

durch Antirizins Serum vom Rizin getrennt werden kann. Die in der Presse mehrfach aufgestellte Behauptung, das lipatische Rizinus-Ferment habe gar nichts mit Rizin zu tun und sei ungiftig, ist also nach wie vor unbewiesen, ja wohl unbeweisbar. Als vorstehendes schon gesetzt war, wurde eine neue relativ einfache Methode der Lipasedarstellung veröffentlicht. Herr WAKULENKO hat darüber in meinem Institute Versuche angestellt, die demnächst veröffentlicht werden.

IV. Über die Wirkung des Rizins auf Tiere.

Bei innerlicher Darreichung wird das Rizin nur zum Teil, aber immerhin doch merkbar durch die Verdauungsenzyme entgiftet. Natürlich ist die entgiftende Kraft der Verdauungsorgane nicht bei allen Tieren gleich gross. Setzt man die Empfindlichkeit, in ganzen Zahlen ausgedrückt, pro Kilo Tier bei innerlicher Darreichung, für das Kaninchen gleich 100, so ist die der Ente und des Hahnes gleich 5; dazwischen liegen Schwein, Hund, Pferd, Ochs, Hammel. Diese Anordnung beruht auf Fütterungsversuchen von CORNEVIN.¹⁾ Auf die von BIRBAUM komme ich später zu sprechen. Der grössere Teil des nicht durch die Verdauung entgifteten Rizins wird resorbiert, wenn auch nur langsam, und kreist mit dem Blute. Während Rizin mit 50—100 fach verdünntem Blute die oben beschriebenen Agglutinationserscheinungen zeigt, ist das unverdünnte Blut durch sein Plasma vor der Wirkung des Giftes, falls es nicht in enormen Dosen vorhanden ist, geschützt. Das Gift gelangt auf diese Weise mit dem Blute in alle Organe und verankert sich offenbar in den durch keine umgebende reichliche Plasmamenge geschützten wichtigen Zellen des Zentralnervensystems und lähmt diese. Grobe anatomische Veränderungen braucht es hier nicht hervorzurufen. So kommt es, dass nach eben gerade tödlicher Dose die Tiere bei der Sektion keinerlei Veränderungen zu zeigen brauchen. Was die Symptome vor dem Tode anlangt, so können bei Kaninchen und Meerschweinchen bisweilen vor dem Tode Erregungsercheinungen, ja heftige Konvulsionen auftreten, während in anderen Fällen gar keine Erregung beobachtet wird, obwohl die Dose genau dieselbe war.

¹⁾ Annales agronomiques T. 23, 1898, S. 289. Mir leider nicht zugänglich.

zellen
dürft
unter
hund
um d
einem
wird.
anker
Vason
könn
ehe d
venöse
Inkub
sprit
nahms
Gewel
dass
Millig
ninch
trächt
einzel
austri
änder
samm
durch
durch
Alter

Einze
bald
BERK

nerve
poison

Ebenda
JOHN

publ.

Die den Tod bedingende Verankerung in den Ganglienzellen ist wohl der in den roten Blutkörperchen analog, d. h. sie dürfte durch die Lipoide zustande kommen. Falls das Gift unter die Haut gespritzt worden war, genügt eine hundertmal kleinere Dose als bei innerlicher Eingabe, um den Tod herbeizuführen, weil die Gesamtmenge mit einem Male den Organismus überschwemmt und nicht zerstört wird. Aber selbst in diesem Falle erfordert die auf die Verankerung folgende Lahmlegung der Zentra der Atmung und der Vasomotorentätigkeit Zeit. Bei gerade eben tödlicher Dose können nach der subkutanen Einspritzung 2—5 Tage vergehen, ehe das Tier der Vergiftung erliegt. Selbst nach der intravenösen Einführung der eben tödlichen Dose ist ein längeres Inkubationsstadium wahrnehmbar. An der Stelle der Einspritzung unter die Haut tritt bei Meerschweinchen ausnahmslos eine Nekrose, also ein Absterben der benachbarten Gewebsteile ein. Diese kleine Nekrose ist so charakteristisch, dass man sie zur Identifizierung selbst von Bruchteilen eines Milligrammes Rizin vortrefflich mit verwenden kann. Bei Kaninchen tritt statt der Nekrose ein lokales Ödem oft von beträchtlicher Ausdehnung ein. Im Bereich dieses Ödems können einzelne kleine Venen thrombosiert sein. Auch kleine Blutaustritte im Bereich des Ödems sind nicht selten. Weitere Veränderungen hängen mit der Ausscheidung des Giftes zusammen. Es wird nach seinem Kreisen im Blute offenbar teils durch die Schleimhaut des Magendarmkanales und teils durch die Niere ausgeschieden und kann in beiden Organen Alterationen hinterlassen.

