

(Aus dem Institut für Gerichtliche und Soziale Medizin der Universität Bonn.
Direktor: Prof. F. Pietrusky.)

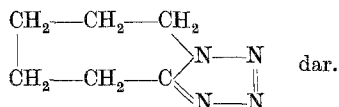
Tödliche Cardiazolvergiftungen beim Menschen und im Tierversuch¹.

Von

Dr. med. A. Esser und Dr. phil. nat. A. Kühn.

Die Beobachtung, die wir im folgenden schildern wollen, stellt ein einzigartiges Ereignis dar, nämlich einen vollendeten Selbstmord durch das Campherersatzmittel Cardiazol. Der Todesfall ließ anfangs eine sehr verschiedenartige Deutung zu, um so mehr, als die Harmlosigkeit des Mittels auch bei den rein klinisch tätigen Ärzten vielfach sicher zu stehen scheint. Wenigstens sagte uns ein erfahrener Arzt, es sei ganz ausgeschlossen, daß der Tod in unserem Falle durch das Cardiazol eingetreten sein könne. *Zum Beweise der Harmlosigkeit des Mittels wolle er sofort die gleiche Menge Cardiazol zu sich nehmen wie der Tote* (100 ccm 10proz. Lösung). Es war also unsicher, ob Cardiazol geeignet sei, den Tod eines Menschen zu bedingen. Infolgedessen und wegen der Neuartigkeit des Falles erscheint eine ausführliche Darstellung gerechtfertigt.

Cardiazol stellt chemisch einen Tetrazolabkömmling, und zwar Pentamethylen-tetrazol



Im Gegensatz zu Campher und den bisherigen Campherersatzmitteln zeichnet es sich durch seine leichte Wasserlöslichkeit aus und wurde deshalb und wegen seiner günstigen therapeutischen Wirkungen 1925 durch *Hildebrandt* in die Heilkunde eingeführt. — Ein neuester Artikel von *R. Schoen* spricht sich über den Campher und seine Ersatzmittel (Coramin, Hexeton, Cardiazol) folgendermaßen aus: Das fast in jedem Verhältnis wasserlösliche Cardiazol ist leicht resorbierbar, auch bei subcutaner und peroraler Verabreichung. Es ist ein Krampfgift und steigert als solches die zentral-nervöse Erregbarkeit bis zu Krämpfen und lähmt sie bei stärkerer Vergiftung. Die Giftigkeit des Mittels ist aber gering, die therapeutische Breite infolgedessen groß. „Die subcutane Anwendung erfordert nur die doppelte intravenöse Dosis zur gleichen Wirkung und erfolgt innerhalb 5 bis

¹ Herrn Prof. Dr. *Merkel* zu seinem 60. Geburtstage, am 7. VI. 1933, gewidmet.

10 Minuten. Darüber hinaus wirken diese Mittel zuverlässig peroral, wozu nochmalige Verdoppelung der Dosis nötig ist. *Die Raschheit der Wirkung — innerhalb 19 Minuten — erklärt sich durch die schon im Magen erfolgende Resorption*¹. Die Wirkungsdauer des Mittels ist nur kurz, so daß „sich eine Kumulation nicht feststellen läßt. Man kann also nach Abklingen der Wirkung immer wieder, solange es nötig erscheint, die Gabe wiederholen. Das bedeutet, daß Coramin und Cardiazol mindestens alle 20—30 Minuten neu injiziert werden können, wenn der Zustand des Kranken bedrohlich ist“. Cardiazol ist „*weitgehend ungiftig für das Herz*“¹ und hat keine Gefäßwirkung. Es ist auch entgegen der ursprünglichen Annahme kein peripheres Herzanalepticum, sondern ein zentrales Kreislaufmittel. Sein günstiger Effekt bei Kollapszuständen ist „ganz überwiegend der zentralen erregenden Wirkung zuzuschreiben“. „Selbst wenn eine direkte Herzwirkung der campherartigen Mittel angenommen wird, können sie mit den stärkeren Mitteln keinesfalls konkurrieren.“ Dosierung und Anwendungsweise müssen dem Einzelfall angepaßt werden. Will man rasch wirken, so ist die subcutane Injektion empfehlenswert, in weniger dringlichen Fällen genügt die Darreichung per os. „Soll aber ein bestimmter therapeutischer Effekt erzielt werden, so wird sich stets empfehlen, häufigere und größere Gaben anzuwenden, z. B. 1—2stündlich je 20 Tropfen Cardiazol.“ Welche riesigen Mengen von Analeptics Komatöse (nach Schoen eines der Hauptanwendungsgebiete des Cardiazols) vertragen, zeigt ein vom Verfasser geschilderter Fall: eine schwerste akute Morphinumvergiftung erhielt innerhalb 23 Stunden insgesamt je 25 ccm Coramin und Cardiazol, 6 ccm Hexeton, ferner Lobelin, Coffein und Ephetonin, wobei anfangs im Abstand von 10 Minuten injiziert wurde.

Die Arbeit Schoens gibt gewissermaßen den Extrakt unserer heutigen Kenntnisse über das Cardiazol, welches sich seit seiner Einführung als eines der besten analeptischen Mittel in fast allen Zweigen der Medizin bewährt hat und dessen auf flüchtiger Wirkung und mangelnder Kumulierung beruhende Harmlosigkeit immer wieder betont wurde (*Krehl, Ruff, Hemmerling, Kaiser, Lange, Pichler, Mertz, Hinrichs, Siebner, Mertz und Eschenbacher, Moewes, Rausche, Morvay, Pochmann, Schleipen, Franken, Fecht, Sindler* u. a.).

Vergiftungen mit Cardiazol beim Menschen sind bisher so gut wie unbekannt. Mertz und Eschenbacher berichten von einem Fall, wo „bei vorsichtiger Beurteilung“ Krampferzeugung durch das Mittel vermutet werden könne: ein 10 Monate alter rachitischer Säugling, der an Keuchhusten mit Bronchopneumonie krankte, erlitt nach subcutaner Gabe von 0,05 g Cardiazol einen tonisch-klonischen Krampfanfall, und zwar „unmittelbar“ nach der Gabe. In einem zweiten Falle (2jähriges Kind mit Pneumonie) trat 15 Minuten nach oraler Gabe einer halben Tablette Cardiazol ein klonischer Krampf auf, der aber mit Wahrscheinlichkeit urämisch war. Weiter berichtet Sindler, daß bei einem 5 Monate alten Mädchen mit Colicystitis und „Krampfbereitschaft“, welches täglich 5mal 0,05 g Cardiazol erhielt, am 3. Tage morgens 0,15 g Cardiazol und am Nachmittag des gleichen Tages 0,2 g gegeben wurden. „Nach einigen Minuten treten leichte klonische Krämpfe an

¹ Von uns ausgezeichnet.

den Extremitäten auf. Keine besondere Unruhe, da das Kind äußerst heruntergekommen ist.“ Der gleiche Autor berichtet von einer 10 Tage alten Frühgeburt von 1400 g Gewicht, welche in einem Kollapsanfall 0,1 g des Mittels erhielt. Sehr gute Wirkung, aber dabei blitzartige Zuckungen in der Gesichtsmuskulatur und feinschlägige Zuckungen in der Arm- und Beinmuskulatur. Der leichte Krampfzustand erforderte keine Gegenmaßnahmen. Endlich verdanken wir der Liebenswürdigkeit der Firma Knoll A.G. folgende Mitteilung, die besonderes forensisches Interesse hat: In einem Krankenhause fügte eine Schwester infolge Verwechslung der Flaschen einem Tropfklistier 20 ccm Cardiazollösung zu. Nach der Applikation traten bei dem Kranken Aufregungszustände auf, die jedoch ohne nachteilige Folgen blieben. Diese wenigen Beobachtungen sind alles, was wir über toxische Wirkung des Cardiazols beim Menschen finden konnten.

Um so bemerkenswerter ist der *Fall von Selbstmord mit Cardiazol*, den wir vor kurzem in unserem Institut beobachten konnten.

Tathergang und Klinisches.

Der 22jährige Laborant war den Ärzten seit einiger Zeit durch seine Distanzlosigkeit aufgefallen. Als Ursache seines Benehmens ergab sich, daß der Mann, welcher mit einem Hausmädchen der Klinik verlobt war, so gut wie sämtliche Ärzte im Verdacht hatte, zu diesem Mädchen in Beziehungen zu stehen. Infolge seiner Eifersucht kam es auch zu gelegentlichen Szenen mit dem Mädchen, sowie mit den Eltern, welche das Verhältnis nicht begünstigten. Erst nach dem Tode des Mannes gab die Braut an, daß er bei solchen erregten Szenen manchmal „bewußtlos zu Boden fiel“. Er habe einmal „stundenlang“ bewußtlos vor ihrer Tür auf dem Flur gelegen. Es war jedoch sonst niemandem ein epileptisches Symptom bei dem Laboranten aufgefallen. Sein Vater bestätigte uns gegenüber die Angaben der Braut nicht: wohl sei es auch in der elterlichen Wohnung gelegentlich zu erregten Auseinandersetzungen gekommen, doch habe sein Sohn niemals dabei die Besinnung verloren. Es seien einfache Erregungszustände eines unbeherrschten Menschen gewesen, der sich unmittelbar nach der Szene „auf das Sofa legte, weinte und nach einer Viertelstunde wegging“. Eines Tages kommt der Laborant plötzlich aus dem Laboratorium der Klinik, in welchem er etwa 25 Minuten allein anwesend gewesen sein soll, heraus und läuft die Treppe zu dem Schlafzimmer der Braut herauf. Mitten auf dieser Treppe kommt er plötzlich „zu Fall, schlägt mit dem Kopf gegen die Stiegen und rollt die Treppe herunter“. Er bleibt am Fuß der Treppe „besinnungslos“ liegen, blutet heftig aus Mund und Nase. Kurz darauf wird ärztlich ein „typischer Jackson-Anfall“ gesehen. Mittlerweile war festgestellt worden, daß in dem Laboratorium eine Flasche mit 100 ccm 10proz. Cardiazollösung, welche erst am Morgen frisch gekommen war und von welcher im Klinikbetrieb noch nichts verwendet worden war, geleert stand und in der Nähe ein kurzer Abschiedsbrief lag, in welchem der Mann seinen Entschluß, aus dem Leben zu gehen, ausdrückte. Man nahm daraufhin in der Klinik sofort noch eine Magenspülung vor (die Spülflüssigkeit wurde uns zugesandt), doch trat der Tod sehr rasch ein. Über die Zeit zwischen Einnahme des Cardiazols und Tod lassen sich absolut bindende Angaben nicht machen: sie soll knapp 1 Stunde betragen haben.

Nach dem Hergang und dem klinisch beobachteten „Jackson-Anfall“ waren somit 3 Todesursachen möglich: 1. epileptischer Anfall, 2. Schädel-Hirnverletzung durch Sturz auf der Treppe, 3. Vergiftung.

Leichenbefunde.

Die *Leichenöffnung* wurde wenige Stunden nach dem Tode von uns vorgenommen. Sie hatte nachstehende wesentliche Ergebnisse:

An Ober- und Unterlippe mehrere schwarzbraune Hautvertrocknungen. An der Schleimhaut der Unterlippe eine 10 mm im Durchmesser haltende, 5 mm tiefe frische Wunde mit fetzigen Rändern. — Ausgedehnte bläulichrote Totenflecke. — Thymus in fast ganzem Umfang drüsig, nicht von Fettgewebe durchwachsen, aber von gleichmäßig fettigem Glanz. Gewicht 45 g. — Ziemlich ausgedehnte petechiale Blutungen auf der Vorderseite der linken Herzkammer. Dilatation sämtlicher Herzhöhlen. Herzfleisch am Schnitt deutlich trübe, sonst o. B. Blut in der ganzen Leiche flüssig. — Am rechten Zungenrand 1 cm hinter der Spitze eine 1 cm lange oberflächliche Verletzung, ganz wie ein frischer epileptischer Biß. — Keinerlei Verätzungen am Verdauungstrakt. Im Magen etwa 100 ccm schleimiger graurötlicher, sauer reagierender dünner Speisebrei. — Reichlich anämische Flecke der Leber. — In der Milz deutliche Zeichnung der zahlreichen, aber nicht vergrößerten Follikel. — Nieren o. B. — Keine Vergrößerung der Lymphdrüsen. — Kein endogen krankhafter Befund an den inneren Organen. An der Innenfläche der Kopfschwarte reichlich punktförmige Blutaustritte, an der Hinterhauptsschuppe rechts in Höhe des Haaransatzes eine pfenniggroße Blutung. Sonst keinerlei auffällige Befunde an der Kopfschwarte. — Kein Schädelbruch, keine Hirnverletzung. Dura und Sinus o. B. An den Meningen pralle Füllung der Gefäße bis in die feinen Äste. Auf den zahlreich durch das Hirn gelegten Frontalschnitten auffallend viele wegwischbare Blutpunkte in allen Hirnschnitten, rötliche Färbung der grauen Abschnitte (besonders der Großhirnrinde). Sonst kein auffälliger Hirnbefund.

So konnte die Obduktion zwar einen Schädelbruch mit oder ohne Hirnverletzung (einzig sog. *Duretsche* Läsionen des Pons bzw. der Medulla waren noch möglich) ausschließen. Es war also recht unwahrscheinlich, daß der Mann einfach auf der Treppe ausgerutscht und zu Fall gekommen war. Die Frage „Epilepsie“ oder „Vergiftung“ war jedoch nicht zu klären; beides war möglich. Infolgedessen wurden die Organe in der üblichen Weise zur chemischen Untersuchung asserviert.

Histologischer Befund. Technik: Gefrier- und Celloidinschnitte, Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson-Gemisch, Elastin nach *Hart*, Galloeyanin, Sudan III.

1. *Herzmuskel*: Hochgradige Fragmentation; Fasern meist in kleine Bruchstücke zerfallen. Im Gegensatz zum sonst üblichen Fragmentationsbild sind diese Bruchstücke sehr oft (aber nicht immer) nicht in geordneten Reihen, sondern in einem eigenartigen Gewirr angeordnet. Dieses Gewirr ist die Folge auffallender Differenzen in der Breite der einzelnen Bruchstücke: schmale, mittelbreite und breite wechseln auf engem Bezirk unregelmäßig miteinander ab. Färbbarkeit der Faserabschnitte sehr wechselnd (gilt für alle Färbungen): bei Eosin teils hellrötlich, teils rot, teils bläulichrot. Auch diese Färbungsdifferenzen finden sich auf engem Bezirk nebeneinander. Begrenzung der Faserbruchstücke nach außen hin im allgemeinen gut, gelegentlich aber auch leicht verwaschen. Plasma fast durch-

weg verwaschen-wolkig, infolgedessen selbst innerhalb der einzelnen Bruchstückchen Färbungsdifferenzen; Querstreifung aber überall erhalten. Kerne der Fasern bei gewöhnlicher Hämatoxylin-Eosin-Färbung sehr schlecht erkennbar, bei Eisenhämatoxylin etwas besser, bei Galloeyanin deutlicher. Sehr eigenartige Kernformen: bald sehr langgestreckt, stäbchenförmig, Chromatin deutlich; bald rechteckig und dabei fast quadratisch (oft auch rhombisch), plump, mit gleichfalls einigermaßen erkennbarem Chromatingerüst; bald auffällig groß mit abgerundeten Ecken (gelegentlich direkt oval), Chromatin dabei stark auseinandergezogen, Kerne infolgedessen sehr blaß. Kerne dieser letztgenannten Art zeigen oft verwaschene Konturen, manchmal auch (meist einseitig) eine schmale, scharf konturierte, dunkel gefärbte, unregelmäßig buchtig verlaufende Kernmembran (einseitige Kernwandhyperchromatose). — Größeres Zwischengewebe: Bindegewebsfasern oft auseinandergedrängt, Einzelfasern blaß (bei van Gieson oft gelblich) gefärbt und mit verwaschenen Konturen. Bindegewebskerne in die Lücken der auseinandergedrängten Fasern verlagert; teils unverändert in Form und Färbbarkeit, teils aber etwas blaß und leicht aufgequollen, sowie verwaschen in den Konturen. Ganz ähnlich verhält sich das feinere Interstitium, welches infolgedessen überall sehr deutlich hervortritt. Ganz vereinzelt wenige polynucleäre Leukocyten im Zwischengewebe. — Größere und feinere Arterien, sowie Arteriolen so gut wie leer. Haargefäße an der scharfen Kontur und guten Färbbarkeit der Endothelkerne oft sehr deutlich zu erkennen, leer; Wände o. B. Kleinste, kleine, mittlere und größere Venen prall gefüllt, stark überdehnte, infolgedessen verdünnte, aber sonst unveränderte Wände. Blut in diesen venösen Gefäßen auffallend reich an weißen Blutzellen besonders Polynucleären (letztere zeigen gelegentlich Vorliebe für Randstellung). In einzelnen kleinsten Venen fast nur weiße Blutzellen (vorwiegend Polynucleäre) in lockerer Lagerung. — Bei Fettfärbung keine tröpfchenförmige Fetteinlagerung in die Muskelfasern, aber eine feinfleckige bräunliche Tingierung des Plasmas (Farblösung einwandfrei, frisch hergestellt); um die Kerne herum liegt vielfach (aber inkonstant) typisches Lipofuscin-Pigment in spindelförmiger Lagerung.

