

Ueber die giftige Wirkung des Diamids, des Dibenzoyldiamids und über das Vorkommen des Allantoins im Harn.

Von

Dr. med. **Peter Borissow** (aus Petersburg).

(Aus dem Laboratorium von Prof. E. Baumann in Freiburg i. B.)

(Der Redaction zugegangen am 5. Mai 1894.)

Nachdem Curtius gezeigt hatte, dass das Diamid mit jeder Aldehydgruppe, sogar in stark verdünnten und sauren Lösungen, sehr fest sich verbindet, war es von Interesse, seine Wirkung auf den thierischen Stoffwechsel zu untersuchen.

O. Löw¹⁾ fand, dass das Diamid Keimlinge; Algen, niedere Pilze, Infusorien und niedere Wasserthiere in schwachen, ganz neutralen Lösungen sehr schnell tödtet. Es tödtet z. B. verschiedene Algenarten bei einer Verdünnung von 1 : 10.000 in 1—2 Tagen. Seine giftige Wirkung auf Thiere scheint bisher nur wenig untersucht worden zu sein. Wir wissen²⁾ nur von einer kleinen Mittheilung H. Buchner's³⁾, welcher zwei Versuche an Meerschweinchen und einen an Kaninchen gemacht hat. Er beobachtete, dass ein Kaninchen von 0,5 gr., Meerschweinchen von 0,1 gr. unter Krämpfen und Lähmungserscheinungen in $1\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ Stunden starben.

¹⁾ Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch., 1890, S. 3263.

²⁾ Nach Abschluss unserer Arbeit erschien noch eine Mittheilung von Dario Baldi, welcher fand, dass das Diamid keine Verwendung in der Medicin haben kann. Centralblatt für Chemie, 1894.

³⁾ Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch., 1890, S. 3206.

In welcher Weise aber der Stoffwechsel durch das Diamid beeinflusst wird, ob dieser Körper selbst dabei verändert wird, oder Verbindungen des Diamids mit Stoffwechselproducten im Harn erscheinen, über diese Frage liegen bis jetzt keine Untersuchungen vor. Um diese Lücke auszufüllen, habe ich auf einen Vorschlag des Herrn Prof. Baumann einige Versuche an Hunden gemacht, deren Ergebnisse im Folgenden mitgetheilt werden.

Wir benützten bei unseren Versuchen das neutrale Diamidsulfat, welches unter die Haut der Hunde injicirt wurde.

Bei nicht grossen Dosen (bis 0,05 gr. Diamidsulfat auf 1 Kilo Körpergewicht) war nichts Besonderes zu bemerken, ausser einer schwachen Erregung, bei grossen Dosen (0,1 gr. und mehr Diamidsulfat auf 1 Kilo Körpergewicht) aber traten starke Erregungszustände mit Sinnestäuschungen ein. Diesen folgt eine im Anfang schwache, nach und nach stärker werdende Depression, welche in ächtes Coma übergeht, in letzterem stirbt der Hund nach ein oder zwei Tagen. Was die Wirkung auf den Verdauungsapparat anlangt, so beobachtet man bei sehr kleinen Dosen (0,02 gr. Diamidsulfat auf 1 Kilo Körpergewicht) nur Erbrechen und keine anderen Erscheinungen, bei grösseren Dosen entsteht auch starke Speichelabsonderung.

Das Erbrechen trat 10—20 Minuten nach der Vergiftung auf und dauerte 12 oder mehr Stunden; in der ersten und zweiten Stunde wiederholte es sich alle 10—15 Minuten, nachher nicht so oft. Die Speichelabscheidung bleibt bis zu den letzten Minuten des Lebens reichlich. Zugleich mit dem ersten Erbrechen, oder etwas später entleert der Hund ein- oder zweimal Fäces von ungefähr normaler Consistenz.

