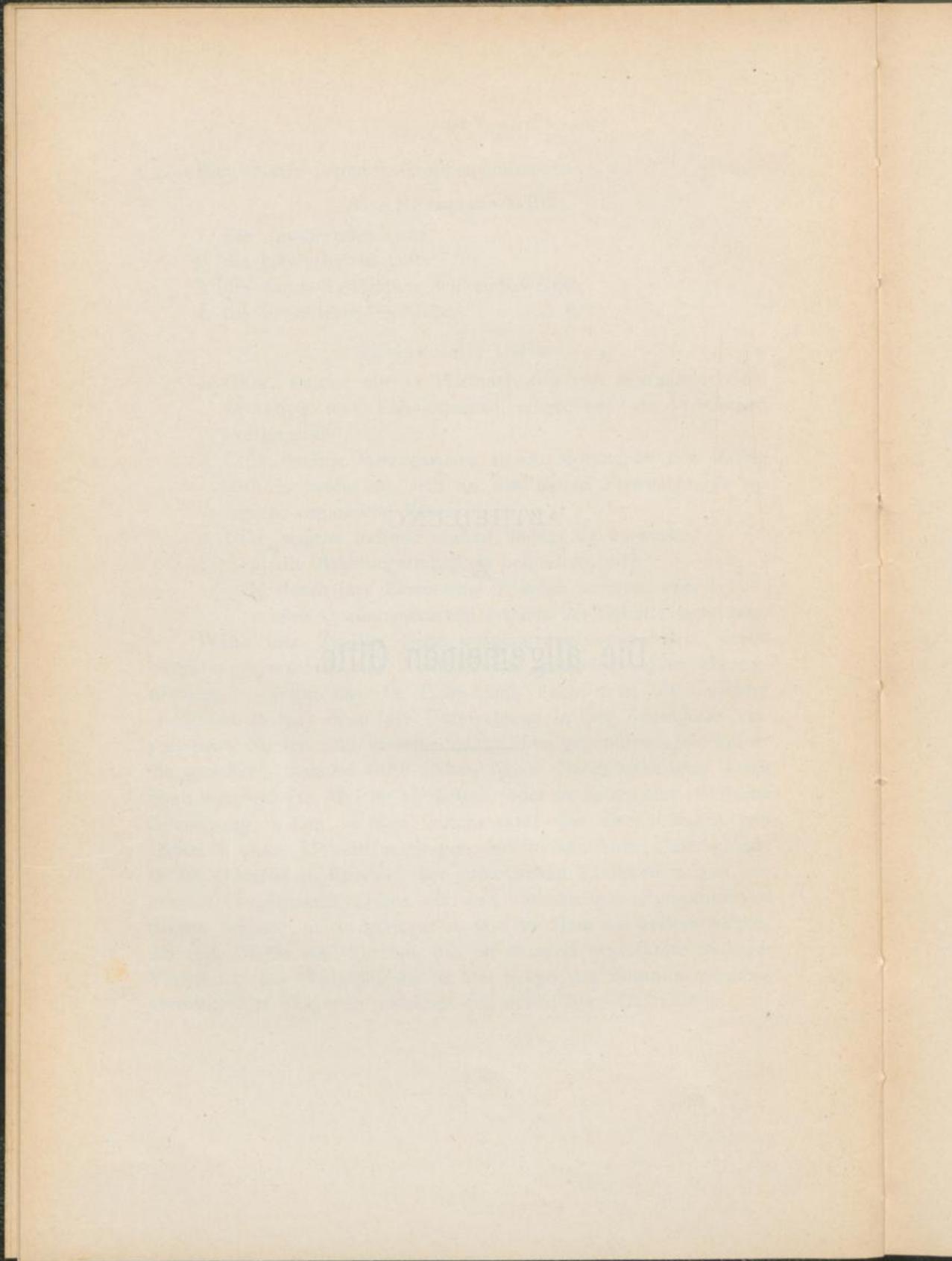


ABTHEILUNG

A.

Die allgemeinen Gifte.

---



## Capitel I.

### Oxydationsgifte.

**W**enn 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 Moleculen 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,<sup>1)</sup> 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:

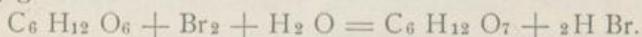
- I. Ozon, Wasserstoffsperoxyd.
- II. Chromsaure, mangansaure, übermangansaure Salze; unterchlorigsaure Salze.
- III. Chlor, Brom, Jod.
- IV. Jodsaure, bromsaure, chlorsaure Salze.
- V. Der Phosphor und im Anschluss hieran die arsenige Säure.

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.

<sup>1)</sup> 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.<sup>1)</sup> 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 ( $H_2 O_2$ ) lebende Zellen in einen Zustand der Asphyxie. 1 cc. käufliches Wasserstoffsperoxyd (ca. 10%) auf 1000 cc. Wasser tötet nach 24 Stunden die gewöhnlichen Wassermicroben.<sup>2)</sup>

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

<sup>2)</sup> Althöfer, Ch. C. 1890.

