Über die Cyanamidwirkung.

I. Mitteilung.

Von

Erich Hesse.

(Aus dem Pharmakologischen Institut Breslau.)

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. September 1921.)

Im Jahre 1916 beschrieb Koelsch¹⁾ ein eigentümliches Krankheitsbild unter dem Namen „Kalkstickstoffkrankheit“, welches bei Personen, die den Staub von Kalkstickstoff — sei es bei seiner Herstellung (Fabrikarbeiter) oder bei seiner Verwendung (Lagerarbeiter, Landwirte) — in erheblichen Mengen einatmeten, beobachtet wurde. Merkwürdigerweise zeigten sich die Krankheitserscheinungen nur dann, wenn die Betreffenden Alkohol zu sich nahmen.

Es tritt ein flüchtiges Exanthem auf, welches auf den Kopf und die oberen Thoraxpartien beschränkt ist. Bei beschleunigter Atmung, lebhafter Herzaktion und etwas erniedrigtem Blutdruck fühlen sich die Patienten matt und krank und müssen das Bett hüten. Das Sensorium bleibt normal. Die Dauer eines solchen Anfalls schwankt zwischen 1—2 Stunden. Nachher soll leichte Abgeschlagenheit und Frösteln bestehen. Dauerfolgen wurden nicht beobachtet.

Obwohl dieses Phänomen von Koelsch eingehend untersucht ist, haben wir doch geglaubt, diesem Problem noch weiter nachgehen zu müssen, einmal, weil die Untersuchungen über die toxische Komponente des Kalkstickstoffs, das Cyanamid, wie wir aus der Literatur entnehmen, noch nicht nach allen Richtungen hin ausgebaut sind, andererseits, weil der Versuch gemacht werden sollte, den Zusammenhang der Kombinationswirkung von Alkohol und Cyanamid absolut sicher zu stellen und eventuell zu verallgemeinern.

Cyanamid = $\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{smallmatrix}$ hat mit Cyanalkali gar nichts gemeinsam, übergeht in solches selbst nach wochenlangem Stehen in wässriger Lösung nicht. Es löst sich leichtest in Wasser zu gegen Lackmus neutraler,

¹⁾ Zentralbl. f. Gewerbehyg. Juni 1916.

gegen Phenolphthalein eine Spur saurer Lösung, ist löslich in Alkohol und Äther.

Die Wirkung des Cyanamids ist bereits von Gergens und Baumann¹⁾ untersucht, und ihre Angaben sind durch spätere Untersuchungen bestätigt worden.

Bei geringen Dosen — 5 mg Cyanamid — sieht man am Frosch fibrilläre Muskelzuckungen, die bei Steigerung der Dosis auf 10 mg in klonische, reflektorisch leicht erzeugbare Krämpfe der Extremitäten und übrigen Muskulatur übergehen. Eine Gabe von 20 mg wirkt stets tödlich.

Die Erscheinungen am Warmblüter bestehen nach Köster²⁾, Stritt³⁾ und Koelsch⁴⁾ bei steigender Dosis nacheinander in Schreckhaftigkeit, vorübergehender Lähmung, Speicheln und profusen Durchfällen, wobei hervorzuheben ist, daß nach Ansicht der Autoren die krampfartigen Bewegungen, die manchmal bei den Versuchstieren beobachtet wurden, erst sekundär durch eine Atmungsstörung bedingt sind.

Die Ansichten der Autoren über die Dosis letalis gehen auseinander. Während Köster als Dosis letalis für Kaninchen 0,35 g pro Kilo bei subcutaner Darreichung ansieht und bei 0,1 g pro Kilo keine Erscheinungen beobachtete, glaubte Koelsch die Strittschen Zahlen bestätigen zu können. Letzterer hob hervor, daß stets 0,1 g pro Kilo tödlich wirkte. Es sei vorweggenommen, daß wir nach unseren mit reinstem Cyanamid vorgenommenen Untersuchungen im wesentlichen Kösters Angaben zustimmen müssen.

Die anderen im Kalkstickstoff enthaltenen Stoffe, das Dicyandiamid und der cyanamidosaure Kalk sind so erheblich weniger toxisch, daß sie für das Vergiftungsbild nicht in Frage kommen. Nur das Cyanamid, das sich aus dem Kalkstickstoff als Calciumverbindung lösen läßt, ist als der giftige Stoff anzusehen.

Was nun die Kombinationswirkung des Alkohols und Cyanamids anlangt, so glaubt Koelsch in oben zitierter Arbeit auf Grund seiner Versuche das äußere Vergiftungsbild des Menschen am Kaninchen nachgeahmt zu haben, vor allem die Kopfhyperämie. Er kommt zu dem Schluß, daß durch Alkohol eine Sensibilisierung des Organismus eintrete, der dann für die Giftwirkung des im Kalkstickstoff enthaltenen Cyanamids empfänglicher würde. Auch Domenico lo Monaco⁵⁾ sah eine Verstärkung der Cyanamidwirkung durch Hinzu-

¹⁾ Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 205. 1876.

²⁾ „Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Cyanamids.“ Inaug.-Diss. Kiel 1896.

³⁾ Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **62**, 170. 1909.

⁴⁾ Dtsch. Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl. **47**, 4. 1915.

⁵⁾ Arch. di farmacol. speriment. e scienze aff. **26**. 1918. Zitiert bei Siebner, Chem.-Zeitg. 1920, Nr. 60.

fügen von Alkohol. Er behauptet, „daß die Giftwirkung durch die CN-Gruppe, verstärkt durch die NH_3 -Gruppe, verursacht wird“ und daß durch Alkohol die Aufnahmefähigkeit im Organismus begünstigt werde. Auf dieser Vorstellung basierend, hat Marcioli¹⁾ saure Getränke als Prophylaxe in Vorschlag gebracht.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, den Angriffspunkt der Giftwirkung des Cyanamids genauer festzulegen, den Vergiftungsvorgang im Körper zu klären und eventuell ein Antidot zu finden. Durch einige Versuche orientierten wir uns dann kurz über die Wirkung und den Abbau des Dicyandiamids. Schließlich haben wir die Kombinationswirkung des Cyanamids und Alkohols geprüft und dabei besonders darauf Rücksicht genommen, ob dem Cyanamid eine spezifische Beziehung zum Alkohol zukommt, oder ob auch allgemein nicht wirksame, unerschwellige Dosen anderer Stoffe in ihrer Wirkung durch das Cyanamid gefördert werden.