Was die Herzthätigkeit betrifft, so zeigten sich etwas stärkere Herzstösse im Anfang, im Coma aber und beim depressiven Zustande beobachtet man Ayrtmia und ausserdem sind die Contractionen des Herzens sehr oft so schwach, dass der Puls ganz unregelmässig wird. Der Puls war zuerst beschleunigt, wurde aber, je näher dem Tode, desto langsamer. Z. B. beim Hunde Nr. 1 zeigte der Puls 8 Stunden vor dem Tode — 108 Schläge in der Minute, 4 St. vor dem Tode

— 60; 2 St. — 46; 1 St. — 38 und $\frac{1}{4}$ St. vor dem Tode 15 Schläge.

In Beziehung auf die Athmung war es bemerkenswerth, dass der Hund im Coma von Zeit zur Zeit ganz besondere Athembeschwerden bekam, welche dem Asthma pectoral der Menschen sehr ähnlich waren. Solche Beschwerden entstehen, wenn der Hund nicht sehr rasch stirbt, nicht gleich nach der Vergiftung, sondern erst nach 10 oder mehr Stunden; auch dauern sie nicht ohne Unterbrechungen und nicht bis zum Tode fort. In dieser Zeit beobachtet man eine schwache unregelmässige Herzthätigkeit.

Bei kleineren Dosen fällt die Körpertemperatur der Hunde sehr wenig oder gar nicht, bei grösseren Dosen und bei Hunden, welche nicht gleich sterben, sinkt die Temperatur ziemlich stark. Der Hund Nr. 1 z. B. hat 6 Stunden vor dem Tode $35,40^{\circ}$ C. und $1\frac{1}{2}$ Stunden vor dem Tode 28° C. gehabt, während die normale Temperatur bei ihm $38,3^{\circ}$ C betragen hatte.

Untersuchungen der Ausscheidungen.

Der Harn war, ausser in einem Falle, bei allen Versuchen mehr oder weniger stark sauer, während er vorher neutrale oder schwach saure Reaction gezeigt hatte.

Die Zunahme der sauren Reaction des Harns konnte von dem Hungerzustande der Hunde herrühren, da sie nach der Vergiftung nichts frassen. Im Harne befand sich in keinem Falle unverändertes Diamid. In allen Versuchen, ausser bei Nr. 6, 7 und 9, hatte der Harn etwas Eiweiss. Beim Hunde Nr. 1 waren etwas Gallenpigmente bemerklich. Nach dem Eindampfen auf ein kleines Volumen krystallisirte nach einiger Zeit eine Substanz aus, welche in Aether, kaltem Alkohol nicht, in kaltem Wasser schwer und in warmem Wasser sehr gut löslich war. Die wässrige Lösung reagierte neutral. Aus dem Harne krystallisirte diese Substanz in Nadeln, welche zu Büscheln vereinigt waren. Nach der Reinigung durch wiederholte Krystallisation aus der heissen wässrigen Lösung bildete sie lange durchsichtige Prismen. Beim Erhitzen bleibt die Substanz bis auf 220° C. unverändert, bei höherer Temperatur bräunt sie

sich und schmilzt unter Zersetzung und Gasentwicklung bei 231° C. Bei der Analyse gaben 0,1043 gr. dieser Substanz 32,4 cbcm. Stickstoff bei 19° und bei 743 mm. Luftdruck, was 34,9 % Stickstoff entspricht.

0,2165 gr. dieser Substanz gaben bei der Verbrennung 0,2412 gr. Kohlensäure und 0,0815 gr. Wasser = 30,38 % Kohlenstoff und 4,18 % Wasserstoff.

Da diese Substanz ausser den genannten Bestandtheilen nur noch Sauerstoff enthielt, so ergibt sich für letzteren ein Gehalt von 30,54 %. Danach stimmt die procentische Zusammensetzung unserer Substanz fast genau mit derjenigen des Allantoin $C_4H_6N_4O_3$ überein.