2. *Lunge*: Höchstgradige Hyperämie, vorwiegend der (stark überdehnten und verdünnten, sonst aber unveränderten) Venen, und zwar sowohl der größeren wie der kleineren. In geringerem Grade sind auch die Arterien an der Blutfülle beteiligt, jedoch kaum die Capillaren. Letztere weisen nur fleckweise in den subpleuralen Gebieten, aber auch fleckweise mitten im Lungengewebe einen erheblichen Füllungsgrad auf. An derartigen Stellen finden sich kleine subpleurale Blutungen, sowie mitten im Lungengewebe Gruppen blutgefüllter Alveolen. Stets sind dicht bei derartigen Blutungen stark überdehnte, prall gefüllte venöse Gefäße in nächster Nähe vorhanden. Lungengewebe im übrigen intakt (außer geringer chronischer Bronchitis), insbesondere kein Ödem. — Im Fettschnitt keinerlei Fetteinlagerungen, besonders keine Fettembolie.

3. *Thymus*: Ausgesprochen drüsiger Bau. Kaum von Fettgewebe durchwachsen. Sämtliche Thymuszellen von feinen Fetttröpfchen erfüllt, zum Teil sogar völlig verfettet. Kerne bei allen Färbungen sehr blaß gefärbt, ihre Konturen stark verwaschen, Chromatingerüst selbst bei starker Vergrößerung nicht mehr zu erkennen.

4. *Milz*: Follikel ziemlich zahlreich, gut ausgebildet, aber nicht wesentlich vergrößert; Keimzentren sehr klein, bestehen fast stets nur aus wenigen typischen Lymphoblasten. Auch die Lymphocyten der Follikel sind regelrecht gebildet. Weder an den Lymphoblasten noch an den Lymphocyten der Follikel sind irgendwelche Unregelmäßigkeiten in der Struktur und Größe der Kerne oder in der Anordnung bzw. Färbbarkeit des Chromatins zu sehen. Retikuläres Gerüst der

Follikel normal. — Mäßiger Zellgehalt in den Milzsinus, dagegen sind viele derselben mit Blut förmlich vollgestopft. Sinusendothelien im allgemeinen o. B. Nur an vereinzelt Stellen sind die Sinus etwas zellreicher, mäßig viele der Endothelien sind dann gequollen und teilweise in Abschilferung von der Wand begriffen. Trabekel und Kapsel regelrecht. — Größere, mittlere und feinere Arterien nur wenig gefüllt, oft leer; Wände normal. Mittlere und feinere Venen prall gefüllt und dadurch oft überdehnt; Wände im übrigen normal.

5. *Leber*: Deutliche Läppchenstruktur, normale Anordnung der Leberzellbälkchen. Plasma der Leberzellen zumeist verwaschen, wolkig getrübt; Kerne bei den gewöhnlichen Färbungen etwas blaß, bei Gallocyaninfärbung dagegen klar und deutlich strukturiert, in Form und Anordnung des Chromatingerüstes unauffällig. Die zentralen Leberzellen (etwa bis zur Hälfte der Läppchenbreite) erheblich verfettet (grob- und mitteltropfig, in den peripheren Teilen der Verfettungszone auch feintropfig). — Füllungszustand der Arterien und Venen etwa der Norm entsprechend; Gefäßwände normal. Capillaren im allgemeinen nur wenig gefüllt. Vielfach (aber inkonstant; zentrale Läppchenanteile bevorzugt) eindeutige Verfettung der Kupffer-Zellen. — Im Bindegewebe der Läppchenwinkelstellen ziemlich reichlich diffuse Lymphocyteninfiltration. — Kapsel o. B.

6. *Niere*: Glomeruli intakt. Epithel der gewundenen Kanälchen und der absteigenden geraden Kanälchen verquollen, wolkig trübe, völlig unscharf in den Konturen; Kerne nur zum Teil und auch dann nur ganz schattenhaft zu erkennen. Epithel der aufsteigenden geraden Kanälchen, der Schaltstücke und der Sammelröhrchen deutlich gefärbt, Zellgrenzen scharf, Kernfärbung gut. Bei Sudanfärbung nirgends tröpfchenförmige Fetteinlagerung, dagegen diffuse bräunlichrote Tingierung der Epithelien der gewundenen und der geraden absteigenden Kanälchen. — Kleine Arterien leer, größere mäßig gefüllt, Glomerulusschlingen meist leer; Wände der Arterien o. B. Größere, mittlere und kleinere Venen prall gefüllt, Wände dadurch oft erheblich überdehnt und verdünnt, sonst aber unverändert.

7. *Nebenniere*: Fett in den Rindenzellen der Peripherie (etwa bis zur Hälfte des Rindenquerschnitts) in fast normaler Weise erhalten, in der markwärts gelegenen Rindenhälfte dagegen bis auf ganz geringe Reste aus den (dadurch zusammengesunkenen und sehr locker liegenden) Zellen geschwunden. — Mark unverändert. — Größere venöse Gefäße prall gefüllt und teilweise überdehnt; Wände sonst unverändert. Arterien o. B.

8. *Skelettmuskulatur* (Pectoralis maj., Quadriceps fem.): Querstreifung der Fasern gut erkennbar, Kerne einwandfrei. Gelegentlich sind einige nebeneinander liegende Fasern in entsprechender Höhe quer durchtrennt (Celloidinmaterial), die beiderseitigen Enden bei Eosin blaßrosa, unscharf, abgerundet, kern- und fibrillenlos. In den Fascien stellenweise kleine Blutaustritte, desgleichen gelegentlich im feineren Bindegewebsgerüst. — Arterielle Zweige leer und eng. Feinere Venen nicht sichtbar. Größere venöse Gefäße des Fasciengewebes ziemlich stark gefüllt. Nirgends Gefäßwandveränderungen.

9. *Großhirnrinde* (Stirn-Schlafen-Scheitel-Hinterhauptlappen in je mehreren Stückchen, Ammonshornregion): Sämtlichen untersuchten Stellen ist eine höchstgradige Blutfülle der Gefäße gemeinsam. Betroffen sind sämtliche Gefäße: die arteriellen Zweige etwas weniger, die Präcapillaren und Capillaren (sie sehen auf weite Strecken hin wie injiziert aus) und die Venen in extremem Maße. Vielfach sind in den Gefäßen die Blutkörperchen noch deutlich gegeneinander abzugrenzen, sehr häufig aber gelingt dies in den Präcapillaren, Capillaren und Venen nicht mehr (Stase). Der Inhalt der Gefäße ist im übrigen zumeist regelrecht, doch werden gelegentlich kleine Venen und vor allem Präcapillaren gesehen, in denen der Inhalt nur aus weißen Blutzellen besteht. In manchen etwas größeren Venen liegen

außerdem einer Stelle der Intima kleine, noch lockere, rundliche Häufchen vorwiegend Polynucleärer an. Blutungen irgendwelcher Art finden sich nirgends, selbst vereinzelte Erythrocyten werden nur ganz ausnahmsweise neben Capillaren gesehen. Wände der Arterien durchweg unverändert, ebenso die Venenwände (außer Überdehnung). Die einzige Veränderung, die an den Venen sehr oft, an den Präcapillaren und Capillaren durchweg gefunden wird, betrifft die Intimaendothelien: neben scharf konturierten, dunkel gefärbten, stäbchenförmigen Kernen liegen zahlreich solche, die etwas unscharf sind, weit in das Lumen vorspringen, hell bläschenförmiges Aussehen haben und oft plumpe, etwas unregelmäßige Form aufweisen. Im Fettpräparat werden ganz selten einige mehr oder weniger erheblich mit Fett gefüllte Zellen an der Gefäßwand bemerkt. Niemals handelt es sich dabei um Wandzellen von Capillaren oder Präcapillaren, sondern in der Regel um solche größerer Venen, vereinzelt auch Arterien. Die verfetteten Zellen gehören den tieferen Wandschichten an, liegen meist in Form eines kleinen Häufchens (3—4—5 Zellen) nebeneinander und sind der übrigen Gefäßwand dicht an- bzw. eingelagert. Im Gallocyaninschnitt sieht man an gleichen Gefäßen in gleicher Anordnung kleine Häufchen von Wandzellen, die mit einem ganz hellbräunlichen, feinstkörnigen Pigment erfüllt sind. Im übrigen werden nirgendwo irgendwelche Fetteinlagerungen in Zellen gesehen. Nicht ganz selten finden sich in nächster Nähe der prall gefüllten Gefäßchen (besonders Präcapillaren) kleine Anhäufungen rundlicher, teils heller, teils dunkler Zellen; sie gehören noch der Gefäßwand an, sind aber in offener Abschlüpfung von der Wand begriffen. — Ganglien- und Gliazellen der Großhirnrinde sind unverändert. — Die Meningen weisen die gleichen höchstgradigen Blutfüllungszustände besonders der venösen Gefäße auf. Daneben finden sich manchmal flache, lockere, streifenförmige Blutaustritte in das Bindegewebe.

10. *Stammganglien, Pons, Medulla, Kleinhirnhemisphären*: Gleiche Befunde wie an der Großhirnrinde.

Es muß besonders hervorgehoben werden, daß sich in der Ammonshornregion kein Anhaltspunkt für das Bestehen einer sog. Ammonshornsklerose ergab. An Pons und Medulla lagen keine sog. Duretschen Läsionen vor.

Zusammenfassung der wesentlichsten anatomischen Befunde: *Makroskopisch* war ein frischer Zungenbiß, großer Thymus, anämische Flecke der Leber, hochgradige Hyperämie der Meningen und des Hirns, petechiale Blutungen am Epikard und in der Kopfschwarte, Dilatation des Herzens und Trübung des Herzmuskels vorhanden. — *Mikroskopisch*: Auffallend starke Hyperämie in allen Organen (außer Leber), am stärksten im Herzen und im Hirn. Sie war überwiegend venös, im Hirn auch capillär und arteriell. Vereinzelt beginnende Thromben in kleinsten Hirn- und Herzgefäßchen. Quellung der Intimaendothelien kleiner Hirngefäße. Sehr auffallende und eigenartige Veränderungen der Herzmuskelfasern und ihrer Kerne, geringe ödematöse Quellung des Herzbindegewebes. Vereinzelte kleine Blutungen in den Lungen. Starke regressive Umwandlung (Verfettung) des Thymus (physiologisch). Trübe Schwellung und geringe Verfettung der Leberzellen (und Sternzellen). Höchstgradige trübe Schwellung der Nierenepithelien (gewundene und absteigende gerade Harnkanälchen). Erhebliche Reduzierung des Fettes in den zentralen Abschnitten der Nebennierenrinde.

Chemische Untersuchung der Leichenteile.

Da nach den uns gemachten Mitteilungen über Tathergang und Krankheitsverlauf neben anderen Todesursachen auch eine solche durch Vergiftung, insbesondere mit Cardiazol in Frage kommen konnte, wurden die asservierten Leichenteile eingehend chemisch untersucht. Fälle tödlicher Vergiftung mit Cardiazol sind in der einschlägigen Literatur, wie schon gesagt, bisher nicht beschrieben, es ist daher auch über die chemische Nachweismöglichkeit dieses Stoffes in den Leichenteilen nichts Sicheres bekannt. Lediglich in der pharmakologischen Literatur wird in einer Arbeit von *Leppert*, die die Ausscheidung von Cardiazol durch die Niere behandelt, die Frage des chemischen Nachweises im Harn geprüft.

Leppert konnte bei einem Hunde, dem innerhalb von 2 Tagen insgesamt 1,6 g Cardiazol subcutan injiziert wurde, im gesammelten Harn kein Cardiazol nachweisen, ebensowenig bei einem Selbstversuch mit 0,6 g Cardiazol peroral. Bei einem 2. Tierversuch mit insgesamt 1,55 g Cardiazol war der erhaltene Rückstand nur sehr gering. Die Methode, die *Leppert* dabei angewendet hat, ist kurz folgende: Fällung des eingeeigneten Harns mit Bleiacetat, Entfernung des überschüssigen Bleis mit H_2S , Ausschütteln des Filtrates mit Chloroform in alkalischer Lösung, Reinigung und Identifizierung des Verdunstungsrückstandes über die Additionsverbindung des Cardiazols mit Sublimat.

Auch über das Schicksal des Cardiazols im Organismus sind wir nur wenig unterrichtet.

Nach *Voss* soll es von der Leber nicht zerstört werden; als Hauptentgiftungsorgan wird die Niere angesehen. Auch *Ridder* kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Ergebnis, daß die überlebende Leber Cardiazol nicht zerstören kann. Cardiazollösungen, die überlebende Warm- und Kaltblüterleber durchflossen hatten, waren hinsichtlich ihrer Wirkungsstärke, ausgewertet mit Hilfe der Krampfreaktion bei Fröschen, nicht verändert.

Leppert, der bei Tierversuchen im Harn höchstens einen geringen Bruchteil der injizierten Dosis wiederfinden konnte, hält trotzdem einen Abbau der Substanz im Organismus für sehr unwahrscheinlich wegen der hohen Resistenz des Cardiazols gegenüber chemischen Einflüssen. Er nimmt vielmehr an, daß das Cardiazol in irgendwie gepaarter Form ausgeschieden wird und sich so dem chemischen Nachweis entzieht.

Die Literatur bringt somit nur sehr spärliche und unsichere Angaben über die Möglichkeit des chemischen Nachweises in den Leichenteilen wie auch über seine Ausscheidung aus dem Organismus. Der vorliegende Fall war somit in hohem Grade geeignet, weitere Beiträge zur Klärung dieser Fragen zu liefern.

Vor Beginn der chemischen Untersuchung der Leichenteile war es zunächst notwendig, durch eine Reihe von *Vorversuchen* eine für toxiologische Zwecke geeignete Methode zum Nachweis und zur Bestimmung des Cardiazols in den Organen zu ermitteln. Schon hier sei bemerkt, daß bei Untersuchung der Leichenteile der Hauptwert auf vollkommene Reindarstellung der Substanz gelegt wurde, da diese, wie

im tierexperimentellen Teil unserer Arbeit näher ausgeführt werden wird, teilweise zu vergleichenden pharmakologischen Untersuchungen benutzt wurde. Daneben wurde durch erschöpfende Extraktion und eine weitgehende Vermeidung von Verlusten bei Vornahme der verschiedenen Reinigungsoperationen eine annähernd quantitative Isolierung aus den Organen angestrebt. Ehe auf diese Untersuchungen näher eingegangen wird, seien zunächst einige Bemerkungen über das Cardiazol, seine chemischen und physikalischen Eigenschaften vorausgeschickt.

Das von der Firma *Knoll* in den Handel gebrachte Cardiazol ist chemisch Pentamethylentetrazol. Seine erste Darstellung, die Aufklärung seiner Konstitution und seiner sonstigen chemischen Eigenschaften erfolgte durch *K. F. Schmidt*. Seine physiologische Wirksamkeit wurde von *F. Hildebrandt* entdeckt. Cardiazol ist ein farbloses krystallines Pulver von schwach bitterem Geschmack und einem eigentümlich aromatischen, „weichselholzartigen“ Geruch. Sein Schmelzpunkt liegt bei 57—58° (wobei es kurz vorher etwas erweicht). In Wasser ist es leicht löslich mit neutraler Reaktion, ebenso in den meisten organischen Lösungsmitteln. Gegenüber chemischen Einflüssen ist es in Übereinstimmung mit den sonstigen Erfahrungen über Tetrazolderivate sehr widerstandsfähig; eine Spaltung der Verbindung erfolgt erst nach mehrstündigem Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure auf etwa 250°. Nach *Schmidt* geben wässrige Cardiazollösungen auf Zusatz kalt gesättigter Sublimatlösung eine charakteristische, in kaltem Wasser schwer (1:800) lösliche krystalline Fällung, die bei 175° schmilzt und entsprechend der Analyse als eine Additionsverbindung von einem Mol HgCl_2 an die Partialvalenzen des Tetrazolringes aufzufassen ist.

Außer in Pulverform gelangt das Cardiazol noch als 10proz. wässrige Lösung unter dem Namen „Cardiazol liquid.“ in den Handel, ferner in Tabletten- und Ampullenform.

Als *therapeutische Dosis* wird für Erwachsene eine Menge von 0,1 g Cardiazol angegeben, die durchschnittlich 3—4mal täglich, nötigenfalls stündlich einzunehmen ist; im Bedarfsfalle läßt sich die Gabe auf das Doppelte erhöhen. Über die Höhe der *tödlichen Dosis* beim Menschen sind wir nicht näher unterrichtet. *Hildebrandt* nimmt an, daß die bei den Tierversuchen mit 30—40 mg/kg ermittelte Krampfdosis in gleicher Größenordnung auch für den Menschen gelten dürfte (subcutan). Bei peroraler Verabreichung erreicht die Krampfdosis nach dem Ergebnis der Tierversuche mindestens das Zweifache der bei subcutaner Injektion erforderlichen Menge. Da die tödliche Gabe etwa doppelt so hoch als die Krampfdosis anzunehmen ist, so errechnet sich demnach die minimale tödliche Dosis bei peroraler Applikation auf das Vierfache der subcutanen Krampfdosis und beträgt somit für einen erwachsenen Menschen von etwa 65 kg etwa 8 g reines Cardiazol (= 80 cem Card. liqu.).

