

XXII.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium von Prof. L. Lewin in
Berlin.

Ueber die Giftwirkungen des Akrolein.

Ein Beitrag zur Toxikologie der Aldehyde.

Von

L. Lewin.

Der Allylaldehyd ist meines Wissens bisher nicht toxikologisch untersucht worden. Vor einigen Jahren stellte ich wenige Versuche mit einem Präparate an, das ich nach der bisher üblichen Methode aus Glycerin mittels Kaliumhydrosulfat gewonnen hatte. Das so erhaltene Akrolein war aber so wenig rein, dass ich die Ergebnisse des Thierversuches nicht für beweiskräftig halten konnte.

Durch A. Wohl und L. Neuberg¹⁾ ist nun kürzlich eine neue Methode der Akroleindarstellung bekannt gegeben worden, die ein reines Präparat liefert. Glycerin (40 g) und Borsäureanhydrid (15,2 g) werden aus einer Metallretorte rasch destillirt. Es geht ein gelbbraunes Oel über, aus dem durch mehrfache Destillation und Trocknen über Chlorcalcium das reine Akrolein erhalten wird. Statt des Anhydrids kann man auch krystallisirte Borsäure (333 g) auf Glycerin (500 g) einwirken lassen.

Auf meine Bitte überliess mir Herr Wohl genügende Mengen von Akrolein, die ich, um ein vollkommen reines Präparat zu verwenden, öfter einer erneuten Destillation für sich und über Chlorcalcium unterwarf. Der Siedepunkt des Akroleins liegt bei 52,4°. Da sich aus Akrolein durch Sauerstoffaufnahme die flüssige Akrylsäure bildet, die zwar bei 140° siedet, aber auch wirksam ist, so war deren Elimination geboten.

Das von mir benutzte Akrolein hatte eine hellgelbe Farbe und löste sich gut in Wasser.

¹⁾ Wohl und Neuberg, Berichte der Deutsch. chem. Gesellschaft. 1899. S. 1352.

Das Akrolein erweckt in mehr als einer Beziehung ein Interesse. Ueberall da, wo Fette erhitzt werden, bildet sich dieser Aldehyd. Zu der Zeit, als allgemein die Beleuchtung mit Talgkerzen geschah, wurde oft genug darüber geklagt, dass, besonders durch das Weiterglimmen nach dem Auslöschen, giftige Producte entstünden. Ich erinnere mich, Berichte über derartige Vergiftungen in alten Schriften gelesen zu haben, ohne im Augenblick bestimmt angeben zu können, wo sie mitgetheilt wurden.

Auch das Ueberlaufen von Fett in der Küche lässt Akrolein entstehen.

Vor allem aber kann die Bildung desselben im Gewerbebetriebe für die Arbeiter unter Umständen bedeutungsvoll werden, zumal dann, wenn es chronisch aufgenommen wird. Bei der durch Hitze vorgenommenen Palmölbliche lässt man das Oel über heisse Platten laufen. Hierbei entstehen Akroleindämpfe. Sie bilden sich auch bei der Stearinsäurefabrikation, sowie bei der trocknen Destillation von Fetten, besonders bei der Verseifung und der darauffolgenden Dampfdestillation. Das bei der Gewinnung der Stearinsäure aus Talg oder Palmöl abgeschiedene Glycerin unterliegt weiter einem Concentrations- und Reinigungsverfahren und wird in besonderen Raffinerieen bei Luftabschluss mit überhitztem Wasserdampf destillirt. Der bei dem Destillationsverfahren nicht condensirte Theil der Dämpfe enthält flüchtige Fettsäuren und Akrolein.¹⁾

Ausser diesen praktischen Gesichtspunkten interessiren die Fragen, wie sich dieser Aldehyd zu seinem Alkohol in der Wirkung auf belebte Wesen stellt, und wie sein toxisches Verhalten im Vergleich zu anderen Aldehyden ist.

I. Einwirkungen des Akrolein auf den Menschen.

Die Berührung des Akrolein mit der gesunden Haut verändert diese nicht und erzeugt auch keine Empfindungsstörungen. Die Einwirkung auf eine Hautstelle, deren Epidermis verletzt ist, schafft Röthung und ein lebhaftes Gefühl des Brennens, das indessen nicht sehr lange anhält. Dabei ist hervorzuheben, dass das Haftvermögen des Akrolein an Geweben kein geringes ist. Es ist dies durch seine relativ grosse Flüchtigkeit bedingt, die ein tieferes Eindringen in die Hautschichten veranlasst. Es lässt sich dies leicht

1) Handbuch der prakt. Gewerbehygiene. Herausgegeben von H. Albrecht. 1896. S. 118 und 919.

nachweisen, wenn man z. B. am Handrücken eine Stelle damit befeuchtet und nach wenigen Minuten das nachher zu erwähnende Reagens aufträgt. Die Blaufärbung geht dann, wie man feststellen kann, ziemlich tief in das Gewebe hinein.

Wie diese Substanz die zugänglichen Schleimhäute angreift, habe ich an mir selbst kennen zu lernen reichlich Gelegenheit gehabt. Es tritt, wenn auch nur mässige Mengen in einem Raum verdampft sind, Brennen an der Bindehaut des Auges ein, während Thränenlaufen und *acute* Reizsymptome anderer zugänglicher Drüsen selbst bei Einwirkung concentrirteren Dampfes bei mir fehlten. Nach dreiwöchentlichem Arbeiten mit diesem Stoff hatte sich jedoch ein nicht geringer Conjunctivalkatarrh herausgebildet. In demselben Umfange entsteht eine Reizung der Mund- und Nasenschleimhaut. An der letzteren empfindet man ein vorübergehendes Stechen, das nicht von irgendwie erheblicher Mehrabsonderung von Nasenschleim gefolgt ist.

