

103605<sup>a</sup>

A

Ueber

# die Wirkungsweise zweier Derivate des Guanidins.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

## Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

### Arthur Jordan.

Ordentliche Opponenten:

Dr. W. Gerlach. — Prof. Dr. D. Barfurth. — Prof. Dr. R. Kobert.

Dorpat.

Druck von C. Mattiesen.

1892.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Professor Dr. Kobert.

Dorpat, den 27. April 1892.

Nr. 297.

Decan: Dragendorff

# Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit.

128324882

D112025

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. R. Kobert, unter dessen Leitung diese Arbeit entstanden ist und der mich bei Ausführung derselben stets in lebenswürdigster Weise mit Rath und That unterstützt hat, an dieser Stelle meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Meinem Collegen Drd. med. W. Schmelzer und dem Herrn Mgstrd. pharm. A. Siegel danke ich, ersterem für die Zeichnungen, letzterem für manchen practischen Wink bei den chemischen Untersuchungen.

## Einleitung.

In rascher Aufeinanderfolge brachte die Litteratur der siebenziger Jahre mehrere Arbeiten, welche sich mit den Wirkungen des Guanidins auf den Thierkörper beschäftigten. Nach dieser Zeit schwand, wie es scheint, das Interesse für diesen Stoff aber wieder. Erst in neuerer Zeit, seit sich Dr. Thiele<sup>1)</sup> in Halle mit der Darstellung des Amidoguanidins und des Benzalamidoguanidins beschäftigt hat, wurde es wünschenswerth auch wieder neue Versuche pharmakologischer Art anzustellen und das Guanidin mit diesen beiden neuen Substanzen zu vergleichen. Dieses wurde durch die Liebenswürdigkeit des genannten Chemikers ermöglicht, der diese beiden Derivate des Guanidins dem hiesigen pharmakologischen Institute darbrachte und ferner auch durch die Firma: „Badische Anilin- und Sodafabrik“, welche eine Portion Amidoguanidin demselben Institute schenkte. Beiden Gebern sei hierdurch bestens gedankt. Als ich Prof. K o b e r t um ein Thema für die Dissertation bat, schlug er mir gütigst die Untersuchung eben dieser Substanzen vor, über deren Wirkungen die folgenden Blätter handeln sollen. Das Guanidin habe ich nur verhältnissmässig wenig in den Kreis meiner Untersuchungen hineingezogen, woher ich mich im Allgemeinen darauf beschränken muss, die Wirkungen desselben nach den über dieses Thema erschienenen Arbeiten kurz zusammenzufassen und nur gelegentlich sollen eigene Untersuchungen Mittheilung finden.

---

1) Die Arbeit des Herrn Dr. Thiele, welche in verkürzter Form auf der Naturforscherversammlung zu Halle 1891 zum Vortrag kam, ist weder in dieser verkürzten Form (d. h. im officiellen Bericht über diese Versammlung), noch in der ausführlichen Form (Habilitationsschrift) bis jetzt erschienen, so dass sie für das Nachstehende gar nicht berücksichtigt werden konnte.

## Reactionen des Guanidins.

Als eine sehr empfindliche Reaction erweist sich das von E. S c h u l z e <sup>1)</sup> kürzlich angeführte N e s s l e r'sche R e a g e n s. Es ruft in wässriger Guanidinlösung eine weisse Fällung hervor. Eine Guanidinlösung von der Concentration 1 : 50.000 wird noch leicht getrübt.

Nächst dem ist die Picrinsäure zu erwähnen. Bereits 1880 wird sie von Stefano Capranica <sup>2)</sup> als eine für das Guanin höchst eigenthümliche Reaction bekannt gemacht, darauf wird sie von Schneierson <sup>3)</sup> und Jaffe <sup>4)</sup> als eine neue Reaction des Kreatinins mitgetheilt. In jüngster Zeit wird die Picrinsäure von Emich <sup>5)</sup> als bestes Reagens zur Erkennung des Guanidins und zur angenäherten quantitativen Bestimmung desselben gepriesen und von Prelinger <sup>6)</sup> als allgemeines Reagens für Guanidine empfohlen. In der That kommt es beim Zusammenbringen der Picrinsäure mit Guanidinlösungen zur Ausscheidung schöner Krystalle. Eine 2procentige, salzsaure Guanidinlösung liefert mit gesättigter, wässriger Picrinsäurelösung sofort einen gelben, krümlichen Niederschlag, der sich beim Erwärmen auflöst. Beim Erkalten scheiden sich langsam kurze, nadelförmige Krystalle ab, die bei leichter Erschütterung des Reagensgläschens aufwirbeln. Die Krystalle vereinen sich gewöhnlich kreuzweise, werden schwerer und sinken zu Boden. Je schwächer die Guanidinlösung, desto langsamer entwickeln sich die Krystalle und desto weniger lässt sich makroskopisch die Form derselben bestimmen. Bei einer 1 : 1000 verdünnten Guanidinlösung lässt sich noch durch Picrinsäure eine langsame und spärliche Krystallausscheidung zu Wege bringen.

1) D. chem. Ges. Ber. 1892. Jg. 25. 661.

2) Zeitschrift für Physiologische Chemie. Bd. IV 1880. p. 233.

3) Untersuchungen über eine neue Methode der quantitativen Kreatininbestimmung. Inaugural-Dissertation. Königsberg 1886.

4) Zeitschrift für Physiol. Chemie. Bd. X. 1886. p. 391.

5) Chemiker-Zeitung. Cöthen 1891. Jahrg. XV. p. 183. Wiener Akad. und Wiener Mon. f. Chem. 1891. 12. 23.

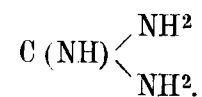
6) Chemiker-Zeitung. Cöthen 1892. Jahrg. XVI. p. 284.

## I.

### Chemischer Theil.

#### Guanidin.

Das Guanidin, dessen chemische Formel  $CN^3H^5$  lautet, ist als ein Harnstoff anzusehen, in welchem O durch die Imidgruppe NH ersetzt ist. Seine Constitution ist demnach



Der Name Guanidin stammt von Guanin und dieser von Guano, dessen wichtigsten Bestandtheil das Guanin bildet. Seine Bildung kann auf verschiedene Weise vor sich gehen. „Das Guanidin entsteht“, so berichtet E. S c h m i d t <sup>1)</sup>, „1) durch Oxydation von Guanin; 2) durch Erhitzen von Jodecyan: CNJ und Ammoniak; 3) durch Erhitzen von Chlorpikrin:  $CCl^3(NO^2)$  mit Ammoniak; 4) durch Einwirkung einer alkoholischen Lösung von Cyanamid:  $CN.NH^2$  auf Chlorammonium bei  $100^{\circ}C.$ ; 5) bei der Oxydation des Eiweisses durch Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung etc.“

„Das Guanidin bildet in Wasser und Alkohol leicht lösliche, zerfliessliche, farblose Krystalle. Es ist eine starke, einsäurige Base.“

1) E. Schmidt. Pharmaceutische Chemie. Bd. II, Aufl. 2, p. 674. Braunschweig 1889—1890.

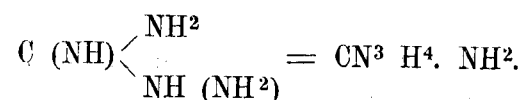
Unter dem Mikroskop präsentiren sich die Guanidin-Picrate als tafelförmige, winkelmass- und linealförmige Krystalle. Siehe Fig. 1 der Abbildungen.

Drittens bewirkt die Phosphor-Wolframsäure in 5procentiger Guanidinlösung einen gelblich-weissen, dicklichen Niederschlag, der in 1procentiger Lösung als Trübung erscheint.

Ueber eine Reihe sonstiger von mir angestellter Reactionen, durch welche sich aber das Guanidin nicht nachweisen liess, giebt die zu Ende des chemischen Theils mitgetheilte Uebersicht Aufschluss.

### Amidoguanidin.

Das Amidoguanidin entsteht durch Einsetzen des Amidocomplexes  $\text{NH}^2$  für einen Wasserstoff des Guanidins. Es hat daher folgende Formel:



Ueber die Darstellung des salzsauren Amidoguanidins ist bisher noch keine gedruckte Veröffentlichung durch Dr. Thiele erschienen. Dagegen ist jüngst in Deutschland der badischen Anilin- und Sodafabrik ein Patent ertheilt worden auf die Darstellung des salpetersauren Amidoguanidins durch Reduction des Nitroguanidins<sup>1)</sup>. Nach brieflicher Mittheilung an Prof. Kobert wendet auch Thiele diese Darstellungsmethode an. Das Amidoguanidin bildet in Wasser und Alkohol lösliche, farblose Krystalle; durch Aether, Chloroform, Schwefelkohlenstoff geht ein Theil, durch Benzin nichts in Lösung.

### Reactionen des Amidoguanidins.

Eine 5-procentige Amidoguanidinlösung giebt mit kalt gesättigter Picrinsäurelösung alsbald einen gelben, krystallinischen Niederschlag, der sich beim Erwärmen auflöst. Mit

1) Chemiker-Zeitung, Cöthen 1891. Jahrg. XV. Nr. 97.

dem Erkalten kommt es zu einer langsamen, aber deutlichen Ausscheidung von Krystallen, deren Formen sich mit blossem Auge nicht genau bestimmen lassen. Eine 1,5 procentige Amidoguanidinlösung gab noch mit Picrinsäure Ausscheidung von Krystallen, verdünntere Lösungen nicht mehr. Unter dem Mikroskop zeigten sich längliche Gebilde, die sich gleichsam aus einer Reihe übereinandergeschichteter Platten aufbauen, von denen bald die eine mehr vorspringt, bald die andere mehr zurücktritt. Der Länge nach durchzieht oft die Mitte des Gebildes ein heller, glänzender Stab. Besser als die Erklärungen giebt über die Verhältnisse die Zeichnung Fig. 2 Aufschluss. Die Amidoguanidinpicrate unterscheiden sich sehr wesentlich von den Guanidinpicraten.

Mehrprocentige Amidoguanidinlösungen geben ferner mit Phosphor-Wolframsäure einen gelblich-weissen, dicklichen Niederschlag, der sich beim Erwärmen auflöst. Eine 1-procentige Lösung wird durch dieses Reagens getrübt.

Vor Allem zeichnet sich aber das Amidoguanidin durch seine reducirenden Eigenschaften aus, welche es manchen Metallverbindungen gegenüber noch in ganz ausserordentlicher Verdünnung äussert.

Am empfindlichsten verhalten sich das Goldnatriumchlorid und Nessler's Reagens, denn selbst noch in einer Verdünnung von 1:320.000 gelingt es durch Amidoguanidin diese Substanzen zu reduciren. Aus Goldnatriumchlorid wird metallisches Gold abgeschieden. Die Reaction mit Nessler's Reagens lässt 2 Stadien unterscheiden; bis zu einer Verdünnung von 1:10.000 liefert das Amidoguanidin mit diesem Reagens einen schwarzen Niederschlag, von da an bis zur Concentration von 1:320.000 ist derselbe gelbroth. Im ersten Stadium handelt es sich wohl um Abscheidung von reinem Quecksilber, im zweiten dürfte wohl die Reaction, welche Ammoniak mit Nessler's Reagens giebt, eintreten.

Die Lösung des Kaliumpermanganats wird selbst bei einer Verdünnung des Amidoguanidins von 1:260.000 zu Manganoxyd reducirt. Aus einer Silbernitratlösung

macht Amidoguanidin bis zu einer Verdünnung von 1 : 130.000 das Silber frei. Bei diesem Versuch darf aber nicht versäumt werden Ammoniak zuzusetzen, falls man salzsaures Amidoguanidin verwendet, da sonst Chlorsilberausscheidung stattfindet. Bei Benutzung des salpetersauren Amidoguanidins ist es nicht nöthig.

40.000-fach verdünnte Amidoguanidinlösung liefert noch mit Fehling'scher Lösung einen grünen Niederschlag, welcher beim Erwärmen schneller zu Stande kommt.

Endlich reducirt eine Amidoguanidinlösung, 1 : 16.000, das Chromsuperoxyd des Kaliumbichromat zu braunem Chromoxyd, wobei Blasen aufsteigen.

Es knüpft sich nun an diese interessanten Befunde die Frage, ob das Amidoguanidin an sich reducirende Eigenschaften besitzt, oder ob es diese erst im Contact mit den genannten Reagentien durch Umsetzung erhält. Es ist eine Eigenthümlichkeit fast aller energischen Reducionsmittel, dass sie auch reducirend auf das Haemoglobin des Blutes einwirken, woher es von grossem Interesse war Amidoguanidin auf Blutlösungen einwirken zu lassen. Ich habe diesen Versuch mehrfach in verschiedener Concentration und mit verschiedenen Blutarten angestellt, aber niemals eine Veränderung des Oxyhaemoglobins erhalten. Auf Grund dieser Versuche muss ich es für unwahrscheinlich erklären, dass das Amidoguanidin an sich stark reducirend wirkt.

Das Amidoguanidin zerfällt bei der hydrolytischen Spaltung, wie gefunden worden ist<sup>1)</sup>, in Kohlensäure, Ammoniak und Hydrazin = Diamid  $N^2H^4$ . „Diese Spaltung wird durch Kochen des Amidoguanidins bezw. von dessen Salzen in wässriger Lösung von Aetzalkalien bewirkt. Ebenso erfolgt die Spaltung auch durch Erhitzen mit Baryt, Strontian, Kalk oder durch Kochen mit Mineralsäuren oder durch Erhitzen mit Wasser unter Druck, mit oder ohne Zusatz alkalischer Mittel, wie z. B. Alkalicarbonat, Ammoniak, Ammoniumcarbonat, alkalische Erden“.

1) Chemiker-Zeitung, Cöthen 1892. XV. Nr. 97.

Zur Prüfung nun, ob das Amidoguanidin in Verbindung mit den früher genannten Metallverbindungen sich zersetze, wurden z. B. mit Kaliumbichromatlösung folgende Versuche angestellt.

**Versuch 1.** Es wird 0,5 g salpeters. Amidoguanidinlösung mit einem Tropfen der gesättigten Kaliumbichromatlösung versetzt; letzteres wird sofort unter Blasen aufsteigen reducirt. Damit die Reduction vollständig vor sich gehe, bleibt das Gemisch wohlverkorkt über Nacht stehen. Tags darauf wird filtrirt und dann eine Spur Barythydrat zum Filtrat hinzugesetzt, um das überschüssige Chrom fortzuschaffen. Es bildet sich ein Niederschlag, der abfiltrirt wird. Das baryt- und chromfreie Filtrat wird nun der Destillation unterworfen; während dieser Prozedur scheidet sich in der zu destillirenden Flüssigkeit ein flockiger Niederschlag ab. Das klare Destillat reagirt ammoniakalisch und reducirt Fehling'sche Lösung, Silbernitrat- und Goldnatriumchloridlösung, dagegen wirkt es nicht reducirend auf Blut.

Da die Spaltung des Amidoguanidins in diesem Versuch durch Barytgegenwart erklärt werden könnte, wurde ein zweiter ohne letzteres angestellt.

**Versuch 2.** Ein Gramm salpeters. Amidoguanidinlösung wurde mit einigen Tropfen Kaliumbichromatlösung aufgestellt, über Nacht stehen gelassen, dann filtrirt und das chromhaltige, gelbe Filtrat destillirt. Dabei wird die zu destillirende Flüssigkeit grün und trübe durch Reduction des Chromats. Das farblose Destillat ist ammoniakhaltig, reducirt Fehling'sche Lösung, Silbernitrat- und Goldnatriumchloridlösung.

Dadurch ist bewiesen, dass das Amidoguanidin schon in der Kälte beim Contact mit Kaliumbichromat unter Entwicklung eines Gases zerlegt wird, welches wohl nur  $CO^2$  sein kann. Wird jetzt in saurer oder alkalischer Lösung destillirt, so erhält man ein reducirend wirkendes Destillat von alkalischer Reaction. Nach allem Obigem dürfte dasselbe aus Hydrazin und Ammoniak bestehen.

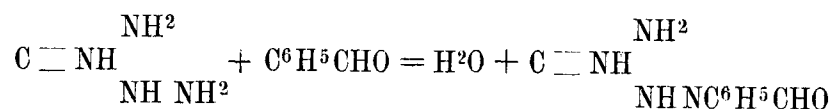
Um uns zu überzeugen, ob auch die in der Kälte entstehenden Spaltungsproducte des Amidoguanidins wirklich reducirende Eigenschaften besitzen, wurde folgender Versuch unternommen.

**Versuch 3.** 0,5 g salpeters. Amidoguanidinlösung wurde mit einigen Tropfen Kaliumbichromatlösung aufgestellt, über Nacht stehen gelassen, dann filtrirt und das chromhaltige, gelbe Filtrat auf reducirende Eigenschaften geprüft. In der That reducirte es Fehling'sche Lösung, Silbernitrat- und Goldnatriumchloridlösung.

Dieser Versuch bestätigt, dass die wässrige Amidoguanidinlösung durch Kaliumbichromatlösung schon in der Kälte gespalten wird und dass erst die dabei entstehenden Spaltungsproducte reducirend auf Metallsalzlösungen wirken, aber nicht das Amidoguanidin an sich. So wird es verständlich, dass das Amidoguanidin an sich auf Oxyhaemoglobin nicht einwirkt; das Blut vermag das Molekül des Amidoguanidins eben nicht zu sprengen.

### Benzalamidoguanidin.

Das Benzalamidoguanidin entsteht nach Thiele durch Zusammentritt von Amidoguanidin und Benzaldehyd, wobei H<sup>2</sup>O austritt.



Ueber die Einzelheiten der Darstellung des salzsauren Benzalamidoguanidins ist noch keine Mittheilung von Dr. Thiele gemacht worden. Das Benzalamidoguanidin ist ein schneeweisses Krystallmehl, welches frisch stark nach bitteren Mandeln riecht, beim Stehen verliert sich allmählich der Geruch. Es löst sich in Wasser, wie in Alkohol und geht mit Chloroform, Aether, Schwefelkohlenstoff zum Theil, mit Benzin gar nicht in Lösung.