Mittels verschiedener *Vorversuche* an reinem Cardiazol wurde nun zunächst die Frage geprüft, welches von den üblichen Ausschüttelungsmitteln für eine möglichst vollständige Extraktion des Cardiazols aus seiner wässrigen Lösung am geeignetsten ist. Es zeigte sich hierbei, daß Chloroform vor Äther den Vorzug verdient, da es gelingt, durch dreimalige Ausschüttelung mit dem doppelten Volumen Chloroform das Cardiazol (in für toxikologischen Untersuchungen in Betracht kommenden Mengen) aus seiner mit NaOH alkalisch gemachten, möglichst

eingeengten Lösung praktisch vollständig zu isolieren. Ein nicht unbeträchtlicher Teil geht bereits bei saurer Reaktion der Cardiazollösung sowohl in die Chloroform- als auch in die Ätherausschüttelung über; für die quantitative Bestimmung in den Organen wurde jedoch lediglich bei alkalischer Reaktion ausgeschüttelt und die verschiedenen Chloroformlösungen vereinigt.

Neben der Ausschüttelungsmethode wurde auch die für Cardiazol charakteristische Fällungsreaktion mit Sublimat auf ihre Eignung als quantitative Bestimmungsmethode geprüft. Nach anfänglichen Mißerfolgen, die auf Arbeiten mit zu stark verdünnten Lösungen und die durch die teilweise Wasserlöslichkeit des Niederschlages bedingten Verluste zurückzuführen waren, ergaben sich für reines Cardiazol recht befriedigende Ausbeuteziffern, wenn die Sublimatfällung in stark eingengter Lösung vorgenommen und der Niederschlag nach mehrstündigem Stehen im Kühlschrank filtriert und mit wenig eiskühlem Wasser ausgewaschen wurde. Die Ausbeutezahlen ließen sich noch dadurch erhöhen, daß die Filtrate nebst Waschwasser nochmals auf etwa die Hälfte eingedampft und der weitere Niederschlag in gleicher Weise wie oben behandelt wurde. Die Verluste überstiegen in diesem Falle nicht 1—2% der angewendeten Cardiazolmenge. Da der Niederschlag nach dem Analysenergebnis eine Additionsverbindung von einem Mol HgCl_2 mit einem Mol Cardiazol darstellt, entspricht somit 1 g der Sublimatverbindung 0,337 g Cardiazol. Versuche, die hierauf mit Cardiazollösungen ausgeführt wurden, denen kleinere Mengen eines giftfreien gereinigten Organauszuges zugesetzt waren, um die Frage an unreinen Lösungen nachzuprüfen, führten zu wenig befriedigenden Ergebnissen, da die hierbei erforderliche mehrfache Reinigung des Niederschlages durch Umkrystallisation aus Alkohol oder Wasser stets mit mehr oder weniger großen Substanzverlusten verbunden war. Es wurde daher für unsere späteren Untersuchungen der Leichenteile dem Verfahren der Chloroformausschüttelung der Vorzug gegeben; hinzu kommt noch, daß — wie schon erwähnt — die aus den Organen auszumittelnden Cardiazolmengen für weitere pharmakologische Versuche benutzt werden sollten, demnach in unveränderter Form vorliegen mußten. Bei dieser Gelegenheit wurde auch die Möglichkeit einer Rückgewinnung des Cardiazols aus seiner Sublimatadditionsverbindung untersucht. Diese gelang bei Behandlung der in heißem Wasser gelösten Verbindung mit H_2S , Filtration des entstehenden HgS -Niederschlages und Ausschütteln des Filtrates mit Chloroform. Die Ausbeute war jedoch keine genügende, es sei daher hier auf eine ausführlichere Wiedergabe der Versuche verzichtet.

Die Cardiazol-Sublimatverbindung zeigte einen Schmelzpunkt von 175—176°, für reines Cardiazol wurde ein solcher von 57—58° ermittelt. Die Sublimationstemperatur, bestimmt mittels Mikrosublimation nach *Kempff*, betrug 50°, das Sublimationsprodukt bestand aus uncharakteristischen Tröpfchen. Zu erwähnen ist schließlich noch, daß der eigentümlich aromatische Geruch des Cardiazols noch bei Gegenwart nur ganz geringer Mengen zu beobachten war, wenn die wässrige Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft wurde.

Aus diesen Vorversuchsergebnissen ergab sich somit folgender Weg für die *Bestimmung des Cardiazols in den Leichenteilen*:

Die fein zerkleinerten Organe wurden zunächst einer mehrmaligen erschöpfenden Extraktion mit Alkohol bei schwach schwefelsaurer Reaktion unterzogen,

die gesammelten Filtrate von den Organen abgepreßt und vom Alkohol durch mäßiges Erwärmen auf dem Wasserbade befreit. Der zur Sirupdicke eingeeengte Extrakt wurde mit Wasser aufgenommen, filtriert, eingedampft und diese abwechselnde Behandlung mit Alkohol und Wasser noch 1—2mal wiederholt, wobei die Filter und Niederschläge stets sorgfältig ausgewaschen wurden. Die schließlich resultierende gereinigte wässrige Organlösung von schwach saurer Reaktion und hellgelber Farbe wurde nötigenfalls auf etwa 10 ccm eingeeengt und 3mal mit Chloroform während je 10 Minuten ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden mit Natriumsulfat siccum getrocknet und das Chloroform bei mäßiger Wärme verdunstet. Die zuerst erhaltenen Rückstände waren meist noch mehr oder weniger stark gefärbt. Zwecks Reinigung wurden sie mit angesäuertem Wasser aufgenommen, filtriert und die Ausschüttelungen mit Chloroform nach Alkalisieren in gleicher Weise wie eben angegeben, wiederholt; diese Reinigung wurde, falls nötig, noch 1—2mal ausgeführt, ohne daß dabei bei sorgfältigem Arbeiten ein wesentlicher Verlust an wirksamer Substanz zu befürchten war. Schließlich wurden die erhaltenen farblosen Rückstände nochmals in Wasser gelöst, durch Eindampfen zur Trockne von etwa anhaftenden Spuren Chloroform befreit und nach Trocknen bis zur Gewichtskonstanz zur Wägung gebracht. In den meisten Fällen war auf diese Weise eine vollkommene Reindarstellung der Substanz, bewertet nach der Höhe des Schmelzpunktes, durchaus möglich. In den Fällen, in denen diese nicht restlos gelang, insbesondere bei Anwesenheit nur minimaler Mengen Substanz bei gleichzeitiger Gegenwart größerer Verunreinigungen (wie z. B. beim Darm) erfolgte die weitere Reinigung, Bestimmung und Identifizierung über die Sublimatverbindung nach mehrmaliger Umkrystallisation mit heißem Alkohol.

Die mittels dieser Methode in den einzelnen Organen und Flüssigkeiten ermittelten Mengen an wirksamer Substanz sind in *Tab. 1* zusammengestellt. Die für die einzelnen Rückstände ermittelten Schmelzpunkte betrugen 57—58°, der Schmelzpunkt der Sublimat-Cardiazolverbindung 175—176°. Die Substanzen zeigten auch beim Zusammenschmelzen mit reinem Cardiazol bzw. der Sublimatverbindung aus

Tabelle 1. Ermittelte Cardiazolmengen in den Leichenteilen.

Material	Gesamtmenge g	Verarbeitet g	Darin gefun- den Cardiazol g	Berechnet auf Gesamt- menge g	Berechnet auf 100 g Leichen- teile g
Magenspülflüssigkeit	550	500	1,7860	1,9646	0,3572
Magen + Inhalt . .	240	100	0,2655	0,6372	0,2655
Dünndarm + Inhalt	475	200	Spuren	—	—
Dickdarm + Inhalt	690	200	0,0026	0,0089	0,0013
Leber	1500	250	0,0474	0,2844	0,0190
Milz	150	100	0,0060	0,0090	0,0060
Nieren	220	100	0,0088	0,0194	0,0088
Herz	185	100	0,0022	0,0041	0,0022
Gehirn	1350	300	0,0079	0,0356	0,0026
Blut	etwa 2500 ¹	200	0,0151	0,1888	0,0076
Urin	30	30	0,0165	0,0165	0,0550
Summe	7890	2080	2,1580	3,1685	0,7252

¹ Nur annähernder Wert; Blutgehalt der Organe nicht berücksichtigt.

reinem Cardiazol keine Veränderung der Schmelzpunkte. Die Höhe der Sublimationstemperatur und die Beschaffenheit des Sublimationsproduktes entsprach vollkommen den bei reinem Cardiazol beobachteten Verhältnissen. Bei den aus den Organen ermittelten Substanzen handelt es sich demnach um reines Cardiazol; andere in alkalischer Lösung in Chloroform übergehende Stoffe, insbesondere Alkaloide, waren somit in den Leichenteilen nicht vorhanden.

Die chemische Untersuchung der Leichenteile hat somit, wie aus Tab. I hervorgeht, folgende wesentlichen Befunde ergeben: In sämtlichen Leichenteilen bzw. Flüssigkeiten war Cardiazol in mehr oder weniger großen Mengen nachweisbar. Die Gesamtmenge des rückgewonnenen Cardiazols beträgt nach Umrechnung auf das Gesamtgewicht der Organe 3,1685 g. Es wurde also fast ein Drittel der vermutlich eingenommenen Menge von 100 ccm Card. liqu. (= 10,0 g Cardiazol) wiedergefunden. Die Höhe der isolierten Menge schwankt in den einzelnen Untersuchungsobjekten zum Teil beträchtlich. Der höchste Wert (bei den Mengenangaben handelt es sich durchweg um Mindestwerte, da bei der sehr weitgehenden Reindarstellung geringe Verluste unvermeidbar sind) wurde in der wässrigen Flüssigkeit gefunden, die eine kurz vor dem Tode vorgenommene Magenspülung ergab. Diese enthielt, auf ihre Gesamtmenge berechnet, annähernd 2 g unverändertes Cardiazol. Größere Mengen Cardiazol (insgesamt 0,6372 g) enthielt auch der Magen, ebenso die Leber mit einem Gesamtgehalt von 0,2884 g. In der Gesamtmenge von 30 g Urin waren noch 0,0165 g Cardiazol nachweisbar, die Nieren enthielten zusammen 0,0194 g, das Blut 0,0076 %. Im Gesamthirn wurden 0,0356 g ermittelt, berechnet auf 100 g ist der Gehalt jedoch nur gering. Ebenso waren auch in Milz und Herz nur geringe Mengen Cardiazol festzustellen, äußerst gering war der Cardiazolgehalt des Darmes. Im Dünndarm war es höchstens in Spuren vorhanden, die Fällung mit HgCl_2 lieferte hier nur einen ganz minimalen Niederschlag. Ebenso gab auch der biologische Versuch mit diesem Organauszug keine sicher positive Reaktion.

Da der Gehalt an Cardiazol in Magenspülflüssigkeit und Magen 2,6 g ausmachte, die wahrscheinlich eingenommene Menge 10 g Cardiazol, so hat der Verstorbene im vorliegenden Falle höchstens 7,4 g Cardiazol resorbiert. Durch das Untersuchungsergebnis wird der bereits durch Tierversuche festgestellte Befund bestätigt, daß das Cardiazol in der Hauptsache vom Magen aus aufgenommen wird. Außerdem gibt die Zusammenstellung unserer Ergebnisse interessante Aufschlüsse über das Schicksal des Cardiazols im Organismus und seine Ausscheidung aus dem Körper. Die Betrachtung der letzten Spalte der Tab. I, die die prozentualen Gehalte in den einzelnen Organen darstellt, lehrt, daß auch beim Cardiazol wie bei den meisten anderen Giften als Haupt-

giftspeicher die Leber in Betracht kommt. Die Tatsache, daß fast ein Drittel der eingenommenen Cardiazolmenge sich wiedergewinnen ließ, berechtigt, gemeinsam mit dem verhältnismäßig hohen Cardiazolgehalt im Urin wohl zu dem Schluß, daß das Cardiazol entsprechend seiner hohen Resistenz gegenüber chemischen Einflüssen auch gegenüber den Lebensvorgängen im Organismus sich als verhältnismäßig widerstandsfähig erweist, zumindest bei einer ziemlich schnell tödlich endenden toxischen Gabe. Wir möchten daher entgegen der von *Leppert* vertretenen Ansicht doch annehmen, daß wenigstens ein Teil des Mittels als unverändertes Cardiazol durch die Niere ausgeschieden wird. Ob und in welcher Weise der restliche Teil eine Umwandlung erfahren hat, ist nicht sicher zu entscheiden. Es ist bekannt, daß bei toxikologischen Untersuchungen auch resistentester Gifte niemals auch nur annähernd die eingenommene Dosis wiedergewonnen werden kann. Die Ausscheidung des Cardiazols erfolgt, wie aus den Resultaten der Untersuchung hervorgeht, in der Hauptsache durch die Niere, in geringem Maße auch durch den Darm. Dafür spricht auch der etwas höhere Gehalt im Dickdarm gegenüber dem Dünndarm. Bekanntlich dient der Dickdarm schon normalerweise in gewissem Umfang als Ausscheidungsorgan und auch bei einer Reihe von Giften ist seine ausscheidende Funktion gesichert.

Tierexperimenteller Teil.

Über das klinische Vergiftungsbild beim Tier sind wir durch die Versuche der verschiedensten Forscher unterrichtet. Danach handelt es sich bei dem Mittel um ein typisches Krampfgift nach Art des Pikrotoxins, und zwar sowohl für den Kalt- wie für den Warmblüter.

Hildebrandt fand, daß das allgemeine Wirkungsbild des Cardiazols den „Typus eines zentral angreifenden Excitans“ biete. Beim Frosch komme es nach 0,1 mg/g in den Bauchlymphsack nach 10 Minuten zu einem „Krampfanfall, der größte Ähnlichkeit mit den durch Pikrotoxin hervorgerufenen Krämpfen hat“. Ratten und Meerschweinchen zeigen nach subcutaner Injektion von 10 mg/100 g nach kurzer Zeit Atembeschleunigung, starke Unruhe nach wenigen Minuten „epileptiforme Krämpfe“. „Die Krämpfe werden durch kurze Pausen unterbrochen, in denen das Tier sich annähernd normal verhält.“ Bei höheren Dosen (15 mg/100 g) „folgen die Anfälle sehr schnell aufeinander und das Tier erliegt in etwa 20 Minuten nach der subcutanen Injektion der Vergiftung“. — *Schoen*: Beim Kaninchen setzen die Erscheinungen schlagartig ein. Bei intravenöser Darreichung wirken kleine Gaben erregend, größere außerdem auch lähmend. Subcutan wirkte das Mittel etwa halb so stark wie intravenös. Bei peroraler Darreichung ist zur gleichen Wirkung etwa das Doppelte wie bei subcutaner, das Vierfache wie bei intravenöser Injektion erforderlich; die Wirkung tritt dabei kaum langsamer ein. Das Erregungsstadium ist jedoch bei Applikation per os verlängert, die Wirkung des Cardiazols eine nachhaltigere, während Lähmungserscheinungen zurücktreten. Die Wirkung tritt so rasch ein, daß sie nur durch Resorption des Cardiazols bereits im Magen erklärt werden kann, was sich auch im Versuch (Abbinden des Pylorus)

beweisen ließ. Das Gift greift an allen Teilen des Zentralnervensystems gleichmäßig an, was sich durch entsprechende Versuche ebenfalls erweisen ließ. — *Buding* stellte fest, daß das Cardiazol in seiner Wirkung auf das Zentralnervensystem systematisch zur Gruppe des Pikrotoxins gehört. — *Hildebrandt* und *Voss* studierten gleichzeitig mit *Schoen* die perorale Wirkung des Mittels und kamen gleichfalls zu dem Schluß, daß es bereits im Magen resorbiert werde. „Versuche mit fraktionierter Zufuhr ergaben, daß das Cardiazol verhältnismäßig langsam entgiftet wird.“

Eine Zusammenstellung von Krampfdosen und tödlichen Dosen des Cardiazols im Tierversuch der verschiedenen Autoren gibt *Tab. 2*. In dieser Tabelle sind unsere eignen Versuche mit aufgeführt, deren Einzelheiten jetzt geschildert werden sollen.

Tabelle 2. Zusammenstellung von Krampfdosen und tödlichen Dosen des Cardiazols im Tierversuch.

Tierart	Art der Darreichung	Krampfdosis	Tödliche Dosis	Autor
Frosch	Brustlymphsack	—	280—300 mg/kg	<i>Fühner</i>
„	Bauchlymphsack	100 mg/kg	—	<i>Hildebrandt</i>
„	Brustlymphsack	—	700—900 mg/kg	Eigene Versuche
„	Subcutan	130 mg/kg	—	<i>Knoll A. G.</i>
Maus	Intravenös	35 „	—	<i>Knoll A. G.</i>
„	Subcutan	50 „	—	<i>Knoll A. G.</i>
„	„	—	80—85 mg/kg	<i>Fühner</i>
„	„	—	75—90 „	Eigene Versuche
Ratte	Intravenös	50 mg/kg	150 mg/kg	<i>Hildebrandt</i>
„	Subcutan	50 „	150 „	<i>Hildebrandt</i>
„	„	50 „	—	<i>Tartler</i>
„	„	—	60 mg/kg	<i>Mehl</i>
„	„	50—100 mg/kg	—	<i>Knoll A. G.</i>
„	Peroral	170—180 „	—	<i>Hildebrandt u. Voss</i>
Meerschweinchen	Intravenös	50 mg/kg	150 mg/kg	<i>Hildebrandt</i>
„	Subcutan	50 „	150 „	<i>Hildebrandt</i>
„	„	—	143 „	Eigene Versuche
„	Peroral	110—120 mg/kg	—	<i>Hildebrandt u. Voss</i>
„	„	—	170 mg/kg (114 mg/kg überlebt)	Eigene Versuche
Kaninchen	Intravenös	20—30 mg/kg	—	<i>Hildebrandt</i>
„	„	10—15 „	—	<i>Schoen</i>
„	„	20 „	—	<i>Dietrich u. Ebster</i>
„	Subcutan	40 „	—	<i>Hildebrandt</i>
„	„	30 „	—	<i>Schoen</i>
„	„	25—35 „	—	<i>Knoll A. G.</i>
„	Peroral	50 „	—	<i>Schoen</i>
„	„	140 „	—	<i>Hildebrandt u. Voss</i>
Katze (dekapitiert)	Subcutan	20 mg/kg	—	<i>Blume</i>
Hund	Subcutan	20 „	—	<i>Knoll A. G.</i>

a) Allgemeine Tierversuche.

