V.

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Zürich.

(Direktor: Prof. Silberschmidt.)

Beiträge zur pharmakologischen Wirkung des Guanidins.

Von

R. Klinger.

Die toxischen Wirkungen des Guanidins und seiner Methylsubstitutions-Derivate wurden durch die Untersuchungen von Gergens und Baumann (Pflügers Archiv 1876, Bd. 12), Fühner (C. B. Phys. 1906, Bd. 20), Langley (J. Physiol. 1908, Bd. 37), Cannis (Ebenda 1910, Bd. 39) bereits einigermaßen aufgeklärt, indem sich herausstellte, daß wir es mit einem die Erregbarkeit der Nerven (namentlich an ihren Endigungen) steigernden Stoffe zu tun haben. Ein besonderes Interesse erhielt diese Körpergruppe aber erst, als durch die Befunde Kochs (J. biolog. Chem. 1912/13, Bd. 12 und 15) ein Zusammenhang zwischen diesen Giften und dem als Tetanie bekannten Symptomenkomplex aufgedeckt wurde¹⁾. Seither wurden diese Beziehungen durch eingehende Arbeiten Noël Patons und seiner Mitarbeiter näher studiert (Quartern. Journ. Physiol. 1916, Bd. 10) und die Ähnlichkeit der experimentellen (parathyreopriven) Tetanie mit der Guanidinv Vergiftung weiter bestätigt. Ich erwähne als hauptsächlichste Ergebnisse dieser Forschungen, daß die elektrische und mechanische Erregbarkeit der Muskeln zunimmt und daß, wie bei der idiopathischen und postoperativen Tetanie, tonische und klonische Krämpfe hervorgerufen werden. In großen Dosen ergab sich mit Guanidin eine Abweichung, indem eine kurareähnliche Wirkung, nämlich Lähmung der peripheren Nervenendigungen, beobachtet wurde,

1) Neuerdings wurde Dimethyl-Guanidin in den Fäzes tetaniekranker Kinder nachgewiesen von Sharpe, Biochem. J. 1920, Bd. XIV, S. 46. Zur Pharmakologie des Guanidins s. ferner noch H. Fühner, Dieses Archiv Bd. 58, 65 und 88.

derzufolge die elektrische Erregbarkeit abnehmen kann. Auf das Zentralnervensystem wirkt Guanidin dagegen proportional seiner Konzentration. Im Zentralnervensystem werden bei Tetanie und Guanidinvergiftung jeweils identische Gebiete affiziert, wie aus der analogen Beeinflussung durch Narkose, Durchtrennung peripherer Nerven oder des Spinalmarkes, Dezerebration usw. hervorgeht.

Während sich diese Versuche vor allem mit der Wirkung des Guanidins auf die Erregbarkeit des Nervensystems befassen, wurden die allgemeinen Vergiftungserscheinungen hierbei weniger eingehend beobachtet, da die meisten Tiere zu Versuchszwecken früh getötet wurden. Ich möchte daher als Nachtrag zu der ausführlichen Beschreibung, welche wir von der postoperativen Tetanie der Katze und Ratte gegeben haben (Grenzgeb. Chir. u. inn. Med. Bd. 32, Hft. 3 und 4) die allgemeinen Symptome und den Verlauf der Vergiftung bei diesen Tieren im folgenden näher besprechen. Der Vergleich beider Affektionen ist für das Studium der Tetanie von großem Interesse, wobei nicht nur auf die Ähnlichkeiten, sondern auch auf die Unterschiede zu achten sein wird. Außerdem habe ich die Frage, ob parathyreoprive (latent tetanische) Tiere gegen Guanidin besonders empfindlich sind und wie die Guanidinvergiftung durch Kalkzufuhr beeinflußt werden kann, in einer Anzahl von Versuchen aufzuklären versucht.

Versuche an Katzen.

Guanidin- und Dimethyl-Guanidinvergiftung der Katze.

Das von mir verwendete Guanidin war ein von der Firma Siegfried (Zofingen) erhaltenes Präparat und zwar Guanidinum carbonic. Es enthielt, wie eine chemische Analyse ergab, nicht unbeträchtliche Beimengungen von kohlensaurem Ammonium; daher trat auf Zusatz von CaCl_2 zu einer Lösung desselben ein intensiver, weißer Niederschlag auf. Wurde dieser abzentrifugiert, so ergab eine neuerliche N-Bestimmung eine Abnahme des N um etwa ein Drittel des ursprünglich vorhandenen. Die im folgenden angegebenen Dosen müssen daher stets um ein Drittel vermindert werden, um die wirklich injizierten Mengen zu erhalten. Das Methyl- und das Dimethyl-Guanidin habe ich von der Firma Hoffmann La Roche in Basel erhalten und chemisch rein befunden. Für die Überlassung dieser Präparate bin ich der Firma zu großem Dank verpflichtet.

Versuch 1.

Tödliche Guanidinvergiftung.

Katze von 800 g Gewicht. Intraperitoneale Injektionen einer 1%igen Lösung von Guanidin.

8^h 45'. 2,0 g = 20 mg Guanidin.