### Reactionen des Benzalamidoguanidins.

Mit Picrinsäure giebt es einen gelben, krystallinischen Niederschlag; die Krystalle werden nach dem Umkrystallisiren deutlicher. Die Reaction ist viel empfindlicher als beim Guanidin und Amidoguanidin, denn die Grenze derselben bildet erst die 50.000fache Verdünnung des Benzalamidoguanidins.

Die Krystalle haben unter dem Mikroskop Aehnlichkeit von Tannenzweigen, unterscheiden sich also von den früher erwähnten Picraten. Siehe Fig. 3 der Abbildungen.

Nessler's Reagens ruft einen kanariengelben Niederschlag hervor, der noch bei 80.000facher Verdünnung als Trübung sichtbar wird.

Phosphor-Wolframsäure giebt einen bläulich-weißen Niederschlag. Die Grenze der Reaction ist 30.000fache Verdünnung.

Natronwolframicum veranlasst einen bläulichen Niederschlag, der auch noch bei 0,1 procentiger Lösung erkennbar ist.

Durch Mayer's Reagens entsteht ein gelber, in nicht zu verdünnten Lösungen sofort erstarrender Niederschlag. Eine Trübung kommt noch in Lösungen des B. zu Stande, welche 1:10.000 verdünnt sind.

Sublimat, in gesättigter Lösung, veranlasst einen weissen, klumpigen Niederschlag. Eine Andeutung findet sich noch bei einer 0,75procentigen Lösung.

Mit Platinchlorid beobachtet man einen gelben, käsigen Niederschlag und zwar tritt derselbe noch bei 0,5procentiger Lösung ein. Der Niederschlag ist in Alkohol löslich und lässt beim Verdunsten Krystalle sich ausscheiden.

Auffallender Weise nur in geringem Massstabe hat auch das Benzalamidoguanidin reducirende Eigenschaften und zwar wird Goldnatriumchlorid noch von 0,1 proc., Silbernitrat von 2procentiger, Fehling'sche Lösung von 2procentiger, Kaliumbichromat von 0,25procentiger und Kaliumpermanganat von  $\frac{1}{80}$ procentiger Lösung des Benzalamidoguanidins reducirt.

## Uebersicht.

In welcher Verdünnung sind das Guanidin, das Amidoguanidin und das Benzalamidoguanidin eben noch nachweisbar?

Reagentien.	Guanidin.	Amidoguanidin.	Benzalamidog.
Picrinsäure . . . . .	1 : 1.000	1 : 75	1 : 50.000
Nessler's Reagens . .	1 : 50.000	1 : 320.000	1 : 80.000
Phosphor-Wolframsäure	1 : 200	1 : 100	1 : 30.000
Natriumwolframat . .	Gar nicht.	Gar nicht.	1 : 1.000
Mayer's Reagens . . .	"	"	1 : 10.000
Goldnatriumchlorid . .	"	1 : 320.000	1 : 1.000
Kaliumpermanganat	"	1 : 260.000	1 : 8.000
Silbernitrat . . . . .	"	1 : 130.000	1 : 50
Fehling'sche Lösung .	"	1 : 40.000	1 : 50
Kaliumbichromat . . .	"	1 : 16.000	1 : 400
Quecksilberchlorid . .	"	Gar nicht.	1 : 133
Platinchlorid . . . . .	"	"	1 : 200
Eisenchlorid . . . . .	"	"	Gar nicht.
Fröhde's Reagens . .	"	"	"
Erdmann's Reagens . .	"	"	"
Urannitrat . . . . .	"	"	"
Neutrales essigs. Blei .	"	"	"
Bleiessig . . . . .	"	"	"

## II.

### Physiologisch - chemischer Theil.

Zur Entscheidung der wichtigen Frage, auf welche Weise die uns interessirenden Substanzen den Körper verlassen, musste der Harn der vergifteten Thiere untersucht werden.

#### Nachweis des Guanidins im Harn.

Der Weg, welchen G e r g e n s und B a u m a n n <sup>1)</sup> einschlugen, um das Guanidin im Harn der von ihnen vergifteten Kaninchen aufzufinden, ist in seinen Hauptzügen folgender: Ausfällen des Guanidins aus seinen Lösungen durch frisch gefälltes Quecksilberoxyd, Einleiten von Schwefelwasserstoff in den Niederschlag, um das Guanidin wieder in Lösung zu erhalten, Versetzen der vom Schwefelquecksilber abfiltrirten Lösung mit Platinchlorid, um das Guanidin nachzuweisen. Da es auf diese Weise zu keiner Ausscheidung von Guanidin - Platinchloridkrystallen, wie in einem Controlversuche, wo die Autoren 0,5 g salzs. Guanidin zu 100 ccm. Harn zugesetzt hatten, kam, wählten sie eine zweite Methode, um etwa im Harn vorhandene Guanidin Spuren ausfindig zu machen. Das Wesen derselben bestand darin, alles Ammoniak des Harns durch Platinchlorid zu entfernen, dann das Platin durch Schwefelwasserstoff und das Chlor durch Silberoxyd aus dem Filtrat auszufällen; darauf die Flüssigkeit mit Schwefelsäure zu neutralisiren und sie zur Trockene zu verdunsten. Der Rückstand wurde mit absolutem Alkohol aufge-

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie. 1876. Bd. XII p. 205.

nommen. Nun musste etwa vorhandenes Guanidin frei von Ammoniak und Harnstoff vorliegen. Da das Musculus'sche Reagenspapier (empfindliches Curcumapapier mit Harnstoff-Ferment imprägnirt) beim Hineintauchen in die Lösung seine Farbe nicht veränderte, war bewiesen, dass weder Ammoniak noch Harnstoff vorlag. Um nun das Guanidin nachzuweisen, benutzten Gerrens und Baumann die Eigenschaft desselben, dass es sich beim Erwärmen mit Alkalien leicht unter Wasseraufnahme in Ammoniak und Harnstoff spaltet. Als sie in dieser Weise voringen, beobachteten sie eine deutliche Ammoniakentwicklung und als das Musculus'sche Reagenspapier in die Flüssigkeit getaucht wurde, veränderte es seine Farbe. Es lag also auch Harnstoff vor, der nur durch Zerlegung des Guanidins entstanden sein konnte. Die genannten Autoren zogen aus beiden Versuchen den Schluss, dass Guanidinsalze zum grösseren Theil im Organismus umgewandelt und zum wahrscheinlich geringeren Theil unverändert ausgeschieden werden.

Ich selbst habe keine diesbezüglichen Untersuchungen angestellt.

### Nachweis des Amidoguanidins im Harn und im Schafwasser.

**Versuch I.** Der Harn einer Katze, welcher im Laufe dreier Tage insgesamt 2,23 g salpeters. A. in die Venen gespritzt worden waren, wurde bei der Section aus der Harnblase entnommen und da er klar war, ohne weitere Manipulationen mit Chloroform 15 Min. lang ausgeschüttelt. Am darauffolgenden Tage wurde die Chloroformemulsion mit Alkohol geklärt, das Chloroform filtrirt und auf dem Wasserbade verdunstet. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und auf folgende Reactionen geprüft: Goldnatriumchlorid, Silbernitrat, Fehling'sche Lösung, Kaliumpermanganat werden reducirt, aber nicht erfolgt die Reduction des Kaliumbichromat.

Zur Controle wurde normaler Harn, nachdem er filtrirt worden war, in ganz derselben Weise, wie eben beschrieben worden ist, behandelt. In der Silbernitratlösung kam es zur Ausscheidung schwarzer Kügelchen, im Uebrigen wurden keine Reductionen beobachtet.

**Versuch 2.** Da sich die Katze vom vorigen Versuch als trächtig erwies, konnte ihr auch Schafwasser entnommen werden.

Dasselbe wurde auf dem Wasserbade verdunstet, der Rückstand mit Wasser, dem einige Tropfen Natronlauge zugesetzt waren, aufgenommen, filtrirt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformemulsion wurde mit Alkohol geklärt, auf dem Wasserbade verdunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und auf reducirende Eigenschaften untersucht. Es konnte derselbe Befund erhoben werden, wie beim Harn.

Es ergab sowohl die Ausschüttelung des Harns als des Schafwassers von einem vergifteten Thier die allerempfindlichsten Reactionen auf Amidoguanidin. Da die Ausschüttelung normalen Harns nicht diese Reactionen giebt (in Bezug auf das Schafwasser konnte kein Vergleich angestellt werden), ist es möglich, dass wir wirklich Amidoguanidin im Harn gefunden haben. Es scheint demnach ein Theil dieser Substanz den Organismus unverändert zu passiren; wie gross dieser ist, lässt sich nicht bestimmen.

### Nachweis des Benzalamidoguanidins im Harn.

**Versuch 3.** Der Harn eines Kaninchens, welchem im Laufe von drei Tagen 570 mg salzsaures Benzalamidoguanidin unter die Haut gespritzt worden waren, wurde bei der darauffolgenden Section aufgefangen. Er war, wie dies beim Kaninchenharn meist der Fall ist, reich an hell-bräunlichen Klumpen. Er wird mit etwas Salzsäure versetzt, wodurch sich die Niederschläge theilweise lösen und darauf filtrirt. Zum Filtrat wird ein Tropfen Ammoniak hinzugesetzt und dann  $\frac{1}{4}$  St. mit Chloroform geschüttelt. Die Ausschüttelung bleibt bis zum andern Morgen stehen; mittlerweile hat sich unten im Reagensglase eine dickflüssige, milchige Schicht abgeschieden und darüber Harn. Letzterer wird abgossen und darauf die Chloroformemulsion zum Zweck der Klärung mit absolutem Alkohol und darauf Aether versetzt. Nun konnte filtrirt werden, die Lösung wurde verdampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und nun auf Benzalamidoguanidin geprüft. Picrinsäure, Phosphor-Wolframsäure und Mayer's Reagens gaben Niederschläge. Andere Reactionen kamen nicht zur Anwendung.

**Versuch 4.** Der Harn einer Katze, welche 120 mg salzsaures Benzalamidoguanidin unter die Haut gespritzt bekommen hatte, wurde aus der Harnblase bei der am darauffolgenden Tage stattfindenden Section ausgedrückt und in der früher besprochenen Weise mit Chloroform geschüttelt. Es entstanden Niederschläge durch Picrinsäure, Phosphor-Wolframsäure, Mayer's Reagens, aber nicht durch Sublimat.

Kaliumpermanganat und Kaliumbichromat wurden reducirt.

**Versuch 5.** Der Harn von einem Hunde, dem 379 mg salzsaures Benzalamidoguanidin in die Vene gespritzt worden waren, wurde gleichfalls mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformemulsion geklärt, filtrirt und auf dem Wasserbade verdunstet. Der Rückstand wurde zum Unterschied gegen früher mit etwas angesäuertem Wasser aufgenommen und da die wässrige Lösung trübe war, filtrirt. Auffallender Weise wurde nur mit Phosphor-Wolframsäure ein Niederschlag erzeugt, nicht aber mit Picrinsäure und Mayer's Reagens.

Abgesehen vom letzten Versuch sprechen die übrigen dafür, dass auch vom Benzalamidoguanidin ein Theil unverändert aus dem Organismus ausgeschieden wird.

Fassen wir die Ergebnisse aller Versuche über alle drei Substanzen zusammen, so können wir sagen: Guanidin, Amidoguanidin und Benzalamidoguanidin werden, in Form neutraler Salze einverleibt, vom Organismus wenigstens theilweise mit dem Harn unverändert ausgeschieden. Beim Amidoguanidin ist dieses bemerkenswerth, da es sehr leicht zerfällt.

### Wirkung des Pancreas auf das Guanidin, Amido- und Benzalamidoguanidin.

Da, wie wir eben gesehen haben, die drei Stoffe nur theilweise im Organismus zersetzt werden, so lag es nahe den Einfluss des Pancreas auf dieselben zu untersuchen, worüber uns folgender Versuch Aufklärung verschaffen soll.

**Versuch 6.** Es wurde das ziemlich fettarme Pancreas eines Kalbes zerkleinert, davon zu gleichen Theilen in drei Gläser gebracht, darauf zum ersten Glase 2 ccm = 100 mg wässriger Guanidinlösung, zum zweiten 2 ccm = 100 mg Amidoguanidinlösung, zum dritten 2 ccm = 100 mg Benzalamidoguanidinlösung hinzugefügt und verrührt. Die 3 Gläser wurden nun an einen warmen Ort gestellt und am folgenden Tage der Inhalt jedes Glases mit Alkohol extrahirt, darauf filtrirt, die Lösung auf dem Wasserbade verdunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und wiederum filtrirt. Nun wurde jedes Filtrat auf das Vorhandensein des bezüglichen Giftes untersucht. Das Filtrat der Guanidinportion gab mit Nessler's Reagens den charakteristischen Niederschlag, aber mit Picrinsäure keine Krystallabscheidung.

Das Filtrat der Amidoguanidinportion gab mit Nessler's Reagens einen schwarzen Niederschlag und reducirte sowohl Kalium-

bichromat, als Fehling'sche Lösung unter Kohlensäureentwicklung. Das Filtrat der Benzalamidoguanidinportion gab die empfindlichsten Reactionen auf Benzalamidoguanidin, so z. B. mit Nessler's Reagens, aber es reducirte auch Kaliumbichromat- und Fehling'sche Lösung. Merkwürdiger Weise entstand aber durch Platinchlorid kein Niederschlag.

Wenn wir also bei den Untersuchungen der einzelnen Portionen nicht immer alle Reactionen auf die betreffende, gesuchte Substanz erhielten, so ist doch wohl bewiesen, das Guanidin, Amido- und Benzalamidoguanidin nicht oder wenigstens nicht vollständig vom Pancreas verändert werden und vor Allem das leicht zerfallende Amidoguanidin nicht gespalten wird, da die Spaltung erst im Contact mit Kaliumbichromat- und Fehling'scher Lösung unter  $\text{CO}_2$ -entwicklung zu Stande kam.

## III.

## Pharmakologischer Theil.

## Guanidin.

Die Priorität in Bezug auf die Entdeckung der Wirkungen des Guanidins beanspruchen sowohl Gergens und Baumann<sup>1)</sup>, als Putzeys und Swaen<sup>2)</sup> für sich. Jedenfalls aber haben Gergens und Baumann ein wenig früher ihre Resultate veröffentlicht. Beide Parteien sind in der Hauptsache zu demselben Ergebniss gelangt, welches in Folgendem kurz zusammengefasst werden soll.

Das salzsaure, wie schwefelsaure Guanidin bewirkt nach subcutaner Injection in den Rückenlymphsack des Frosches alsbald fibrilläre Zuckungen der Rückenmuskeln. Allmählich werden dann weiter die Muskeln der Extremitäten und endlich sämtliche quergestreifte Muskeln des Körpers von den Zuckungen erfasst. Putzeys und Swaen beschreiben neben fibrillären auch klonische Zuckungen, während von Gergens und Baumann „krampfhaftige Streckbewegungen“ auf der Höhe der Vergiftung beobachtet worden sind. Auf dieses Stadium oder nach Putzeys und Swaen, nachdem die Zuckungen einige Zeit angedauert haben, folgt das Stadium der Lähmung, während dessen die Muskelzuckungen schwächer und schwächer werden. Das dritte Stadium bildet endlich bei Injection von mehr als 50 mg der Ausgang in Tod, bei weniger als 50 mg in langsame Erholung. Die geringste Dosis, welche bei Fröschen Muskelzuckungen hervorruft, ist 1 mg.

1) Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie. Bd. XII, 1876, pag. 205.

2) Ibidem pag. 597.

Was die Deutung der Zuckungen anbetrifft, so sind darin alle vier Autoren einig, dass das Guanidin auf die peripheren Enden der motorischen Nerven wirke, ob aber auf die intramuskulären Nervenenden oder die Endapparate selbst, lässt sich nicht entscheiden. Zu dieser Annahme wurden sie gedrängt durch das Auftreten der Zuckungen, mochte das Rückenmark durchschnitten oder ausgebohrt, oder mochte der Plexus ischiadicus durchtrennt worden sein vor Injection der Substanz. Nur die krampfhaften Streckbewegungen fehlten nach Durchbohrung des Rückenmarks. Noch wichtiger für die Entscheidung der Frage, worauf das Guanidin wirke, waren das Bestehenbleiben der Zuckungen, wenn auch das zuckende Glied amputirt worden war, und das Eintreten derselben, wenn einzelne Muskeln in eine wässrige Guanidinlösung gelegt wurden, und endlich das Nichterscheinen der Zuckungen, wenn neben Guanidin Curare injicirt wurde, oder das Verschwinden derselben, wenn einem mit Guanidin vergifteten Frosch, gleichviel in welchem Stadium der Vergiftung, Curare eingespritzt wurde. Es muss also das Guanidin auf dieselben Elemente wirken, wie das Curare, und das sind die peripheren Enden der motorischen Nerven.

Die Erregbarkeit des Rückenmarks wird durch Guanidin nach Putzeys und Swaen anfangs herabgesetzt, darauf gelähmt; wogegen Gergens und Baumann ein der Lähmung vorausgehendes Erregungsstadium des Rückenmarks während der krampfhaften Streckbewegungen annehmen, was sie durch spätere Untersuchungen<sup>1)</sup> nochmals belegen. Von einer lähmenden Eigenschaft des Guanidins auf das Rückenmark sprechen G. u. B. in der ersten Abhandlung gar nicht, sondern führen die Lähmungserscheinungen bloß auf Uebermüdung der Muskeln zurück, geben aber im Nachtrag die Möglichkeit einer lähmenden Wirkung auf das Rückenmark zu.

Die Respiration wird nach Gergens und Baumann durch Guanidin nicht beeinflusst.

1) Pflüger's Archiv für die ges. Physiologie. Bd. XIII, 1876, pag. 597.