Mit der käuflichen 10proz. Cardiazollösung (Card. liqu.) nahmen wir Versuche an 6 Meerschweinchen vor. Art und Ergebnis dieser Experimente zeigt *Tab. 3*. Die Tabelle ist im allgemeinen einer weiteren Erklärung nicht bedürftig. Es soll jedoch besonders auf Versuch 3 und 4 (Lfd. Nr.) hingewiesen werden, bei denen die Tiere nicht im Krampf (wie bei Versuch 5 und 6) starben, sondern offensichtlich im Erholungsstadium, Nr. 4 (Tier 6) sogar längere Zeit nach vollständigem Aufhören aller Krampferscheinungen. Ferner sei noch eine technische Bemerkung erlaubt: die Beibringung des Cardiazols per os gelang bei den Tieren mühelos, indem eine Pipette ziemlich weit in das Maul des gestreckt gehaltenen Tieres eingeführt wurde und dann zum Ausfließen gebracht wurde. Alsdann wurde mit einer wassergefüllten Pipette nachgespült. Erbrechen trat niemals auf, so daß die beigebrachte Dosis des Cardiazols als fast restlos in den Magen gelangt bezeichnet werden kann.

Diese Versuche haben wir durch solche ergänzt, die an Mäusen und einem Frosch mit dem aus verschiedenen Leichteilen auf chemischem Wege rückgewonnenen Cardiazol vorgenommen wurden. Die zur Untersuchung verwendeten Lösungen enthielten das Cardiazol in mehr oder weniger reinem Zustande.

Schließlich wurden noch 3 Mäuse mit Cardiazollösungen gespritzt, das aus cardiazolvergifteten Meerschweinchen isoliert worden war (*Tab. 4*).

Auch bei dieser Tabelle sind Art und Ergebnis der einzelnen Versuche ohne weiteres ersichtlich. Auf Einzelheiten wird weiter unten bei Besprechung der Ergebnisse unserer gesamten Tierversuche näher eingegangen werden.

b) Der pharmakologische (biologische) Nachweis des Cardiazols mittels des Frosch-Maus-Index nach Fühner.

Fühner, der sich sehr viel mit der Möglichkeit des Giftnachweises auf dem Wege des Tierversuchs beschäftigt, hat in dem Mordprozeß Richter (Strophanthinmord) erstmalig eine Methode angewandt, bei welcher er durch Parallelversuche an Mäusen und Grasfröschen die minimale tödliche Dosis eines bestimmten Giftes in reiner Substanz für die genannten Tiere bestimmt. Das Wirkungsverhältnis von Frosch zu Maus ist nach *Fühner* charakteristisch, und zwar zeigte sich, daß bei einer größeren Menge von untersuchten Glykosiden „größere Giftigkeit für Frösche gegenüber den Mäusen eine allgemeine Eigenschaft dieser Substanzen ist“; *Fühner* nennt dieses Wirkungsverhältnis den Maus-Frosch-Index. Für Alkaloide (ausgenommen Cytisin und Veratrin) besteht dagegen eine größere Giftigkeit der Substanzen für Mäuse = Frosch-Maus-Index. *Fühner* glaubt nun, daß er die von ihm an reinen Substanzen gefundenen Indices benutzen kann, um in forensischen Fällen, bei denen ein chemisch schwer nachweisbares Gift vorliegt, die Arbeit des Chemikers zu ergänzen bzw. zu ersetzen. Für das Strophantin ist wie gesagt die Methode erstmalig von ihm in foro angewandt worden.

Tabelle 3. Eigene Cardiazol-Versuche. Meerschweinchen.

Lfd. Nr.	Tier Nr.	Gabe	Umrechnung auf den Menschen von 65 kg	Krankheitsverlauf	Ausgang
1	2	Per os 0,02 ccm Card. liquid. (10%) = 2,0 mg reines Card.	3,82 ccm Card. liqu. = 0,382 g reines Card.	Nach 2 Min. Zittern, Unruhe, Atmung beschleunigt, läuft aufgeregt herum. Dauer 20 Min. Nach weiteren 4 Min. normales Verhalten. Hat keine Krämpfe bekommen	Normal
2	3	Per os 0,4 ccm Card. liquid. (10%) = 40 mg reines Cardiazol	74,3 ccm Card. liqu. = 7,43 g reines Card.	Nach 4 Min. beschleunigte Atmung, Unruhe (anhaltend). Nach 21 Min. leichte Einzelzuckungen, die in Pausen bis zur 81. Min. bestehen. Dann typischer Streckkrampf (15 Sek.), der 2. in der 84., der 3. in der 87. Min. Von da ab bis zur 140. Min. nur leichte Einzelzuckungen. Anschließend normal	Normal
3	4	Subcutan 0,5 ccm Card. liquid. (10%) = 50 mg reines Cardiazol	92,9 ccm Card. liqu. = 9,29 g reines Card.	Nach 2 Min. erheblich unruhig. In der 5. Min. kurzer Krampf. Von der 9. Min. an Einzelzuckungen, in der 15. Min. 2. Krampf: sehr schwer, Seitenlage, abwechselnd tonisch-klonisch, Laufbewegungen, starke Streckungen, Schleuderbewegungen, leise Schreie. Anhalten des Zustandes bis zur 73. Min., dann kurze Pause von 15 Sek., abermalige Wiederholung des Zustandes bis zur 93. Min. Von nun an nur noch Einzelzuckungen, dazwischen längere Ruhe. Dauer bis zur 145. Min., ohne daß das Tier sich erholt oder auch nur aufrichtet. Dann plötzlich terminale Atembewegungen	Tod in der 145. Min. (nicht im Krampf, keine Lähmung)
4	6	Nach 6stündigem Hungern per os 0,65 ccm Card. liquid. (10%) = 65 mg reines Cardiazol	111,2 ccm Card. liqu. = 11,12 g reines Card.	Nach 4 Min. unruhig, leise Schreie. Von der 11. Min. an sich allmählich häufende Einzelzuckungen. In der 24. Min. kurzer Krampf (10 Sek.) mit schneller und guter Erholung. Das gleiche in der 28. Min. Von der 39.—62. Min. erneute Unruhe mit zunehmenden Einzelzuckungen. In der 63. Min. beginnt ein schwerster Krampf (wie bei Meerschw. 4), der sich bis zur 120. Min. ohne Pause, ohne Erholung fortsetzt. Dann allmähliches Aufhören der Krämpfe. In der 130. Min. langsames Aufrichten aus der Seitenlage, beginnt taumelnd (wie erschöpft) zu gehen. Scheint langsam wieder zu sich zu kommen, schnuppt in seinem Behälter herum, bewegt sich langsam. Legt sich in der 155. Min. plötzlich auf die Seite, stirbt nach wenigen terminalen Atembewegungen	Tod in der 155. Min. Plötzlich und unerwartet lange nach Aufhören der Krämpfe
5	5	Per os 1,0 ccm Card. liquid. (10%) = 100 mg reines Cardiazol	191,2 ccm Card. liqu. = 19,12 g reines Card.	Nach 1 Min. stark unruhig. Atmung beschleunigt. Nach 4 Min. schwerer 1. Krampf (15 Sek.), 2. Krampf in der 7. Min. Keine restlose Erholung, sondern Einzelzuckungen bis zur 11. Min. Dann 3. sehr schwerer, aber kurzer Krampf. 4. Krampf in der 15. Min. Von der 16. Min. an schwerstes Bild wie bei Meerschweinchen 4, anhaltend bis zur 40. Min. 20 Min. lang ruhig und unauffällig. Dann plötzlich schwere, von kurzen Pausen unterbroch. Krämpfe, die ebenso plötzlich nach einigen Min. wieder aussetzen. Norm. Verhalten für die nächsten 10 Min.) Dann abermals schwerste Krämpfe, 9 Min. lang	Tod im Krampf in der 40. Min.
6	1	Per os 2,0 ccm Card. liquid. (10%) = 200 mg reines Cardiazol	194,0 ccm Card. liqu. = 19,4 g reines Card.	Nach 1 Min. stark unruhig. Atmung beschleunigt. Nach 4 Min. schwerer 1. Krampf (15 Sek.), 2. Krampf in der 7. Min. Keine restlose Erholung, sondern Einzelzuckungen bis zur 11. Min. Dann 3. sehr schwerer, aber kurzer Krampf. 4. Krampf in der 15. Min. Von der 16. Min. an schwerstes Bild wie bei Meerschweinchen 4, anhaltend bis zur 40. Min. 20 Min. lang ruhig und unauffällig. Dann plötzlich schwere, von kurzen Pausen unterbroch. Krämpfe, die ebenso plötzlich nach einigen Min. wieder aussetzen. Norm. Verhalten für die nächsten 10 Min.) Dann abermals schwerste Krämpfe, 9 Min. lang	Tod im Krampf in der 42. Min.

Tabelle 4. Versuche mit dem aus der Leiche rückgewonnenen Cardiazol.

Lfd. Nr.	Tier		Gabe	Krankheitsverlauf	Ausgang
	Nummer	Gewicht g			
1	Maus 1	21,3	0,5 cm eingeeingte <i>Magenspülflüssigkeit</i> subcutan	Schwerster Streckkrampf nach 20 Sek., Zungenbiß	Tod 25 Sek. nach Injektion
2	Maus 22	19,0	<i>Dünndarm-Extr.</i> mit Chloroform ausgesch. Rückstand noch 3mal mit Chloroform ausgesch.; gereinigt. Schwach gelber Rückstand in Wasser gelöst, eingedampft, gewogen, in 2 cem Wasser gelöst. Davon 0,76 cem = 0,08 mg/g = 1,52 mg subcutan	Nur ganz wenige Einzelnuckungen, dann o. B.	Normal
3	Maus 5	19,0	<i>Dickdarm-Extr.</i> mit Chloroform ausgesch. Halbreiner Rückstand in 2 cem Wasser gelöst. Davon 0,5 cem subcutan	2 schwerste Streckkrämpfe	Tod nach 3 Min.
4	Maus 23	20,0	<i>Dickdarm-Extr.</i> , behandelt und gereinigt wie bei Nr. 2. Der schwachgelbe Rückstand in 3 cem Wasser gelöst. Davon 0,78 cem = 0,09 mg/g = 1,8 mg subcutan	Keinerlei anormale Reaktionen	Normal
5	Maus 24	19,0	<i>Leber-Extr.</i> , behandelt und gereinigt wie bei Nr. 2. 0,5 cem der wässrigen farblosen Lösung, enthaltend 1,61 mg Card. = 0,085 mg/g subcutan	Zahlreiche Einzelnuckungen. Zwei kurze mittelschwere Krämpfe	Erholt nach 52 Min.
6	Maus 25	20,0	<i>Leber-Extr.</i> , behandelt u. gereinigt wie bei Nr. 2. 0,53 cem der wässrigen Lösung, enthaltend 1,8 mg = 0,09 mg/g subcutan	Zahlreiche Einzelnuckungen, zwei Krämpfe (der 2. schwer)	Erholt nach 34 Min.
7	Maus 26	18,8	<i>Leber-Extr.</i> , behandelt und gereinigt wie bei Nr. 2. 0,52 cem der wässrigen Lösung, enthaltend 1,79 mg Cardiazol = 0,095 mg/g subcutan	Zahlreiche Einzelnuckungen, zwei kurze, mittelschwere Krämpfe	Erholt nach 37 Min.
8	Maus 27	18,2	<i>Leber-Extr.</i> , behandelt und gereinigt wie bei Nr. 2. 0,5 cem der wässrigen Lösung enthaltend 1,82 mg Card. = 0,1 mg/g subcutan	Zahlreiche Einzelnuckungen, zwei mittelschwere Krämpfe	Erholt n. 27 Min. (stirbt plötzlich nach 3 Tagen)
9	Maus 28	20,0	<i>Leber-Extr.</i> , behandelt und gereinigt wie bei Nr. 2. 0,66 cem der wässrigen Lösung enthaltend 2,4 mg Cardiazol, = 0,12 mg/g subcutan	Zahlreiche Einzelnuckungen, 5 an Schwere zunehmende Krämpfe, letzten 3 ohne restlose Erholung	Tod nach 19 Min.
10	Maus 21	21,5	<i>Extr. aus Meerschweinchen 5</i> (nach 5wöchiger Fäulnis) nach <i>Stas-Otto</i> gereinigt, mit Chloroform ausgesch. Halbreiner Rückstand in 5 cem Wasser gelöst. Davon 0,5 cem subcutan	Sofortiger schwerster Streckkrampf	Tod in 5 Sek.
11	Frosch 18	22,0	<i>Extr. aus Meerschweinchen 5</i> (wie bei Nr. 10). 0,5 cem in Brustlymphsack	Bleibt vollständig reaktionslos	Normal
12	Maus 29	17,9	<i>Extr. aus Meerschweinchen 1</i> nach <i>Stas-Otto</i> gereinigt, mit Chloroform mehrmals ausgesch. fast rein. 0,5 cem, enthaltend 1,79 mg Cardiazol = 0,1 mg/g subcutan	Zahlreiche Einzelnuckungen, ein kurzer, mittelschwerer Krampf mit rascher Erholung	Erholt nach 30 Min.

Tabelle 5. Cardiazolversuche von Prof. Fühner.

Lfd. Nr.	Tier		Injizierte Menge	Krankheitsverlauf	Ausgang
	Nummer	Gewicht g			
1	Maus 5	16,0	0,1 mg/g reines Cardiazol	Einzelzuckungen, 1 Krampf	<i>Tod</i> nach 36 Min.
2	Maus 4	16,0	,0 75 mg/g reines Cardiazol	Zwei kurze Krämpfe	Nach 207 Min. ab- gesetzt
3	Maus 9	20,0	0,075 mg/g reines Cardiazol	Ein kurzer Krampf, sonst außer Benom- menheit o. B.	Nach 53 Min. ab- gesetzt
4	Maus 6	16,0	0,081 mg/g reines Cardiazol	Zwei schwere Krämpfe	<i>Tod</i> (Zeitdauer un- bekannt)
5	Maus 7	14,0	0,092 mg/g reines Cardiazol	Ein schwerer Krampf	<i>Tod</i> nach 9 Min.
6	Maus 1	15,0	0,1 mg/g reines Cardiazol	Einzelzuckungen, ein Krampf	<i>Tod</i> nach 36 Min.
7	Maus 8	18,0	0,1 mg/g reines Cardiazol	Zahlreiche schwere Krämpfe	<i>Tod</i> nach 28 Min.
8	Maus 2	15,0	0,2 mg/g reines Cardiazol	Zahlreiche starke Krämpfe	<i>Tod</i> nach 16 Min.
9	Maus 3	15,0	0,3 mg/g reines Cardiazol	Zahlreiche schwere Krämpfe	<i>Tod</i> nach 14 Min.
10	Frosch 2	23,0	0,0217 mg/g rei- nes Cardiaulol	Leichte Unruhe, sonst o. B.	Nach 116 Min. o. B.
11	Frosch 3	16,0	0,1 mg/g reines Cardiazol	Keine Erscheinungen	—
12	Frosch 4	17,0	0,2 mg/g reines Cardiazol	Erregung und Schreie, lebhaftes Strampeln, keine Krämpfe	Nach 223 Min. ab- gesetzt
13	Frosch 1	23,0	0,217 mg/g reines Cardiaulol	Zahlreiche Krämpfe	Nach 255 Min. ab- gesetzt
14	Frosch 7	16,5	0,242 mg/g reines Cardiazol	Krämpfe, Rückenlage, Schreie	Nach 195 Min. er- holt
15	Frosch 8	18,0	0,277 mg/g reines Cardiazol	Krämpfe, Rückenlage, Schreie	Nach 198 Min. er- holt
16	Frosch 9	16,0	0,28 mg/g reines Cardiazol	Krämpfe, Schreie	<i>Tod</i> nach 200 Min.
17	Frosch 5	16,5	0,3 mg/g reines Cardiazol	Krämpfe, Rückenlage, Schreie	<i>Tod</i> nach 221 Min.
18	Frosch 6	16,5	0,3 mg/g reines Cardiazol	Mehrere Krampfanfälle, Rückenlage	<i>Tod</i> (Zeit unbekannt Am nächsten Tag tot gefunden)

Die Methode soll im Präzedenzfall folgendermaßen ausgeführt werden: Bei der Sektion empfiehlt es sich zur Isolierung leicht zersetzlicher Gifte die Organe der Leiche in die doppelte Menge *reinen* 96proz. Alkohols einzulegen. Anschließend werden Extrakte angefertigt. Über die Art der Anfertigung wird nichts Näheres angegeben, doch nehmen wir an, daß im allgemeinen eine solche nach *Stas-Otto* zweckentsprechend ist. Nach *Fühner* enthält bei der Darstellung von

Glykosiden nach *Gadamer* die Flüssigkeit zu viel Natriumacetat. Für Tierversuche dürfe keine Reinigung mit Ammonium- oder Kaliumsalzen angewendet werden, wie dies *Gadamer* für Strophanthin angibt. Die bei der Extrakterstellung erhaltenen Lösungen müssen blutisotonisch und vollkommen neutral sein. *Fühner* betont ausdrücklich, daß es für seine Methode keineswegs notwendig sei, die Extrakte so weitgehend zu reinigen, wie dies der Chemiker für seine Untersuchungen braucht, sondern daß die Verwendung halbgereinigter Auszüge möglich sei.