Paneth fand<sup>1)</sup>, dass  $\frac{1}{10\,000}$  H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> völlig neutraler H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-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. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung ohne Schaden verweilen, ebenso Staubfäden von Tradescantia (Pfeffer). Frösche zeigen narkotische Erscheinungen, wenn sie in 1proc. Lösung gesetzt werden<sup>2)</sup>, und 25 ccm einer 4proc. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung reichen hin, einen 3 Kg schweren Hund zu tödten, unter Symptomen ähnlich denen, welche Bert bei Anwendung comprimirt Sauerstoffs beobachtete<sup>3)</sup>. Bei intravenöser Injection wird der Tod durch Stillstand der Respiration bedingt (Laborde 1886).

Neutrales chromsaures Natron Cr O<sub>4</sub> Na<sub>2</sub> wirkt auf Algen bald sehr stark ein und manche anaërobe Spaltpilze werden schon durch 0,05procentige Lösungen getödet. 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, Cr<sub>2</sub> O<sub>7</sub> K<sub>2</sub>, tötet in 0,1 % Lösung Algen (Spirogyren) in wenigen Stunden. Sehr energisch wirkt auch Kaliumpermanganat, Mn O<sub>4</sub> 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.<sup>4)</sup> Jodsaures Kali oder Natron tötet Anaëroben schon bei 0,1 %, Aëroben erst bei über 0,4 % in der Nährlösung.<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Biolog. C. 10, 96.

<sup>2)</sup> Bodländer, C. kl. Wiss. 1884.

<sup>3)</sup> Capranica u. Colasanti, J. Th. 12, 57.

<sup>4)</sup> Vgl. Binz, Arch. exp. Path. 13, 129.

<sup>5)</sup> Kitasato u. Weyl, Z. Hyg. 9, 97.

Die Oxydationswirkung des chlorsauren Kalis ( $\text{ClO}_3\text{K}$ ) (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%  $\text{ClO}_3\text{K}$  zur Nährlösung (Rohrzucker, weinsaures Ammoniak und Hefeasche) nicht geschädigt, selbst nicht bei saurer Reaction!<sup>1)</sup>

Spaltpilzvegetationen werden geschädigt durch 2procentige Lösungen; sind die Lösungen verdünnter, so findet eine Reduktion zu  $\text{KCl}$  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%<sup>2)</sup>.

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.  $\text{ClO}_3\text{K}$ -Zusatz nach drei Wochen unter Erbleichen der Blätter abstarben.

<sup>1)</sup> Wiesner's Untersuchungen 1872.

<sup>2)</sup> Kitasato u. Weyl, l. c.

Ueber die Wirkung auf Säugethiere sind zahlreiche Mittheilungen erschienen, so vor Allem von Binz<sup>1)</sup>, von Marchand<sup>2)</sup> Kimmyser<sup>3)</sup>, Mering<sup>4)</sup> Limbeck u. A. Die wesentlichste Erscheinung hiebei ist Uebergang von Hämoglobin in Methämoglobin, beim Hunde auch Diabetes<sup>5)</sup>. 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 Kali<sup>6)</sup>.

### 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 wird<sup>7)</sup>; denn er ozonisirt den Sauerstoff einerseits und wirkt dadurch giftig<sup>8)</sup>, 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.

<sup>1)</sup> Arch. exp. Path. **10**, 153.

<sup>2)</sup> Virchow's Arch. **77**, 455.

<sup>3)</sup> J. Th. **14**, 243.

<sup>4)</sup> Das chlorsaure Kali. Berlin 1885.

<sup>5)</sup> Cahn, Arch. exp. Path. **24**, 180.

<sup>6)</sup> Arch. exp. Path. **21**, 169.

<sup>7)</sup> 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.

<sup>8)</sup> 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 Gewebe<sup>1)</sup>.

#### 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 haben<sup>2)</sup>. 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,

<sup>1)</sup> 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 Verschlussung der Markhöhle durch solide Knochensubstanz. Aehnlich wirken länger fortgesetzte kleine Arsengaben und nach Maas soll auch Pyrogallol solche Veränderungen herbeiführen.

<sup>2)</sup> 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«?) herbeigeführt<sup>1)</sup>, 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?<sup>2)</sup>

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

Die Theorie von Binz und Schulz basirt auf richtigen Beobachtungen<sup>4)</sup> aber sie wird doch noch eine Modification erfahren müssen, wenn es sich um Organismen handelt, für welche nur arsenige Säure,  $\text{As}_2\text{O}_3$ , nicht aber Arsensäure,  $\text{As}_2\text{O}_5$ , 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 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung arsen-sauren Kalis erst nach 2—3 Tagen, in einer ebenso starken Lösung arsenigsuren Kalis aber schon nach einem Tag, und junge Molche können wochenlang in einer 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung jenes Salzes lebend

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

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

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

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

bleiben, wogegen sie durch arsenigsaures Salz bald getötet werden.<sup>1)</sup> In einer 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> 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 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösungen von arsenigsaurem Kali dagegen starben auch Infusorien und Insectenlarven bald ab.

Bei Phanerogamen constatirte Nobbe die grosse Schädlichkeit von arsenigsaurem Kali für Erbsen.<sup>2)</sup> 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.<sup>3)</sup>

Ich beobachtete (l. c.), dass verschiedene Algenarten in einer 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> 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

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Landw. Versuchs-Stat. 37, 381.