Zu unseren Versuchen benutzten wir reines Cyanamid, das wir uns aus dem von der Firma „Bayerische N-Werke in Berlin“ in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellten Kalkstickstoff nach Baum²⁾ darstellten. Je 75 g Kalkstickstoff werden mit je 400 ccm Wasser unter $\frac{1}{2}$ stündigem Umrühren ausgelaugt, und zwar wird jede Portion dreimal demselben Verfahren unter Wechsel des Wassers unterworfen. Die Filtrate werden mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert. Das ausgefallene Calciumsulfat wird abgesaugt und das wasserklare Filtrat im Vakuum eingeeengt. Schließlich wird der sirupöse Rückstand mit Äther extrahiert und umkristallisiert. Das Präparat schmilzt bei 40° .

I. Teil.

A. Versuche am Kaltblüter.

Bei Gaben von 50 mg Cyanamid auf 50 g Körpergewicht von *Rana esculenta*, die in den Oberschenkellymphsack appliziert wurden, entwickelt sich in der Regel in $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ Stunden ein typisches Vergiftungsbild. Es genügen aber auch kleinere Dosen, um in längerer Zeit dieselben Erscheinungen hervorzurufen. Die diastolische Füllung des Herzens nimmt zu, während die Systole kräftig bleibt. Allmählich treten kürzere und längere diastolische Stillstände auf, die durch auffallend kräftige Systolen unterbrochen werden. Der endgültige Stillstand zeigt das Herz in Mittelstellung. Die Dosis letalis am intakten Tier wurde in Übereinstimmung mit Stritt gefunden. (20 mg in 144 Stunden.)

¹⁾ Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. **26**. 1918. Zitiert bei Siebner, Chem.-Zeitg. 1920, Nr. 60.

²⁾ Biochem. Zeitschr. **26**, 325. 1910.

Versuch 1: *Rana esculenta*. ♂ 50 g.

10^h 52' aufgespannt, Herz bloßgelegt.

11^h 2' 10. 10. 10. in 10''.

9' 0,05 g Cyanamid, subcutan in den Oberschenkellymphsack.

14' 8. 8. 7. in 10'', Diastolen stark ausgeprägt.

15' 7. 8. 7. in 10''.

26' 7. 6. 6. in 10'', diastolische Pause.

46' 5. 5. 7. in 10''.

47' 6. 6. 6. in 10'', lange diastolische Pausen.

1^h 45' 30'' langer diastolischer Herzstillstand.

2^h 50' Tier tot vorgefunden. Herz in Mittelstellung.

Um ein objektives Bild von der Wirkung des Cyanamids auf das Froschherz zu gewinnen, wurde am suspendierten Herzen (Methode: Engelmann) folgende Kurve (1a, b, c) gewonnen.

Versuch 2: *Rana esculenta*, 30 g, ♂.

Kurve 1a. 10^h 0', normale Herzaktion.

Kurve 1b. 23' nach der Injektion von 50 mg Cyanamid.

Kurve 1c. 36' nach der Injektion.

Man sieht als auffallende Tatsache, daß auch auf der Höhe der Giftwirkung die langen diastolischen Pausen von vollkommen normalen Herzaktionen abgelöst werden. Den Verlauf der Erscheinungen am Temporariaherzen zeigen folgende ebenfalls nach Engelmann aufgenommene Kurven (2a, b, c, d).

Kurve 2. Versuch 3: *Rana temporaria*, 30 g, Herz des intakten Tieres suspendiert.

Normale Herzaktion

$P = 13\frac{1}{2}$ in 10''
Kurve 2a.

↑ 9h 30' 50 mg Cyanamid.

9h 58'

28' nach der Injektion

Kurve 2b.

$P = 4$ in 10''

10h 46'

76' nach der Injektion

Kurve 2c.

$P = 2$ in 10''

12h 15'

2h 45' nach der Injektion.

Kurve 2d.

Herzstillstand in Mittelstellung.

Auch das isolierte Froschherz gibt ein ähnliches Bild. (Kurve 3a, b.)

Versuch 4: *Rana esculenta*, 50 g, ♀, isoliertes, suspendiertes Herz.

Es ergibt sich somit, daß vorübergehend eine Neigung zur Gruppenbildung und Volumenverkleinerung auftritt, schließlich anhaltende Verlangsamung, die durch Auswaschung mit Ringerlösung zu beheben ist. Mit diesen drei Methoden haben wir also übereinstimmende Resultate erzielt.

Um über den Angriffspunkt des Cyanamids am Herzen und die Entgiftungsmöglichkeit klar zu werden, kombinierten wir das Cyanamid mit folgenden Substanzen:

- 0,01 g Coffein natrium salicylicum,
- 0,0001 g Strophantin Boehringer,
- 0,02 g Calciumchlorid auf 30 g Esculentengewicht.

Sie alle übten, vor oder nach dem Auftreten der typischen Cyanamidwirkung gereicht, keinen Einfluß aus. Ein Antagonismus wurde nur bei intraperitonealer Adrenalin-Darreichung gefunden. Zur Erläuterung diene folgender Auszug aus dem Protokoll.

Versuch 5: *Rana esculenta*. ♂ 35 g.

11^h 15' aufgespannt, Herz bloßgelegt.

17' 12. 12. 11. in 10".

28' 0,05 g Cyanamid in den rechten Oberschenkellymphsack.

36' 9. 8. 9. in 10".

50' 8. 8. 8. in 10".

12^h 18' 5. 6. 6. in 10", diastolische Stillstände.

19' 0,1 mg Adrenalin synth. intraperitoneal.

21' 8. 7. 8. in 10", keine diastolische Stillstände.

45' 8. 7. 8. in 10".

1^h 10' 8. 8. 8. in 10", keine diastolische Stillstände.

Es zeigt sich also Schwund der diastolischen Pausen nach Adrenalin-darreichung bei Fortbestand der Pulsverlangsamung.

Was nun den Angriffspunkt des Cyanamids am Herzen anlangt, so ist zu sagen, daß eine Vaguserregung nicht stattfindet, denn es tritt nach Atropin-Darreichung auf der Höhe der Vergiftung keine Änderung der gestörten Herzaktion auf. Auch eine reine Muskellähmung kann man nicht annehmen; denn einmal sprechen ja die selbst nach längeren diastolischen Stillständen folgenden kräftigen Ventrikelkontraktionen dagegen, und zweitens reagiert das Herz kurz nach dem Stillstand noch bei Berührung mit einer kräftigen Kontraktion. Da nun Coffein die Cyanamidwirkung ebenfalls nicht aufhebt, ist eine Wirkung auf excitomotorische, automatische Nervenelemente anzunehmen. Einen weiteren Einblick bringen Versuche mit der doppelten Stannius'schen Ligatur. Normalerweise steht nach Anlegung der ersten Ligatur (am Vorhofvenensinus) das Herz still, fängt nach Anlegung der zweiten Ligatur (an der Atrioventriculargrenze) wieder rhythmisch zu schlagen an. Es zeigte sich, daß bei cyanamidvergifteten Froschherzen die zweite Stannius Ligatur unwirksam blieb. Somit sind wir auch danach

geneigt, eine Schädigung der intraventriculären automatischen nervösen Apparate anzunehmen.