9^h 35'. 4,0 g. Nach 10 Minuten Erbrechen.
10^h 20'. 2,0 g. Etwas Erbrechen, bleibt aber sonst munter.
11^h 00'. 2,0 g.
11^h 40'. 2,0 g. Springt noch lebhaft weg.
12^h 20'. 2,0 g. Immer noch nichts Auffallendes, frisst aber nicht.
13^h 20'. 4,0 g. Mehrmaliges Erbrechen, versteckt sich schon, starke Salivation, dann wieder krampfhaftes Erbrechen von Schleim, die motorische Unruhe steigert sich; Tier macht fortwährende, kleine, trippelnde Bewegungen mit den Pfoten, geht hin und her, putzt sich viel, Mund immer in Bewegung, jedenfalls wegen der starken Salivation. Dann Pfotentrommeln, einzelne Zuckungen im Rücken, wird sehr aufgeregt und schreckhaft, springt bei Lärm plötzlich unter Geschrei weg.

14^h 20'. Psychischer Erregungsanfall, fühlt sich verfolgt, schlägt mit den Pfoten herum, wird ganz wütend. In ein ruhiges Zimmer gebracht, beruhigt sie sich allmählich.

16^h 00'. Noch sehr erregbar, auf Lärm oder Gesichtseindrücke erschrickt sie und kauert sich zusammen, zittert stark, in der Zwischenzeit ruhiger, wenn auch etwas zitternd.

18^h 00'. Wird in einer Schachtel in den Stall gebracht, springt dabei plötzlich heraus, läuft in größter Angst davon und verkriecht sich hinter einer Kiste; schreit und beißt um sich, wird mit Mühe in den Käfig gebracht, wo sie sich beruhigt und streicheln läßt, aber immer noch etwas sucht.

Nächster Tag. Sehr aufgeregt, in fortwährender Unruhe. Plötzlich springt sie wie wütend gegen das Käfiggitter, tobt einige Minuten, fällt schließlich hin, bleibt in Seitenlage zitternd liegen, beruhigt sich nur langsam. Beim Herausnehmen schreit sie, wird wütend, verbeißt sich in ihren eigenen Pfoten. Erhält 10^h 15' 0,25 g CaCl intraperitoneal; wird ins Laboratorium genommen, wo sie immer mit kleinen Sprüngen wie ein Eichhörnchen herumläuft. Häufig taumelnd und in schiefer Richtung. Beim Sitzen immer kleine Zuckungen der Pfoten, sitzt aber nie lange, läuft wieder herum, meist in Kreisbogen, die Hinterbeine etwas schleppend. Fortwährende Mundbewegungen, Zuckungen der Beine und des Schwanzes. Diese nehmen immer mehr zu, ebenso die allgemeine Unruhe. Zähnefletschen. Wird allmählich schwach, Seitenlage, Tod um 12^h 30'.

Sektion: Ohne Befund. Schilddrüse normal.

Epikrise: Relativ spät beginnende Tetanie mit sehr starken psychischen und motorischen Erregungszuständen, Tod nach 24 Stunden. Calcium ohne Wirkung.

Versuch 2.

Nicht tödliche Dimethyl-Guanidinvergiftung.

Katze von 1000 g Gewicht. Intraperitoneale Injektionen einer 1%igen Lösung von Dimethyl-Guanidin.

9^h 35'. 0,02 g (2,0 der Lösung).

11^h 45'. 0,03 g. Bisher nichts Besonderes.

13^h 45'. Das Tier ist schon viel weniger lebhaft, geht vorsichtig, mit häufigem Schütteln der Hinterpfoten und des Kopfes; deutliche Vermehrung der Speichelsekretion, was sich in Kauen und häufigem Ablecken

der Pfoten äußert. Die Ohren zucken sehr oft und werden flach nach hinten gelegt. Wiederholt folgender Bewegungskomplex: Ausstoßen eines klagenden Schreies, mit weit aufgerissenem Maul und dorsaler Flexion des Kopfes.

16^h 00'. Wirft den Kistendeckel in die Höhe, springt heraus, rennt wie toll im Zimmer herum, erbricht sich dann, wird wieder ruhiger, wenn auch mit vielen kleinen Schüttelbewegungen, spinnt aber beim Streicheln; plötzlich springt sie wieder auf, knurrt böseartig, sehr rasch setzen Zuckungen ein, die in einen allgemeinen Krampf übergehen. Seitenlage, die Beine machen in schnellem Rhythmus Laufbewegungen. Rumpfmuskeln steif, Kopf nach hinten gestreckt; sie stößt einige laute Schreie aus, die Pupillen sind maximal weit, starker Speichelfluß, Harnabgang. Nach etwa 1—1¼ Minuten Beruhigung, liegt erschöpft da, noch einzelne Zuckungen, verfolgt sehr ängstlich, was in ihrer Umgebung vorgeht. Bleibt dann ruhig liegen, nach einigen Minuten setzt sie sich auf. Als ich 5 Minuten später wieder in ihre Nähe komme, stellt sie sich mit gesträubtem Haar gegen mich, wie Katzen gegenüber Hunden zu tun pflegen, knurrt, ist sehr erregbar, verfolgt alle meine Bewegungen mit ängstlichen Blicken, beruhigt sich dann allmählich, bleibt aber sehr aufmerksam. Später läßt sie sich mit Behagen streicheln, wird dann plötzlich wieder scheu, fixiert mit großer Angst eine Stehlampe, knurrt sie an, dann wird sie wieder ruhiger und vernünftig. ½ Stunde später schon fast normal, sitzt gern auf dem Schoß, beim Gehen aber häufig Zuckungen oder Schüttelreflexe. Am nächsten Morgen fast keine Symptome mehr.