Mit den gewonnenen Lösungen müssen je eine weiße Maus und ein Grasfrosch (die Tiere sollen annähernd gleiches Gewicht haben) injiziert werden: die Maus subcutan, der Frosch in den Brustlymphsack (0,5—1,0 ccm). Zeigt sich keine Wirkung, so ist entweder kein für die Tiere giftiger Stoff vorhanden oder die Lösung ist noch zu stark verdünnt. Im letzteren Fall muß sie noch weiter gereinigt und konzentriert werden. Die Versuche werden dann wiederholt und auf diese Weise die minimale tödliche Menge für Maus und Frosch ermittelt. Rasse, Alter und Geschlecht der Tiere haben nicht unerheblichen Einfluß auf die Versuchsergebnisse. Im Präzedenzfall sei es deshalb nötig, außer den Versuchen mit der aus der Leiche isolierten Lösung noch gleiche Versuche mit den gleichen Quantitäten der reinen Substanz zu unternehmen. Mündlich teilte Herr Prof. *Fühner* uns noch mit, daß es seines Erachtens nötig sei, im Einzelfall den am Ort vorhandenen Tierstamm zunächst auszuwerten und daß man zwischen Winter- und Sommerfrosch mit *Reaktionsunterschieden rechnen müsse*.

Fühner probiert zur Zeit außer den bereits durchuntersuchten Glykosiden und Alkaloiden eine Reihe von ätherischen Ölen hinsichtlich ihrer Methode aus und hat auch das Cardiazol einer Frosch-Maus-Prüfung unterzogen. Er hatte die Liebenswürdigkeit, uns seine noch nicht veröffentlichten Versuchsprotokolle über das Cardiazol gütigst zur Verwertung zu überlassen, wofür wir ihm auch an dieser Stelle unseren Dank aussprechen. Wir bringen seine Cardiazolergebnisse in Tab. 5.

Aus diesen Versuchen ergab sich somit als minimale tödliche Dosis des Cardiazols für die Maus 0,08—0,085 mg/g, für den Grasfrosch 0,28—0,3 mg/g. Demgemäß errechnete *Fühner* als Frosch-Mausindex des Cardiazols 3,3—3,7.

Es lag nahe, dieses Ergebnis auf unseren Präzedenzfall anzuwenden. Die Resultate sind in *Tab. 6* für die weiße Maus, in *Tab. 7* für den Grasfrosch niedergelegt.

Nach unseren Versuchen betrug also die minimale tödliche Dosis des reinen Cardiazols für die Maus 0,075 mg/g, des aus der Leiche rückgewonnenen Cardiazols 0,08—0,09 mg/g. Für den Grasfrosch wurde als minimale tödliche Dosis des reinen Cardiazols 3,0 mg/g, somit das Zehnfache der von *Fühner* festgestellten tödlichen Menge ermittelt. Da bei sämtlichen tieferen Dosen die Frösche nicht im Versuch starben, sondern zum Teil nach anfänglicher, scheinbar restloser und tagelang anhaltender Erholung plötzlich aus äußerlich unerklärlichen Gründen eingingen, haben wir bei unseren Froschversuchen schließlich auf eine Bestimmung der tödlichen Menge für Cardiazol aus der Leiche verzichtet.

Nach diesen Ergebnissen errechnete sich unser Frosch-Mausindex des Cardiazols (unter Nichtberücksichtigung der nach mehreren Tagen

Tabelle 6. Eigene Versuche über den Cardiazolindex. Mäuse.

Lfd. Nr.	Tier		Injizierte Menge	Krankheitsverlauf		Ausgang
	Nr.	Gewicht g		Einzelzuckungen	Krämpfe	
1	19	18,7	0,07 mg reines Cardiazol, mit Chloroform ausgeschüttelt	Mäßig zahlreich	<i>Keine</i>	Erholt nach 41 Min.
2	6	22,0	0,075 mg/g reines Cardiazol	Spärlich	3 (kurz und leicht; gute Erholung)	Erholt nach 40 Min.
3	10	23,0	0,075 mg/g reines Card., mit Chloroform ausgeschüttelt	Zahlreich	5 (schwer b. sehr schwer; Erholung schlecht)	<i>Tod</i> nach 53 Min.
4	17	20,7	0,075 mg/g reines Card., m. Chloroform ausgeschüttelt	Spärlich	1 (sehr schwer)	<i>Tod</i> nach 5 Min.
5	20	21,5	0,075 mg/g reines Card., m. Chloroform ausgeschüttelt	Zahlreich	1 (mittelschwer)	Erholt nach 36 Min.
6	7	22,0	0,075 mg/g Cardiazol aus Magen <i>rein</i> dargestellt	Spärlich	<i>Keine</i>	Erholt nach 44 Min.
7	18	23,2	0,075 mg/g Cardiazol aus Magen <i>rein</i> dargestellt	Zahlreich	<i>Keine</i>	Erholt nach 22 Min.
8	4	19,7	0,08 mg/g reines Cardiazol	Zahlreich	4 (schwer)	<i>Tod</i> nach 30 Min., Zungenbiß
9	9	19,0	0,08 mg/g reines Card., mit Chloroform ausgeschüttelt	Mäßig zahlreich	<i>Keine</i>	Erholt nach 25 Min.
10	3	14,5	0,08 mg/g Cardiazol aus Magen, <i>halbrein</i>	<i>Keine</i>	1 (sehr schwer)	<i>Tod</i> nach 3 Min.
11	8	22,0	0,08 mg/g Cardiazol aus Magen, <i>rein</i> dargestellt	Zahlreich	<i>Keine</i>	Erholt nach 41 Min.
12	16	18,0	0,085 mg/g reines Cardiazol	Zahlreich	2 (kurz und schwer)	Erholt nach 29 Min.
13	11	18,0	0,085 mg/g reines Card., m. Chloroform ausgeschüttelt	Zahlreich	3 (mittelschwer bis schwer)	Erholt nach 53 Min.
14	2	16,0	0,085 mg/g Cardiazol aus Magen, <i>halbrein</i>	<i>Keine</i>	2 (sehr schwer; Erholung schlecht)	<i>Tod</i> nach 9 Min.
15	12	22,0	0,085 mg/g Cardiazol aus Magen <i>rein</i> dargestellt	Zahlreich	2 (kurz, schwer)	Erholt nach 49 Min.
16	24	19,0	0,085 mg/g Cardiazol aus Leber, <i>rein</i> dargestellt	Zahlreich	2 (mittelschwer)	Erholt nach 60 Min.
17	14	22,0	0,09 mg/g reines Card., m. Chloroform ausgeschüttelt	Zahlreich	3 (mittelschwer)	<i>Tod</i> nach 19 Min.
18	13	22,0	0,09 mg/g Cardiazol aus Magen, <i>rein</i> dargestellt	Zahlreich	3 (schwer)	<i>Tod</i> nach 39 Min.
19	25	20,0	0,09 mg/g Cardiazol aus Leber, <i>rein</i> dargestellt	Zahlreich	2 (mittelschwer bis schwer)	Erholt nach 60 Min.
20	15	19,0	0,095 mg/g Cardiazol aus Magen, <i>rein</i> dargestellt	Zahlreich	3 (schwer)	<i>Tod</i> nach 20 Min.
21	26	18,8	0,095 mg/g Cardiazol aus Leber, <i>rein</i> dargestellt	Zahlreich	2 (mittelschwer)	Erholt nach 60 Min.
22	27	18,2	0,10 mg/g Cardiazol aus Leber, <i>rein</i> dargestellt	Zahlreich	2 (mittelschwer)	Erholt nach 60 Min. (Plötzlicher <i>Tod</i> nach 3 Tagen)
23	28	20,0	0,12 mg/g Cardiazol aus Leber, <i>rein</i> dargestellt	Zahlreich	5 (schwer)	<i>Tod</i> nach 19 Min.

Tabelle 7. Eigene Versuche über den Cardiazolindex. Grasfrösche.

Lfd. Nr.	Tier		Injizierte Menge	Krankheitsverlauf	Ausgang
	Nr.	Gewicht g			
1	1 W.	20,5	0,3 mg/g reines Cardiazol	Sehr zahlr. mittelschwere Krämpfe, häufig Rückenlage	Erholt nach 219 Min.
2	2 W.	21,5	0,3 mg/g Cardiazol aus Magen, <i>halbrein</i>	Sehr zahlreiche schwerste Krämpfe, häufig lang- dauernde Rückenlage	Erholt nach 192 Min.
3	5 W.	17,5	0,35 mg/g Cardiazol aus Magen <i>rein</i> dargestellt	Zahlreiche mittelschwere Krämpfe, lange Rückenlage	Erholt nach 242 Min.
4	3 W.	18,8	0,4 mg/g reines Cardiazol	Zahlreiche mittelschwere bis schwere Krämpfe, lange Rückenlage	Erholt nach 250 Min.
5	4 W.	19,0	0,4 mg/g Cardiazol aus Magen <i>rein</i> dargestellt	Wenige mittelschwere Krämpfe, zeitweise kurze Rückenlage	Erholt nach 120 Min.
6	6 F.	32,0	0,5 mg/g reines Cardiazol	Zahlreiche mittelschwere Krämpfe, Schreie, Rückenlage	Erholt nach 183 Min.
7	7 F.	27,5	0,5 mg/g Cardiazol aus Magen <i>rein</i> dargestellt	Zahlreiche mittelschwere Krämpfe, Schreie, Rücken- lage	Erholt nach 168 Min.
8	8 F.	27,0	0,6 mg/g reines Cardiazol	Zahlreiche mittelschwere Krämpfe, Schreie, Rückenlage	Erholt nach 540 Min.
9	9 F.	26,5	0,6 mg/g Cardiazol aus Magen <i>rein</i> dargestellt	Zahlr. mittelschwere Krämpfe, Schreie, Rückenlage	Erholt nach 520 Min.
10	10 F.	30,0	0,7 mg/g reines Cardiazol	Zahlreiche mittelschwere bis schwere Krämpfe	Erholt nach 24 Stunden
11	11 F.	30,5	0,7 mg/g Cardiazol aus Magen <i>rein</i> dargestellt	Zahlr. mittelschwere bis schwere Krämpfe, Rückenlage	Nach 24 Stunden o. B. 5 Tage nach Inj. <i>tot</i>
12	12 F.	26,0	0,8 mg/g reines Cardiazol	Zahlr. mittelschwere bis schwere Krämpfe, Rückenlage	Nach 24 Stunden erholt
13	13 F.	24,0	0,8 mg/g Cardiazol aus Magen <i>rein</i> dargestellt	Zahlreiche mittelschwere bis schwere Krämpfe, Rücken- lage	Erholt nach 24 Stunden
14	14 F.	30,0	0,9 mg/g reines Cardiazol	Schwere Krämpfe. Nach 6 Min. Totallähmung (lang- gestreckt)	Nach 16 Stunden o. B. 4 Tage nach Inj. <i>tot</i>
15	15 F.	28,0	1,0 mg/g reines Cardiazol	Schwere Krämpfe. Nach wenigen Minuten Total- lähmung (langgestreckt)	Nach 24 Stunden o. B. 4 1/2 Tage nach Inj. <i>tot</i>
16	16 W.	18,0	1,5 mg/g reines Cardiazol	1 schwerer Krampf, dann Totallähmung (langgestreckt)	Nach 24 Stunden o. B. 5 Tage nach Inj. <i>tot</i>
17	17 W.	26,0	2,0 mg/g reines Cardiazol	1 schwerer Krampf, dann Totallähmung (langgestreckt). Nach 24 Stunden halbgelähmt	Nach 48 Stunden o. B. 72 Stunden nach Inj. <i>tot</i>
18	19 W.	19,0	3,0 mg/g reines Cardiazol	1 Krampf, dann Totallähmung (langgestreckt)	<i>Tot</i> nach 3 Stunden
19	20 F.	26,0	3,0 mg/g reines Cardiazol	1 Krampf, dann Totallähmung (langgestreckt)	<i>Tot</i> nach 32 Stunden

W. = Winterfrosch; F. = Frühjahrsfrosch.

gestorbenen Frösche) auf 33,3—40,0. Dieser Index weicht von dem *Fühnerschen* Cardiazolindex sehr ab. Das Ergebnis wird auch nicht wesentlich verbessert, wenn wir die verhältnismäßig große Spanne der Dosen bei Frosch lfd. Nr. 17 und 18 in Rechnung setzen. Frosch 17 war mit einer Gabe von 2 mg/g zunächst am Leben geblieben und erst nach 72 Stunden tot aufgefunden worden. Die niedrigste Dosis, die ein Frosch anfangs trotz schweren Vergiftungsbildes ertrug, sich restlos zu erholen schien und erst 5 Tage nach Injektion starb, war 0,7 mg/g (Frosch lfd. Nr. 11). Der nach *diesem* Wert errechnete Index würde 7,8—9,3 betragen, also immer noch wesentlich über dem *Fühnerschen* Index liegen.

c) *Ergebnisse der pharmakologischen (biologischen) Versuche.*

Unsere zu den verschiedenartigsten Zwecken unternommenen Tierversuche hatten eine Reihe von interessanten und auch überraschenden Ergebnissen.

Hinsichtlich des *klinischen Vergiftungsbildes* können wir die von *Schoen* für das Kaninchen gefundene protrahierte Erregungsphase und nachhaltigere Wirkung des per os gegebenen Cardiazols auch für das Meerschweinchen durchaus bestätigen. Wir beobachteten bei verschiedenen unserer Tiere (Versuch 4 und 5, Tab. 3) sehr schwere und überaus lang sich hinziehende Krampfanfälle, die ohne Pause und ohne jede Erholung abliefen. Es muß jedoch betont werden, daß ein solches schwerstes Zustandsbild keineswegs für die Darreichung per os charakteristisch ist, sondern auch bei subcutaner Applikation des Mittels auftreten kann; dies beweist Versuch 3, Tab. 3. Sehr beachtlich ist auch das zumeist ausgesprochene Bild der psychomotorischen Erregung, welches so gut wie unsere sämtlichen Meerschweinchen kurz nach der Injektion zeigten. Eine Ausnahme machte allein Versuch 6, Tab. 3, wo das Tier 20 Minuten lang absolut ruhig blieb und dann schlagartig in Krämpfe fiel, die von guten Erholungspausen unterbrochen waren. So zeigten von 6 Meerschweinchen nicht weniger als 3 ein klinisch atypisches Vergiftungsbild (Nr. 3—5, Tab. 3), um so mehr, als bei ihnen auch die Krämpfe keineswegs nur typische *Streckkrämpfe* nach Art des Pikrotoxins darstellten. Bei den anderen 3 Meerschweinchen waren die Krämpfe aber durchweg regelrecht und entsprachen ganz dem in der Literatur oft geschilderten Bilde.

Absolut regelrecht spielten sich die Krampferscheinungen bei sämtlichen Mäusen und Fröschen ab, d. h. es handelte sich um ganz ausgesprochene *Streckkrämpfe* teils leichter, teils mittelschwerer, teils schwerer Art. Dabei war es ganz und gar gleichgültig, ob wir reines Cardiazol, halbreines oder ganz rein dargestelltes Leichencardiazol nahmen und ob die Tiere nach 25 Sekunden oder erst nach 1 Stunde

zugrunde gingen. Die Prodrome der Vergiftung aber waren bei beiden Tierarten verschieden: die Maus zeigte eine gewisse Unruhe (die aber niemals den Grad wie bei den Meerschweinchen erreichte), vor allem aber an Zahl allmählich zunehmende und sich verstärkende blitzschnelle Einzelzuckungen, ehe die eigentlichen Krämpfe auftraten. Die Erholung zwischen den echten Krämpfen war eine sehr wechselnde: bald schien sie restlos zu sein, bald jedoch blieben die Mäuse nach dem ersten Krampf in ihrem Allgemeinbefinden mehr oder weniger gestört. Der Frosch zeigte grundsätzlich keine Prodrome; die Streckkrämpfe setzten ganz schlagartig ein. Während nun bei der Maus die Schwere der Krämpfe mit ihrer Zahl zumeist zunahm, war es beim Frosch gerade umgekehrt; der erste Krampf war hier stets am schwersten, die folgenden leichter. Dagegen ließ die Erholung beim Frosch sehr oft (aber nicht immer) viel zu wünschen übrig; es wurde häufig gesehen, daß er zwischen den Krämpfen in Rückenlage verblieb. Lähmungserscheinungen wurden nur bei Fröschen beobachtet, die sehr hohe Dosen des Giftes erhalten hatten. Beim Warmblüter fehlten sie auch bei hohen Gaben.