Es ist hier nicht der Ort, auf die mikroskopischen Einzelheiten allzu genau einzugehen. Diese sind schon bald nach dem Bekanntwerden des Rizins durch H. J. BERKLEY,¹⁾ FLEXNER,²⁾ durch GONÇALVES CRUZ,³⁾ durch FRANZ

¹⁾ Experimental lesions produced by the action of ricin on the cortical nerve cells of the Guinea pig's and rabbit's brain; the effect of acute ricin poisoning. Medical Record (New York), march 7. 1896.

²⁾ The histological changes produced by ricin and abrin intoxications. Ebenda march 1897. Vgl. derselbe, The pathology of toxalbumin intoxication. JOHN HOPKINS Hospital Reports vol. 6, 1896.

³⁾ Étude toxicologique de la ricine. Extrait des Annales d'hygiène publ. et de Méd. légale 1898. Derselbe, Les altérations histologique dans

MÜLLER¹⁾ und andere eingehend studiert worden. Uns interessiert hier nur das folgende:

Was den Magendarmkanal anlangt, so sind Infiltration der lymphatischen Apparate im Wurmfortsatz, der PEYERschen Plaques, der mesenterialen und der retroperitonealen Lymphknoten selbst nach nur wenig überletalen Dosen wahrgenommen worden. Nach nur gerade noch tödlichen Dosen können sie allerdings ganz fehlen. Macht man in diese geschwollenen und geröteten, zum Teil von kleinen Blutaustritten durchsetzten Gebilde einen Schnitt, so entleert sich etwas Flüssigkeit von rötlicher Farbe. Mikroskopisch zeigt sich der ganze lymphatische Apparat eigenartig verändert; doch kann an dieser Stelle darauf nicht eingegangen werden. War die Dosis grösser, so finden sich im Netz einzelne Blutaustritte, von denen jeder einzelne nur stechnadelkopfgross zu sein braucht, die aber zu vielen Dutzenden sich finden und konfluieren können. War die Dosis noch grösser, so erscheinen grosse Strecken der Magendarmschleimhaut blutig gerötet; aber das Blut sitzt nicht nur in den stark erweiterten Gefässen und Kapillaren der Schleimhaut, sondern es findet sich auch im Gewebe und im Lumen des Darmes. Bei noch grösseren Dosen können ausgedehnte Flächen des Dün- und Dickdarms einen Eindruck, wie bei roter Ruhr, machen, d. h. ulcerös hämorrhagisch zerstört sein. Dies gilt namentlich für Fleischfresser.

Bei Pflanzenfressern prävalieren die Dünndarmveränderungen. Es ist sehr naheliegend, die Blutaustritte durch Klumpenbildung in den Gefässen erklären zu wollen. Mikroskopisch hat sich dies bisher noch nicht mit Sicherheit beweisen lassen. Wohl aber steht fest, dass in abgeklemmte Gefässe eingespritztes Rizin hier wohl Agglutination und Bildung schon makroskopisch sichtbarer Klumpen hervorruft. Es ist nun wohl denkbar, dass in entzündeten Darmschleimhautabschnitten, wo schon durch die Entzündung die Gefässe erweitert und der Blutfluss enorm verlangsamt sein kann, minimale Agglutinationen und dadurch bedingte Kapillarverlegungen entstehen, die mikroskopisch nur schwer zu sehen sind.

l'empoisonnement par la ricine. Arch. de Médecine exp. et de l'Anat. pathol., mars 1899, No. 2.