Epikrise: Bis zu einem allgemeinen, tetanusartigen Krampfanfall gehende Vergiftung mit Dimethyl-Guanidin, nach 20 Stunden ist das Tier wieder normal.

Versuch 3.

Leichte Guanidinvergiftung.

Katze, ♂, von 930 g Gewicht erhält in 1stündigen Zwischenräumen dreimal nacheinander je 0,033 g unseres Guanidins intraperitoneal. Die letzte Injektion 11^h 15'.

11^h 25'. Stärkeres Zittern des Unterkiefers, ist sehr ängstlich, legt die Ohren flach nach hinten, fortwährende Kaubewegungen.

11^h 35'. Springt aus der Kiste, versteckt sich, putzt immer das Gesicht, schüttelt die Vorderpfoten, die aus innerer Unruhe heraus fast fortwährend bewegt werden. Dann schnelle Besserung.

14^h 00'. Schon ganz normal, nur etwas müde. In den folgenden Tagen kein Appetit, aber ohne tetanische Erscheinungen.

Versuch 4.

Tödliche Dimethyl-Guanidinvergiftung.

Katze, ♀, von 900 g Gewicht erhält um 9^h 20', 10^h 15', 11^h 10' je 0,033 g Dimethyl-Guanidin intraperitoneal.

11^h 20'. Erbrechen.

11^h 40'. Ebenso. Pfortentrommeln, häufiges Nasenputzen. Dann steigende Erregung, fortwährendes Kauen des zähen Speichels. Schreit

öfters, streckt den Kopf maximal nach hinten, aber immer nur vorübergehend. Plötzlich springt sie wie verrückt im Zimmer herum, in eigenartigen Sätzen, verkriecht sich unter einem Schemel, schreit, läuft dann wieder, taumelt und fällt hin, verkriecht sich hinter einem Heizkörper, wo sie lange versteckt bleibt, zeitweilig ängstlich knurrend.

13^h 15'. Immer derselbe Erregungszustand, häufige klonische und fibrilläre Zuckungen in verschiedenen Muskelgebieten. Schaum vor dem Mund. Auf einmal springt sie wieder auf und schleppt sich im Kreis herum, fällt nach einigen Minuten erschöpft hin, liegt dann wieder mit Zuckungen da.

15^h 00'. 20 ccm 1 % iges CaCl₂ intraperitoneal; keine deutliche Wirkung.

16^h 00'. Seitenlage, ganz weite Pupillen, fortwährende Zuckungen. Füße steif und gespreizt. Teilnahmslos.

16^h 30'. Allgemeiner Krampfanfall.

17^h 30'. Ebenso mit Erbrechen von wässriger Flüssigkeit und Tod.

Sektion: Sehr viel Schaum im Mund und in der Lufttröhre, Magen stark gebläht von der mit dem Speichel vorschluckten Luft. Sonst ohne Befund.

Epikrise: Nach 5stündiger Dauer tödlich verlaufende Vergiftung. Kalk (0,2 g intraperitoneal) ganz ohne Wirkung.

Versuch 5.

Nicht tödliche Guanidinvergiftung bei einer thyreoparathyreopriven Katze.

Das Tier war am 2. IV. ein erstes Mal in der Weise operiert worden, daß die Schilddrüse mit den inneren Epithelkernen entfernt, die beiden äußeren Epithelkerne, welche gut sichtbar und leicht mit der Schilddrüsenkapsel abziehbar waren, zurückgelassen wurden; blieb zunächst munter, 4 Wochen nach der Operation plötzlich eine auffallende, einige Tage andauernde Appetitstörung, war dann wieder ganz munter. Ende Mai wurde die Operationsnarbe mit den Resten der Epithelkerne (hauptsächlich bindegewebige Narben) entfernt, ohne daß irgendwelche Zeichen von Tetanie auftraten. Das Tier blieb dauernd munter, war gut gelaunt und sehr anhänglich.

19. VI. Erhält intraperitoneal in Form von 2 % iger Lösung unser Guanidin. carbonic. in folgender Menge:

10^h 50'. 5,0 ccm = 0,1 g. Nach 5 Minuten Erbrechen, geht dann wieder herum, anscheinend munter.

11^h 30'. 4,0 ccm = 0,08 g.

12^h 00'. 7,0 ccm = 0,14 g. Wiederholt sehr intensives Erbrechen. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde deutlicher Schüttelreflex der Pfoten, dann entwickelt sich ein eigenartiger katatonischer Zustand: sie steht oft längere Zeit wie aus Stein unbeweglich da, den Kopf gegen den Boden gesenkt, den Rücken hoch, Augen geschlossen, Ohren flach gelegt. Spärliche Zuckungen, meist nur bei Bewegung. Bei äußeren Störungen (Lärm) wird dieser Zustand meist ganz plötzlich verlassen, sie geht wieder nahezu normal, wenn auch etwas steif, herum, kehrt aber dann wieder in die eben beschriebene Position zurück.

