

## III.

## Die Ursache der Giftigkeit des Cyankalium und der Blausäure.

Von W. Preyer, Privatdocent in Bonn.

---

**D**er Entdecker der Blausäure Scheele (1782) übersah auffallender Weise ihre Giftigkeit. Erst im Jahre 1803 wurde sie von dem Apotheker Schröder in Berlin erkannt und 1809 von Ittner, welcher den wasserfreien Cyanwasserstoff gasförmig erhielt, an zahlreichen Versuchen dargethan. Mit Unrecht wird daher häufig diese Entdeckung Gay-Lussac zugeschrieben. Er hat das Verdienst, die wasserfreie Blausäure zuerst (1811) tropfbar flüssig und rein dargestellt, ihre Zusammensetzung kennen gelehrt und viele ihrer chemischen Eigenschaften ermittelt zu haben, aber seinen Vergiftungsversuchen kann nach den Arbeiten jener beiden Deutschen Forscher die Priorität nicht zuerkannt werden.

Man hat nun seit es bekannt ist, dass die gasförmige und flüssige Blausäure und das Cyankalium in sehr kleinen Dosen und in kürzester Zeit auf Menschen, Säugethiere und Vögel und, wie Coullon zuerst bemerkte, in etwas längerer Zeit auf kaltblütige Thiere tödtlich wirken, zahlreiche Hypothesen über die Ursache dieser Giftigkeit aufgestellt, ohne sie bis jetzt genügend erklären zu können.

Auch meine Untersuchungen über diesen Gegenstand lösen nicht das Räthsel, aber sie vereinfachen die Aufgabe. Ich begann mit dem Studium der Einwirkung des Cyankalium und der Blausäure auf den Hauptbestandtheil der rothen Blutkörperchen, auf das Hämoglobin.

Versetzt man eine wässrige Sauerstoffhämoglobininlösung, welche grade so concentrirt ist, dass sie den Raum zwischen den beiden Absorptionsstreifen ganz hell erscheinen lässt mit Cyankalium, so tritt keine Farbenänderung, keine Trübung und keine Aenderung im Spectrum ein, die Sauerstoffhämoglobinstreifen bleiben. Lässt man aber das Lösungsgemisch längere Zeit bei gewöhnlicher Tem-

peratur stehen oder erwärmt man es auf Blutwärme, dann verändert sich das Spectrum. Der helle Raum zwischen den Absorptionsstreifen wird schattig, diese selbst werden undeutlich und schliesslich ganz unsichtbar. Statt ihrer sieht man einen breiten schlecht begrenzten Absorptionsstreifen, der dem Stokes'schen Reductionsbande ähnelt. Vergleichende Messungen zeigen indessen, dass dieser Absorptionsstreif nicht dieselbe Lage hat wie der von Stokes beschriebene des sauerstofffreien Hämoglobin. Seine dunkelste Stelle — er nimmt von den Rändern aus an Intensität zu — liegt dem violetten Spectrumende etwas näher als die entsprechende des Stokes'schen Streifens. Ferner unterscheidet sich die Lösung, welche mit Cyankalium versetzt wurde, mehrfach von einer Lösung reducirten Hämoglobins. Ihre hellrothe (bei sehr starker Concentration ausserordentlich dunkle, fast schwarze) Farbe hat einen beim Verdünnen mit Wasser deutlich hervortretenden gelben Schimmer; das Blau wird stark, Violett ganz absorbt; beim Erwärmen keine Coagulation und keine Veränderung des Spectrum und der Farbe; die Lösung hält sich wochenlang unverändert bei gewöhnlicher Temperatur und, was sehr wesentlich ist, noch so reichliche Zufuhr atmosphärischen Sauerstoffs ruft die Sauerstoffhämoglobinstreifen nicht wieder hervor. Das breite Band bleibt unverändert. Eine mit Blausäure versetzte Hämoglobinlösung zeigt beim gelinden Erwärmen (auf  $40^{\circ}$ ) gleichfalls diese Eigenschaften, nur coagulirt sie in der Wärme und trübt sich bald bei gewöhnlicher Temperatur.

Da bei dem minutenlangen Erwärmen auf  $40^{\circ}$  nicht sämtlicher Sauerstoff aus der Hämoglobinlösung gasförmig entweichen sein konnte und durch Sauerstoffzuleitung keine Spectrumänderung erzielt wurde, so lag die Vermuthung nahe, es habe sich das Cyankalium resp. die Blausäure chemisch mit dem Sauerstoffhämoglobin verbunden, ohne Sauerstoff entweichen zu lassen. Dann war zu erwarten, dass sehr leicht oxydable Substanzen zu den Lösungen gebracht sauerstoffentziehend wirken und damit das Spectrum ändern würden. Ich brachte daher eine Spur Schwefelammonium in die Lösung: sofort oder nach wenigen Augenblicken — je nach der Temperatur — verschwand das eben beschriebene breite Band und ein neues Spectrum erschien, zwei Absorptionsstreifen, die denen des Stickoxydhämoglobin gleichen, nur liegen