Auf das Herz hat es nach Putzeys und Swaen eine anfangs erregende, darauf lähmende Wirkung, wie sie durch Beobachtungen am künstlich freigelegten Froschherz feststellten. Sie nehmen an, dass das Guanidin die musculomotorischen oder intracardialen Centra oder die beschleunigenden Fasern des Vagus anfangs reizt, darauf lähmt. Präciser drücken sich Harnack und Witkowski<sup>1)</sup> aus, welche fanden, dass „das Guanidin den Muscarinstillstand in ähnlicher Weise wie das Physostigmin aufhebt und dass Vagusreizung bei den mit Guanidin vergifteten Fröschen keinen Herzstillstand verursacht“, wobei es sich nach diesen Experimentatoren „nicht um Lähmung der Vagusendigungen handelt — denn erstens gelingt es bei Guanidinvergiftung durch Vagusreizung mit sehr starken Strömen bisweilen einen incompleten Stillstand, stets jedoch Verlangsamung der Herzaction zu erzeugen und sodann erzielt man im Beginne der Aufhebung des Muscarinstillstandes, wenn die Herzaction noch schwach, aber bereits regelmässig ist, durch Vagusreizung noch Herzstillstand.“ H. u. W. nehmen an, dass das Guanidin das musculomotorische Centrum im Herzen erregt. Eine Wiederholung dieser Versuche enthält das Nachfolgende:

### Versuch 1.

21. IV. 3 h. 45 m. Einem Frosch wird das Herz freigelegt. 60 Herzschläge in der Min.

3 h. 51 m. Auf das Herz wird ein Tropfen farbloser Muscarinlösung von unbekannter Concentration, die von Prof. Kobert dargestellt worden ist, aufgeträufelt. Das Herz steht sofort still.

21. IV. 3 h. 30 m. Einem Frosch werden 20 mg Guanidin unter die Haut gespritzt. 3 h. 40 m. Zuckungen der Bauchmuskeln und der Muskeln der Hinterbeine. 3 h. 44 m. Zuckungen der Muskeln der Vorderbeine. Die Pupillen sind weit. Freilegung des Herzens. 31 Herzschläge in der Min. 3 h. 51 m. Auf das Herz wird ein Tropfen derselben Muscarinlösung aufgeträufelt. Es tritt kein Stillstand des Herzens ein.

3 h. 52 m. = 7 Herzschl. pro Min.  
53 „ = 8 „ „ „  
55 „ = 8 „ „ „

1) Arch. f. exp. Path. und Pharmakologie. Bd. V. 1876, pag. 429.

3 h. 57 m. = 7 Herzschl. pro Min.  
59 „ = 6 „ „ „  
4 h. 1 „ = 8 „ „ „  
3 „ = 7 „ „ „  
10 „ = 7 „ „ „  
30 „ = 5 „ „ „  
35 „ = 5 „ „ „  
5 h. 10 „ = 4 „ „ „  
15 „ = 5 „ „ „  
20 „ = 5 „ „ „  
30 „ = 2 „ „ „  
40 „ = 2 „ „ „  
6 h. = 0 Aufträuflung ei-  
5 „ = 31 niger Tropfen  
20 „ = 30 Atropinlösung.

Dieser Versuch bestätigt die Angaben Harnack's und Witkowski's, welche jüngst in einer Arbeit von O. Roether<sup>1)</sup> anerkannt wurden, insofern, als der Stillstand des Herzens, welcher bei einem Controlversuch sofort durch Muscarin eintrat, bei einem mit Guanidin vergifteten Frosch erst nach 2 St. erfolgte.

Der Vollständigkeit wegen prüfte ich die Wirkung des Guanidins auf das Herz auch noch am ausgeschnittenen Froschherz mit dem Williams'schen Apparat. Auf den Apparat selbst will ich nicht näher eingehen, da er allgemein bekannt ist. Als Durchströmungsflüssigkeit benutzte ich eine Mischung von 60 Theilen Rinderblut und 40 Theilen 0,75%iger Kochsalzlösung. In den Versuchsprotocollen bedeutet T die Zeit, P die Pulsfrequenz pro Minute und Q die Quantität der pro Minute durch den Apparat gepumpten Blutmischung in ccm.

### Versuch am ausgeschnittenen Froschherz mit dem Williams'schen Apparat.

#### Versuch 2.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h 4 m	40	6,5	50%cm. Blutmischung.
6 m	42	6,75	
8 „	42	6,5	Normal.
10 „	42	6,5	

1) Uebersichtliche Darstellung der Untersuchungsmethoden und der Giftwirkungen am Herzmuskel des Kaltblüters. Inaugural-Dissertation. Leipzig 1891.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
11 h. 12 m.	41	7,0	10 mg Guanidin : 50 Blutmischung. Concentration 1 : 5000.
14 „	42	7,0	
16 „	42	7,0	
18 „	41	7,0	
20 „	39	7,0	Noch 10 mg Gu. : 50; Concentr. 1 : 2500.
22 „	39	7,0	
24 „	39	7,0	
26 „	40	7,0	
28 „	40	6,75	
30 „	40	6,75	Noch 10 mg Gu. : 50; Concentr. 1 : 1666.
32 „	40	6,75	
34 „	40	6,5	
36 „	39	6,75	Noch 10 mg Gu. : 50; Concentr. 1 : 1222.
38 „	40	6,75	
40 „	40	6,75	
42 „	40	7,0	
44 „	39	6,75	Noch 10 mg Gu. : 50; Concentr. 1 : 1000.
46 „	40	6,5	
48 „	40	6,5	
50 „	39	6,5	
52 „	40	7,0	
54 „	40	6,75	Noch 20 mg Gu. : 50; Concentr. 1 : 714.
56 „	41	6,5	
12 h 16 „	39	6,0	
18 „	38	6,0	
20 „	38	6,0	
22 „	38	6,0	
24 „	39	6,0	Noch 30 mg Gu. : 50; Concentr. 1 : 500. Die Intensität der Pulse nimmt ab.
28 „	37	6,0	
30 „	36	5,75	
32 „	36	5,75	
34 „	37	5,5	
1 h. 13 „	32	3,5	
15 „	31	3,25	
17 „	32	3,5	
20 „	32	3,0	
22 „	31	3,0	
24 „	30	2,5	
26 „	30	2,5	
3 h. „	0	0.	

Das Guanidin hatte, wie aus diesem Versuch hervorgeht, erst in der enormen Concentration von 1 : 500 einen nennenswerthen Effect auf das ausgeschnittene Froschherz, der sich darin äusserte, dass die Menge der pro Minute durch den Apparat gepumpten Blutmischung langsam aber stetig abnahm, bis schliesslich das Herz still stand. Durch Auswaschen mit normaler Blutmischung gelingt es zwar noch einige schwache Herzschläge zu erzielen, aber gleich darauf ist das Herz definitiv todt.

Dieser Versuch lehrt, dass das Guanidin in einer Concentr. von 1 : 5000—1 : 1000 kein eigentliches Herzgift ist.

Auf die Lymphherzen wirkt das Guanidin nach Putzeys und Swaen anfangs reizend, später lähmend.

Die Pupille erweitert sich nach denselben Autoren sowohl bei Injection des Guanidins in einen Lymphsack, als beim Aufträufeln desselben auf das Auge.

Beobachtungen über die Wirkung des Guanidins auf Säugethiere liegen mir hauptsächlich nur von Gergens und Baumann vor und finden sich in der bereits zu Anfang citirten Arbeit dieser Herren angegeben. Die vermuthlich über Versuche mit Guanidin an Warmblütern handelnde Arbeit von Putzeys und Swaen<sup>1)</sup> war mir nicht zugänglich. „Bei Säugethieren treten“ nach G. und B. „die allgemeinen Krampfercheinungen gegenüber den fibrillären Zuckungen mehr in den Vordergrund“. Bei einem kleinen Hunde gestaltete sich nach gen. Autoren die Vergiftung folgendermassen. Eine Stunde nach der subcutanen Injection von 1 g trat „Erbrechen, Schleifen des Hinterkörpers und Unfähigkeit zum aufrechten Stehen“ ein. Während 48 Stunden wurden „heftige krampfartige Streckungen der Beine und beschleunigtes mühsames Athmen“ beobachtet. Danach verfiel das Thier in Apathie und starb nach einer Woche.

In einem andern Fall erholte sich der Hund nach subcutaner Injection derselben Dosis allmählich wieder. Bei einem

1) Putzeys et Swaen de l'action physiol. du sulfate de guanidine. Bruxelles, Manceaux 56, pag. 8. 1877.

Kaninchen trat nach Injection von 1 g unter die Haut ebenfalls nach 1 Stunde „zuerst Unfähigkeit der Hinterbeine zu coordinirten Gehbewegungen, bald nachher klonische Krämpfe der Extremitäten, erschwerte Respiration und Tod“ ein.

Viel schneller, im Laufe einiger Minuten, lassen sich alle diese Vergiftungserscheinungen sowohl beim Hunde, als beim Kaninchen beobachten nach Injection derselben Menge Gift in das Blut.

Erwähnt werden muss noch eine Arbeit von Rossbach und Clostermeyer<sup>1)</sup>, welche für Warmblüter bestätigen, dass nach Durchschneidung des Rückenmarks und des Nervus ischiadicus Zuckungen der Muskeln, selbst in der Extremität, deren Nerv durchschnitten wurde, eintreten. Diese Experimentatoren beschäftigten sich ausschliesslich mit der Art der Muskelzuckungen bei Guanidinvergiftung, nachdem sie gefunden hatten, dass sich nach Durchschneidung des Rückenmarks vorzüglich die Verhältnisse des lebenden Muskels am Warmblüter untersuchen lassen.

Ihre Versuche ergaben, dass bei Injection von 0,06—0,1 g Guanidin in die V. jugularis „keine wesentliche Aenderung weder der Höhe noch der Form der Curve“ erfolgte. Erst bei Injection grösserer Mengen Guanidin änderte sich bei Reizung vom Nerven aus die Form der Zuckungcurve dahin, „dass das Maximum der Zuckung länger bestehen blieb und daher der auf- und absteigende Theil der Curve nicht mehr in einem spitzen Winkel, sondern durch eine kleine fast horizontale gerade Linie miteinander verbunden wurden; auch dauerte es längere Zeit, bis der absteigende Theil der Curve wieder zur Abscisse zurückkehrte“. Die Zuckungshöhe bleibt bei Reizung vom Nerven aus immer dieselbe, dagegen steigt sie bei directer Muskelreizung an.

Das Blut wird nach meinen Versuchen nicht durch Guanidin beeinflusst, denn weder löst es die rothen Blutkörperchen

1) Pflüger's Archiv für die ges. Physiologie. Bd. XIII. 1876, pag. 607 und Pharmakologische Untersuchungen. Herausgegeben von Dr. M. J. Rossbach. Würzburg 1879. Bd. III, Heft 1, pag. 1.

auf, noch verändert es das spectroscopische Verhalten des Blutes. Ueber das Verhalten des Guanidins auf den Blutdruck giebt folgender Versuch Aufschluss.

**Versuch 3.** Katze von 2500 g Gewicht. Auf der rechten Seite wurde die Art. carotis mit einem Quecksilber-Manometer in Verbindung gesetzt, auf der linken Seite wurde in die V. jugularis eine Canüle zum Zweck der Injectionen des Guanidins eingebunden. Die Blutdruckschwankungen wurden an einer Scala abgelesen und beziehen sich auf Mm. Hg. Der N. vagus wurde isolirt, um die Wirkung des Guanidins auf diesen Nerv prüfen zu können. T = Zeit, P = Pulsfrequenz pro Min., Bd. = Blutdruckschwankung pro Minute.

T.	P.	Bd.	Bemerkungen.
15/IV.			
10 h. 34 m.	168	70—80	
36 "	164	65—75	
37 "	176	40—90	Reizung des Vagus mit starken electrischen Strömen von promptem Erfolg.
38 "	176	70—75	
39 "	180	70—75	
40 "	180	50—75	Reizung des Vagus mit mittelstarken elect. Strömen von promptem Erfolg.
41 "	180	68—75	Inj. I. = 93 mg Guanidin.
43 "	200	68—75	
44 "	184	70—80	Inj. II. = 93 mg Guanidin.
45 "	160	70—80	
46 "	172	70—90	Inj. III. = 93 mg Guanidin.
47 "	164	80—90	
48 "	160	70—100	Unruhe der Katze.
49 "	176	90—95	
51 "	196	95—110	Inj. IV. = 93 mg Guanidin.
53 "	196	85—110	Reizung des Vagus nur noch mit starken electrischen Strömen von Erfolg.
54 "	196	100—110	Der Vago-Sympathicus wird durchschnitten.
56 "	188	95—105	Reizung der Vagusenden mit starken electrischen Strömen ohne Erfolg.
57 "	—	90—105	Unruhe.
58 "	200	95—120	Unruhe.
59 "	200	85—105	
11 h. —	148	95—110	
2 "	152	100—120	
4 "	120	95—110	
6 "	120	95—110	
7 "	120	110—120	Inj. V. = 93 mg Guanidin.
8 "	140	95—100	Die Katze geräth während der Injection in heftige Zuckungen.
9 "	128	95—105	Der Vagus wird gereizt mit starken elect. Strömen. Es tritt gar kein Effect ein.
12 "	146	95—105	

T.	P.	Bd.	Bemerkungen.
11 h. 14 m.	—	100—120	Inj. VI. = 93 mg Guanidin. Die Katze bekommt während der Injection einen Krampfanfall. Die Pupille ist auf der Seite des durchschnittenen Sympathicus eng, auf der andern Seite weit.
16 „	112	95—100	
18 „	120	95—100	
20 „	108	95—100	
22 „	116	100—110	Krampfanfall.
24 „	116	90—95	
26 „	100	85—95	
28 „	100	85—95	Die Reizung der peripheren Vagusenden mit electr. Strömen ist erfolglos.
30 „	100	85—95	
32 „	108	80—90	Inj. VII. = 93 mg Guanidin. Heftiger Krampfanfall. Pupille auf der rechten Seite eng, auf der linken weit.
34 „	100	78—85	
35 „	92	80—90	Dyspnöe.
37 „	92	75—80	Krampfanfall.
39 „	100	75—85	
40 „	108	65—80	Inj. VIII. = 93 mg Guanidin. Heftiger Krampfanfall.
42 „	104	65—70	Die rechte Pupille beginnt sich ebenfalls zu erweitern.
44 „	108	65—75	Die Katze liegt in ständigen Krämpfen da.
46 „	148	50—65	Inj. IX. = 93 mg Guanidin.
48 „	156	40—65	
50 „	136	30—40	
52 „	136	30—45	Starke Dyspnöe.
54 „	132	40—50	
56 „	150	50—60	
12 h. 5 „	168		Erbrechen.
15 „	—		Tod.

Section. Die Organe zeigen keine auffälligen Veränderungen.

Der Blutdruck stieg in dem von uns eben beschriebenen Fall nach der 4. Injection, d. h. nach 148 mg pro Kilo unbedeutend an, begann aber nach der 6. Injection oder 222 mg pro Kilo wieder zu fallen und ging nun stetig mit jeder Einspritzung herab, bis schliesslich nach der 9. Injection oder nach Injection von 335 mg pro Kilo der Tod eintrat.

Es hat somit das Guanidin nur unbedeutenden, anfangs erhöhenden, darauf erniedrigenden Einfluss auf den Blutdruck.

Die Pulsfrequenz, welche übrigens Schwankungen

unterworfen war, stieg gleichfalls im Laufe der Injectionen an, um nach einiger Zeit bis unter die anfängliche Norm herabzusinken. In letzterem Stadium fiel die noch recht beträchtliche Kraft des Pulses auf. Kurz vor dem Tode gab es Pulsbeschleunigung. Die Pulsfrequenz wird also zuerst gesteigert, darauf verlangsamt.

Die Pupille wurde erweitert. Diese Wirkung des Guanidins unterblieb auf der Seite, wo der Sympathicus und der Vagus durchschnitten worden waren, wodurch es bewiesen ist, dass das Guanidin auf das die Pupille erweiternde Centrum einen reizenden Einfluss hat. Als die Katze im Sterben lag, erweiterte sich die Pupille auch auf der Seite, wo die Nerven durchschnitten worden waren, wie dies in der Agone stets der Fall ist. Sehr auffallend war es, dass der Vagus alsbald nach den ersten Injectionen von Guanidin unerregbar wurde, was auf eine Lähmung der Herzfasern des Vagus hindeutet.

## Amidoguanidin.

Die Untersuchungen wurden in der Regel mit dem Thiele'schen salzsauren Präparat angestellt und nur ausnahmsweise mit dem von der Badischen Anilin- und Sodafabrik bezogenen salpetersauren Amidoguanidin.

### A. Versuche an Fröschen.

Zur Benutzung gelangte ausschliesslich die Species *Rana temporaria*.

#### 1) Wirkung nach subcutaner Injection.

**Versuch 1.** Am 6. III. um 10 h. wird einem Frosch 1 mg A.\*) in den Lymphsack des Rückens injicirt, um 4 h. werden Zuckungen in den Muskeln speciell der Hinterbeine beobachtet; die Zuckungen haben um 7 h. aufgehört, der Frosch ist aber noch träge. Am 7. III ist der Frosch ganz munter.

\*) Die Abkürzung A. bedeutet stets Amidoguanidin.

T.	P.	Bd.	Bemerkungen.
11 h. 14 m.	—	100—120	Inj. VI. = 93 mg Guanidin. Die Katze bekommt während der Injection einen Krampfanfall. Die Pupille ist auf der Seite des durchschnittenen Sympathicus eng, auf der andern Seite weit.
16 „	112	95—100	
18 „	120	95—100	
20 „	108	95—100	
22 „	116	100—110	Krampfanfall.
24 „	116	90—95	
26 „	100	85—95	
28 „	100	85—95	Die Reizung der peripheren Vagusenden mit electr. Strömen ist erfolglos.
30 „	100	85—95	
32 „	108	80—90	Inj. VII. = 93 mg Guanidin. Heftiger Krampfanfall. Pupille auf der rechten Seite eng, auf der linken weit.
34 „	100	78—85	
35 „	92	80—90	Dyspnöe.
37 „	92	75—80	Krampfanfall.
39 „	100	75—85	
40 „	108	65—80	Inj. VIII. = 93 mg Guanidin. Heftiger Krampfanfall.
42 „	104	65—70	Die rechte Pupille beginnt sich ebenfalls zu erweitern.
44 „	108	65—75	Die Katze liegt in ständigen Krämpfen da.
46 „	148	50—65	Inj. IX. = 93 mg Guanidin.
48 „	156	40—65	
50 „	136	30—40	
52 „	136	30—45	Starke Dyspnöe.
54 „	132	40—50	
56 „	150	50—60	
12 h. 5 „	168		Erbrechen.
15 „	—		Tod.