Schließlich ist noch die Frage der Wirkung des Cyanamids auf periphere Gefäße am Laewen - Trendelenburgschen Froschpräparat geprüft worden. Sie kann dahin beantwortet werden, daß das Cyanamid für die peripheren Gefäße des Frosches indifferent ist.

B. Versuche am Warmblüter.

Im Gegensatz zu Stritt und Koelsch müssen wir hervorheben, daß wir bei subcutaner Darreichung von 0,1 g Cyanamid pro Kilo Kaninchen niemals Erscheinungen gesehen haben. 0,2 g pro Kilo ruft eine kurz dauernde Temperaturabnahme, im Mittel von $0,5^{\circ}$, ohne andere Erscheinungen hervor, wogegen bei 0,3—0,4 g pro Kilo der Exitus stets im Laufe der nächsten 12 Stunden erfolgt. Bei manchen Tieren blieb auch bei 0,2 g pro Kilo die Temperaturabnahme aus. Wir werden auf diesen Punkt später genauer einzugehen haben. Das Bild der akuten Vergiftung bestätigt die Angaben der früheren Autoren.

Versuch 6: Kaninchen. 1500 g.

24. V. 1921. 9^h 45' Temperatur: $39,3^{\circ}$. Puls: 240 pro Minute. Atmung: 120 pro Minute. Ohrgefäße wenig gefüllt.

10^h 0' 0,1 g Cyanamid subcutan.

11^h 15' Temperatur: $39,2^{\circ}$. Puls: 240 pro Minute. Atmung: 140 pro Minute. Erneut 0,1 g Cyanamid.

4^h 15' p. m. Temperatur: $39,3^{\circ}$. Puls: 236 pro Minute. Atmung: 140 pro Minute. Erneut 0,2 g Cyanamid.

6^h p. m. 0,1 g Cyanamid subcutan.

Am 25. V. 1921 erhält das Tier (Temperatur: $38,6^{\circ}$) wieder 0,2 g Cyanamid pro Kilo. Puls: 240 pro Minute. Ohrgefäße unverändert. Mühsame Atmung. Zittern der Nasenflügel. Das Tier liegt auf der Seite. Die vorderen Extremitäten sind paretisch.

12^h 30' p. m. Temperatur: $36,3^{\circ}$. Puls: 162 pro Minute.

5^h p. m. Temperatur: $37,8^{\circ}$. Starker Durchfall. 0,15 g Cyanamid subcutan.

6^h p. m. Exitus.

Sektionsbefund: Außer einer geringen Injektion der Trachea und des Dünndarms ohne Befund.

Nachdem es gelungen war, eine typische Herzvergiftung beim Kaltblüter zu erzeugen, versuchten wir die Schädigung festzustellen, welche das Cyanamid auf das Herz eines Kaninchens ausübt. Unter gleichzeitigem Verzeichnen der Atmung und des Pulses mit dem Hürthleschen Pulswellenschreiber wurde Cyanamid in steigenden Dosen intravenös injiziert. Zweifellos können dann Herzschädigungen festgestellt werden, doch sind sie bei kleinen Dosen (0,1 g) nur vorübergehender Natur. Gewöhnlich aber findet man erst bei 0,2 g pro Kilo intravenös eine dauernde Schädigung, die sich durch eine starke Irregularität des Pulses kenntlich macht. Wir geben in den anliegenden Skizzen einige Formen der auftretenden Puls-Irregularitäten wieder.

Versuch 7: Kaninchen, 1800 g.

4 h 5 normale Herzaktion.

Kurve 4a. Größter systolischer Druck 100 mm Hg. $P = 10$ in 2". Pulsvolumen: 3,5 mm.

4 h 12' 0,025 g Cyanamid intravenös.

4 h 15' 0,05 g Cyanamid intravenös.

Kurve 4b. Größter syst. Druck 110 mm Hg. $P = 10$ in 2".

4 h 23' 0,05 g Cyanamid intravenös.

4 h 30' 0,05 g Cyanamid intravenös.

Kurve 4c. Pulsvolumen 2 mm. $P = 10$ in 2". Systolischer Druck 100 mm Hg.

Die Stärke der Erscheinungen ist wechselnd. Man sieht nach intravenöser Einverleibung von 0,1 g Cyanamid eine eigenartige Plateaubildung auf der Höhe der Systole, die aber nur vorübergehender Natur ist. Nach 0,2 g Cyanamid wird die Höhe des Pulses erheblich kleiner, wobei die Plateaubildung bestehen bleibt. Nach 0,4 g fällt eine erhebliche Verlangsamung der Herzaktion auf, die sich im weiteren Verlaufe des Versuches noch steigert, wobei die Höhe des Pulses wieder normal wird. Exitus des Tieres nach 12 Stunden. Sektion ohne Befund. Eine Blutdrucksenkung ist, was hervorgehoben werden muß, bei mit Cyanamid subcutan vergifteten Tieren nicht nachweisbar. Die Plateaubildung am Warmblüterherz ist homolog der Bigeminie beim Kaltblüterherz.

Für die Praxis ist besonders wichtig die Frage der chronischen Cyanamidvergiftung als gewerbliche Intoxikation, weil andere Düngemittel, z. B. Salpeter, kumulierend wirken, d. h. auch dann tödlich wirken, wenn die letale Dosis nicht auf einmal, sondern im Verlauf von 4 h 41' 0,1 g Cyanamid. 4 h 36' 0,1 g Cyanamid.

↑ 4 h 43'

Kurve 4d. Pulsvolumen 4,5 mm. $P = 6,5$ in 2". Syst. Druck 110 mm Hg.

↑ 4 h 55' 0,15 g Cyanamid intravenös.

Kurve 4e. Pulsvolumen 4 mm. $P = 3,5$ in 2". Maximaldruck 110 mm Hg.