sie dem violetten Spectrumende näher und zwar noch näher, als die Kohlenoxydhämoglobinstreifen. In ihrer Intensität, Breite, Begrenzung sind sie von den Stickoxydhämoglobinstreifen schwer zu unterscheiden, leicht durch ihre Lage. Unschwer auch ist dieses Spectrum von einem anderen zu unterscheiden, an welches man der Entstehungsart wegen sogleich denken könnte, nämlich von dem des reducirten Hämatin (Stokes). Es pflegen erstlich die zwei Streifen des reducirten Hämatin nicht ganz gleichzeitig zu erscheinen, ferner ist der eine, der welcher zuerst sichtbar wird, ganz ausserordentlich scharf begrenzt von einer sehr tiefen Schwärze, der andere später erscheinende verwaschen, blasser; beide verschwinden vollständig beim Kochen in alkalischer Lösung und erscheinen, wie ich an einem anderen Orte angab, beim Abkühlen wieder. Die neuen von mir beobachteten Absorptionsbänder hingegen erscheinen vollkommen gleichzeitig, sind von beinahe gleicher Breite und Intensität, bei weitem nicht so scharf begrenzt und verändern sich beim Kochen der alkalischen Lösung nicht. Entscheidend ist endlich die verschiedene Lage der Absorptionsstreifen. Ich bestimmte die des reducirten Hämatin, zu  $D \frac{1}{4} \frac{4}{8}$  E bis  $D \frac{2}{4} \frac{4}{8}$  E und  $D \frac{3}{4} \frac{4}{8}$  E bis  $\frac{5}{8}$  b, dagegen die des reducirten Cyankaliumhämoglobin oder des reducirten Cyanwasserstoffhämoglobin — die Ausdrücke seien der Bequemlichkeit wegen gestattet — zu  $D \frac{1}{4} \frac{0}{8}$  E bis  $D \frac{2}{4} \frac{0}{8}$  E und  $D \frac{3}{4} \frac{0}{8}$  E bis  $E \frac{2}{8}$  b. Uebrigens ist auch ein Unterschied in dem Verhalten zu Sauerstoff gegeben. Hämatinlösungen, erhalten durch Behandeln reinen Hämoglobins mit ammoniakhaltigem absoluten Alkohol auf dem Wasserbade und Abfiltriren der coagulirten Albuminstoffe, zeigen den einen von Stokes zuerst bemerkten Streifen des Hämatin in alkalischer Lösung; nach Zusatz reducirender Substanzen z. B. Schwefelammonium erscheint das hier besprochene Spectrum des reducirten Hämatin, und schüttelt man die Lösung mit Luft, dann erhält man wieder das Absorptionsband des Hämatin in alkalischer Lösung, welches sich von  $C \frac{1}{3} \frac{3}{2}$  D bis  $D \frac{7}{4} \frac{7}{8}$  E erstreckt. Schüttelt man hingegen die blausaure oder cyankaliumhaltige Lösung, welche mit einer Spur Schwefelammonium versetzt die neuen Streifen zeigt, mit Luft, so erhält man wieder das breite verwaschene Absorptionsband, welches dem des reducirten Hämoglobin gleicht und sich von D fast bis E erstreckt. Schwefelammonium auf's neue dazu gebracht ruft wieder die zwei

Streifen hervor u. s. f. War sehr viel Cyankalium zugesetzt worden, so trübt sich die Lösung beim Erwärmen, während verdünnte Lösungen klar werden. Es ist diess eine Erscheinung, welche das Hämoglobin in vielen Salzlösungen zeigt und auf welche ich in einer anderen Arbeit zurückkommen werde.

Bringt man in der Kälte erst ein wenig Blausäure, dann Schwefelammonium in eine wässrige Hämoglobinlösung, so verschwinden zunächst die Sauerstoffhämoglobinstreifen und es tritt das Reductionsband an die Stelle. Man braucht aber nur gelinde zu erwärmen, dann erscheint das neue Spectrum, das Reductionsspectrum zweiter Ordnung, wie man es nennen könnte. Die Lösung trübt sich jetzt. Wenn man aber anhaltend Luftsauerstoff zuführt, und filtrirt, sieht man wieder das breite Absorptionsband und, falls sehr wenig Blausäure zugesetzt wurde, bei weiterer Sauerstoffzufuhr mitunter auf Augenblicke im Schatten die Sauerstoffhämoglobinstreifen. Offenbar sind diese letzteren nur auf einen von der Blausäure noch nicht ergriffenen Theil des Hämoglobins zu beziehen, daher eine Rückwandlung des Cyanwasserstoffhämoglobins nicht annehmbar erscheint.

Wässrige Blausäure oder besser Cyankalium, weil die Trübung fortfällt, zu einer sehr wenig Schwefelammonium enthaltenen Lösung reducirten Hämoglobins gebracht, ruft zuerst durch den mitgerissenen Sauerstoff der Luft die Sauerstoffhämoglobinstreifen hervor, dann erscheint das bekannte Stokes'sche Band, hierauf bei ganz gelindem Erwärmen ohne Schütteln das Reductionsspectrum zweiter Ordnung, und wenn man jetzt mit Luft schüttelt, erhält man das breite Absorptionsband, welches dem Stokes'schen gleicht, bei weiterem Schütteln mit Luft aber manchmal ganz schwach die Sauerstoffhämoglobinstreifen im Schatten. Letztere sind gewiss auch in diesem Falle auf einen kleinen der Verbindung entgangenen Theil des Hämoglobins zu beziehen. Die Anfangs purpurviolette Lösung wird hellroth mit einem gelben Schimmer.

Versetzt man eine reine wässrige Kohlenoxydhämoglobinlösung mit Cyankalium, so verschwinden die Kohlenoxydhämoglobinstreifen nicht sogleich beim Erwärmen auf 40°. Erst wenn das Lösungsgemisch bis nahe zum Sieden erwärmt wird — (die Lösung bleibt beim Kochen klar) — verschwinden sie und der mehrfach er-

wähnte breite Streif tritt an ihre Stelle. Schwefelammon bewirkt dieselben Veränderungen, die eben angegeben wurden. Durch Sauerstoffzufuhr werden die beiden neuen Absorptionsstreifen ausgelöscht und es tritt wieder das breite Absorptionsband oder, wenn sehr wenig Cyankalium und Schwefelammonium angewandt wurden, zugleich das Spectrum des Kohlenoxydhämoglobin auf. Das Verhalten der cyankaliumhaltigen Kohlenoxydhämoglobinlösung zu Schwefelammonium ist vor der Hand etwas schwer verständlich. Die Lösungen waren frisch bereitet und enthielten weder aufgelösten Sauerstoff noch Sauerstoffhämoglobin.

Bringt man wenig wässrige Blausäure zu einer Kohlenoxydhämoglobinlösung, so bleiben die Streifen unverändert. Wird aber Schwefelammonium dazu gebracht und gelinde erwärmt, so trübt sich die Lösung und zeigt das Reductionsspectrum zweiter Ordnung. Mit Luft geschüttelt zeigt die Lösung wieder das breite Absorptionsband oder (je nach der Menge des zugesetzten Cyanwasserstoffs) die Kohlenoxydhämoglobinstreifen oder endlich zuweilen ganz schwach die Sauerstoffhämoglobinstreifen. Auch hier ist der Umstand, dass Schwefelammonium scheinbar oder in Wahrheit reducirt, wo kein disponibeler Sauerstoff vorhanden zu sein scheint, der zu seiner Oxydation dienen könnte, sehr auffallend. Das zuletzt erwähnte Auftreten des Sauerstoffhämoglobin möchte sich gleichfalls schwer erklären lassen.

