Kaninchen vertragen Dosen, die für den Menschen letal sind. 0,25 g Atropinsulfat erzeugen bei Meerschweinchen, und 0,15 g bei Ratten lediglich Durchfall. Auch Igel und Beutelthiere vertragen grössere Mengen. Hunde ertragen 0,5—0,6 g innerlich, 0,75 g subcutan und 0,05 g intravenös. Sperlinge sterben nach 2—4 mg, Tauben noch nicht nach 0,03 g; 0,2 g töten einen Staar in einer Stunde, 0,42 g bedingen Erkrankung aber noch nicht den Tod eines Hahns. Frösche, die durch Atropin gelähmt wurden, können sich wieder erholen.

Solche gewaltige Unterschiede zeigen sich bei Coniin nicht, es ist für alle Thierarten von Flöhen und Fliegen bis zum Geier, Taube, Ente, Kaninchen und Pferd ein starkes Gift.³⁾ Infusorien sind nicht geprüft, ebensowenig verschiedene Pflanzen.

Grösseren Unterschieden begegnen wir aber wieder beim Coffein, welches Krämpfe und Störungen der Respiration und Circulation hervorruft. Frösche sind relativ wenig empfindlich und zwar werden Unterschiede in der Wirkung auf *Rana temporaria* und *Rana esculenta* berichtet,⁴⁾ Katzen sind ferner weit empfindlicher als Kaninchen. Dosen von 0,2—0,5 g sind letal für letztere, Katzen können schon bei 0,1 g nach mehreren Stunden sterben. Bemerkenswerthe Differenzen der letalen Dosen bei Tauben, Raben und Eulen, welche bei 0,12—0,5 g in $\frac{3}{4}$ — $3\frac{1}{4}$ Stunde zu Grunde gehen, konnten dagegen nicht beobachtet werden. Auch bei Nattern, Fischen, Hühnern, Hunden und Meerschweinchen wurde die Giftigkeit nachgewiesen. Beim Menschen zeigen sich je nach dem In-

¹⁾ Von Interesse ist ferner die Beobachtung Greenwoods, dass starke Nicotinslösung die Tentakeln brüchig macht, und die einzelnen Zellen sich trennen wie nach Maceration.

²⁾ Vergl. besonders Husemann und Hilger, die Pflanzenstoffe, Bd. II, S. 1202.

³⁾ Ibid. S. 919.

⁴⁾ Ibid. S. 1381.

dividuum verschiedene Grade der Empfänglichkeit. Für Infusorien und Algen ist Coffein kaum ein Gift zu nennen; sie bleiben sogar in 0,5% Lösungen tagelang lebendig. Algen, welche wie Spirogyra gespeichertes actives Eiweiss im Zellsaft enthalten, erfahren in dessen Lösung eine merkwürdige tropfenartige Ausscheidung des letzteren.¹⁾

Von gewissem Interesse ist der Unterschied in der Wirkung von Chinin und Chinolin auf niedere Pilze.²⁾ Fäulniss-Spaltpilze leiden in ihrer Entwicklung nicht, wenn 1^o/₀₀ eines Chininsalzes zur Nährlösung gesetzt wird, wohl aber wird die Entwicklung völlig durch ebenso starke Chinolinsalzlösung sistirt, obwohl sonst Chinolin ein weit schwächeres Gift als Chinin ist. Noch interessanter ist aber die Beobachtung Donaths, dass dieser Empfindlichkeit gegenüber Sprosspilze (Hefe) selbst durch eine 5% Lösung von salzsauerm Chinolin nicht im Geringsten in ihrer Gärthätigkeit beeinflusst werden.

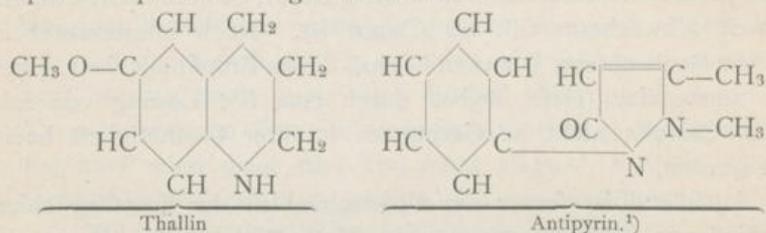
Auffallend ist ferner der Unterschied in der Empfänglichkeit verschiedener Bacterienarten gegen Methylviolett oder Pyoktanin; so wird der Staphylococcus aureus schon bei einem Gehalt des Nährbodens an Farbstoff 1:6000000 am Wachsthum gehindert, während der Typhusbacillus noch bei 1:5000 wächst (Jänike.)

Mit den Beziehungen zwischen chemischer Constitution und Alkaloidwirkung ist in der Neuzeit die Forschung mehr als je beschäftigt. Zahlreiche Chemiker sind an der Arbeit, die Constitution von Alkaloiden zu ergründen, so W. Koenigs und H. Skraup beim Chinin, Pinner und Blau beim Nicotin, Knorr beim Morphin, Einhorn beim Cocaïn, Tafel beim Strychnin, Ladenburg und Merling beim Atropin; bei manchen Alkaloiden ist sie in neuester Zeit bereits festgestellt worden, so die des Coffeïns durch E. Fischer, des Papaverins von Hesse und Goldschmidt, des Narkotins von Roser, des Coniins von Ladenburg, des Trigonellins von Hantsch und Jahns, des Pilocarpins von Hardy und Calmels (Vergl. Pictet, die Pflanzenalkaloide, Berlin 1891). Es liegt in der Natur der Sache, dass von gewissen Atomgruppierungen

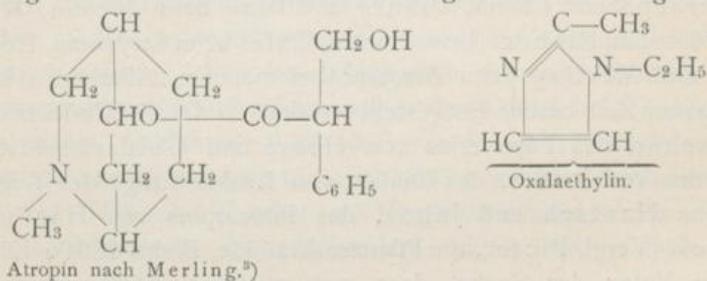
¹⁾ Vergl. Loew und Bokorny, Flora 1892. Beiheft.

²⁾ Von antiseptischen Chinolinderivaten haben Emmerich und Kronacher besonders das Diaphtherin sehr wirksam befunden gegen Eiterbakterien, Milzbrandbacillen und andere Microben. Das Diaphtherin $C_{24}H_{20}N_2SO_6 + 4H_2O$ liefert als Spaltungsproducte: Oxychinolin, Phenol und Schwefelsäure (Ziegler).

bestimmte Effecte erzielt werden, nur darf man nicht zu weit gehen und jedesmal nur eine einzige Atomgruppierung für einen bestimmten Effect verantwortlich machen; wir wissen z. B., dass Körper sehr verschiedener Constitution Temperatur herabsetzend wirken können, so z. B. ausser Chinin: salicylsaures Natron, Aethyl-oxyhydrochinolin (Kairin), der Methylaether des Oxychinolintetrahydrürs (Thallin), Methyltetrahydrochinolin (Kairolin) das Phenyl-dimethylpyrazolon (Antipyrin), Acetanilid, das Paraacetphenetidin (Phenacetin), und ebenso können sehr verschiedenartig constituirte Körper Temperatur steigernd wirken.



Man kennt die specifischen Wirkungen von Atropin und einigen anderen Tropicinen genau, aber merkwürdigerweise fand H. Schulz, dass ein ganz anders constituirter Körper, nämlich das eine narkotisch riechende Flüssigkeit bildende Oxalaethylin $\text{C}_6 \text{H}_{10} \text{N}_2$ ebenso wirkt wie Atropin.²⁾ Wird in diesem Molecül aber ein Atom Wasserstoff durch ein Atom Chlor ersetzt, so wirkt das Product wie Morphin narkotisch auf's Gehirn, die Pupillen erweiternde Wirkung ist verschwunden und nur die Vagus lähmende ist geblieben.



¹⁾ Das Antipyrin ist ein Nervengift, das auf's Rückenmark, dann auf's Gehirn und periphere Nerven wirkt. Es setzt den Stoffwechsel im Thier herab. Für Algen und Infusorien ist es in 1/100 Lösung ungiftig.

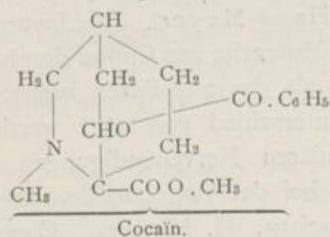
²⁾ Arch. f. exp. Path. 13, 304 und 16, 256.

³⁾ Zum Atropin hat das Cocaïn nahe chemische Beziehungen; ferner wirkt einerseits Cocaïn auch mydriatisch, andererseits das Benzoyltropicin schwach anaesthe-

Man sieht also, dass einerseits sehr verschiedenartig constituirte Basen gleich wirken können, dass aber andererseits kleine Aenderungen in der Constitution bedeutende Unterschiede in der physiologischen Wirkung herbeizuführen vermögen. In beiden Beziehungen sind von der jetzigen Forschung die interessantesten Entdeckungen zu erwarten.

Alkaloide, welche heftige Krämpfe erregen, wirken lähmend, wenn sie am Stickstoff methyliert werden. Werden die Basen Strychnin, Brucin, Codein, Morphin, Thebain und Nicotin am Stickstoff methyliert, so sind die Producte weit weniger giftig als die ursprünglichen Alkaloide und zum Theil von anderer Wirkung (Stahlschmidt, Schroff, Brown und Frazer); die entstehenden quarternären Basen wirken curareartig, wie die meisten quarternären Basen überhaupt. [Auch Arsoniumverbindungen (Rabuteau) wirken curareähnlich.] Beim Atropin tritt in den Alkylderivaten bei gleicher mydriatischer Wirkung die Paralyse stärker auf (Gunning), die andern Atropinwirkungen dagegen fehlen (Frazer). Von der curareartigen Wirkung der quarternären Basen im Allgemeinen entfernt sich die Wirkung des Cholins, des Neurins und des Muscarins, es finden hier nach Coppola secundäre Einwirkungen statt, welche die Curarewirkung verdecken.¹⁾ Coppola stellte drei Ammoniumbasen dar, welche an Stelle des Trimethylamins jener Basen den

sirend. Die sauren Spaltungsproducte des Cocaïn können keine Anaesthetie hervorrufen. Einhorn gibt dem Cocaïn folgende Constitutionsformel:



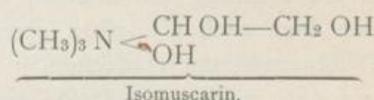
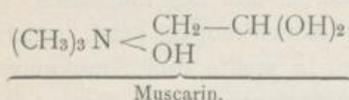
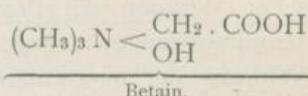
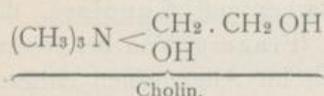
Das L—Benzoyllecgoninnitril, ein dem Cocaïn noch nahestehendes Derivat, bringt sowohl Mydriasis als auch Anaesthetie hervor, aber schwächer als Cocaïn (Ehrlich), während das L—Ecgoninamid ziemlich indifferent ist (Einhorn. Ber. D. Ch. Ges. 26, 964).

¹⁾ Auf niedere pflanzliche Organismen wirken die neutralen Salze der Ammoniumbasen gar nicht schädlich; Algen leben wochenlang in 0,2% Lösung des Tetraäthylammoniumchlorids und Neurin ist für Schimmelpilze sogar ein vorzüglicher Nährstoff. Chinin dagegen ist für Algen ein sehr starkes Gift.

Pyridinring enthielten, das Pyridincholin, das Pyridinneurin, und das Pyridinmuscarin und fand, dass diese Basen jenen ganz analog, nur noch intensiver wirkten (Gazz. chim. 15,330).

Andererseits zeigten aber Clause und Luxinger, dass man auch die substituirte Aethylgruppe im Muscarin ersetzen kann, ohne den Giftcharacter wesentlich zu ändern; Amyl-, Valeryl-, Benzyl-, Glyceril-Trimethylammoniumhydroxyd und auch Tetramethylammoniumhydroxyd bewirken nach jenen Forschern wie Muscarin eine Lähmung des Herzmuskels, so dass selbst starke electriche und mechanische Reize versagen. Atropin, Coffein und Veratrin heben die Lähmung wieder auf.¹⁾

Dem gegenüber muss es um so mehr auffallen, dass die isomeren Muscarine sehr grosse Unterschiede in der Wirkung zeigen und dass die nahe verwandten Basen Cholin und Betain nur schwache Gifte sind:



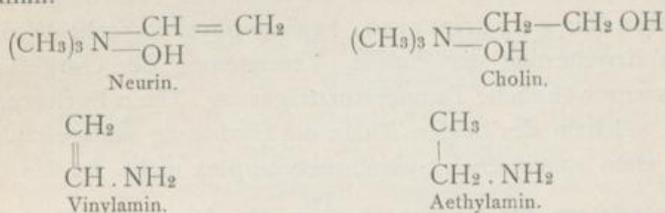
Beim Isomuscarin tritt neben der Curarewirkung auch Erregung der centralen Vagusganglien und eine beträchtliche Steigerung des Blutdruckes ein (Hans Meyer). Merkwürdigerweise hat aber auch das synthetische Muscarin, aus Cholin durch Oxydation erhalten, eine andere Wirkung als das aus Pilzen isolirte, obwohl bis jetzt kein chemischer Unterschied constatirt werden konnte;²⁾ jenes lähmt die intramusculären Nervenendigungen beim Frosch und bewirkt starke Myose bei der Vogelpupille, dieses aber zeigt keine dieser Wirkungen (Boehm, H. Meyer). Chemisch und physiologisch verschieden von diesen drei Muscarinen ist das Muscarin von Berlinerblau (Ber. Chem. Ges. 17, 1139), es bewirkt wie die

¹⁾ Fortschr. d. Med. 2, 276. Die Constitution des Muscarins wurde bekanntlich von Schmiedeberg und Harnack aufgeklärt.

²⁾ Schmidt hegt die Vermutung, dass stereochemische Isomerie vorliegt (Ber. d. D. Chem. Ges. 26, 806).

meisten Ammoniumbasen vermehrte Schweiss- und Speichelabsonderung, sowie Lähmung der Respiration (H. Meyer).

Welch' grossen Unterschied in der physiologischen Wirkung auch der Uebergang der einfachen in doppelte und dreifache Bindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen ausmacht, zeigt sich nicht nur bei nicht basischen Körpern (Allylsenfö, Acrolein, Crotonaldehyd sind weit giftiger als die zugehörigen gesättigten Verbindungen), sondern auch bei den Basen. Das ergibt sich z. B. beim Neurin, welches weit giftiger wirkt als das ihm entsprechende Cholin; sowie beim Vinylamin gegenüber dem ungiftigen Aethylamin.



Ehrlich fand, dass Meerschweinchen durch 0,03 g salzsaures Vinylamin pro kg binnen 10 Stunden, durch 0,015 g binnen 24 Stunden getötet werden.

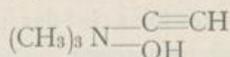
Merkwürdig ist, dass das Homologe des Neurins, das Allyltrimethylammoniumhydroxyd $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{array}{l} \text{---CH}_2\text{---CH} \\ \text{---OH} \end{array} = \text{CH}_2$ nach

H. Meyer ein nur schwach giftiger Körper ist.

Während das fast ungiftige Cholin durch Verlust von ein Molecül Wasser zum giftigen Neurin¹⁾ mit doppelter Bindung wird, wird letzteres noch zu einem weit giftigeren Körper, wenn unter

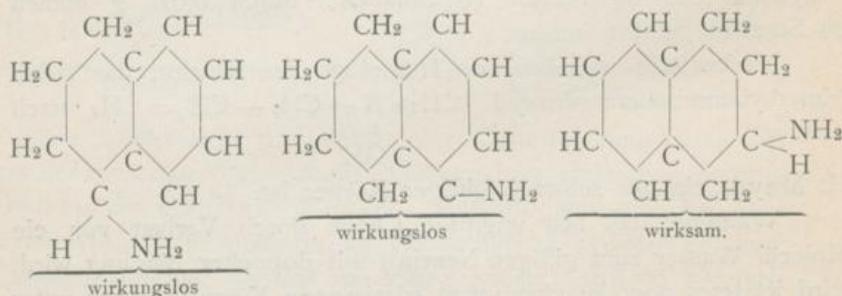
¹⁾ Hier bedingt also der Verlust der Elemente des Wassers eine Zunahme der Giftigkeit, während beim Morphin ein solcher Verlust (Bildung von Apomorphin) eine Abschwächung und bedeutende Veränderung des Giftcharacters mit sich bringt. Das Apomorphin wirkt nicht mehr narkotisch, sondern brechenerregend. Verliert das Atropin die Elemente des Wassers, so geht es in Apoatropin $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_{21}$ über, welches nicht mehr mydriatisch wirkt und zu den tetanisirenden Giften gehört (Maracchi). Verliert das Digitalin (siehe Anhang) die Elemente des Wassers, so ist die Giftwirkung ganz vernichtet. Es kommt also sehr viel darauf an, wie die Elemente des Wassers vorher in den Molecülen gelagert waren; die rationellen Formeln allein können dem Arzte, dem Physiologen, die Hoffnung zum Verständniss dieser Unterschiede geben!