An unseren Meerschweinchen, Mäusen und Fröschen haben wir weiterhin sonderbare klinische Beobachtungen gemacht, wie sie in der Literatur nicht erwähnt zu sein scheinen. Schon bei den Meerschweinchenversuchen 3 und 4 war uns aufgefallen, daß diese Tiere nicht im Krampf starben, sondern im Erholungsstadium, und zwar unter den Erscheinungen einer plötzlichen Herzinsuffizienz. Aber immerhin starben diese beiden Tiere noch während des eigentlichen Versuches. Bei den Fröschen kam dann eine ganz auffallende Beobachtung hinzu: eine Reihe von Tieren, die sehr hohe Dosen Cardiazol erhalten hatten und langdauernde starke Lähmungen erlitten, war 24 Stunden nach Injektion wieder scheinbar genesen, die Tiere verhielten sich äußerlich ganz normal. Nach 72 Stunden bis 5 Tagen aber gingen diese Tiere ganz überraschend in wenigen Stunden ein unter den Erscheinungen eines rapiden Kräfteverfalls.

Eine weitere sehr auffällige Erscheinung beobachteten wir endlich bei Maus 24—27 (lfd. Nr. 5—8, Tab. 4). Diese Tiere waren mit aus der Leber der Leiche rein dargestelltem Cardiazol in hohen Dosen gespritzt worden, hatten nur leichte bis mittelschwere Vergiftungserscheinungen geboten und sich sehr rasch und scheinbar vollständig erholt. Sie waren auch am nächsten Tage durchaus munter, fraßen gut. Trotzdem starb die Maus 27 zwei Tage nach der Injektion innerhalb einer knappen Stunde ganz überraschend, und zwar wieder unter den Erscheinungen einer *Herzinsuffizienz*. Alle 4 Tiere zeigten eine *starke Gewichtsabnahme*, die bei den 3 Überlebenden trotz weiterer guter Nahrungsaufnahme auch weiterhin anhielt (Tab. 8). Außerdem aber zeigten die 3 Tiere

vom 2.—3. Tage nach der Injektion an ein sehr überraschendes Verhalten: bei sonstiger Munterkeit hatten sie fast ständige Einzelzuckungen, die sich auch bei Spontanbewegungen bemerkbar machten, im Schlaf jedoch fehlten. Langsam stieg dann das Gewicht der Tiere wieder an, die Einzelzuckungen verloren sich allmählich.

Tabelle 8. Gewichtsverluste nach Cardiazolinjektion.

Datum	Maus 24	Maus 25	Maus 26	Maus 27
15. III.	19,0	21,0	18,8	18,2
17. III.	17,9	18,5	17,6	16,5
18. III.	17,5	18,1	17,0	—
19. III.	17,3	18,1	17,3	—
20. III.	17,2	17,8	17,7	—
21. III.	17,3	17,7	18,5	—
22. III.	18,0	17,6	18,7	—

Wir stellen somit aus unseren allgemeinen Tierversuchen mit Cardiazol fest, daß bei Meerschweinchen, Frosch und Maus Todesfälle nach den Injektionen auftreten können, die nicht auf das Cardiazol direkt (Krämpfe), sondern auf eine *sekundäre*, bei Frosch und Maus sogar noch tagelang später auftretende, Herzinsuffizienz bzw. Erschöpfung zurückgeführt werden müssen. Außer diesen *Spätfolgen* der akuten Vergiftung konnte ferner beobachtet werden, daß Mäuse im Anschluß an das akute Stadium ein durch starke Gewichtsabnahme und durch Tage nach der Injektion auftretende zentrale Reizerscheinungen gekennzeichnetes Krankheitsbild bieten können. Sehr wesentlich ist bei allen diesen Spätfolgen, daß sich die betreffenden Tiere in der Zwischenzeit ganz normal verhielten. Es ist also keineswegs so, daß die Tiere nach Überstehen einer akuten Cardiazolvergiftung immer zur restlosen Erholung gelangen.

Wegen seiner besonderen forensischen Wichtigkeit müssen unsere Ergebnisse hinsichtlich des *Fühnerschen Frosch-Mausindex des Cardiazols* genauer besprochen werden. Aus den Tab. 6 und 7 ergibt sich ja, daß wir zu Resultaten gekommen sind, die von den Ergebnissen *Fühners* stark abweichen. Während *Fühner* einen Frosch-Mausindex von 3,3—3,7 für das Cardiazol errechnete, ergaben unsere eigenen Versuche einen solchen von 33,3—40,0 bzw. einen solchen von 7,8—9,3 (wenn wir den Spättod der Frösche als Indexversuch gelten lassen wollen). Woher kommen diese Unterschiede?

Fühner selbst betont, daß man bei den Indexversuchen (bei allen Giften, nicht nur beim Cardiazol) als variable Versuchsfaktoren Alter, Geschlecht und Stamm der Tiere in Rechnung setzen müsse, insofern sie Unterschiede in den Versuchsergebnissen bedingen könnten. Auch sei zwischen Sommer- und Winterfrosch zu unterscheiden. *Fühners* in

Tab. 5 niedergelegte Experimente stammen aus dem Sommer (August), unsere eigenen Versuche sind im Februar und März unternommen worden. Das Froschmaterial bestand zum Teil aus Winterfröschen (aus dem *Fühnerschen* Institut), zum Teil aus Frühjahrsfröschen (bezogen von dem gleichen Tierhändler, der auch das Institut *Fühners* beliefert). Somit benutzten wir den gleichen Stamm von Fröschen wie *Fühner*, aber 2 verschiedene jahreszeitliche Gruppen desselben. Unsere Mäuse erhielten wir mit Ausnahme der Tiere 24—28 von der gleichen Tierhandlung; bei den Versuchen wurden also 2 Mäusestämme benutzt. Das Alter unserer Tiere ließ sich nicht exakt bestimmen; das Geschlecht schien ohne großen Einfluß zu sein.

Unsere von *Fühners* Ergebnis stark abweichenden Indexziffern erklären sich daraus, daß wir als niedrigste tödliche Maudosis 0,075 mg/g (*Fühner* 0,081 mg/g) feststellten, als niedrigste tödliche Froschdosis dagegen 0,7 mg/g beim Spättod und 3,0 mg/g beim eigentlichen Versuch (*Fühner* 0,28 mg/g). Herr Prof. *Fühner* hat, wie er uns mitteilte, inzwischen weitere Versuche mit Cardiazol unternommen und dabei beobachtet, daß bei seinen jetzigen (März-) Versuchen die im Sommer errechnete Indexziffer sich ebenfalls ganz wesentlich erhöhte, weil seine Frösche genau wie die unseren im Winter erst bei ganz erheblich höheren Dosen zum Exitus kamen. Damit wird bewiesen, daß die Reaktionsunterschiede zwischen Sommer- und Winterfrosch (Frühjahrsfrosch) so hochgradige sind, daß die Aufstellung eines für alle Jahreszeiten bindenden Frosch-Mausindex des *Cardiazols* unmöglich ist. Es müßte also, wenn man die Indexmethode als forensisches Beweismittel anwenden will, im Einzelfall unbedingt gefordert werden, was ja auch *Fühner* verlangt, daß der an Ort und Stelle vorhandene Tierstamm zunächst einmal für die betreffende Jahrszeit mit der reinen Substanz an *zahlreichen* Tieren *eingehend* austitriert würde. Aus dem Gesagten ergibt sich ein *genereller* Nachteil der Indexmethode: es sind unter allen Umständen zahlreiche Tierversuche notwendig. Nur so nämlich läßt sich der bei Tierversuchen ja stets so außerordentlich störende individuelle Faktor einigermaßen beheben. Handelt es sich nun um ein Gift, welches (wie in unserem Cardiazolfalle) in größeren Mengen aus der Leiche chemisch rückgewonnen werden kann, so spielt die Zahl der Tierversuche, so zeitraubend diese auch sind, keine Rolle. Liegt dagegen ein Gift vor, welches nur in geringen Mengen in der Leiche vorhanden ist, so besteht die große Gefahr, daß dieses wenige Material für Versuche verbraucht wird, die am Schluß der Experimente dann doch nicht genügend beweisfähig sind.

Schon aus den genannten Gründen erscheint uns die Indexmethode einstweilen noch nicht geeignet, die chemische Untersuchung eines forensischen Giftfalles zu ersetzen oder eine wesentliche Unterstützung

derselben zu sein. Wir haben jedoch noch andere Bedenken, wenigstens soweit es sich um den Cardiazolindex handelt. Die Aufstellung des Index eines Giftes muß naturgemäß an der *reinen* Substanz erfolgen. Dabei wird man (immer mit der Schwierigkeit des Tierstammes, der Jahreszeit und vor allem auch des ganz unberechenbaren individuellen Faktors kämpfend) zur Aufstellung minimaler tödlicher Dosen bei Frosch und Maus kommen. Es fragt sich nun, ob der aus der Leiche chemisch rückgewonnene Giftstoff bei den gleichen Tierstämmen auch wirklich die gleichen tödlichen Minimaldosen wie der reine Stoff haben wird.

Für das Strophanthin hat *Fühner* diese Frage in einem Präzedenzfall bejaht. Wie es sich bei den übrigen von ihm mit reiner Substanz geprüften Stoffen verhält, wissen wir einstweilen nicht. Für das Cardiazol müssen wir die oben gestellte Frage zumindest offenlassen bzw. als sehr zweifelhaft hinstellen. Wie unsere in den verschiedenen Tabellen niedergelegten Ergebnisse dartun, haben wir folgendes festgestellt: In der Schwere der Vergiftungserscheinungen und auch in der Zeitdauer zwischen Injektion und Tod läßt sich wenigstens bei den Mäusen innerhalb der einzelnen Gruppen der verabfolgten Dosen eine unterschiedliche Wirkung der injizierten Cardiazolproben bemerken. Cardiazol *aus der Leiche*, welches sich noch im halb reinen Zustande befand, wirkte sichtlich *intensiver* als reines Cardiazol. War das Leichencardiazol aber soweit gereinigt, daß sein Schmelzpunkt und der seiner Sublimatverbindung mit dem des reinen Cardiazols übereinstimmte, so wirkte es meist *weniger* intensiv als das reine Cardiazol (siehe Versuche in Tab. 6, insbesondere Nr. 7—11). Besonders überraschend waren in dieser Hinsicht die mit aus der Leber rein dargestellten Cardiazol unternehmenen Versuche, wo die tödliche Dosis bedeutend erhöht war und die übrigen Tiere die oben beschriebenen Spätfolgen zeigten.

Wodurch diese Unterschiede in der Wirksamkeit des Giftes bedingt sind, vermögen wir nicht zu sagen. Es ist natürlich nicht ganz ausgeschlossen, daß wir rein zufällig mit dem reinen Leichencardiazol nur solche Tiere gespritzt haben, die individuell besonders widerstandsfähig gegen das Gift gewesen sind. Diese Frage ließe sich nur an einer größeren Versuchsreihe, als wir sie bisher aufstellten, klären¹. Ob vielleicht andererseits der Rückgewinnungsprozeß zu irgendwelchen Umwandlungen des Cardiazols Veranlassung gibt, die sich zwar nicht auf physikalisch-chemischen Wege, wohl aber im Tierversuch auswirken, kann zunächst nicht bewiesen werden.

Was die Frage der Verwendung halbgereinigter Organauszüge betrifft, so ist nach unseren Versuchen ein derartiges Vorgehen wenigstens

¹ Wir behalten uns vor, diese und weitere Fragen an einem größeren Tiermaterial weiter zu klären.

beim Cardiazol nicht zu empfehlen, da das nur *halb* gereinigte Cardiazol beim Warmblüter offenbar die Giftwirkung erheblich *verstärken* kann (siehe Tab. 4, Versuch 3 und 10); dabei sei auch darauf hingewiesen, daß der Frosch bei Anwendung der gleichen Menge völlig unbeeinflußt blieb (Tab. 4, Versuch 11).

Wir kommen somit zu dem Ergebnis, daß sich die *Fühnersche* Methode zur Identifizierung des Cardiazols nach dem Frosch-Mausindex in einem Präzedenzfalle nicht hat anwenden lassen. Im *allgemeinen* scheint die Indexmethode einstweilen noch von so vielen unberechenbaren Faktoren abhängig zu sein, daß sie im praktischen Falle nur mit Vorsicht und erst auf dem Boden zahlreicher Vorversuche als gerichtliches Beweismittel dienen könnte und auch dann nur als eine Unterstützung der chemischen Analyse, nicht aber als Ersatz für sie. Inwieweit die Indexmethode bei chemisch schwer oder nicht faßbaren Giften als *sicheres* forensisches Beweismittel brauchbar ist, bedarf noch weiterer Klärung. Dagegen ist es sehr wohl möglich, in einem fraglichen Falle durch subcutane Injektion auch halbreiner Organauszüge beim Warmblüter typische Streckkrämpfe auszulösen und somit den Chemiker auf das Vorhandensein eines Krampfgiftes der Pikrotoxingruppe hinzuweisen. Als Versuchstier ist in erster Linie die Maus zu empfehlen, da das akute Vergiftungsbild bei diesem Tier in zahlreichen Versuchen stets gleichartig ablief.

d) *Anatomische und chemische Untersuchung des Tiermaterials.*

Irgendwelche Literaturangaben über anatomische oder chemische Befunde an Tierorganen liegen nicht vor. Wir haben infolgedessen schon aus Vergleichsgründen mit unserer menschlichen Beobachtung auf eine gründliche Untersuchung unserer Tiere großen Wert gelegt.

Die *makroskopisch-anatomische Untersuchung* sämtlicher gestorbener bzw. getöteter Tiere ergab niemals irgend etwas Charakteristisches an den Organen: wechselnde Hyperämie der Lungen, Leber, Nieren und des Hirns; sonst o. B.

Histologisch sollen die Veränderungen nach Tierarten getrennt geschildert werden.

Meerschweinchen 1 (Tod im Krampf in der 42. Versuchsminute). Am *Herzen* im Grundzug die gleichen Veränderungen wie bei der menschlichen Beobachtung. Die Fragmentation der Fasern ist allerdings nur stellenweise in mäßigem Umfang zu sehen, doch finden sich innerhalb der Fasern die gleichen eigenartigen Färbungs differenzen des Plasmas und ganz ähnliche sonderbare Kernveränderungen. Ebenso sind die Kerne bei den gewöhnlichen Färbungen auffallend blaß. Fetteinlagerungen nirgends. Das interstitielle Bindegewebe größerer Art zeigt geringe, stellenweise ödematöse Durchtränkung; feineres Interstitium unauffällig. Es besteht die gleiche hochgradige, ganz überwiegend venöse Hyperämie wie beim Menschen. Als neu hinzutretend fallen reichlich kleine Blutaustritte (diapedeseartig) in das Zwischengewebe auf. — *Lunge*: Höchstgradige venös-capilläre Hyperämie (Haargefäßen viel mehr beteiligt als beim Menschen). Fleckweises Ödem, dagegen keine Blutungen ins Lungengewebe. — *Leber*: Geringe

wolkige Trübung der Leberzellen; Kerne o. B. Keinerlei Fetteinlagerungen. Erhebliche (Gegensatz zum Menschen) venös-capilläre Hyperämie. — *Niere*: Geringe wolkige Trübung der Epithelien der gewundenen Kanälchen, Kerne jedoch auch bei den gewöhnlichen Färbungen gut erkennbar. Keinerlei Fetteinlagerungen. Erhebliche venös-capilläre Hyperämie. — *Nebenniere*: Fett der Rindenzellen innerhalb der ganzen Rindenbreite in unregelmäßig fleckigen Partien aus den Zellen geschwunden bzw. höchstgradig reduziert. Starke venös-capilläre Hyperämie. — *Großhirn*: Hochgradige venöse, mäßige capilläre Hyperämie. Sonst o. B.

Meerschweinchen 5 (Tod im Krampf in der 40. Minute). Am *Herzen* die gleichen Befunde wie bei 1, jedoch hochgradiger. In den Lungen ebenfalls derselbe Befund, doch liegen hier vereinzelte Alveolarblutungen vor, aber kein Ödem. Übrige Organe wie bei 1.

Meerschweinchen 4 (schweres klinisches Bild mit 58 Minuten hintereinander bestehendem Krampfungszustand, allmählicher Erholung und plötzlichem Tod in der 145. Minute). Wieder am *Herzen* ein dem Meerschweinchen 1 grundsätzlich in allen Stücken entsprechender Befund. Faser Veränderungen und Hyperämie sind aber ganz bedeutend schwerer, auch sind die interstitiellen Blutungen viel zahlreicher. Das Ödem des größeren Zwischengewebes ist gleichfalls deutlich intensiver. Übrige Organe wie bei 1.

Meerschweinchen 6 (schwerstes Bild eines Dauerkampfes von 57 Minuten Dauer, dann allmähliche, recht weitgehende Erholung. Plötzlicher unerwarteter Tod in der 155. Minute). Am *Herzen* sind die Veränderungen stereotyp die gleichen aber diesmal ganz extrem. Die Diapedeseblutungen erreichen ein sehr hohes Ausmaß, so daß manche Gesichtsfelder (Vergr. 75fach) bis zu 12—15 solcher Hämorrhagien im Gewebe zeigen. Der Umfang der Einzelblutung zumeist klein. Bei ihrer Gesamtzahl ist die Masse des ausgetretenen Blutes aber beträchtlich, vielfach sind Gruppen von Muskelfasern von Blutungen wie umsäumt. Übrige Organe wie bei 1.

Mäuse: Sämtliche Mäuse gingen im typischen schweren Streckkrampf zugrunde mit Ausnahme von Maus 18, 19 und 22 (siehe Tab. 4 und 6), die dem Gift nicht erlagen, aber aus Vergleichsgründen 20 Minuten bzw. 24 Stunden nach restloser Erholung getötet wurden. Maus 27 (Tab. 4) endlich hatte eine leichte Vergiftung tadellos überstanden, starb aber 2 Tage später ziemlich plötzlich.