14^h 45'. Wieder 4,0 g Guanidinlösung subkutan. Nach 15 Minuten wieder Erbrechen, die eigenartige Stellung wird wieder eingenommen, steht wie ein gotischer Dachspeer unbeweglich, den Kopf tief in eine Ecke gesteckt. Atmung langsam, kann gehen, wenn man sie dazu zwingt, ist aber recht elend, wenn auch ohne eigentliche Krämpfe. Zustand bessert sich allmählich gegen Abend.

20. VI. Typische Tetanie, geht steif und taumelig, verkriecht sich, möchte weglaufen, fällt dabei fast um, häufige klonische Zuckungen verschiedener Muskelgebiete. Starker Trismus, ist auch psychisch sehr verändert, erkennt mich kaum. Pupillen weit. Abends etwas besser, immer noch steif, will etwas Fleisch fressen, kann aber nicht kauen. Schluckt einige kleine Stücke; erhält um 18^h 00' 150 ccm Wasser per Sonde.

21. VI. Zustand wenig verändert. Starkes Zittern, namentlich bei Bewegungen, nimmt etwas Milch, hat aber immer noch Trismus.

22. VI. Schon etwas besser, will Milch nehmen, läßt sie aber stehen, erhält sie daher mit der Sonde. Abends fortschreitende Besserung, aber noch immer zitterig.

23. VI. Schon fast normal, Appetit gut, noch etwas zitterig, aber nicht mehr eigentlich krank.

Der Versuch wurde am selben Tier am 20. VII. wiederholt, wobei im Verlaufe von 7 Stunden 0,23 g unseres Guanidins gegeben wurden. Die Wirkung und der Verlauf der Vergiftung waren mit der ersten ganz übereinstimmend.

Versuch 6.

Tödliche Guanidinvergiftung.

Am selben Tier, wie im vorhergehenden Versuch, wurde am 10. VIII. folgende Vergiftung mit Dimethyl-Guanidin ausgeführt.

10^h 15'. 0,06 g als 2%ige Lösung intraperitoneal.

10^h 40'. 0,14 g; nach 10 Minuten Erbrechen und Wehgeheul, geht unruhig hin und her. Harnentleerung, legt sich dann ruhig hin, deutlicher Speichelfluß.

12^h 00'. Fortwährendes Jammern, Speichelfluß, Kopf flach gegen den Boden gehalten, Augen fast geschlossen, Schwanz wird unruhig bewegt.

12^h 13'. Springt plötzlich auf, läuft taumelnd und ohne Ziel herum, fällt hin, rafft sich wieder auf, Kopf immer nach hinten gestreckt, viel Schaum vor dem Mund.

12^h 15'. Erhält 11 ccm 1%ige CaCl₂-Lösung intraperitoneal. Bleibt in Seitenlage liegen. Opisthotonus immer deutlicher, Atmung ruhig, aber etwas mühsam.

12^h 20'. Noch einmal 12 ccm Kalklösung. Die tonischen Krämpfe nehmen weiter zu, vereinzelte klonische Zuckungen, namentlich des Schwanzes, Kopf maximal nach hinten gebeugt, Vorderpfoten steif, Pupillen weit. Springt noch einige Male auf und fällt wieder hin.

12^h 40'. Liegt schwach da, beim Versuch aufzustehen rollt sie auf den Rücken, macht immer intensive Kaubewegungen infolge von sehr zähem Speichelfluß.

13^h 00'. Geht etwas herum, nimmt mehrmals die dachspeierähnliche Stellung ein. Oft plötzliche Zuckungen (wie Erschrecken), auch Pendelbewegungen mit dem ganzen Körper.

13^h 35'. Beim Hervornehmen versucht sie zu beißen, dann Seitenlage, fortwährende Bewegungen mit deutlich tonischer Spannung. Kopf immer stark nach hinten; klonische Zuckungen, namentlich der Kiefergegend, Speichelfluß noch immer stark, blutiger Schaum vor dem Mund infolge Zungenbiß; Pupillen erweitert.

13^h 55'. Wieder 12 cem 1%ige CaCl₂-Lösung. Fortwährende Zuckungen aller Körperteile, Seitenlage, kann sich nicht mehr aufrichten, daneben verschiedene koordinierte Bewegungen, z. B. Treibbewegung des linken Hinterbeines, die sehr oft wiederholt wird.

14^h 05'. Wieder 10 cem Kalklösung.

14^h 08'. Unter Urinabgang allgemeiner Streckkrampf, ähnlich wie bei Tetanie, aber die einzelnen Körperregionen mehr nacheinander befallen; erholt sich noch, hinterher schnelle Atmung, offener Mund, liegt erschöpft, aber ohne Krämpfe da.

14^h 10'. Wieder 12 cem 1,2%ige CaCl₂-Lösung. Allmählich werden die Zuckungen wieder häufiger, namentlich am Unterkiefer.

14^h 20'. Auf Angreifen sofort schwerster Streckkrampf, diesmal ganz typisch wie bei experimenteller Tetanie: allgemeine Streckung unter fortwährendem Flimmern sämtlicher Muskeln, dauert etwa 1 Minute. Erholt sich ganz allmählich, liegt dann erschöpft da unter fortwährenden Zuckungen der Beine, Augen schon ganz starr, Pupille maximal offen. Zunge hängt ganz blutig aus dem Mund. Nach 8 Minuten ein neuerlicher, allgemeiner Krampfanfall, dann ruhiges Daliegen, Tod nach 30 Minuten.