¹⁾ Über einige patholog.-anat. Befunde bei der Rizinvergiftung. ZIEGLERS Beiträge Bd. 27, 1900, S. 331.

mit
samm
gesch
CUSH
Magen
injek
Magen
netis
Leitu
also
schl

ausse
noch
linde
rinde
vieler
teils
begri
Niere
dass
sich
und
dadu

und
schw

vergi
habe

spritz
der d
der E
hämor
förmig
Bauc

1896,

Man hat die entzündlichen Darmveränderungen mit Recht mit der Ausscheidung des Giftes durch dieses Organ in Zusammenhang gebracht. M. A. STEPANOFF¹⁾ konnte das ausgeschiedene Rizin im Darminhalt der Warmblüter nachweisen. CUSHNY²⁾ hat selbst bei Fröschen die Ausscheidung durch den Magen dargetan. Diese Tiere bekommen nach der Subkutaninjektion grosser Dosen Rizin nicht selten heftige hämorrhagische Magendarmentzündung, die mit der Ausscheidung wohl im genetischen Zusammenhang steht. Herr REID hat unter meiner Leitung diese noch nie nachgeprüften Versuche bestätigt, so dass also an einer Ausscheidung des Giftes durch die Darm-schleimhaut nicht zu zweifeln ist.

Was die Niere anlangt, so zeigt sich schon in vita Eiweissausscheidung im Harn. Bei der Sektion kann der in der Blase noch vorhandene Harn blutig verfärbt sein und reichliche Zylinder hyaliner und epithelialer Natur aufweisen. In der Nierenrinde ist Kernpyknose häufig. Ferner finden sich die Epithelien vieler gewundenen Kanälchen und der HENLESCHEN Schleifen teils heftig degeneriert, teils in vakuolärer Umwandlung (Cruz) begriffen. Auch multiple kleine Blutaustritte ins Gewebe der Niere sind nicht selten. Auch hier ist die Vermutung berechtigt, dass die Niere eins der Ausscheidungsorgane des Giftes ist und dass sich daher hier das Gift vorher in dem Parenchym aufspeichert und dadurch so konzentriert wird, dass Agglutinationen und dadurch multiple kleine Blutaustritte entstehen.

Bei schweren Vergiftungen können auch die Leberzellen und der Herzmuskel Fetteinlagerung, Kernpyknose und sonstige schwere Alterationen zeigen.

Es sei mir verstattet, hier den Bericht über die Lipasevergiftung eines Kaninchens, von dem ich S. 27 gesprochen habe, einzuschalten, weil er für Rizin typisch ist.

Ein Kaninchen von 1300 g starb 10 Stunden nach subkutaner Einspritzung von 10 mg JALANDERSCHER Lipase. Eiweiss-harn hatte es schon in der dritten Stunde nach der Einspritzung entleert. Die Sektion ergab an der Einspritzstelle unter der Haut mehrere kleine Blutaustritte und ein hämorrhagisches ausgebreitetes Ödem. Im grossen Netz zahllose punktförmige und einzelne grössere Blutaustritte. Auch das gesamte übrige Bauchfell nicht frei von kleinen Blutaustritten. Unter dem Bauchfell-

¹⁾ Etude sur la ricine et l'antiricine. Annales de l'Inst. Pasteur 1896, p. 663.

²⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 41, 1898, S. 443.

überzug des Blinddarmes sind ebenfalls zahllose punktförmige Blutaustritte. Die Schleimhaut des Dünndarmes ist vom Pylorus ab gerötet und z. T. stark geschwollen. Der Inhalt des Dünndarms ist durchweg dünnflüssig und an vielen Stellen blutig gerötet. Alle Plaques sind beträchtlich verdickt durch hämorrhagische Infiltration. Die Lymphknoten an der Wurzel des Bauchfelles sind schwarzrot und beträchtlich vergrößert. Angeschnitten entleeren sie reichlich rötliche Flüssigkeit.

Dieser Befund ist durchaus eindeutig; er kann nur auf Rizin oder ein dem Rizin analog wirkendes Gift bezogen werden.