Section. Die Organe zeigen keine auffälligen Veränderungen.

Der Blutdruck stieg in dem von uns eben beschriebenen Fall nach der 4. Injection, d. h. nach 148 mg pro Kilo unbedeutend an, begann aber nach der 6. Injection oder 222 mg pro Kilo wieder zu fallen und ging nun stetig mit jeder Einspritzung herab, bis schliesslich nach der 9. Injection oder nach Injection von 335 mg pro Kilo der Tod eintrat.

Es hat somit das Guanidin nur unbedeutenden, anfangs erhöhenden, darauf erniedrigenden Einfluss auf den Blutdruck.

Die Pulsfrequenz, welche übrigens Schwankungen

unterworfen war, stieg gleichfalls im Laufe der Injectionen an, um nach einiger Zeit bis unter die anfängliche Norm herabzusinken. In letzterem Stadium fiel die noch recht beträchtliche Kraft des Pulses auf. Kurz vor dem Tode gab es Pulsbeschleunigung. Die Pulsfrequenz wird also zuerst gesteigert, darauf verlangsamt.

Die Pupille wurde erweitert. Diese Wirkung des Guanidins unterblieb auf der Seite, wo der Sympathicus und der Vagus durchschnitten worden waren, wodurch es bewiesen ist, dass das Guanidin auf das die Pupille erweiternde Centrum einen reizenden Einfluss hat. Als die Katze im Sterben lag, erweiterte sich die Pupille auch auf der Seite, wo die Nerven durchschnitten worden waren, wie dies in der Agone stets der Fall ist. Sehr auffallend war es, dass der Vagus alsbald nach den ersten Injectionen von Guanidin unerregbar wurde, was auf eine Lähmung der Herzfasern des Vagus hindeutet.

## Amidoguanidin.

Die Untersuchungen wurden in der Regel mit dem Thiele'schen salzsauren Präparat angestellt und nur ausnahmsweise mit dem von der Badischen Anilin- und Sodafabrik bezogenen salpetersauren Amidoguanidin.

### A. Versuche an Fröschen.

Zur Benutzung gelangte ausschliesslich die Species *Rana temporaria*.

#### 1) Wirkung nach subcutaner Injection.

**Versuch 1.** Am 6. III. um 10 h. wird einem Frosch 1 mg A.\*) in den Lymphsack des Rückens injicirt, um 4 h. werden Zuckungen in den Muskeln speciell der Hinterbeine beobachtet; die Zuckungen haben um 7 h. aufgehört, der Frosch ist aber noch träge. Am 7. III ist der Frosch ganz munter.

\*) Die Abkürzung A. bedeutet stets Amidoguanidin.

**Versuch 2.** Am 5. III. 9 h. 55 m. werden einem Frosch von 27 g Körpergewicht 5 mg A. in den Lymphsack des Rückens injicirt. Um 11 h. 15 m. erträgt er die Rückenlage. Um 11 h. 45 m. werden schwache Zuckungen der Phalangen beobachtet, die um 12 h. stärker geworden sind. Um 1 h. 30 m. sind die Zuckungen schwächer geworden und um 4 h. sind dieselben kaum sichtbar. Am 6. III. Erholung.

**Versuch 3.** Am 28. I. 4 h. 25 m. Injection von 20 mg A. in den Rückenlymphsack eines Frosches. 4 h. 40 m. Zuckungen in den Rückenmuskeln und Schleimabsonderung. 5 h. 45 m. Zuckungen der Muskeln der Hinterbeine.

Am 29. I. 10 h. 15 m. Deutlich ausgesprochene Zuckungen in den Muskeln des Rückens, der Hinter- und Vorderbeine. Die Extremitäten sind an den Leib angezogen. Der Frosch sitzt ruhig. Im Laufe des Tages tritt keine Veränderung ein. Am 30. I. 10 h. 15 m. Die Zuckungen haben nachgelassen. Am 31. I. Die Zuckungen haben aufgehört. Der Frosch ist munter.

Zum Vergleich stellen wir das Vergiftungsbild durch Guanidin demjenigen durch Amidoguanidin gegenüber.

#### Versuch 4.

Am 2. III. 5 h. 10 m. Injection von 40 mg A. in den Rückenlymphsack eines Frosches von 40 g Körpergewicht. 6 h. Flimmern der Rückenmuskulatur.

6 h. 25 m. Zuckungen in den Muskeln der Hinterbeine, dabei grosse Unruhe.

7 h. Der Frosch ist ruhiger geworden. Muskelzuckungen ebenfalls in den Vorderbeinen.

Am 3. III. Der Frosch sitzt still. Die Muskelzuckungen bestehen fort.

Am 4. III. Schwache Zuckungen.

Am 5. III. Die Zuckungen haben aufgehört.

Am 2. III. 5 h. 5 m. Injection von 40 mg Guanidin in den Rückenlymphsack eines Frosches von 32 g Körpergewicht.

5 h. 15 m. Flimmern der Rückenmuskulatur. Schleimabsonderung.

5 h. 20 m. Zuckungen in den Phalangen. Neigungen des Kopfes.

6 h. Der Frosch wirft sich auf den Rücken und verharrt in dieser Lage. Die Zuckungen sind sehr lebhaft. Die Extremitäten sind krampfhaft contrahirt.

6 h. 30 m. Der Frosch ist ruhiger geworden, hält die Beine von sich gestreckt. Zuckungen der Extremitätenmuskeln.

7 h. Die Zuckungen treten seltener auf.

Am 3. III. Morgens werden keine Zuckungen beobachtet. Der Frosch liegt still da, reagirt nicht auf mechanische, wohl aber auf chemische und electriche Reize. Das Herz wird künstlich freigelegt. Es schlägt langsam, aber kräftig. 4 h. Derselbe Befund.

Am 4. III. Das Herz steht still.

**Versuch 5.** Am 5. III. 10 h. werden einem Frosch von 23 g Körpergewicht 40 mg A. in den Rückenlymphsack eingespritzt. Um 11 h. 15 m. starke Muskelzuckungen der Extremitäten, Ertragen der Rückenlage. Der Frosch reagirt nicht mehr auf mechanische und chemische Reize, sondern nur noch auf electriche. Um 1 h. haben die Zuckungen nachgelassen. Der Frosch liegt mit ausgestreckten Extremitäten da. Die Vorderbeine scheinen gelähmt zu sein. Um 4 h. wird das Herz freigelegt. Es schlägt 20 mal in der Minute. Am 6. III. ist der Frosch todt.

**Versuch 6.** Am 10. III. 4 h. 45 m. werden 50 mg A. einem Frosch von 40 g Gewicht in den Rückenlymphsack eingespritzt. Um 5 h. 25 m. Zuckungen der Rückenmuskulatur. 5 h. 40 m. Zuckungen in den Muskeln der Extremitäten. 6 h. 5 m. Der Frosch wirft sich hin und her. 6 h. 20 m. Streckkrämpfe in den hinteren Extremitäten.

Am 11. III. 10 h. Der Frosch liegt unbeweglich da, die Muskeln zucken. Am Abend reagirt er nicht mehr auf Reize.

Am 12. III. Der Frosch ist todt.

**Versuch 7.** Am 5. III. 11 h. 5 m. Injection von 60 mg A. in den Rückenlymphsack eines Frosches von 37 g Körpergewicht. 11 h. 40 m. Zuckungen in den Muskeln des Rückens und der Oberschenkel. Der Frosch klettert munter umher. 11 h. 50 m. Zuckungen der Phalangen. 12 h. Der Frosch ist sehr unruhig. 12 h. 30 m. Die Unruhe hat nachgelassen; dagegen haben die Muskelzuckungen zugenommen, so dass die Glieder hin und herbewegt werden. Die Zuckungen werden anfallsweise stärker. 1 h. 30 m. Einzelne Glieder werden krampfhaft gestreckt. Schleimabsonderung. 4 h. Das Muskelzucken hat nachgelassen. Der Frosch liegt unbeweglich da.

Am 6. III. 10 h. Der Frosch ist todt.

**Versuch 8.** Am 16. III. 4 h. 5 m. werden 50 mg A. in den Rückenlymphsack eines Frosches von 51 g Körpergewicht eingespritzt. 4 h. 20 m. Zuckungen in den Rückenmuskeln. 4 h. 49 m. Zuckungen der Phalangen der Vorderbeine.

4 h. 53 m. Der Frosch ist sehr unruhig.

5 h. 7 m. Zuckungen in den Phalangen der Hinterbeine.

5 h. 35 m. Die Zuckungen der Phalangen sind sehr lebhaft geworden. Die Unruhe besteht fort.

6 h. 5 m. Die Unruhe hat nachgelassen. Der Frosch wackelt hin und her.

6 h. 37 m. Injection von 50 mg A. unter die Haut des rechten Oberschenkels. 6 h. 46 m. Dem Frosch gelingt es nur mit Mühe aus der Rücken- in die Bauchlage zu kommen. 6 h. 54 m. Die Zuckungen sind sehr lebhaft. Die Extremitäten werden mitunter krampfhaft zusammengezogen.

Am 17. III. 10 h. Der Frosch liegt mit ausgestreckten, anscheinend gelähmten Extremitäten auf dem Rücken. Er reagirt nicht auf Reize. Die Muskeln zucken. Das Herz wird freigelegt. Es vollführt 34 Schläge in der Minute. 4 h. Das Herz contrahirt sich nur selten in der Minute.

Am 18. III. 10 h. Der Frosch ist todt.

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, bewirkt das Amidoguanidin, ebenso wie das Guanidin bei Fröschen fibrilläre Muskelzuckungen. Diese treten bereits nach subcutaner Injection von 1 mg (Versuch 1) auf, freilich aber langsam, erst nach vielen Stunden, um nach einiger Zeit wieder zu verschwinden. Nicht viel mehr erreicht man bei subcutaner Injection von 5 mg (Versuch 2). Die Zuckungen treten nun zwar früher auf, aber doch erst nach zwei Stunden und verschwinden nach etlichen Stunden. Am deutlichsten waren die Zuckungen der Phalangen sichtbar. Besser lässt sich das Vergiftungsbild nach subc. Injection grösserer Dosen beobachten, so z. B. von 40 mg. Ca. eine Stunde nach Injection des Giftes in den Rückenlymphsack, bedeutend langsamer als der zum Vergleich angestellte Versuch mit Guanidin (Versuch 4) ergab, beginnen zunächst die Muskeln des Rückens sich zu regen und zu heben, darauf werden die kleinsten Zehen der Hinterbeine gehoben, allmählich die übrigen Zehen und schliesslich auch diejenigen der Vorderbeine. Ausnahmsweise zucken die Phalangen der Vorderbeine vor denjenigen der Hinterbeine (Versuch 8). Nun wogt bereits lebhaft die gesammte quergestreifte Musculatur. Im Allgemeinen sind die Zuckungen continuirlich und gleichmässig stark, gelegentlich aber werden sie heftiger, so dass die Extremitäten gewissermassen hin- und hergeworfen werden (Versuch 7), was vielleicht den von Putzeys und Swaen bei der Guanidinvergiftung beobachteten klonischen Zuckungen entspricht. Mitunter werden die Extremitäten auf der Höhe der Vergiftung krampfhaft gestreckt (Versuch 6 und 7), wie solches von Gergens und Baumann nach Guanidinvergiftung beschrieben wird. Im Allgemeinen ist aber diese Erscheinung bei A. selten.

In der ersten Zeit nach der subc. Injection von 40 mg A. zeigt der Frosch grosse Unruhe, indem er viel umherklettert und springt; gleichzeitig beginnen die fibrillären Muskelzuckungen, die allmählich lebhafter und lebhafter werden, um in einigen Stunden ihr Höhestadium zu erreichen. Die Bewegungen des Frosches sind aber bereits träge geworden und meist liegt

er nun still da. Die Zuckungen erhalten sich kurze Zeit auf dem Maximum, werden dann am 2. Tage schwächer und schwächer, um am 3. Tage zu schwinden. Nach 2—3 Tagen hat sich ein Frosch mittlerer Körpergrösse erholt, kleine Frösche erliegen dieser Dosis (Versuch 5). Die tödtliche Dosis für mittelgrosse Frösche sind 50 mg A.

Aus einem Versuch an einer Kröte (*Bufo vulgaris*) ging hervor, dass das Amidogu. auch bei diesen Thieren fibrilläre Muskelzuckungen veranlasst. Wenn auch bei der Analogie des Amidoguanidins mit dem Guanidin die Annahme nahe lag, dass es ebenso wie letzteres die peripheren Enden der motorischen Nerven angreife, mussten dennoch solche Versuche angestellt werden, welche beweisen, dass andere Möglichkeiten auszuschliessen seien. Die Zuckungen könnten nämlich entweder vom Rückenmark oder vom Nervenstamm oder von den peripheren Enden der motorischen Nerven oder von den Muskeln selbst ausgelöst werden.

## 2) Wirkung auf das Centralnervensystem.

**Versuch 9.** Am 6. III. 4 h. 35 m. wird einem Frosch von 39 g Gewicht das Rückenmark im Bereich der Brustwirbelsäule durchschnitten und ihm darauf 40 mg A. unter die Haut des r. Oberschenkels injicirt. 5 h. 10 m. Lebhaftes Zucken in den Muskeln des Rückens und der hinteren Extremitäten. 5 h. 20 m. Zuckungen auch in den vorderen Extremitäten.

Am 7. III. bestehen die Muskelzuckungen weiter fort.

Am 8. III. ist der Frosch todt.

**Versuch 10.** Am 31. III. 4 h. wurde ein Frosch decapitirt und ihm das Rückenmark ausgebohrt. Darauf Injection von 50 mg A. unter die Haut des Rückens. 5 h. 30 m. Zuckungen in den Muskeln des Rückens und Gesässes.

Wie diese beiden Versuche ergeben, ruft die Injection von A. trotz Durchschneidung resp. Ausbohrung des Rückenmarks fibrilläre Muskelzuckungen hervor. Es können daher letztere nicht vom Rückenmark ausgelöst werden.

Etwas Anderes ist es aber, ob das Amidoguanidin nebenbei auf das Centralnervensystem einwirkt oder nicht. Die anfäng-

liche grosse Unruhe des Frosches (Versuche 4, 6, 7, 8.), welche den Zuckungen mehr oder weniger vorausgeht und die gelegentlich beobachteten tetanischen Zuckungen (Versuche 6 und 7) scheinen auf eine Erregung des Centralnervensystems und speciell wohl des Rückenmarks hinzudeuten, wie sie schon von Gergens und Baumann für das Guanidin angenommen wurde. Die Unruhe macht indess später einer bedeutenden Apathie Platz, was vielleicht auf einer nun herabgesetzten Leistungsfähigkeit des Centralnervensystems beruht. Dieses Apathie-Stadium nur auf Ermüdung der Muskeln zurückzuführen, wie es Gergens und Baumann anfangs beim Guanidin thun wollten, scheint auch hier nicht thunlich, da die Muskelzuckungen noch recht lebhaft sein können, während der Frosch schon die Rückenlage erträgt. Ebenso wie für das Guanidin, wird auch wohl für das Amidoguanidin ein Zusammenwirken von Lähmung des Centralnervensystems und Ermüdung der Muskeln anzunehmen sein.

Die fibrillären Muskelzuckungen werden nicht vom Rückenmark ausgelöst. Das Centralnervensystem und speciell wohl das Rückenmark scheint anfangs erregt, später gelähmt zu werden.

### 3) Wirkung auf den Nervenstamm.

**Versuch 11.** Am 30. III. 4 h. 20 m. wird einem Frosch der linke N. ischiadicus freipräparirt und darauf durchschnitten. Injection von **40 mg A.** in den Lymphsack des Rückens. 4 h. 40 m. Schwache Zuckungen in den Rückenmuskeln. 4 h. 45 m. Zuckungen in den Phalangen der linken hinteren Extremität. Die Pupillen sind weiter, als normal. 4 h. 47 m. Zuckungen in den Phalangen der rechten hinteren Extremität. 5 h. 10 m. Lebhaftige Zuckungen der Muskeln des Rückens und der hinteren Extremitäten, schwache Zuckungen in den vorderen Extremitäten. Grosse Unruhe.

Trotz der Durchschneidung des N. ischiadicus auf der einen Seite treten lebhaftige Muskelzuckungen in beiden Hinterbeinen auf. Das Amidoguanidin kann somit nicht auf den Nervenstamm wirken.

### 4) Wirkung auf die peripheren Enden der motorischen Nerven.

Zur Entscheidung der Frage, ob das Amidoguanidin die peripheren Enden der motorischen Nerven reize oder nicht, haben wir im Curare ein treffliches Mittel, da es von demselben feststeht, dass es diese Theile lähme. Hören die fibrillären Muskelzuckungen, welche wir durch A. zu sehen gewohnt sind, durch Injection von Curare auf oder treten sie bei Vergiftung eines bereits curarisirten Frosches mit A. gar nicht ein, so muss das A. auf die peripheren Enden der motorischen Nerven reizend wirken, im anderen Fall nicht.

**Versuch 12.** Am 30. III. 5 h. 30 m. wird dem Frosch vom vorigen Versuch, dessen Muskeln lebhaft zucken Curare subcutan eingespritzt. 5 h. 35 m. Der Frosch liegt unbeweglich da; die Zuckungen haben fast aufgehört. Das Herz wird freigelegt, es schlägt 45 mal in der Minute. 6 h. Mitunter noch eine schwache Muskelzuckung. 6 h. 15 m. Keine Zuckung sichtbar.

Am 31. III. 10 h. Keine Zuckung sichtbar. Das Herz schlägt 41 mal in der Minute.