<sup>3)</sup> Botan. Centralblatt 1885, S. 35.

sich keine Entwicklung, ebenso wenig nach Infection mit Fäulnisbakterien. Koch fand, dass eine 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> 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.<sup>1)</sup> Stricte genommen, gehört also arsenige Säure zu den allgemeinen, Arsensäure aber zu den speciellen Giften.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Derselbe Forscher beobachtete in diesen Lösungen auch Algen-Entwicklung (Volvox).

<sup>2)</sup> 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 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 ( $C_{30}H_{61}OH$ ).

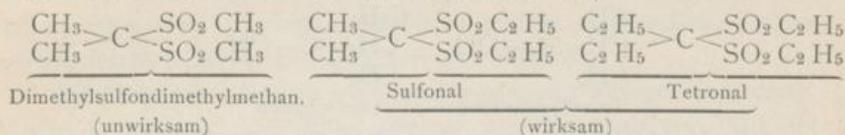
Nach Versuchen von E. Herter, Regnault u. A. wirkt das Methan  $CH_4$  nicht anästhesirend auf Thiere (Kaninchen, Meer-schweinchen, Mäuse, Vögel); es können grössere Mengen ohne Schaden eingeathmet werden, wenn es mit Luft verdünnt ist. Anästhesirende Wirkungen aber zeigen sich nach Eintritt von Chloratomen; 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

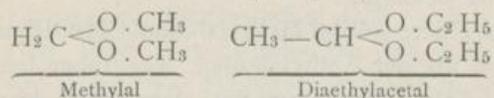
<sup>1)</sup> Nach Holländer ist das Trimethylaethylen  $C_6H_{10} = \begin{array}{c} C < CH_3 \\ & CH_3 \\ & | \\ C < H \\ & CH_3 \end{array}$  ein starkes Anaestheticum (Therap. Monatsh. 1891).

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):

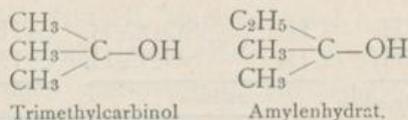


Derselbe Unterschied wird sich bei den Ketonen ergeben. — Sulfonal, in 1 pr. mille Lösung schadet weder Amöben noch Infusorien, noch Diatomeen, noch Fadenalgen binnen 24 Stunden im Geringsten, auch lebende Nematoden und Rotatorien kann man noch beobachten, doch scheinen letztere schon zu kränkeln. Chloralhydrat 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 ( $\text{CH}_3\text{—CH OH—CH}_3$ ) wirkt auf Thiere stark schlafbringend, beim Menschen reichen 1 bis 2 cc. aus;

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

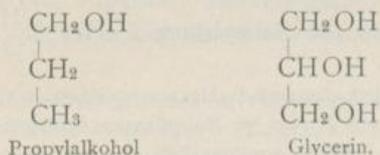
<sup>2)</sup> Pflüg. Arch. 31, 332. Nach Munk wird bei mässigem Alkoholgenuss auch die Harnstoffausscheidung vermindert. — Wie Pfeffer fand, hat Aethylalkohol sowie Säuren und Alkalien eine repulsive Wirkung auf niedere Organismen (Bakterien, Flagellaten, Volvocineen). Ueber chemotactische Bewegungen, 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 Benzoëssäure<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 Oxyssäuren; 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  $C_6H_4 \begin{matrix} OH \\ \diagdown \\ COOH \end{matrix}$ .

<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!

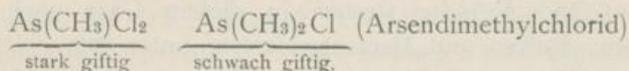
<sup>3)</sup> Z. physiol. Chem. 8, 237.

<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 Fäulnis 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 Mekkonsäure 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-

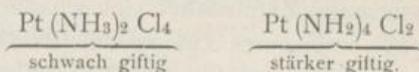
<sup>1)</sup> Botan. C. 22, 35 (1885).

<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!)

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

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  $\text{NH}_2\text{OH}$ , Diamid,  $\text{N}_2\text{H}_4$  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  $\text{NH}_3$ , die Phenole, — besonders aber die Amidophenole<sup>3)</sup> — dann Blau-

<sup>1)</sup> Pflüg. Arch. 22, 508.

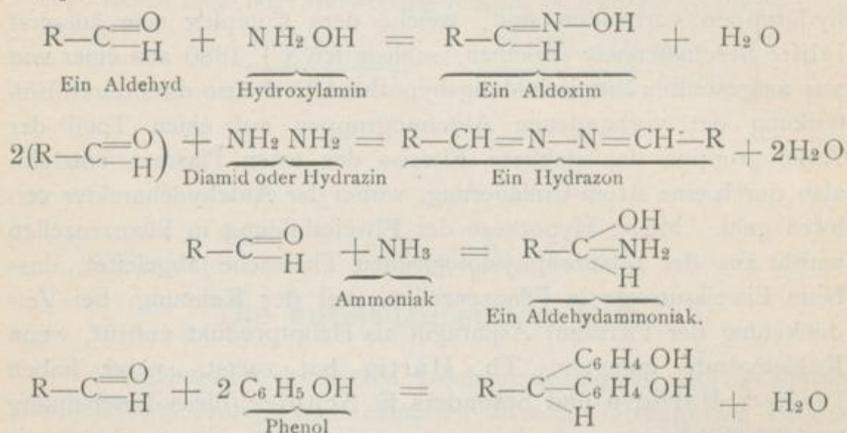
<sup>2)</sup> Vergl. auch O. Loew und Th. Bokorny: Die chemische Kraftquelle im lebenden Protoplasma, München 1882; ferner Flora 1892, Beiheft.