Verlust von zwei Wasserstoffatomen das Acetyltrimethylammoniumhydroxyd¹⁾ daraus entsteht:



Dieses bewirkt intravenös injicirt bei Warmblütern Stillstand der Herzthätigkeit und der Respiration.

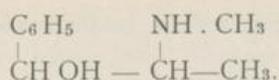
Sehr interessant sind die Verhältnisse zwischen chemischer Constitution und Giftwirkung, welche Filehne und Stern (Virch. Arch. 117, 418) bei den von E. Bamberger zuerst dargestellten hydrierten Naphtylaminen festgestellt haben. Es zeigen nämlich nur diejenigen β -Derivate, welche an dem die Amidogruppe besitzenden Ring hydriert sind, gewisse physiologische Wirkungen, nämlich Erweiterung der Pupille, Verengerung der Ohrgefäße und eine aussergewöhnliche Temperatursteigerung. Die α -Derivate, gleichviel an welchem der beiden Ringe die Hydrierung stattgefunden hat, zeigen jenen specifischen Symptomencomplex nicht. Ist das einzelne Wasserstoffatom der Gruppe $\text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{<} \text{NH}_2 \end{array}$ durch ein Alkyl ersetzt, so bleibt jene Wirkung ebenfalls aus.



Der Umstand, dass das Pseudoephedrin einen gleichen Symptomencomplex herbeiführt, veranlasste Filehne, ebenfalls bei diesem Körper in der gesättigten Seitenkette die β -Stellung der Amidogruppe zu dem vorhandenen Benzolringe, (welche Ladenburg bereits acceptirt hatte) vom physiologischen Standpunkte aus als richtig zu erklären. Es kommt ihm demnach die Constitutionsformel zu:

¹⁾ Schmidt, Ann. Chem. Pharm. 267, 249.

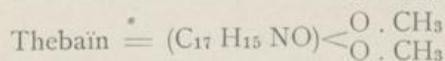
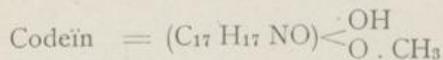
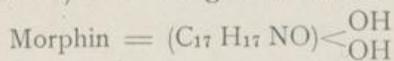
²⁾ Virch. Arch. 124, 93. Das Pseudoephedrin und das von Nagai entdeckte mydriatisch wirkende Ephedrin sind aus Ephedra vulgaris gewonnene Basen.



Die homologen Basen der Pyridinreihe zeigen toxische Wirkungen, die in ihrer Art gleich, aber an Intensität verschieden sind; die letale Dose wird kleiner, je höher in der Reihe die Base steht. Die höheren Glieder der Pyridinreihe wirken ähnlich wie die niederen Glieder der Chinolinreihe, aber intensiver. Diese Wirkung besteht hauptsächlich in Paralyse der Respirationscentra. Die durch Verdoppelung gebildeten Basen: Dipyridin, Parapicolin ($\text{C}_6\text{H}_7\text{N}$)₂ etc. sind giftiger als die entsprechenden einfachen und unterscheiden sich auch in der Wirkungsart.¹⁾

Hervorzuheben ist die Beobachtung Stolnikows,²⁾ dass die Ueberführung von Morphin in Morphinaetherschwefelsäure hinreicht, den Giftcharakter sehr stark abzuschwächen, ja denselben ganz zu verändern. Jene Aethersäure wird im Körper in andere zur Zeit unbekannte Aetherschwefelsäuren umgewandelt, sie unterliegt also, wie Morphin, leicht der Zerstörung. Während 1,0—1,2 g Morphin und 2 g Codein letale Dosen für Hunde mittlerer Grösse sind, vertragen sie 4,9 g Morphinaetherschwefelsäure sehr gut (Stolnikow). In grösseren Dosen nähert sich die Wirkung der des Codeins, welches auf Athmung und Blutdruck keinen merklichen Einfluss hat (Schröder).

Sehr auffällende Unterschiede in der Wirkung werden hervorgerufen, wenn der Wasserstoff der Hydroxylgruppen durch Alkyle ersetzt wird. So ist bei Morphin, Oxymorphin, Oxydimorphin die narkotische, bei Codein und Thebain die tetanische Wirkung vorherrschend. Das Thebain wirkt (wahrscheinlich weil es eine doppelte Bindung mehr besitzt) aber heftiger als Codein.



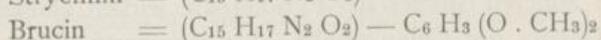
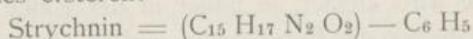
Von hohem Interesse ist, dass das Thebain durch verdünnte Salzsäure in zwei isomere (amorphe) Basen umgewandelt wird,

¹⁾ Mk. Kendrick und Dewar, Lond. R. Soc. Proc. 22, 432.

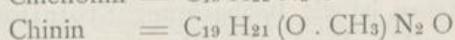
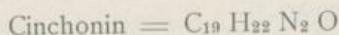
²⁾ Z. physiol. Chem. 8, 266. — Vergl. auch oben Cap. IV, Phenole.

Thebenin und Thebaicin, welche in ihrer physiologischen Wirkung abgeschwächt sind.

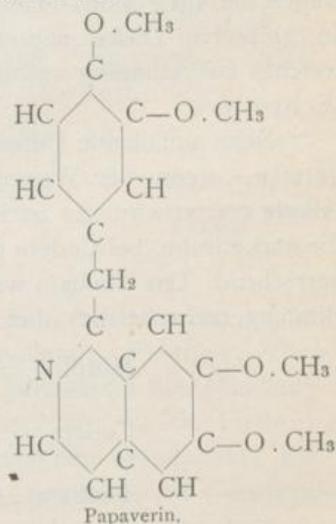
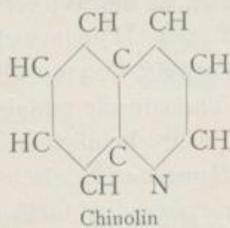
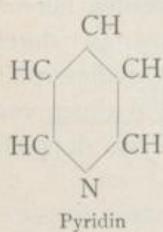
Das Strychnin ist weit giftiger als Brucin und doch ist der chemische Unterschied nur gering, letzteres ist das dimethoxylierte Derivat des ersteren:



Das Cinchonin, das ähnlich wie Chinin, aber schwächer wirkt, unterscheidet sich von letzterem durch den Mangel einer Methoxygruppe ($\text{O} \cdot \text{CH}_3$), welche beim Chinin in Parastellung zum Stickstoff steht.



In naher Beziehung zum Chinin steht das Chinolin, welches ausser geringer temperaturherabsetzender Wirkung noch unangenehme Nebenwirkungen (Erbrechen z. B.) hat. 0,6—1,0 g führen beim Kaninchen nach »willkürlicher« und Reflexlähmung zum Tod. Das Chinolin ist wie das nur schwach giftige Pyridin und Papaverin (ein Derivat des Isochinolins), eine tertiäre Base:



Beim Chinolin constatirten Krolikowski und Nencki, dass die Einführung der Carboxylgruppe den Giftcharacter abschwächt. Ein Kaninchen verträgt 1,0 g ortho-oxychinolin-carbonsaures Natron, Hunde von 12 kg Gewicht täglich 2—4 g ohne jede Störung (Wien).

Ak. Ber. 1888). Es herrscht hier also dasselbe Gesetz wie bei den Phenolen. Andererseits wird durch Wasserstoffzufuhr die Wirkung verstärkt (siehe Cap. IV). Während das Paraoxychinolin nur schwach wirkt und 0,6 g bei Kaninchen unbedeutende Temperaturerniedrigung bewirkt, tötet 0,6 g Tetrahydroparaoxychinolin Kaninchen binnen zwei Stunden (Jaksch).

Nach Gaule (Archiv f. Phys. 1890) wirkt das Piperidin $C_5H_{11}N$ in auffallender Weise auf die Blutkörperchen, wobei helle Stellen (Vacuolen) auftreten. Wenn Seitenketten in den Piperidinkern eintreten, so wird diese Wirkung schwächer, und die auf das Nervensystem nimmt zu; Methyl, Aethyl, Propyl bewirken, in jenen Kern eingeführt, periphere, die höheren Alkyle aber centrale Lähmung. Lähmungen der willkürlichen Muskeln können entweder ihre Ursache in den Muskeln selbst haben, wie bei Coffein, oder in den peripheren Enden der Nerven wie bei Curare, oder im Centralnervensystem, wie bei den echten Narcoticis. Die Lähmungsursachen bei den Lupetidinen (Derivaten des α -Dimethylpiperidins) liegen nach Gürber (1890) ausschliesslich in den Nerven; γ -Isobutyl und γ -Hexyllupetidin sind nach ihm auch Herzgifte (Siehe Cap. II).

Anhang.

Giftwirkung der Ammoniaksalze.

Die neutralen Ammoniaksalze (Sulfat, Chlorid) können zum Theil eine den Alkalisalzen ähnliche giftige Funktion ausüben, zum Theil aber auch dadurch giftig wirken, dass sie in den Zellen gespalten werden, wodurch das Ammoniak allein zur Wirkung kommt¹⁾ oder auch indem sie nach Umsetzungen mit andern Salzen in kohlen-saures Ammoniak oder Diammonphosphat übergehen, welche dem freien Ammoniak im gewissen Grade ähnlich wirken können. Im Blute der Warmblüter bleibt eingeführtes Ammonsulfat sicher nicht lange bestehen, es wird mit dem Natriumbicarbonat resp. Natriumphosphat des Blutserums rasch Umsetzung erfahren.

¹⁾ Siehe oben: Allgemeine Gifte, Cap. IV.

Kleine Mengen von Ammoniaksalzen werden, wie Nencki, Knie-riem, Drechsel u. A. zeigten, im Säugethier rasch in Harnstoff verwandelt, grössere Mengen aber üben ziemlich starke Giftwirkung aus, indem sie nach Binz dem Strychnin ähnlich das respiratorische Centrum und das Rückenmark reizen.¹⁾ Infusorien, welchen $\frac{1}{4}\%$ Lösung von Na_2SO_4 nicht schadet, sterben bald in einer Lösung der äquivalenten Menge Ammoniumsulfat, auch wenn das angewandte Wasser frei von Calciumbicarbonat ist, sich also kein Ammoniumcarbonat bilden kann. Was höher stehende Pflanzen betrifft, so ist bekannt, dass Ammoniaksalze für dieselben keine so günstige Stickstoffquelle abgeben als Nitrate, obwohl letztere bei der Eiweissbildung erst in Ammoniak übergeführt werden müssen. Ein schädlicher Einfluss eines Ueberschusses von Ammoniaksalzen ist also hier nicht zu verkennen.

Auch manche Algen (Spirogyren) sind gegen neutral-reagirende Ammoniaksalze selbst bei 1‰ Verdünnung sehr empfindlich; Spalt-, Spross- und Schimmelpilze sind dagegen sehr resistent zu nennen, so kann man die Zellen der Bierhefe mit einer 10 proc. Salmiaklösung ohne Schaden längere Zeit auf 40° erwärmen.²⁾ Gegen kohlen-saures Ammoniak ist sie aber weit empfindlicher, und zwar vertragen sie von diesem bei weitem nicht so viel wie von kohlen-saurem Natron.³⁾

Giftwirkung der Harnstoffe.

Einer Anzahl von substituirten Harnstoffen wurde schon oben, Cap. IV, Erwähnung gethan. Der gewöhnliche Harnstoff $(\text{CO})\begin{matrix} \text{NH}_2 \\ < \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ ist für Thiere ein relativ schwaches Gift, ebenso für höhere Pflanzen und für Algen, keines dagegen für niedere Pilze. Beim Hund töten erst 4 g pro kg, Frösche sterben nach Injection von $\frac{1}{30}$ des Körpergewichts, Tauben bei $\frac{1}{35}$, Meerschweinchen bei $\frac{1}{50}$, Kaninchen bei $\frac{1}{100}$. Ammoniakbildung im Blute ist dabei nicht nachweisbar.

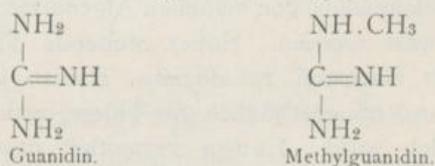
¹⁾ Aehnlich wirken auch die neutralen Salze der Alkylamine, während die Platin-Ammoniakbasen curareartig wirken (Hofmeister).

²⁾ Loew, Pflüg Arch. 35, 512.

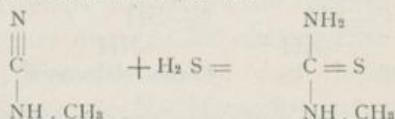
³⁾ Fäulnisbakterien vertragen mehr, diese können sich nach Gottbrecht erst nicht mehr entwickeln (J. Th. 19, 521), wenn 5‰ kohlen-saures Ammoniak den Nährböden einverleibt werden.

Von monosubstituirten Thioharnstoffen ist Phenylthioharnstoff giftig (Versuche an Fröschen, Kaninchen und Hunden), schwächer wirkt Allyl-, dann Acetylthioharnstoff. Die Warmblüter ergeben Lungenödem und Hydrothorax bei der Section; die auffälligste Erscheinung an Fröschen ist ein beträchtliches Anasacra. Diphenyl- und Dimethylthioharnstoff sind ungiftig, dagegen sind Allyl-Phenylthioharnstoff, Allyl-Aethylthioharnstoff und Methyl-Aethylthioharnstoff wieder giftig; die Giftwirkung dieser zweifach substituirten Thioharnstoffe ist aber wieder verschieden von derjenigen der einfach substituirten, jene erzeugen hauptsächlich nervöse Complicationen, diese aber Oedem. Lange vermuthete, dass die Giftwirkung möglicherweise auf eine Abspaltung von Cyanamiden beruhe, allein es ergab sich, dass letztere anders und zwar in erster Linie aufs Herz wirken. Jene Wirkungen sind daher den Thioharnstoffen selbst zuzuschreiben.¹⁾

Auch Guanidin und Methylguanidin wirken giftig. Nach Gergens ruft ersteres Muskelzuckungen und heftige Erregung des Rückenmarks und dann Lähmung hervor; letzteres tötet nach Hoffa Kaninchen bald unter den Symptomen der Dyspnoe und Convulsionen. In einer 0,5 % Lösung von Guanidinsulfat sterben Diatomeen und Infusorien bald, Fadenalgen aber langsam.



¹⁾ Lange, Chem. C. 92, II. Bekanntlich können sich aus Cyanamiden und Schwefelwasserstoff Thioharnstoffe bilden, z. B.:



Capitel VII.

Die indirect wirkenden Gifte.

Es lassen sich hier drei Gruppen unterscheiden:

- 1) Gifte, welche störend in die Athmungsvorgänge eingreifen: Kohlenoxyd, Kohlensäure, schwefligsaure Salze. Die Art der Störung ist bei diesen drei Substanzen durchaus verschieden.
- 2) Gifte, welche durch ihre Zersetzung (Spaltung, Oxydation) giftig wirken: Nitrite, Jodverbindungen, Azoimid.
- 3) Gifte, welche wahrscheinlich durch Veränderung des Quellungs-zustandes gewisser organisirter Gebilde structurstörend und in Folge dessen tödtlich wirken. Hierher gehören die neutralen Salze der Alkalien und der alkalischen Erden, sowie die oxalsauren Salze.

Giftwirkung des Kohlenoxyds.