**Versuch 13.** Am 18. III. 12 h. 60 m. wurden einem Frosch von 50 g Körpergewicht **50 mg A.** in den Lymphsack des Rückens injicirt. 12 h. 49 m. Zuckungen der Rückenmuskeln. 1 h. 13 m. Zuckungen in den Muskeln der Extremitäten. 1 h. 15 m. Injection von Curare unter die Bauchhaut. 1 h. 22 m. Die Muskelzuckungen bestehen fort. 1 h. 25 m. Injection von Curare unter die Haut eines Oberschenkels. 1 h. 35 m. Der Frosch erträgt die Rückenlage und liegt mit ausgestreckten Extremitäten da. Die Muskelzuckungen haben nachgelassen. Das Herz wird freigelegt, es schlägt 51 mal in der Minute. 1 h. 45 m. Muskelzuckungen sind nicht wahrnehmbar. Beim Eintauchen des Frosches in ein Glas mit Wasser treten für einen Augenblick Muskelzuckungen wieder ein. 1 h. 46 m. Beim Aufträufeln von Salzsäure werden Abwehrbewegungen gemacht. 1 h. 51 m. Schwache Zuckungen in den Muskeln der linken hinteren Extremität. Das Herz schlägt 36 mal in der Minute.

4 h. 5 m. Der Frosch liegt unbeweglich da, reagirt nicht auf Reize. Keine Muskelzuckungen. Das Herz schlägt 46 mal in der Minute. 4 h. 45 m. status idem. 37 Herzschläge. 5 h. 50 m. stat. idem. Die Frequenz der Herzschläge ist dieselbe, die Intensität derselben hat abgenommen.

6 h. 30 m. stat. idem. 26 Herzschläge.

Am 19. III. 10 h. wird der Frosch todt gefunden.

**Versuch 14.** Am 1. II. 12 h. 15 m. wurde ein kleiner Frosch völlig curarisirt. 12 h. 25 m. Injection von **10 mg A.** in den Rückenlymphsack. 4 h. 30 m. Es sind bis jetzt keine Zu-

ckungen der Muskeln beobachtet worden. Das Herz wird vorsichtig freigelegt. Es schlägt schwach und träge. 5 h. stat. idem.

2. II. 10 h. Der Frosch ist todt.

**Versuch 15.** 12. II. 1 h. 10 m. Es wird ein Frosch getödtet. Die ganzen Unterschenkel werden im Kniegelenk abgeschnitten, darauf von der Haut befreit und der eine in ein Schälchen mit 0,75 proc. Kochsalzlösung, der andere in eine Amidoguanidin-Kochsalzlösung (1 : 10.000) gelegt.

1 h. 25 m. Der Unterschenkel im ersteren Schälchen zeigt keine Veränderung, wohl aber zucken die Muskeln des Unterschenkels in dem zweiten Schälchen kräftig. Die Zuckungen schwinden auf Zusatz von 30 Tropfen Curare zur Amidoguanidin-Kochsalzlösung völlig.

**Versuch 16.** Am 30. I. 4 h. 40 m. wird ein Frosch getödtet. Die ganzen Unterschenkel werden im Kniegelenk abgeschnitten und von der Haut befreit. Der eine Unterschenkel wird in eine Amidoguanidin-Kochsalzlösung (1 : 10.000) gelegt, der andere in eine ebensolche Lösung, der aber 10 Tropfen Curare zugesetzt sind. Um 5 h. 10 m. zucken die Muskeln beider Unterschenkel. Es wird nun zur Lösung im zweiten Schälchen weiter Curare zugesetzt und gelingt es durch Zuführung von in toto 25 Tropfen Curare die Zuckungen der Muskeln aufzuheben. Im ersten Schälchen, welches kein Curare enthielt, zucken die Muskeln des Unterschenkels noch um 7 h.

Wie wir aus diesen Fällen ersehen, gelang es stets, wenn auch langsam und erst nach Zuführung von verhältnissmässig viel Curare die Muskelzuckungen zum Schweigen zu bringen. Das Amidoguanidin wirkt demnach auf dieselben Elemente reizend, auf welche Curare lähmend einwirkt, das sind die peripheren Enden der motorischen Nerven.

## 5) Wirkung auf die Muskelsubstanz.

**Versuch 17.** 24. IV. 5 h. Nach Tödtung eines Frosches werden an demselben die *M. gastrocnemii* freigelegt und an ihrer Ursprungs- und Insertionsstelle herausgeschnitten. Der eine Muskel wird in ein Schälchen, welches 10 ccm 0,75 proc. Kochsalzlösung plus 30 Tropfen Curare, der andere in ein Schälchen, welches eine Amidogu.-Kochsalzlösung im Verhältniss 1 : 10.000 plus 30 Tropfen Curare enthielt, gelegt. Des Curare wegen vermag das Amidogu. nicht den Muskel in Zuckungen zu versetzen. Im Laufe zweier Stunden wurden die Muskeln in den beiden Schälchen öfter mit electrischen Strömen von gleicher Stärke gereizt, doch liessen sich keine Unterschiede in der Erregbarkeit der beiden Muskeln wahrnehmen. Das Amidogu. hat somit keinen Einfluss auf die Muskelsubstanz.

## 6) Wirkung auf das Herz.

Die Wirkung des Amidoguanidins auf das Herz wurde auf folgende drei Arten geprüft: a) am ausgeschnittenen Froschherz mittelst des Williams'schen Apparats, b) an einem künstlich freigelegten Froschherz, c) an einem Frosch, dem nach Vergiftung mit A. das Herz künstlich freigelegt und dann Muskarin aufgeträufelt wurde.

### Versuch 18.

a) Durchströmungsversuch durch das ausgeschnittene Froschherz am Williams'schen Apparat.

Die Anordnung war dieselbe, wie früher beim Guanidin mitgetheilt worden ist; der Versuch ergab aber trotz Zuführung grosser Mengen Gift zur Durchströmungsflüssigkeit und zweistündiger Beobachtung gar keinen nennenswerthen Effect, so dass es werthlos wäre die genauen Zahlen zu referiren. Daraus muss ich schliessen, dass das Amidoguanidin auf die Leistungsfähigkeit des Herzens keinen Einfluss hat.

b) Versuche an Fröschen, denen das Herz künstlich freigelegt worden war.

Zu diesem Behuf wurde der Frosch auf einem Brett fixirt, durch Ausschneiden eines herzförmigen Hautlappens der untere Theil des Brustbeins freigelegt, derselbe exstirpirt, der Herzbeutel aufgeschnitten und das Herz hervorgedrängt.

**Versuch 19.** Nachdem ein Froschherz in der oben angegebenen Weise sichtbar gemacht worden war, wurde die Anzahl der Herzschläge pro Minute bestimmt und abgewartet bis eine gewisse Constanz für dieselben eintrat. Als Norm wurden 39—41 Herzschläge pro Minute verzeichnet.

16. III.	5 h. 13 m. = 45 Pulse
4 h. 55 m. Injection von 10 mg A. unter die Haut eines Oberschenkels.	16 „ = 43 „ Es beginnen Muskelzuckungen im Oberschenkel.
4 h. 56 m. = 45 Pulse.	23 „ = 47 Pulse.
59 „ = 45 „	26 „ = 43 „
5 h. 2 „ = 45 „	30 „ = 43 „
4 „ = 45 „	33 „ = 43 „
5 „ Inj. von 10 mg A. unter die Haut.	35 „ Injection von 25 mg A. unter die Haut.
9 „ = 45 Pulse.	36 „ = 44 Pulse.

5 h. 42 m. = 43 Pulse	6 h. 23 m. = 33 Pulse
47 " = 40 "	34 " = 36 "
50 " = 39 "	39 " = 35 "
52 " = 39 "	45 " = 33 " Der Frosch
54 m. = 39 " Zuckungen der Muskeln des Unter- schenkels.	reagiert nicht mehr auf Reize.
6 h. 2 " = 37 Pulse.	52 " = 19 Pulse.
7 " = 38 "	57 " = 15 "
12 " = 40 " Die Pu- pillen sind erweitert.	59 " = 18 " Der Frosch wird losgebunden. Er bleibt m. ausgestreckten Extremitäten auf dem Rücken liegen.
6 h. 16 " Injection von 50 mg A. unter die Haut.	17. III. Der Frosch ist todt.
18 " = 39 Pulse.	

**Versuch 20.** Das Herz wird einem Frosch freigelegt und als Norm der Herzschläge 49—51 pro Minute festgestellt.

31. III. 4 h. 40 m. Inject. v. 60 mg A. unter die Haut des r. Oberschenkels.	
44 " = 59 Herzschläge.	
46 " = 57 "	
48 " = 57 "	
55 " = 50 "	Zuckungen der Muskeln des r. Oberschenkels.
59 " = 49 "	
5 h. 1 " = 48 "	
5 " = 48 "	
10 " = 47 "	
14 " = 46 "	
16 " = 46 "	
18 " = 46 "	Die Pupillen sind erweitert.
22 " = 45 "	
24 " = 46 "	
29 " = 45 "	
31 " = 44 "	
39 " = 43 "	
43 " = 43 "	
46 " = 43 "	
49 " = 43 "	
53 " = 42 "	
55 " = 41 "	
59 " = 41 "	
6 h. 2 " = 41 "	
3 " = 41 "	
10 " = 40 "	
20 " = 39 "	
23 " = 39 "	
30 " = 37 "	
34 " = 37 "	
37 " = 38 "	
42 " = 37 "	

1. IV. 10 h.  
2. IV. 10 h.

schwache, spärliche Herzschläge.  
Der Frosch ist todt.

Die Versuche am künstlich freigelegten Froschherz lehren uns, dass das Amidoguanidin nur in grosser Dosis und sehr langsam die Herzthätigkeit herabsetzt. Wir können daher für das Amidoguan., ebenso wie für das Guanidin sagen, dass es kein eigentliches Herzgift ist.

c) Versuch an einem Frosch, dem auf der Höhe der Amidoguanidinvergiftung das Herz freigelegt und Muskarin aufgeträufelt wird.

**Versuch 21.** 22. IV. 4 h. 40 m. Einem Frosch werden 40 mg A. unter die Rückenhaut gespritzt. 5 h. 15 m. Freilegung des Herzens. 44 Herzschläge in der Minute. 5 h. 30 m. Zuckungen der Muskeln des Rückens und der Oberschenkel. Erweiterung der Pupillen. 44 Herzschläge pro Min. 5 h. 35 m. Es wird ein Tropfen einer farblosen Muskarinlösung von unbekannter Concentration, aber gut wirksam, von Prof. Kobert dargestellt, auf das Herz aufgeträufelt.

5 h. 36 m. = 38 Herzschl. pro Min.	5 h. 50 m. = 4 Herzschl. pro Min.
38 " = 27 " " "	52 " = 4 " " "
40 " = 4 " " "	54 " = 4 " " "
42 " = 7 " " "	6 h. " = 4 " " "
44 " = 8 " " "	24 " = 4 " " "
46 " = 6 " " "	30 " = 0 " " "
48 " = 4 " " "	Aufträufeln von Atropinlösung bringt d. Herz wieder zum Schlagen.

Wir sehen hieraus, dass das Amidoguanidin, gleich dem Guanidin die Fähigkeit besitzt den Muskarinstillstand des Herzens zu verzögern.

## 7. Wirkung auf die Frosch-Pupille.

Da ich erst spät meine Aufmerksamkeit auf die Verhältnisse der Pupillen beim Frosch richtete, findet sich nur bei wenigen Versuchen die Angabe, dass die Pupillen durch Amidoguan. erweitert wurden, nämlich in den Versuchen 21, 22, 23. Eine geringe Erweiterung der Pupillen scheint aber in der That durch das Amidoguanidin hervorgerufen zu werden und zwar sowohl bei Injection des Giftes unter die Haut, als beim Aufträufeln desselben auf das Auge, wie folgender Versuch zeigt.

**Versuch 22.** 31. III. 5 h. 30 m. Einem Frosch wurden auf das eine Auge einige Tropfen Amidoguanidinlösung aufgeträufelt. Nach einer Stunde zeigte sich diese Pupille gegenüber der andern, welche kein Gift aufgeträufelt erhalten hatte, erweitert.

Dies ist von einigem Interesse, da die pupillenerweiternde Kraft unseres gewöhnlichen Mydriaticums, des Atropins, beim Frosch recht unbedeutend ist. Prof. K o b e r t konnte nur durch Cocain die Froschpupille auffallend erweitern.

## B. Versuche an Säugethieren.

### I) Wirkung im Allgemeinen.

**Versuch 23.** 11. II. 12 h. 40 m. Einer Katze von 2200 g Körpergewicht werden 320 mg salzsaures A. unter die Haut gespritzt, d. h. **145 mg pro Kilo**. Die Katze ist nach der Injection sehr unruhig, dreht sich viel umher, legt sich hin und springt dann gleich wieder auf. Allmählich wird sie ruhiger und am Tage darauf scheint sie sich erholt zu haben.

17. II. 12 h. 10 m. Injection von 450 mg A. unter die Haut, d. h. **245 mg pro Kilo**. Es tritt keine Wirkung ein.

19. II. 10 h. 15 m. Injection von 1,0 g in die V. jug.; d. h. **pro Kilo 454 mg**. Die Katze ist während der Injection sehr unruhig und zeigt starken Speichelfluss. Die Athmung ist langsam. Losgebunden, zog sich die Katze in eine Ecke des Käfigs still zurück und bekam alsbald mehrmaliges Erbrechen. 78 Respirationen in der Minute.

20. II. Der Appetit ist schlecht.

21. II. Erholung.

1. III. Die Katze frisst nicht. Durchfall.

2. III. Tod.

Bei der Section fanden sich nur mehrfache Ecchymosen in der Schleimhaut des Rectums.

**Versuch 24.** 16. III. 10 h. 35 m. Einer Katze von 2650 g Körpergewicht wird 1,16 g salpetersaures A. in die Jugularvene injicirt, d. h. **pro Kilo 446 mg**. Die Athmung ist während der Injectionen auf 180 Respirationen in der Minute gestiegen. Die Pulsfrequenz beträgt 150 pro Minute. Die Pupillen sind weit. Losgebunden, bleibt die Katze auf der Stelle liegen, wo man sie hinlegte und alsbald wird der ganze Körper von heftigen Krämpfen befallen. Die Dauer des Anfalls beträgt 2 Minuten. Nach dem Anfall bleibt die Katze anfangs still liegen, darauf richtet sie sich zwar auf, fällt aber gleich wieder hin. Bis 12 h. 25 m. passirt sonst weiter nichts, als dass die Katze nach einigen Minuten des Liegens immer wieder Gehversuche anstellt, die auch allmählich besser werden, aber über einige Schritte nicht hinausführen. Nach dieser Anstrengung fällt die Katze stets erschöpft hin. Bei Berührung beisst sie.

12 h. 25 m. Zweiter Krampfanfall. Zunächst beginnt der Kopf zu zucken, dann die Extremitäten der rechten Seite und endlich die der linken Seite. Die Pupillen sind sehr weit. Dauer des Krampf-anfalls 4 Min. Die Zuckungen hören zuerst auf der rechten und dann auf der linken Seite auf. Nach dem Anfall bleibt die Katze anfangs still liegen. 168 Pulse u. 144 Respirationen in der Minute. Darauf

werden wieder Gehversuche gemacht, die bis 1 h. 30 m. soweit gediehen sind, dass der Katze grössere Spaziergänge trägen Schrittes in der Stube gelingen. Von 1 h. 30 m. bis 4 h. wird die Katze nicht beobachtet. Um 4 h. 16 m. wird die Katze wiederum von einem heftigen Krampfanfall betroffen, der zuerst die hinteren, dann die vorderen Extremitäten und endlich den Kopf betrifft. Dauer 4 Min. Nach dem Anfall grosse Mattigkeit.

5 h. 43 m. Klonische Zuckungen in den Extremitäten.

— 45 m. Krampfanfall, der in den Extremitäten der linken Seite beginnt, auf diejenigen der rechten Seite übergeht und endlich den ganzen Körper erfasst.

6 h. 27 m. Krampfanfall von 6 Min. Dauer. Die Zuckungen sind nicht so stark, wie bei den früheren Anfällen.

17. III. Tod.

Bei der Section fanden sich einige, kleine Ecchymosen in der Schleimhaut des Magens.

**Versuch 25.** 21. II. 10 h. 15 m. Einer Hündin von 3800 g Körpergewicht werden 2,1 g salzsaures A. in die V. jug. injicirt, d. h. **pro Kilo 552 mg**. Dauer der Einspritzung 1 St. Während der Einspritzung erwies sich das Thier sehr unruhig. Speichelfluss. Harn- und Kothabgang. Als die Hündin losgebunden worden war, vermochte sie nur unsicher zu gehen. Nach einigen Minuten trat Erbrechen ein, das sich um 11 h. 35 m. wiederholte. Es erfolgte gleichfalls ein dünnflüssiger Stuhl. Das Gehen ist erschwert, weil die Hündin mit den hinteren Extremitäten einknickt. Sie liegt meist still. 12 h. 15 m. Klonische Zuckungen in den Extremitäten, worauf die Hündin auf die Seite fällt und in dieser Lage verharret. Die Athmung ist sehr langsam. 12 h. 39 m. Tonische Zuckungen in den Extremitäten und im Unterkiefer. Dauer 2 Min. Nach diesem Krampfanfall streckt das Thier seine Extremitäten aus, liegt völlig unbeweglich da, reagirt nicht auf Reize, athmet aber noch schwach. 12 h. 50 m. Bei Erschütterungen des Fussbodens zucken die Ohren und die Augenlider. 1 h. Bei Anruf zuckt das Thier mit den Ohren und den Extremitäten. 36 Pulse in der Minute. Der Puls ist kräftig. 1 h. 30 m. Stat. idem. 3 h. Tod.

Section. Ecchymosen unter dem Pericard an der Atrioventriculargrenze und an der Mitralis.