Gefunden:	Berechnet für $C_4H_6N_4O_3$:
C 30,38 %	30,38 %
H 4,18 »	3,79 »
N 34,9 »	35,34 »
O 30,54 »	30,39 »

Dass die aus dem Harn abgeschiedene Substanz in der That Allantoin ist, wurde durch die Darstellung und Analyse der Silberverbindung bewiesen. Letztere erhielten wir in Form einer weissen krystallinischen Fällung, als die ammoniakalische Lösung der Substanz mit Silbernitrat versetzt wurde.

0,4294 gr. der Silberverbindung gaben 0,1744 gr. = 40,62 % Silber, dem Allantoin Silber kommt ein Gehalt von 40,75 % Silber zu

Danach ist es nicht zweifelhaft, dass die im Harn der Hunde gefundene Substanz nichts anders als Allantoin ist.

Was die Zeit seiner grösseren Ausscheidung betrifft, so ist hierfür besonders bemerkenswerth auf Grund des Versuches Nr. 5, dass der grössere Theil des Allantoin in den ersten Stunden nach der Vergiftung producirt wird. Vom Hunde Nr. 5 sammelten wir den Harn der ersten 6 Stunden, der folgenden 15 Stunden und schliesslich den bis zum Tode des Hundes in der Blase angesammelten Harn. Bei den ersten beiden Harnportionen fanden sich viel mehr Krystalle als bei dem zuletzt producirt Harn. Dieser Hund hatte 2 gr. Diamid-sulfat bekommen und lieferte im Ganzen 0,32 gr. Allantoin,

welches beim Eindampfen des Harns auf ein kleines Volumen direct auskrystallisirt und durch dreimalige Krystallisation gereinigt wurde, wobei erhebliche Verluste an Allantoin natürlich nicht zu vermeiden waren.

Bei 4 Versuchen wurde das Allantoin schon durch Eindampfen des Harns auf ein kleines Volumen in Krystallen erhalten, während beim Eindampfen des normalen Harns keine Krystalle gefunden wurden. Im 1. Versuche wurden diese Krystalle schon beim Stehen des Harns in verschlossenem Gefässe ausgeschieden. Beim Hunde Nr. 6 konnten wir beim Eindampfen sowohl des normalen, als auch des nach Vergiftung producirt Harns keine Krystalle finden. Das beim Eindampfen des Harns auskrystallisirte Allantoin stellte natürlich immer nur einen Bruchtheil der Gesammtmenge des Allantoins dar, da letzteres in reichlicher Menge in dem eingedampften Harn gelöst bleibt. Wie gross der Gehalt des Harns an Allantoin sein muss, damit letzteres beim Eindampfen direct auskrystallisirt, zeigte uns der Versuch 7, bei welchem wir beim Eindampfen des Harns keine Krystalle erhielten, aber nach Anwendung der Methode Meissner's aus dem Harn von 2 Tagen 1,2 gr. reines Allantoin abscheiden konnten. Bei diesem Versuch hatte der Hund 0,02 gr. Diamidsulfat auf 1 Kilo seines Gewichtes bekommen. Bei der Untersuchung des normalen Harns (bei Fütterung mit Hundezwieback) nach Meissner's Methode und eines Harns, welchen dieser Hund nach Einspritzung von 0,01 gr. Diamidsulfat auf 1 Kilo seines Gewichtes gegeben hatte, fanden wir kein Allantoin.

Aus allen Versuchen geht daher hervor, dass entweder die Bildung oder die Ausscheidung des Allantoins im Organismus nach der Vergiftung mit Diamid ganz erheblich vergrössert wird.