Soviel geht jedoch mit grosser Wahrscheinlichkeit aus diesen Versuchen hervor, dass sich das Cyankalium und der Cyanwasserstoff mit dem Sauerstoffhämoglobin chemisch verbinden können und dass der Sauerstoff in einem solchen Zustande in der Verbindung vorhanden ist, so dass er, ohne dass diese sich zersetzt, an leicht oxydable Körper wie Schwefelammonium abgegeben wird. Ist dieser Schluss richtig, existirt wirklich auch ein sauerstoffreies Cyankaliumhämoglobin und ein sauerstoffreies Cyanwasserstoffhämoglobin, dann muss, wenn schwefelammoniumfreies reducirtes Hämoglobin mit Cyankalium bei 40° ohne Luftzutritt zusammenkommt, die Lösung ohne Weiteres das Reductionsspectrum zweiter Ordnung zeigen. Diess ist in der That der Fall. Eine luftfreie wässrige Cyankaliumlösung unter Luftabschluss mit einer Hämoglobinlösung versetzt, die durch Stehenlassen bei etwas über 0° sauerstofffrei geworden war, zeigte, auf 40° erwärmt, sogleich die

beiden neuen Absorptionsbänder und durch Schütteln mit Luft erschien der eine breite Streifen wieder; durch Zusatz von wenig Schwefelammonium ward er in die zwei Streifen verwandelt u. s. f. Das Schwefelammonium, welches ich überhaupt immer nur in minimalen Mengen zusetzte, hatte also in den vorhin beschriebenen Versuchen nur reducirend gewirkt und andere Reductionsmittel brauchten nicht angewendet zu werden. Es sei desshalb nur beiläufig bemerkt, dass Stokes's reducirende Lösung (Unterzinntartrat) bei den beschriebenen Versuchen geradeso wie kleine Mengen Schwefelammon wirkt. Ich suchte nun das sauerstoffhaltige Cyanwasserstoffhämoglobin krystallisirt darzustellen. Es gelang leicht. Man braucht nur eine sehr reichlich mit Blausäure versetzte wässerige Sauerstoffhämoglobinlösung im Wasserbade auf etwa  $30^{\circ}$  so lange zu erwärmen, bis das dem Spectrum des sauerstofffreien Hämoglobin so ähnliche bereits beschriebene Spectrum erscheint. Trübt sich dabei die Lösung, so wird sie filtrirt und das Filtrat bei  $10$  bis  $25^{\circ}$  zur Trockene verdunstet. Es bleibt dann ein makrokrystallinischer Rückstand. Die intensiv rothen Krystalle sind sehr luftbeständig, nicht im mindesten hygroskopisch, mit dem Sauerstoffhämoglobin wie es scheint isomorph. Sie selbst zeigen ebenso wie ihre Lösung das breite Absorptionsband und entwickeln beim Destilliren mit höchst verdünnter Phosphorsäure Blausäure. Im trockenen Zustande sind die Krystalle durchaus geruchlos. Sie besitzen nicht die Eigenschaft Guayak zu bläuen wie das Sauerstoff-, das Kohlenoxyd- und das Stickoxyd-Hämoglobin. Auch durch Vermischen der vorher bis zum Verschwinden des Sauerstoffhämoglobinspectrum erwärmten blausauren Hämoglobinolösungen mit Alkohol und Abkühlen auf  $-10^{\circ}$  erhielt ich die sauerstoffhaltigen Cyanwasserstoffhämoglobinkrystalle, aber nicht reichlich und es entstand dann jedesmal auch eine amorphe Ausscheidung. Die zu diesen Darstellungen benutzten Blutkrystalle stammten aus Hundeblut. Ich hatte die Versuche bereits grösstentheils beendet, als eine vorläufige Mittheilung Hoppe-Seylers mir bekannt wurde, aus der hervorgeht, dass mit Blausäure versetztes Blut krystallisirtes Hämoglobin liefert, welches mit Schwefelsäure destillirt Blausäure entwickelt. Ich kann trotzdem nicht glauben, dass diese Krystalle aus Cyanwasserstoffhämoglobin bestanden, weil sie das Spectrum des sauerstoffhaltigen Hämoglobin und nach

**Zusatz von Schwefelammonium** das des reducirten zeigten. Eine chemische Verbindung des Hämoglobins mit Blausäure entsteht bei gewöhnlicher Temperatur erst nach längerer Zeit, bei 0° gar nicht, beim Erwärmen auf 40° aber sehr schnell.

Das Cyankaliumhämoglobin habe ich nicht krystallisirt erhalten. Sein optisches Verhalten ist gleich dem des Cyanwasserstoffhämoglobins. Es bläut nicht das Guayakharz. Es hält sich wochenlang in Lösung unzersetzt bei gewöhnlicher Temperatur, wenn diese nicht allzu concentrirt ist und scheidet sich bei sehr niedriger Temperatur in Flocken aus.

Ich glaube, die angeführten Thatsachen genügen um darzuthun, dass Blausäure und Cyankalium, wenn sie bei der Blutwärme mit Hämoglobin zusammenkommen sich damit verbinden und zwar sowohl mit Sauerstoffhämoglobin, wie mit reducirtem Hämoglobin. Alle vier Verbindungen können durch Zufuhr atmosphärischen Sauerstoffs nicht in Sauerstoffhämoglobin zurückgewandelt werden. Sie besitzen nicht das Vermögen den Luftsauerstoff zu ozonisiren.

Man könnte hieraus ohne weiteres die Giftigkeit der Blausäure und des Cyankalium erklären, wenn sich eine der neuen Verbindungen im Blute der vergifteten Thiere nachweisen liesse.