**Versuch 26.** 17. III. 12 h. Katze von 2550 g Gewicht. Injection von 1,14 g, d. h. **456 mg pro Kilo**, salpetersaures Amidoguanidin in die linke V. jugularis. 12 h. 10 m. Erbrechen, das sich nach  $\frac{1}{4}$  Stunde wiederholt.

18. III. Die Katze frisst mit Unlust.

19. III. 11 h. Injection von 1,09 g, d. h. **436 mg pro Kilo**, salpeters. A. in die rechte V. jugularis. Während der Injection geräth die Katze in heftige Zuckungen, so dass die Vene schnell unterbunden, und die Katze von den Fesseln befreit werden muss. Losgebunden legt sich das Thier auf die Seite und verharret in dieser Lage. 11 h. 30 m. Die Katze wirft sich hin und her, der Kopf wird nach hinten gebogen, der Rücken opisthotonisch gestreckt, die Extremitäten

zucken. Dauer des Anfalls 1 Minute. 1 h. Heftiger Krampfanfall. 4 h. 15 m. Klonische Zuckungen in den Vorderbeinen. 4 h. 30 m. Tod.

Die sofort nach dem Tode ausgeführte Section führte zahlreiche runde, linsengrosse und erbsengrosse Geschwüre auf den Falten des Magens und zwischen denselben zum Vorschein. An den übrigen Organen liess sich nichts Auffälliges bemerken. Die Katze erwies sich als trächtig. Das Schafwasser und der Harn aus der Harnblase wurden auf Amidoguanidin untersucht, cf. p. 18.

Gleichwie das Guanidin veranlasst auch das Amidoguanidin bei Säugethieren, von denen Katzen und eine Hündin zur Anwendung kamen, sowohl nach subcutaner, als intravenöser Injection zunächst Erbrechen, darauf Krampfanfälle. Diese scheinen sich aber von den für das Guanidin beschriebenen insofern zu unterscheiden, als sie nicht continuirlich stunden-, ja tagelang anhalten, sondern nur einige Minuten währen, sich aber nach bald längeren, bald kürzeren Pausen wiederholen. Die Zuckungen erfassen nicht plötzlich alle Extremitäten, sondern meist zuerst diejenigen der einen Körperhälfte, um allmählich auf die andere Seite überzugreifen. Nach den Krämpfen besteht hochgradige Ermattung, von der sich die Thiere nur langsam erholen, bis sie ein neuer Anfall erschöpft.

Die Respiration war auf der Höhe der Vergiftung beschleunigt. Die Krampfbewegungen können nach intravenöser Injection von 450 mg pro Kilo eintreten, bleiben aber in anderen Fällen aus (Versuche 23 und 26) und es kommt nur zu Erbrechen. Diese Variabilität des Effectes liess sich nicht auf die Verschiedenheit der Präparate zurückführen, da sie sowohl bei Anwendung des salzsauren, als des salpetersauren Amidoguanidins zur Geltung kam und muss daher wohl durch äussere Umstände bedingt worden sein, die sich nicht näher eruiren liessen. Das eine Mal starb das Thier nach 12 Tagen, ohne dass die Section die Todesursache klar stellte; das andere Mal führte eine zweite Injection den Tod herbei. In allen Versuchen starben die Thiere innerhalb 24 Stunden, sobald Krämpfe hervorgerufen wurden. Bei den Sectionen stiess man meist auf Ecchymosen, deren Sitz bald der Darm, bald der Magen, bald die linke Herzklappe war. Es wurden aber auch Geschwüre zwischen und auf den Falten des Magens beobachtet.

Per os liess sich das Amidoguanidin nicht appliciren, da es erbrochen wurde. Einem Kaninchen, welche bekanntlich nicht erbrechen, wurde 1 g mittelst Schlundsonde zugeführt, ohne Vergiftungserscheinungen zu erzeugen.

Die Krampfanfälle, welche anscheinend mit Bewusstlosigkeit einhergehen, da die Thiere während derselben und auch eine Zeitlang nach denselben auf Reize gar nicht reagiren, gehen wohl ohne Zweifel vom Centralnervensystem aus.

## 2) Wirkung auf das Blut.

Die Wirkung auf das Blut wurde nach drei Richtungen hin geprüft, nämlich in Bezug auf das Blutserum, dann auf die rothen Blutkörperchen und endlich auf das spectroscopische Verhalten des Blutes, jedoch erwies sich das Amidoguanidin in allen drei Hinsichten als unwirksam (Vergl. S. 12). Es wird im Blute offenbar gar nicht zersetzt.

## 3) Wirkung auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz.

**Versuch 27.** Am 20. III. um 11 h. wurde einem Kater von 3500 g Körpergewicht in die linke V. jugularis eine Canüle für Injectionen und in die rechte Art. carotis eine Canüle, welche die Arterie mit einem Quecksilber-Manometer in Verbindung setzte, eingebunden. Der Sympathicus und der Vagus wurden rechterseits freipräparirt und durchschnitten (cf. Wirkung auf die Pupille). Tracheotomie. Nachdem eine gewisse Norm der Blutdruckschwankungen 160—170 Mm. Hg in der Carotis pro Minute constatirt worden war, wurde das Thier curarisirt und die künstliche Athmung eingeleitet. Anfangs traten kolossale Schwankungen des Blutdrucks ein, nämlich von 130—220 Mm. Hg pro Minute, die sogenannten Traube-Hering'schen Perioden, allmählich aber macht sich wieder eine Regelmässigkeit der Schwankung von 120—140 Mm. Hg pro Min. geltend. Jetzt konnte mit den Injectionen des salpetersauren A. begonnen werden. Es wurden je 70 mg auf einmal eingespritzt und zwar anfangs alle 10 Minuten, später rascher. Unmittelbar nach den Injectionen wurde ein Sinken des Blutdrucks verzeichnet, gleich darauf kehrte er wieder zur früheren Norm zurück. Erst als 770 mg, d. h. **220 mg pro Kilo**, zugeführt worden waren, stiegen die Blutdruckwerthe auf 200—240 Mm. Hg pro Min., blieben nun constant hoch und sanken nur im Moment der Injectionen ein wenig. Als 3½ Stunden nach Beginn des Versuches 2,5 g A., d. h. 714 mg pro Kilo, applicirt worden waren, begann der Blutdruck langsam zu fallen und als die Katze in toto 2,8 g, d. h. **770 mg pro Kilo**, Gift bekommen hatte, erfolgte der Tod.

Die gleichzeitig vorgenommene Beobachtung der Pulsfrequenz ergab folgendes Resultat: Die anfängliche Norm der Pulsschläge betrug 160. Nach der Curarisierung trat Erhöhung und Unregelmässigkeit der Frequenz ein. Zwischen 160 und 200 Schlägen pro Min. schwankte die Pulszahl. Die Injectionen von Amidoguanidin blieben im Allgemeinen ohne Wirkung; erst als zu Ende des Versuchs der Blutdruck bereits zu fallen begann, überraschte es, dass die Pulsschläge kräftig waren und ziemlich regelmässig 160 mal in der Min. auftraten. In der Agone natürlich wurde der Puls schwach und langsam.

Das Amidoguanidin hat weder auf den Blutdruck, noch auf die Pulsfrequenz einen nennenswerthen Einfluss.

#### 4) Wirkung auf die Pupille.

Die ständig wiederkehrende Erscheinung, dass die Pupillen sich während der Krampfanfälle erweiterten, forderte zu näherer Untersuchung auf.

Dem Kater, welcher für den Blutdruckversuch zur Anwendung kam, wurden, wie erwähnt worden ist, vor Injection des Amidoguanidins rechterseits der Sympathicus und der Vagus durchschnitten. Der Effect dieser Operation war eine enge rechte und normal weite, linke Pupille. Mit den Injectionen des Amidoguanidins erweiterte sich die linke Pupille immer mehr und mehr, während die rechte eng blieb. Erst als die Erweiterung auf der linken Seite bis zum Maximum gediehen war, d. h. als das Gift tödtlich zu wirken anfang, erweiterte sich allmählich auch die rechte Pupille, so dass im Moment des Todes beide weit waren. Das Zustandekommen dieser schliesslichen Erweiterung trotz Durchschneidung der Nerven ist das gewöhnliche Todesphänomen. Sicher ist, dass die Pupille durch Amidoguanidin prompt erweitert wird und da, wie wir sahen, die Durchschneidung des Sympathico-Vagus der Erweiterung vorbeugt, liegt die Annahme einer reizenden Wirkung auf das die Pupille erweiternde Centrum nahe. Gestützt wird diese Annahme durch den Befund, dass Aufträufeln von Amidogu. auf ein Auge keine Veränderung in der Weite der Pupille verursacht. Der Vagus liess sich, ebenso wie beim Guanidin, bald nach

der Amidoguanidinvergiftung selbst durch starke electriche Reize nicht erregen. Diese Erscheinung dürfte für eine Lähmung der Herzfasern des Vagus sprechen.

## Benzalamidoguanidin.

### A. Versuche an Fröschen.

#### I Wirkung nach subcutaner Injection.

**Versuch 1.** Am 4. III. 11 h. 25 m. wird 1 mg B. <sup>1)</sup> unter die Rückenhaut einer *Rana temporaria* gespritzt. Es tritt keine Wirkung ein.

**Versuch 2.** Am 4. III. 11 h. 25 m. wird einer *R. temporaria* linkerseits 1 mg, rechterseits 2 mg unter die Haut des Oberschenkels eingespritzt. Um 4 h. erträgt der Frosch die Rückenlage. Am 5./III. ist er ganz munter.

**Versuch 3.** 28 II. 10 h. 20 m. Injection von 5 mg unter die Rückenhaut einer *R. temporaria*, wonach Unruhe eintritt. Um 12 h. 15 m. sind die Bewegungen träge geworden und die Rückenlage wird ertragen. 12 h. 30 m. Das Herz wird durch einen Fensterschnitt freigelegt. Die Frequenz der Herzcontractionen beträgt 37, die Intensität derselben ist gering. 1 h. Der Frosch liegt im Allgemeinen unbeweglich da. Er reagirt weder auf mechanische, noch chemische Reize, sondern nur bei starken, auf die Haut über dem Rückenmark applicirten, electriche Reizen contrahirt er die Extremitäten. 1 h. 20 m. Es erfolgen 23 Herzschläge in der Minute. 4 h. Der Frosch ist todt.

**Versuch 4.** 29. II. 11 h. 55 m. Injection von 20 mg B. unter die Rückenhaut einer *R. temp.* Alsbald erfolgt starke Schleimabsonderung. 12 h. 10 m. Der Frosch springt nicht mehr, sondern kriecht nur noch. 12 h. 30 m. Die Rückenlage wird ertragen. Die Hinterbeine sind contrahirt. 1 h. 30 m. Der Frosch liegt auf dem Bauch und macht gelegentlich gleichzeitig mit allen Extremitäten vergebliche Versuche sich fortzubewegen. 1 h. 40 m. Der Frosch liegt wie todt da. Mechanische Reize sind ohne Wirkung, starke chemische und starke electriche Reize bewirken noch schwache Contractionen der Extremitäten. Das Herz wird freigelegt. Die Thätigkeit des Herzens ist schwach. 5 h. Der Frosch ist todt.

**Versuch 5.** 21. IV. 10 h. 15 m. Injection von 30 mg B. unter die Rückenhaut einer *R. temp.* 10 h. 35 m. Die Bewegungen sind sehr träge, meist nimmt der Frosch ein und dieselbe Stellung ein. 11 h. Der Frosch liegt mit ausgestreckten Extremitäten da, reagirt nicht auf Reize. Es wird die Haut eines Oberschenkels abpräparirt und der N. ischiadicus freigelegt. Bei directer Reizung des

1) Die Abkürzung B. bedeutet Benzalamidoguanidin.

Nerven oder der Muskeln mit starken electricischen Strömen treten Zuckungen der ganzen Extremität, resp. der einzelnen Muskeln ein. 2 h. Stat. idem. 4 h. Der Frosch ist todt.

Ganz anders, als die beiden früher besprochenen Substanzen, wirkt, wie diese Versuche darthun, das Benzalamidoguanidin auf die Frösche. Dort gab es ein lebhaftes Hin- und Herwogen der Muskeln, so dass die einzelnen Glieder nach verschiedenen Seiten gezerrt wurden, hier bewegt sich auf der Höhe der Vergiftung kein Glied, sondern träge und apathisch verharret der Frosch in ein- und derselben Stellung. Dieses Trägheitsstadium tritt je nach der eingespritzten Dosis verschieden rasch ein, bei kleinen Mengen nach einigen Stunden, bei grösseren bereits nach Minuten. Während sich der Frosch von 3 mg (Versuch 2) allmählich wieder erholt, schreiten nach der Einspritzung von 5 mg (Vers. 3) die Lähmungserscheinungen weiter fort, um schliesslich zum Tode zu führen. Nach Injection von 20, resp. 30 mg erfolgte der Tod bereits nach einigen Stunden. Als minimale Dosis, welche tödtlich wirkt, erwiesen sich 5 mg.

Was die Ursache der beobachteten Erscheinungen anbetrifft, so spricht die mit Aufhebung der Willkürbewegungen beginnende Lähmung für eine Wirkung des Benzalamidoguanidins auf das Centralnervensystem.

## 2) Wirkung auf das Herz.

Die Wirkung auf das Herz wurde sowohl am ausgeschnittenen Froschherz mittelst des Williams'schen Apparats, als auch am künstlich freigelegten Froschherz geprüft. Als Durchströmungsflüssigkeit wurde, wie früher, eine Mischung von 60 Theilen Rinderblut und 40 Theilen 0,75 procentiger Kochsalzlösung benutzt. In der Tabelle bedeutet T = Zeit, P = Pulsfrequenz pro Min. und Q = Quantität der pro Min. durch den Apparat gepumpten Blutmischung in ccm.

### a) Durchströmungsversuch am ausgeschnittenen Froschherz mittelst des Williams'schen Apparats.

#### Versuch 6.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
29./I.			
12 h. 41 m.	35	3,0	50 ccm Blutmischung.
43 "	35	3,0	
45 "	33	3,0	Normal.
47 "	35	3,0	
49 "	32	1,5	Zuführung von 10 mg Benzalamidoguanidin: 50 Blutmischung. Concentration 1:5000.
51 "	27	1,25	
53 "	26	1,0	
55 "	23	1,0	
57 "	25	1,0	
59 "	25	1,0	
1 h. 3 "	23	1,0	
5 "	22	1,0	
9 "	21	1,0	
13 "	20	0,75	Viel stärker als die Frequenz ist die Intensität der Pulse gesunken; so dass bei oberflächlichem Hinsehen das Herz still zu stehen scheint.
15 "	19	0,5	
17 "	18	0,5	
19 "	18	0,5	
22 "	17	0,25	
24 "	17	0,25	
26 "	17	0,4	
28 "	17	0,25	
33 "	16	0,25	
35 "	16	0,25	
40 "	0	0	Das Herz steht still.
			Durch eine Klemme wird der weitere Zufluss des vergifteten Blutes abgesperrt und aus dem 2. Reservoir des Apparats lässt man unvergiftete Blutmischung durchströmen.
			Allmählich begann das Herz wieder zu schlagen und nachdem das reine Blut ca. 10 Min. durchgeströmt war, konnten folg. Zahlen notirt werden.
1 h. 54 "	32	3,5	
58 "	32	4,0	
2 h. — "	34	4,0	50 ccm Blutmischung.
2 "	33	2,75	
4 "	31	2,5	
6 "	17	3,0	
8 "	21	3,0	
10 "	21	3,0	

T.	P.	Q.	B e m e r k u n g e n .
29. I.			Es wird nun wieder der Zufluss der unvergifteten Blutmischung aufgehoben und die früher benutzte Giftblutmischung zugeleitet. 10 mg B.: 50 ccm Blutmischung.
1 h. 15 m.	29	3,5	Die Pulse setzen aus.
20 "	24	2,0	
25 "	19	1,75	
30 "	19	1,75	
35 "	19	1,75	
40 "	19	1,75	
45 "	17	1,5	
50 "	13	1,5	Das Herz steht still.
4 h.	0	0	
5 h.	26	—	Absperrung des Zuflusses der Giftblutmischung u. Zuleitung der normalen Blutmischung. Es beginnt das Herz nochmals zu schlagen.
<b>Versuch 7.</b>			
T.	P.	Q.	B e m e r k u n g e n .
29. I.			50 ccm Blutmischung.
6 h. 26 m.	48	2,0	Normal.
28 "	47	2,0	
30 "	47	2,0	
32 "	47	2,0	
37 "	46	2,5	Zuführung von 5 mg B.: 50 Blutmisch. Concentr. 1 : 10.000.
39 "	46	2,5	
41 "	45	2,5	
43 "	44	2,5	
45 "	42	2,25	
47 "	42	2,25	
49 "	40	2,25	
51 "	41	2,0	Noch 5 mg B.: 50 Blutmischung. Concentr. 1 : 5000.
53 "	41	2,0	
7 h. 5 "	40	1,0	
10 "	42	1,0	
15 "	45	0,75	
20 "	45	1,0	
22 "	41	1,0	
25 "	40	1,0	
27 "	39	1,0	Der Versuch musste unterbrochen werden.
29 "	37	1,0	
29 "	35	1,0	

Diese beiden Versuche zeigen, dass das Benzalamidoguanidin erst in verhältnissmässig grosser Dosis, d. h. in einer Concentration von 1:5000 lähmend auf das Herz wirkt und zwar geht das Pulsvolumen etwas schneller herab, als die Pulsfrequenz. Die Lähmung ist aber dann nicht einmal eine absolute, denn durch Auswaschen des Herzens mit normaler Blutmischung veranlasst man von neuem Contraktionen.

b) Versuche an Fröschen, denen das Herz künstlich freigelegt worden war.

Die Freilegung geschah in der früher beschriebenen Weise.