Bei der Untersuchung des Speichels in den ersten Stunden nach der Vergiftung haben wir auch eine kleine Menge einer Substanz gefunden, welche in derselben Form, wie das Allantoin, krystallisirt und auch unlöslich in Aether und im Alkohol ist, schwer in kaltem, leicht in warmem Wasser und in Alkalien sich löste. Diese Substanz zersetzt sich auch unter Gasentwicklung und Schmelzung bei 228—230°. Ihre Menge

war aber so klein, dass wir sie nicht analysiren konnten. Nach genauer Beobachtung aller ihrer Eigenschaften konnte auch diese Substanz nichts anderes als Allantoin sein. Bei einem anderen Hunde und am anderen Tage nach der Vergiftung konnten wir diese Substanz nicht wieder finden.

Die Untersuchungen des Blutes nach dem Tode der Hunde mit dem Spectroskop ergaben keine merkbaren Veränderungen und der Versuch, das Allantoin im Blute zu finden, blieb ohne positiven Erfolg.

Bei der Autopsie fanden wir immer dasselbe Bild, welches mehr oder weniger deutlich ausgeprägt war: Grosse Hyperämie der Gedärme, Vergrösserung und Hyperämie der Leber und grosse Hyperämie der Nieren. Die Gallenblase war ziemlich ausgedehnt und mit Galle angefüllt. Unter dem Mikroskop (Vers. Nr. 2) fanden wir, dass die Capillaren der Leber und der Nieren sehr erweitert und mit Blut angefüllt waren.

Tabelle I der Versuche.

Nr.	Gewicht des Hundes.	Wie viel Diamid- sulfat hat der Hund bekommen?	Wie viel auf 1 Kilo seines Gewichts?	Wie lange lebte der Hund?	Nachweis des Allantoins.
1	10,000 Kgr.	2,0 gr.	0,2 gr.	26 St.	Das Allantoin krystallisirte ohne Eindampfen.
2	21,500 »	4,0 »	0,19 »	1 $\frac{1}{2}$ »	Kein Harn.
3	8,300 »	1,5 »	0,12 »	ca. 40 »	Allantoin krystallisirte beim Eindampfen des Harns.
4	5,400 »	0,5 »	0,09 »	ca. 18 »	Desgleichen.
5	19,000 »	2,0 »	0,11 »	ca. 44 »	Desgleichen 0,3 gr.
6	39,000 »	2,3 »	0,06 »	Nach 2 $\frac{1}{2}$ Ta- gen getödtet.	Keine Allantoin-Krystalle beim Eindampfen des Harns.
7	26,500 »	0,53 »	0,02 »	Der Hund war 2 Tage krank.	Keine Allantoin-Krystalle beim Eindampfen des Harns. 1,2 gr. Allantoin wurde nach Meissner's Methode abgeschieden.
8	26,500 »	0,26 »	0,01 »	Gesund.	Kein Allantoin (Meiss- ner's Methode).

Giftige Wirkung des Dibenzoyldiamids.

Es war von Interesse, zu untersuchen, wie die Wirkung und der Charakter der Vergiftung sich verändert, wenn statt des Diamidsulfats eine feste organische Verbindung des Diamids verwendet wurde. Wir wählten dazu die Dibenzoylverbindung. Während das Diamid Silber- und alkalische Kupferlösung in der Kälte reducirt, wirkt die Dibenzoylverbindung zwar noch in der Kälte auf Silberlösung, aber langsamer, als das Salz ein; mit alkalischer Kupferlösung tritt aber erst beim Erwärmen eine sehr schwache Reduction ein.

Das Dibenzoyldiamid bekam Curtius beim Kochen von Benzoyldiamid, indem Diamid abgespalten wird; wir stellten es auf folgendem Wege dar:

10 gr. Diamidsulfat wurden in 50 ccm. Wasser unter gleichzeitiger Neutralisation mit Soda gelöst, nachher wurden 25 ccm. Benzoylchlorid und 250 ccm. 10 procentige Natronlauge hinzugefügt. Diese Mischung wurde geschüttelt, bis der Benzoylchloridgeruch verschwunden war. Da das Dibenzoyldiamid in Natronlauge löslich ist, wurde zur völligen Abscheidung des Dibenzoyldiamids durch die Flüssigkeit ein Strom von Kohlensäure hindurchgeleitet. Der abfiltrirte Niederschlag wurde in schwacher Natronlauge wieder gelöst und aus der abfiltrirten Flüssigkeit aufs Neue durch Kohlensäure abgeschieden. Der jetzt erhaltene Niederschlag wurde abfiltrirt, mit Wasser gut gewaschen und in heissem Alkohol gelöst. Nach dem Erkalten des Alkohols krystallisirte die Substanz in nadelförmigen weissen Krystallen.