Kurve 4f. Eichungskurve zu a, b, c, d, e.
Jeder Absatz entspricht 1 cm Hg.

mehreren Tagen genommen wird, wie dies Günther und Czadek¹⁾ nachgewiesen haben. Koelsch²⁾ und Stritt³⁾ haben für das Kaninchen gezeigt, daß die chronische Darreichung subletaler Mengen von Kalkstickstoff unschädlich ist. Wir können dies für die Dosen, die letztere Autoren genommen haben, um so mehr bestätigen, als wir als Dosis letalis eine wesentlich höhere Zahl gefunden haben. Aber auch für unsere

Zahlen konnten wir keine kumulierende Wirkung feststellen, trotzdem wir insgesamt wesentlich mehr als 0,4 g Cyanamid pro Kilo im Laufe von 14 Tagen gaben.

Versuch 8: Kaninchen 1900 g erhält am 14. VI. 1921 0,3 g Cyanamid subcutan. Keine Erscheinungen. Am 21. VI. 1921 ist das Gewicht

¹⁾ Zeitschr. f. landw. Versuchsw. Österr. **12**, Nr. 69—82.

²⁾ l. c.

³⁾ l. c.

auf 1860 g gefallen. Es erhält erneut 0,3 g Cyanamid subcutan und am folgenden Tage 0,36 g. Am 26. VI. 1921 keine Erscheinungen. Gewicht 1600 g. Am 27. VI. 1921 erkrankt das Tier an Diarrhoe und am 29. VI. Exitus. Sektionsprotokoll: Stark hyperämischer Dünn- und Dickdarm. Nieren etwas vergrößert. Sonst o. B.

Aus dem Versuch erhellt, daß von einer kumulierenden Wirkung des Cyanamids keine Rede sein kann. Allerdings ist eine starke Gewichtsabnahme von 15% zu verzeichnen, die man auf die toxische Komponente, das Cyanamid, beziehen könnte. Die Diarrhöen, die 5 Tage nach der letzten Injektion auftraten, sind unseres Erachtens nicht eine Folge des Cyanamids.

Es sei noch erwähnt, daß wir bei unseren Versuchen über chronische Darreichung von Cyanamid, einem Kaninchen von 2200 g im Laufe von 14 Tagen 1,0 g Cyanamid, insgesamt injiziert haben, ohne daß Kumulationswirkung konstatiert werden konnte. Die Gewichtsabnahme betrug 22%.

Sodann haben wir die toxische Wirkung von Cyanamid an Hund und Katze untersucht. Es stellte sich dabei heraus, daß die toxische Dosis von subcutan beigebrachtem Cyanamid um 5—6 mal kleiner ist als beim Kaninchen. 0,04 g Cyanamid pro Kilo rufen beim Hund ein schweres Vergiftungsbild hervor, das dadurch charakterisiert ist, daß eine Parese der Extremitäten eintritt. Die Temperatur sinkt von 38,6° auf 37,0° herab. Grobschlägiger Tremor des gesamten Körpers, Erbrechen und Durchfall kennzeichnen das Krankheitsbild. Unser Hund erholte sich nach dieser Vergiftung vollkommen.

Schon Stritt gibt an, daß Stickstoffkalk per os gereicht beim Hund 6 mal giftiger ist als beim Kaninchen, und glaubt den Grund dafür in der verschiedenen Resorptionsfähigkeit suchen zu müssen. Wir halten diese Ansicht für nicht bewiesen; außerdem ist die auf dem Kalkgehalt beruhende Ätzwirkung des Stickstoffkalkes unregelmäßig und schwankend, da die beigemengte Kohle die toxischen Komponenten in wechselnden Verhältnissen adsorbiert.

Auf Katzen wirkten 0,08 g Cyanamid pro Kilo tödlich. 3 Stunden nach der Injektion zeigte das Tier folgendes Krankheitsbild: Das Tier ist nicht mehr in der Lage aufzustehen, erbricht und zittert am ganzen Körper. Die Respiration ist beschleunigt. Reflexe sind herabgesetzt. Exitus nach 14 Stunden. Bei der Sektion ergibt sich eine Hyperämie des Darmes und Injektion der Trachea.

II. Teil: Stoffwechselwirkung des Cyanamids.

Das Schicksal des Cyanamids im Organismus zu verfolgen, ist einmal an sich wichtig, andererseits gedachten wir einen etwa stattfindenden Entgiftungsprozeß in irgendeiner Weise therapeutisch zu benützen. Es

ist von Vollhard¹⁾ angegeben worden, daß sich aus Sarkosin und Cyanamid synthetisch Kreatin darstellen lasse.

Fand auf diesem Wege etwa eine Entgiftung statt, so durften wir hoffen, eine vermehrte Kreatin- und Kreatininausscheidung im Harn zu finden.

Zur Methodik der Stoffwechseluntersuchung sei bemerkt, daß wir in der Regel den Gesamtstickstoff nach Kjeldahl, den Harnstoff mit Sojabohnenmehl²⁾ und das präformierte Kreatinin und Kreatin nach der von Folin³⁾ angegebenen kolorimetrischen Methode bestimmten. Der Ammoniak wurde im Vakuumapparat nach Zusatz von gebrannter Magnesia in eine Vorlage überdestilliert und titrimetrisch bestimmt. Wir führen als Beispiel einen unserer Stoffwechselversuche in Form einer Tabelle an (Versuch 9).

Versuch 9: Kaninchen, 1900 g, auf Hafer gesetzt am 10. IV. 1921.

Datum	Gewicht g	Harnmenge ccm	Gesamt-N mg	Harnstoff in N mg	Ammoniak in N mg	Praef. Kreatinin mg	Kreatin mg
13. VI.	2000	33	427	356	0,9	66,3	5,6
14. VI.	1960	17	298	282	0,3	41,5	16,3
15. VI.	1960	25	343	312	0,8	49,0	10,3
Kaninchen erhält 0,3 g Cyanamid, mit 200 mg N, subcutan.							
16. VI.	1960	36	561	531	1,0	46,1	20,2
17. VI.	1840	24	290	258	0,6	33,6	7,2
18. VI.	1840	28	301	252	0,5	34,2	10,2

Ferner konnte festgestellt werden (Versuch 10), daß 5¹/₂ Stunden nach der subcutanen Injektion des Cyanamids noch keine Vermehrung des Stickstoffs im Urin festzustellen war. Während in der Norm der N-Gehalt in den ersten 5¹/₂ Stunden zwischen 49 bis 66 mg schwankt, finden wir am Tage der Injektion 69 mg N. Dagegen schnellte der N-Gehalt des Harns in den nächsten 18¹/₂ Stunden von den Normalzahlen 162 bis 224 mg auf 446 mg empor. Der Versuch verlief folgendermaßen: (Siehe Versuch 10.)