Die fast beispiellose Geschwindigkeit der Wirkung würde verständlich, wenn man annähme, die Blausäure verbände sich mit einem grossen Theile des Hämoglobins mitsammt seinem Sauerstoff im Blute. Es würde dann nicht nur der vorhandene Blutsauerstoff dem Körper augenblicklich entzogen, es würde auch eine Sauerstoffaufnahme, wie sie allein dem Körper taugt, nämlich Sauerstoffhämoglobinbildung in den Lungen, verhindert, falls die Athembewegungen nicht gänzlich aufhörten. Ueberdiess würde bei der Blausäurevergiftung das wichtigste Erforderniss thierischer Oxydation das Ozonisirungsvermögen des Blutes zu nichte. Der Tod träte ein, weil der ganze Thierleib mit einem Schlage seines Sauerstoffs beraubt würde, während andere blutverändernde Gifte wie z. B. das langsamer wirkende Kohlenoxyd für sich selbst keinen Sauerstoff in Anspruch nehmen, indem sie unter Austreibung des Blutsauerstoffs sich mit dem Hämoglobin verbinden, zwar weitere Sauerstoffaufnahme in den Lungen verhindern, den bei Beginn der Vergiftung vorhandenen Sauerstoff aber dem Blute

ebenso wenig wie sein Ozonisirungsvermögen rauben. Die weniger energische Wirkung des Cyankalium und der Blausäure auf Kaltblüter könnte sich dann lediglich durch die niedrigere Temperatur erklären, bei welcher Cyankalium- und Cyanwasserstoffhämoglobin sich sehr viel langsamer bilden.

Diese ganze Anschauungsweise, so plausibel sie auch nach den mitgetheilten Thatsachen scheint, ist doch aus dem einfachen Grunde unhaltbar, weil sich die neuen Verbindungen im Blute der Vergifteten nicht nachweisen lassen.

Nichtsdestoweniger beruht die furchtbare Wirkung der Blausäure und des Cyankalium auf Sauerstoffentziehung. Indem ich von letzterem, obgleich es dieselben Wirkungen ausübt wie Blausäure, vor der Hand absehe, wegen der Giftigkeit der Kaliumverbindungen an sich, will ich darthun, dass Blausäure durch Asphyxie tödtet.

Hält man einem Kaninchen oder Meerschweinchen ein mit wässriger Blausäure befeuchtetes Tuch vor die Schnauze oder injicirt man ihnen concentrirte Blausäure unter die Haut, so werden die Athembewegungen nach wenigen Secunden beschleunigt, das Thier wird unruhig; nach 20 bis höchstens 50 Secunden fällt es um, bekommt Krämpfe, die manchmal tetanisch, durch Reize sich erneuernd und so gewaltig sind, dass das Thier mehrere Fuss weit fortgeschleudert wird. Der Harn entleert sich in einem Strahle, das Maul wird weit aufgerissen, die Dyspnoë ist auf das höchste gestiegen, dann tritt Collapsus ein; die Pupille erweitert sich so, dass von der Iris nur ein ganz schmaler Saum sichtbar bleibt, die Conjunctiva wird unempfindlich, die Augäpfel treten hervor, noch zwei bis drei krampfhaftes Inspirationen, dann hören alle Athem- und Reflexbewegungen auf. Das Herz schlägt schwach und allmählich langsamer noch einige Minuten lang unregelmässig fort. Bei einem grossen Kaninchen, das nach einer Minute die letzte krampfhaftes Inspirationsbewegung machte, war jedoch in der zwölften Minute danach der Herzschlag noch erkennbar, in der dreizehnten stand das Herz still.

Die Vergiftungssymptome stimmen sehr überein mit den bei Erstickung durch Wasserstoff-, Stickstoff- oder Kohlensäureathmung und durch Trachealverschluss beobachteten Erscheinungen. Nur ist der Verlauf ein ungleich schnellerer. Man muss desshalb die

Möglichkeit einer Herzlähmung nicht weniger als die einer Lähmung des respiratorischen Centralorgans in Erwägung ziehen.

Ich vergiftete daher tracheotomirte Kaninchen, welche nach Blosslegung des Herzens mit Curarin (krystallisirtem schwefelsauren in wässriger Lösung) bewegungslos gemacht waren und deren Athmung durch einen Blasebalg künstlich unterhalten wurde, mit Blausäure, indem ich zunächst minimale Mengen subcutan injicirte. Es schien eine sehr kurz dauernde geringe Erhöhung der Pulszahl einzutreten, sonst keine Veränderung. Nach Injection grosser Mengen Blausäure nimmt aber nach wenigen Minuten die Pulszahl sehr bedeutend ab — in einem Falle von 200 auf 64 in der Minute innerhalb 4 Minuten — dann werden die Herzcontractionen sehr schwach, immer seltener und unregelmässig und setzen oft mehrere Secunden lang aus; endlich hörten die Ventrikel auf sich zusammenzuziehen, man bemerkt an ihnen nur noch ein Flimmern, die Atrien fahren noch einige Minuten lang fort zu pulsiren.

Hiernach wirkt die Blausäure in hinreichender Menge in den Körper gebracht unzweifelhaft herzlähmend auch bei erhaltener Respiration. Es fragt sich, ob dabei der Herzstillstand durch Reizung der Nervi vagi oder durch Lähmung der herzbewegenden Nerven oder durch directe Einwirkung auf das Herz selbst erfolgt. Um hierüber Aufschluss zu erhalten, wurden solche Kaninchen, denen ich beide Vagi durchschnitt, deren Herz blossgelegt und deren Athmung künstlich unterhalten ward, durch Einspritzungen von Blausäure in die Muskeln oder in das Bindegewebe vergiftet. Es ergab sich dabei, dass sehr kleine Gaben keinerlei merkliche Veränderung hervorriefen, grosse Dosen bewirkten tetanische Krämpfe, wie bei nicht durchschnittenen Vagis mit dem Unterschiede, dass die Herzthätigkeit nicht im Mindesten verlangsamt wurde. Das Herz schlug kräftig weiter, während absolute Reflexlosigkeit vorhanden war. Jedesmal, wenn die Lufteinblasungen unterbrochen wurden, fing auch das Herz an langsamer zu pulsiren, nach ihrer Wiederaufnahme schlug es wieder schneller und wenn sie ganz sistirt wurden, hörte es nach etwa 5 Minuten auf zu arbeiten; es stand nach einigen flimmernden Zuckungen, die allmählich seltener wurden, ganz still. So lange die Athmung aber unterhalten wurde, blieb auch das Herz thätig. Hieraus folgt, dass bei Blausäurevergiftungen durch Vagusreiz Herzlähmung zu Stande kommen kann. Man darf