Dagegen macht die Aufnahme relativ kleiner Mengen des Akroleindampfes unangenehme Beschwerden in den Athmungsorganen. Nicht als wenn Husten danach aufträte — ganz selten habe ich einmal denselben wahrgenommen —, sondern weil der eigenthümliche, unangenehm süssliche Dampf ein Gefühl der Völle in den Lungen erzeugt, so dass man gezwungen wird, den Athem zeitweilig anzuhalten. Es ist dieser Zustand nicht mit demjenigen zu vergleichen, der sich einstellt, wenn man genöthigt ist, für kurze Zeit ein irrespirables Gas zu athmen. Hier schliesst sich die Glottis mehr oder minder lange, und dieser Luftabschluss kann Erstickungsgefühl, Cyanose und die weiteren bekannten Folgen der Athmungsbehinderung veranlassen. Den Akroleindampf dagegen kann man einathmen, aber man hat schon nach ganz kurzer Zeit das Bestreben, nicht mehr oder nur selten zu athmen, weil die Empfindung herrscht, dass die Lungen mit dem fremden Dampfe bis zur Unmöglichkeit ihn wieder auszustossen, angefüllt sind. Trotz dieser unangenehmen Empfindung athmet man weiter und nimmt sehr bald bei irgendwie erheblichen Mengen des Dampfes in der Athmungsluft leichtes Schwindelgefühl, auch wohl etwas Benommensein und stärkeren Blutandrang zum Kopfe wahr.

Ein quälender Katarrh der hinteren Rachenwand, der Kehlkopf- und Bronchialschleimhaut blieben bei mir als erkennbare, lästige Folgen des intimen chronischen Umganges mit dem Akrolein zurück, und machten mich gegen jede weitere Aufnahme von Akroleindampf so empfindlich, dass auch sehr kleine Mengen die den ein-

zelen Schleimhautfunctionen entsprechenden, unangenehmsten acuten Exacerbationen hervorriefen.

Da bei dem Athmen in einem mit Akroleindampf erfüllten Raume auch immer kleine Mengen verschluckt werden, so ist es nicht verwunderlich, dass Magendrücken und Durchfall auch mit leichten Leibschmerzen entstehen.

Die auf Schleimhäuten und Wunden zustandekommende Reizung hat, wie ich glaube, nicht eine fällende Einwirkung des Akrolein auf das Gewebseiweiss zur Grundlage, obwohl Eiereiweisslösungen, sowie Blutserum durch Zusatz von reinem Akrolein wenn auch nur wenig, so doch deutlich erkennbar verändert werden. Es entstehen ganz feine, fadenförmige Gerinnsel in der leicht opalescenten Eiweisslösung. Um die sehr beträchtliche Gewebsreizung zu erklären, müsste die Einwirkung des Akrolein auf Eiweiss stärker sein.

Dagegen erfährt todtes Blut eine stärkere Veränderung. Setzt man zu frischem Fingerblut einen Tropfen Akrolein, so verschwinden nach längstens 5—8 Minuten sämmtliche rothe Blutkörperchen und statt deren breitet sich auf der Gesichtsfläche eine gleichmässige, hier und da noch weisse Blutkörperchen erkennenlassende Farbstoffmasse aus. Nach einiger Zeit wird diese blasser, und allenthalben erblickt man dann in ihr zahllose schwarze Punkte.

Eigenthümlich ist die makroskopische und spectroscopische Veränderung des Blutes unter dem Einflusse des Akrolein. Es wird heller roth, lackfarben. Weder der Methämoglobin- noch der Hämatinstreifen entsteht. Wohl aber zeigen sich nach Zusatz von Schwefelammonium in langsamer Entwicklung in dem Absorptionsbande des Hämoglobin die Streifen des Hämochromogens, die schliesslich von dem Hämoglobinband nur einen leichten Schatten übrig lassen. Ich brauche nicht hinzuzufügen, dass das verwendete Schwefelammonium gut war und wie Vergleichsversuche zeigten, in normalem Blute nur das Hämoglobinband hervorrief, muss aber erwähnen, was zur Erklärung des Entstehens von Hämatin beiträgt, dass das Akrolein sauer reagirte. Ich habe nicht feststellen können, ob Spuren von Akrylsäure in dem Akrolein diese Reaction veranlassen, die, wie ich gleich hier sagen kann, nicht im Blute von mit Akrolein vergifteten Thieren zustandekommt.

Dem Akrolein kommen nur wenig nachhaltige antiseptische Wirkungen zu. Im offenen Gefässe fault Blut, das mit einer 5procentigen Akroleinlösung versetzt wurde, schon nach einigen Tagen, im geschlossenen hält es sich etwas länger.

II. Thierversuche.

Die folgenden Versuche sollen nicht nur über die Höhe giftiger, resp. tödtlicher Dosen, sowie über die Symptomatologie der Vergiftung mit Akrolein bei verschiedener Art der Aufnahme Auskunft geben, sondern auch das Schicksal des Giftes im Thierkörper aufhellen. Die Versuche an Kaltblütern liessen sich in Bezug auf die Forschung nach den Gründen der beobachteten Erscheinungen noch viel weiter ausdehnen. Die Empfindlichkeit, die ich schliesslich für das Akrolein erwarb, war so gross, dass ich aus Rücksicht auf meine Berufspflichten zuletzt nicht mehr mit dem Stoff arbeiten konnte.