Bei allen diesen Stoffwechselversuchen fiel uns auf, daß eine geringe Steigerung des Kreatins in der Regel erkennbar ist. Aber auch die Menge des präformierten Kreatinins schwankt in derselben Weise. Es hängt dies mit der schon oft gemachten Beobachtung zusammen, daß mit der Größe des Eiweißstoffwechsels die Menge der Kreatinkörper im Harn.

¹⁾ Sitzungsber. d. kgl. bayr. Akad. d. Wiss. 2, 472. 1868.

²⁾ Münch. med. Wochenschr. 40, 1219.

³⁾ Journ. of biol. chem. 17, 469. 1914.

Versuch 10: Kaninchen, 1880 g.

Datum	Gewicht g	Harnmenge ccm	Gesamt-N. mg	Praef. Kreatinin mg	Kreatin mg
19. VI.	1840	nach 5½ Std. 5,5	66	7,7	1,8
		nach 18½ Std. 18,5	224	25,9	5,4
		24,0	290	33,6	7,2
20. VI.	1880	nach 5½ Std. 7,6	49	7,2	1,1
		nach 18½ Std. 23,4	162	24,0	3,8
		31,0	211	31,2	4,9
Kaninchen erhält 0,3 g Cyanamid, mit 200 mg N, subcutan.					
21. VI.	1860	nach 5½ Std. 11,0	69	8,7	1,3
		nach 18½ Std. 27,0	446	34,6	13,8
		38,0	515	43,3	15,1
22. VI.	1800	nach 5½ Std. 5,5	52	8,2	1,8
		nach 18½ Std. 15,4	182	26,0	6,3
		20,9	234	34,2	8,1

variiert, worauf Dorner¹⁾ besonders hingewiesen hat. Aus der Vermehrung des Harnstoffs muß gefolgert werden, daß das Cyanamid als solcher ausgeschieden wird.

Über den Ort, wo der Ab- und Umbau erfolgt, können wir nur so viel sagen, daß aus Leberbrei und Cyanamid nach 24stündigem Schütteln auf der Schüttelmaschine bei 37° so viel Cyanamid sich wiedergewinnen läßt, als aus einer gleichen Probe, die wir sofort auf Cyanamid verarbeiteten.

Das Cyanamid bestimmten wir nach der von Caro²⁾ angegebenen Methode, die auf folgendem Prinzip beruht. Man fällt das Cyanamid als Silbersalz in ammoniakalischer Lösung, wäscht mit schwach ammoniakalischem Wasser aus. Der so erhaltene Cyanamid-Silberniederschlag wird in wenig Salpetersäure gelöst und das Silber titrimetrisch bestimmt, schließlich die Menge des erhaltenen Silbers auf Cyanamid umgerechnet.

Endlich ist noch darauf hinzuweisen, daß Winterstein und Schulze³⁾ erwähnen, es bilde sich aus Ornithin und Cyanamid beim Stehenlassen dieser Substanzen in Barytwasser Arginin. Es wäre vielleicht möglich, daß bei Vögeln, die ja viel Ornithin zur Verfügung haben, der Entgiftungsprozeß des Cyanamids in vermehrter Bildung von Arginin besteht, der dann wieder in Form von Harnstoff im Harn erscheinen könnte.

Unsere Versuche, eine rationelle Entgiftung des Cyanamids im Organismus durch Paarung des Cyanamids mit Sarkosin und Glykokoll zu erzielen, fielen am Frosch, Hund und Kaninchen negativ aus.

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie **52**, 225. 1907.

²⁾ Ztschr. f. angew. Chemie **23**, 2405. 1910.

³⁾ Zeitschr. f. physikal. Chem. **34**, 128. 1901.

Dicyandiamid.

Die Giftigkeit des Dicyandiamids ist nach Stritt erheblich geringer als die des Cyanamids, und zwar für Frösche etwa 10 mal, für Kaninchen etwa 3 mal, geringer. Wir haben dies bestätigen können. Es hängt dies offenbar damit zusammen, daß Dicyandiamid per os gegeben langsam im Darm gespalten wird, und so immer nur eine relativ geringe Menge von Cyanamid im Körper kreist. Auch das Dicyandiamid wird als Harnstoff ausgeschieden und ändert den Kreatinstoffwechsel nicht, wie folgender Versuch zeigt.

Versuch 11: Kaninchen, 1860 g, am 13. VI. 1921 auf Haferkost gesetzt.

Datum	Gewicht g	Harnmenge cem	Gesamt-N. mg	Präf. Kreatinin mg	Kreatin mg
16. VI.	1840	24	290	33,6	7,2
17. VI.	1840	28	301	34,2	10,2
Erhält 0,3 g Dicyandiamid, in etwas CO_3Na_2 gelöst, subcutan.					
18. VI.	1860	31,5	715	48,1	5,9
19. VI.	1880	30	211	31,2	4,9

III. Teil: Kombinationsversuche.

Nach dem von Koelsch beschriebenen Krankheitsbild am Menschen ist man a priori geneigt, in der Kombinationswirkung von Cyanamid und Alkohol eine Gefäßwirkung zu sehen, sei sie peripher oder zentral bedingt. Vergleicht doch Koelsch selbst die Wirkung mit der des Amylnitrits und Nitroglycerin. Wir haben die Kombinationswirkung am Kaltblüter untersucht und gefunden, daß am gefensterten Frosch keine beschleunigende Wirkung auf das Vergiftungsbild bei vorheriger oder gleichzeitiger Darreichung von Alkohol auftritt. Eine Gefäßwirkung am Laewen-Trendelenburgschen Präparat konnten wir auch beim Kombinationsversuch nicht feststellen. Da, wie im Folgenden näher ausgeführt werden wird, die Wirkung gewisser Stoffe durch Cyanamid gesteigert werden konnte, versuchten wir eine Kombinationswirkung mit Johimbin zu erzielen. Es fielen diese Versuche negativ aus.

Es ist also zusammenfassend zu sagen, daß keinerlei Beeinflussung der Cyanamidwirkung am Kaltblüter durch Alkohol zu erzielen ist.

Im Gegensatz dazu wiesen die Versuche am Warmblüter mannigfache Resultate auf.

Einwirkung auf das Herz und die Zirkulation.

Ein Kaninchen von 1400 g erhielt 5 g 96proz. Alkohol, auf 50 cem Wasser verdünnt, per os und nach 6 Stunden successiv intravenös in dezigrammatischen Dosen bis zu 0,4 g Cyanamid. Erst nach 0,3 g Cyanamid traten die üblichen typischen Herzscheidungen auf in Form

von Irregularitäten des Pulses nebst vorübergehender Pulsverlangsamung; im wesentlichen war es das gleiche Bild wie ohne Alkoholdarreichung (vergl. Pulskurve IV). Daraus ist zu entnehmen, daß die toxische Schädigung des Herzens durch Alkohol nicht gefördert wird.