<sup>3)</sup> 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 Bertoni<sup>1)</sup> 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.<sup>2)</sup> Dieser Forscher zeigte auch in Uebereinstimmung mit

1<sup>o</sup>/<sub>∞</sub> 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).

<sup>1)</sup> J. Th. 12, 147. Binz beobachtete, dass bei einem Hunde von 5,2 kg 1,5 gr salzsaures NH<sub>2</sub>OH (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).

<sup>2)</sup> Virch. Arch. 1888 und 1889.

Raimundi und Bertonì, 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.<sup>1)</sup> Binz zeigte, dass schon 0,1 g pro kg Thier hinreicht, um neben der Parese auch Krämpfe zu veranlassen. « Nach Lewin<sup>2)</sup> 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. Hofer<sup>3)</sup> 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.<sup>4)</sup> 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 Gerste<sup>5)</sup> 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.<sup>6)</sup> Ich fand, dass

<sup>1)</sup> Vergl. Loew, J. Th. 20, 253.

<sup>2)</sup> Arch. exp. Path. 1889, S. 318.

<sup>3)</sup> Z. wiss. Mikrosk. 1890.

<sup>4)</sup> Pflüg. Arch. 1885, S. 516.

<sup>5)</sup> Ber. D. Chem. G. 1884. 1554.

<sup>6)</sup> 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.<sup>1)</sup> 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.<sup>2)</sup> 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 Cholera bacillen.

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.<sup>3)</sup> — Dasselbe Salz tötet bei einer Verdünnung von 1:15,000 nach 18 Stunden alles thierische wie pflanzliche Leben des Wassers,<sup>4)</sup> während das so nahestehende

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

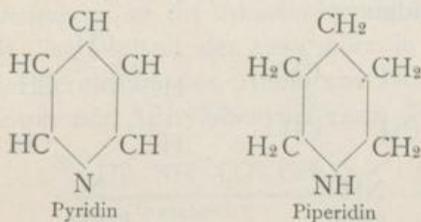
<sup>2)</sup> Ber. D. Chem. Ges. 1890, S. 3203. Da das Diamidsulfat sauer reagirt, so wurde die Lösung stets mit Soda genau neutralisirt.

<sup>3)</sup> G. Hoppe-Seyler, Z. physiol. Ch. 9, 39.

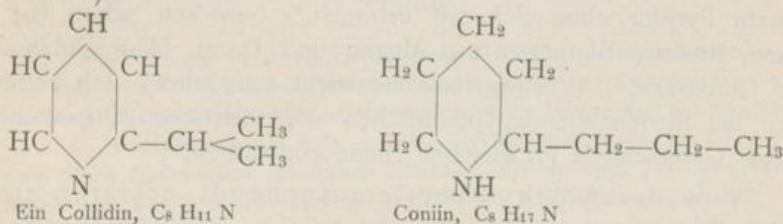
<sup>4)</sup> O. Loew, Pflüg. Arch. 35, 526.

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 Ammoniak<sup>1)</sup> 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:<sup>2)</sup>



In analoger Weise ist Coniin ein weit intensiveres Gift als die Collidine<sup>3)</sup>:



Ebenso wirkt Tetrahydrochinolin<sup>4)</sup> weit energischer auf Thiere als Chinolin (Filehne).

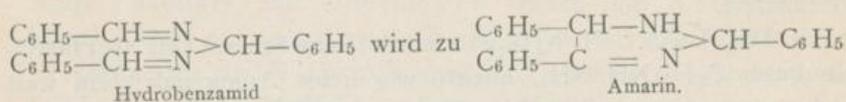
<sup>1)</sup> Das freie Ammoniak wirkt z. B. bei 0,2 ‰ in Nährgelatine hemmend auf Typhusbacillen, erst bei 0,3 ‰ wirkt es auf dieselben tödlich (Liborius).

<sup>2)</sup> 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.

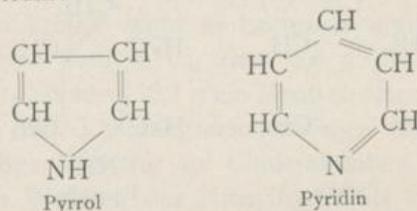
<sup>3)</sup> Vergl. Kendrick und Dewar, Ber. D. Chem. Ges. **7**, 1458.