Die Einwirkung des Akrolein auf Frösche ist eigenthümlich. Nach Einspritzung von 1—5 Tropfen nimmt die Zahl der Herzcontractionen ab. Der Ventrikel, der bisher in jeder Diastole normal mit Blut gespeist wurde, geräth sehr bald in einen Contractionszustand, der zwar zuerst noch einen gewissen Grad von Bewegung gestattet, aber allem Anschein nach im weiteren Verlaufe der Vergiftung das Einströmen von Blut vollkommen verhindert. Arrhythmie und peristaltische Bewegungen des Herzens, die nach der Digitalis- oder Ouabaineinwirkung regelmässig eintreten, fehlen hier. Gemeinsam ist aber beiden Vergiftungen die starre Ventrikelcontraction. Sie ist so vollkommen, dass man den geschrumpften Ventrikel schichtweise von der Spitze an abtragen kann, ohne auch nur eine Spur von Blut demselben entweichen zu sehen, während die Vorhöfe davon genug enthalten. Dieser Typus der Herzbeeinflussung ist eigenartig genug, um ihn weiter zu verfolgen. Man thut den Thatsachen keinen Zwang an, wenn man die grobe, directe Reizung des Herzmuskels durch das in ihn gelangte Akrolein als Ursache seines systolischen Verharrens ansieht.

Die motorische Sphäre leidet sehr bald nach der Einspritzung des Akrolein. Ist in ein Bein die Injection vorgenommen worden, so wird dieses unmittelbar danach motorisch und sensibel gelähmt. Allmählich werden auch die anderen Gliedmaassen freiwilliger, coordinirter Thätigkeit unfähig; das Thier fällt um oder dreht sich auf den Rücken, und während nach Beibringung von wenigen Tropfen Akrolein die Reflexerregbarkeit noch lange, wenn auch nicht in vollem Umfange, erhalten ist, machen grössere Mengen derselben schnell ein Ende.

Bei manchen Thieren wird der Leib trommelartig aufgetrieben. Die Athmung setzt ganz aus. Der Tod erfolgt bei kleinen Fröschen nach 10—30 Minuten.

a. Versuche mit subcutaner Beibringung des Akrolein
an Warmblütern.

25. October 1899. Einem Kaninchen (1036 g) wurden 1,0 g Akrolein subcutan beigebracht.

Wenige Minuten später streckt sich das Thier hin und athmet dyspnoisch mit Maulaufsperrern. Die Schnauze, der Naseneingang und die Augen sind geröthet, die Ohrgefäße so mit Blut gefüllt, dass sie reliefartig über der Hautfläche emporragen. Nach 15 Minuten hat die Athmung an Häufigkeit beträchtlich abgenommen. Das Thier liegt mit geschlossenen Augen in einem tief somnolenten Zustand da. Allmählich wird die Athmung wieder sichtbarlich beschwerlich, pfeifend und rasselnd, bei jeder Inspiration werden die Athmungshülfsmuskeln in Anspruch genommen, die Pausen zwischen zwei Athmungen werden immer länger und nach $2\frac{3}{4}$ Stunden erfolgt der Tod.

Die Lungen des Thieres weisen Blutungen und Entzündung auf. Der linke Herzventrikel steht in starrster, der rechte in halber Systole still. Die Injectionsstelle ist in weitem Umfange hämorrhagisch entzündet.

1. November 1899. Ein Kaninchen (925 g) erhielt subcutan 0,5 g Akrolein.

Unmittelbar nach der Einspritzung schreit das Thier.

Nach 3 Minuten: Athmung 132 in der Minute. Wischt sich von Zeit zu Zeit die Schnauze; sitzt sonst mit halbgeschlossenen Augen.

Nach 10 Minuten: Athmungszahl 100. Ohren blutroth. Gefäße prall gefüllt.

Nach 14 Minuten: Athmungszahl 94.

Nach 16 Minuten: Halbliegende Stellung; Kopf herabgesunken, Augen halbgeschlossen.

Nach 25 Minuten: Athmungszahl 110. Die Athmung ist vertieft. Der Kopf ist hintentüber nach dem Nacken gezogen und bewegt sich bei jeder Inspiration mit.

Nach 50 Minuten: Athmungszahl 128. Die Ohrgefäße fangen an abzublassen und weniger gefüllt zu sein.

Nach 1 Stunde: Das Thier lässt sich auf die Seite legen. Die Athmung unverändert. Die Empfindung ist überall erhalten. Die Extremitäten sind paretisch.

Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden: Athmungszahl 94. Liegt wie ein tief narkotisiertes Thier da.

Nach 2 Stunden: Athmungszahl 70. Macht den fruchtlosen Versuch, sich zu erheben. Legt man das Thier über den Tischrand, dann kann es die schlaff herabhängenden Gliedmaassen nicht nachziehen.

Nach 2 Stunden 20 Minuten: Athmungszahl 56. Schwere Dyspnoe mit Maulaufsperrern bei jeder Inspiration.

Nach 2 Stunden 30 Minuten: Die Athmung hat aufgehört dyspnoisch zu sein.

Nach 2 Stunden 40 Minuten: Athmungszahl 40. Athmung flach. Reflexerregbarkeit erhalten.

Nach 2 Stunden 45 Minuten: Von neuem schwere Dyspnoe.

Nach 2 Stunden 50 Minuten: Athmungszahl 9.

Nach 3 Stunden: Tod.

Die Section zeigt die Lungen entzündet, stellenweis mit Blutungen versehen und luftfrei.

22. November 1899. Kaninchen von 860 g Gewicht.

Athmungszahl 58. Herzschläge 240.

Subcutane Einspritzung von 0,5 g Akrolein.