**Versuch 8.**

28. II.	5 h. 35 m. = 27 Herzschläge.
4 h. 40 m. = 38 Herzschläge.	6 h. — " = 25 "
44 " = 38 "	15 " = 25 " Inj. von 5 mg
52 " = 39 "	17 " = 25 " B. unter die
54 " = 36 "	20 " = 24 " Haut des
56 " = 42 " Inj. von 5 mg	25 " = 25 " and. Ober-
5 h. 2 " = 39 " B. unter die	30 " = 24 " schenkels.
4 " = 37 " Haut des ei-	35 " = 25 "
6 " = 36 " nen Ober-	40 " = 24 "
8 " = 35 " schenkels.	45 " = 23 "
10 " = 33 "	50 " = 24 "
15 " = 34 "	52 " = 24 "
20 " = 29 "	
25 " = 27 "	
30 " = 27 "	

Der Frosch wird losgebunden. Er erträgt die Rückenlage. Die Hinterbeine sind steif.

29. II. 10 h. Der Frosch lebt noch, wenn auch die Herzthätigkeit schwach ist.

1. III. Der Frosch ist todt.

**Versuch 9.** 20. IV. 11 h. 30 m. = 53 Herzschläge.

31 " = 55 "	20 mg B. werden unter die Haut gespritzt
32 " = 54 "	
33 " = 54 "	
35 " = 54 "	
37 " = 53 "	
39 " = 47 "	
41 " = 42 "	
43 " = 34 "	
47 " = 26 "	
49 " = 26 "	

Die Versuche am künstlich freigelegten Herzen bestätigen diejenigen am Williams'schen Apparat, nämlich, dass das Ben-

zalamidoguanidin erst in grösseren Dosen die Herzthätigkeit lähmt; es ist also kein eigentliches Herzgift.

Es wurde auch die Wirkung des Muskarins auf einen mit Benzalamidoguanidin vergifteten Frosch geprüft, doch zeigte es sich, dass der Muskarinstillstand des Herzens sofort eintrat. Das Benzalamidoguanidin besitzt demnach nicht die Fähigkeit des Guanidins und Amidoguanidins den Muskarinstillstand des Herzens zu verzögern.

### 3) Wirkung auf die Frosch-Pupille.

Bei den Injectionen des Benzalamidogu. unter die Haut machte sich zuweilen, aber nicht immer eine deutliche Pupillenerweiterung bemerkbar. Um mir Gewissheit über diesen Punkt zu verschaffen, träufelte ich einem Frosch Benzalamidogu. auf das eine Auge. Nach 2 St. liess sich ein eclatanter Unterschied in der Weite beider Pupillen constatiren. Es scheint demnach auch das Benzalamidogu. die Pupillen zu erweitern.

## B. Versuche an Warmblütern.

### 1) Wirkung im Allgemeinen.

#### a) Versuche an Katzen.

**Versuch 10.** 4. II. 12 h. 15 m. Einer Katze von 3000 g Körpergewicht werden 100 mg B., d. h. **33 mg pro Kilo**, unter die Haut gespritzt. 12 h. 18 m. Erbrechen. 12 h. 45 m. Erbrechen. Die Pupillen sind etwas erweitert.

5. III. Erholung.

18. III. 11 h. Injection von 330 mg B. = **110 mg pro Kilo** in die V. jugularis. Während der Einspritzung beginnen die Extremitäten zu zucken, die Athmung wird immer frequenter und dyspnoisch und plötzlich war der Tod eingetreten.

Die Section ergab keine bemerkenswerthen Veränderungen.

**Versuch 11.** 18. II. 11 h. 25 m. Einer Katze von 3900 g Gewicht wurden 220 mg B., d. h. **56 mg pro Kilo**, in die V. jugularis gespritzt. Nach der Einspritzung bleibt die Katze still liegen, zeigt etw. Speichelfluss. Die Pupillen sind grösser, als normal. Um 12 h. 10 m. gerathen plötzlich die Extremitäten in heftige Zuckungen, desgl. auch der Kopf. Die Pupillen sind stark erweitert. 12 h. 50 m. Zweiter epileptischer Anfall, dessen Dauer 2 Min. beträgt. Von 2—4 h.

wurde die Katze nicht beobachtet. Um 4 h. 45 m. erneuter, epileptischer Anfall von 2 Min. Dauer, dem alsbald ein weiterer folgt. Am Tage darauf hatte sich die Katze erholt.

**Versuch 12.** 18. II. 4 h. 45 m. Einer Katze von 2900 g Körpergewicht wurden 90 mg B., d. h. **31 mg pro Kilo**, unter die Haut gespritzt. Es erfolgte weder Erbrechen, noch ein Krampfanfall.

19. II. 4 h. Injection von 150 mg B., d. h. **52 mg pro Kilo**, unter die Haut. 4 h. 20 m. Erbrechen. 6 h. 30 m. Epileptischer Anfall. 20. II. Erholung.

Diese Versuche an Katzen ergeben, dass die subcutane, wie intravenöse Injection von ca. **30 mg B. pro Kilo** Erbrechen und Pupillenerweiterung hervorrufen kann, während diejenige von ca. **50 mg pro Kilo** Krampfanfälle veranlasst. Nach intravenöser Injection von **100 mg pro Kilo** erfolgte sofort Tod.

#### b) Versuche an Hunden.

**Versuch 13.** 24. I. 11 h. 30 m. Injection von **5 mg B.** einer Hündin von 1850 g Gewicht unter die Haut. Keine Wirkung. 5 h. Injection von **20 mg B.** unter die Haut. Gleichfalls keine Wirkung.

25. I. 1 h. 30 m. Inj. von **40 mg B.** unter die Haut. Die Hündin wurde träge in ihren Bewegungen, lag meist. Die Pupillen erweiterten sich.

27. I. 10 h. 15 m. Inj. von **45 mg B.** unter die Haut. Mattigkeit. Erweiterung der Pupillen.

30. I. 10 h. 50 m. Inj. von 135 mg B., d. h. **75 mg pro Kilo**, unter die Haut. Nach 10 Min. streckte das Thier den Kopf nach vorn, aus dem Munde trat Schaum, der Körper begann zu zucken. Die Pupillen waren erweitert. Um 11 h. 5 m. warf sich die Hündin auf die Seite und bekam einen heftigen Krampfanfall, der 2 Stunden dauerte, bald schwächer, bald stärker werdend. Um 1 h. 15 m. richtete sich das Thier auf und versuchte zu gehen, was jedoch noch nicht gelang. Nachmittags haben die Zuckungen aufgehört. Der Gang ist noch taumelnd.

31. I. Erholung.

1. II. Der Hund zittert am ganzen Körper und liegt still da.

2. II. Stat. idem. Am Abend erfolgt der Tod.

Die Section ergab punktförmige Blutaustritte in die Schleimhaut des Dickdarms; desgl. Echymosen im Endocard des rechten Ventrikels und an der rechten Atrioventricularklappe.

**Versuch 14.** 2. III. 12 h. Einem Hunde von 4200 g Körpergewicht werden 280 mg B., d. h. **66 mg pro Kilo**, unter die Haut gespritzt. Von 12 h. 15 m. bis 1 h. 35 m. tritt wiederholtes Erbrechen auf.

3. III. 4 h. 30 m. Inj. von 270 mg B., d. h. **64 mg pro Kilo**, in die V. jugul. Die Athmung setzt aus, der Puls ist kaum fühlbar.

Bei künstlicher Athmung erholt sich allmählich der Hund, so dass er losgebunden werden kann. Es treten aber nun heftige, epileptische Krampfanfälle auf, die sich immerfort wiederholen. Um 5 h. 10 m. wird **1,0 Chloralhydrat** unter die Haut gespritzt. Die Anfälle hören sofort auf. Die Athmung wird ruhig. Die früher erhöhte Pulsfrequenz sinkt auf 108 pro Min. Der Hund schläft ein. Um 6 h. 5 m. erwacht der Hund, hebt den Kopf und zuckt schwach mit den Extremitäten.

7 h. **0,5 Chloralhydrat** subcutan.

4. III. Der Hund wird am Morgen todt gefunden.

Die Section ergab Ecchymosen im Rectum und im Endocard des linken Ventrikels.

Aus diesen beiden Versuchen geht hervor, dass das Benzalamidoguanidin bei Hunden, ebenso wie bei Katzen epileptische Krämpfe verursacht, dass aber die krampferzeugende Dosis für Hunde etwas höher zu sein scheint, als für Katzen, da wir den einen Tag nach subc. Injection von 66 mg pro Kilo nur Erbrechen, den andern Tag nach Injection fast derselben Dosis in das Blut heftige, epileptische Krämpfe eintreten sahen. Es ist anzunehmen, dass der Körper noch nicht alles am Tage vorher aufgenommene Gift ausgeschieden hatte. Die Hunde erlagen in beiden Fällen allmählich den Krämpfen und die Section ergab den unter solchen Umständen gewöhnlichen Befund, nämlich Ecchymosen im Rectum und im Endocard der Ventrikel. Chloralhydrat bringt die Anfälle zum Schwinden.

#### c) Versuch an einem Kaninchen.

**Versuch 15.** 18. II. 9 h. 45 m. Einem Kaninchen von 2250 g Körpergewicht wurde 2,1 g B., d. h. **933 mg pro Kilo**, vermittelst Schlundsonde eingeführt. 10 h. 10 m. Zuckungen des Kopfes. 10 h. 30 m. Zuckungen in den vorderen Extremitäten.

11 h. 15 m. Epileptischer Anfall.

— h. 25 m. Tod.

Die Section ergab nichts Bemerkenswerthes.

Nach etwas weniger als 2 Stunden trat bei einem Kaninchen, welchem per os 933 mg B. pro Kilo zugeführt worden waren, ein heftiger, epileptischer Anfall auf, dem es erlag. Das Benzalamidoguanidin bewirkt somit auch nach Eingabe in den Magen Krampfanfälle.

#### d) Versuche an Vögeln.

**Versuch 16.** 24. II. 4 h. 15 m. Injection von 45 mg B., d. h. **34 mg pro Kilo**, einem Hahn von 1300 g Gewicht unter die Haut. Keine Wirkung.

25. II. 3 h. 30 m. Subc. Inj. von 90 mg B., d. h. **69 mg pro Kilo**.

29. II. 10 h. 20 m. „ „ „ 135 mg B., d. h. **103 mg pro Kilo**.

12 h. 30 m. Der Hahn sitzt still im Käfig, die Federn sträuben sich vom Körper ab, der Schnabel ist geöffnet. Beim Oeffnen des Käfigs versucht der Hahn nicht zu entfliehen, sondern kauert sich zusammen. 1 h. Der Hahn wird aus dem Käfig herausgenommen; er kann nicht fliegen.

5 h. Der Hahn wirft sich hin und her. Die Füße machen zuckende Bewegungen. 6 h. Erneuter Krampfanfall.

1. III. Der Hahn hat noch keinen Appetit.

2. III. Erholung.

4. III. 4 h. 36 m. Inj. von 160 mg B., d. h. **123 mg pro Kilo**, unter die Haut. 4 h. 45 m. Der Hahn kann nicht mehr fliegen. Die Bewegungen sind sehr träge. 5 h. 45 m. Der Hahn liegt still im Käfig. 5 h. 50 m. Krampfanfall, der bis 6 h. anhält. Es wird nun **0,5 g Chloralhydrat** unter die Haut gespritzt. Es treten nach dieser Injection noch zwei Krampfanfälle ein, darauf wird der Hahn ruhig. 6 h. 40 m. Der Hahn wird aus dem Käfig genommen und bekommt sofort wieder einen Anfall. 6 h. 50 m. Inj. von **0,25 g Chloralhydrat** unter die Haut.

5. III. Der Hahn ist todt.

**Versuch 17.** 6. III. 4. h. 35 m. Einer Taube von 270 g Gewicht werden **40 mg B.** unter die Haut gespritzt. 5 h. 16 m. Die Taube fällt vom Stabe, auf dem sie sass. Um aufrecht stehen zu können, stützt sie sich mit dem Schwanz. Mit dem Kopf werden Bewegungen nach rechts und links ausgeführt. 5 h. 34 m. Sie bekommt ein wenig Chloralhydrat unter die Haut gespritzt und schläft ein. 6 h. 30 m. Die Athmung ist sehr schwach.

7. III. Sie ist todt.

Aus obigen Versuchen ist ersichtlich, dass das Benzalamidoguanidin auch bei Vögeln epileptische Krämpfe bewirkt, nur traten dieselben beim Hahn erst nach subc. Inj. von 103 mg pro Kilo ein und nach zwei Tagen hatte sich derselbe wieder völlig erholt von dieser Dosis. Einige Tage später wurden 123 mg pro Kilo unter die Haut gespritzt; die in Folge dessen eintretenden Krämpfe suchte man durch Chloralhydrat zu heben, doch glückte das nicht so prompt wie beim Hunde. Am Tage nach dieser Injection war der Hahn todt.

Recapituliren wir kurz die Ergebnisse unserer mit Benzalamidoguan. an Warmblütern ange-

stellten Versuche. Dieselben zeigen uns, dass das **B.** heftige, epileptische Anfälle erzeugt, welche bei Säugethieren bereits wenige Minuten nach der subc., resp. intravenösen Injection eintraten, beim Hahn dagegen viel länger auf sich warten liessen. Da das **B.** Erbrechen veranlasst, konnte dasselbe nur an einem Kaninchen per os erprobt werden. Es trat einige St. nach Application einer recht grossen Dosis vermittelst Schlundsonde ein epileptischer Anfall auf, der alsbald in Tod überging. Die Anfälle unterscheiden sich von denjenigen durch Amidoguanidin dadurch, dass sie gleichzeitig den Rumpf und die Extremitäten erfassen, und nicht, wie dort zuerst die eine Körperhälfte und dann die andere. Während der Anfälle waren die Pupillen bei den Katzen stets erweitert, worauf wir noch später zurückkommen werden; bei den anderen Thieren wurde den Pupillen weniger Beachtung geschenkt. Die Dauer der Anfälle schwankte zwischen einigen Minuten bei Katzen und einigen St. bei Hunden. Mit den verhältnissmässig kleinsten Mengen **B.** liessen sich die Krämpfe bei Katzen, nächst dem bei Hunden erzeugen. Sehr viel vertrag der Hahn. Die tödtliche Dosis scheint demnach für erstere Thiere ca. 70 mg pro Kilo zu sein, für letzteren weit über 100 mg. Bei der Section fanden sich Ecchymosen im Rectum und im Endocard des Herzens.

Da die Frage von Interesse war, ob sich die Anfälle durch Narcotica bannen liessen, so wurden zunächst diesbezügliche Versuche mit Chloralhydrat angestellt. Beim Hunde schwand nach der subc. Inj. von 1,0 g sofort für eine Stunde der schwere Krampfanfall, danach traten nur schwache Zuckungen auf. Beim Hahn dagegen dauerte es eine Zeitlang, bis die Anfälle durch 0,25 g Chloralhydrat aufhörten und als der endlich zur Ruhe gekommene Hahn angefasst wurde, war ein Anfall die Folge. Jedenfalls können wir sagen, ist das Chloralhydrat ein die Anfälle milderndes, ja sie unter Umständen völlig aufhebendes Mittel. Ueber den Einfluss des Chloroforms auf die Anfälle soll später die Rede sein.

## 2) Wirkung auf das Centralnervensystem.

Aus den beschriebenen Versuchen geht zwar zur Evidenz hervor, dass das Benzalamidogu. auf das Centralnervensystem wirkt, aber nicht auf welchen Theil desselben. Zur Entscheidung nun, ob die Krämpfe vom Gehirn oder Rückenmark oder von beiden ausgelöst werden, wurde folgender Versuch vorgenommen.

**Versuch 18.** 28. II. 10 h. 55 m. Einer Katze von 2400 g Gewicht wird die linke V. jugul. freigelegt und darauf die Katze in der Bauchlage festgebunden. Die Haare des Rückens werden entsprechend den unteren Hals- und oberen Brustwirbeln abgeschnitten und um 11 h. 5 m. können die vorbereitenden Operationen für die Rückenmarksdurchschneidung beginnen. Zunächst wird die Haut, darauf die Muskulatur durchschnitten und nun versucht man theils mit Pincetten, theils mit dem Messer zu den Dornfortsätzen der obersten Brustwirbel zu gelangen. Allmählich treten diese hervor und während die Assistenten mit Wundhaken das Terrain offen halten, wird der Dornfortsatz des obersten Brustwirbels mit der Knochenscheere abgeknipt. Die Wunde wird mit Wattebäuschen ausgeputzt und darauf die Knochenscheere nochmals und zwar nun senkrecht eingeführt und das Rückenmark durchschnitten. In diesem Moment zuckt die Katze stark mit den Hinterbeinen. Die Blutung wird mit Wattebäuschen zum Stehen gebracht. Nach einiger Zeit hören die Zuckungen der Hinterbeine auf. Es wird zur Sicherheit revidirt, ob das Rückenmark vollständig durchschnitten ist und da dieses der Fall zu sein scheint, wird ein Wattebausch in die Wunde gelegt und über demselben die Haut vernäht. Die Operation hatte 15 Min. gedauert. Die Blutung war gering gewesen. Nun wird die Katze wiederum in der Rückenlage fixirt und in die früher freigelegte V. jugul. werden um 11 h. 25 m. 175 mg **B.**, d. h. **70 mg pro Kilo**, injicirt. Nachdem dieses geschehen ist, wird die Katze losgebunden und auf den Fussboden gelegt. Sie schleift mit den Hinterbeinen nach. 11 h. 40 m. Zuckungen der Ohren. Die Pupillen sind erweitert. 11 h. 42 m. Bei Erschütterung des Fussbodens gerathen die vorderen Extremitäten in heftige Zuckungen, an denen sich die hinteren Extremitäten nicht betheiligen. 11 h. 54 m. Krampfanfall, welcher die Vorderbeine und den Rumpf betrifft. Die Hinterbeine werden bei den heftigen Erschütterungen des Körpers etwas mitgehoben. Dauer des Anfalls 1 Min. 11 h. 56 m. Zuckungen der vorderen Extr. Von nun an folgen sich die Krampfanfälle unaufhörlich. Die Pausen sind von ganz kurzer Dauer und bestehen eigentlich in schwächeren Zuckungen. Während der Krämpfe zucken der Kopf, die Vorderbeine und der Rumpf, aber nicht die Hinterbeine. Letztere werden nur zuweilen bei sehr lebhaften Zuckungen des Rumpfes mitgehoben. Die Pulsfrequenz beträgt 180 pro Min. in den Pausen und 76 während der Anfälle. Die Pupillen sind stark erweitert. Um den Einfluss des Chloroforms auf die Anfälle zu studiren, wird die Katze um 12 h. 30 m. chloroformirt. An-

fangs ist das Chloroform ganz wirkungslos, erst um 12 h. 45 m. werden die Anfälle seltener und milder. Um 12 h. 55 m. wird mit dem Chloroformiren inne gehalten, doch schon um 1 h. tritt ein Krampfanfall auf. Es beginnen nun wieder ständige, schwache Zuckungen in den Vorderbeinen. 4 h. Heftige Zuckungen, an denen sich auch die Hinterbeine, freilich in geringerem Grade betheiligen. 5 h. Dyspnöe. 5 h. 20 m. Tod.