Bei der Analyse gaben 0,2393 gr. dieser Substanz = 25,2 ccm. Stickstoff bei 21° und 737 mm. Barometerdruck, was 11,61% Stickstoff entspricht.

0,1976 gr. dieser Substanz gaben 0,5056 gr. Kohlensäure und 0,096 gr. Wasser, was 70,1% Kohlenstoff und 5,42% Wasserstoff entspricht.

Gefunden:		Berechnet:	
		für $(C_6H_5CO)NH - NH(C_6H_5CO)$:	
N	11,61 %		11,7 %
C	70,1 »		70,0 »
H	5,42 »		5,0 »

¹⁾ Ber. J. Deutsch. Chem. Gesellsch., 1890, S. 3029.

Der Schmelzpunkt lag bei 237° C. Curtius fand den Schmelzpunkt der von ihm dargestellten Verbindung bei 232° C.

Wir haben mit dieser Substanz drei Versuche gemacht, welche in folgender Tabelle dargestellt werden.

Tabelle II.

Nr.	Gewicht des Hundes.	Wie viel hat der Hund bekommen?	Wie viel auf 1 Kilo. des Gewichts?	Wie lange lebte der Hund?
1	6,000 Kgr.	2,0—2,5 gr. ¹⁾	0,3—0,4 gr.	3 Stunden.
2	4,500 »	0,9 gr.	0,2 gr.	2 Tage krank und erholte sich.
3	11,000 »	1,1 »	0,1 »	1 Tag krank und erholte sich.

Es wäre von Interesse gewesen, eine Vergleichung der Giftwirkungen dieser Substanz und des Diamidsalzes unter denselben Bedingungen auszuführen. Allein gerade die letzteren liessen sich nicht erzielen. Das Dibenzoyldiamid konnten wir nicht unter die Haut einspritzen, weil diese Substanz nur in Alkalien und in Weingeist schwer löslich ist. Das Diamid aber konnten wir wegen des dadurch verursachten Erbrechens nicht in den Magen einführen. Deshalb war es schwer, die Stärke der Giftwirkung zu vergleichen. Man kann nur sagen, dass unter den vorliegenden Umständen die Wirkung des Dibenzoyldiamids ungefähr fünfmal schwächer, als die des Diamidsulfates ist. Dabei ist aber zu bemerken, dass eine Vergleichung der Giftwirkung beider schon deshalb nicht leicht auszuführen wäre, weil die Ursachen des Todes und das Bild der Wirkung dieser Gifte verschieden sind.

Was die Wirkung auf den Nervenapparat anlangt, so traten auch nach der Benzoylverbindung bei tödtlichen (Vers. Nr. 1) Dosen starke Erregungszustände mit Sinnesstörungen ein. Bei kleineren Dosen wurde nur ein depressiver Zustand und kein Coma beobachtet. Im Gebiet des Verdauungsapparates beobachtet man folgenden Unterschied: Bei Vergiftung mit Dibenzoyldiamid findet keine verstärkte Speichelabscheidung

¹⁾ Der Hund hat 6 gr. bekommen, aber nach dem Tode wurden 3,5—4 gr. aus dem Magen wieder zurückerhalten.

statt, ebenso kein Erbrechen, sondern nur starker Durchfall. Bei Vergiftung mit Diamid aber ist kein stärkerer Durchfall, aber eine gesteigerte Speichelabscheidung und Erbrechen immer vorhanden, obgleich das Gift unter die Haut eingespritzt wurde.