Durch die Arbeiten von Claude Bernard, Hoppe-Seyler, Hermann, L. Meyer, ist das Verhalten des Blutes zu Kohlenoxyd und die Ursache der Giftwirkung desselben, welche in einer Störung der Athmungsvorgänge beruht, aufgeklärt worden. Das sich bildende Kohlenoxyd-Haemoglobin kann keinen molecularen Sauerstoff mehr binden und solchen nicht mehr den Organen zur Athmung liefern.¹⁾ Da darin die einzige Ursache der Giftwirkung liegt, so erklärt sich, warum Kohlenoxyd weder auf niedere Thiere, noch auf Pflanzen giftig wirkt. Es verlangsamt zwar die Keimung, aber selbst bei 79% CO in der Luft kommt sie noch nicht zum Stillstand.²⁾ Es kann ferner die Entwicklung mancher Bacterienarten (*Pyocyaneus*) hemmen, tötet dieselben aber nicht.³⁾

¹⁾ Auch das bei 40° siedende Nickelkohlenoxyd ist für Wirbelthiere stark giftig, wenige Centigramme pro kg Thier bedingen den Tod; im Blute zeigen sich dann die Streifen des Kohlenoxyd-Haemoglobins (Hanriot und Richet, J. Th. 21, 48.

²⁾ Linossier, C. r. 108.

³⁾ Frankland, Ch. C. 1889, 752.

Sperlinge sterben, wenn der Gehalt der Luft an Kohlenoxyd ca. $\frac{1}{450}$ beträgt, Hunde bei $\frac{1}{250}$, Kaninchen bei $\frac{1}{70}$.¹⁾

Der Stoffwechsel wird bei der Kohlenoxydvergiftung herabgesetzt, das Blut wird kirschroth, der Tod erfolgt schliesslich durch Erstickung, wenn nicht künstliche Athmung längere Zeit unterhalten wird.

Giftwirkung der Kohlensäure.

Zahlreiche Forscher: Pflüger, Bert, Traube, Hoppe-Seyler, Friedlaender und Herter, W. Müller u. A. haben sich mit der Giftwirkung der Kohlensäure auf Thiere beschäftigt, worüber die Lehr- und Handbücher der physiologischen Chemie ausführlichen Aufschluss geben. Wir beschränken uns hier auf wenige Worte. Die Kohlensäure ist im Vergleich zum Kohlenoxyd nur ein schwaches Gift zu nennen. Sie wird immerwährend durch den Athmungsprocess in den Zellen erzeugt und muss stets entfernt werden. Ihre Menge darf sich über eine gewisse Gränze hinaus nicht anhäufen, widrigenfalls das Eindringen des Sauerstoffs erschwert und das Protoplasma durch die zunehmende Säuerung geschädigt wird. Ein solcher Zustand wird aber beim Einathmen kohlenäurereicher Luft geschaffen, die im Stoffwechsel erzeugte Kohlensäure bleibt nicht nur im Körper, sondern wird noch vermehrt durch einen Theil der eingeathmeten, und der Tod unter Lähmung der Athmungs- und Herzthätigkeit erfolgt, selbst wenn noch bedeutende Mengen Sauerstoff in der Athmungsluft vorhanden sind.

Friedländer und Herter liessen verschiedene Thiere in einem sauerstoffreichen aber abgeschlossenen Raume athmen²⁾ und fanden, dass Kaltblüter (Schildkröten, Schlangen) gegen Anhäufung von Kohlensäure widerstandskräftiger sind als Warmblüter (Tauben, Kaninchen). Der Tod der Versuchstaube erfolgte nach 1 Stunde 50 Minuten bei 28,9% CO₂ neben 54,7% O₂, der des Kaninchens nach 5 Stunden bei 46,3% CO₂ neben 29,7% O₂; erst später starben Schildkröte und Ringelnatter. Bei kleineren CO₂-Dosen (bis zu 20%) werden während einer Stunde lediglich Reizerscheinungen, Erregung der Athmung und Steigerung der Herzarbeit beobachtet (Friedlaender und Herter).

¹⁾ Gréhant, J. Th. 18, 50.

²⁾ Z. physiol. Chem. II, 145.

Chlorophyll führende Pflanzen werden von reiner Kohlensäure im Dunkeln allmähig getötet und zwar tritt der Tod rascher in reiner CO_2 ein, als in Wasserstoff- oder Stickstoffgas, ein Beweis, dass bei jener Wirkung nicht lediglich die Abwesenheit von Sauerstoffgas die Schuld trägt. Bei Lichtzutritt functioniren die Pflanzen aber in reiner CO_2 noch, wenn auch schwach, sie zersetzen in ihren Chlorophyllapparaten Kohlensäure und schaffen dadurch Sauerstoff für die Athmung des Zellkernes und des Cytoplasmas, sowie für das Protoplasma der Chlorophyllkörper selbst. Mit fortdauernder, im Lichte stattfindenden Assimilation der CO_2 wird letztere mehr und mehr durch O_2 ersetzt, da diese Thätigkeit weit intensiver ist, als die Athmungsvorgänge, und so der schädliche Einfluss des Kohlensäureüberschusses allmähig paralysirt, wenn nicht etwa stets ein Strom von Kohlensäure den gebildeten Sauerstoff verdrängt.

Was niedere Pilze betrifft, so leben die Gärung erregenden Spross- und Spaltpilze auch in reiner Kohlensäure fort, sie können auch den Luftmangel lange Zeit vertragen, und die obligaten Anaëroben werden sogar durch Luftzutritt in ihrer Entwicklung gehemmt. Gewisse Bacterienarten aber werden durch Kohlensäure getötet (Fränkel¹⁾), während sie in einer Wasserstoffatmosphäre lange Zeit am Leben bleiben können. Nach H. Buchner sind auch Cholera bacillen sehr empfindlich gegen kohlensäurereiche Luft. Der Rauschbrand bacillus, welcher niemals bei Gegenwart von Luft gedeiht, also exquisit anaërob ist, gedeiht zwar in einer Atmosphäre von Wasserstoff, nicht aber in einer solchen von Kohlensäure.²⁾

Giftwirkung der Sulfito und Thiosulfate.

Die neutralen Sulfito können bei Thieren schädlich wirken, indem sie, zu Sulfaten werdend, den zur Athmung bestimmten Sauerstoff in Beschlag nehmen, und so zur Erstickung des Nervensystems führen.

Neutrale schwefligsaure und unterschwefligsaure (thioschwefelsaure) Salze können für niedere Organismen nur als äusserst schwache Gifte bezeichnet werden. Gewöhnliche Wasserbacterien und Monadinen werden selbst durch durch 1proc. Lösungen nicht im geringsten geschädigt, selbst nach fünf Tagen merkt man keinen

¹⁾ Z. Hyg. 5, 35.

²⁾ Kitasato, Z. Hyg. 6, 105.

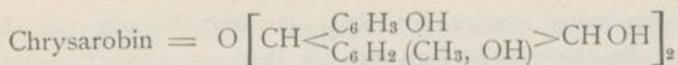
Einfluss auf ihre Bewegungsenergie. Infusorien und Diatomeen sterben allerdings sehr bald in 1 proc. Lösungen, doch werden manche Arten derselben selbst nach fünf Tagen nicht getötet, wenn 1 pro mille Lösungen zur Anwendung kommen. Spirogyren kränkeln in den 1 proc. Lösungen erst nach einigen Tagen, wobei das neutrale Natriumsulfit sich schädlicher erweist als das Thiosulfat (Hyposulfit). Die Chlorophyllkörper ziehen ihre Zacken ein, der Kern die Plasmastränge, während das Cytoplasma noch mehrere Tage (bei 10—12°) intact bleiben kann. Bei Anwendung von 1 pro mille Lösungen aber bemerkt man selbst nach 4 Tagen keine schädlichen Einwirkungen. Nur wenn die Algen längere Zeit bei höherer Temperatur (20—22°) gezüchtet wurden und im Zustande mangelhafter Ernährung sich befinden, sind sie sensibler. In Hyposulfit-Lösungen von 1 pro mille Gehalt bleiben Nematoden, Planarien und andere niedere Wasserthiere am Leben.

Bei Wirbelthieren dagegen müssen Sulfit e als ziemlich starke Gifte nach den Untersuchungen von L. Pfeiffer betrachtet werden; auf Kaltblüter wirken sie giftig durch Lähmung des Centralnervensystems. Die tödtliche Dosis bei subcutaner Injection beträgt bei Kaninchen und Meerschweinchen durchschnittlich 0,6 g Na_2SO_3 pro kg. Hunde, Katzen und weiße Mäuse werden erst bei Dosen von 1,3—1,6 pro kg getötet. Hunde zeigen Speichelfluss, Erbrechen, Dyspnoe und periphere Gefäßlähmung. 96,5% des Sulfit s erscheinen als Sulfat im Harn, 3,5% als unverändertes Sulfit.

Bei intravenöser Injection genügen pro kg bei Kaninchen 0,2 g Na_2SO_3 und 0,4 g bei Katzen. —

Die freie schweflige Säure resp. Schwefeldioxyd ist ein allgemeines Gift und wurde im Cap. IV erwähnt.

Durch Sauerstoffabsorption schädlich wirkt auch das Pyrogallol, bei dem wir einen zweifachen Giftcharakter annehmen müssen (siehe oben Cap. IV, Phenole). Aehnlich wirken ferner die Leukosubstanzen vieler Farbstoffe, besonders aber solche aus der Anthrachinongruppe (die Anthrarobine), welche in alkalischer Lösung energisch Sauerstoff aus der Luft absorbiren, um in die zugehörigen Farbstoffe überzugehen (Liebermann). Die heilenden Wirkungen der Anthrarobine bei Hautkrankheiten beruhen auf der reducirenden Wirkung, sie ist nach Berend intensiver, wie die des Pyrogallols. Hieher gehören besonders das



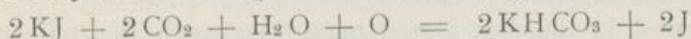
welches in alkalischer Lösung durch den Sauerstoff der Luft zu Chrysophansäure oxydirt wird:



Nach Godard (Chem. C. 1888, 803) ähnelt die Vergiftung durch Chrysarobin der durch Pyrogallol, 30 mg sind tödtlich pro kg Hund.

Giftwirkung von neutralen Jodiden.

Wie Binz gezeigt hat, wirkt Jodkalium dadurch giftig, dass im Organismus Jod abgeschieden wird, wobei ein Verbrauch von Sauerstoff stattfindet; das abgeschiedene Jod kann aber sehr labilen Verbindungen (activen Proteinstoffen) gegenüber wieder oxydirend wirken, indem es dabei selbst in Jodid übergeht. So kann dieselbe Menge Jod öfters auf zweifache Weise Schaden bringen. Binz drückte die Jodausscheidung im Thiere durch folgende Gleichung aus:



Er wies ferner darauf hin, dass Nitrite, Jodate, Ozon und Halogene Wirkungen ausüben, welche denen von Jodkalium und Jodoform in gewissem Grade analog sind.¹⁾ Die Zersetzung des Jodkaliums wird besonders von sauren Säften befördert, demgemäss liess sich vermuthen, dass für Organismen ohne saure Säfte das Jodkalium auch ohne jeden Schaden sei. Das ist auch der Fall. Ich beobachtete, dass Algen und Infusorien (darunter die so empfindlichen Vorticellen) nach fünf Wochen in einer 0,5proc. Jodkaliumlösung in Quellwasser lebend geblieben waren; die Zellen der Spirogyren zeigten lediglich eine geringe Verschmälerung der Chlorophyllbänder.

Schimmel-, Spross- und Spaltpilze ertragen bei neutralen Nährlösungen einen Gehalt derselben bis zu 1% KJ.

Höher stehende Pflanzen dagegen vertragen Jodnatrium oder Jodkalium nicht, sie haben sauren Zellsaft und scheiden bekanntlich

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 113, 1888). Boehm und Berg beobachteten, dass eine neutrale Eiweisslösung durch Jodzusatze sofort sauer wird, wahrscheinlich durch Bildung von Jodwasserstoffsäure, demgemäss wird unter Wasserzersetzung eine, wenn auch geringfügige Oxydation des Albumins stattgefunden haben. Arch. exp. Path. Bd. 5.

auch einen sauer reagirenden Saft aus ihren Wurzeln aus. Ich verglich an Buchweizenpflanzen die Wirkung kleiner äquivalenter Mengen von NaCl, NaBr und NaJ. Bei $0,2\frac{0}{00}$ NaCl gelangten die Pflanzen in der Wassercultur bis zur Fruchtreife; bei NaBr gelangten sie bis zur Blütenbildung, nur wenige Blüten aber erzeugten Samen. Meist fand ein Absterben der Pflanzen nach der Blütenbildung unter allmählichem Eintrocknen der Blätter statt. Bei NaJ aber fand gar keine Stoffzunahme bei den eingesetzten Keimlingen statt, sie starben bevor das erste Laubblatt entwickelt war! Knop hat an Maispflanzen ebenfalls dargethan, dass Jodkalium weit schädlicher ist als Bromkalium.¹⁾

Die Wirkung des Jodoforms ist zum Theil ebenfalls auf Jodabscheidung zurückzuführen, was zuerst Binz hervorhob.²⁾ Die leichte Zersetzlichkeit des Jodoforms ist besonders beim Sterilisiren von Jodoformmischungen zu beobachten, wobei in lufthaltigen Gefässen Jod frei werden kann.³⁾ Von der Wirkung des Jodoforms auf Thiere sei hier nur erwähnt, dass es in gehörigen Gaben bei Hunden und Katzen narkotische Wirkungen herbeiführt (Binz), beim Kaninchen aber selbst in tödtlichen Dosen nicht (Högyes).⁴⁾ Nach Pellacani hat Jodoform ausser der Wirkung des KJ und JO_3K (Depressionswirkungen) auch noch eine specifische reizende Wirkung auf das Nervensystem. (J. Th. 15, 117.)

Für niedere Pilze ist Jodoform kein Gift. Dass es keine dem Chloroform ähnlichen Wirkungen auszuüben vermag trotz analoger Constitution, hängt mit seiner viel schwereren Flüchtigkeit zusammen.

Giftwirkung der salpetrigsauren Salze.

Nitrite sind nur da sehr giftig, wo sie zerlegt werden und so frei gewordene salpetrige Säure zur Wirkung kommen kann. Wahrscheinlich kann das lebende Protoplasma bei Mithilfe von Natriumbicarbonat das Natriumnitrit unter Bildung von neutralem Carbonat

¹⁾ Bot. C. 1885.

²⁾ Zahlreiche Jodverbindungen wurden in neuerer Zeit als Ersatzmittel des Jodoforms in der Therapie empfohlen, so das Tetrajodpyrrol (Jodol), das Isobutylorthokresyljodid (Europhen), das Dithymoldijodid (Aristol), das dijdosalicylsaure Natrium und das Thiophendijodid.

³⁾ Stubenrauch, Centrbl. f. Chirurgie, 1892.

⁴⁾ Am empfindlichsten sind die weissen Mäuse (Kronacher, M. M. Wch. 1887).

und freier salpetriger Säure spalten. Man kann z. B. beobachten, dass eine langsame Zersetzung von Harnstoff unter Stickstoffentwicklung erfolgt, wenn NaHCO_3 mit NaNO_2 und Harnstoff in verdünnter Lösung mit Platinmohr in Berührung bleibt. Nach acht Tagen bei $16-18^\circ$ haben sich 2—3 cc Stickstoff entwickelt. — Binz wies nach, dass Nitrite bei Thieren (Fröschen) narkotisirende Wirkungen ausüben.¹⁾ 0,03 g NaNO_2 töten einen Frosch unter Lähmungserscheinungen. Meerschweinchen sterben bei 0,05 g unter Lähmung und Kyanose, gleichviel ob das NaNO_2 innerlich gegeben oder subcutan injicirt wird. (Emmerich und Tsuboi.)

Für niedere pflanzliche oder thierische Organismen sind Nitrite ziemlich schwache Gifte zu nennen. In einer 1proc. Lösung von Natriumnitrit sterben Diatomeen und Infusorien sehr rasch; doch kann uns das von letzteren nicht Wunder nehmen, da sie gegen Salzlösungen von solcher Concentration überhaupt sehr empfindlich sind. Spirogyren leiden in dieser Lösung erst nach 3—4 Tagen; die absterbenden Zellen zeigen Granulationen, was schliessen lässt, dass das Nitrit im Protoplasma dieser Zellen zu Ammoniak reducirt wird, welches noch bei 0,01 % sehr schädlich wirkt.²⁾ — Bei einer Verdünnung von 0,1 % äussert sich eine Giftwirkung des Nitrits auf Infusorien und Diatomeen erst nach einigen Tagen, nur einzelne Arten sterben schon nach einem Tag. Einzelne Diatomeen zeigten noch Eigenbewegung nach acht Tagen. Fadenalgen (*Spirogyra*, *Zygnema*) lassen hier selbst nach acht Tagen nichts Krankhaftes erkennen. Bei 0,01 % ist nach mehreren Wochen auch kein schädlicher Effect auf Infusorien und Diatomeen wahrzunehmen.³⁾

Nach den neuesten Untersuchungen von Emmerich und Tsuboi beruhen im Wesentlichen die Vergiftungserscheinungen bei Cholera auf der Nitritbildung durch den Cholera bacillus, wie die Uebereinstimmung der Symptome bei Cholera und Nitritvergiftung sowohl als der spectroscopische Nachweis von Methaemoglobin im Blute bei beiden Fällen beweist. —

¹⁾ Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. 1880. S. 133.