aber bei Warmblütern hierin nicht die Todesursache suchen, denn auch Kaninchen mit durchschnittenen Vagis können durch Blausäure getödtet werden. Nur bedarf es, wie mich mehrere sehr schlagende Versuche lehrten, längerer Einwirkung (statt 1 Minute einer halben Stunde) oder grösserer Mengen, als bei intacten Vagis. Die Erscheinungen sind dieselben, nur die Krämpfe nicht so heftig. Wir müssen daher schliessen, dass die Blausäure in sehr grossen Gaben dem Körper einverleibt nicht bloss eine Reizung der Hemmungsnerven des Herzens, sondern noch eine andere herzlähmende Veränderung, vielleicht Lähmung der acceleratorischen Herznerven von E. und M. Cyon veranlasst, oder was am wahrscheinlichsten, dass sie nur durch Aufheben der Respiration herzlähmend wirkt. Diese letztere Auffassung ist deshalb die wahrscheinlichste, weil bei durchschnittenen Vagis und erhaltener Respiration auch sehr grosse Mengen Blausäure gar keinen Herzstillstand, ja nicht einmal eine irgend nennenswerthe Verlangsamung der Herzaction bewirken.

Die Section der noch warmen mit Blausäure vergifteten Warmblüter zeigt constant eine enorme Ueberfüllung der Venen (namentlich der V. cava und der Pfortader) mit ausserordentlich dunklem Blute, eine Erweiterung des mit ebensolchem Blut förmlich überladenen rechten Herzens und sehr grossen Blutreichthum der Milz und Leber. Das Gehirn war in den von mir beobachteten Fällen nicht sehr blutreich, nur die Venen der Hirnhäute mit Blut gefüllt. J. R. Bischoff fand dagegen bei einem Meerschweinchen nach Blausäurevergiftung im Gehirn „alle Gefässe mit schwarzem Blut sehr überfüllt“. Das linke Herz und die Arterien sind fast blutleer. Die Venenfüllung lässt sich bei Kaninchen während der Vergiftung leicht an den Ohren in eclatanter Weise direct beobachten. Die Lungen waren nicht auffallend blutreich. Bringt man unter Luftabschluss eine Probe des dunkelgefärbten Blutes, welches übrigens nicht immer nach Blausäure riecht, vor den Spalt des Spectralapparates, so sieht man in der Mehrzahl der Fälle nur den Absorptionsstreifen des sauerstofffreien Hämoglobin und nur bisweilen zugleich ganz schwach die Sauerstoffhämoglobinstreifen. Durch Schütteln mit Luft wird das Blut hellroth, und zeigt dann die Sauerstoffhämoglobinstreifen, durch reducirende Agentien wird es purpurn und dichroitisch wie gewöhnliches sauerstoffreies Blut und die beiden Absorptionsstreifen weichen dem Reductionsbande.

Ein etwas anderes Bild zeigen die mit Blausäure vergifteten Kaltblüter. Injicirt man Fröschen wässerige Blausäure unter die Haut oder lässt man sie gasförmige Blausäure einathmen, so wird die Respiration beschleunigt und bei grossen Dosen tritt schon nach wenigen Minuten Dyspnoë ein, welche sich immer mehr steigert; das Thier athmet mit geöffnethem Maul, die Bulbi treten hervor. Der Frosch wird asphyktisch. Kölliker, welcher die Einwirkung des Cyanwasserstoffs und des Cyankalium auf Frösche untersuchte, erwähnt von den Veränderungen der Athmung nichts und doch sind gerade sie das was zuerst auffällt. Das Herz kann noch ein bis zwei Stunden unregelmässig weiter schlagen, zur Zeit seines Stillstandes ist bereits Reflexlosigkeit und Unerregbarkeit der motorischen Nerven vorhanden.

Vergiftet man Frösche, deren Herz blossgelegt wurde, mit Blausäure, so bemerkt man sehr bald eine Abnahme der Schlagzahl, nach und nach schlägt das Herz auch schwächer und unregelmässig, häufig kommen auf 1 Kammersystole zwei Pulsationen der Atrien. Nach etwa  $1\frac{1}{2}$  Stunden steht das Herz meist erweitert diastolisch still. Es enthält nicht dunkles, sondern ziemlich hellrothes Blut, wie auch Claude Bernard beobachtete. Im Spectralapparate zeigt dieses Blut aber keine Besonderheiten, man sieht nur die Sauerstoffhämoglobinstreifen, welche auf Zusatz reducirender Agentien dem Stokes'schen Streifen Platz machen. Ich schalte hier einige Bemerkungen ein über die Farbe des mit Blausäure und mit Cyankalium vermischten Blutes. Wenn man sauerstoffgesättigtes defibrinirtes noch lebenswarmes Blut mit viel trockenem Cyankaliumkrystallpulver versetzt, so wird es heller roth und zwar anfangs noch heller, als wenn man ceteris paribus das Blut mit Chlorkaliumkrystallpulver schüttelt. Stellt man die beiden Proben und zum Vergleich eine ebenso grosse des unveränderten sauerstoffgesättigten Blutes in ein Wasserbad von  $40^{\circ}$ , so werden die gesalzenen Blutproben schnell dunkeler und gleich gefärbt, während die dritte Blutprobe hell bleibt. Ich liess nun die Probircylinder 24 Stunden in kaltem Wasser stehen, es war dann das unveränderte Blut noch ganz hellroth, das Cyankaliumblut dagegen schwarz wie entgastes Blut, die Farbe der mit Chlorkalium versetzten Probe stand in der Mitte, sie war dunkelroth, — zeigte aber die Sauerstoffhämoglobinstreifen ebenso deutlich wie das unveränderte Blut;

das schwarze Cyankaliumblut hingegen lieferte nur das eingangs beschriebene Cyankaliumhämoglobinspectrum, veränderte sich nicht beim Schütteln mit Luft und gab mit Schwefelammonium versetzt das Spectrum des reducirten Cyankaliumhämoglobin. Mit viel Blausäure versetztes sauerstoffgesättigtes frisches Blut wird etwas dunkeler als dasselbe Blut mit gleichviel Wasser vermischt. Nach 24 Stunden war es heller als das Chlorkaliumblut, dunkeler als das gewässerte, viel dunkeler als das gleich alte unvermischte und viel heller als das mit Cyankalium behandelte Blut. Ich führe diese Notizen nur deshalb an, um darzuthun dass die Farbenänderungen des Blutes, welche durch Blausäure ausserhalb des Körpers hervorgerufen werden können, nicht die hellere Farbe des Blutes der damit vergifteten Frösche erklären.

