

## 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 herbeiführt<sup>1)</sup>. 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  $-15^{\circ}$  thun. Thioharnstoff wird durch eine alkoholische Lösung von Amylnitrit zum isomeren Rhodanammonium umgelagert (Claus). Man nennt bekanntlich solche Vorgänge katalytische<sup>2)</sup>, 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 nennen<sup>3)</sup>.

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

<sup>1)</sup> Theorie der Gärung, S. 73.

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

<sup>3)</sup> 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  $CHI_3$  wirkt schon wesentlich verschieden, es ist unter den speciellen Giften, Cap. VII, aufgeführt.

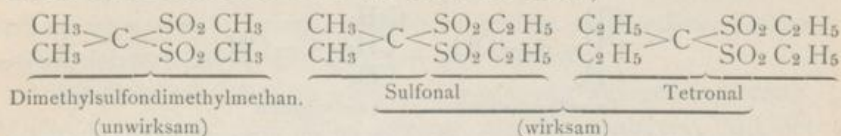
Die höheren Glieder der Methanreihe resp. Methylenreihe und ihre Isomeren sind zwar noch nicht in Bezug auf ihre Giftwirkungen verglichen,<sup>1)</sup> indessen es ergibt sich eine steigende Giftwirkung bei den Alkoholen sowohl, als bei der Einführung der verschiedenen Alkyle in giftig wirkende Substanzen, 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

<sup>1)</sup> 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).

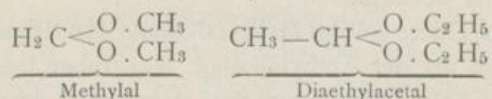


und dass nur Methylhaltiges Product unwirksam ist, d. h. keine Rauscherscheinungen und Schlafsucht herbeiführt. Ferner wurde gefunden, dass es bei den Disulfonen gleichgiltig ist, ob die Aethylgruppe direct am Kohlenstoff oder am Schwefel sitzt.<sup>1)</sup>



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.<sup>2)</sup>

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):



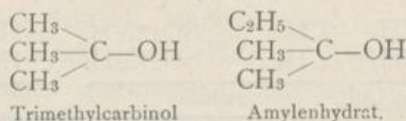
Derselbe Unterschied wird sich bei den Ketonen ergeben. — Sulfonal, in 1 pr. mille Lösung schadet weder Amöben noch Infusorien, noch Diatomeen, noch Fadenalgen binnen 24 Stunden im Geringsten, auch lebende Nematoden und Rotatorien kann man noch beobachten, doch scheinen letztere schon zu kränkeln. Chloralhydrat 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.

<sup>1)</sup> Baumann und Kast, Z. phys. Chem. 14, 52.

<sup>2)</sup> 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.<sup>1)</sup>



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  $\text{CH}_3\text{OH}$  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.<sup>2)</sup> Nach Beck und Bauer erleiden Hunde durch mässige Gaben Alkohol eine Verminderung, durch grössere aber eine Vermehrung der Oxydation.<sup>3)</sup> Das vermehrte Wärmegefühl bei Alkoholzufuhr wird auf eine Erweiterung der Gefässe der äusseren Haut zurückgeführt.

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

<sup>1)</sup> Z. physiol. Chem. 9, 511.

<sup>2)</sup> 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.

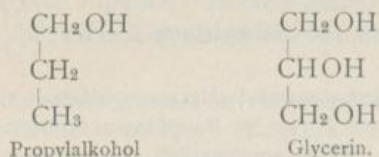
<sup>3)</sup> Z. Biol. 10, 252. Nach Weiske befördert Alkohol bei Herbivoren die Eiweisszersetzung.



Kaninchen, bei 1—2 cc. pro Kilo, verfallen rasch in Schlaf und erfahren eine Lähmung der Extremitäten.<sup>1)</sup> Unter isomeren Alkoholen zeigen sich Unterschiede, normaler Butylalkohol ist giftiger als Isobutylalkohol (Gibbs und Reichert).<sup>2)</sup> 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.<sup>3)</sup>

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

<sup>1)</sup> Friedlaender J. Th. 18, 26.

<sup>2)</sup> Americ. Chemist 13, 361.

<sup>3)</sup> 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 Benzoësäure<sup>1)</sup>  $C_6H_5 \cdot COOH$  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 tritt<sup>2)</sup>.

So ist nach Stolnikow<sup>3)</sup> Dimethylresorcin  $C_6H_4(OCH_3)_2$  giftiger als Resorcin (m)  $C_6H_4(OH)_2$ <sup>4)</sup>. Ich fand Anisol  $C_6H_5O \cdot CH_3$  für Algen, Bacterien und Infusorien giftiger als Phenol,  $C_6H_5OH$ .

Nach Cohn<sup>5)</sup> 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 Giacosa<sup>6)</sup> bei aromatischen Oxy Säuren; Methylsalicylsäure (o)  $C_6H_4 \begin{matrix} O \cdot CH_3 \\ \diagup \\ COOH \end{matrix}$  (sowie die isomere Anissäure (p)  $C_6H_4 \begin{matrix} O \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ COOH \end{matrix}$ ) sind schwächer antiseptisch und werden von Thieren in grösseren Mengen ertragen, als die Salicylsäure  $C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ \diagdown \\ COOH \end{matrix}$ .

<sup>1)</sup> 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).

<sup>2)</sup> 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!

<sup>3)</sup> Z. physiol. Chem. 8, 237.

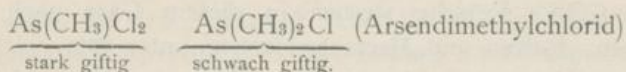
<sup>4)</sup> Bei dem isomeren Brenzcatechin hat allerdings Brieger mit der Methylierung der Hydroxylgruppen eine Abnahme der Giftwirkung bei höheren Thieren beobachtet. Ch. C. 1889, II. 156; das mag damit zusammenhängen, dass Brenzcatechin durch seine Autoxydation besonders in alkalischen Flüssigkeiten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

<sup>5)</sup> Chem. C. 1889 II. 1055.