<sup>4)</sup> 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:<sup>1)</sup>



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-schweinchen<sup>2)</sup>; 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.<sup>3)</sup> 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,<sup>4)</sup> bewirken schon 0,4 g Pyrrol Ikterus, Blutungen aus Magen und Darm, Hämoglobinurie und Glucosurie.<sup>5)</sup> (Carbopyrrolsäure wirkt schwächer). Ich konnte auch bei niederstehenden pflanzlichen wie thierischen Organismen grosse Unterschiede im gleichen Sinne constatiren.<sup>6)</sup>

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

<sup>1)</sup> Durch Erhitzen auf 130° oder Kochen mit Kalilauge.

<sup>2)</sup> Bacchetti, Jahresber. d. Chem. 1855.

<sup>3)</sup> Bokorny, Pringsh. Jahrb. für wiss. Bot. 1887.

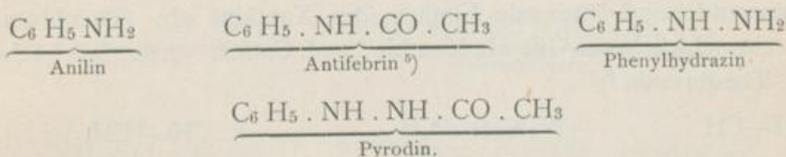
<sup>4)</sup> His, Arch. exp. Path. 22, 254.

<sup>5)</sup> Ginzberg, Dissertation, Königsberg 1891.

<sup>6)</sup> Loew, Pflüg. Arch. 40, 444.

eingreifen, tertiär gebundener Stickstoff aber nicht.<sup>1)</sup> 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,<sup>2)</sup> Toluylendiamine giftiger als die Tolidine.<sup>3)</sup> — Wird aber im Anilin ein Wasserstoffatom der NH<sub>2</sub>-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.<sup>4)</sup>

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 (Pyrocin) ergeben:



<sup>1)</sup> 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.

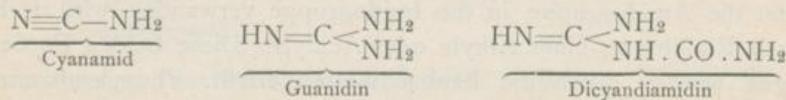
<sup>2)</sup> Paraphenylendiamin NH<sub>2</sub> — C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> — NH<sub>2</sub> bewirkt schon bei 0,1 gr pro kg beim Hund Speichelfluss, Erbrechen, Diarrhoe, Diurese und Tod in 2 Stunden; Metaphenylendiamin in 12—15 Stunden (Dubois und Vignon, C. r. 107). Nach Gibbs und Hare ist bei den Tolidinen die para-Verbindung weit giftiger als die ortho-Verbindung.

<sup>3)</sup> Versuche an Algen wurden von Bokorny mitgetheilt (l. c. S. 218).

<sup>4)</sup> 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.

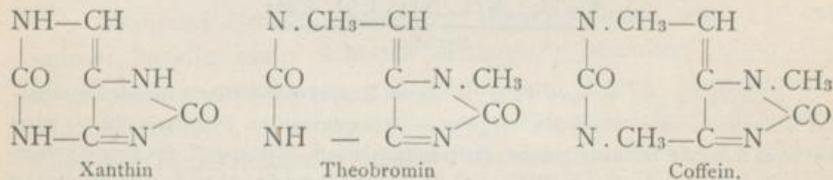
<sup>5)</sup> Die entsprechende Ameisensäureverbindung C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> . NH . (CO)H soll intensiver und etwas verschieden von dem Antifebrin wirken. Das Parabromphenylacetamid C<sub>2</sub> H<sub>5</sub> O . NH . C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> Br. (Antiseptin) wirkt bei 0,045 gr subcutan und 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.<sup>1)</sup> Wird das Tetrahydrochinolin am Stickstoff methyliert, so sinkt die antiseptische Wirkung.<sup>2)</sup> 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.<sup>3)</sup>



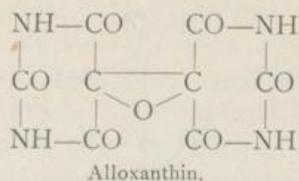
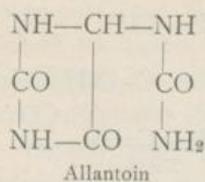
Das Allantoin wirkt nicht auf die spinale Erregbarkeit ein, erhöht aber die Excitabilität der Muskeln beim Frosch und verursacht wie Xanthin Muskelstarre, während das Alloxanthin diese Wirkungen nicht besitzt (Baldi).

*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.

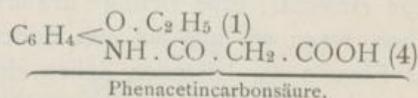
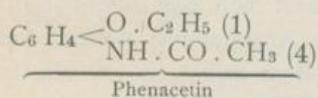
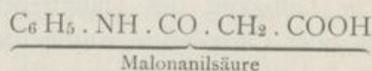
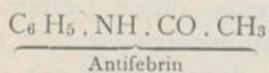
<sup>1)</sup> Giacosa, Ann. di Chim. 1891.

<sup>2)</sup> Loew, Pflüg. Arch. 40.