Es ist diese vielmehr, wie ich glaube, lediglich darauf zurückzuführen, dass das Blut noch viel Sauerstoff enthält. Man findet bei den Fröschen die Lungen noch lange nach der Blausäurevergiftung mit Luft gefüllt.

Bei Cyankaliumvergiftungen ist allerdings zu Anfang das Froschblut bedeutend heller gefärbt, und hier möchte ich Kölliker beipflichten, welcher meint, die hellrothe Farbe sei wahrscheinlich der Beimengung des Kalisalzes zuzuschreiben. Nach 24 Stunden wird dieses Blut auch in dem Herzen und den Gefässen ebenso wie das der mit Blausäure vergifteten Frösche sehr dunkel.

Fassen wir die Resultate der Vergiftungsversuche mit Blausäure zusammen, so ergibt sich, dass constant die Symptome der Vergiftung zuerst erschwertes Athmen, dann Aufhören der Respiration und schliesslich Herzstillstand sind. Das Blut der mit Blausäure vergifteten Warmblüter ist ganz oder nahezu sauerstofffrei. Es handelt sich darum zu wissen, wie diese Sauerstoffentziehung zu Stande kommt. Möglich wäre es, dass die Blausäure sich selbst mit dem Blutsauerstoff oxydirte. Diess ist aber-desshalb unwahrscheinlich, weil auch das frischeste Blut ausserhalb des Körpers mit Cyanwasserstoff zusammengebracht nicht einfach seines Sauerstoffs beraubt und durch Schütteln mit Luft wieder sauerstoffhaltig wird, sondern ganz andere Erscheinungen zeigt, wie wir gesehen haben. Dann spricht auch der selten fehlende Geruch des Blutes nach bitteren Mandeln gegen Oxydation der Blausäure, wenn

auch nicht geleugnet werden kann, dass kleine Mengen vielleicht durch das Ozon des Blutes zerstört werden.

Auch eine zweite Vermuthung, dass im Blute viel Cyanwasserstoffhämoglobin und dadurch allein der Sauerstoffmangel entstehe, ist nicht haltbar, weil durch Luftzufuhr wieder Sauerstoffhämoglobin sich bildet und das Cyanwasserstoffhämoglobin nicht nachgewiesen werden konnte trotz der feinsten Hilfsmittel (Spectralapparat).

Es bleibt also die Lähmung des respiratorischen Centralorgans zu erörtern und diese genügt vollkommen, um die Sauerstoffentziehung bei Kaninchen innerhalb einer Minute zu erklären. Die Lungen hören auf zu arbeiten, das Blut erhält keinen Sauerstoff mehr, das Thier erstickt. Dabei wird durch Reizung der Nervi vagi das Herz zum Stillstand gebracht, denn bei durchschnittenen Vagis und künstlich erhaltener Respiration steht das Herz auch bei enormen Gaben Blausäure, wie wir sahen, nicht still. Es ist nun wissenswerth, ob die anfängliche starke Reizung und unmittelbar darauf folgende Lähmung des respiratorischen Centralorgans durch die Blausäure als solche oder durch Cyanwasserstoffhämoglobin bewirkt wird; denn letzteres ist, trotzdem die Verbindung im Blute der Vergifteten nicht nachgewiesen ist, möglich, der Körper könnte sich in minimalen Mengen bilden, zumal die Bedingungen dazu so günstig sind. Ich injicirte deshalb Meerschweinchen und Fröschen wässrige Lösungen von krystallisirtem Cyanwasserstoffhämoglobin und Cyankaliumhämoglobin, aber das Resultat — Tod mit allen Erscheinungen der Blausäurevergiftung ist nicht rein, denn es fehlt der Beweis, dass die angewendeten Präparate absolut frei von freiem Cyanwasserstoff und freiem Cyankalium waren und selbst in diesem Falle ist eine Zerlegung der Verbindungen im Körper wohl möglich. Letztere Vermuthung wird dadurch unterstützt, dass die Zeit vom Augenblick der Injection bis zur ersten Wirkung länger dauert, als bei Vergiftung mit reinem Cyanwasserstoff und Cyankalium und dadurch dass die Thiere nach Blausäure riechen, während die injicirten Lösungen nicht den allergeringsten Geruch an sich hatten. Es ist also wahrscheinlicher, dass die Blausäure als solche lähmend auf das Athmungscentrum wirkt.

Wie dem auch sein mag, allein der Umstand, dass die Thiere asphyktisch sterben, berechtigte mich, von der Anwendung der künst-

lichen Respiration bei Blausäurevergiftungen Wiederbelebung der Vergifteten zu erwarten.

An Kaninchen angestellte Versuche lieferten in der That das erfreuliche Ergebniss, dass selbst solche mit sehr viel Blausäure vergiftete Individuen, deren Respiration null, deren Conjunctiva absolut unempfindlich, deren Pupille enorm erweitert, deren Bulbi vorgetrieben sind, doch durch die künstliche Athmung sich vollständig erholen können, vorausgesetzt nur dass bei Beginn derselben das Herz noch schlägt. Ich schiebe die Details zweier derartiger Versuche ein.

I. Von zwei grossen sehr ähnlichen Kaninchen wurde das eine mit einer abgemessenen Menge wässriger Blausäure durch subcutane Injection unter die Bauchhaut vergiftet, es war nach  $1\frac{1}{2}$  Minuten todt. Das andere Kaninchen wurde tracheotomirt und mit der doppelten Menge Blausäure ebenso vergiftet.

5 Uhr — Min. Tracheotomie beendet. Subcutane Blausäureinjection.

5 - 1 - Convulsionen, Pupillenerweiterung, dann Exophthalmus, Conjunctiva unempfindlich. Einige krampfartige Inspirationen. Harn und Koth werden gewaltsam ausgeschieden.

5 - 2 - Letzter inspiratorischer Krampf, mehr eine Zuckung. Herzschlag schwach. Beginn der künstlichen Athmung.

5 - 14 - Die Augenlider bewegen sich ein wenig bei Berührung der Cornes.

5 - 15 - Plötzlich selbständige Athembewegungen und zwar 67 in 1 Minute.

5 - 25 - Das Thier versucht sich aufzurichten, ist noch matt.