²⁾ Das Ammoniak darf in diesen Pflanzen nur in dem Maasse gebildet werden aus den Nitraten resp. Nitriten, als die Verwendung derselben zur Eiweissbildung erfolgen kann (siehe oben S. 100).

³⁾ Bacterien vertragen in alkalischen Nährlösungen selbst über 0,2% sehr gut. Vergl. auch S. 62.

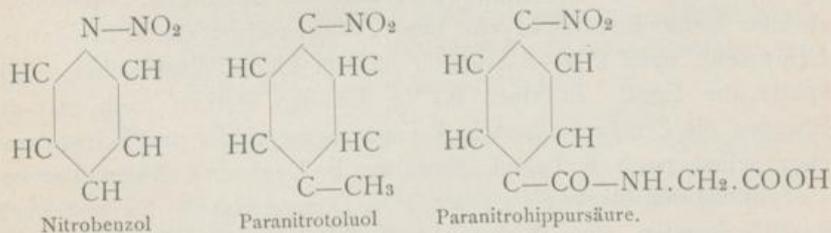
Dass Nitrate, welche für Pflanzen unschädlich sind, auch für Thiere weit weniger schädlich sind als Nitrite, ist leicht erklärlich, erst 2,5 g NO_3K pro kg Thier wirken tödlich (Mairet u. Combenale). Wahrscheinlich findet im Thierorganismus eine partielle Reduction zu Nitrit und Ammoniak statt. Ich habe gezeigt, dass Nitrate in wässriger Lösung durch Glucose bis zu Ammoniak reducirt werden können, wenn durch Platinmohr ein gewisser Bewegungszustand übertragen wird. Es ist hiezu also gar kein nascirender Wasserstoff nöthig. (Loew, Ber. d. D. Chem. Ges. 23, 675.)

Giftwirkung der Nitroverbindungen.

Da, wie Binz gezeigt hat, manche Nitroverbindungen wie die isomeren Salpetrigsäureester, Anlass zur Bildung von Natriumnitrit im Blute geben, so seien sie im Anschluss an dieses hier kurz erwähnt. Nach Cagnoli liefert auch das Glycerintrinitrat im Blute salpetrige Säure und wahrscheinlich darf man das auch für manche Nitrosoverbindungen annehmen. Amylnitrit, welches nach Binz lähmend auf gewisse nervöse Apparate wirkt, führt Glycosurie mit Polyurie herbei; ähnlich wirkt nach G. Hoppe-Seyler (1882) die Orthonitrophenylpropiolsäure, welche bei einem mittelgrossen Hund den Tod schon in einer Gabe herbeiführt, die ein Drittel von der beträgt, bei der sich ein Kaninchen noch wohl befindet. Etwas empfindlicher wird das Kaninchen bei Milchfütterung. Beim Hunde tritt Lähmung, Hyperämie der Leber und Anfüllung des Herzens mit Blutgerinnseln ein. — Nitromethan $\text{CH}_3\cdot\text{NO}_2$, Nitroaethan $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ und Nitrosoaethylen $\text{CH}_3=\text{CHNO}$ bedingen in Dosen von $\frac{1}{2}$ —1 g pro kg Thier Tod durch Athmungs lähmung (Gibbs und Reichert). Sehr giftig sind ferner Nitroso- β -Naphtol und Orthodinitrokresol, dessen Kaliumverbindung »Antinonin« zur Vertilgung von Raupen und Pilzen (Hausschwamm) von W. v. Miller und Harz empfohlen wurde. Bei Picrinsäure (symmetrisches Trinitrophenol $\text{OH}:\text{NO}_2:\text{NO}_2:\text{NO}_2 = 1:2:4:6$) ist die letale Dosis nicht bekannt. Karplus sah einen Mann nach Genuss von 5,8 g Picrinsäure wiedergenesen. Die wesentlichsten Symptome waren: Erbrechen, Schweissausbruch, leichter vorübergehender Collaps, Ikterus.

Die Nitrogruppe wird in ihrer Wirkung abgeschwächt, wenn stark negative Gruppen, wie Carboxyl- oder Sulfogruppe, im Molecül vorhanden sind, oder sich solche Gruppen beim Passiren des Thierkörpers anlagern können. So werden nach Sieber und Smirnow (Wien. Akad. Ber. 1887) die drei Nitrobenzaldehyde in Dosen von 0,1 g pro kg vom Hunde gut ertragen, während vom Dinitrokresol schon 0,05 g pro kg. tödtlich wirken (Weyl, Ber. D. Chem. Ges. 21, 512 und 2191). Aus jenen Aldehyden werden eben leicht Säuren gebildet. Bei Hunden zeigt sich hiebei, dass eine Amidogruppe aus der Nitrogruppe ebenso wenig entsteht, als Anilin sich aus Nitrobenzol im Thier bildet. (Cohn beobachtete nur beim Kaninchen eine so weit gehende Reduction beim Metanitrobenzaldehyd, der im Harne als Acetylamidobenzoessäure erschien.) — Ferner hat Weyl ein interessantes Beispiel dieser Art beobachtet: es ist nämlich das Martiusgelb oder Dinitro- α -Naphtol für Hunde ein starkes Gift (letal ca. 0,3 g pro kg), aber das Naphtolgelb S, eine Sulfosäure des Dinitro- α -Naphtols unschädlich.

Nitrobenzoensäuren sind weit weniger giftig als Nitrobenzol und der von Jaffé beobachtete grosse Unterschied in der Giftwirkung von Paranitrotoluol und Nitrobenzol beruht, wie dieser Forscher aufklärte, auf der Umwandlung des ersteren in paranitrohippursäuren Harnstoff.¹⁾ Dosen von 5 g jenes Nitrotoluols können täglich wochenlang gereicht werden, ohne dass Functionsstörungen im Bereiche des Nervensystems, wie sie das Nitrobenzol erzeugt, beobachtet wurden.



Das Verhalten von Nitroverbindungen zu Pflanzen ist noch wenig geprüft. Nach Knop sind nitrobenzoesaures und picrin-

¹⁾ Ber. D. Chem. Ges. 7, 1673. Das Orthonitrotoluol wird dagegen nach Jaffé (Z. physiol. Chem. 2, 47) in Orthonitrobenzylalkohol verwandelt, welcher mit Glycuronsäure gepaart als Harnstoffverbindung im Harne auftritt.

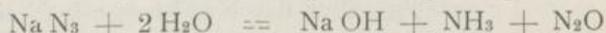
saures Kali sehr schädlich für Mais. Beide Salze sind bei 1⁰/₁₀₀ Verdünnung aber nicht giftig für Schimmelpilze. Der Giftwirkung des Nitrobenzols wurde schon oben Cap. II gedacht.

Giftwirkung des Azoimids.

Das erst in neuester Zeit von Curtius entdeckte Azoimid oder die Stickstoffwasserstoffsäure, N = N ist nicht nur im freien



Zustande, als Dampf eingeathmet stark giftig, sondern auch in Form neutraler Salze subcutan injicirt. Sie dürfte dadurch wirken, dass sie äusserst leicht zersetzt wird (die trockenen Salze sogar unter Explosion). Ich beobachtete, dass Platinmohr die wässrige Lösung des Natriumazoimids Na N₃ unter Freiwerden von Ammoniak und Bildung eines chemisch indifferenten Gases zersetzt, welches nichts anderes sein konnte, als Stickstoffoxydul und gab folgende Gleichung:¹⁾



Auch beobachtete ich die Entstehung von Granulationen beim langsamen Absterben von Spirogyren in verdünnten Lösungen jenes Salzes, was auf das Freiwerden von Ammoniak in den Zellen schliessen liess. Emmerich constatirte, dass schon 1 mg eine Maus in 9 Minuten unter Lähmungen und Krämpfen tötet²⁾. 0,03 g töteten ein Kaninchen in 1³/₄ Stunden unter wesentlich denselben Symptomen (L. Pfeiffer und Loew).

In einer 0,5⁰/₁₀₀ Lösung jenes Salzes in Quellwasser sterben nach 30—40 Minuten: Nematoden, Planarien, Ostracoden, Copepoden, Asseln, kleine Insectenlarven, junge Wasserschnecken (Planorbis, Limnaea); nach 2¹/₂—3 Stunden sterben kleine Wasserkäfer, noch später die Egel. In einer 0,1⁰/₁₀₀ Lösung starben nach 20—40 Stunden die Crustaceen, nach 4 Tagen Wasserkäfer und Schnecken; aber selbst nach 6 Tagen lebten noch Egel und Insectenlarven.

Infusorien sterben in einer 1⁰/₁₀₀ Lösung von N₃Na erst nach 2—2¹/₂ Stunden, aber in einer 0,1⁰/₁₀₀ Lösung selbst nach 12 Tagen

¹⁾ Ber. D. Chem. Ges. 24, 2953. Von meiner Beobachtung ausgehend gelang es später Herrn Wislicenus jun. aus Stickstoffoxydul und Natriumamid die Stickstoffwasserstoffsäure, resp. deren Na-Salz auch synthetisch darzustellen. Das Phenylazoimid (Triazobenzol oder Diazobenzolimid) ist ein schwächeres Gift, noch schwächer die Naphtylverbindung; vergl. S. 48.

²⁾ Ibid. S. 2952.

nicht. Sprosspilze (*Saccharomyces cerevisiae*) sterben nach zwei Tagen in 5‰ Lösung jenes Salzes nicht, Schimmelpilze aber und Fäulnisbakterien können sich nicht entwickeln in Nährlösungen, welche $0,5\text{‰}$ enthalten. Algen werden nur langsam angegriffen: in einer 1‰ Lösung sterben Diatomeen, Desmidiaceen und Oscillarien erst nach 4–5 Tagen, Spirogyren so langsam, dass man selbst nach 10 Tagen noch lebende Zellen beobachten kann. In mineralischen Nährlösungen, denen noch $0,1\text{‰}$ Na_3Na zugesetzt wurde, waren die Algen aber selbst nach Wochen gesund und *Vaucheria* zeigte sogar ein deutliches Wachstum.¹⁾

Phanerogamen sind wieder empfindlicher gegen Azimid, als Kryptogamen; Lupinen- und Gerstenkeimlinge, ferner *Vallisneria*-blätter starben nach 3–4 Tagen in einer $0,2\text{‰}$ Lösung des Natriumazimids.

Giftwirkung der neutralen Salze der Alkalimetalle.

Die neutralen Salze der Alkalimetalle sind für niedere pflanzliche Organismen wohl als ungiftig zu betrachten und für die niedersten thierischen Organismen auch nur bei relativ bedeutender Concentration (z. B. in 1% Lösungen) schädlich. Die Süßwasser-Infusorien sterben bald in 1–2 proc. Lösungen verschiedener neutraler Alkalisalze, sie sterben aber auch schon im destillirten Wasser frei von jeder Spur Metalloxyd.²⁾ Es scheint, dass hier der Quellungs-zustand sensitiver Elementargebilde leicht verändert wird und dadurch schädliche Structurstörungen herbeigeführt werden. Nur allmählig steigende Concentrationen dürften sich als unschädlich erweisen und es gelang Czerny bekanntlich Süßwasseramöben so schliesslich an 4% Kochsalzlösung zu gewöhnen.

¹⁾ Wie ausserordentlich verschieden ist davon das Verhalten zu den beiden Specifica für Aldehyde (resp. Ketone): Hydroxylamin NH_2OH und Diamid N_2H_4 ! Die Algen werden durch diese bei dieser Verdünnung längstens binnen 48 Stunden selbst bei völlig neutraler Lösung abgetödet.

²⁾ Häufig enthält, wie schon erwähnt, das destillirte Wasser leise Spuren von Kupfer, Blei und Zink, von den Destillationsapparaten stammend. Solche leise Spuren Cu können bei Algen schon dem Chlorophyllkörper schaden und durch dessen Abtötung indirect auch die ganzen Zellen töten wie Versuche an Spirogyren ergaben. Nach Ringer und Buxton (*J. Th.* 15, 360) soll die Giftwirkung des destillirten Wassers auf »kräftigen endosmotischen Erscheinungen« beruhen. Demgegenüber sei erwähnt, dass die Infusorien in 1% Glucoselösung nicht absterben.

Bei niederen Pflanzen ist eine Angewöhnung an steigende Concentrationen von Kochsalz noch leichter. A. Richter fand¹⁾, dass Diatomeen eine 7% Lösung ein Jahr, eine 10% Lösung einen Monat ertrugen, dass Chara eine 0,5% Lösung ein Jahr, eine 1% Lösung 4—5 Monate ertrug. Zygnema stellinum konnte allmähig an eine 2% Lösung angepasst werden, in einer 3% Lösung aber starb sie allmähig ab. Spirogyra zeigte nach sieben Monaten nur wenige lebende Zellen in circa 0,5% Lösung. Cosmarium dagegen vertrug eine 8% Lösung einen Monat. Ich selbst beobachtete einmal in einer 5% Lösung von Dinatriumphosphat, welche Spuren anderer Nährsalze enthielt, eine üppige Entwicklung von einzelligen Algen (Palmelleen). Mässige Mengen Chlornatrium werden von den Phanerogamen gut ertragen, doch treten bei Steigerung der Menge von Alkalimetallchloriden im Boden Aenderungen in der Qualität ein; die Cellulose wird vermehrt auf Kosten des Stärkemehls. Kaliumsalze sind bekanntlich für alle Pflanzen ebensowenig entbehrlich wie für die Thiere. Substituirt man die Kaliumsalze in Pflanzennährlösungen durch Natriumsalze so sterben die Pflanzen an Hungertod, weil das Protoplasma des Chlorophyllapparates keine organischen Nährstoffe mehr aus der Kohlensäure zu bilden vermag. Substituirt man aber die Kaliumsalze durch Lithiumsalze, so resultiren keine Hunger-, sondern geradezu Vergiftungserscheinungen bei Phanerogamen²⁾. Ebenso treten abnorme Verhältnisse ein, wenn man Kaliumsalze durch Rubidiumsalze substituirt und zwar ist Rubidiumnitrat noch weit schädlicher als Rubidiumchlorid, wie ich dargethan habe³⁾. Jenes Salz bringt bei Buchweizenpflänzchen abnorme Stärkeanschoppungen, Einrollen der Blätter und Verdickung und Torsion des Stengels hervor. Während diese Pflanzen noch vor der Blütenbildung sterben, tragen die unter dem Einfluss von Chlorrybodium stehenden Exemplare zahlreiche Blüten und zeigen jene Erscheinungen nicht. Sie sterben aber bald nach der Blütenbildung ab, nachdem die Chlorophyllkörper erkrankt sind. Bei niedern Pilzen und den einfacheren Algen wirken

¹⁾ Flora 1892, S. 54.

²⁾ Nobbe, Die organische Leistung des Kalium in der Pflanze. S. 31.