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



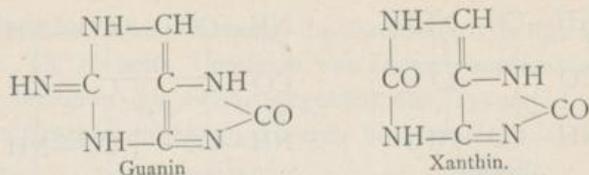
Man beobachtet hier also Abnahme der Giftwirkung, wenn die Anzahl der CO-Gruppen im Molecül zunimmt. Der CO-Gruppe kommt aber zwischen zwei NH-Gruppen ein wesentlich anderer Werth zu, als zwischen zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen, ihre Activität ist dort ebenso abgeschwächt wie die der NH-Gruppen. Eintreten von negativen Atomgruppen in Harnstoff und Guanidin hebt die Giftwirkung dieser Körper auf Algen ganz auf, ja es entstehen dann gute Nährstoffe<sup>1)</sup> 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 C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O nur schwach).

<sup>1)</sup> 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),<sup>1)</sup> das Paramido-diphenyl  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$  wirkt giftig, nicht aber das Benzidin  $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$ .<sup>2)</sup>

Azo- und Diazoverbindungen scheinen noch wenig geprüft zu sein. Nach Oddo<sup>3)</sup> 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.

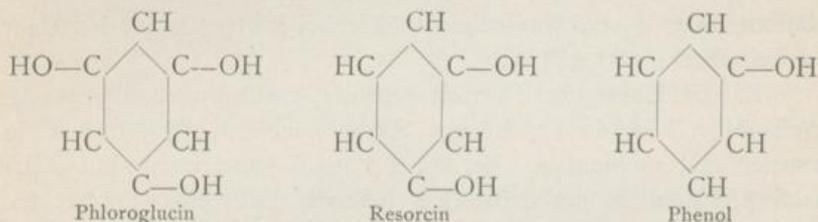
Die Giftigkeit des Hauptrepräsentanten dieser Gruppe, des Phenols oder Carbonsäure wurde früher zu erklären versucht durch eine Coagulation der Eiweissstoffe, aber Binz verwarf mit Recht diese Ansicht. Eine richtige Erklärung lässt sich hier offenbar nur geben, wenn wir uns auf den Boden der Anschauung 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

<sup>1)</sup> 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.

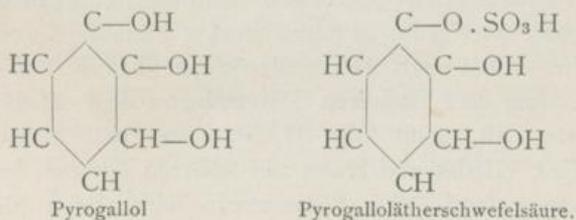
<sup>2)</sup> Klingenberg, J. Th. 21, 57. Carbazol und Diphenyl sind nach ihm unschädlich.

<sup>3)</sup> 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.



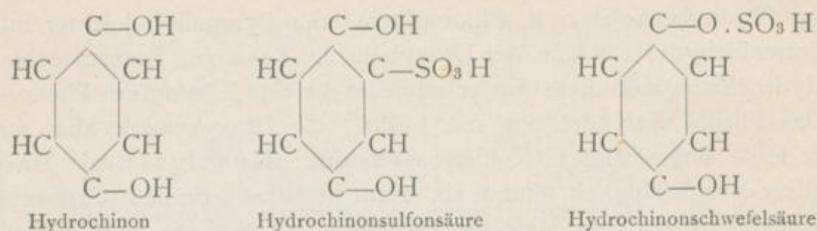
Baumann beobachtete, dass Phenolschwefelsäure weit weniger giftig ist als Phenol, und Stolnikow,<sup>1)</sup> dass Resorcinschwefelsäure resp. Pyrogallolschwefelsäure weit schwächer wirken als Resorcin resp. Pyrogallol.



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:<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Z. physiol. Chem. 8, 280.

<sup>2)</sup> 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.<sup>1)</sup> — Es sind tödtlich pro kg bei Mäusen 0,296 g, bei Kaninchen 0,514, bei Ratten 0,657, bei Meer-schweinchen 0,680 g.<sup>2)</sup>

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. Milzbrandbacillen<sup>3)</sup> 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

<sup>1)</sup> Ummethun; Nothnagel und Rossbachs Arzneimittellehre.

<sup>2)</sup> Duplay und Cazin, C. r. 112.

<sup>3)</sup> 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).

Hypnoticum<sup>1)</sup>, 0,04 g vermindern bereits die Harnstoffausscheidung und 0,085 g sind pro kg Hund tödlich.<sup>2)</sup> Nach Gibbs und Hare verhalten sich die tödlichen Dosen der drei Dioxybenzole wie 5 : 10 : 100.

Ich beobachtete, dass eine 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> 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.<sup>3)</sup> Sehr interessante Versuche über die Abschwächung von Amidophenol durch Einführung der Carboxylgruppe haben in neuerer Zeit Nencki und Boutmy veröffentlicht.<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Menche, C. f. kl. W. 1891.

<sup>2)</sup> Zeni und Betelli, J. Th. 15, 70.