Anders ist die Wirkung auf den Blutdruck. Der Blutdruck sinkt erheblich herab.

Versuch 12.

Kaninchen von 1400 g Gewicht erhält 4^h 0' p. m. 0,3 g Cyanamid subcutan und 1/2 Stunde später 2 g 96 proz. Alkohol in der üblichen Verdünnung per os. Im Verlaufe der Beobachtung zeigte sich, daß die Frequenz der Herzaktion keine Veränderung erlitt, dagegen fiel ein starkes Absinken der Körpertemperatur bis um 4,5° und eine Verlangsamung der Atmungsfrequenz auf. Um 5^h 30' wurde der Blutdruck graphisch (Kurve 5) verzeichnet und folgende Werte festgestellt:

5^h 30' 48 mm Hg,

5^h 52' 32 mm Hg,

5^h 56' 28 mm Hg, die als abnorm niedrige zu bezeichnen sind.

Es ist darauf hinzuweisen, daß die Blutdrucksenkung stärker ist als bei alleiniger Darreichung einer entsprechenden Menge Alkohol.

Einwirkung auf Atmung und Temperatur.

Um ein objektives sicheres Maß über die Wirkung des Cyanamids unter Alkoholdarreichung zu gewinnen, bedienten wir uns systematischer Messungen der Körpertemperatur, des Pulses und verzeichneten die Atmungskurve graphisch.

Werden einem Kaninchen 0,2 g Cyanamid pro Kilo subcutan dargereicht, so bleiben bei einem Teil der Tiere die oben erwähnten Größen konstant, bei einem anderen Teil dagegen konnten wir ein geringes Absinken der Körpertemperatur von $0,4^{\circ}$ bis höchstens $1,2^{\circ}$ (1 mal beobachtet) feststellen. Gaben wir dagegen 0,1 g Cyanamid pro Kilo, so sahen wir, daß die Temperatur durchweg konstant blieb. Atmung und Puls änderten sich nicht.

Im Gegensatz dazu zeigte sich nach 0,2 g Cyanamid und nachträglicher Alkoholdarreichung per os ($\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ h nach dem Cyanamid) ein starkes Absinken der Körpertemperatur bis zu 4° , was beifolgende Kurven erläutern. Kurve 6 und 7. In einem Kombinationsversuch (Tabelle S. 337) wurde sogar eine Differenz von 7° (!) beobachtet.

Kurve 6.
 - - - - - = Cyanamid 0,2 g p. kg;
 - - - - - = Alkohol 1,0 g p. kg;

Kurve 7.
 - - - - - = Cyanamid 0,2 g p. kg,
 - - - - - = Alkohol 1,0 g p. kg.

Während nun Koelsch behauptet, die Kopfhyperämie am Kaninchen analog der Kalkstickstoffkrankheit nachgeahmt zu haben, müssen wir darauf hinweisen, daß wir gerade dieses Phänomen bei unseren Versuchen niemals beobachten konnten. Vasomotorische Phänomene am Kopf des Kaninchens sind so schwankend, daß sie keine exakte Basis für Schlüsse darstellen können.

Biberfeld¹⁾ berichtet über Grenzdosen von Morphin, die eben gerade imstande sind, die Atmungszahl herabzudrücken. Wir kom-

¹⁾ Biochem. Zeitschr. **92**, 200. 1918.

binierten diese Morphinmengen (1—2 mg Morphin auf 2 600 g) mit Cyanamid und mußten feststellen, daß die Morphinwirkung nicht verstärkt wird.

Um nun Material zur Frage darüber zu gewinnen, ob die Kombinationswirkung des Cyanamids peripher oder zentral auf die Gefäße einen Einfluß nimmt, gaben wir im Folgenden das Cyanamid mit Stoffen, welche exquisit peripher wirken, so das *Johimbim* [nach Müller¹⁾], andererseits mit Stoffen, deren Wirkung eine zentrale ist, die Alkohole (Methylalkohol, Äthylalkohol, Phenol), einer Gruppe Narcotica (*Veronal*²⁾, *Urethan*³⁾], mit *Pyramidon*⁴⁾ aus der Gruppe der Fiebermittel und schließlich Natriumnitrit, das in geringen Dosen nach *Filchne*⁵⁾ zentral wirkt. Die Technik der Versuche war die, daß wir stets unterschwellige Dosen der erwähnten Mittel gaben, von denen keine oder nur geringe sichtbare Wirkung bezüglich der Temperatur gesehen wurde, und dann den Versuch mit vorhergehender Cyanamiddarreichung wiederholten.

Um die Wirkung der Kombination übersichtlich zu machen, geben wir im Folgenden eine tabellarische Übersicht über die beobachteten Temperaturen.

Tabelle.

Verabreichte Stoffe	Normale Temperatur	Tiefste Temperatur	Differenz	Bemerkungen
Cyanamid 0,2 g pro Kilo dgl.	39,3° 38,2°	39,2° 37,6°	0,1° 0,6°	Tier zum Blutdruckversuch aufgespannt
„	39,6°	38,4°	1,2°	
Cyanamid 0,1 g pro Kilo	39,5°	39,4°	0,1°	
Alkohol 2 g per os dgl.	39,5° 38,4°	38,8° 37,7°	0,7° 0,7°	Das Tier erholt sich vollkommen
„	38,4°	37,3°	1,1°	
{Cyanamid 0,2 g pro Kilo }+ Alkohol 2 g per os dgl.	38,5° 38,8° 39,4°	34,5° 34,3° 32,4°	4,0° 4,5° 7,0°	
{Methylalkohol 1 g pro Kilo }+ Cyanamid 0,2 g pro Kilo	38,5°	36,3°	2,2°	
Methylalkohol 1 g pro Kilo	38,5°	37,9°	0,6°	

¹⁾ Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérap. **17**, 81. 1907.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **60**, 241. 1911.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **20**, 203. 1885.

⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **48**, 407. 1902.

⁵⁾ Arch. f. Physiol. **386**. 1879.

Tabelle (Fortsetzung).