Ehe ich von den tödlichen Dosen des Rizin spreche, muss ich nochmals zu der von mir schon erwähnten, von CUSHNY¹⁾, FRANZ MÜLLER²⁾, M. JACOBY³⁾ und vielen anderen Autoren vertretenen Ansicht, nach der das Rizin ein Gemisch zweier Substanzen, eines Rizintoxins und eines Rizinagglutinins sein soll, Stellung nehmen. Für die Blutkörperchenwirkung komme nur das Agglutinin, für die übrigen Wirkungen aber das Toxin in Betracht. Ebenso spiele bei der Immunisierung nur letzteres eine Rolle. Ich habe zur Prüfung dieser Ansicht, die ich niemals geteilt habe, folgenden Versuch gemacht.

Ein Gramm entfetteter Samenkerne wurden mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung in der Reibschale verrieben und nach 12stündigem Stehen filtriert und mit physiologischer Kochsalzlösung nachgewaschen, bis 10 ccm Filtrat gewonnen waren. Das Filtrat enthielt zwar keineswegs die Gesamtmenge, aber doch den grössten Teil des Rizins, also fast 10 mg. Zur Lösung dieses Rizins wurde jetzt in Abständen von je $\frac{1}{2}$ Stunde 10 mal je 1 ccm defibriniertes menschliches Plazentarblut gesetzt. Die ersten Portionen wurden rasch in toto agglutiniert, die letzten langsamer. Zwei Stunden nach Zusatz der letzten Portion wurde die gallertige Masse auf ein Filter gebracht und mehrere Stunden lang immer wieder mit je 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung übergossen. Falls das Agglutinat nur das Rizinagglutinin enthält, musste die Gesamtmenge des Rizintoxins ins Filtrat gehen und schon nach 1 Stunde fast quantitativ entfernt sein. Nach dem Abtropfen der letzten 10 ccm Waschwasser wurde die Gesamtmenge des Filtrates auf Rizintoxin mittels Antirizin geprüft. Sie ergab aber nur Spuren davon. Nun wurde der dunkelrote Brei vom Filter geschabt und in der Reibschale mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure gründlich durchgeknetet, wobei er ein schwarzes Aussehen annahm. Nach zweistündigem Stehen und nochmaligem Durchkneten durfte ich hoffen, dass die Verbindung von Stroma und Rizin durch die Salzsäure zerlegt sei und versetzte nun unter weiterem Kneten die Masse tropfenweis mit stark verdünnter Natriumkarbonatlösung, bis die Re-

¹⁾ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 41, 1898, S. 439.

²⁾ Ebenda Bd. 42, 1899, S. 302.

³⁾ Handb. d. Technik u. Methodik der Immunitätsforschung Bd. 1, 1907, S. 51.

aktion
um au
Kochsa
wurde
setzt,
Fall.
Kubikz
halten.
auszug
noch k
da drit
Filtrat

blut, M
Ziegenl

Stund
damit
gang
bekan
welch
nicht
Mensch
Blutar
rasch

wieder
sei. I
selben
körper
bei di
nur
Neben
wieder
körper
als d
Versu
Rizins
also n
70 Stu
ergab
Schwe

aktion eben anfang alkalisch zu reagieren. Nun brachte ich den Brei wiederum auf ein Filter und wusch unter Zusatz von je 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung aus. Der letzte abfließende Tropfen des 5.—9. Auswaschens wurde stets darauf geprüft, ob er, zu einer Spur Menschenblutkörperchen gesetzt, diese noch agglutinierte. Dies war selbst beim neuntenmal noch der Fall. Ich wusch nun noch, bis 100 ccm Gesamfiltrat vorhanden war. Pro Kubikzentimeter konnte dieses Filtrat höchstens 0.1 mg Rizinagglutinin enthalten. In Wahrheit enthielt es jedoch noch weniger, da erstens der Samenzug kein erschöpfender gewesen war, da zweitens mehrfach Tropfen des noch konzentrierten Filtrates von mir zur Prüfung abgenommen waren, und da drittens nachheriges Auswaschen (d. h. nach dem Gewinnen von 100 ccm Filtrat) noch immer Agglutinin auszulaugen imstande war.

Von den 100 ccm versetzte ich je 5 mit je drei Tropfen Meerschweinchenblut, Menschenblut, Kaninchenblut, Katzenkörperchen, Hundekörperchen und Ziegenkörperchen. In allen Proben erfolgte Agglutination.