5 - 50 - Es geht umher, ist vollständig hergestellt.

II. Zwei gleichartige noch nicht ganz ausgewachsene Kaninchen desselben Wurfs wurden tracheotomirt. Das eine liess ich mittelst einer kleinen in die Trachea eingebundenen Röhre so lange aus einer halb mit concentrirter Blausäure gefüllten enghalsigen Flasche athmen, bis es umfiel; es geschah nach 3 Athemzügen, nach 1 Minute war es todt. Das andere Kaninchen wurde ganz in derselben Weise vergiftet. Auch dieses fiel nach 3 Athemzügen um, ich liess es aber noch einen tiefen Athemzug aus der Flasche thun.

8 Uhr  $11\frac{1}{2}$  Min. Das Thier ist asphyctisch.

8 - 12 - Letzter inspiratorischer Krampf. Conjunctiva reagirt nicht.

8 - 13 - Künstliche Athmung beginnt.

8 - 15 - Aeusserst schwache und seltene inspiratorische Zuckungen.

8 - 16 - Zwölf solcher Zuckungen in einer Minute. Bei Unterbrechung der künstlichen Athmung hören sie auf.

8 - 19 - Reflexbewegungen. Inspiratorische Zuckungen.

8 - 39 - Plötzlich beginnen die Athembewegungen selbständig zu werden.

8 - 40 - Jetzt erst schliesst sich das Auge bei Berührung der Cornea.

8 - 45 - Versuch sich aufzurichten. Bei Unterbrechung der künstlichen Athmung tetanischer Krampf von 10 Secunden.

- 8 - 46 - Wiederholter Krampf bei Unterbrechung der Luftenblasungen. Die Conjunctiva wieder weniger empfindlich.
- 8 - 48 - Erneuter Tetanus bei Unterbrechung des Athmens.
- 8 - 54 - Dessgl.
- 8 - 55 - Die Augen werden auf- und zugemacht.
- 8 - 56 - Die künstliche Respiration wurde unterbrochen, sofort trat ein Krampfanfall ein und dyspnoisches Athmen.
- 8 - 59 - Das Thier erhebt sich, ist aber sehr matt. Es erholt sich ganz allmählich. Die Luftenblasungen waren von jetzt ab unnöthig.
- 9 - 15 - Ausser etwas Mattigkeit nichts Abnormes. Am folgenden Morgen fand ich das Kaninchen im besten Wohlsein.

Gegen diese Versuche ist der Einwurf nicht stichhaltig, dass die Thiere ungenügend vergiftet waren, denn die Vergleichskaninchen starben von geringeren Mengen des Giftes, als ich anwandte. Ich muss indessen hervorheben, dass die Wiederbelebungsversuche die grösste Umsicht erheischen. Es ist mir mehrmals begegnet, dass die Thiere bis zu einem gewissen Grade (Empfindlichkeit der Bindehaut) sich erholten und dann nach  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Stunden doch allmählich kälter werdend trotz beginnender selbständiger Athmungsbewegungen zu Grunde gingen. Diess geschah an kalten Tagen; ich habe daher, wenn es nicht sehr warm war, die einzu- blasende Luft durch eine grosse luftdicht schliessende feuchte Flasche geleitet, welche in einem Wasserbade stand. Die Anwendung eines solchen Vorwärmers bei künstlicher Respiration ist sehr empfehlenswerth. Ferner ist für das Gelingen des Versuches von der grössten Bedeutung, dass das Herz bei Beginn der künstlichen Athmung noch schlage. Ist diess der Fall, dann gelingt die Wiederbelebung jedesmal, wenn nicht ganz kolossale Blausäuemengen angewandt wurden. In solchen Fällen scheint eine directe Einwirkung auf das Herz stattzufinden, wie denn auch ausgeschnittene Froschherzen sehr viel früher in Blausäure als in Blutserum zu pulsiren aufhören.

Die Wiederherstellung der durch Blausäure vergifteten Thiere mittelst der künstlichen Athmung ist vollständig und wenn nur eine Spur von Athmungsbewegungen bei Beginn derselben vorhanden ist, glückt sie wohl immer, jedenfalls ist dann die Prognose eine äusserst günstige und es wird die Pflicht jedes Arztes sein, künftig bei Blausäurevergiftungen, wenn das Herz noch schlägt, sofort die künstliche Athmung zu versuchen.

Ich habe nur ein einziges Mal Wiederherstellung (eines kleinen Meerschweinchens) ohne Lufteinblasungen beobachtet. In diesem Falle war aber die Athmung garnicht unterbrochen, sondern nur sehr verlangsamt und krampfhaft, die Conjunctiva nicht unempfindlich und keine eigentliche Asphyxie vorhanden, es traten zwar tetanische Krämpfe, wobei ein Spreizen der Zehen bemerkenswerth und später langdauerndes allgemeines Muskelzittern ein, aber die Vergiftung war nichtsdestoweniger unvollständig, weil es nicht bis zum Exophthalmus und zur Unempfindlichkeit der Conjunctiva kam. Nach Bespritzung des Nackens mit einem Strahle kalten Wassers wurden übrigens in diesem wie in an anderen Fällen die Inspirationen bedeutend erleichtert und häufiger. Nach einer Stunde hatte sich das Thierchen erholt.

Was die Todesursache bei den mit Blausäure vergifteten kaltblütigen Thieren betrifft, so möchte ich fast glauben, dass sie auf Vagusreizung und dadurch herbeigeführtem Herzstillstand beruht. Die Thiere gehen nicht an Sauerstoffmangel zu Grunde, denn ihr Blut enthält nach dem Tode noch viel Sauerstoff, sie sterben ohne jeden Krampf, oft ohne eine einzige Bewegung, ausser den Athembewegungen zu Anfang, auszuführen und hierdurch kennzeichnen sich, wie Isidor Rosenthal mit Recht hervorhebt, die Herzgifte. Frösche sterben also durch Blausäure, weil ihr Herz gelähmt wird, nicht durch das vorhergegangene Aufheben der Respiration — diese tödtet nicht so schnell — während bei Warmblütern die Athmungsunterbrechung für sich schon genügt, es tritt aber schnell Herzlähmung hinzu.