Bei der Section erwies sich das Rückenmark völlig durchschnitten. Es fanden sich Ecchymosen im Endocard des linken Ventrikels und an der Mitralis.

Dieser Versuch spricht also dafür, dass die epileptischen Krämpfe, welche das Benzalamidogu. hervorruft, vorzüglich vom Gehirn und erst auf der Höhe der Vergiftung auch vom Rückenmark ihren Ausgang nehmen. Das Chloroform vermochte nur für ganz kurze Zeit die Anfälle zu mildern; es steht also dem Chloralhydrat bedeutend nach.

### 3) Wirkung auf die Pupille.

Da wiederholt eine Erweiterung der Pupillen durch B. speciell bei Katzen constatirt worden war, forderte diese Erscheinung eine genauere Untersuchung, weswegen, wie folgender Versuch zeigen soll, der Sympathico-Vagus bei einer Katze vor Inj. des Giftes durchschnitten wurde.

**Versuch 19.** 5. III. 12 h. 30 m. Einer Katze von 2600 g Gewicht wird der Sympathico-Vagus auf der rechten Seite durchschnitten. Die Katze wird losgebunden und zeigt rechts eine enge, links eine normal weite Pupille. Inj. von 80 mg B., d. h. **30 mg pro Kilo**, unter die Haut. Keine Wirkung.

6. III. 10 h. 30 m. Inj. von 120 mg B., d. h. **45 mg pro Kilo**, unter die Haut. 11 h. 44 m. Beim Erfassen der Katze erfolgt ein heftiger, epileptischer Anfall. Die linke Pupille ist weit, die rechte eng. Von 11 h. 44 m. — 5 h. kehrte nach je 4—5 Min. ein epileptischer Anfall wieder, zuweilen sogar noch schneller, wenn die Katze zufällig oder absichtlich erschreckt wurde. Die rechte Pupille blieb eng, die linke erweiterte sich bei jedem Anfall. Nach den Krämpfen erhob sich meist die Katze und versuchte zu gehen, wobei sie regelrechte Kreise beschreiben wollte und wenn ein Tisch- oder Stuhlfluss im Wege war, stiess sie an und fiel um. Zur Prüfung, wie das Chloralhydrat auf die Krämpfe bei Katzen wirke, wurde um 5 h. 1,0 g Chloralhydrat unter die Haut gespritzt, wonach die Katze in ruhigen Schlaf verfiel.

7. III. Die Katze ist todt.

Die Section führte Ecchymosen im Dickdarm, Geschwüre im Magen und subendocardiale Ecchymosen im rechten Ventrikel zu Gesicht.

Das Nichtzustandekommen der Pupillenerweiterung auf der Seite, wo, wie im obigen Fall, der Sympathico-Vagus durchschnitten worden war, macht es wahrscheinlich, dass das Benzalamidogu. auf das die Pupille erweiternde Centrum einen reizenden Einfluss übt.

Das Chloralhydrat bewährte sich, wie dieser Versuch zeigt, auch an der Katze, ebenso wie früher an dem Hunde.

**Versuch 20.** Zur Stütze der eben ausgesprochenen Behauptung, dass die Pupillenerweiterung centraler Natur sei, dient folg. Versuch:

20. IV. 5 h. Einer Katze wird auf das rechte Auge B. aufgeträufelt. Bis 7 h. waren beide Pupillen gleich und normal weit.

Das Benzalamidogu. vermag somit bei localer Anwendung auf das Auge keine Pupillenerweiterung zu veranlassen.

### 4) Wirkung auf das Blut.

Es wurde die Wirkung des Benzalamidoguanidins auf das Blut nach drei Richtungen hin geprüft, wie in Nachfolgendem berichtet werden soll.

**Versuch 21.** Eine Reihe von Reagensgläsern wurde mit je 2 ccm unverdünnten Blutsersum von einer Katze aufgestellt und zu dem Inhalt des ersten Gläschens 1 ccm Wasser, zu dem der übrigen je 1 ccm wässriger Benzalamidoguanidinlösung von verschiedener Concentration hinzugefügt.

Es zeigte sich, dass das B. mit Blutsersum einen weissen Niederschlag, in der Concentration von 1:1000 noch eine Trübung gab.

**Versuch 22.** Zwei Reagensgläser wurden mit je 25 ccm einer Mischung von 1 Theil defibrinirtes Blut auf 99 Theile physiol. Kochsalzlösung aufgestellt. Zu dem Inhalt des einen Glases wurde 1 ccm einer 2% Benzalamidoguanidinlösung hinzugefügt. In beiden Gläsern sanken die rothen Blutkörperchen gleicher Weise zu Boden.

Es vermag also nicht das B. die rothen Blutkörperchen aufzulösen.

**Versuch 23.** Es wurden zwei ganz gleiche Fläschchen genommen und in das eine von ihnen 1 ccm. einer 2% Benzalamido-

guanidinlösung gebracht. Darauf wurden beide Fläschchen bis zum Rande mit defibrinirtem im Verhältniss von 1:100 Wasser verdünntem Blut gefüllt und verstöpselt. Am folgenden Tage wurden beide Fläschchen vor dem Spectrum betrachtet. Das Fläschchen mit Blutmischung allein zeigte das reducirte Hb.-spectrum, das andere das Oxyhb.-spectrum.

Derartige Versuche habe ich öfter wiederholt und bin dabei zur Ueberzeugung gekommen, dass das Benzalamidoguanidin für einige Tage das Blut am Venöswerden hindert, was wohl auf eine (schwach) antiseptische Wirkung desselben zu beziehen ist.

### 5) Wirkung auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz.

Es erübrigt uns noch über die Wirkung des B. auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz zu berichten, worüber folgender in der Kürze mitgetheilte Versuch handeln soll.

**Versuch 24.** Einer Hündin von 4425 g Gewicht wurde auf der rechten Seite die A. carotis mit einem Quecksilber-Manometer in Verbindung gesetzt und die Blutdruckschwankungen an einer Scala abgelesen. In die linke V. jugularis wurde eine Canüle eingebunden für die Injectionen unsres Giftes. Der Versuch ergab ein negatives Resultat, denn abgesehen von unbedeutenden Schwankungen des Blutdrucks bei jeder Unruhe des Thieres und im Moment der Injectionen des Giftes, blieb die Blutdruckschwankung pro Min. eine ganz constante. Erst als in toto 378 mg B., d. h. 85 mg pro Kilo, eingespritzt worden waren, begann ein stetiges Absinken des Blutdrucks bis zum Nullpunkt, in welchem Augenblick der Tod eintrat.

Das Benzalamidoguanidin hat somit keine Wirkung auf den Blutdruck.

Mit der Beobachtung des Blutdrucks wurde gleichzeitig die Untersuchung der Pulsfrequenz vorgenommen. Es zeigte sich hierbei, dass nach Injection von 81 mg B., d. h. **10 mg pro Kilo**, die Pulsfrequenz anstieg und zwar von 96 auf 150 in der Minute.

Sie blieb nun constant hoch, um erst in der Agone herabzugehen. Das Benzalamidoguanidin hat somit einen beschleunigenden Einfluss auf die Pulsfrequenz.

### Benzaldehyd.

Der Unterschied in der Wirkungsweise des Benzalamidoguanidins gegenüber derjenigen des Amidoguanidins, speciell auf

Frösche, legte die Vermuthung nahe, dass vielleicht das Benzaldehyd die Ursache dazu trage. Da über dieses Mittel keine Versuche an Thieren vorlagen, stellte ich einige wenige Experimente an, über die hiermit Mittheilung gemacht werden soll.

### A. Wirkung auf den Frosch.

**Versuch 25.** 25. III. 10 h. 25 m. Injection von **0,3 g Benzaldehyd** unter die Rückenhaut eines Frosches. 10 h. 40 m. Ertragen der Rückenlage. Vergebliche Springversuche, weil Rumpf und Vorderbeine gelähmt sind. 10 h. 50 m. Es werden auch mit den Hinterbeinen keine Bewegungen mehr ausgeführt. Mechanische und chemische Reize sind wirkungslos. Der N. ischiadicus wird rechts freigelegt und electricisch gereizt, was tetanische Zuckungen der Hinterbeine zur Folge hat. 11 h. 30 m. Das Herz wird freigelegt. 28 Schläge in der Min.

12 h. 30 m. Das Herz schlägt 18 mal in der Min. Der N. ischiad. ist electricisch erregbar. 4 h. Der Frosch ist todt.

Das Benzaldehyd lähmt, wie aus Obigem hervorgeht, den Frosch, und zwar, indem es auf das Centralnervensystem und nicht auf die peripheren Nerven wirkt. Diese lähmende Wirkung des Benzaldehyds kommt vielleicht auch im Benzalamidoguanidin mit zur Geltung.

### B. Wirkung auf den Warmblüter.

**Versuch 26.** 25. III. 10 h. 16 m. Einer Katze von 1800 g Gewicht wird **1 g Benzaldehyd** unter die Haut gespritzt. Da im Laufe einer St. gar keine Wirkung zu bemerken ist, wird noch **0,75 g Benzaldehyd** subc. injicirt. Die Katze zieht sich in eine Ecke des Käfigs zurück. Am 26. III. um 9 h. 30 m. fand ich die Katze auf der einen Seite liegend und die Extremitäten von lebhaften tonischen Zuckungen ergriffen. Die Katze ist sehr bissig. Die Pupillen sind normal weit. 4 h. Stat. idem. 7 h. Die Zuckungen bestehen fort, sind aber bedeutend schwächer geworden. 27. III. Die Katze ist todt.

Bei der Section liessen sich auf den Falten des Magens und zwischen denselben erbsengrosse, runde Geschwüre mit Blutansammlung auf dem Grunde nachweisen.

Der reichlich in der Harnblase vorhandene Harn giebt mit Fehling'scher Lösung beim Erwärmen zuerst einen grünlichen, später gelbroth werdenden Niederschlag. Ein Theil des Harns wurde mit neutralem essigs. Blei versetzt und filtrirt; darauf das überschüssige Blei durch Schwefelsäure gefällt, nochmals filtrirt und das Filtrat mit Fehling'scher Lösung erwärmt. Es tritt derselbe Niederschlag, den wir auch ohne Reinigung des Harns erkannten, ein.

Wie dieser Versuch lehrt, hat das Benzaldehyd beim Warmblüter eine sehr langsam eintretende Wirkung auf das Centralnervensystem, die sich in heftigen, tonischen Zuckungen äussert, welche später nachlassen und es tritt der Tod ein.

Im Harn fand sich eine reducirende Substanz, die wahrscheinlich als Glycuronsäure aufzufassen ist.

**Versuch 27.** Es wurde auch an einer Katze die Wirkung des Benzaldehyds auf den Blutdruck geprüft. Da das Ergebniss ein negatives war, dürfte es genügen, wenn ich nur kurz angebe, dass das Benzaldehyd keine Wirkung auf den Blutdruck hat und desgleichen besitzt es auch keinen nennenswerthen Einfluss auf die Pulsfrequenz.

## Ergebnisse.

### I. Chemisches.

Dem Guanidin, Amido- und Benzalamidoguanidin sind einige Reactionen eigen, durch die sie nachgewiesen werden können, so das Guanidin mit Nessler's Reagens und mit Picrinsäure. Das Amidoguanidin zeichnet sich vor Allem durch reducirende Eigenschaften aus, die es aber nicht an sich besitzt, sondern erst im Contact mit Goldnatriumchlorid, Silbernitrat, Fehling'scher Lösung und Kaliumbichromat erhält. Das Benzalamidoguanidin lässt sich am besten mittelst Nessler's Reagens, Picrinsäure, Phosphor-Wolframsäure, Mayer's Reagens etc. auffinden.

### II. Ausscheidung.

Im Organismus kann nur ein Theil der uns interessirenden Substanzen verändert werden, ein Theil wird unverändert durch den Harn ausgeschieden, da die Untersuchungen desselben mit den für den jeweiligen Fall charakteristischen, eben genannten Reactionen positives Resultat ergaben.

### III. Von den Hauptwirkungen des Guanidins, Amido- und Benzalamidoguanidins

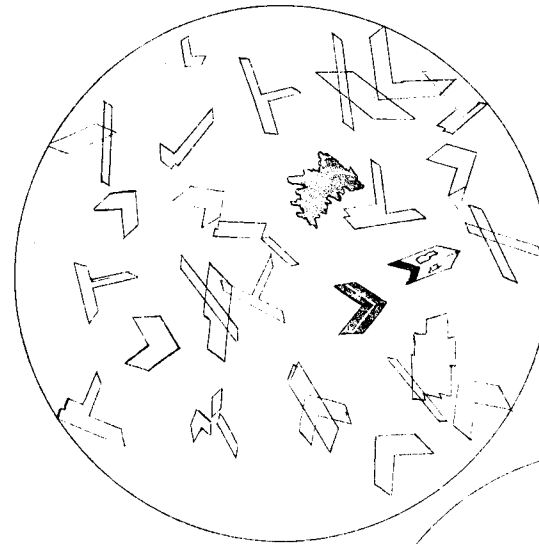
sei Folgendes hier nochmals hervorgehoben:

Das Guanidin und Amidoguanidin wirken in gleicher Weise und unterscheiden sich nur dadurch von einander, dass letzteres etwas langsamer wirkt. Beide veranlassen bei Fröschen anfangs fibrilläre Muskelzuckungen, welche schon nach minimalen Dosen auftreten und überaus charakteristisch sind, dann Pupillenerweiterung, darauf Lähmung und endlich Erholung, resp. Tod nach grösserer Dosis. Bei Warmblütern äussert sich die Vergiftung mit beiden Mitteln in central bedingten, klonischen Zuckungen der Extremitäten, wie überhaupt des ganzen Körpers, bei gleichzeitiger Pupillenerweiterung und darauf Tod.

Das Benzalamidoguanidin bewirkt bei Fröschen geringe Pupillenerweiterung und Lähmung mit darauffolgendem Tod; bei Warmblütern epileptische Krämpfe bei gleichzeitiger Pupillenerweiterung und Tod. Die für das Guanidin und Amidoguanidin so überaus charakteristischen, fibrillären Muskelzuckungen vermag das Benzalamidoguanidin nicht hervorzurufen.

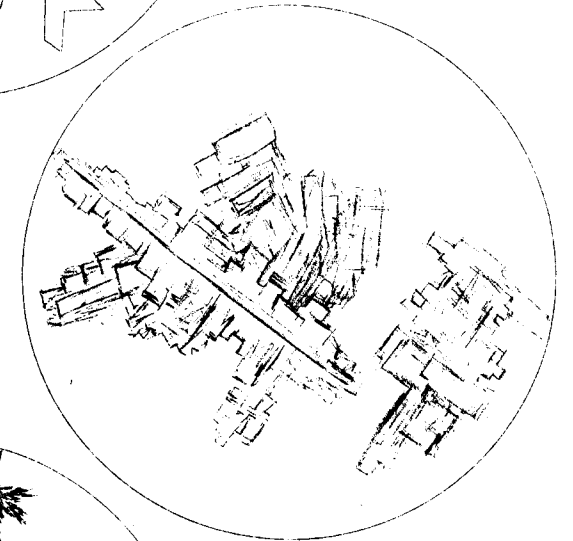
## Thesen.

1. Bei Scharlach ist Milchdiät indicirt.
2. Die Untersuchung des Harns sollte bei Klagen über Kopfschmerzen nicht versäumt werden.
3. Einmal jährlich vorzunehmende Längenmessungen der schulpflichtigen Jugend sind wünschenswerth.
4. Bei Abort ist die operative Herausbeförderung des Eies mittelst Finger oder Curette der Tamponbehandlung vorzuziehen.
5. In diagnostisch schwierigen Fällen von Typhus abdominalis sollte die Untersuchung des Urins auf Typhusbacillen versucht werden.
6. Die Anwendung der Cantharidinpräparate gegen Tuberculose ist nur mit grosser Vorsicht statthaft.
7. Die Overlach'sche Regulatorspritze ist der Pravaz'schen Spritze vorzuziehen.



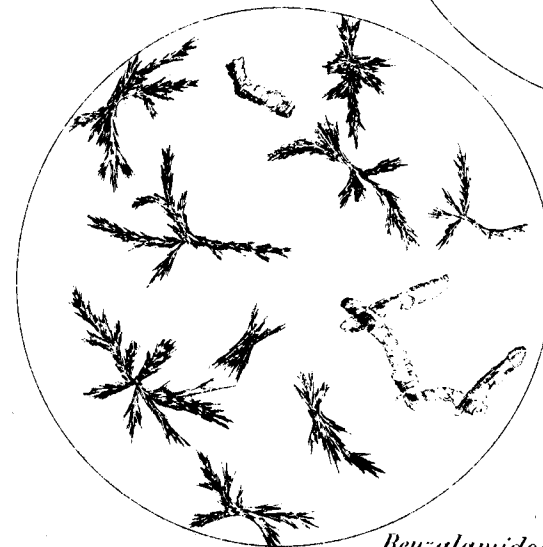
*Fig. 1.*

*Guandipicrat.*



*Fig. 2.*

*Amidoquandipicrat.*



*Fig. 3.*

*Benzalamidoquandipicrat.*