Bei der Athmung beobachtet man bei tödtlichen Dosen vom ersten Augenblick an ähnliche Beschwerden wie bei der Vergiftung mit Diamid. Es ist aber auch dabei ein grosser Unterschied. Während wir bei der Vergiftung mit Diamid nach diesen Beschwerden eine Ahythmie des Herzens fanden, so sahen wir hier, dass diese Beschwerden nur von Krämpfen der Athemmuskeln herrührten. Besonders ist dies gegen das Ende dieser Beschwerden bemerkbar.

Was die Allantoinausscheidung im Harne betrifft, so konnten wir nichts Besonderes wahrnehmen.

Im ersten Versuche war kein Harn in der Blase, weil der Hund denselben bei der ersten Athmungsbeschwerde gelassen hatte. Beim zweiten Versuche wurden 0,07 gr. Allantoin nach Meissner's Methode gefunden. Beim dritten Versuche wurde kein Allantoin gefunden (Methode Meissner's).

Was die Allantoinausscheidung aus dem thierischen Körper betrifft, so wurde es zuerst in der Amniosflüssigkeit der Kuh [Vauquelin¹⁾ und Lassaigne²⁾] und im Harne neugeborener Kälber (Wöhler³⁾) beobachtet. Beim Menschen fand man das Allantoin auch in der Amniosflüssigkeit und im Harne neugeborener Kinder. In normalen menschlichen Harne findet sich das Allantoin in geringer Menge, mehr im Harne von Schwangeren (Gusserow und Hermann⁴⁾).

Muskatelli⁵⁾ fand auch das Allantoin in der Ascitesflüssigkeit bei Lebercirrhose. Im Harn von Hunden fanden Frerichs und Staedeler⁶⁾ das Allantoin, nachdem sie

1) Ann. d. Chemie, Bd. XXXIII, S. 269.

2) Ann. de Chim. et de Phys., Bd. XVII, S. 301.

3) Ann. d. Chemie, Bd. 70, S. 229.

4) Handb. d. Chem. Ann., Hoppe-Seyler, 6. Aufl., 1893, S. 127.

5) Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 13, S. 202.

6) Müller's Archiv für Physiologie, 1854.

Athembeschwerden bei ihnen hervorgerufen hatten. Später fand Meissner¹⁾ auch das Allantoin im Harne eines Hundes, nachdem der Hund nach langer Zeit fortgesetzter fettreicher Diät krank wurde und diese Diät verweigerte. Etwas später fand Meissner noch, dass eine kleine Menge Allantoin bei reichlicher animalischer Nahrung von Hunden und von Katzen ausgeschieden wird. Im Mittel für den Tag war die Menge Allantoin: bei Katzen 0,05 gr., beim Hund 0,02—0,03 gr. Bei drei Hunden fand er auch nach Fütterung mit Brod allein Allantoin, welches fehlte nach Fütterung mit Kartoffeln und Fett. Er äussert sich hierüber in folgender Weise: «so ergibt sich mit Sicherheit, dass der Hund bei Ernährung mit vorzugsweise eiweissartiger Substanz, animalischer Nahrung, Harnsäure und Allantoin ausscheidet, bei Ernährung mit einer an Eiweissstoffen sehr armen, besonders an Stärkemehl sehr reichen Nahrung, weder Harnsäure noch Allantoin». Bei guter Fleischkost fand Salkowski²⁾ bei zwei Hunden im Harne auch Allantoin, ausserdem fand er das Allantoin im Harne nach Einführung der Harnsäure in den Magen von Hunden. Ausser in thierischen Körpern findet sich das Allantoin auch in Pflanzen: in Platanensprossen (Schulze und Barbieri³⁾), in jungen Sprossen der Acerarten, in der Rinde von *Aesculus hippocastanum* (Schulze und Bosshard⁴⁾) und in Weizenkeimen (Richardson und Crampton⁵⁾).