Da die Blutkörperchen in allen Proben nach wenigen Stunden total und fest agglutiniert waren, so hatte ich erstens damit bewiesen, dass in der Tat Agglutinin in Lösung gegangen war. Ich hatte aber zweitens, was übrigens längst bekannt ist, von neuem bewiesen, dass dieses Agglutinin, welches ja aus Menschenblutagglutinat stammte, ganz sicher nicht artspezifisch war, denn sonst hätte es ja nur auf Menschenblut reagieren dürfen. Es reagierte aber auf alle drei Blutarten und auf die drei Blutkörperchenarten ziemlich gleich rasch und gleich stark.

Ich hatte nun noch drittens nachzuweisen, dass mein wiedergewonnenes Rizin auch als Toxin zu wirken imstande sei. Natürlich haben vor mir schon verschiedene Autoren denselben Versuch gemacht und gefunden, dass das aus Blutkörperchen isolierte Rizin toxisch wirkte. Meist aber wird dabei die Ausrede benutzt, die Blutkörperchen verankerten nur nebenbei etwas Toxin mit; dies sei aber eben eine Nebenreaktion. Ich habe aus allen meinen Versuchen immer wieder nur den einen Schluss ziehen können, dass die Blutkörperchen genau ebensogut und ebensostark das Toxin als das Agglutinin binden. Auch der in Rede stehende Versuch zeigte dies. Von den 100 ccm wiedergewonnenen Rizins spritzte ich einem Kaninchen von 1250 g nur den 20. Teil, also nur 0.05 g Presskuchen entsprechend, unter die Haut. Nach 70 Stunden starb es unter Lähmungserscheinungen. Die Sektion ergab Rötung der Schleimhaut einzelner Dünndarmschlingen und Schwellung und Rötung der PEYERSchen Plaques, d. h. die für

Rizintoxin charakteristischen Erscheinungen. Mit dem wiedergewonnenen Toxin der 100 ccm hätte ich also mindestens 20 Kaninchen in charakteristischer Weise vergiften können, während ich mit Antirizin im Filtrate der Blutkörperchen nur Spuren von fällbarer Substanz nachweisen konnte. Somit hat mein Versuch von neuem bewiesen, dass die roten Blutkörperchen das Rizintoxin reichlich mit verankern oder, anders ausgedrückt, der Versuch hat gezeigt, dass das Rizin zwar zwei verschiedene Eigenschaften besitzt, nämlich eine agglutinierende und eine toxische, dass aber eine Trennung des Rizins in ein Agglutinin und in ein Toxin auch auf biologischem Wege unmöglich ist, dass vielmehr beide höchstwahrscheinlich identisch sind.

Für meine Untersuchungen landwirtschaftlicher Futtermittel auf Rizin gab mir vorstehender Versuch eine sehr willkommene Handhabe, in schwierigen Fällen das Rizin von den Eiweissstoffen der Kraftfutterkuchen abzuschneiden. Wir werden daher auf diese Form der Rizinisolierung wiederholt zurückkommen. Hier sei zur Frage der Einheitlichkeit des Rizins nur noch bemerkt, dass, wie P. EHRlich¹⁾ schon vor 15 Jahren durch minutiös sorgfältige Versuche festgestellt hat, das Rizinimmunserum nicht nur das Rizintoxin, sondern in genau derselben Dose auch das Rizinagglutinin neutralisiert. Falls beide Gifte nebeneinander vorhanden wären, wäre es doch sehr unwahrscheinlich, dass die antidotarische Dose des Immunserums für beide Gifte genau gleich gross ist. — Die wiederholt gegen mich ausgespielte Tatsache, dass die Blutkörperchen mit Rizin aktiv immunisierter Tiere, von ihrem Serum getrennt, auf Rizin reagieren, beweist gegen meine Annahme der Identität des Toxins und Agglutinins gar nichts. Er zeigt nur, was ich niemals bestritten habe, dass die Immunisierung im Plasma des Blutes und nicht in der Substanz der roten Blutkörperchen sich abspielt.

Nun erst komme ich zur Besprechung der tödlichen Dose des Rizins. Hier müssen wir gesondert die bei Einführung unter die Haut und die nach innerlicher Verabfolgung betrachten. Erstere interessiert mehr den Experimentator, der das Rizin auf diese Weise nachweisen will; letztere interessiert

¹⁾ Fortschritte der Medizin 1897, No. 2.

in hohem Grade den Landwirt, falls er mit Rizinus spurweise verunreinigte Futterkuchen geliefert bekommen hat.