Verabreichte Stoffe	Normale Temperatur	Tiefste Temperatur	Differenz	Bemerkungen
{Phenol 0,03 g pro Kilo + Cyanamid 0,2 g pro Kilo	39,8°	37,5°	2,3°	Starker Durchfall
Phenol 0,03 g pro Kilo	39,5°	38,7°	0,8°	
{Johimbim 0,1 mg pro Kilo + Cyanamid 0,2 g pro Kilo	38,9°	35,6°	3,3°	
Johimbim 0,1 mg pro Kilo	39,4°	39,2°	0,2°	
{Urethan 0,5 g pro Kilo + Cyanamid 0,2 g pro Kilo	39,1°	34,5°	4,6°	Tier erholt sich. Exitus nach 2 Tagen. Starke Diarrhöe
Urethan 0,5 g pro Kilo	39,3°	36,3°	3,0°	
{Urethan 0,25 g pro Kilo + Cyanamid 0,1 g pro Kilo	39,4°	37,6°	1,8°	
Urethan 0,25 g pro Kilo	39,5°	38,0°	1,5°	
{Urethan 0,1 g pro Kilo + Cyanamid 0,1 g pro Kilo	39,7°	39,2°	0,5°	
Urethan 0,1 g pro Kilo	38,9°	38,6°	0,3°	
{Chloralhydrat 0,03 g pro Kilo + Cyanamid 0,1 g pro Kilo	39,2°	38,7°	0,5°	
Chloralhydrat 0,03 g pro Kilo	39,2°	39,0°	0,2°	
{Chloralhydrat 0,06 g pro Kilo + Cyanamid 0,1 g pro Kilo	39,8°	38,5°	1,3°	
Chloralhydrat 0,06 g pro Kilo	39,5°	39,1°	0,4°	
{Veronalnatrium 0,05 g pro Kilo + Cyanamid 0,1 g pro Kilo	39,8°	38,5°	1,3°	Fiebertier. Bact. coli. Fieber steigt weiter bis 40,9°.
„ dgl.	39,5°	38,4°	1,1°	
Veronalnatrium 0,05 g pro Kilo	39,3°	39,1°	0,2°	
dgl.	39,5°	38,7°	0,8°	
{Pyramidon 0,02 g pro Kilo + Cyanamid 0,2 g pro Kilo	40,7°	40,3°	0,4°	
Pyramidon ¹⁾ 0,02 g pro Kilo	40,7°	39,8°	0,9°	
{Natriumnitrit 0,02 g pro Kilo + Cyanamid 0,2 g pro Kilo	39,6°	38,4°	1,2°	Ganz kurz dauernde Senkung. Fieber steigt weiter
Natriumnitrit 0,02 g pro Kilo	39,3°	39,0°	0,3°	

¹⁾ Pyramidon wirkt am normalen Tier bei einer Dosis von 0,05 g pro Kilo nicht temperaturherabsetzend.

Wenn wir also als den höchsten Grad der Temperaturabnahme bei reiner Cyanamidvergiftung mit 0,1–0,2 g pro Kilo $1,2^{\circ}$ bewerten, was wir allerdings nur in einem einzigen Falle unter fünf gesehen haben, so müssen wir die Gruppe der Alkohole, das Johimbim und das Chloralhydrat als Stoffe bezeichnen, deren Wirkung durch Cyanamid potenziert wird, während das Urethan zu 0,25 g in Kombination mit dem Cyanamid nicht so große Ausschläge liefert. Da nun einmal das Johimbim exquisit peripher, die Gruppe der Alkohole aber zentral und peripher wirken, so steht die Frage offen, ob wir in der Cyanamidwirkung eine zentrale oder periphere sehen sollen. Nun spricht ja der Versuch am Laewen-Trendelenburgschen Präparat gegen eine periphere Wirkung, aber doch ist der Einwand nicht unberechtigt, daß es sich dabei um einen Kaltblüterorganismus handelt.

Nunmehr möchte ich auf die bedeutsame Tatsache hinweisen, daß wir ferner eine Potenzierung der Bromnatriumwirkung am Meerschweinchen durch Cyanamid gesehen haben. Januschke¹⁾ weist darauf hin, daß 0,7–1,0 g BrNa auf 200 bis 250 g Meerschweinchen lähmende Wirkung hervorrufen. Wir sahen schon bei 1,0 g BrNa pro Kilo, also bei beträchtlich geringeren Mengen Bromnatrium und 0,1 g Cyanamid pro Kilo deutlich narkotische Wirkung, die 24 Stunden anhielt, während die Kontrolltiere (Bromnatrium allein, und Cyanamid allein) keinerlei Erscheinungen zeigten. Das Tier lag auf der Seite und bewegte sich nicht spontan. Auf den Rücken gelegt, blieb es liegen, siehe folgende Abbildung. Diesen Versuch führten wir 5 mal mit gleichem Resultat aus.

Abb. 8. Meerschweinchen A., 700 g, bekommt 0,58 g NaBr um 8 h 20' früh. Es treten keinerlei Erscheinungen auf. Meerschweinchen B., 760 g, bekommt 0,63 g NaBr plus 0,063 g Cyanamid subcutan um 8 h 20' früh. Photographie 3 h nachmittags.

Schließlich sei noch bemerkt, daß am Hund durch nicht toxische Gaben von Cyanamid (0,02 p. K.) keine Steigerung des Phloridzindiabetes festzustellen ist (Phloridzin = 0,05 in 10 ccm 1% Natriumcarbonatlösung).

Kombinationswirkung am Darm und Niere.

Vielleicht sind zur Lösung der Frage des Angriffspunktes des Cyanamids noch folgende Versuche heranzuziehen. Wir haben im Magnus-

¹⁾ Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1, 129. 1913.

Versuch 16. Isolierter Darm in Tyrodelösung.

sehen Apparat auf die glatte Darmmuskulatur einmal das Cyanamid als solches einwirken lassen, sodann es mit unwirksamen Dosen von die glatte Muskulatur erregenden Stoffen (Pilocarpin, Physostigmin) und solchen sie lähmenden (Papaverin, Atropin) gepaart. Meissner¹⁾ hat besonders darauf hingewiesen, daß Codein und Morphin nur geringen lähmenden Einfluß auf die Darmwand haben. Wir haben auch diese Stoffe zu unseren Versuchen benutzt. Cyanamid in Dosen von 5, 10, 50 mg, ja selbst 100 mg auf 75 ccm Ausenflüssigkeit hat keinen Einfluß auf den isolierten Darm. Dagegen zeigte es sich, daß die für sich allein als unwirksam gefundenen Dosen von Papaverin, Codein, Morphin und Atropin durch Combination mit Cyanamid in ihrer Wirkungsweise außerordentlich gesteigert werden.

Es ist aber nicht möglich, bei unwirksamen Dosen von Pilocarpin und Physostigmin durch Cyanamid eine Beeinflussung des Darms im Sinne einer Förderung zu erreichen.