³⁾ Landw. Vers.-St. Bd. 21, 389. Birner und Lucanus experimentirten schon früher mit Nitraten von Rb und Cs an Haferpflanzen und constatirten, dass diese Metalle das Kalium hier nicht vertreten können.

weder Lithium- noch Rubidiumsalsze schädlich, ja bei den Pilzen können letztere sowohl als Caesiumsalsze sogar die Rolle der Kaliumsalsze mit Vortheil für das Wachsthum übernehmen.¹⁾

Höherstehende Thiere sind gegen Chlornatrium ziemlich tolerant. Die tödtliche Dose für eine Maus ist nach Emmerich 0,06 g, das ist etwa 20 mal so viel als eine Maus normalerweise in ihrem Blute enthält und etwa 6 mal soviel als im ganzen Körper einer Maus vorhanden ist. Das Blut der Säugethiere liefert an 0,5% Asche, wovon öfters mehr als die Hälfte auf Kochsalsz kommt. 1 cc einer gesättigten Na Cl-Lösung einem Frosch injicirt, ruft Krämpfe hervor, die Thiere erholen sich aber wieder (Mallèvre). Weit schädlicher ist ein Uebermass von Kaliumsalszen; Bunge fand,²⁾ dass 2,3 g Kali in Form des sauren Phosphats tödtlich auf ein Kaninchen wirkten. In Folge des Gehalts an Kalisalszen führen schon 10—25 g Fleischextract den Tod von Kaninchen in 1—1½ Stunde herbei.³⁾ Ausführliche vergleichende Versuche mit den Salszen der verschiedenen Alkalimetalle hat Richet angestellt⁴⁾. Die tödtliche Minimaldose Rubidium (als Chlorid angewandt) wurde für Frösche, Fische, Schildkröten, Tauben, Kaninchen und Meerschweinchen zu 1 g pro kg Thier festgestellt. Die Giftigkeit von Kalium (als Chlorid) ist nahezu doppelt so gross, noch grösser ist die Giftigkeit des Lithiums. Die tödtlichen Dosen der drei Metalle (in Form der Chloride) verhalten sich nahezu wie 1:5:10, also annähernd wie die Atomgewichte. Richet meint, dass die Giftigkeit darauf beruhen könne, dass das in den Geweben enthaltene Chlornatrium durch jene Chloride ersetzt werde. Allerdings bleibt dann noch aufzuklären, warum dem Caesium (Cs = 132,5) mit einem höheren Atomgewicht als Rubidium (Rb = 85,2) doch wieder eine geringere Minimaldose zukommt.⁵⁾

Bei intravenöser Injection wirkt Rb 2—3 mal intensiver als bei subcutaner, denn Hunde sterben schon, wenn sie pro kg Körpergewicht 0,297—0,613 g Rb (als Chlorid) erhalten (Richet). Blake fand bei intravenöser Einspritzung die letalen Dosen pro

¹⁾ Nägeli, Sitzgsber. d. kgl. bayr. Ak. d. Wiss. 1879, S. 340.

²⁾ Pflüg. Arch. 4, 235.

³⁾ Bunge genoss selbst 34 g Fleischextract auf einmal, ohne nachtheilige Folgen zu verspüren.

⁴⁾ C. r. Bd. 94, Bd. 101, u. Bd. 102.

⁵⁾ C. r. 94, S. 1665.

kg Thier bei K 0,047 g und bei Rb 0,087 g;¹⁾ Botkin fand für Rb 0,04 g; Richet für K 0,025 g. Die tödtliche Wirkung bei intravenöser Injection beruht auf Herzlähmung, bei subcutaner auf einer allmäligen Lähmung des ganzen Nervensystems. Vor dem Tode tritt Temperaturabfall und Schwäche ein, besonders stark sind letztere Wirkungen bei Lithiumvergiftungen ausgeprägt (Richet), bei welchen die Muskeln nicht gelähmt werden. Harnack und Dietrich fanden, dass die Salze von Rb fast wie die von K auf die quergestreiften Muskeln des Frosches wirken, Cs aber zwischen Na und Rb zu stehen komme,²⁾ so dass also die Reihe in Bezug auf die lähmende Wirkung hier wäre: Na, Cs, Rb, K. —

Nach Curci (1887) bewirken die Chloride eine Erhöhung des Blutdruckes und zwar die von K, Rb, Cs durch Erregung der Muskeln, die von Na und Mg durch Erregung der Nerven, die des Li, Ca und Sr durch Erregung beider.

Richet³⁾ versetzte Meerwasser, in welchem sich verschiedene Fische befanden, mit steigenden Mengen Metallchloriden und fand so für die Metalle als Maximum, welches den Thieren gestattet, länger als 48 Stunden zu leben: bei Kalium 0,10 g (Ammonium 0,064), Natrium 24,17 g, Calcium 2,4 g, Strontium 2,2 g, Baryum 0,78 g, Magnesium 1,50 g pro Liter.

Giftwirkung der Baryumsalze.

Die auffallende Giftwirkung der Baryumsalze, hat man früher so erklärt, dass sich im Blute Baryumsulfat ausscheide, welches die Capillaren verstopfe. Cyon zeigte aber, dass die Baryumsalze nicht mechanisch durch Sulfatanhäufung schaden. Neumann⁴⁾ injicirte frisch gefälltes Baryumsulfat (in Kochsalzlösung suspendirt, annähernd 0,5 g) Kaninchen in die Vena jugularis, wobei die Thiere stets am Leben blieben. Es fand sich kein Baryum im Harne vor, dagegen in Leber, Nieren, Milz und Knochenmark. Bei Einführung von

¹⁾ C. r. 102, 128. Nach Richet hebt selbst gesättigte Kochsalzlösung die Contractilität des Froscherzes nicht auf.

²⁾ Arch exp. Path. 19.

³⁾ C. r. 93, 649.

⁴⁾ Pflüg. Arch. 36, 576.

Chlorbaryum aber war Baryum nicht in jenen Organen, sondern in den Knochen nachzuweisen, der grösste Theil jedoch im Harne. Neumann schliesst aus seinen Befunden, dass sich im Thierkörper kein Baryumsulfat bildet. Schon 0,3—0,8 g Chlorbaryum rufen am Menschen Kopfschmerz und Vergiftungserscheinungen hervor (Neumann). — Es stört die Functionen der Nervencentra, wirkt reizend auf die glatten Muskelfasern des Darmes, ruft bei Warmblütern Krämpfe hervor, und steigert anfangs den Blutdruck. [Chlorcalcium und Chlormagnesium bedingen nach Mickwitz erst Steigerung der Herzthätigkeit, dann Lähmung (bei Katzen und Fröschen) des Herzens und der Nervencentra.]

Linossier gab einem Kaninchen längere Zeit kleinere Mengen Baryumcarbonat (0,5—1,5 g pro Tag) und fand bei der Section in allen Organen, besonders aber in den Knochen, Baryum vor.¹⁾

Ob wirbellose Thiere von Baryumsalzen angegriffen werden, ist meines Wissens nicht untersucht. Ich kann hier blos anführen, dass Infusorien (Vorticellen, Paramecium) in einer 0,1 % Lösung von Baryumnitrat in Quellwasser (mit Algenfäden) nach mehreren Wochen noch in lebhaften Bewegungen zu beobachten sind; auch Amöben befinden sich nach Wochen in dieser Lösung sehr wohl!

Für Pflanzen sind Baryumsalze nicht direct als giftig zu bezeichnen; sie könnten aber dann schädlich wirken, wenn sie die zur Assimilation bei der Eiweissbildung nöthigen Sulfate in unlösliches Baryumsulfat verwandeln und so die normalen Nährstoffe den Zellen entziehen. Wenn man aber den Schwefel in anderer Verbindung darbietet, schwindet auch dieser Einfluss. Ich habe längere Zeit Algen gezüchtet in Nährlösungen, welchen 0,4 % Baryumnitrat und der Schwefel in Form von formaldehydschwefligsaurem Natron, zugesetzt war. Spirogyren zeigen selbst in 1 % Lösung von Baryumnitrat nach zwei Tagen keine Schädigung. Knop fand,²⁾ dass Maispflanzen Baryumsalze ohne Schaden aufnehmen. Auch niedere Pilze entwickeln sich in Nährlösungen, die Baryumsalze enthalten, sehr gut.

¹⁾ C. r. soc. de biol. 1887.

²⁾ Bot. C. 22, 35.

Giftwirkung der Magnesiumsalze.

Während die Magnesiumsalze per os bei Thieren wenig Schaden bringen, weil sie nur wenig resorbirt werden, sind sie bei intravenöser Injection ziemlich giftig; nach Reck sind 0,3—0,5 g $MgSO_4$ pro kg Hund oder Kaninchen tödtlich, wobei Schwächung der Herzaction, dann Lähmung der Respiration eintritt. Niedere Thiere sind weniger empfindlich. Ich sah Kaulquappen in 2‰ Lösung von Bittersalz in kalkhaltigem Quellwasser mehrere Wochen am Leben. Für Schimmel-, Spross- und Spaltpilze sind Magnesiumsalze unschädlich, aber für chlorophyllführende Pflanzen, höherstehende sowohl wie niedere (Algen), sind sie bei Ausschluss von Calciumsalzen unbedingt schädlich; sie können ihren ernährenden Effect hier nur entfalten, wenn Calciumsalze vorhanden sind. Keimlinge von *Vicia* und *Pisum* treiben in 0,5 % Lösungen von Magnesiumsulfat oder Nitrat keine neuen Nebenwurzeln mehr, und Wurzelhaube, wie Epidermiszellen sterben nach einigen Tagen ab. In einer ebenso starken Lösung von Calciumnitrat oder in einer gesättigten Gipslösung bleiben die Wurzeln am Leben und treiben Nebenwurzeln. Bei *Phaseolus*keimlingen stirbt die Wurzel nach fünf Tagen ab, wenn sie in eine Lösung von 1‰ Magnesiumsulfat + 1‰ Monokaliumphosphat gesetzt werden. Wolf beobachtete, dass die Wurzeln von Bohnenpflanzen in verdünnten Lösungen von Magnesiumsulfat bald abstarben.¹⁾ In einer 1‰ Lösung dieses Salzes sterben Algen (*Spirogyra*) nach 4—5 Tagen, während sie in ebenso starken Lösungen von Calcium-, Kalium- oder Natriumsulfat lange am Leben bleiben. In einer 1 proc. Lösung von Magnesiumnitrat sterben kleinere *Spirogyren* schon nach 6—12 Stunden, während ebenso starke Lösungen von Calcium-, Baryum-, Kalium- oder Natriumnitrat längere Zeit gut ertragen werden. Es zeigt sich, dass zuerst Zellkern und Chlorophyllkörper angegriffen werden. Wenn diese Organoide Calciumverbindungen des Nucleins enthalten (siehe folgenden Abschnitt), so erklärt sich die Giftwirkung der Magnesiumsalze durch Austausch von Ca gegen Mg, was eine Veränderung des Quellungszustandes und in Folge davon Structurstörung herbeiführen würde. Da die Gegenwart genügender Mengen von Calciumsalzen nicht nur die Giftwirkung der Magnesium-Salze völlig auf-

¹⁾ Wolf, Landw. Versuchs-Stat. 6, 218.

hebt, sondern auch die physiologischen Functionen derselben ermöglicht, so gewinnt jene Folgerung an Wahrscheinlichkeit.¹⁾ Auch bei Infusorien zeigt sich der auffallende Unterschied; in 0,2 % Lösung von Magnesiumsulfat sterben sie nach einer Reihe von Tagen ab, während in Lösung von 0,2 % Calciumsulfat sie nicht nur am Leben bleiben, sondern sich noch beträchtlich vermehren (besonders Vorticellen). Selbstverständlich ist hiebei für etwas Nahrung zu sorgen (Algenmasse mit Spaltpilzen).

Giftwirkung der oxalsauren Salze.

Obwohl die Giftwirkung der Oxalsäure und ihrer Salze seit lange bekannt ist, herrscht doch noch immer ein Dunkel über den eigentlichen Grund derselben. Durch Kobert und Küssner, welche Autoren auch einen historischen Ueberblick über alle einschlägigen Studien und Beobachtungen als Einleitung zu ihrer Mittheilung²⁾ geben, wurde erforscht, dass Oxalsäure kein Herzgift ist, sondern in erster Linie auf das Centralnervensystem wirkt, dass oxalsaures Natron in geringen Dosen das vasomotorische Centrum in der Medulla oblongata reizt, in mittleren vorübergehend, in grösseren dauernd lähmt. Jene Forscher zeigten ferner, dass der Harn eiweisshaltig wird und eine reducirende Substanz enthält, welche aber nicht Glucose ist. Sie beobachteten Calciumoxalat in verschiedenen Formen im Harn sowohl als in den gewundenen Harncanälchen der Nieren, welche oft dicht damit angefüllt sind und die Harnsecretion erschweren.

Die Vermuthung Rabuteau's, dass sich aus der Oxalsäure Kohlenoxyd im Blute bilde und dadurch die Giftwirkung bedingt werde, konnten sie nicht bestätigen.

A. Fränkel³⁾ schliesst aus Versuchen an Kaninchen, dass ausser der mechanischen Verstopfung noch ein zweiter Factor existiren muss, der die Harnverminderung bedingt, wahrscheinlich eine Entzündung des Nierenparenchyms.

Murset⁴⁾ constatirte Nekrose des Epithels der Harncanälchen und in Fällen, wo der Tod in 3—4 Tagen erfolgte, auch Entzündung

¹⁾ Loew, Flora 1892 S. 383 u. 387.

²⁾ Virchow's Archiv 78, 209—244.

³⁾ Zeitschrift für klinische Medicin 2, 664—674.

⁴⁾ Jahresberichte der Medicin 1885. I. 422.

der Glomeruli, bei höheren Graden auch eine »eigenthümliche vacuoläre Umwandlung des Kapseleithels, auf Durchträngung des Protoplasmas mit schwach lichtbrechenden Massen beruhend, wodurch der Kern mechanisch (? L.) zu einem sternförmig gezackten Bilde zusammengepresst wird.«

Heymann verglich die Wirkung der Oxalsäure auf Frösche mit derjenigen ihrer nächsten Homologen, der Malonsäure, Bernsteinsäure und Brenzweinsäure,¹⁾ und fand in Uebereinstimmung mit Koch, dass 0,01 g freie Oxalsäure für einen Frosch von Mittelgrösse tödtlich ist und dass bei Malonsäure die letale Dose doppelt, bei Bernsteinsäure aber 4—5 mal so hoch ist. Aehnliches ergab sich für die Natronsalze.

Von einigem Interesse schien mir die Frage zu sein, ob lösliche oxalsaure Salze sich auch als Gifte für niedere Thiere, für grüne Pflanzen und Pilze erweisen.

In der Wirkung der Oxalate auf niedere Wasserthiere liessen sich nun grosse Unterschiede erkennen, der Tod trat bei einigen Arten (Asseln, Copepoden, Rotatorien) sehr bald, bei anderen (Wasserkäfer, Wassermilben und Nematoden) aber weit später ein, was wohl mit der verschiedenen Schnelligkeit zusammenhängen mag, mit der jene Salze zu den wichtigeren Organen vordringen können.

In 0,5 proc. Lösungen neutralen Kalium- oder Natrium-Oxalats sind Asseln, Copepoden und Rotatorien in 30—50 Minuten tot, dann folgen Egel und Planarien, hierauf Insectenlarven und Ostracoden, während nach 24 Stunden noch leben Wasserkäfer, Wassermilben²⁾ und einzelne Nematoden. In einem Controlversuch mit neutralem weinsauren Kali lebten fast alle jene Organismen noch nach 24 Stunden, viele nach mehreren Tagen.

In einer 0,1 proc. Lösung neutralen oxalsauren Kali's starben Asseln, Copepoden und Rotatorien nach 3—4 Stunden, kleine Planarien nach drei Tagen und Ostracoden waren darin noch nach acht Tagen lebendig. Zu den resistenten Nematodenarten gehört

¹⁾ Du Bois Reymond's Archiv 1889, S. 168. Heymann schliesst aus seinen Beobachtungen, dass das steigende Moleculargewicht jener Säuren nicht allein die Abnahme der Giftigkeit bedingen könne.

²⁾ Wassermilben starben erst nach 20 bis 22 Stunden in einer 1 proc. Lösung oxalsauren Natrons.

auch das Essigälchen (*Rhabditis aceti*), welches bekanntlich sich an 3—4proc. Essigsäure angepasst hat. Fällt man aus einem Essig, der diese Organismen in grösserer Menge enthält, zunächst den Kalk mit Oxalsäure aus und setzt dann noch 0,2proc. freie Oxalsäure zu, so sieht man nur einzelne Individuen noch nach zwei Tagen in Bewegung. Die meisten der vorhandenen Thiere sterben aber schon nach 10 bis 14 Stunden. Versetzt man denselben Essig mit 0,4proc. Weinsäure, so bleiben sämtliche Aelchen viele Tage lebend und in reger Bewegung, Oxalsäure ist also auch hier viel schädlicher als Essigsäure oder Weinsäure.