Nach 4 Minuten Athmung 64. Herzschläge 240

„ 8 „ „ 96 „ 200

„ 12 „ „ 72 „ 160

„ 18 „ Athmungsstillstände „ 160

„ 24 „ „ „ 200

„ 30 „ Athmung sistirt. „ 152

Section: Hyperämie der Lungen mit Blutungen. Die zuführenden Lungengefäße strotzen von Blut.

2. November 1899. Einem Kaninchen (984 g) werden 0,3 g Akrolein subcutan injicirt.

Schreien alsbald nach der Injection. Athmungszahl 63.

Nach 10 Minuten: Ohrgefäße stark mit Blut gefüllt. Die Athmung erfolgt kurz, abgesetzt, ruckweise. Die Hinterbeine werden abgestreckt, dann legt sich das Thier platt mit abgestreckten Beinen auf den Bauch. Pupillen auffällig verengt.

Nach 20 Minuten: Athmungszahl 130, unregelmässig.

Nach 40 Minuten: Athmung 54.

Nach 45 Minuten: Athmung 50. Die Ohren sind kalt und blass geworden, ihre Gefäße contrahirt. Das Thier hockt wieder.

Nach $4\frac{3}{4}$ Stunden: Kopf und Rumpf neigen sich von Zeit zu Zeit zur Seite, während der Wille das Umfallen verhindert.

Nach 5 Stunden: Athmung 21. Das Thier ist umgefallen. Sein Körper ist kalt. Die Reflexerregbarkeit ist erhalten.

Nach $5\frac{3}{4}$ Stunden: Athmung 15. Inspirationen kommen unter Maulaufsperrn zu Stande.

Nach 6 Stunden: Tod.

Die Section ergab eine Pneumonie. Die oberen Lungenlappen sind theilweise luftleer.

18. November 1899. Ein Meerschweinchen (584 g) erhält 2,5 g Akrolein subcutan.

Bald nach der Einspritzung entsteht Unruhe; die Athmung wird beschleunigt. Nach 15 Minuten fällt das Thier um und versucht vergebens, sich aufrecht zu erhalten. Nach 20 Minuten ist die Athmung jagend, die Augen thränen und zeitweilig erscheinen Krampfbewegungen des Kopfes.

Nach 25 Minuten besteht schwere Dyspnoe; Athmung mit Maulaufsperrn.

Nach 34 Minuten todt.

Das aus dem Herzen genommene Blut riecht nach Akrolein. Es reagirt alkalisch und ist spectroscopisch normal. Die Lungen sind hyperämisch. Der Mageninhalt riecht nach Akrolein.

13. November 1899. Ein Meerschweinchen (562 g) erhält 0,1 g Akrolein in wässriger Lösung subcutan.

Nach 5 Minuten wird die Athmung beschwerlich, die Bewegungsfähigkeit erschwert. Der Hintertheil liegt auf dem Tisch. Die Athmung geht mit einem knarrenden Geräusche vor sich.

Nach 20 Minuten: Die Athmung ist lauter geworden und klingt wie wenn die Luft durch Flüssigkeitsschichten geht. Zähneknirschen und Brechbewegungen.

Nach 40 Minuten: Das Maul wird bei jeder Inspiration weit aufgesperrt, der Kopf nach vorn gestreckt.

Nach 1 Stunde 20 Minuten: Krämpfe. Das Thier fällt um. Grosse Pause zwischen zwei Athmungen.

Nach 1 Stunde 25 Minuten: Tod.

Section: Die Lungen sind schwer entzündet und mit Blutergüssen versehen. Herzstillstand vollkommen.

Wird die Injection intraperitoneal gemacht, so erfolgt bei Kaninchen und Meerschweinchen Herz- und Athmungsstillstand nach wenigen Minuten.

Die reactiven Wirkungen des Akrolein, wie sie in den vorbereiteten Versuchen zu Tage treten, bewegen sich nach zwei Hauptrichtungen. Die örtlichen geben sich durch die katarrhalische Reizung der Augen mit starker Absonderung, sowie durch die hämorrhagische Entzündung kund, die nicht nur am Orte der Beibringung, sondern auch in weiterer Entfernung davon zustandekommt.

Als eine entferntere, resorptive Wirkung können die Abwehrbewegungen angesehen werden, die subjectiv von den Thieren gegen die in die Athmungsorgane eingedrungene Schädlichkeit kundgegeben werden, sowie durch den Leichenbefund, der diese Schädigung genauer erkennen lässt. Es handelt sich um pneumonische Processe, die in schnellem Ansturm nach vorangegangener katarrhalischer Erkrankung sich ausbilden, und die insofern bemerkenswerth sind, als sie durch das mit dem Blute zur Lunge geströmte und nicht direct von aussen in die Luftwege gelangte Gift entstanden sind. Ziemlich gleichzeitig müssen hier die Bronchien und deren entsprechende Alveolarabschnitte entzündet werden und schnell zu Exsudationsvorgängen Anlass geben, worauf die abnormen Athmungsgeräusche hinweisen.¹⁾

1) Ich verweise besonders auf den Werth dieses Experimentes zur Erforschung der Entwicklung pneumonischer Processe.

Diese Veränderungen erklären schon für sich allein die beobachteten Athmungsstörungen, die im wesentlichen als Dyspnoe und allmähliche Verminderung der Athmungszahl nach einer primären Erhöhung sich darstellen. Die Athmungsinsuffizienz wird durch die bekannten Hilfsmittel auszugleichen versucht, die Respirationshilfsmuskeln arbeiten in vollster Kraft, ohne die Widerstände besiegen zu können. So kommt der Augenblick, wo die Versorgung des Blutes mit frischem Sauerstoff so mangelhaft geworden ist, dass Cyanose und Lähmung des Athmungscentrums die Folge sein müssen. Alle Phänomene, die auch sonst innerhalb des Rahmens solcher Vorgänge vorkommen, können hier gesehen werden, einschliesslich der Cheyne-Stokes'schen Athmung.