Ferner haben wir geglaubt, um eine weitere periphere Funktion zu prüfen, nachsehen zu müssen, ob etwa die diuretische Wirkung der Purinkörper durch Cyanamid eine Steigerung erfährt. Kurve 10 zeigt den Erfolg.

Wir müssen hervorheben, daß die drei Versuche, bei denen wir die diuretische Kombinationswirkung untersuchten, positiv ausfielen. Die Dosierung war stets die gleiche, 0,1 g Cyanamid pro Kilo subcutan und 0,03 Theobromin natr. salicyl. pro Kilo intravenös appliziert. Die Kontrollprobe wurde stets an demselben Tier

¹⁾ Biochem. Zeitschr. 13, 237. 1916.

Hubhöhe 1,7 cm
Kontraktionen: 1 in 10''

Versuch 16 (Fortsetzung).

Hubhöhe 4,7 cm
Kontraktion: 2 in 10''

× 50 mg Cyanamid

× 0,5 mg Papaverin
Kurve 9b.

Versuch 16 (Fortsetzung).

einige Tage später ausgeführt. Durch sorgfältiges Katheterisieren wurde der Harn genau abgegrenzt. Wir geben im Folgenden die Gesamtmengen des Harns tabellarisch an:

Lfd. Nr.	Gewicht des Kaninchens g	Cyanamid 0,1 g pro Kilo Theobr. natr. salicyl. 0,03 g pro Kilo		Theobr. natr. salicyl. 0,03 g pro Kilo	
		Gesamt-Harn ccm	Gesammelt in Stunden	Gesamt-Harn ccm	Gesammelt in Stunden
1.	1900	47,5	6 $\frac{1}{4}$	21,5	6
2.	1800	95,5	5 $\frac{3}{4}$	29,5	7 $\frac{1}{2}$
3.	2000	86,9	5 $\frac{1}{2}$	25,5	6

Die Resultate der Lfd. Nr. 3 sind in beifolgender Kurve 10 nach je 7 Einzelmessungen der katheterisierten Harnmenge zusammengestellt.

Man sieht, daß für sich allein unwirksame Dosen von Theobromin durch Cyanamid zu wirksamen gesteigert werden können. Daß Cyanamid selbst keine diuretische Wirkung hat, davon haben wir uns selbstverständlich überzeugt.

Die Versuche am Darm und Nieren scheinen für einen peripheren Angriffspunkt des Cyanamids zu sprechen. Diese zwei Versuchstypen sollen aber zur Entscheidung der Frage des Angriffspunktes des Cyanamids nicht allein herangezogen werden, sondern ich möchte unter Berücksichtigung aller bisherigen Erfahrungen (mit Alkoholen, Bromnatrium) die Anschauung aussprechen, daß das Cyanamid bei den Nervengiften wohl vorwiegend zentral angreift.

Die hier beschriebenen Beobachtungen lehren das Potenzierungsvermögen des Cyanamids für eine ganze Reihe von Stoffen; es werden die Erscheinungen

bei der Kalkstickstoffkrankheit, das flüchtige Exanthem, die Blutdrucksenkung und die damit verbundenen subjektiven Beschwerden als spezieller Fall einer allgemeinen Eigenschaft des Cyanamids erkannt. Da nun das Cyanamid als solches rasch aus dem Körper verschwindet und auch nur in ganz geringen Mengen beim Menschen im Körper

Kurve 10. Kaninchenversuch. Harnsekretion in ccm.
 ↓ Zeit der Injektion. 7 malige Harnmessung.
 — — — Theobr. natr. salicyl. 0,03 g p. kg;
 — — — Theobr. natr. salicyl. 0,03 g p. kg;
 — — — Theobr. natr. salicyl. 0,03 g p. kg + Cyanamid 0,1 g p. kg.

kreist, ist die Flüchtigkeit des ganzen Krankheitsbildes leicht verständlich.

Es ist zu empfehlen, daß einmal die Verstäubungsmöglichkeit des Kalkstickstoffs in den Betrieben durch Beimengung verschiedener Öle gemildert wird, wie dieses ja auch bereits von verschiedenen Seiten vorgeschlagen wurde, und daß sich die Arbeiter in den betreffenden Betrieben vor und während der Arbeit vom Alkoholgenuß fernhalten.

Die vorstehenden experimentellen Resultate regen natürlich den Gedanken einer therapeutischen Verwendung des Cyanamids an. Vorher war es nötig, durch Versuche am Menschen die Verträglichkeit des Stoffes zu prüfen.

Herr cand. med. Rewiger hatte die Liebenswürdigkeit, einige derartige Versuche an sich selbst durchzuführen. Es zeigte sich, daß 50 mg, 100 mg und 150 mg per os absolut reaktionslos vertragen werden konnten. Ein Diureseversuch am Menschen, wobei 0,1 g Theacylon und 100 mg Cyanamid per os gegeben wurden, zeitigte keinen Summationserfolg. Offenbar waren die Dosen zu klein gewählt.

Im Laufe der Untersuchungen konnten wir auch zwei typische Anfälle von Kalkstickstoffkrankheit feststellen.

Protokollauszug: Am 15. VII. 1921 früh nimmt Herr Rewiger 150 mg Cyanamid per os. In der Zwischenzeit ganz munter, und das Cyanamid längst vergessend, erkrankt er abends nach Genuß eines Glases Bier ganz plötzlich. Kopfschmerz, Unwohlsein und starker Brechreiz traten auf. Das typische Kalkstickstoffexanthem, wie wir es eingangs kurz geschildert haben, breitet sich über Kopf und Hals aus. Nach 6 Stunden etwa fühlte sich der Patient wieder wohler. Die Erscheinungen waren abgeklungen.

In welcher Weise die experimentellen Erfolge für die therapeutische Verwertung der Bromnatrium- oder Alkoholwirkung am Menschen brauchbar ist, muß klinischen Versuchen, die schon im Gange sind, vorbehalten werden.

Überblicken wir zum Schluß die Versuche, so müssen wir zu dem Ergebnis kommen, daß Cyanamid in stande ist, die Wirkung einer Reihe von Stoffen zu fördern, so die der Alkohole, des Chloralhydrats, Bromnatriums, Theobromins u. a. m.

Es potenziert aber nicht umgekehrt der Alkohol die Cyanamidwirkung, wie in der Literatur geäußert worden ist.

Weitere Versuche, die einen Einblick in die näheren Verhältnisse bei diesen Vorgängen gewähren sollen, sind der Gegenstand einer zweiten Mitteilung.