Infusorien, Flagellaten und Diatomeen findet man nach 15 Stunden in einer 0,5proc. Lösung von neutralem oxalsauren Kali oder Natron tot, dagegen in weinsaurem Kali oder Natron noch lebend. Allerdings gehen Infusorien und Diatomeen auch bald darauf in letzterer Lösung zu Grunde. Bei 0,2proc. Oxalat lebten nach 24 Stunden noch einige Vorticellen und Euglenen, und bei 0,1% schien die Giftwirkung fast verschwunden zu sein, denn Vorticellen, Paramaecien, Euglenen und Diatomeen waren nach drei Tagen noch in lebhafter Bewegung.¹⁾

Fadenalgen, wie *Zygnema*, *Mougeotia*, *Vaucheria*, *Sphaeroplea*, *Cladophora*, *Oedogonium* sterben binnen 24 Stunden unter Verquellung der Chlorophyllkörper in einer 0,5proc. Lösung von neutralem oxalsauren Kali ab. Bei *Spirogyren* lässt sich sehr gut beobachten, dass zuerst der Zellkern angegriffen wird. Derselbe quillt in einer 0,5proc. Lösung nach einiger Zeit auf und wird öfter zu einem unregelmässigen zackigen Gebilde. Lässt man aber eine 2proc. Lösung auf diese Algen einwirken, so gewahrt man schon nach fünf Minuten, dass die Kerne sich auffallend stark contrahiren und nach zehn Minuten kein einziger Kern mehr intact geblieben ist. Das Cytoplasma ist allem Anschein nach noch völlig unverletzt, doch erholen sich die Zellen nicht wieder, wenn sie nach zehn Minuten wieder in kalkhaltiges Quellwasser zurückversetzt werden, die Zellen sind nach 24 Stunden in allen Theilen abgestorben. Der Einfluss der 2proc. Oxalatlösung

¹⁾ Nimmt man zu diesen Versuchen kalkhaltigen Schlamm, so ist viel Versuchslösung anzuwenden wegen allmählicher Calciumoxalatbildung, wodurch ein Fehler bedingt wird.

macht sich bei den Chlorophyllbändern der Spirogyren in ca. 20 Minuten geltend, wobei eine Veränderung der Conturen durch Verquellung sichtbar wird.¹⁾ Die Giftwirkung der Oxalate nimmt auch hier auffallend rasch mit der Verdünnung ab; in einer 0,1 proc. Lösung sterben kleinere Spirogyrenarten nach 3—5, grössere erst nach 8—10 Tagen ab. Oscillarien liessen darin drei Tage lang Bewegungen erkennen.

Freie Oxalsäure zeigt selbst bei erstaunlich grosser Verdünnung noch eine Giftwirkung auf Spirogyren, welche Algen überhaupt schon gegen jede saure Reaction sehr empfindlich sind. Es addirt sich hier der Säurecharacter zum Giftcharacter. So sind in einer Lösung von nur 0,0001 proc. freier Oxalsäure in destillirtem Wasser nach fünf Tagen die Zellkerne contrahirt bei noch normaler Beschaffenheit des Cytoplasmas. In einer Lösung der äquivalenten Menge Weinsäure waren aber selbst nach neun Tagen die meisten Zellen nicht im Geringsten geschädigt.

Lässt man eine 2 proc. Lösung von neutralem oxalsaurem Kali auf die Alge *Tolypella prolifera*, eine *Nitella*art mit lebhafter Plasmaströmung wirken, so ist nach wenigen Secunden die Bewegung sistirt, kehrt langsam wieder und hört nach einigen Minuten für immer auf!²⁾ Offenbar ist die bald eintretende Schädigung der zahlreichen Chlorophyllkörper von Einfluss auf dieses Resultat, denn bei den Wurzelhaaren der verwandten Charaarten hört die Strömung nicht so auffallend rasch auf und in einer 0,2proc. Lösung kann man dieselbe stundenlang fortdauern sehen.

Für grüne Pflanzen constatirten bereits Schimper und Migula eine schädliche Wirkung der Oxalate, doch klärten sie diese Erscheinung in keiner Weise auf.³⁾ Ich habe bei einem Schnitte durch die gewöhnliche Zwiebel die Wirkung einer 2 proc. Kalium-

¹⁾ Bei Controlversuchen mit ebenso starken Lösungen von schwefelsaurem oder weinsaurem Kali blieben jene Erscheinungen aus.

²⁾ Zwar hört auch unter dem Einflusse einer zweiproc. Lösung neutralen weinsauren Kalis die Strömung bald auf, sie kehrt jedoch wieder und ist nach Stunden ebenso lebhaft wie zuvor!

³⁾ Flora, 1889, 264. Manche Pflanzen enthalten zwar lösliches saures Kaliumoxalat; allein da dieses nur im Zellsaft enthalten ist und die Vacuole eine sehr dichte Wand besitzt, wird das Vordringen zum Kern und zu den Chlorophyllkörpern verhindert.

oxalatlösung unter starker Vergrößerung verfolgt und beobachtet, dass auch hier der Zellkern auffallend rasch angegriffen wird und nach 10—15 Minuten sich um nahe $\frac{1}{5}$ seines Durchmessers contrahirt, wobei eine Trübung eintritt.

Blätter von *Elodea canadensis* und von *Vallisneria spiralis* hatten nach 36 Stunden in einer 1 proc. Lösung jenes Salzes den Turgor gänzlich verloren und waren todt, während in ebenso starken Lösungen von weinsaurem resp. schwefelsaurem Kali sie noch ganz unbeschädigt waren.

Für niedere Pilze sind oxalsaure Salze nicht giftig. Eine Nährlösung enthaltend je 0,5 % Asparagin und Glucose, je 0,05 % Dikaliumphosphat und Magnesiumsulfat, und noch 0,5 % neutrales Kaliumoxalat, entwickelte nach zwei Tagen bei 30° nach Infection aus faulem Fleischwasser eine dichte Bacterienvegetation, meist aus lebhaft sich bewegenden dicken Stäbchen bestehend.¹⁾ — Eine 0,5 proc. Lösung käuflichen Peptons, der noch 0,5 % neutrales Kaliumoxalat zugefügt wurde, entwickelte nach sechs Tagen eine ebenso intensive Bacterienvegetation wie eine Controllösung ohne das Oxalat; der faulige Geruch war ebenfalls in beiden Lösungen gleich intensiv.

Wird Sprosshefe 24 Stunden lang mit einer 2 proc. Lösung von neutralem Kaliumoxalat unter häufigem Aufschütteln in Contact gelassen, so bringt sie nachher, in eine 5 proc. Glucoselösung gebracht, noch eine ebenso intensive Gärung hervor, wie die Controlprobe, die in blossen Wasser verweilt hatte. Werden zu einer in lebhafter alkoholischer Gärung befindlichen Zuckerlösung 4 % oxalsaures Kali gesetzt, so wird der Vorgang anscheinend nicht im Geringsten verlangsamt. — Auch Schimmelwachsthum wird durch Oxalsäure nicht geschädigt; denn in einer 1 proc. Oxalsäurelösung, der man etwas Fleischextract zusetzt, entwickelt sich nach Infection mit *Penicillium*sporen bald eine üppige Pilzvegetation.

Freie Oxalsäure schadet Spross- und Spaltpilzen nicht mehr, wie freie Weinsäure, sie ist nicht schädlicher wie andere starke Säuren bei der gleichen Concentration. In einer 1 proc. Lösung sowohl von Oxalsäure als von Weinsäure wird z. B. nach 24 Stunden

¹⁾ Die Bacterien bedürfen zu ihren gewöhnlichen Lebensfunctionen offenbar des Kalkes nicht, wovon mich viele Versuche überzeugten.

die Gärtüchtigkeit der Bierhefe vernichtet, während bei 10 facher Verdünnung jener Säuren dieselbe noch erhalten ist.

Die Oxalsäure ist also kein allgemeines Gift, indem die niederen Pilze nicht durch ihre Salze angegriffen werden. Für Chlorophyll führende Gewächse sowohl, wie für alles thierische Leben, sind lösliche oxalsaure Salze giftig, doch ist hervorzuheben, dass diese Giftwirkung bei fortschreitender Verdünnung auffallend rasch abnimmt.

Ich habe aus dem Studium der Giftwirkung der Oxalate auf Pflanzenzellen geschlossen, dass Zellkern und Chlorophyllkörper der grünen Pflanzen eine Calciumverbindung des Nucleins enthalten.¹⁾ Wird davon das Calcium als unlösliches Oxalat abgetrennt, so wird der Quellungszustand verändert, was eine Structurstörung und in Folge davon eine chemische Umlagerung der lebenden Materie bedingt. Ob dieser Schluss auch für den thierischen Zellkern berechtigt ist, muss durch weitere Studien entschieden werden. Amöben geben hier vielleicht ein geeignetes Object ab.

¹⁾ Flora 1892 S. 376 und 385. Es ist sicher kein zufälliges Zusammentreffen, dass niedere Pilze weder von oxalsauren Salzen noch von Magnesiumsalzen afficirt werden, dass diese beiden Classen von Salzen aber chlorophyllhaltigen Zellen in gleicher Weise schaden.

Anhang.

Giftwirkungen, für welche eine zuverlässige Erklärung noch nicht möglich ist.

Hierher gehören zunächst einige Säuren des Phosphors. Während Orthophosphorsäure und unterphosphorige Säure (als Natronsalze) ungiftig sind, wirken nach H. Schulz die Unterphosphorsäure, Pyro- und Metaphosphorsäure giftig, wenn als Natriumsalze Kaninchen subcutan injicirt.¹⁾ Ueber die phosphorige Säure sind die Meinungen noch getheilt, nach Neumann und nach Schulz ist sie nicht giftig,²⁾ nach Thorpe und Tutton giftig.³⁾

Ich fand für Fadenalgen, Diatomeen und Infusorien neutrale Lösungen von metaphosphorsaurem Natron (1⁰/₁₀₀) ebenso unschädlich, wie unterphosphorigsaures oder phosphorigsaures Natron. Spirogyren sah ich sogar in 2% Lösungen des metaphosphorsauren Natrons nach einem Tag noch unbeschädigt. Da Metaphosphorsäure ein Bestandtheil des Zellkern-Nucleins ist (Leo Liebermann), so muss die Giftigkeit für Thiere doppelt auffallen. Pyrophosphorsaures Natron ist für Algen und Infusorien bei 1/2—1% schädlich, allein hier ist zum grossen Theil die starke alkalische Reaction jenes Salzes schuld, wie Controlversuche ergaben, bei denen mit Essigsäure die stark alkalische Reaction abgestumpft war. — Bei einer Verdünnung von 1⁰/₁₀₀ ist auch das unveränderte Pyrophosphat $P_2O_7Na_4 + 10 aq$ ganz unschädlich! — Für Bacterien hat ebenfalls keines jener Salze irgend einen schädlichen Einfluss. —

Räthselhaft erscheint die Wirkung der Salze der Fettsäuren. Natronseifen der höheren Fettsäuren schädigen die Herzthätigkeit.

¹⁾ Arch. exp. Path. 18, 174. Vom Magen aus findet keine Giftwirkung statt.

²⁾ Ibid. 23, 150.

³⁾ Chem. News 61, 212. Nach Larmuth (Journ. of. anat. a. physiol. 11, 251) ist von den drei Vanadinsäuren, die Pyrovanadinsäure $Vd_2O_7H_4$ die giftigste, dann folgt die Metavanadinsäure VdO_3H , zuletzt die Orthovanadinsäure VdO_4H_3 .

0,11—0,14 g Oelsäure als Natronsalz bringt bei einem Kaninchen binnen 30—35 Minuten das Herz (sogar bei künstlicher Athmung) zum Stillstand. Von buttersaurem Natron schadeten selbst siebenmal grössere Dosen nicht (Munk). Die Seifen bedingen ferner, intravenös injicirt, eine Verminderung des Blutdruckes und in Folge dessen eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Hirns, und wirken wahrscheinlich desshalb auch narkotisirend (Munk). Die toxische Wirkung der Natronsalze niederer Fettsäuren wurde an Hunden, Katzen und Kaninchen von H. Mayer 1885 studirt. Das essigsäure Natron erwies sich so unschädlich, wie Kochsalz, schädlicher aber war Ameisensäures, propion-, butter- und baldriansaures. Die narkotische Wirkung (motorische und sensorielle Lähmung) steigt mit dem Kohlenstoffgehalt von der Essigsäure an. Bei Einführung von Halogen ändert sich das; während Buttersäure giftiger ist als Essigsäure, ist Trichloressigsäure umgekehrt giftiger als Trichlorbuttersäure.¹⁾ Das trichloressigsäure Natron bedingt motorische Lähmung und Schlaf bei Hunden und Katzen (H. Mayer, Bodländer), nach Hermann aber nur Lähmung (bei 2—9 g subcutan). Frösche werden erst bei 0,3 g dieses Salzes gelähmt.²⁾ Chloroformabspaltung konnte in den Thieren nicht beobachtet werden.

Bei Pflanzen liegen noch keine Vergleiche vor. Ich kann lediglich die Nichtgiftigkeit neutralen Natriumacetats für Algen erwähnen.

Zum Schlusse sei hier noch mit wenigen Worten derjenigen stickstofffreien Spezialgifte gedacht, deren Constitution noch nicht, oder nur unvollständig erkannt ist, und über deren Giftwirkung man desshalb noch keine genügende Erklärung geben kann. Viele von diesen sind Glucoside. Es gehören hieher vor Allem: Digitalin $C_{29}H_{46}O_{12}$,³⁾ Digitoxin $C_{21}H_{32}O_7$, Digitonin $C_{27}H_{46}O_{14}$, Strophantin $C_{31}H_{48}O_6$, Oubain $C_{30}H_{46}O_6$, Helleborein $C_{26}H_{44}O_{15}$, Helleborin $C_{36}H_{42}O_6$, Saponin $C_{19}H_{30}O_{10}$, Smilacin $C_{40}H_{70}O_{18}$, Cyclamin $C_{20}H_{34}O_{10}$, Coriamyrthin $C_{30}H_{36}O_{10}$, Piscidin $C_{29}H_{34}O_8$,

¹⁾ Nach Binz (Arch. exp. Path. **13**, 125) verhalten sich die Natronsalze der halogensubstituirten Fettsäuren in ihren Wirkungen ähnlich dem jodsauren und salpetrigsauren Natron.

²⁾ Hermann, Pflüg. Arch. **35**.

³⁾ Die Formel des Digitalins $C_{29}H_{46}O_{12}$ wurde durch Kiliani sehr wahrscheinlich gemacht, nachdem Schmiedeberg es zuerst rein dargestellt hatte.

Anemonin $C_{15}H_{12}O_6$, Picrotoxin $C_{30}H_{34}O_{13}$, Cantharidin $C_{10}H_{12}O_4$, Quassiin $C_{32}H_{42}O_{10}$.

Von besonderem Interesse ist beim Digitalin eine Beobachtung Kiliani's, dass es nämlich bei Behandlung mit Essigsäureanhydrid ein Molecül Wasser abspaltet und dabei seine Giftigkeit verliert.¹⁾

Auch unter den Spaltungsproducten des Digitalins mit Salzsäure: Digitalose ($C_7H_{14}O_5$), Traubenzucker ($C_6H_{12}O_6$) und Digitaligenin ($C_{16}H_{22}O_2$) ist kein giftiger Körper. Es scheint demnach eine sehr labile Atomgruppierung vorhanden zu sein, welche leicht verändert wird. Das geht auch für Picrotoxin aus der Beobachtung hervor, dass es von verdünnter Kalilauge schon bei gewöhnlicher Temperatur völlig verändert wird.

Das Digitalinum verum bringt Herzstillstand hervor und zwar schon bei 0,5 mg beim Frosch, 2 mg bei Katzen, 4 mg bei Hunden und 15 mg bei Kaninchen (Boehm). Die Wirkung auf chlorophyllhaltige Pflanzen ist nicht untersucht; Pilze werden von verdünnten Lösungen offenbar nicht afficirt, denn Kiliani beobachtete in ca. 1⁰/₁₀₀ Lösungen reichliche Schimmelbildungen, das Digitalin ist hier also ein guter Nährstoff.

Das Digitonin wirkt nach Boehm lokal Entzündung erregend, es wirkt nicht wie Digitalin. Wohl aber wirken letzterem ähnlich Oubaïn, Strophanthin²⁾, Oleandrin³⁾ und Vernonin.⁴⁾

Sehr giftig ist das Digitoxin, von welchem schon 0,4 mg eine Katze töten (Binz); etwas weniger empfindlich sind Hund und Kaninchen, relativ weit empfindlicher aber der Mensch (Binz). Saponin, Cyclamin⁵⁾ und Smilacin bedingen Reizung und Entzündung der Gewebe, sie wirken auf Nerven- und Muskelsystem.

Das Picrotoxin, durch Erregung von Nervencentren ein so starkes Gift für Wirbelthiere,⁶⁾ scheint ungiftig für niedere Orga-

¹⁾ Arch. Pharm. 1892. Die ebenso mühsamen als ausführlichen Untersuchungen Kiliani's haben eine neue Zuckerart, eine Dimethylpentose, die Digitalose, als Spaltungsproduct des Digitalins ergeben.