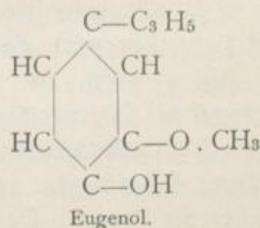
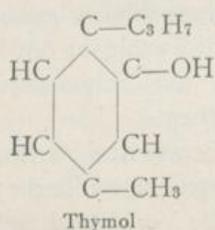
<sup>3)</sup> Baumann, Herter und Preusse, Z. f. physiol. Ch. Bd. 1 und 2.

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

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 hindern<sup>2)</sup>, letzteres bei 0,25% die Fäulniss von Harn und Bouillon. Grössere Dosen Eugenol bewirken bei Thieren Schwindel und rauschartigen Zustand, sowie Herabsetzung der Temperatur.<sup>3)</sup>



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

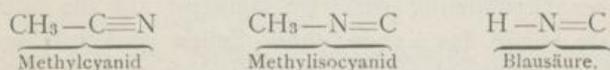
<sup>2)</sup> Martini, Ann. di chim. ed. farmac. 1888. Vergl. auch die früheren Arbeiten von Lewin und Husemann.

<sup>3)</sup> 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.<sup>1)</sup> Giacosa<sup>2)</sup> 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.<sup>3)</sup>



Nach Calmels<sup>4)</sup> 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

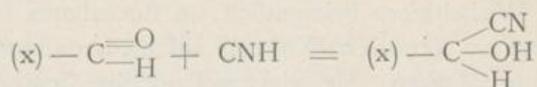
<sup>1)</sup> Lehrb. d. exper. Toxicologie 1874, S. 295. Auch Geppert (Z. klin. Med. 15) nennt die Blausäurevergiftung eine »innere Erstickung der Organe«.

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

<sup>3)</sup> Lieb. Ann. 270, 267,

<sup>4)</sup> 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.<sup>1)</sup> 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.<sup>2)</sup> Sehr merkwürdig ist, dass ein Myriapod zum Genus Fontaria gehörend,<sup>3)</sup> 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.<sup>4)</sup>

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.<sup>5)</sup> — 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-

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

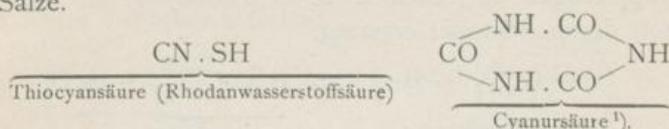
<sup>2)</sup> Arch. exp. Path. 19, 290.

<sup>3)</sup> Egeling, Pflüg. Arch. 28, 576.

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

<sup>5)</sup> 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 0,5<sup>0</sup>/<sub>100</sub> 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.<sup>2)</sup> 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. —

<sup>1)</sup> Nach Coppola (1889) ist auch Cyamelid (CO NH)<sub>n</sub> 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 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Cyanursäurelösung bleiben niedere Wasserthiere am Leben (Loew, Pflüg. Arch. 35, 524).

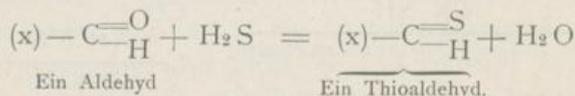
<sup>2)</sup> Giacosa, Z. physiol. Chem. 8, 95.

### 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,<sup>1)</sup> 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 Fäulnisspilze nicht mehr, sondern erst bei grösserer Verdünnung.<sup>2)</sup> Auf Algen und Infusorien wirkt Schwefelwasserstoff ziemlich energisch. — Wirbelthiere tötet er durch Lähmung des Centralnervensystems (Pohl, Lehmann, Uschinsky<sup>3)</sup> und das Oxyhaemoglobin des Blutes wird in eine dem Methaemoglobin ähnliche, aber S-haltige Verbindung verwandelt. 25 mg H<sub>2</sub>S in wässriger Lösung einem Kaninchen injicirt töten es bald unter Krämpfen (Uschinsky). In Luft, welche auch nur 0,07 % H<sub>2</sub>S enthält, sterben Vögel sehr bald (Faraday). Ein Hund stirbt binnen 2 Minuten bei Einathmung einer Luft, die 2 % H<sub>2</sub>S enthält, bei 0,5 % dauert es 45 Minuten (Brouardel und Loge) (C. r. 101.).

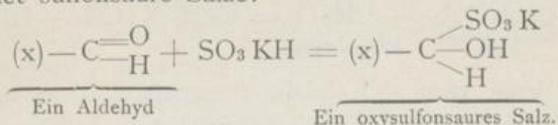
<sup>1)</sup> Vergl. u. A. Holschewnikoff, Fortschr. d. Med. 1889, Nr. 6 und Rubner Arch. Hyg. 16.

<sup>2)</sup> Nach Frankland werden Cholera-bacillen, Finkler's Spirillen und Bac. pyocyaneus sowohl durch H<sub>2</sub>S als auch durch SO<sub>2</sub> rasch getödet. Vom Methylmercaptan wird eine 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung von Bacterien ertragen.

<sup>3)</sup> Z. physiol. Chem. 17, 222.

### Giftwirkung des Schwefeldioxyds, SO<sub>2</sub>.

Da die schweflige Säure SO<sub>3</sub> H<sub>2</sub> (resp. deren Anhydrid SO<sub>2</sub>) 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 SO<sub>2</sub> 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.