Sektion: Ohne besonderen Befund. Operationsgebiet einige Narben, die keine Epithelkörper enthielten.

Epikrise: Bei epithelkörperfreiem Tiere 2 malige Guanidinvergiftung mit chronischem (3—4 Tage dauerndem) Verlauf und sehr tetanieartigen Symptomen. Einige Zeit später akut tödliche Dimethyl-Guanidinvergiftung mit schwersten, allgemeinen Krampfanfällen. Kalktherapie wieder ohne Wirkung.

Von den übrigen Versuchen an Katzen sei nur das Wesentlichste kurz angeführt, das Vergiftungsbild war ein ähnliches, wenn auch von Fall zu Fall gewisse individuell bedingte Abweichungen bemerkbar waren.

Katze von 1445 g Gewicht erhält intraperitoneal 0,16 g Guanidin, 1/2 Stunde später 0,06 g. Wiederholtes Erbrechen. Nach 4 Stunden zuerst 0,5 g CaCl₂ als 2%ige Lösung per Sonde, dann 10 Minuten später noch 0,04 g Guanidin intramuskulär. Typische Vergiftung, zunehmende Schwäche, Rückenlage, Laufbewegungen, Krämpfe, Tod nach 8 Stunden.

Katze von 900 g Gewicht erhält 0,1 g Guanidin intraperitoneal. Kein Erbrechen, zunehmende Unruhe, Schreie, Seitenlage. 2 malige Kalkinjektion intraperitoneal. Tod nach 2 Stunden.

Katze von 1800 g Gewicht, älteres Tier mit großer Struma, erhält 0,12 g Guanidin intraperitoneal. Tod unter den gewöhnlichen Erscheinungen und Krämpfen nach 4 $\frac{1}{2}$ Stunden.

Katze von 1320 g Gewicht. Zuerst 0,16 g Guanidin; Erbrechen, Pfotentrommeln, wird aber nicht sehr krank. Nach 4 Stunden 0,04 g und 1 Stunde später noch einmal 0,04 g intraperitoneal. Wieder die früheren Symptome, ohne starkes Kranksein. Nächster Tag: Sehr viel Pfotenschütteln, etwas erregt, aber immer noch nicht eigentlich »krank«, trinkt Milch. Abends dann große Erregtheit, springt beim Öffnen aus dem Käfig und läuft taumelnd davon, sehr ängstlich und fortwährend zitternd. Zweitfolgender Tag: Stark zitterig, sehr scheu, trinkt aber Milch. Beim Käfigschließen erschrickt sie, hat einen Anfall, stürzt gegen alle Wände des Käfigs, dreht sich herum und beruhigt sich nur langsam. Um 10^h 00' 1,0 g CaCl₂ per Sonde. Abends immer noch sehr zitterig, erbricht um 16^h 00' etwas Kasein von der am Morgen genommenen Milch, später noch einmal Schleim. Am drittfolgenden Tag noch sehr aufgeregt, dann schnelles Verschwinden der Symptome und Heilung.

Epikrise: Auffallend spätes Auftreten der Erregungssymptome, Ausgang in Heilung.

Versuche an Ratten.

Normaltier von 75 g Gewicht erhält 20 mg Guanidin intraperitoneal. Nur kurze Zeit müdes Dasitzen; 1 Stunde später werden daher noch 50 mg injiziert. Nach 8 Minuten zunehmende Atemnot, häufiges Nasenputzen, dann Sprünge, alle 4 Beine auf einmal, ähnlich wie ein anaphylaktisches Meerschweinchen, meist 1—3, dann einige Zeit ($\frac{1}{2}$ Minute) Pause, dann wieder Sprünge. Wird allmählich erschöpft, liegt flach auf dem Bauch, Atmung hier und da aussetzend, hierauf wieder lebhafter, aber stets ziehend, wie bei Bronchialkrampf. Nach 1 Stunde 2 cem 1%ige CaCl₂-Lösung intraperitoneal. Zunahme der Zuckungen, Vorderpfoten eingebogen. 2 Stunden nach der Injektion Tod, nachdem die Krämpfe zuletzt allmählich schwächer geworden waren.

Ratte von 140 g Gewicht erhält 60 mg Guanidin. Nach 7 Minuten Schwäche, liegt halb auf der Seite, Pfoten etwas angezogen, Atmung mühsam und aussetzend. Nach 1 Stunde versucht sie wiederholt sich zu bewegen, macht einzelne Sprünge, schiebt sich flach auf dem Tisch umher. Nach 3 Stunden starke Sprünge, wirft sich mit den Hinterpfoten nach vorn, immer häufigere Zuckungen, zappelnde Bewegung der Beine, noch einige mühsame Atemzüge, dann tot. Nach einer Pause noch einige Atemzüge. Herz schlägt noch längere Zeit, Lunge nicht gebläht, lymphatische Plaques des Darmes, hämorrhagisch geschwollen.