²⁾ Gley, Ch. C. 1888 S. 1281.

³⁾ Die Raupen von Sphinx Nerei, die von Oleanderblättern leben, sind offenbar unempfindlich gegen Oleandrin.

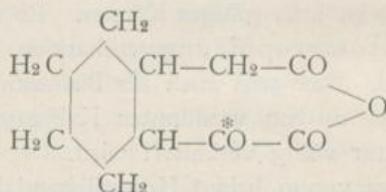
⁴⁾ Heckel und Schlagdenhaufen, Ch. C. 1888. S. 1182.

⁵⁾ Hilger und Mutschler, Ann. Chem. Pharm. 185, 214.

⁶⁾ Nach Köppen (Ch. C. 1892) wirkt Coriamyrthin dem Picrotoxin ähnlich, aber schwächer.

nismen zu sein. Nach Chirone und Testa sind manche wirbellose Thiere unempfindlich dafür. Ich sah in einer 1⁰/₁₀₀ Lösung in Quellwasser nach 24 Stunden noch Infusorien (Vorticellen, Paramecium) und Diatomeen in lebhaftester Bewegung, sowie Fadenalgen nicht im Mindesten beschädigt.

Was das von Homolka studirte Cantharidin betrifft, so kommt ihm nach Spiegel (1892) wahrscheinlich die Constitutionsformel zu:



Es käme also ein hydrirter Benzolkern und eine labile Ketongruppe* in Betracht. Es ist ein intensives Gift für Warmblüter, nur der Igel soll grössere Mengen ertragen. Es greift die Verdauungsorgane sehr stark an, wirkt auf Schleimhäute und Harnwerkzeuge, bei grösseren Gaben auch auf das Nervensystem, und wirkt athmungslähmend. Auch kantharidinsäure Salze sind noch stark giftig, indem 0,001—0,005 g von kantharidinsäurem Natron subcutan injicirt beim Menschen Albuminurie erzeugen (Grüttner).

Versuche mit Pflanzen sind nicht angestellt worden.

Höchst merkwürdig und der weiteren chemischen Untersuchung werth ist auch das Gift, welches in den Ovarien einiger japanischer Fischarten (Tetrodon; jap. Fugu) zur Laichzeit vorkommt und öfters Vergiftungen in Japan hervorruft, wo diese Fische genossen werden. Die Wirkungen äussern sich bei Kaninchen, Katzen und Hunden auf Respiration, Herz, Blutdruck und Nerven, wie die japanischen Forscher Takahashi, Tahara, Miura, Takesaki und Inoko mittheilten.¹⁾ Diese Forscher haben ferner festgestellt, dass das Gift weder zu den toxischen Proteinstoffen, noch zu den Alkaloiden gehören kann, dass es leicht diosmirt, in Wasser leicht, in absolutem Alkohol schwer, in Aether nicht löslich ist und selbst bei stundenlangem Kochen nicht verändert wird.

¹⁾ Arch. exp. Path. 26, 401; Virch. Arch. 122, 92 u. a. O.

Allgemeinere chemisch-toxicologische Folgerungen.

1. Eintritt von Carboxyl- oder Sulfogruppen schwächt den Giftcharacter ab.
 2. Eintritt von Chloratomen steigert den Giftcharacter bei den katalytischen Giften.
 3. Durch Eintritt von Hydroxylgruppen wird bei den katalytischen Giften der Fettreihe der Giftcharacter abgeschwächt, bei den substituierenden Giften (durch Phenolhydroxyle) dagegen verstärkt.
 4. Eine Substanz nimmt an Giftigkeit zu durch alle jene Einflüsse, welche die Reagirfähigkeit sowohl mit Aldehydgruppen als mit Amidogruppen steigern (siehe Cap. IV). Wird z. B. eine Amidogruppe oder Imidogruppe in dem Giftmolecül labiler oder wird aus tertiär gebundenem Stickstoff secundär gebundener, sei es durch Wasserstoffzufuhr oder durch Umlagerung, oder wird noch eine weitere Amidogruppe eingeführt, so nimmt im Allgemeinen die giftige Wirkung zu. — Vorhandensein negativer Gruppen kann die Wirkungen modificiren. —
 5. Eintritt der Nitrogruppe verstärkt den Giftcharacter. Sind jedoch Carboxyl- oder Sulfogruppen im Molecül vorhanden oder können beim Passiren durch den Thierkörper negative Complexe sich mit dem Giftcomplex verbinden oder sich Carboxylgruppen im Giftmolecül bilden, so kommt der Giftcharacter der Nitrogruppe wenig oder nicht zum Vorschein.
 6. Körper mit doppelter Bindung sind giftiger als die entsprechenden gesättigten Substanzen.
-

Berichtigungen.

- S. 42 Z. 1 von oben lese CH_3 statt CH_2 .
- S. 55 Z. 17 von oben lese wässriger statt mässiger.
- S. 61 Z. 9 von oben lese ein Hydroxyderivat statt eine Hydroxysäure.
- S. 74 ist zu bemerken, dass nach den neuesten Untersuchungen H. Buchner's die Angabe, das Tetanusantitoxin zerstöre ausserhalb des Körpers das Tetanusgift, auf einem Irrthum beruht.
- S. 79 Z. 9 von oben lese Latrodectus statt Lathrodactus.
- S. 95 Z. 7 von unten lese bei der Formel des Apoatropins O_2 statt O_{21} .
- S. 101. Bei der Formel des unsymmetrischen Diphenylharnstoffs ist zu setzen $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ statt (C_6H_5) .
- S. 126 Z. 1 von unten lese Coriamyrtin statt Coriamyrthin.
-

Sach-Register.

A.

Abrin 68. 76.
Acetal 25.
Acetaldehyd 59.
Acetanilid, s. Antifebrin.
Acetonitril 55.
Acetylphenylhydrazin, siehe Pyrodin.
Aconitin 87.
Acrolein 95.
Aepfelsäure 33.
Aethoxycaffein 28.
Aethylalkohol 26.
Aethylaether 8. 29.
Aethylaldehyd 59.
Aethylanilin 25.
Aethylgruppe 24.
Aetzkali 33.
Albumin, siehe Eiweiss.
Aldehyde 58.
Alexine 70. 80.
Alkalien, Salze der 113.
Alkalische Erden 33.
Alkohole 26.
Allantoïn 46.
Alloxantin 46.
Allylalkohol 27.
Amarin 44.
Ameisensäure 33.
Amidoacetal 60. 84.
Amidophenol 39. 51.
Amidophenylmercaptan 39.
Ammoniak 43.
Ammoniaksalze 99.
Amylenhydrat 26.
Anaesthetica 29.
Anethol 30.
Anemonin 127.
Anilin 43. 45.
Anilinblau 45.
Anisol 28.
Anissäure 28.

Anthrarobine 106.
Antifebrin 45.
Antinonnin 110.
Antipyrin 92.
Antiseptin 45.
Apoatropin 95.
Apomorphin 95.
Arsenverbindungen 14. 19. 29.
Asparagin 39.
Atropin 87. 90.
Azoverbindungen 48.
Azoimid 112.

B.

Benzaldehyd 49.
Barytsalze 116.
Basen, organische 43. 85.
Benzenylamidoxim 41.
Benzoësäure 28.
Benzol 28. 30.
Benzonitril 55.
Benzylalkohol 27.
Betaïn 94.
Bibrompropionsäuremethyl-
aether 31.
Blausäure 53.
Bleisalze 37.
Blutlaugensalz, siehe Ferro-
cyankalium.
Brenzcatechin 28.
Brom 15.
Bromaethyl 29.
Brombenzol 30.
Butylalkohol 27.
Butylchloral 29.

C.

Cadmiumsalsalze 36.
Caesiumsalsalze 115.
Caffein 46. 48. 90.

Cantharidin 128.
Carbaminsäure 101.
Carbazol 48.
Carbolsäure 50.
Carbothialdin 60.
Chinin 87. 91.
Chinolin 43. 48. 98.
Chlor 16.
Chloralhydrat 25. 30.
Chlorbenzol 30.
Chlorkohlenstoff 29.
Chlornatrium 115.
Chloroform 24. 29.
Chloroxoxalaethylin 92.
Chlorsaures Kali 17.
Chlorwasserstoff 32.
Chelidonin 87.
Cholin 94.
Chromsaurer Kali 16.
Chrysarobin 106.
Chrysophansäure 107.
Cinchonin 98.
Citronensäure 33.
Cobragift 79.
Cocaïn 87. 93.
Codeïn 97.
Collidin 43.
Coniin 43.
Corydalin 87.
Coriamyrtin 126.
Curare 87.
Cyamelid 55.
Cyan 55.
Cyanamid 46. 102.
Cyankalium 54.
Cyanursäure 55.
Cyanwasserstoff 53.
Cyclamin 126.

D.

Delphinin 87.
Diamid 42.

Diaphtherin 91.
 Diastase 77. 81. 84.
 Dichlorschwefelaethyl 31.
 Dicyandiamidin 46.
 Digitalin 126.
 Digitonin 126.
 Digitoxin 126.
 Dimethylresorcin 28.
 Diphenyl 48.

E.

Eisensalze 36.
 Eiweiss 3. 14. 39. 58. 61.
 Eiweisskörper, toxische 68.
 Emulsin 77.
 Enzyme 68. 76. 84.
 Ephedrin 96.
 Essigaether 8. 29.
 Essigsäure 32.
 Eugenol 52.
 Euphorin 46.

F.

Ferrocyankalium 54.
 Fettsäuren, Salze der 126.
 Fluornatrium 63.
 Fluorwasserstoff 64.
 Formaldehyd 58.
 Formazylcarbonsäure 48.
 Furfurol 59.
 Fugugift 128.

G.

Gallussäure 49. 51.
 Gerbstoff (Tannin) 51.
 Glucose 113.
 Glycerin 6. 27.
 Goldsalze 35. 37.
 Guajacol 52.
 Guanidin 46. 102.
 Guanin 47.

H.

Halogene 16.
 Harnstoffe 100.
 Helleborein 126.
 Heptylalkohol 27.
 Hühnerweiweiss 81.
 Hydantoin 47.
 Hydrobenzamid 44.
 Hydrochinon 49.
 Hydroxylamin 40.
 Hyposulfit 106.
 Hypoxanthin 47.

I & J.

Ichthyotoxikum 77.
 Immuntoxinproteine 70.

Invertin 66.
 Jod 16.
 Jodecyan 55.
 Jodverbindungen 108.
 Isobutylalkohol 27.
 Isomuscarin 94.
 Isopropylalkohol 26.

K.

Kaffein (Coffein) 46. 48. 90.
 Kaliumsalze 115.
 Kali, chloresures 17.
 „ nitrobenzoësures 111.
 „ picrinsures 111.
 „ übermangansures 16.
 Kalkwasser 33.
 Kakodylsäure 22.
 Ketone 25.
 Ketoxime 42.
 Kieselfluornatrium 64.
 Klapperschlangengift 78.
 Kobaltsalze 36.
 Kochsalz 114.
 Kohlenoxyd 103.
 Kohlenoxysulfid 30.
 Kohlensäure 104.
 Kohlenwasserstoffe 23.
 Kreatin 47.
 Kreosol 52.
 Kresole 52.
 Kupfersalze 35.

L.

Labferment 69. 77.
 Lithiumsalze 115.
 Lupetidin 24. 99.

M.

Magnesiumsalze 118.
 Malonanilsäure 47.
 Mekonsäure 33.
 Metaldehyd 59.
 Metallsalze 34.
 Metaphenylendiamin 45.
 Metaphosphorsäure 125.
 Metavanadinsäure 125.
 Methan 24.
 Methoxycoffein 28.
 Methylal 25.
 Methylanilin 25.
 Methylalkohol 26.
 Methylcarbylamin 53.
 Methylchlorid 24.
 Methylchloroform 24.
 Methylenblau 86.
 Methylenjodid 24.
 Methylguanid n 102.
 Methylmercaptan 31.

Methylsalicylsäure 28.
 Methylsulfid 30.
 Methylthiophen 31.
 Monochlorschwefelaethyl 31.
 Morphin 87. 89. 97.
 Muscarin 94.
 Myrosin 77.

N.

Narcotin 91.
 Naphtalin 28.
 Naphthalincarbonsäure 28.
 Naphtylamine, hydrirte 96.
 Natriumsalze 114.
 Natrium, carbonat 34.
 Natron, trichloressigsures 126.
 Natron, schwefigsures 106.
 Neurin 95.
 Nickelsalze 36.
 Nicotin 87. 89.
 Nitrate 62. 110.
 Nitrite 62. 108.
 Nitroverbindungen 110.
 Nitroprussidnatrium 54.

O.

Octylalkohol 27.
 Oele, aetherische 29.
 Oelsures Natron 126.
 Oleandrin 127.
 Orcin 52.
 Oxalaethylin 92.
 Oxalsure Salze 119.
 Oxydimorphin 97.
 Oxymorphin 97.
 Ozon 15.

P.

Papaverin 91. 98.
 Papayotin 84.
 Paraldehyd 59.
 Paraamidodiphenyl 48.
 Paraamidophenol 39.
 Paraffine 24.
 Paraphenylendiamin 45.
 Pepsin 76.
 Pepton 81.
 Phallin 68. 86.
 Phenacetin 47.
 Phenacetincarbonsäure 47.
 Phenylborsäure 50.
 Phenylendiamine 45.
 Phenylglycocol 46.
 Phenylharnstoff 101.
 Phenylhydrazin 42. 45.
 Phenylthioharnstoff 101.

Phenylurethan 46.
Phenol 8. 50.
Phenole 48.
Phloroglucin 49.
Phosphor 14. 18.
Phosphorige Säure 125.
Phosphorsäure 32.
Picrinsäure 110.
Picrotoxin 127.
Piperidin 43. 99.
Piscidin 126.
Platinsalze 38.
Propionitril 55.
Proteinstoffe, giftige 68.
Protoplasma 3. 8. 13. 23. 39.
Protoveratrin 87.
Pseudoephedrin 96.
Ptomaine 48.
Putrescin 48.
Pyridin 24. 43. 98.
Pyrocin 45.
Pyrogallol 49.
Pyrophosphorsäure 125.
Pyrovanadinsäure 125.
Pyrrol 44.

Q.

Quassiin 127.
Quecksilberverbindungen 34

R.

Resorcin 28. 49.
Rhodanwasserstoff 33. 35.
Ricin 76.
Robin 76.
Rosanilin 45.
Rubidiumsälze 115.

S.

Saccharin 52.
Salicylsäure 51.
Salpetrige Säure 61.
Salzbildner 16.

Salzsäure 32.
Saponin 126.
Sarkin 47.
Schlangengifte 78.
Schwefelaethyl 31.
Schwefelkohlenstoff 30.
Schwefelwasserstoff 56.
Schwefelsäure 32.
Schweflige Säure 57.
Selenige Säure 56.
Selenensäure 56.
Silbersalze 35.
Smilacin 126.
Solanin 88.
Spinnengift 79.
Stickstoffoxydul 29.
Strophantin 126.
Strychnin 87. 89. 98.
Sublimat 34.
Sulfonal 25.
Sumpfgas, siehe Methan.

T.

Tannin 51.
Tellursäure 56.
Terpene 29.
Tetanus-Antitoxin 71.
Tetraethylammoniumchlorid 93.
Tetrahydrochinolin 43 46. 48.
Tetramethylputrescin 48.
Tetronal 25.
Thallin 92.
Thalliumsälze 37.
Thebaïn 97.
Theobromin 46.
Thialdin 60.
Thioaldehyd 61.
Thiocyansäure 55.
Thioharnstoffe 101.
Thiophen 31.

Thiosulfate 105.
Thymol 52.
Toluidine 44.
Toluyldiamine 45.
Toxalbumine 68. 70.
Triazobenzol (Diazobenzolimid) 48. 112.
Trichloressigsäure 126.
Trichlorbuttersäure 126.
Trimethylaethylen 24.
Trimethylcarbinol 26.
Trioxybenzole 54.
Trithioaldehyd 61.
Trypsin 84.
Tyrosin 28.

U.

Unterchlorigsaure Salze 15.
Unterschweifigsäures Natron 105.
Uransälze 36.
Urethan 101.

V.

Valeriansäure Salz 126.
Vanadinverbindungen 20.
Veratrin 87.
Veratrol 52.
Vernonin 127.

W.

Wasserstoffsperoxyd 15.
Weinsäure 32. 34.
Wismuthsalze 36.

X.

Xanthin 46. 48.
Xanthogensäure 29.