<sup>6)</sup> 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)<sup>1)</sup>.



Zu den stärkeren katalytischen Giften gehören Schwefelkohlenstoff  $\text{CS}_2$ , Chloroform  $\text{CHCl}_3$ , Chlorkohlenstoff und Aethyläther  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ . Dann folgen Esterarten, leichtflüchtige Kohlenwasserstoffe der Methan- und Benzolreihe<sup>2)</sup>, Bromäthyl, Methylal, polymere Aldehyde<sup>3)</sup>, 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 Wasser<sup>4)</sup> 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

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

<sup>2)</sup> 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.

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

<sup>4)</sup> Die Löslichkeit in Wasser ist so gering, dass  $\text{CS}_2$  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 gebildet<sup>1)</sup>.

Unter den hypnotisch wirkenden Stoffen spielt das Chloral

$CCl_3-C \begin{array}{l} \diagup O \\ \diagdown H \end{array}$  resp. das Chloralhydrat  $CCl_3-C \begin{array}{l} \diagup OH \\ \diagdown H \end{array}$  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.<sup>2)</sup>

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

<sup>1)</sup> Radziejewski, Virch. Arch. 53, 370.

<sup>2)</sup> 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.<sup>1)</sup> Thiophen,  $C_4H_4S$ , ist nach Heffter<sup>2)</sup> nur ein schwächeres Gift für Säugethiere, Hunde vertragen bis zu 2 g pro Tag, Kaninchen werden aber schon bei 0,5 g unwohl. Das thiophensulfosaure Natron ist ganz ungiftig (Spiegel).  $\alpha$ -Methylthiophen tötet Kaninchen in Gaben von 1 g, dagegen ist die durch Oxydation daraus hervorgehende  $\alpha$ -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.<sup>3)</sup> 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;<sup>4)</sup> 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

---

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Pflüg. Arch. 39, 421 und Chem. C. 1890 I.

<sup>3)</sup> V. Meyer, Ber. d. Chem. Ges. 20, 1725.

<sup>4)</sup> 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 Säuren<sup>1)</sup> 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*.<sup>2)</sup>

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

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

<sup>2)</sup> Stern, Z. Hyg. 12, 121.



schädlich, wohl aber Ameisensäure, Essigsäure, Milchsäure, Oxalsäure, Benzoësäure bei der gleichen Verdünnung.<sup>1)</sup> 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.<sup>2)</sup>

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 Rohrzuckers<sup>3)</sup> 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%<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Darwin, Die insectenfressenden Pflanzen.

<sup>2)</sup> 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.

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

<sup>4)</sup> 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-bacillen<sup>1)</sup> 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.<sup>2)</sup> 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% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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.<sup>3)</sup>

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.<sup>4)</sup>

### 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

<sup>1)</sup> Z. Hyg. 2.

<sup>2)</sup> Hermann's Physiologie Bd. I.

<sup>3)</sup> Schröder, Arch. f. exp. Path., 1886.

<sup>4)</sup> Petermann's Geographische Mittheilungen, 1877.



Amidogruppen. Vielleicht beruht es gerade hierauf, dass die Salze des Silbers und Quecksilbers<sup>1)</sup> durch besondere Giftigkeit sich auszeichnen.<sup>2)</sup>

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  $\text{Hg Cl}_2$  noch bei einer Verdünnung von 1:330000 aufgehoben, in Blut noch bei 1:8000 (Behring).

Nach Richet<sup>3)</sup> beeinträchtigt schon 1 mg Sublimat pro Liter Versuchsflüssigkeit die Thätigkeit der Milchsäurebacillen; ebenso wirkt Kupfersulfat. Schimmelsporen werden in einer 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Sublimatlösung bald getötet. Nach Binz wirkt  $\text{Hg Cl}_2$  noch bei einer Verdünnung von 1:50000 binnen 20 Minuten tödlich auf Infusorien. Ascariden sterben nach Schröder (l. c.) in 0,1 %  $\text{Hg Cl}_2$ -Lösung nach einer Stunde; 0,015 g  $\text{Hg Cl}_2$  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,  $\text{Hg Cl}_2$  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.<sup>4)</sup> Nach

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> 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).

<sup>3)</sup> C. r. 114.

<sup>4)</sup> 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.<sup>1)</sup>

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.<sup>2)</sup> 0,0625 g  $\text{Ni SO}_4$  töten ein Meerschweinchen.<sup>3)</sup> 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.<sup>4)</sup>

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%  $\text{ZnO}$  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;<sup>5)</sup> 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,<sup>6)</sup> für Thiere aber sind leicht lösliche

<sup>1)</sup> *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

<sup>2)</sup> *Coppola*, *J. Th.* 15, 76.

<sup>3)</sup> *Laborde und Riche*, *Chem. C.* 1888, 289.

<sup>4)</sup> *Woroschilsky*, *Chem. C.* 1890 II. 453.

<sup>5)</sup> *C. r.* 114.

<sup>6)</sup> *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.

Knop<sup>1)</sup> 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.<sup>2)</sup>

Nach Blake<sup>3)</sup> 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-

<sup>1)</sup> Botan. C. 22, 35 (1885).

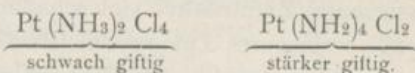
<sup>2)</sup> Z. Hyg. 2, 241; Chem. C. 1887, 644.

<sup>3)</sup> 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.<sup>1)</sup> 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

<sup>1)</sup> 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!)