Nach unseren Versuchen steht es ohne Zweifel fest, dass das Diamid auf irgend eine Weise die Bildung des Allantoins im Körper veranlasst. Es ist nicht denkbar, dass es nur in Folge von Athmungsbeschwerden entstand, weil diese nicht bei allen Versuchen zu bemerken waren; wie auch der Versuch Nr. 5 zeigt, dass die Bildung des Allantoins in den ersten

¹⁾ Nachricht v. d. k. Gesellsch. d. Wiss., Göttingen 1865, S. 41. Zeitschrift für ration. Medicin., 3. Reihe, Bd. XXXI, S. 304.

²⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 9, S. 719, und Bd. 11, S. 500.

³⁾ Journal f. prakt. Chemie, Bd. 25, S. 145.

⁴⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 9, S. 420.

⁵⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 19, S. 1180.

Stunden nach der Vergiftung, wo keine Athmungsbeschwerden vorhanden waren, reicher war, als später. In dem 7. Versuch z. B., wo nicht nur keine Athembeschwerden, sondern auch keine anderen, besonderen Erscheinungen (ausser ein eine Stunde andauerndes Erbrechen) vorhanden waren, fanden wir im Harn nach 2 Tagen 1,2 gr. Allantoin.

Ausserdem sprechen selbst Frerichs und Staedeler sich dahin aus, dass es noch zweifelhaft ist, ob Athmungsbeschwerden und das Vorkommen des Allantoins im Harn zusammenhängen. In der That haben sie nur zwei Versuche gemacht und bei diesen könnte man beanstanden, dass sie die Athembeschwerden, einmal durch Chlor und das andere Mal durch Einspritzen von Oel in die Lunge, hervorzurufen suchten. Beim Einspritzen von Oel in die Lunge entsteht nicht nur eine Verminderung der Athmungsoberfläche, sondern auch eine Störung des Blutkreislaufes, auch können noch viele andere Unregelmässigkeiten dadurch hervorgerufen werden. Beim Einathmen von Chlor kommt aber nicht sowohl die Verminderung des Luftzutritts in Betracht, sondern in viel höherem Grade die specifische Wirkung des Chlors. Auch in unseren Versuchen wird das Vorkommen des Allantoin nicht sowohl durch Athmungsbehinderung, sondern vielmehr durch die giftige Wirkung des Diamids auf die Zellen des Thierkörpers bedingt. Besonders beachtenswerth erschienen hierbei die Veränderungen in der Leber, welche wir bei der Autopsie fanden. Da die Leber unter normalen Verhältnissen an der Bildung von Substanzen, welche dem Allantoin nahe stehen, wie der Harnsäure, welche durch Oxydation Allantoin liefert, und des Harnstoffs, welcher aus Allantoin entstehen kann, betheilig ist, könnte man daran denken, dass das Allantoin nach der Vergiftung mit Diamid desshalb im Harn aufträte, weil die Thätigkeit der Leberzellen durch die Wirkung des Diamids gestört wurde.

In dem Vorkommen des Allantoins bei Lebercirrhose könnte man eine Bestätigung dieser Ansicht erblicken. Auch die Beobachtungen Salkowski's, dass nach Eingabe von Harnsäure bei Hunden neben dem Allantoin im Harn die

Ausscheidung der Oxalsäure und des Harnstoffs vermehrt ist, weisen darauf hin, dass auch unter normalen Verhältnissen ein Theil der im Organismus producirten Harnsäure durch Oxydation weiter zerfällt, wobei das Allantoin als Zwischenproduct auftritt. Danach würde Manches dafür sprechen, dass die Ausscheidung des Allantoins im Harn bei der Vergiftung mit Diamid, als die Folge der Hemmung eines natürlichen oder normalen Vorgangs anzusehen ist.