Bei sämtlichen im Krampf gestorbenen Mäusen war am *Herzen* derselbe Befund zu erheben. Fragmentation war nie vorhanden, ebensowenig Ödem des Zwischengewebes. Faserzeichnung sehr wechselnd: so gut wie nie ganz scharf, aber andererseits auch nie stark verwaschen; Färbungsdifferenzen nur vereinzelt und fleckweise. Kernfärbung immer etwas blaß. Wirklich nennenswerte Veränderungen lagen nur im Füllungszustand der Gefäße vor, insofern eine erhebliche venöse (bei einzelnen Tieren auch capilläre) Hyperämie bestand. Kleine vereinzelte Blutungen in das Zwischengewebe wies nur eine Maus auf. Die übrigen Organe bieten bei allen Tieren fast gleichmäßig das Bild starker venös-capillärer Blutfülle; sonst o. B.

Grad und Umfang der Veränderungen, besonders des *Herzens*, war zwar bei den einzelnen Krampfmäusen in geringem Umfang voneinander verschieden, konnte aber nicht etwa auf eine höhere oder niedrigere Dosis bezogen werden und erwies sich auch als unabhängig von der Zahl und Schwere der Krämpfe, der Dauer der klinischen Erscheinungen und der Herkunft des zur Injektion verwendeten Cardiazols.

Maus 18 u. 19 (getötet 20 Minuten nach Überstehen der Vergiftung) zeigten am *Herzen* genau den gleichen Befund wie die Krampfmäuse, ja noch nach 24 Stun-

den (*Maus 28*) war die Hyperämie im Herzen wenn auch sichtlich geringer, so doch noch feststellbar.

Maus 27 (Spontan Tod 2 Tage nach der Vergiftung) zeigte am Herzen einen nur mäßigen Füllungszustand der Venen, einen relativ hohen Blutgehalt der Capillaren, Auflockerung der größeren Gefäßwände, ganz leichte Quellung des Zwischengewebes, kleinste Zwischengewebsblutungen in mäßiger Zahl, starke Verwaschung der Muskelfasern bei sehr blasser Kernfärbung.

Grasfrösche: Als im eigentlichen Versuch gestorben (schwerste Lähmung nach anfänglichen Krämpfen), können nur Tier 19 (Tod nach 3 Stunden) und 20 (Tod nach 32 Stunden) bezeichnet werden. Tier 19 bot außer mittlereren Füllungszustand der Gefäße des Herzens nichts Nennenswertes, bei Tier 20 war der Füllungszustand hochgradig; sonst o. B.

Die Befunde am Herzen der Frösche, die nach meist schwerem und langdauerndem Lähmungszustand zunächst wieder zu sich kamen und sich tagelang äußerlich normal verhielten, waren bedeutend schwerer: Der Füllungszustand der Herzgefäße wechselnd (mittel- bis hochgradig). Daneben aber lagen erhebliche Gewebsquellungen am Austritt der Aorta vor mit mehr oder weniger reichlichem Austritt von Blutkörperchen in dieses ödematöse Gewebe. Faserzeichnung stets verwaschen-unscharf, Kernfärbung blaß.

Chemischer Befund: Als Ergänzung zu den chemischen Untersuchungen der Leichenteile wurde noch bei einigen mit Cardiazol vergifteten Meerschweinchen der Gehalt an Cardiazol bestimmt, und zwar bei Meerschweinchen 1 (Tab. 3, laufende Nr. 6), das 0,2 g Cardiazol und Meerschweinchen 6 (laufende Nr. 4), das 0,065 g Cardiazol peroral erhalten hatte und die nach 42 bzw. 155 Minuten eingegangen waren. Von den Organen, die bis zur Untersuchung 4 Wochen im Kühlschrank aufgehoben waren, wurde je ein Sammelansatz von Magen, Harnblase + Inhalt, Leber, Nieren, Milz und Lungen nach der oben näher geschilderten Methode untersucht; die Reindarstellung gelang auch hier durch wiederholte Chloroformausschüttelung. Die wiedergefundenen Mengen betrugen bei Tier 1 insgesamt 0,0145 g, bei Tier 6 0,0072 g.

Verhalten des Cardiazols gegenüber Fäulnis: Schließlich wurde noch an 2 Meerschweinchen die Frage des Verhaltens des Cardiazols gegenüber starker Fäulnis studiert. Tier 5 (Tab. 3, laufende Nr. 5), das eine perorale Dosis von 0,1 g Cardiazol und Tier 4 (laufende Nr. 3), das eine subcutane Injektion von 0,05 g Cardiazol erhalten hatte, wurden (nach Entfernung geringer zur histologischen Untersuchung dienender Organteile) in ganzem Zustande 5 Wochen bei einer Temperatur von etwa 25—30° in bedeckten Glasgefäßen aufbewahrt. Nach dieser Zeit wurden die Versuchstiere, die in sehr starke Fäulnis übergegangen waren, soweit noch möglich, seziiert. Bei Tier 5 wurde dabei die Fäulnisflüssigkeit, die sich am Boden des Gefäßes angesammelt hatte, gesondert von den Organen und der von ihr durchtränkten Rückenhaut untersucht. Bei Tier 4 war die Fäulnis erheblich hochgradiger. Hier bestanden die Organe aus einer breiartigen Masse.

Die Untersuchung erfolgte zunächst in gleicher Weise wie oben; da jedoch die Reindarstellung der stark verunreinigten Chloroformrückstände durch Ausschüttelung allein nicht restlos gelang, erfolgte die weitere Reinigung in einem gemessenen Teil der gelösten Rückstände durch Sublimatfällung und mehrmalige Umkrystallisation aus Alkohol. Die bei allen 3 Untersuchungsobjekten ermittelten Schmelzpunkte der Sublimatverbindung zeigten gute Übereinstimmung mit dem der reinen Cardiazol-Sublimat-Verbindung. Es war somit auch in den einer fünf-wöchigen intensiven Fäulnis ausgesetzten Organen Cardiazol eindeutig nachweisbar, ebenso war Cardiazol in der im 1. Falle gesondert untersuchten Leichenflüssigkeit vorhanden. Seine Menge betrug, errechnet aus den Sublimatnieder-

schlagen, bei Tier 5 in insgesamt 75 g untersuchter Organe + Haut 0,0085 g, in 25 ccm überstehender Fäulnisflüssigkeit 0,0035 g. Bei Tier 4 wurden in 195 g Organen + Haut 0,0090 g Cardiazol festgestellt.

Schlußfolgerungen.

Die anatomische und chemische Untersuchung unserer Beobachtung und unseres Tiermaterials zeitigte eine Reihe von Ergebnissen hinsichtlich der Giftwirkungen des Cardiazols und des Schicksals dieses Stoffes im Organismus.

Da andere Todesursachen auszuschließen waren, ist es unzweifelhaft, daß der Mann einer akuten Cardiazolvergiftung erlegen ist. *Klinisch* hat sich das Mittel auch beim Menschen als ein Krampfgift nach Art des Pikrotoxins erwiesen, denn es kann wohl kein Zweifel daran bestehen, daß der „typische Jackson-Anfall“, der ärztlich bei dem Manne beobachtet wurde, ein durch Cardiazol veranlaßter Krampf gewesen ist. Daß es sich um einen *Streckkrampf* gehandelt hat, ist unnötig. Wir wissen ja, daß beim Versuchstier die Krämpfe keineswegs immer als reine Streckkrämpfe auftreten müssen, sondern von tonisch-klonischen Phasen, Laufbewegungen usw. unterbrochen sein können. Dies haben mehrere unserer Meerschweinchenversuche dargetan. Auch bei den eingangs der Arbeit zitierten spärlichen Fällen der Kinderpraxis, bei denen Cardiazol vielleicht krampfauslösend gewirkt hat, ist einmal von einem tonisch-klonischen Krampf die Rede (*Mertz* und *Eschenbacher*), ein andermal von leichten klonischen Krämpfen (*Sindler*). Als weiteres klinisches Moment scheint uns die Tatsache erwähnenswert, daß der Mann plötzlich aus dem Labor herausrannte und die Treppe zum Zimmer der Braut hinauf lief. Nach der uns gemachten Schilderung dürfte es sich wohl um einen psychomotorischen Erregungszustand gehandelt haben. Diese Annahme gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn wir den eingangs zitierten Fall der Fa. *Knoll A.G.* berücksichtigen (Aufregungszustände nach 20,0 ccm Cardiazollösung in einem Tropfklistier) und wird weiter gestützt durch das Verhalten mehrerer unserer Meerschweinchen, welche nach Applikation des Mittels mit allen Zeichen der Unruhe hin und her liefen, wobei sich diese Aufregung allmählich verstärkte (sie kann also nicht auf den psychischen Shock bei der Einflössung des Mittels bezogen werden). Auch die Literatur (*Schoen*) weiß über solche prodromale Unruhezustände beim Tier zu berichten. Es scheint somit, daß als Prodrom der akuten Cardiazolvergiftung Erregungszustände bei Mensch und Tier zumindest manchmal vorkommen können. Diese Feststellung verträgt sich sehr gut mit den pharmakologischen Beobachtungen, nach denen das Cardiazol eine starke Erregung des Zentralnervensystems bewirkt.

Suchen wir nach *anatomischen Krampfzeichen* in unserem Falle, so

wäre zunächst an den frischen Zungenbiß zu erinnern, welcher ganz wie ein epileptischer Zungenbiß aussah. Da der Mann aber die Treppe herunterstürzte (wohl im Krampf) und sich dabei eine erhebliche Platzwunde an der Unterlippe zuzog, so ist es natürlich möglich, daß auch der Zungenbiß eine Folge des Sturzes ist. Immerhin ist erwähnenswert, daß wir bei 2 Mäusen gleichfalls Zungenbiß feststellten. Außer dem Zungenbiß fanden wir noch an der Skelettmuskulatur eindeutige kleinste Zerreißen von Muskelfasern und kleine Fascienblutungen, die kaum auf den Sturz bezogen werden können, sondern als anatomischer Ausdruck der Krämpfe gedeutet werden müssen.

Im übrigen ist der *anatomische Befund der Cardiazolvergiftung* — wie bei den Vergiftungen leider so oft — sehr uncharakteristisch, wenigstens soweit sich dies aus unserem Falle als dem einzigen bisher beschriebenen ergibt. Makroskopisch waren die *hochgradige Hyperämie* des Hirns und seiner Häute sowie die *Dilatation* des Herzens und die Trübung des *Herzmuskels* die einzigen bemerkenswerten Befunde. Histologisch erwies sich diese Hyperämie in *Hirn und Hirnhäuten* (in letzteren auch kleine Blutungen) geradezu als extrem (vielfach Stase), betraf *alle* Gefäße und es zeigten sich in kleinen Venen und in Präcapillaren außerdem beginnende Thrombosen. Aber auch in allen übrigen Organen (mit alleiniger auffälliger Ausnahme der Leber) war die Blutüberfülle eine außerordentliche, wobei es in der Lunge zu *kleinsten Blutungsherdchen* gekommen war. Im Gegensatz zum Hirn waren in allererster Linie die venösen Gefäße betroffen.

Außer diesem sehr hervorstechenden Befund lagen an den Epithelien der *Leber* und in bedeutend höherem Maße auch der *Nieren* Veränderungen vor, wie wir sie als sogenannte *trübe Schwellung* kennen. Daß diese Veränderungen kadaverös sind, ist ausgeschlossen, da die Leiche kaum 4 Stunden nach dem Tode obduziert wurde. Die trübe Schwellung muß somit, genau wie die Hyperämie, auf die Giftwirkung bezogen werden. Bemerkenswert ist dabei, daß die Leber weniger betroffen war als die Niere, ein Punkt, auf den wir bei der Besprechung der chemischen Ergebnisse noch kurz zurückkommen werden.

Weiter sahen wir anomale *Fettbefunde*. In der *Nebenniere* war das Rindenfett aus den zentralen Anteilen der Rinde fast restlos geschwunden, in der Leber waren die zentralen Läppchenabschnitte in wechselndem Umfang verfettet, und zwar nicht nur die Leberzellen, sondern auch die *Kupfferschen Sternzellen*. Da es sich bei dem Toten um einen jungen, gesunden, kräftigen Mann handelte, bei dem die sehr eingehende Sektion nicht den mindesten Anhalt für das Bestehen einer endogenen Erkrankung ergab, so müssen wir auch unsere Fettbefunde auf die Cardiazolwirkung zurückführen. Für die Nebenniere macht dies keinerlei Schwierigkeiten. Wir wissen, daß dieses Organ bei vielen

akuten Vergiftungen mit einem Verlust seines Rindenfettes reagiert und daß somit dieser Befund nichts Außergewöhnliches darstellt. Auch bei den Fettbefunden in der Leber kann es nicht zweifelhaft sein, daß sie gleichfalls ein Ausdruck der Cardiazolvergiftung sind. Dies wird schon durch den Befund zahlreicher verfetteter Sternzellen höchstwahrscheinlich (Diabetes lag bei dem Manne nicht vor). Man muß wohl annehmen, daß eine direkte Schädigung der Leberzellen durch das Gift eingetreten ist (darauf deutet ja auch die trübe Schwellung hin) und infolgedessen die Leberzellen in ihren Funktionen so weit geschädigt worden sind, daß sie das normale angebotene Nahrungsfett nicht mehr regelrecht verwerten konnten, sondern deponierten. Daß gerade die Zentren der Lappchen dabei am stärksten gelitten haben, ist eine bei exogener Vergiftung oft (allerdings nicht immer) gemachte Erfahrung. Bemerkt sei noch, daß die kurze, zwischen Einnahme des Giftes und Tod liegende Zeit (etwa 1 Stunde) keineswegs der Annahme widerspricht, daß die Leberzellverfettung auf das Cardiazol zu beziehen sei. Daß geringe bis mäßige Organverfettungen scheinbar sehr schnell auftreten können, glaubt der eine von uns an tödlichen Schädel-Hirnverletzungen dargetan zu haben. Es ist selbstverständlich, daß die Fettbefunde unseres Falles nichts Charakteristisches für die Cardiazolvergiftung darstellen.

Die bisher besprochenen anatomischen Veränderungen finden sich in unserem *Tiermaterial* wieder. Insbesondere war der hervorstechendste Befund, die extreme Hyperämie, bei Meerschweinchen und Mäusen ganz analog der menschlichen Blutfülle vorhanden. Bei den Tieren ist aber auch die Leber fast regelmäßig mitbeteiligt. Dagegen war die trübe Schwellung in Leber und Nieren bei den Tieren nur gering vorhanden; eine Leberverfettung fand sich nie. Jedoch war die Reduktion der Nebennierenfette bei den Meerschweinchen (Mäuse nicht untersucht) sehr deutlich, aber nicht streifenförmig, wie beim Menschen, sondern fleckförmig. Im allgemeinen waren somit die Tierbefunde den menschlichen Befunden analog.

Einer besonderen Besprechung sind unsere *Herzbe funde* bedürftig, und zwar deswegen, weil sich die pharmakologische Literatur über die *Herzwirkung des Cardiazols* noch nicht einig ist.

Hildebrandt spricht dem Cardiazol „eine sehr starke Wirkung auf das Herz“ zu. Die Hubhöhe am isolierten Froschherzen nimmt erheblich zu. „Erst ganz hohe Dosen schädigen das Herz (Konzentration 1:200 bis 1:100), unter Anstieg der Fußpunkte kommt es zu langsamer Abnahme der Hubhöhen und der Frequenz, doch ist die Schädigung durch Auswaschen jederzeit leicht zu beheben.“ Am Ratten- und Meerschweinchenherzen ist eine Schädigung bei einer Konzentration 1:1000 zu erreichen. „Bei längerer Einwirkung derselben werden die Pulse kleiner und seltener; anschließend tritt Gruppenbildung auf; sobald man jedoch die hochkonzentrierte Cardiazollösung durch giftfreie Durchströmungsflüssigkeit ersetzt, wird die Herzaktion wieder normal.“ Der Cardiazolwirkung liege wohl sicher „eine Anregung der Reizerzeugung im Herzen selbst“ zugrunde. *Strube* fand am

isolierten Froschherzen, daß Cardiazol die Automatie des isolierten Ventrikels stark anregte. Am Herzmuskel verkürzte es die refraktäre Phase (besonders bei Konzentration 1:1000—1:10000). *Fahrenkamp* beobachtete am Kaltblüterherzen die „unmittelbar einsetzende Wirkung, ihre Flüchtigkeit und Auswaschbarkeit“. *Wiechowski* schließt aus Tierversuchen, daß dem Mittel eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel nicht zukomme. *Stross* fand eine Verschlechterung der Herzleistung bei Konzentration 1:100, *v. Nyari* bei 1:100 (reversibel) und bei 1:50 (irreversibel). *Trendelenburg* teilt mit, daß er gelegentlich eine gewisse Besserung des Herzmuskels (therapeutisch beim Menschen) gesehen habe, aber das Mittel habe wenigstens keine schädigende Wirkung.

Nun hatten wir bei einer Reihe unserer Versuchstiere den unbedingten Eindruck, daß sie an einem Herztod starben. Ganz besonders gilt dies für die Meerschweinchen 4 und 6, die Maus 27 und die Frösche 11, 14—17. Wir haben darauf in den Ergebnissen des tierexperimentellen Teils bereits hingewiesen. Wie stellen sich zu diesen tierexperimentellen Beobachtungen unsere Herzbefunde?