Ich habe seinerzeit mit STILLMARK nach Einspritzung unter die Haut alle Kaninchen sterben sehen, die pro Kilogramm Tier auch nur 0.03 mg des von uns selbst nach der Aussalzungsmethode dargestellten, auf aschefreie Substanz berechneten Rizins erhalten hatten. Mehrere Nachuntersucher haben bestätigt, dass diese Angabe nicht übertrieben war. Im Gegenteil stellte sich heraus, dass bei weiterer Reinigung des Rizins die Todesdosis noch kleiner ist. So haben M. JACOBY¹⁾ in Deutschland und OSBORNE, MENDEL und HARRIS²⁾ in Amerika unabhängig voneinander ein so reines Rizin dargestellt, dass bei Kaninchen schon **0.0000005 g** (d. h. 0.0005 mg) pro Kilogramm bei subkutaner Einspritzung den Tod herbeiführte. Mit einem Gramm dieser Substanz würde man also zwei Millionen Kaninchen von je 1 kg Gewicht umbringen können. Diese Angaben genügen, um klar zu machen, dass die subkutane Einspritzung des Auszuges aus einem einzigen Gramm Futterkuchen, der mit 0.1 % Rizinuspresskuchen verunreinigt ist, auf ein erwachsenes Kaninchen noch tödlich wirken kann, denn er enthält 1 mg entölten Rizinussamen, d. h. 0.01 mg Rizin.

Bei Einführung des Rizinmehles mit der gewöhnlichen Kost in den Magen unserer Kühe und anderer pflanzenfressenden Haustiere ist, wie ich schon oben sagte, die Giftigkeit viel (etwa hundertmal) geringer. Bei Kaninchen lässt sich der Versuch der Bestimmung der kleinsten, innerlich tödlichen Dosis nicht gut quantitativ genau anstellen, wohl aber beim Saugkalb.

Zu diesem Behufe gab ich einem 24.5 kg schweren Kalbe, das noch reine Milch kost genoss, unter 2 l Milch 1.5 g schalenfreien Rizinuspresskuchen. Darin waren noch 0.2 g Fett und Wasser enthalten, so dass die Menge der verfütterten wasser- und fettfreien Kernsubstanz 1300 mg und die Menge des verfütterten Rizins höchstens 13 mg betrug. Die Menge der Rizinussubstanz betrug also nur 0.065 % des Futters und die des Rizins nur 0.00065 % des Futters. Trotzdem ferner dieses Giftfutter nicht mit einem Male sondern in 3 Portionen verteilt im Laufe von 10 Stunden verabfolgt wurde, erkrankte das Tier nach 24 Stunden unter Durchfall und Appetitlosigkeit. Nach 36 Stunden war der Stuhl bereits ganz wässrig und das Tier sehr matt. In der 44. Stunde nach dem Beginn der Verabfolgung des Giftes starb das Tier unter hochgradiger Schwäche und Aussetzen des Pulses.

¹⁾ HOFMEISTERS Beiträge Bd. 1 u. f.

²⁾ Americ. Journ. of Physiol. 1905.

Die Sektion ergab eine über viele Meter des Darmes sich erstreckende starke Entzündung der Schleimhaut, infolge deren der Darminhalt blutig war.

Das Tier erhielt pro Kilogramm 0.053 g ölfreie Kernsubstanz der Rizinussamen und darin **0.53 mg Rizin** verfüttert.

Ein anderes Kalb von 32.5 kg Gewicht erhielt von mir in 3 l Milch verrührt 1 g Rizinuspresskuchen, also nur 0.03 % des Futters. Nach Abzug der letzten Reste Fett und des Wassers enthielt das Gramm Presskuchen 866 mg reine Kernsubstanz und darin 8.66 mg Rizin, d. h. 0.000289 % des Futters. Gemäss der geringeren Giftmenge lebte dieses Tier etwas länger als das vorige. Es starb in der 55. Stunde nach der Vergiftung. Der Tod erfolgte unter analogen Erscheinungen wie das erste Mal.