Z.

Zinksälze 36.
Zinnsälze 37.

Autoren-Register.

A.
 Althofer 15.
 Araki 20.
 Aronson 58.

B.
 Bacchetti 44.
 Badt 19.
 Baeyer 29 48. 53.
 Baldi 46.
 Baltus 76.
 Bamberger 48. 96.
 Bauer 6. 26.
 Baumann 25. 39. 46. 49.
 51. 55.
 Baumetz 26.
 Béchamp 76.
 Beck 26.
 Behring 35. 73.
 Berens 64.
 Berg 107.
 Berlinerblau 94.
 Bernard 103.
 Bert 15. 88. 104.
 Bertoni 40.
 Betelli 51.
 Biernacki 27.
 Birner 114.
 Binz 2. 14. 15. 17. 19. 35. 40.
 48. 85. 107. 109. 110. 127.
 Blake 37. 115.
 Blau 91.
 Bodlaender 16. 19. 27. 126.
 Boehm 94. 107. 127.
 Bokai 59.
 Bokorny 7. 16. 30. 36. 39.
 44. 59. 62.
 Borodin 39.
 Botkin 116.
 Boutmy 3. 47. 51.
 Brewer 5.

Brieger 28. 48. 50. 69. 83.
 Brouardel 56.
 Brown 93.
 Brunner 19.
 Bruylants 67. 75.
 Buchholz 57.
 Buchner 6. 29. 42. 58. 67.
 79. 105.
 Bunge 55. 115.
 Buxton 113.

C.
 Cagnoli 110.
 Cahn 18.
 Cahours 25.
 Calmels 53.
 Capranica 16.
 Cattani 35. 50. 71. 73. 74.
 Cazin 50.
 Chabrié 57.
 Chirone 45. 128.
 Christiani 30.
 Christmas 70.
 Claisen 23.
 Clause 94.
 Cohn 28. 59.
 Colasanti 16.
 Coleman 6.
 Combenale 55. 110.
 Coppola 36. 55. 59. 93.
 Curci 38. 116.
 Curtius 39. 61. 112.
 Cyon 116.
 Czerny 113.

D.
 Dalché 37.
 Danilewsky 89.
 Daremberg 79.
 Darwin 4. 33. 89.
 Demant 88.
 Demoor 82.

Dewar 24. 43. 97.
 Deutschmann 81.
 Detmer 89.
 Ditrich 116.
 Donath 91.
 Drechsel 99.
 Dubiquet 55.
 Dubois 24. 45.
 Duclaux 6.
 Duplay 50.
 Durdafi 87.
 Dutrochet 34.
 Dyrmont 32.
 Dzierskowski 70.

E.
 Eberard 82.
 Edinger 87.
 Effront 64.
 Egeling 54.
 Ehrlich 76. 80. 86. 93.
 Einhorn 91. 93.
 Emmerich 5. 67. 70. 71.
 73. 80. 82. 91. 109. 112.
 115.
 Eraud 70.
 Erlenmeyer 33.

F.
 Faktor 64.
 Faraday 56.
 Fayrer 78.
 Fermi 69. 81.
 Fischer, E., 60. 83. 91.
 Filehne 28. 43. 46. 96.
 Fränkel 69. 70. 75. 105. 119.
 Frankland 56. 62. 103.
 Fraser 93.
 Freitag 36.
 Friedländer 27. 104.
 Fröhner 2.

G.

Gamaleia 75.
Gaule 99.
Geppert 53.
Gergens 46. 102.
Giacosa 28. 46. 52. 55.
Gibbs 27. 45. 50. 110.
Ginzberg 44.
Gley 127.
Godard 107.
Goldschmidt 91.
Gottbrecht 100.
Gréhant 54. 100. 104.
Greenwood 89.
Grüttner 128.
Gürber 24. 99.
Gürtler 26.
Guinochet 70.
Gunning 93.

H.

Haegele 39.
Halliburton 71.
Hammerschlag 67.
Hankin 71. 82.
Hantsch 91.
Hare 45. 50.
Hardy 91.
Harnack 2. 54. 116.
Hartig, R., 72. 80.
Hartig, Th., 39. 72.
Harz 110.
Heckel 127.
Heffter 31.
Heidenschild 78.
Henriot 103.
Hermann 1. 3. 53. 103. 126.
Herter 24. 39. 51. 104.
Hesse 91.
Heymann 49. 120.
Hildebrandt 76. 81.
Hilger 90. 127.
His 44.
Hoegyès 108.
Hoelscher 52.
Holschewnikoff 56.
Hoffa 102.
Hofer 41.
Hofmeister 38. 82. 100.
Hoffmann, L., 43.
Hofmann, A. W., 40.
Hollaender 24.
Homolka 128.
Hoppe-Seyler, F., 103. 104.
Hoppe-Seyler, G., 42. 110.
Hogounenq 70.
Husemann 2. 20. 52. 90.

I & J.

Jänike 91.
Jaffé 111.
Jahns 91.
Jaksch 18. 99.
Jersin 70.
Jerosch 35.
Inoko 128.
Jodin 8.
Jolyet 25.
Jumelle 6.
Just 4.

K.

Karplus 110.
Kast 25.
Kendrick 24. 43. 97.
Kilian 127.
Kimmyser 18.
Kitasato 16. 33. 59. 70.
74. 104.
Klebs 7. 88.
Klemperer 74.
Klingenberg 48.
Knieriem 99.
Knop 21. 28. 37. 55. 57.
101. 108. 111. 147.
Kobert 2. 55. 76. 79. 87.
119.
Koch 50. 120.
Koenigs 43. 49. 91.
Köppen 127.
Krafft 78.
Kreussler 7.
Kronikowski 98.
Kronacher 91. 108.
Kruckenberg 88.
Kühne 5. 70. 88.
Küssner 119.

L.

Labbé 15.
Laborde 16. 36.
Lacerda 69.
Ladenburg 91. 96.
Landois 79. 82.
Lange 101.
Lapique 57.
Larmuth 125.
Laurent 62.
Lazaro 45.
Lehmann 56.
Lewin 2. 29. 40. 52.
Liberius 34. 43.
Lieberkühn 61. 87.
Liebermann 106. 125.
Liebig 14.

Liebreich 30.
Limbeck 18.
Linossier 57. 103. 117.
Lucanus 114.
Ludwig 14.
Luerssen 5.
Lusini 60.
Luxinger 94.

M.

Macfadyen 83.
Mairet 110.
Mallèvre 60. 84. 115.
Manassein 26. 89.
Maracci 88.
Marchand 18.
Marfori 52.
Marpmann 41.
Martin 68. 70. 75. 76.
Martini 52.
Massen 36.
Massart 82.
Mathews 23.
Mazzetti 60.
Mayer, H., 126.
Menche 51.
Mering 18. 26. 41. 83.
Merling 92.
Metschnikoff 82.
Meyer, H., 87. 94.
Meyer, L., 103.
Meyer, V., 29. 41.
Mickwitz 117.
Migula 122.
Miquel 5.
Mitchell 68.
Miller, W., 110.
Miura 128.
Molisch 61.
Mosso 76.
Müller 104.
Murset 119.
Munk 8. 26. 126.
Mutschler 127.

N.

Nägeli 5. 8. 14. 23.
Nagai 96.
Nasse 19.
Nef 53.
Nencki 3. 26. 28. 42. 47.
51. 68. 71. 83. 98. 99.
101.
Neumann 19. 116. 125.
Nobbe 21. 36. 114.
Nothnagel 2. 37. 85.
Novi 70.

O.

Obermeyer 42.
Oddo 48.
Ogata 57. 73.
Ohlmüller 15.
Oudin 15.

P.

Paneth 16.
Paschkis 42.
Pawlow 36. 101.
Pechmann 48.
Pellacani 108.
Perles 88.
Pfeffer 16. 26. 29. 39.
Pfeiffer 106. 112.
Pflüger 14. 104.
Pictet 91.
Pinner 91.
Pohl 56.
Preusse 51.
Preyer 54.
Proskauer 69. 74.

Q.

Quinquaud 100.

R.

Rabuteau 22. 63. 93. 119.
Radziejewski 27.
Raimundi 40.
Reck 118.
Regnault 24.
Rieder 82.
Reichert 27. 78. 110.
Rekowski 70.
Richt 8. 35. 36. 103. 115.
Richter 114.
Riedlin 29.
Ringer 113.
Roger 36.
Roos 36.
Rosenbach 4.
Rosenthal 42.

Roser 91.
Rossbach 2. 37. 55. 85.
Roux 24. 70.
Rubner 56.

S.

Salkowski 25.
Salm-Horstmar 63.
Sanarelli 71.
Shapiro 27.
Schimper 122.
Schlagdenhaufen 127.
Schmiedeberg 87. 94. 126.
Schmidt 94. 96.
Schneegans 27.
Schönbein 54.
Scholl 70.
Schröder 6. 50. 54. 88. 97.
Schroff 93.
Schulze, E., 39. 41.
Schulz, H., 15. 19. 33. 92.
125.
Schwerin 24.
Sewall 80.
Sieber 26. 111.
Skraup 91.
Smirnow 111.
Sonntag 15.
Soxhlet 69.
Späth 5.
Spiegel 128.
Springfeld 77.
Stahlschmidt 93.
Stern 32. 96.
Stillmark 76.
Stokvis 18.
Stolnikow 28. 49. 97.
Stubenrauch 108.

T.

Tafel 91.
Tahara 128.
Takahashi 128.
Takesaki 128.
Tanigutti 59

Tappeiner 31. 63.
Taylor 1.
Testa 128.
Thierfelder 26.
Thorpe 125.
Thomson 64.
Tizzoni 35. 50. 71. 73. 74.
Traube 104.
Tria 71.
Trillat 58.
Trudeau 64.
Tsuboi 71. 73. 109.
Tutton 125.

U.

Ubaldi 46. 101.
Ummethun 50.
Uschinsky 56. 70.

V.

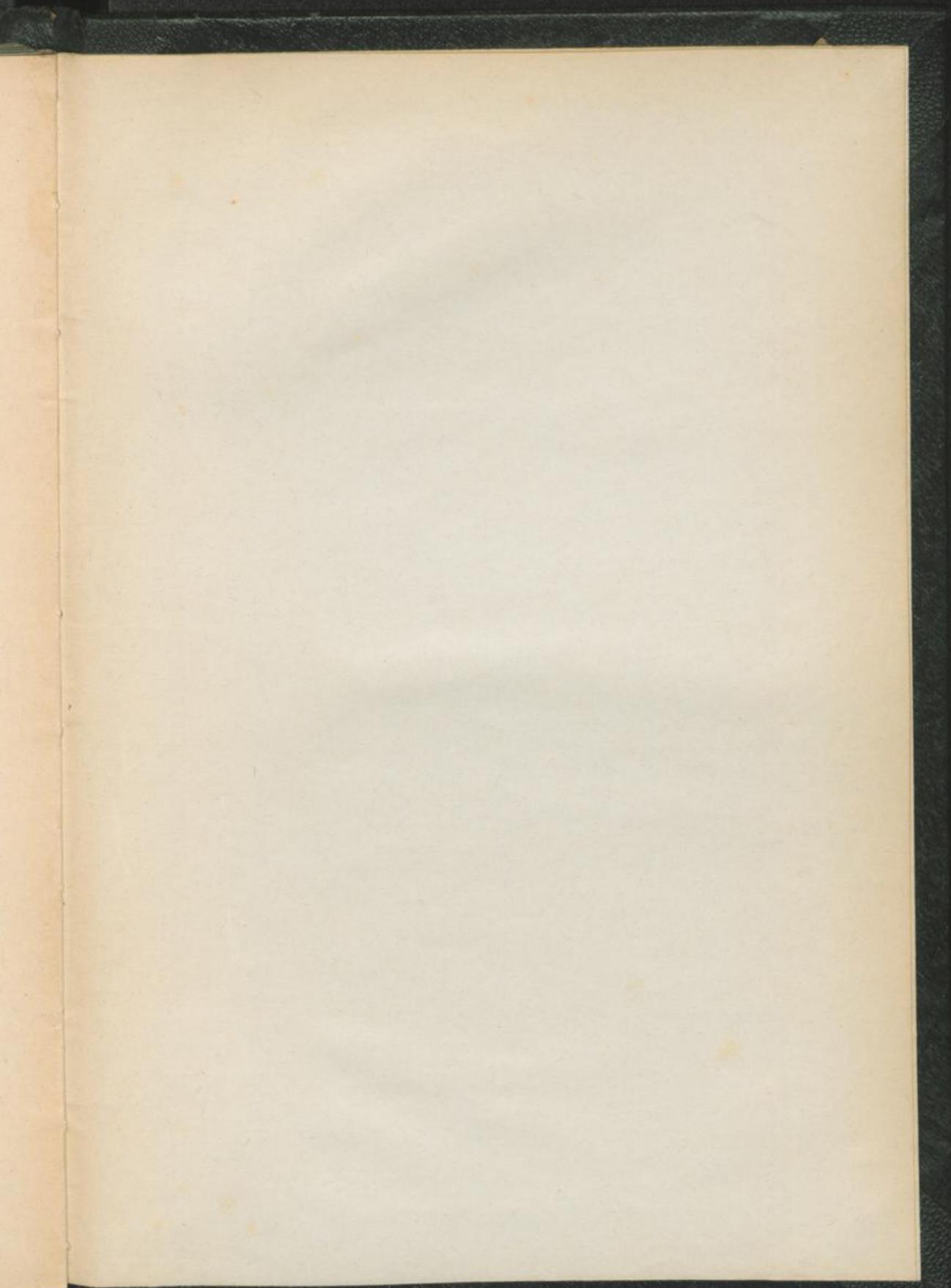
Vennemann 75.
Vignon 45.
Ville 100.
Villejean 37.
Viquerat 35. 64.
Voit 40.

W.

Wadell 75.
Walter 32.
Ward 78.
Warden 75. 78.
Wassermann 69. 74.
Watts 87.
Wegener 19.
Weyl 16. 59. 111.
Wiesner 17.
Wislicenus 112.
Wolf 118.
Wolfenden 76.
Wooldridge 74.
Woroschilsky 36.

Z.

Zeni 51.
Ziegler 91.



November 26
Dec 26
Jan 27 78
Feb 27
Mar 28

April 28
May 28
June 28
July 28
Aug 28
Sept 28
Oct 28
Nov 28
Dec 28
Jan 29
Feb 29
Mar 29
Apr 29
May 29
June 29
July 29
Aug 29
Sept 29
Oct 29
Nov 29
Dec 29

January 30

February 30
March 30
April 30
May 30
June 30
July 30
Aug 30
Sept 30
Oct 30
Nov 30
Dec 30
Jan 31
Feb 31
Mar 31
Apr 31
May 31
June 31
July 31
Aug 31
Sept 31
Oct 31
Nov 31
Dec 31

January 31
Feb 31
Mar 31
Apr 31
May 31
June 31
July 31
Aug 31
Sept 31
Oct 31
Nov 31
Dec 31

January 31
Feb 31
Mar 31
Apr 31
May 31
June 31
July 31
Aug 31
Sept 31
Oct 31
Nov 31
Dec 31
Jan 31
Feb 31
Mar 31
Apr 31
May 31
June 31
July 31
Aug 31
Sept 31
Oct 31
Nov 31
Dec 31

January 31
Feb 31
Mar 31
Apr 31
May 31
June 31
July 31
Aug 31
Sept 31
Oct 31
Nov 31
Dec 31
Jan 31
Feb 31
Mar 31
Apr 31
May 31
June 31
July 31
Aug 31
Sept 31
Oct 31
Nov 31
Dec 31

January 31
Feb 31
Mar 31
Apr 31
May 31
June 31
July 31
Aug 31
Sept 31
Oct 31
Nov 31
Dec 31
Jan 31
Feb 31
Mar 31
Apr 31
May 31
June 31
July 31
Aug 31
Sept 31
Oct 31
Nov 31
Dec 31

January 31
Feb 31
Mar 31
Apr 31
May 31
June 31
July 31
Aug 31
Sept 31
Oct 31
Nov 31
Dec 31
Jan 31
Feb 31
Mar 31
Apr 31
May 31
June 31
July 31
Aug 31
Sept 31
Oct 31
Nov 31
Dec 31

January 31
Feb 31
Mar 31
Apr 31
May 31
June 31
July 31
Aug 31
Sept 31
Oct 31
Nov 31
Dec 31
Jan 31
Feb 31
Mar 31
Apr 31
May 31
June 31
July 31
Aug 31
Sept 31
Oct 31
Nov 31
Dec 31