Normalratte von 160 g Gewicht erhält 40 mg Guanidin. Nach 10 Minuten Nasenputzen, dann die Sprünge, die alle 2—3 Minuten stattfinden. Der Körper fährt zusammen, als ob er mit einem elektrischen Leiter verbunden und alle $\frac{1}{2}$ Minute der Strom geschlossen würde. Beine bleiben flach auf dem Tisch ausgebreitet, Schwanz in die Höhe gestreckt. Schleppt sich unter diesen ruckartigen Bewegungen und starker Atemnot auf dem Tisch herum. $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Injektion 2,0 cem einer 1%igen CaCl₂-Lösung intraperitoneal. Tod $\frac{1}{4}$ Stunde später.

Junges Tier von 64 g Gewicht erhält 10 mg Guanidia. Nasenputzen, Speichelsekretion, erholt sich bald.

Junges Tier von 52 g Gewicht erhält 10 mg Guanidin. Unruhe, macht einige Sprünge, mäßige Atemnot, erholt sich bald.

Junges Tier von 57 g Gewicht erhält 15 mg Guanidin. Tod unter typischen Erscheinungen nach 6 Stunden.

Junges Tier von 55 g Gewicht im Nachstadium akuter Tetanie: Am 10. VIII. Epithelkörper operativ entfernt. War gegen Abend dieses Tages deutlich tetanisch, am nächsten Morgen dagegen wieder normal. Erhält um 11^h 00' 20 mg Guanidin. Nach 1 Stunde eigenartige Hockstellung, Hinterbeine hochgestellt, geht wie ein Känguruh, dann allmählich zunehmend ein grobschlägiger Intentionstremor der Vorderpfoten bei allen Bewegungen, namentlich aber bei dem fast ununterbrochenen Nasenputzen. Bleibt dabei sehr beweglich, geht viel herum. Das ganze Bild erinnert jetzt stark an die postoperative Tetanie der Ratte. Hier und da auch ein plötzlicher Sprung oder eine ausfahrende Bewegung. Nach 3 Stunden wieder normal.

Parathyreooprive Ratte, vor 4 Monaten operiert, mit deutlich schlechten Nagezähnen, aber sonst völlig latenter Tetanie. Erhält 40 mg Guanidin. Nach 4 Minuten schon recht müde, beginnt mühsam Atem zu ziehen, schleppt sich herum, dann plötzlich intensives Nasenputzen, Sprünge wie bei Anaphylaxie. Augen treten einige Minuten lang stark aus den Höhlen, was auch bei anderen Tieren mehrmals beobachtet wurde. Nach 23 Minuten wird die Atmung mehr aussetzend. Tier reißt wiederholt das Maul weit auf, Seitenlage, Laufbewegung aller Pfoten, Tod nach 25 Minuten. Lunge diesmal deutlich gebläht. Anaphylaxieartig (akuter Shock des Meerschweinchens). Herz schlägt noch längere Zeit.

Latent tetanische Ratte von 75 g Gewicht mit schlechten Zähnen. Erhält 50 mg Guanidin. Nach 8 Minuten Sprünge, geht etwas herum, immer unter Nasenputzen, wird schnell schwach, plötzliches Hinfallen, einige allgemeine Krämpfe und Tod, ganz ähnlich wie beim akuten Shock des anaphylaktischen Meerschweinchens. 50 Sekunden später noch einmal allgemeiner Streckkrampf, Lunge nicht gebläht, Herz schlägt noch einige Minuten.

Vergiftungen mit Monomethyl-Guanidin.

Normale Ratte, ♀, von 115 g Gewicht erhält 24 mg intraperitoneal. Sitzt ruhig da, nach 30 Minuten viel Mund- und Nasenputzen, trommelt dabei stark, erhält nach 1 Stunde noch einmal 8 mg, bleibt dann aber ziemlich ruhig sitzen ohne stärkere Symptome. Am nächsten Tage munter.

Latent tetanische Ratte, ♀, von 110 g Gewicht erhält 20 mg intraperitoneal. Nach 5 Minuten schon nasser, schaumiger Mund, jammert viel, Atmung mühsam, nach 15 Minuten eigenartige Hockstellung, Hinterpfoten etwas gespreizt, Vorderpfoten angezogen mit geballter Faust, putzt sich viel, allmählich werden die Hinterbeine steifer, zunehmende Erregung, es folgen häufige hohe Luftsprünge, Schwanz steif nach oben gehalten, dann allgemeine Streckung; liegt wie tot, atmet aber nach einigen Minuten wieder, liegt dann einige Zeit ruhig, hierauf plötzlich wieder leb-

hafte Sprünge, bleibt mit gespreizten Beinen liegen, ohne Atmung. Dann noch einige schwache Bewegungen der Kaumuskeln und der Beine, Tod 1 Stunde post inject.

Normale Ratte von 50 g Gewicht erhält 8 mg, 40 Minuten später noch 4 mg. 15 Minuten nach der 2. Injektion Unruhe, wird sehr beißlustig, nach 1 Stunde spastische Lähmung der Hinterpfoten, kann nicht mehr kriechen, schreit viel. Nach 90 Minuten wird das eine Hinterbein rot und etwas geschwollen, ähnlich wie oft bei der postoperativen Tetanie der Ratte. Hinterbeine ganz steif, fortwährende Zuckungen der Vorderpfoten und des Kiefers, Tod nach $2\frac{1}{2}$ Stunden. Die Sprünge und die Atemnot sind nicht deutlich eingetreten, das Bild war sehr ähnlich demjenigen der postoperativen Tetanie.

Dimethyl-Guanidinvergiftungen.