Vergleichen wir nun zum Schluss die Wirkung der Blausäure auf den thierischen Organismus mit der anderer Gifte, so zeigt sich zunächst eine ganz überraschende Aehnlichkeit mit der Wirkung des Schwefelwasserstoffs, welche neuerdings von S. Kaufmann und Isidor Rosenthal genauer untersucht wurde. Der Parallelismus ist in der That fast vollständig. Hier wie dort Dyspnoë, Convulsionen, Asphyxie, Tod, hier wie dort Sauerstoffentziehung, Wiederbelebung durch künstliche Respiration, wenn das Herz nicht schon gelähmt ist. Aber ein wesentlicher Unterschied ist vorhanden: bei Schwefelwasserstoffvergiftung wird der Herzstillstand nicht durch Vagusreiz bedingt, wie es bei Blausäure nach meinen Versuchen wahrscheinlich ist. Auch die Schnelligkeit der Wirkung

ist bei Blausäure grösser als bei Schwefelwasserstoff und dieses ist überhaupt kein so starkes Gift, denn man kann bis zu 1 Cubiccentimeter Schwefelwasserstoffwasser einem grossen Kaninchen unter die Haut injiciren, ohne dass es Schaden nimmt, während ein Tropfen mässig concentrirter Blausäure es tödtet.

Auch ein Vergleich meiner Blausäurevergiftungsversuche mit den sorgfältigen Experimenten von L. Amelung, welcher sehr zahlreiche Vergiftungsversuche mit Schwefelwasserstoff anstellte, zeigt die Uebereinstimmung der Symptome bei Vergiftung mit diesem Gase und mit Cyanwasserstoff. Beide tödten durch Erstickung. Wie aber der Reizvorgang zu denken sei, welchen Effect die beiden Wassertoffsäuren auf das respiratorische Centralorgan direct ausüben, wodurch überhaupt die Lähmung bewirkt wird, das müssen spätere Forschungen lehren. Vorläufig wissen wir weder genau, was gereizt wird, noch was reizt, wir wissen bloss ungefähr, wo gereizt wird und über die Natur des Reizes wissen wir nur, dass es das Gift selbst oder eine Verbindung desselben mit einem Blutbestandtheil oder bei einfacher Erstickung entweder sauerstoffreies Hämoglobin oder Kohlensäure sein kann. Letzteres Dilemma ist immer noch vorhanden, weil bei keinem Versuch es zu heben der Einwurf beseitigt wurde, dass bei Sauerstoffentziehung die Blutkohlensäure zunimmt und bei Kohlensäurevermehrung der Blutsauerstoff abnimmt. Es fehlt an Blutanalysen.

#### C i t a t e.

Die mit einem \* versehenen Schriften lagen mir nicht vor.

\*Scheele, *Opuscula chemica et physica*. Lipsiae 1788. II, 148 und in den Abhandlungen der Akademie der Wissensch. zu Stockholm für 1782 und 1783.

Schrader, *Neue Wahrnehmungen über die Blausäure* in Gilberts *Annalen der Physik*. Halle 1803. XIII, 503 u. 504, und in der \*Spenerschen *Berlinschen Zeitung* vom 29. Jan. 1803.

\*F. von Ittner, *Beiträge zur Geschichte der Blausäure*. 1809.

\*Gay-Lussac, in den *Annales de chimie*, LXXVII, 128 u. XCV, 136.

\*Coullon, *Recherches sur l'acide cyanhydrique*. Paris 1819.

G. G. Stokes, *On the reduction and oxidation of the colouring matter of the blood*, in the *London, Edinburgh and Dublin philosophical Magazine and Journ. of science*. 4th series. XXVIII, 391. Nov. 1864. London.

W. Preyer, *Beiträge zur Kenntniss des Blutfarbstoffs* in dem *Centralblatt f. d. med. Wiss.* Apr. 1867, 259 u. 260 u. 274.

F. Hoppe-Seyler, *Ueber die Ursache der Giftigkeit der Blausäure*, in diesem *Archiv* XXXVIII, 435. 1867.

E. und M. Cyon, *Sur l'innervation du coeur*, in den *Comptes rendus de l'Acad. des sciences* LXIV, 670. Mars 1867. Paris.

- J. R. Bischoff, Ueber Vergiftungen nebst einigen Versuchen an Thieren, welche mit Blausäure, Cyankalium und Arsenik angestellt wurden. Wien 1844. S. 13 (abgedruckt aus den med. Jahrb. der k. k. österr. Staaten). 8°.
- A. Kölliker, Physiologische Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte. VII. Blausäure, in diesem Archiv X, 272. 1856.
- S. Kaufmann und J. Rosenthal, Ueber die Wirkungen des Schwefelwasserstoffgases auf den thierischen Organismus in Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv 1865, 659.
- L. Amelung, Beiträge zur Lehre von der Wirkung des Schwefelwasserstoffs. Inaug.-Diss. Juli 1858. Marburg. 64 Stn. 8.
- J. Rosenthal, Ueber Herzgifte in Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv 1865. S. 601.
- Cl. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques. Paris 1857. 193. Bonn, am 28. Mai 1867.

---

#### IV.

### Beiträge zur Experimental-Pathologie der heerdartigen, umschriebenen, disseminirten Lungenentzündung, sowie der Uebertragung der sogenannten Tuberkulose, anderer entzündlicher und verschiedener neoplastischer Produkte vom Menschen auf Thiere.

Von Geheimrath Prof. Dr. Lebert

und

Dr. Oscar Wyss, Privatdocent in Breslau.

---

Alle unsere Begriffe über Tuberkulose sind in voller Umwandlung begriffen. Die Laennec'sche Einheitstheorie ist in dem von ihm und seiner Schule aufgestellten Sinne nicht mehr haltbar, aber auch gegen den Dualismus der Unterscheidung von sogenannter reiner Tuberkulose und chronischer Pneumonie lassen sich viele und gewichtige Einwände machen und es ist wahrscheinlich, dass die Zusammengehörigkeit bei der die Einheitlichkeit in dem der Laennec'schen entgegengesetzten Sinne so wiederhergestellt werden wird, dass die Granulationen (Tuberkeln), wie die disseminirte tuberkelähnliche Entzündung beide als aus der Entzündung hervorgegangen werden aufgefasst werden können, dass aber die reine Entzündung der primitive und die Granulation der entzündliche, oft metastatische Folgezustand der erstern ist. Auf diesen Punkt,