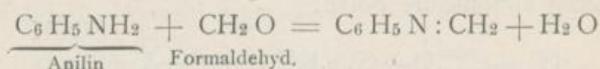
Nach Linossier tötet 1,25 g SO<sub>2</sub> im Liter Spross- und Schimmelpilze binnen 15 Min. und bei etwa 0,1 ‰ nach 24 Stunden, während Schwefelsäure bei letzterer Verdünnung diesen nicht schadet. Ogata fand, dass Kaninchen bei Inhalation von Luft mit einem Gehalte von 2,5—3 ‰ SO<sub>2</sub> meist nach 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. SeO<sub>2</sub> verhindern fast ganz die Fäulniss von Fleischbrühe, geringere Mengen erfahren bald eine Reduction zu Selen<sup>1)</sup>. Nach Knop sind selenige- und Selensäure stark giftig für Maispflanzen, Tellursäure (bei 0,05 g pro Liter Nährlösung) aber unschädlich.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Chabrié und Lapique, C. r. 110.

<sup>2)</sup> 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 Stickstoffgas<sup>1)</sup>, 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 vernichtet<sup>2)</sup>.

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

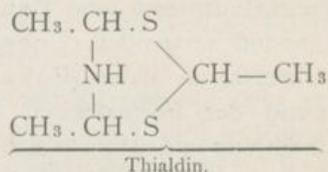
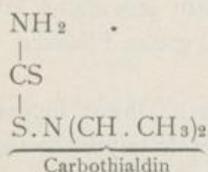
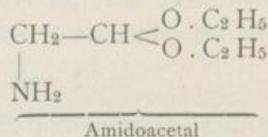
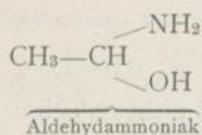
<sup>1)</sup> Vergl. auch Loew, Ueber Eiweiss und die Oxydation desselben, J. pr. Chem. **31**, 129.

<sup>2)</sup> 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 CH<sub>2</sub>O. Siehe auch Cap. V.

<sup>3)</sup> C. f. Bakt. 1892; Münchn. Med. Wch. 1889. Nr. 20.



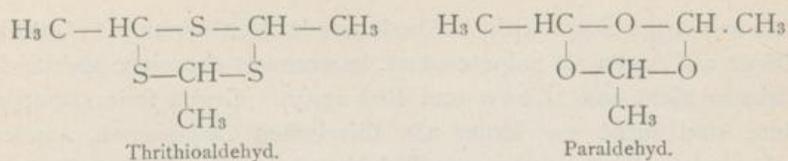
Noch mögen hier im Anschluss einige Derivate des Aethylaldehyds erwähnt werden, das Aldehydammoniak, Amidoacetal, Carbothialdin und Thialdin. Es kommen hier offenbar combinirte Wirkungen in Betracht.



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.

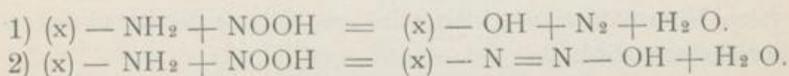
Der von E. Fischer als salzsaures Salz aus dem Amidoacetal kürzlich erhaltene Amidoacetaldehyd verändert sich beim Neutralisiren des Salzes so rasch, dass man zuverlässige Versuche damit nicht anstellen kann. Carbothialdin und Thialdin sind starke Gifte für Frösche, aber nur schwache für Kaninchen (Mazzetti, 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 Diazokörper<sup>1)</sup>:



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 sein<sup>2)</sup>. 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.

<sup>1)</sup> Unter besonderen Bedingungen hat Curtius auch Diazokörper aus der Fettreihe erhalten.

<sup>2)</sup> 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 Stickstoffoxyd<sup>1)</sup>, 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 Fäulnissbakterien aus jenen weit rascher Ammoniak gebildet wird als aus diesen<sup>2)</sup>, was man vom rein chemischen Standpunkt aus nicht voraussehen konnte. Bei Anwesenheit von Nitriten entwickeln die Fäulnissgemische auch weit mehr Stickstoffgas als bei Anwesenheit von Nitraten, was durch die Schnelligkeit der totalen Nitratreduction erklärt wird, wobei das Nitritstadium rasch überschritten wird.

---

<sup>1)</sup> Frankland, C. f. Bakt. 1890.

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

<sup>1)</sup> Arch. exp. Path. 25, 204 und 27, 108.

<sup>2)</sup> 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.<sup>1)</sup> 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.<sup>2)</sup> 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 Faktor<sup>3)</sup> ist das Kieselfluorammonium ein starkes Gift für Thiere, nach Viguerat<sup>4)</sup> Kieselfluornatrium nur ein schwaches. Nach letzterem ist Kieselfluornatrium nur schwach, nach Thomson aber stark antiseptisch,<sup>5)</sup> mit welch' letzterem auch Berens übereinstimmt.<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Bull. Soc. Chim. IV, 337.

<sup>2)</sup> Effront, Ibid. V, 476.

<sup>3)</sup> Chem. C. 1889 I.

<sup>4)</sup> C. Bkt. 5, 584; Ch. C. 1889 II.

<sup>5)</sup> Chem. News 56, 132.

<sup>6)</sup> Chem. C. 1889. I. 226.