Ratte von 180 g Gewicht, ♂, latent tetanisch, mit schlechten Zähnen, erhält morgens 10 mg intraperitoneal. Keine stärkeren Symptome. Nach 4 Stunden noch 15 mg, 10 Minuten später schon Unruhe, mühsame Atmung. 30 Minuten typische Sprünge. Liegt flach auf dem Bauch. Atmung stoßweise und unterbrochen. 35 Minuten: Seitenlage, einzelne schnelle Zuckungen, Ausschlagen der Hinterpfoten. 40 Minuten: liegt ruhig da, Atmung aussetzend, zeitweilig mäßige Krämpfe. Tod nach 55 Minuten.

Normalratte von 150 g Gewicht, ♂, erhält 20 mg. Nach 10 Minuten deutliche Atemnot. Nach 1 Stunde aber wieder ruhiger. Sitzt zusammengeballt, erholt sich.

Ratte von 120 g Gewicht, ♀, latent tetanisch, mit schlechten Zähnen, erhält 20 mg. Nach 10 Minuten Kauen. Atmung wird mühsam. 10 Minuten: bewegt sich sprungweise vorwärts, dann Seitenlage, dann alle $\frac{1}{2}$ Minuten ein Luftsprung. Nach 1 Stunde allgemeiner tonischer Krampf, namentlich der Hinterpfoten, Schwanz schlägt herum, immer häufiger Atmungspausen, liegt dann wie tot, mit vereinzelt kleinen Zuckungen. Agonal wiederholtes Aufreißen des Mundes. Starke Cyanose, Laufbewegungen, Tod nach $2\frac{1}{2}$ Stunden.

Normalratte von 180 g Gewicht erhält 25 mg. Bleibt munter, sitzt nur etwas zusammengeballt.

Normalratte von 55 g Gewicht erhält 20 mg. Tod unter typischen Erscheinungen nach 40 Minuten.

Der folgende Versuch zeigt, daß auch bei der Ratte schon schwer kranke Tiere mit allgemeinen Krämpfen sich noch erholen können.

Latent tetanisches Tier von 180 g Gewicht erhält 15 mg Dimethyl-Guanidin intraperitoneal. Zuerst nichts, sitzt ruhig da, nach $1\frac{1}{2}$ Stunden Nasenputzen, wobei sie mehrmals umfällt, dann einzelne Zuckungen. Herumwerfen des Körpers, ist sehr schreckhaft. Dann plötzlich allgemeiner Streckkrampf nach einigen sehr lebhaften Sprüngen, sitzt dann wieder aufrecht, viel Nasenputzen, dann wieder ein schwerer Anfall: Zuerst Zuckungen um die Mundborsten herum, hierauf allgemeiner Streckkrampf, namentlich der Hinterpfoten, wirft sich von einer Seite zur anderen, schlägt und trommelt mit den Vorderpfoten, nach $\frac{1}{2}$ Minute Beruhigung,

richtet sich wieder auf, macht noch einige hohe Sprünge. Diese Anfälle wiederholen sich noch einigemal, das Tier richtet sich aber immer wieder auf. In der Zwischenzeit einzelne Zuckungen, dann wird es allmählich ruhiger. Nach 3 Stunden läuft es hin und her, etwas stoßweise, am anderen Morgen munter.

Vergleich der Empfindlichkeit latent tetanischer und normaler Tiere.

2 Weibchen von 180 g Gewicht erhalten je 20 mg Dimethyl-Guanidin intraperitoneal. Normaltier; Pfotentrommeln und Nasenputzen durch mehrere Stunden, dann gesund.

Tetanisches Tier; schon nach 15 Minuten taumelig, Atmung ungleichmäßig, später Seitenlage, ist etwa 2 Stunden schwer krank, erholt sich aber.

2 Weibchen von 140 g Gewicht erhalten je 10 mg einfaches Guanidin. Normaltier; fast keine Erscheinungen.

Tetanisches Tier; schüttelt, putzt, später steifes Herumgehen, nach 3 Stunden wieder munter.

Tier von 133 g Gewicht, latent tetanisch, erhält 20 mg Guanidin. Tod unter typischen Erscheinungen nach 50 Minuten.

Gleichschweres Normaltier erhält ebenfalls 20 mg Guanidin. Nur leichte Symptome, bald wieder munter.

Normaltier von 142 g Gewicht erhält 29 mg Guanidin. Schwer krank, erholt sich aber allmählich, kommt durch.

Tier von 128 g Gewicht, latent tetanisch, erhält 17 mg Guanidin. Mäßige Symptome, nach 2 Stunden munter.

Tier von 115 g Gewicht, latent tetanisch, erhält 20 mg Guanidin. Schwer krank, liegt zappelnd auf der Seite, macht zahlreiche Sprünge, Atmung sehr mühsam, nach $2\frac{1}{2}$ Stunden Besserung, kommt durch.

Normaltier von 125 g Gewicht erhält 22 mg Guanidin. Deutliche Atemnot, vereinzelte Zuckungen, später starke Atemnot und Sprünge, nach $3\frac{1}{2}$ Stunden immer noch sehr krank, am nächsten Morgen aber munter.

Die latent tetanischen Tiere sind somit im allgemeinen wohl empfindlicher, die Unterschiede waren aber nicht sehr große, so daß sie sich über die individuellen Schwankungen nicht stark hinaus bewegen.]