Die Sektion ergab auch diesmal in ausgedehnten Strecken des Dünndarms entzündliche Hyperämie, Schwellung der Plaques und der mesentriellen Lymphdrüsen sowie Blutaustritte unter dem Endokard des Herzens und unter der Pleura.

Das Tier erhielt pro Kilogramm Körpergewicht **0.27 mg Rizin** verfüttert.

Dieser zweite Versuch lehrt also, dass wenig über ein Viertel Milligramm Rizin pro Kilogramm Körpergewicht, per os in enormer Verdünnung verfüttert, Kälber noch mit Sicherheit tötet.

Nun ist nach den S. 28 mitgeteilten Versuchen von CORNEVIN das Rind aber keineswegs eins der empfindlichsten, sondern bei Einführung per os eins der unempfindlichsten Versuchstiere. Und trotzdem beträgt die letale Dose nur wenig über ein Viertel Milligramm pro Kilo Tier. Wenn SOXHLET die Angabe gemacht, dass 1.5 g Rizinuspresskuchen ein Rind töten, so stimmt dies, falls das Tier 60 kg Gewicht hat, zu meiner Angabe. Falls er ein schwereres Tier meint, so ist nach ihm die Empfindlichkeit der Rinder noch grösser als nach mir.

Nun sind von seiten der Futterhändler wiederholt Versuche gemacht worden, bei denen Rinder anfangs ganz kleine, später etwas grössere Dosen von Rizinus erhielten und dann wochenlang grössere Dosen, als ich sie gab, gut ertrugen. Diese sind keine Gegenbeweise gegen mich, sondern zeigen nur, dass eine gewisse Unempfindlichkeit gegen Rizin relativ leicht zu erzielen ist.

So gab ich einem Kalbe von demselben Gewichte wie das vorige war, erst 0.5 g Rizinuspresskuchen, und als der danach eintretende Durchfall vorüber war und das Tier wieder ordentlich soff, 1 g Rizinuspresskuchen unter

21 M
beka
Nahr

Fort
über
für
beim
Tage
einig
die
stimm
bei
1.0 g
klein
gleich
für
pro
pro
sich
ab, s
gefu
dure
fallen
lich
Gift
wor
geke
schä
muss
wie
wirk
Was
Rizin
weiss
fütte
CORN

2 l Milch. Während das vorige Tier an dieser Dose gestorben war, bekam dieses nicht einmal erheblichen Durchfall und stellte die Nahrungsaufnahme nicht ein.

Solches Unempfindlichwerden geht bei mehrwöchentlicher Fortsetzung der Darreichung in völlige Immunität der Haustiere über. Man darf daher bei Versuchen, die kleinste letale Dose für eine Tierart zu bestimmen, dasselbe Versuchstier, falls es beim ersten Versuch am Leben bleibt, nicht etwa nach einigen Tagen nochmals benutzen. Dies ist der Einwand, den ich gegen einige sonst sehr verdienstlichen Versuche von KURT BIRBAUM,¹⁾ die kleinste bei innerlicher Verabfolgung tödliche Dose zu bestimmen, erheben muss. BIRBAUM fand als kleinste letale Dose bei innerlicher Darreichung pro Kilogramm Kaninchen 0.7 bis 1.0 g Rizinussamen; Ziegen vertragen nach vorheriger Fütterung kleiner Dosen 10—50 g Samen pro Kilogramm, Hammel unter gleichen Umständen 10 g. Für Schweine fand er 1.5—3.1 g, für das Pferd 0.4 g, für den Hund 0.84 g, für Hühner 13.3 g pro Kilogramm Tier. Für Tauben waren 15 g Rizinussamen pro Kilogramm Tier noch ungiftig. Alle diese Angaben beziehen sich auf die öl- und schalenhaltigen Samen. Zieht man beides ab, so werden die Dosen schon viel kleiner. Die von CORNEVIN gefundene relative Unempfindlichkeit der Vögel wird auch durch die BIRBAUMSchen Versuche dargetan. Sie ist um so auffallender, als Taubenblut gegen Rizin ausserordentlich empfindlich ist. BIRBAUM schliesst aus seinen Versuchen, dass die Giftigkeit des Rizinus für Tiere bisher überschätzt worden sei. Ich schliesse aus meinen am Kalbe, dass sie umgekehrt von der Mehrzahl der Autoren bisher unterschätzt worden ist. Wer meine Versuche nachprüfen will, muss natürlich das Rizinuspulver ebenfalls so fein emulgieren, wie ich es getan habe; in Stücken verschluckter Rizinussame wirkt unter Umständen 100 mal schwächer als gepulverter. Was die vorhin schon gestreifte erworbene Immunität gegen Rizinus anlangt, so begnüge ich mich zu erwähnen, dass für weisse Mäuse P. EHRLICH²⁾ die Immunisierbarkeit durch Verfütterung steigender Dosen von Rizin entdeckt hat, und dass CORNEVIN³⁾ sie zuerst praktisch in der Landwirtschaft verwertet