Trotz der Klarheit des Mechanismus dieser Athmungsstörungen halte ich es für wahrscheinlich, dass auch noch secundäre Einflüsse vom Gehirn aus an ihrer endlichen Gestaltung betheiligt sind. Der ganze Verlauf der Symptome am Athmungsapparat spricht für eine derartige Betheiligung, da die schliesslichen Veränderungen in der Lunge nicht schwer genug sind, um alle Erscheinungen zu begründen.

Funktionsstörungen des Herzens können an den Athmungsstörungen bei Warmblütern nicht betheiligt sein, da das Herz, ob schon seine Thätigkeit eine Einbusse erleidet, die Athmung relativ lange überlebt, und noch rhythmische Contractionen bis zu 140 Schlägen in der Minute von demselben geleistet werden, wenn die Athmung bereits ein Ende gefunden hat.

Wie bei manchen anderen Giften, besteht auch bei diesem eine Differenz in der Wirkung auf Warm- und Kaltblüter. Bei den letzteren leidet das Herz zweifellos primär sehr viel stärker als bei Warmblütern.

Die primäre Erweiterung der peripherischen Gefässe, die sich an den Ohren besonders bemerkbar macht, kommt hier unabhängig von der Aenderung der Herzthätigkeit zu Stande. Meiner Auffassung nach entwickelt sie sich bei dem Akrolein durch das in die Gefässe als solches gelangende Reizmittel. In ähnlicher Weise wie jeder z. B. an die Haut gebrachte überstarke Reiz örtliche Gefässerweiterung veranlasst, kann auch ein entzündungserregendes Mittel von der Heftigkeit des Akroleins den Gewebsreiz schnell so anwachsen lassen, dass die Gefässmusculatur erschlafft und die Gefässe sich demnach erweitern. Auch andere Stoffe, die ähnlich starke entzündungserregende Eigenschaften besitzen, wie z. B. das Trichlorhydrin, veranlassen die gleiche Einwirkung.¹⁾

1) Romensky, Pflüger's Archiv Bd. IV. 1872. S. 565.

b) Aufnahme des Akroleīndampfes durch die Lungen.

18. November 1899. Ein Kaninchen (910 g) athmet unter einer Glocke (22 Liter Inhalt) die Dämpfe von 8 Tropfen Akroleīn ein.

Blinzeln der Augen und Putzen von Nase und Schnauze sind die ersten Reizerscheinungen. Die Athmung ist kaum sichtbar, selten. Nach 15 Minuten legt sich das Thier für eine Zeit platt auf den Leib.

Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden: Dyspnoe, Durchfall.

Das Thier wird aus der Glocke genommen. Die Athmung geht pfeifend vor sich.

Nach $3\frac{1}{4}$ Stunden: Athmung mit Maulaufsperrn. Athmungsgeräusche sägend, schnalzend. Zittern des ganzen Körpers bei Bewegungen.

Nach $3\frac{3}{4}$ Stunden durch Chloroform getödtet. Die schwere Dyspnoe wird durch die Narkose nicht gemindert. Sehr beträchtliche Mengen Chloroform werden zur Tödtung gebraucht. Trotz der enormen Chloroformdosen athmet das Thier noch etwa 12 Minuten.

6. November 1899. Ein Kaninchen (1080 g) wird unter eine ventilirbare Glocke (22 Liter Inhalt) gesetzt und in diese ein mit 4 Tropfen Akroleīn befeuchtetes Stück Filtrirpapier gehängt.

Die Ohrgefäße füllen sich stark. Die Schnauze wird öfters geputzt, der Kopf hintenüber gehalten. Die Athmung ist unregelmässig; die Inspiration erfolgt in zwei Absätzen.

Nach 10 Minuten: Der Hinterkörper wird in normaler Haltung, der Vorderkörper aufgerichtet, der Kopf hintenüber gelegt, die Augen geschlossen und das Maul offen gehalten.

Nach 16 Minuten sinkt das Thier aus der unnatürlichen Haltung zusammen. Die Vorderbeine gleiten aus, der Kopf fällt noch mehr in den Nacken. Von Zeit zu Zeit erfolgen dyspnoische Inspirationen mit Maulaufsperrn. Es folgen 4—5 solcher krampfhafter Inspirationen hintereinander, dann geht die Athmung in dem sehr langsamen Tempo weiter.

Nach 20 Minuten wird das Thier in den Käfig gesetzt. Die Somnolenz dauert fort. Es liegt mit geschlossenen Augen und ausgeglichenen Vorderbeinen da.

Nach 30 Minuten: Der Kopf wird normaler gehalten. Es besteht aber noch Stupor. Die Athmung wird beschleunigter und vertiefter. Zeitweilig hört man bei den Inspirationen ein schnalzendes Geräusch. Die stark gerötheten Augen secerniren reichlich.

Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden: Das Thier hat seine normale Haltung. Die Ohren sind abgeblasst. Die Inspirationen sind noch beschwerlich.

Am anderen Morgen ist das Thier bis auf eine schnarchende Athmung, die beschwerlich zu Stande kommt, einen starken Nasenkatarrh und Hustenanfälle normal. Allmählich verschwinden diese Symptome.

4. November 1899. Ein Kaninchen (1120 g) athmet unter einer ventilirbaren Glasglocke von 22 Liter Inhalt die Dämpfe von 2 Tropfen Akroleīn ein.