Bei dem Menschen sahen wir sehr sonderbare Färbungsdifferenzen der Herzmuskelfasern, schwere Kernveränderungen, eine vom gewöhnlichen Bild abweichende Fragmentation, geringe ödematöse Quellungen des Interstitiums neben höchstgradiger, vorwiegend venöser Hyperämie. Genau die gleichen Dinge beobachteten wir an den Herzen der Meerschweinchen, und zwar ganz besonders bei den beiden Tieren, die nicht im Krampf, sondern im Erholungsstadium eingingen. Bei diesen Tieren waren aber außerdem Diapedeseblutungen in größerer Zahl im Herzmuskel anzutreffen. Bei den Mäusen waren Faserveränderungen zwar vorhanden, traten aber zurück, nur die Hyperämie war im gleichen Umfang wie beim Menschen und den Meerschweinchen da, war sogar beim erholten Tier noch nach 24 Stunden deutlich; die 2 Tage nach der Erholung spontan gestorbene Maus 27 zeigte außerdem kleinste Diapedeseblutungen. Bei den Fröschen endlich war ein ungewöhnlich interessantes Verhalten des Herzens zu konstatieren: die beiden im eigentlichen Versuch gestorbenen Tiere (Nr. 19 und 20) zeigten mittleren bis hohen Füllungszustand der Gefäße, aber keine Faserveränderungen. Die Frösche mit anscheinend bester Erholung jedoch, die nach 3 bis 5 Tagen aus unerklärlicher Ursache starben, boten außer deutlicher Hyperämie eine *verwaschene Faserzeichnung*, *ödematöse Quellung* an der Aortenwurzel und *Blutaustritte* dortselbst.

So hat sich unser klinischer Verdacht, daß das Cardiazol bei einer Reihe unserer Tiere nach anscheinend ganz überstandenen akutem Stadium infolge einer sekundären Herzschiädigung zum Tode geführt hat, anatomisch bestätigt und es muß ganz besonders betont werden, daß auch bei dem menschlichen Fall schwere anatomische Herzveränderungen feststellbar waren. Gerade bei den im Erholungsstadium gestorbenen Tieren waren die Faserveränderungen im allgemeinen erheblicher als

bei den anderen Tieren, die im Krampf zugrunde gingen; überdies war die Zahl der bei ihnen vorgefundenen Diapedeseblutungen entweder bedeutender als bei den Krampftieren (Meerschweinchen) oder allein bei ihnen vorhanden (Maus, Frösche). Es ist dabei völlig gleichgültig, ob diese sehr starke Herzschildigung durch das Mittel eine direkte Muskelwirkung ist oder auf dem Umweg nervöser Reizerscheinungen oder endlich von den Gefäßen aus durch Stase zustande kommt. In jedem Fall scheint bewiesen, daß das Cardiazol in seiner toxischen bzw. letalen Dosis erhebliche Herzschildigungen, die anatomischen Ausdruck finden, veranlassen kann. Dies geht ja auch aus der diesbezüglichen pharmakologischen Literatur hervor (besonders *Hildebrandt, v. Nyari*). Daß das Mittel in seiner toxischen (tödlichen) Dosis überhaupt ziemlich allgemeinschildigend wirkt, wird ja auch durch die anatomischen Befunde an Lungen, Leber, Milz, Nieren, Nebenniere bewiesen. Auch klinisch haben wir außer der Herzschildigung noch andere Anhaltspunkte einer solchen Allgemeinschildigung bemerkt, und zwar bei den Mäusen 24—27. Diese Tiere zeigten nach Überstehen einer an sich nur leichten bis mittelschweren akuten Vergiftung in den folgenden Tagen ganz erhebliche Gewichtsabnahmen (leider haben wir unsere übrigen Mäuse nicht geprüft, da uns diese Gewichtsverluste nur durch einen Zufall bekannt wurden), obwohl sie munter waren und anscheinend gut fraßen; außerdem zeigten die gleichen Tiere eigentümliche tagelang anhaltende zentrale Reizerscheinungen.

Die nach 24 Stunden noch konstaterbare Hyperämie, die erheblichen Herzveränderungen auch bei scheinbar wieder normalen Tieren, die Gewichtsabnahmen und zentralen Reizsymptome drängen uns zu der Behauptung, daß eine akute Cardiazolvergiftung beim Versuchstier nicht dann schon als erledigt gelten kann, wenn die Tiere *scheinbar* ganz normal sich benehmen. Der in den pharmakologischen Arbeiten oft wiederkehrende Satz: Die Tiere erholen sich nach den Krämpfen schnell und *restlos* — und die zum Teil auf diesem Satz basierende Annahme von der Flüchtigkeit der Cardiazolwirkung — scheinen revisionsbedürftig. Für die therapeutische Dosis des Mittels wird die Flüchtigkeit der Wirkung richtig sein, für die toxische (letale) Dosis stimmt sie sicher nicht, und zwar gilt dies selbst für klinisch geringgradige Vergiftungen.

Wir haben uns nach dieser Abschweifung auf das Gebiet des Klinisch-Toxikologischen noch zu fragen, ob die anatomischen Befunde am Herzen etwa für Cardiazolvergiftung kennzeichnend sind. Wir müssen dies, so auffallend die Befunde auch anfangs zu sein schienen, verneinen. Nach den Zusammenstellungen der anatomischen Befunde bei Intoxikationen durch *Petri* scheint es, als ob ähnliche Herzbefunde beim Abrin, der Digitoxingruppe, Salvarsan, Sublimat, Nitrosevergiftungen vorkommen.

Wir konnten somit irgendein anatomisches Kennzeichen, welches speziell für Cardiazolvergiftung spräche, bei unserem Falle nicht finden.

Bemerkt sei noch, daß die von *Dustin* und seinen Schülern (zit. nach *de Laet*) bei rasch tödlich verlaufenen Vergiftungen gefundene Zerstörung der Kerne der kleinen Thymuszellen sowie der Zellen in den Lymphknötchen in unserem Falle nicht bemerkt werden konnte (ebenso wenig bei dem von uns veröffentlichten Fall akuter tödlicher Nicotinvergiftung). Der Thymus befand sich im Stadium intensivster physiologischer Umwandlung, die Lymphocyten der Milzfollikel erwiesen sich als absolut normal.

Da anatomisch keine spezielle Nachweismöglichkeit des Cardiazols zu bestehen scheint, war es sehr wichtig, festzustellen, ob auf chemischem Wege ein sicherer Nachweis des Cardiazols aus den Organen und seine eindeutige Identifizierung möglich ist. Die *chemische Untersuchung* der Leichteile hat, wie im chemischen Teil bereits geschildert wurde, das Ergebnis gehabt, daß dieser Nachweis ohne weiteres gelingt. Die Menge des aus den Organen insgesamt rückgewonnenen Cardiazols betrug nach dem Resultat der quantitativen Bestimmung annähernd ein Drittel des vermutlich eingenommenen Cardiazols. Über die Mengenverteilung in den einzelnen Organen ist bereits im chemischen Teil Näheres gesagt. Danach zeigte sich, daß bei peroraler Verabreichung das Mittel zum größten Teil bereits vom Magen aus resorbiert wird (was tierexperimentell von *Hildebrandt* und *Schoen* bereits erwiesen war). Der verhältnismäßig hohe Cardiazolgehalt der Leber beweist, daß wie bei vielen anderen Giften, so auch hier, diesem Organ vornehmlich die Rolle des Giftspeichers zukommt. Anatomisch findet diese chemische Erkenntnis ihren Ausdruck in den beschriebenen Zellveränderungen der Leber. Bemerkenswert ist ferner der relativ hohe Cardiazolgehalt im Blut. Er erklärt zum Teil die rasche Wirkung des Mittels und beweist weiter, daß ein größerer Teil des Cardiazols die Leber unverändert passiert hat. Lehrreich ist auch, daß im Urin (entgegen den Ergebnissen der von *Leppert* unternommenen Tierversuche) der prozentuale Gehalt an Cardiazol nicht gering war. Dieser Befund deutet zusammen mit dem chemischen Befund der Niere darauf hin, daß dieses Organ vorzugsweise die Ausscheidung des Giftes übernimmt. Damit stimmt auch überein, daß anatomisch die parenchymatösen Veränderungen des Nierengewebes, und zwar gerade der Teile, die nach der allgemein vertretenen Ansicht hauptsächlich die Ausscheidung harnfähiger und toxischer Stoffe übernehmen (gewundene und absteigende gerade Kanälchen) sehr beträchtlich waren. Herz und Hirn zeigten nur einen geringen Prozentgehalt an Cardiazol. Diese Tatsache ist im Hinblick auf die klinisch-anatomischen schweren Befunde gerade dieser Organe besonders auffällig. Man darf daraus wohl auf eine größere Affinität des Cardiazols zu Hirn und Herz schließen.

Von den mutmaßlich genommenen 10 g reinen Cardiazols wurden in Magen und Magenspülflüssigkeit noch 2,6 g wiedergefunden; die tatsächlich resorbierte Menge beträgt somit 7,4 g. Von dieser Menge wurden aus den Gesamtorganen 0,5667 g (= 7,66%) ausgemittelt, demnach nur ein geringer Teil der resorbierten Menge. Selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, daß toxikologische Untersuchungen in Anbetracht der schwierigen quantitativen Ausmittlung niemals auch nur annähernd die eingenommene Giftmenge wiederfinden lassen und auch trotz der hohen Resistenz des Cardiazols gegenüber chemischen Einflüssen wird man daher doch wohl eine teilweise Umwandlung in eine chemisch nicht mehr identifizierbare Form anzunehmen berechtigt sein. Daß sich das Mittel gegenüber den verschiedensten Einflüssen als verhältnismäßig recht widerstandsfähig erweist, lehren auch die Tierexperimente an *faulen Organen*, bei denen nach zum Teil intensivster Fäulnis die Substanz trotzdem sicher nachweisbar war.

Über die Höhe der *minimalen tödlichen Dosis für den Menschen* ist nichts Sicheres bekannt. Es wird angenommen, daß bei dem Mittel hinsichtlich seiner Toxizität bei Tier und Mensch annähernd gleiche Verhältnisse bestehen. Als niedrigste Krampfdosis bei *subcutaner* Injektion wurden im Tierversuch 30 mg/kg ermittelt. Da diese bei *peroraler* Verabreichung mindestens doppelt so hoch liegt und als *tödliche* Gabe nach den gleichen Versuchen wiederum die doppelte Menge der Krampfdosen festgestellt wurde, würde sich demnach die niedrigste tödliche Dosis bei *peroraler* Applikation für einen erwachsenen Menschen von 65 kg auf 7,8 g reinen Cardiazols berechnen. Hiermit steht der von uns geschilderte Fall in Einklang, bei dem der Mann an einer Dosis von 10 g Cardiazol, wovon 7,4 g resorbiert wurden, zugrunde gegangen ist.

Die vorliegenden Untersuchungen dürften zeigen, wie schon *Merkel* des öfteren betont hat, welche Wichtigkeit die Zusammenarbeit von Gerichtsmediziner und Gerichtschemiker für die exakte Klärung und Durchuntersuchung forensischer Giftfälle besitzt.

Zusammenfassung.

1. Es wird eine Beobachtung beschrieben (die bisher erste), bei der ein 22jähriger Mann nach Trinken von etwa 100 ccm 10proz. Cardiazollösung (Card. liquid.) in suicidalen Absicht innerhalb etwa 1 Stunde starb.
2. Klinisch wurde ein prodromaler Aufregungszustand sowie ein an Jackson-Epilepsie stark erinnernder Krampfanfall gesehen.
3. Anatomisch ergab die Leichenöffnung nichts Kennzeichnendes. Der histologische Befund deckte außer höchstgradiger Hyperämie fast aller Organe trübe Schwellung der Leber und besonders der Nieren, starke Reduktion der Nebennierenfette, geringe Leberverfettung,

schwere und eigenartige Veränderungen der Herzmuskelfasern auf. Auch der histologische Befund bot somit nichts Charakteristisches.

4. Die histologischen Befunde an Versuchstieren waren im Grundzug die gleichen wie bei der menschlichen Beobachtung.

5. Chemisch ließ sich in allen untersuchten Leichenteilen und Flüssigkeiten Cardiazol eindeutig nachweisen. Die rückgewonnene Menge betrug insgesamt nahezu ein Drittel der eingenommenen Dosis.

Tierversuche beweisen, daß auch in stark gefaulten Organen der Nachweis des Cardiazols gelingt.

6. Hinsichtlich Resorption und Ausscheidung bestätigte unsere chemische Untersuchung die bisherigen tierexperimentellen Ergebnisse insofern, als das Cardiazol hauptsächlich vom Magen aus resorbiert wird und vornehmlich durch die Niere ausgeschieden wird.

7. Die Methode der Identifizierung des Cardiazols mittels des Frosch-Mausindex nach *Fühner* wurde an zahlreichen Tieren geprüft. Sie führte für den Cardiazolnachweis in unserem Falle zu keinem positiven Ergebnis. Neben anderen Faktoren dürfte als Ursache hierfür in Frage kommen, daß sich deutliche Unterschiede in der Wirksamkeit des reinen Cardiazols gegenüber dem aus der Leiche rückgewonnenen, halb gereinigten und zum Teil auch dem rein dargestellten Cardiazol herausstellten.

8. Der in der pharmakologischen Literatur vertretene Satz von der flüchtigen Wirkung des Cardiazols kann für die toxische Dosis des Mittels nicht aufrechterhalten werden. Klinisch-anatomische Ergebnisse an unserem Tiermaterial sprechen dafür, daß auch bei leichter Vergiftung die Wirkungen noch nach 24 Stunden nicht restlos abgeklungen sind, und daß Tiere bei scheinbar bester Erholung noch nach Tagen zugrunde gehen können bzw. erhebliche Spätfolgen aufweisen.

Literaturverzeichnis.

- Asher*, Schweiz. med. Wschr. **1926**, Nr 23. — *Blume*, Arch. f. exper. Path. **116**, 234 (1926). — *Börner*, Arch. f. exper. Path. **149**, 247 (1930). — *Buding*, Arch. f. exper. Path. **157**, 143 (1930). — *Dietrich* u. *Ebster*, Arch. f. exper. Path. **129**, 339 (1928). — *Esser*, Z. gerichtl. Med. **20** (1933) — Mschr. Unfallheilk. **1933** — Arch. orthop. Chir. **33** (1933). — *Fahrenkamp*, Arch. f. exper. Path. **129**, 52 (1928). — *Fecht*, Münch. med. Wschr. **1930**, 1218. — *Franken*, Klin. Wschr. **1930**, Nr 24. — *Frey*, Münch. med. Wschr. **1929**, 179. — *Fühner*, Arch. Pharmaz. **269**, 176 (1931). — Arch. f. exper. Path. **166**, 437 (1932) — Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1408; **1930**, 1727 — Nachweis und Bestimmung von Giften auf pharmakologischem Wege in Abderhaldens Handbuch. Abt. IV, Teil 7. — *Hemmerling*, Dtsch. med. Wschr. **1925**, 1618. — *Hildebrandt*, Arch. f. exper. Path. **116**, 100 (1926) — Klin. Wschr. **1925**, 1678. — *Hildebrandt* u. *Voss*, Münch. med. Wschr. **1926**, 862. — *Hinrichs*, Münch. med. Wschr. **1925**, 2102. — *Kaiser*, Dtsch. med. Wschr. **1926**, 236. — *Killian* u. *Uhlmann*, Arch. f. exper. Path. **163**, 122 (1932). — *Krehl*, Klin. Wschr. **1925**, 1678. — *de Laet*, Ref. in Z. gerichtl. Med. **20**, 154. — *Lange*, Dtsch. med.

Wschr. **1926**, 272. — *Leppert*, Arch. f. exper. Path. **122**, 362 (1927). — *Mehl*, Arch. exper. Path. **151**, 41 (1930). — *Merkel*, Z. gerichtl. Med. **19**, 384 (1932). — *Mertz*, Dtsch. med. Wschr. **1926**, 1110. — *Mertz* u. *Eschenbacher*, Münch. med. Wschr. **1926**, 1321. — *Moewes*, Med. Klin. **1926**, Nr 41. — *Morray*, Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 4. — *v. Nyari*, Arch. f. exper. Path. **146**, 249 (1929). — *Oppenheimer*, Dtsch. med. Wschr. **1926**, 1837. — *Pichler*, Wien. klin. Wschr. **1926**, Nr 34. — *Pockmann*, Med. Klin. **1929**, Nr 27. — *Ridder*, Arch. f. exper. Path. **120**, 126 (1927). — *Ruff*, Klin. Wschr. **1925**, 1680. — *Schleipen*, Münch. med. Wschr. **1930**, 1101. — *Schmidt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, H. 4 — Klin. Wschr. **1925**, 1678. — *Schnepel*, Arch. f. exper. Path. **127**, 236 (1928). — *Schoen*, Arch. f. exper. Path. **113**, 257 u. 275 (1926) — Münch. med. Wschr. **1932**, 1870. — *Schütz*, Z. exper. Med. **65**. — *Siebner*, Münch. med. Wschr. **1926**, 1068. — *Sindler*, Arch. Kinderheilk. **78**, 104 (1926). — *Straub*, Dtsch. med. Wschr. **1928**, 642. — *Strube*, Arch. f. exper. Path. **121**, 94 (1927). — *Tartler*, Arch. f. exper. Path. **143**, 65 (1929). — *Trendelenburg*, Med. Klin. **1929**, 1574. — *Voss*, Arch. exper. Path. **118**, 259 (1926). — *Wiechowski*, Ther. Gegenw. **1929**.