¹⁾ Beitrag z. Giftigkeit des Samens Ricini communis. Diss. Giessen 1906.

²⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1891.

³⁾ Journal de Lyon 1897, p. 25.

hat. Ich zitiere, da mir seine Publikation im Original leider selbst mit Hilfe des Berliner Auskunftsbureaus nicht zugänglich zu machen war, seine wichtigen Schlusssätze nach EUG. FRÖHNER.¹⁾ Sie lauten:

1. Zwei Stunden lang auf 100° erhitztes Rizin verwandelt sich in einen Impfstoff, der, Haustieren unter die Haut injiziert, gegen Rizinusvergiftung immun macht.
2. Die Wiederkäuer sind für die Rizinuswirkung empfindlicher als Schweine und Hühnerarten. Beim Schwein genügen zwei durch achttägige Intervalle getrennte Impfungen zur Erzielung einer Immunität, während bei anderen Tiergattungen deren drei nötig sind.
3. Die durch die Vaccination erreichte Immunität ist von Dauer; das Fleisch der mit Rizinusölkuchen gefütterten Tiere hat keinerlei schädliche Eigenschaften.
4. Man kann unbeschadet den Haustieren eine gewisse Quantität Rizinuskörner oder Rizinuskuchen unter die Futterration mischen, wenn man sie vorher gegen das heftige darin enthaltene Gift immunisiert hat.

Es wird in einer späteren Arbeit meine Aufgabe sein, darüber zu berichten, was die experimentelle Prüfung dieser Angaben ergeben hat.

Selbst bei Menschen scheint sich bei arzneilichem Gebrauche von Rizinussamenemulsionen, wie sie früher in Asien und Persien üblich waren, eine Immunität herauszubilden. Jedenfalls liegen Angaben vor, wonach mit dieser lebensgefährlichen Arznei Kuren (z. B. bei chronischer Obstipation) gemacht wurden, die ohne Schaden für die Patienten bis zu Dosen stiegen, denen jeder von uns nicht Immunisierten sofort erliegen würde. So sagt z. B. der im 10. Jahrhundert lebende persische Pharmakolog ABU MANSUR MUWAFFAK BIN ALI HARAWI,²⁾ der Rizinusöl und Rizinussamen wohl unterscheidet: „Die Dosis der Samen ist 11—20 Stück; wir aber geben nicht über 11 Stück.“ Die Vergiftungskasuistik zeigt, dass bei nicht immunisierten Menschen schon 2—3 Stück, unter Umständen sogar schon ein einziger Same schwerste Vergiftung hervorrufen.

¹⁾ Lehrb. der Toxikologie für Tierärzte, II. Aufl. (Stuttgart 1901), S. 271.

²⁾ Die pharmakologischen Grundsätze des MUWAFFAK, zum ersten Male aus dem Urtext übersetzt und erläutert von ABDUL-CHALIG ACHUNDOW. Historische Studien des pharmak. Inst. zu Dorpat, herausgegeben von R. KOBERT, Bd. 3 (Halle a. Saale 1893), S. 195.

V. Ü

mitt.
wirt
geha

genar
zu F
krank
in Be
skopi
Wohl

etwas
salzlös
riert,
und d
entste
wird
sofort
Filtr
gesaug
je 40
schlag
nicht
Meer

Rizin
Stun
und
von
tötet
Öden
Vers
Dam
wes
auch
In B
Ausz
serum
ande