Nach 10 Minuten: Oefteres Blinzeln. Die kaum erkennbaren Athembewegungen erfolgen in grossen Intervallen, zwölfmal in der Minute. Der Kopf ist etwas hintenüber gelegt, die Augen geschlossen. Von Zeit zu Zeit öffnet das Thier die Augen, als wäre es aus dem Schlummer erwacht. Nur selten erfolgt eine spontane Bewegung. Nach einer solchen fällt sofort der Kopf wieder hintenüber und die Augen schliessen sich. Es besteht in diesem scheinbar lethargischen Zustand die Neigung, auf die Seite zu fallen; dieselbe wird aber sofort durch das erhaltene Bewusstsein wieder beseitigt. Schliesslich gleiten die Vorderbeine aus und bleiben in der abnormen Lage. Die Ohrgefässe strotzen von Blut.

Nach 20 Minuten: Athmungszahl 14. Die Inspiration erfolgt in zwei Absätzen. Wären nicht die geringen Athembewegungen, so könnte man das Thier für ein ausgestopft gehalten.

Nach 25 Minuten: Athmungszahl 14. Zwischen zwei Athmungen erscheinen jetzt grössere Pausen.

Nach 35 Minuten: Athmungszahl 18. Auf der Höhe der Inspirationen erscheinen Stillstände. Der Kopf liegt vollkommen ohne Krampf im Nacken. Stösst man an die Glocke, so verhält sich das Thier wie ein aus dem Schlafe erwachendes, hält den Kopf für einige Zeit normal, öffnet die Augen, verfällt aber bald wieder in den alten Zustand.

Nach 55 Minuten wird die Glocke aufgehoben. Die Athemzahl steigt und die Haltung wird normal.

Nach $1\frac{1}{4}$ Stunde: Trotzdem das Thier wieder unter der Glocke athmet, steigt die Athmungszahl auf 44. Von Zeit zu Zeit erzittert das Thier. Die Ohrgefässe sind enger geworden.

Nach $1\frac{1}{2}$ Stunde: Athmung 60, tief.

Nach $3\frac{3}{4}$ Stunden: Thier aus der Glocke genommen. Athmungszahl 27. Laute, pfeifende Inspirationen unter Vorstrecken des Kopfes.

Nach $4\frac{1}{4}$ Stunden: Die Dyspnoe hat sich verringert.

Nach $4\frac{3}{4}$ Stunden: Die Bewegungen erfolgen spontan. Die Athmung ist noch pfeifend.

Noch nach 3 Tagen athmet das Thier schnarchend unter Heben des Kopfes. Allmählich erfolgt Wiederherstellung.

Auch die Aufnahme des Akroleins durch die Athmungsorgane lässt den eigenthümlichen Giftcharakter dieser Substanz erkennen. Reizung der Luftwege bis zur Entzündung und die von dieser Einwirkung abhängigen Symptome beherrschen das Vergiftungsbild. Bemerkenswerth ist gegenüber andersartiger Beibringung des Giftes die ökonomische Einschränkung der Athmung, die wohl vom Willen abhängt. Menschen, die gezwungen sind, in einer ihnen unangenehmen Atmosphäre zu athmen, thun das Gleiche, ohne es doch dahin bringen zu können, fast minutenlang apnoische Pausen zu machen. Die Unterschiede in den Athmungszahlen der Thiere, bei denen vom Blute aus unerbittlich die Lungen von dem Gifte, resp. dessen Dampf überschwemmt werden und denjenigen, die den Dampf in der Athemluft aufnehmen, sind zu gross, um nicht Beach-

tung zu verdienen. Trotzdem ist das endliche Resultat, die Dyspnoe und die Lungenentzündung, das gleiche.

Mehr aber noch als bei den mit subcutanen Injectionen behandelten Thieren treten hier narkotische Symptome auf. Es wäre irrthümlich, dieselben auf die Athmungsstörungen zurückführen zu wollen. Die Erstickungsnarkose macht sich immer nur dann erst bemerkbar, wenn die Dyspnoe einen hohen Grad erreicht hat, während der Somnolenzzustand nach Akroleïneinathmung sich schnell einstellt. Derselbe ist unabhängig von der Aenderung in der Athmung und kommt durch eine directe Einwirkung auf das Grosshirn zu Stande. Dies geht auch aus Versuchen an Fröschen hervor, bei denen die Störungen im Centralnervensystem nach grossen Dosen sich so jäh entwickeln, dass von einem Zusammenhange derselben mit der Athmung — falls sich überhaupt ein solcher bei Fröschen constataren liesse — nicht die Rede sein kann. Dem gleichen Angriffspunkte des Akrolein entstammen auch die beim Frosch schweren, bei Warmblütern nur leichteren motorischen Störungen.

Dass die chronische Vergiftung mit Akrolein noch anderweitige Symptome, z. B. seitens der Nieren, erzeugen kann, ist nach dem bisher Mitgetheilten selbstverständlich.

c. Untersuchungen über das Schicksal des Akrolein im Thierkörper.

Die Voraussetzung für die im Vorstehenden gegebene Erklärung der wichtigsten Vergiftungssymptome ist das Hineingelangen des Akrolein als solches in die Blutbahn und von da aus besonders in die Lungen. Es musste demnach der objective Nachweis des Akrolein in der Exhalationsluft geführt werden. Subjectiv nimmt man den so eigenthümlichen Geruch ziemlich schnell nach der Einspritzung wahr, und auch das Blut lässt ihn erkennen.