Zusammenfassend ergibt sich für die Vergiftung mit Guanidin oder dessen Methylderivaten Folgendes: Bei der Katze baldiges Erbrechen, Steigerung der motorischen und psychischen Erregbarkeit, beginnend mit Unruhe, Pfotentrommeln usw. und sich steigend zu immer häufigeren Zuckungen einzelner Muskelgruppen bis zu schweren allgemeinen Muskelkrämpfen, die anfallsweise in kurzen Zwischenräumen auftreten; vermehrte Speichelsekretion und gegen das Ende (speziell im Anfall) maximal weite Pupillen. Diese Er-

scheinungen bilden sich meist im Verlauf von einigen Stunden bis zur vollen Höhe aus und führen dann in der Regel zum Tod. Doch können sich auch Tiere mit schweren Krämpfen noch erholen, andererseits kann die Vergiftung auch mehr subakut verlaufen und erst nach 1—2 Tagen ihren Höhepunkt erreichen. Von Interesse ist das Auftreten psychischer Störungen, große Erregtheit und Angst, sowie, wenn auch nicht so regelmäßig, von Halluzinationen, wie wir sie auch bei postoperativer Tetanie der Katze wiederholt gesehen haben. Mit letzterer ist das Krankheitsbild überhaupt so ähnlich, daß eine Beteiligung dieser oder nahe verwandter Stoffe bei der akuten Tetanie sehr wahrscheinlich wird. Von Interesse ist aber, daß sich gleichwohl für beide Erkrankungen einige scharfe Unterschiede ergeben: So der Umstand, daß die mit Guanidin vergifteten Tiere am 2.—3. Tag meist bereits Appetit zeigen und nur durch die noch bestehenden Krämpfe am Fressen verhindert werden, wogegen eines der ersten und fast nie fehlenden Symptome der postoperativen Tetanie Nahrungsverweigerung infolge Appetitlosigkeit ist. Der auffallendste Unterschied beider Intoxikationen ist dagegen die so ungleiche Wirksamkeit der Ca-Salze; bei der parathyreoopriven Katze hat uns CaCl_2 und andere, lösliche Kalksalze immer eine prompte Besserung der Symptome, häufig völlige, wenn auch nur vorübergehende Wiederherstellung der Gesundheit ergeben. Die gleichen und noch größere Kalkdosen haben dagegen bei der Guanidin- und Dimethyl-Guanidinvergiftung stets ganz versagt, ein Einfluß dieser Injektionen war nicht zu erkennen. Es wird Aufgabe der weiteren Forschung sein, aufzudecken, worauf diese Ungleichheit beruht; vorläufig dürfte sie uns immerhin bedenklich machen, ob die experimentelle Tetanie wirklich nur eine Guanidinvergiftung ist. — Die akut tötende Menge liegt bei Katzen von 1—2 kg bei 0,1—0,2 g.

Bei der Ratte verläuft diese Vergiftung unter einem wesentlich anderen Bild: Im Vordergrund steht hier eine meist schon nach wenigen Minuten einsetzende, anscheinend auf Bronchospasmus beruhende Atemnot, der zufolge die Tiere mühsam Atem ziehen und zu eigenartigen Sprüngen veranlaßt werden. Auch hier tritt starke Salivation und damit, sowie vielleicht durch einen Pruritus der Nasengegend (ähnlich wie beim anaphylaktischen Meerschweinchen) bedingt, ein fast ununterbrochenes Nasenputzen auf. Motorische Unruhe und Muskelzuckungen sind nicht selten, in anderen Fällen kommt es dagegen schnell zu Erscheinungen von Mattigkeit und großer Prostration. Agonal wurden Krämpfe, häufiger bloß einzelne Zuckungen beobachtet. Der Tod erfolgt je nach der Giftmenge nach

30 Minuten bis einigen Stunden. Auch hier haben sich einige schon schwerkranke Tiere noch erholt, doch ist dies die Ausnahme. Die Dosis letalis liegt bei Ratten von 100—150 g bei 15—30 mg. Der Krankheitsverlauf ist von den Symptomen der postoperativen Ratte ziemlich verschieden; Kalkinjektionen (die wir an viel mehr Tieren gemacht haben als in obigen Protokollen mitgeteilt) waren auch hier ohne Einfluß.

Sowohl bei der Katze wie bei der Ratte ist der Verlauf der Vergiftung ein individuell recht ungleicher, was nicht nur von der Größe der injizierten Giftdose abhängt und mich veranlaßt hat, Protokolle (und zwar von jeder Reihe mehrere) mitzuteilen. Junge Tiere waren im allgemeinen nicht empfindlicher (relativ zum Gewicht) als erwachsene.

Die Versuche wurden auch auf einige latent tetanische Tiere ausgedehnt. Hierbei erwiesen sich parathyreoprive Ratten etwas empfindlicher als normale, doch waren die Unterschiede nicht sehr große. Bei einer erst kurz vorher operierten Ratte, sowie bei einer mit Monomethyl-Guanidin vergifteten jungen Ratte war der Verlauf ähnlich wie bei postoperativer Tetanie, während sonst die Guanidinvergiftung der Ratte, wie erwähnt, nur wenig mit der experimentellen Tetanie übereinstimmt.