In erster Reihe war daran zu denken, Thiere in eine ammoniakalische Silberlösung ausathmen zu lassen. Von Tollens wurde eine solche als besonders empfindliches Reagens auf Aldehyd angegeben. Das Akrolein als Allylaldehyd reagirt nicht so empfindlich wie Aethylaldehyd, aber die Fähigkeit, den Silberspiegel zu erzeugen, besitzt es auch, wenn grössere Mengen davon mit der Tollens'schen Silberlösung zusammenkommen.

23. November 1899. Ein tracheotomirtes Kaninchen athmet durch Müller'sche Ventile. Die Expirationsflasche ist mit einer ammoniakalischen Silberlösung beschickt.

Nach 15 Minuten langem Athmen ist eine Gelbfärbung der Lösung ohne jede Abscheidung erfolgt.

Subcutane Einspritzung von 0,5 g Akrolein. Nach 35 Minuten findet sich in der Flasche eine graubläuliche Abscheidung. Aber kein Spiegel.

Nach 37 Minuten stirbt das Thier.

8. November 1899. Ein tracheotomirtes Kaninchen athmet durch Müller'sche Ventile. Die Exspirationsflasche ist mit einer Silbernitratlösung beschickt. Subcutane Einspritzung von 0,5 g Akrolein.

Nach 1 Stunde finden sich in der Silberlösung feine schwarze Flocken, doch keinerlei Andeutung von Spiegel.

Der Tod erfolgt 4 Stunden nach dem Einsetzen des Thieres in den Käfig unter schwerer Dyspnoe.

Der Reductionsvorgang in der Silberlösung kann nicht als zuverlässige Reaction auf Akrolein angesehen werden.

Als nicht fein genug für meine Zwecke erwies sich auch die Reaction von Schiff mit fuchsinschwefliger Säure und die Reaction auf Aldehyde und Ketone mit Meta-Diaminen.¹⁾

Die von Simon²⁾ beschriebene, angeblich ausschliesslich für Acetaldehyd gültige Reaction (Blaufärbung durch wässrige Trimethylaminlösung und fast farblose Nitroprussidnatriumlösung) tritt mit reinem Trimethylamin überhaupt nicht in der geschilderten Weise ein, da mit kleinen Mengen Aldehyd die Färbung rosaviolett, mit grossen roth wird, ebenso wie mit Akrolein. Die Empfindlichkeit der Reaction erwies sich überdies als so wenig belangreich, dass sie für die vorliegenden Versuche nicht ausreichte.

Es gelang mir eine Reaction ausfindig zu machen, die dem Akrolein und einigen anderen Aldehyden gemeinsam ist.³⁾

Mischt man auf einem Tiegeldeckel einen Tropfen Piperidin mit einem Tropfen einer Nitroprussidnatriumlösung und fügt auch nur eine Spur Akrolein oder einer Akroleinlösung hinzu, so entsteht je nach der Menge des Akrolein eine in der Intensität verschiedene Blaufärbung von der Nüance des schönsten Enzianblauen, die durch Zusatz von Eisessig in Blaugrün und durch Ammoniak in Violett übergeht.

1) v. Bittó, Zeitschr. f. analytische Chemie Bd. XXXVI. 1897. S. 369.

2) L. Simon, Comptes rend. de l'Académ. des sciences T. GXXV. 1897. p. 1105.

3) Berichte der Deutsch. chem. Gesellschaft Jahrg. XXXII. Heft 17. 1899. S. 3388.

Die Empfindlichkeitsgrenze dieser Reaction ist in einer Verdünnung des Akroleins von 1:2500 Wasser noch nicht erreicht, während sie beim Aethylaldehyd noch weit über 1:10000 Wasser liegt. Das Piperidin lässt sich in dem Reagens durch Dimethylamin ersetzen, doch wird das Reagens dadurch weniger empfindlich. Die Gebrauchsfähigkeit dieses Reagens für den Nachweis des Akroleins in der Exspirationsluft beweisen die folgenden Versuche:

13. November 1899. Ein tracheotomirtes Kaninchen athmet durch Ventile. Die Expirationsflasche ist mit sehr wenig Piperidin und Nitroprussidnatriumlösung beschickt.

Einspritzung von 0,08 g Akrolein.

Nach 20 Minuten ist das vorgelegte Reagens missfarbig grünlich blau geworden. Auf Zusatz von Eisessig zu einem Tropfen dieses Reagens entsteht eine schön grüne, charakteristische Farbe.

Auch nach 40 Minuten hat sich das Reagens nicht weiter verändert.

Nach 45 Min. erneute Einspritzung von 0,08 g Akrolein.

Leitet man wenige Minuten später den Expirationsstrom gegen einen mit dem Reagens befeuchteten Tiegeldeckel, so entsteht an den dünn befeuchteten Stellen eine Blaufärbung.

Nach 55 Min. Einspritzung von 0,2 g reinen Akroleins.

Nach 2 Stunden ist die Vorlage tief blau gefärbt.

Das Thier endet nach weiteren $1\frac{3}{4}$ Stunden unter schwerer Dyspnoe.

10. November 1899. Einem tracheotomirten Kaninchen, das in eine mit dem Piperidinreagens beschickte Flasche expirirt, werden 0,02 g Akrolein in Lösung subcutan injicirt.

Das Reagens ändert sich in 25 Minuten nicht.

Nach 30 Minuten wird 0,5 g reines Akrolein injicirt.

Nach weiteren 15 Minuten ist das Reagens röthlich violett. Leitet man den Expirationsstrom gegen einen mit dem Reagens befeuchteten Tiegeldeckel, so entsteht ein bläulicher Farbenton.

Nach $1\frac{1}{4}$ Stunden ist die Vorlage blauviolett gefärbt.

Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden erfolgt der Tod.

In der Lunge ist keine Entzündung, keine Blutung.

Weder in einer kleinen Blutprobe, noch den Lungen und dem Gehirn konnte durch das Piperidinreagens Akrolein nachgewiesen werden.

20. November 1899. Einem tracheotomirten, in eine mit dem Piperidinreagens versehene Flasche expirirenden Thiere wird 1,0 g Akrolein subcutan injicirt.

Nach 20 Minuten ist das Reagens rein blau gefärbt. Die Intensität der Färbung wächst von Minute zu Minute. Das Thier hat neben Dyspnoe diarrhoische Entleerungen.

Die Exspirationsluft reagirte in dem letzten Versuche nicht sauer. Ein feuchtes Stück blaues Lakmuspapier, das

in das zur Exspirationsflasche führende Rohr eingelegt war, blieb unverändert. Wenn Akrylsäure sich gebildet hätte, so würde sie sich durch Beeinflussung des Lakmuspapieres haben kundgeben müssen.

Das Akrolein wird somit unverändert durch die Lungen ausgeschieden. Es ist selbstverständlich nicht ausgeschlossen, dass mit einem Theile desselben Veränderungen innerhalb des Thierkörpers zustande kommen.

Schlussbetrachtungen.

Die vorstehenden Mittheilungen zeigen zuvörderst die nicht geringe und eigenartige Giftigkeit des Akrolein. Aus den mitgetheilten und anderen Versuchen berechnet sich die tödtliche Dosis auf 0,15 bis 0,2 g pro Kilo Thier. Die giftige Dosis liegt viel niedriger. Die Individualität scheint einen nicht unbedeutenden Einfluss auf den Verlauf der Vergiftung zu besitzen, da es schliesslich von der Widerstandsfähigkeit der Luftwege abhängt, ob Wiederherstellung erfolgt. Dass diese auch bei Thieren in relativ weiten Grenzen schwankt, weiss ich seit langer Zeit. Diese Widerstandsfähigkeit oder ihr Gegentheil machen sich sowohl bei dem acuten Ansturm des Giftes als auch bei dessen Nachwirkungen bemerkbar.

Ein besonderes Interesse hat noch die Frage, welche toxikologische Stellung das Akrolein zu anderen Aldehyden und zu seinen nächsten Verwandten in der Reihe der einwerthigen Verbindungen dreiwertiger Alkoholradicale einnimmt.

Die Fähigkeit, örtliche Schleimhäute zu reizen, kommt den niederen und mittleren Gliedern der Aldehyde in besonderem Maasse zu. Der Methylaldehyd coagulirt das Gewebs-eiweiss und erzeugt dadurch unangenehme Reiz- und Entzündungszustände. Der Paraformaldehyd, obschon krystallinisch, wirkt wie der Formaldehyd. Der Aethylaldehyd ätzt Schleimhäute und seine polymere Modification, der Paraldehyd, ermangelt dieser Eigenschaft nicht. Der Trichloraldehyd verätzt lebendes Eiweiss. Der Propylaldehyd reizt, wie ich an mir selbst erfuhr, die Mundschleimhaut energisch. Das Gleiche kann ich von dem Isobutylaldehyd aussagen. Der Allylaldehyd nimmt insofern eine besondere Stellung ein, als er, ohne erkennbar das Gewebs-eiweiss chemisch zu alteriren, doch biologische Veränderungen hervorruft, die denjenigen nahestehen, oder sie gar noch übertreffen, die der Formaldehyd veranlasst.

In nur sehr geringem Umfange vermögen die höheren Aldehyde, wie z. B. Benzaldehyd, Salicylaldehyd u. a., Reizwirkungen an Geweben zu erzeugen.

Die Reizwirkungen des Akrolein, sowie seine cerebralen Wirkungen stehen andererseits auch in einem gewissen Zusammenhange mit dem Allylalkohol. Das Verhältniss scheint mir, allgemein betrachtet, ein ähnliches zu sein, wie es zwischen dem Aethylaldehyd und dem Aethylalkohol besteht.

Der Allylalkohol besitzt nicht die rauschartige Wirkung der Alkohole, dafür aber intensive Reizwirkungen an Schleimhäuten ¹⁾, die sehr viel Aehnlichkeit mit denen des Akrolein haben. Hier wie dort Gefässerweiterung mit Sinken des Blutdruckes und Störungen der Athmung, die den gleichen Verlauf haben. Was ich selbst von Wirkungen des Allylalkohol gesehen habe, hat mir nicht die Ueberzeugung beibringen können, dass diesem ungesättigten Alkohol narkotische Wirkungen fehlen. Sie sind noch stärker ausgeprägt als die des Akrolein — bei diesem aber schon sehr gut erkennbar. Eine cerebrale Wirkungsdifferenz zwischen beiden Stoffen fällt in die Augen: der Allylalkohol macht Krämpfe, das Akrolein nicht.

Die Vermuthung könnte noch gehegt werden, dass das Akrolein nicht als solches, sondern durch die allmähliche partielle Umwandlung in Akrylsäure wirkt, die infolge ihres hohen Siedepunktes also schwer aus dem Organismus abdampft und eine Alkalientziehung des Blutes veranlasst. An der Möglichkeit der Bildung dieser Säure ist nicht zu zweifeln. Zur Feststellung müssten alkalimetrische Blutuntersuchungen angestellt werden. Aber schon ohne diese lässt sich erschliessen, dass die eigenartigen Akroleinsymptome nicht von einer Alkaliverminderung abhängen können. Die Akrylsäure an sich ist auch nicht imstande, die Symptomatologie der Akroleinvergiftung zu erzeugen, obsonen sie örtliche Reizwirkungen besitzt.

1) Miessner, Berliner klin. Wochenschrift 1891. S. 819.