

(MEDDELELSE FRA UNIVERSITETETS FARMAKOLOGISKE INSTITUT)

## OM VIRKNINGEN AF KOBOLT-, RHODIUM- OG CHROMAMMONIAKFORBINDELSER PAA DEN DYRISKE ORGANISME

AF

JOHANNES BOCK

**D**er foreligger for de fleste Metaller Vedkommende særdeles grundige Undersøgelser over deres Virkning paa den dyriske Organisme. Man har til disse Studier benyttet Injektion af forskellige Metalsalte og paa denne Maade undersøgt de paagældende Metaller Jonvirkning. Derimod findes der blandt de komplexe Metalforbindelser en Del, hvis Virkninger paa den dyriske Organisme ikke er nøjere undersøgt, dette gælder saaledes de komplexe Metalammoniakbaser. Platinammoniakforbindelserne ere underkastede en særdeles omhyggelig Undersøgelse af HOFMEISTER<sup>1</sup>, derimod mangle ganske Undersøgelser over de mangfoldige Koboltammoniakforbindelser, som ere fremstillede, samt over de med disse analoge Forbindelser af Chrom og Rhodium. Det er disse Forbindelser, hvis Virkninger jeg har gjort til Genstand for Undersøgelse i denne Afhandling. Min Opmærksomhed blev henledet paa disse Stoffer af Professor S. M. JØRGENSEN, der i en lang Aarrække har studeret disse Forbindelsers kemiske Forhold. Prof. Jørgensen, der i Aarenes Løb har fremstillet mangfoldige af disse Forbindelser og er i Besiddelse af en enestaaende Sam-

<sup>1</sup> Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 16, pg. 393.

ling af disse, har stillet det til dels meget sjældne og kostbare Materiale, med hvilket jeg har arbejdet, til min Disposition.

Det langt overvejende Antal af mine Undersøgelser er anstillet med Koboltforbindelser, af hvilke jeg har undersøgt Hexammin-, Aquopentammin-, Pentammin-, Aquotetrammin- og Tetramminforbindelser; jeg har desuden undersøgt nogle af de tilsvarende Rhodium- og Chromforbindelser. Da disse Stoffer sjældnere gøres til Genstand for nærmere Omtale, skal jeg kort berøre deres Kemi, idet jeg for Enkelthedernes Vedkommende henviser til de større kemiske Haandbøger, f. Ex. DAMMER'S anorganische Chemie Bd. III og IV. Der hersker endnu en Del Usikkerhed med Hensyn til Spørgsmaalet om, hvorledes disse Forbindelsers Konstitution skal opfattes. Jeg skal ikke komme ind paa dette Spørgsmaal, der ingen væsentlig Betydning har for nærværende Arbejde, men kun omtale de af mig undersøgte Forbindelsers Sammensætning og deres Dissociationsforhold.

Forbindelserne af Kobolt med 6, 5 eller 4 Molekuler Ammoniak ere stærke Baser og danne med de forskelligste Syrer med Lethed Salte. Disse ville i vandig Opløsning dissocieres i en kompleks Kation, som indeholder Kobolt, og i en eller flere Syreanioner. Den komplekse Kation er trivalent i Hexamminforbindelserne, divalent i Pentamminforbindelserne og monovalent i Tetramminforbindelserne.

Hexamminforbindelserne have Formelen  $[Co(NH_3)_6]X_3$ , hvor  $X$  er en monovalent Syreanion og  $[Co(NH_3)_6]$  den komplekse, trivalente Kation. I denne kan en eller flere Ammoniakgrupper ombyttes med  $H_2O$  (Konstitutionsvand, sandsynligvis  $H_2\overset{IV}{O}$ ), og der dannes herved Aquopentamminkoboltforbindelser, som indeholde det trivalente positive Radikal  $[Co(NH_3)_5H_2O]$ , Diaquotetramminkoboltforbindelser, som indeholde det trivalent positive Radikal  $[Co(NH_3)_4(H_2O)_2]$  o. s. v. Disse Forbindelser forholde sig med Hensyn til en hel Række kemiske Egenskaber analogt med Hexamminforbindelserne.



Pentamminforbindelserne have Formelen  $[X'Co(NH_3)_5]X_2$ , hvor  $X$  ligesom tidligere er en monovalent Syreanion. Disse Forbindelser indeholde altsaa den divalente Kation  $[X'Co(NH_3)_5]$ , hvor  $X'$  er en monovalent Syrerest, der indgaar som Bestanddel i det komplexe, positive Radikal. Er  $X'$  f. Ex.  $Cl$ , saaledes som Tilfældet er i den undersøgte Forbindelse Chloropentamminkoboltnitrat, vil det i den komplexe Kation indgaaende  $Cl$  derfor ikke kunne fældes med  $AgNO_3$ . Ogsaa i Pentamminforbindelserne kunne en eller flere  $NH_3$  Grupper ombyttes med  $H_2O$ , hvorved der opstaar nye, divalente Kationer. Disse Forbindelser, af hvilke jeg har undersøgt Chloro-aquotetramminkoboltchlorid  $[ClCo(NH_3)_4H_2O]Cl_2$  udvise med Hensyn til deres kemiske Egenskaber vidtgaende Analogier med Pentamminforbindelserne.

Tetramminforbindelserne have Formelen  $[X'_2Co(NH_3)_4]X$ , hvor  $X'$  og  $X$  ere monovalente Syrerester. De indeholde altsaa den monovalente Kation  $X'_2Co(NH_3)_4$ . I de af mig undersøgte Tilfælde var  $X' = \frac{1}{2}CO_3, \frac{1}{2}C_2O_4$  og  $NO_2$ .

Der gør sig ret store Forskelligheder gældende med Hensyn til Koboltammoniakforbindelsernes Bestandighed. De Forbindelser, jeg har undersøgt, ere udvalgte blandt de resistente, de taale saaledes Indvirkning af Syrer og svage Alkalier uden at sønderdeles. De fælde ikke Albuminstoffer og kunne saaledes direkte injiceres i Blodet. Jeg kan i denne Sammenhæng bemærke, at de her *undersøgte Forbindelser bortset fra almindelig Saltvirkning aldeles ingen lokal Virkning have. De fremkalde ingen Irritation eller Ætsning paa Saar eller Slimhinder og fremkalde efter subkutan Injektion ingen Irritation paa Injektionsstedet.* Deres Smag er svagt saltagtig, men hverken ætsende eller metallisk.

Før jeg gaar over til at meddele mine Undersøgelser over Koboltammoniakbasernes Virkninger, skal jeg for Sammenlignings Skyld først omtale, hvad der foreligger om Virkningen

af Koboltsalte d. v. s. om Kobolts specifikke Jonvirkning. Det maa bemærkes, at medens Kobolt i de sædvanlige Salte er divalent, omtræder det i de undersøgte Metalammoniakforbindelser som trivalent Metal.

Ret udførlige Meddelelser om Virkningen af Nikkel- og Koboltsalte ere offentliggjorte af STUART<sup>1</sup>. Denne Forf. har imidlertid væsentlig gjort Nikkel til Genstand for sine Undersøgelser. Om Kobolt meddeler han, at det virker paa samme Maade, dets Toxicitet synes imidlertid kun at være To-Tredjedel af, hvad man finder ved Nikkel, men hans Koboltforsøge ere for faa i Antal til at fastslaa bestemte Tal. Jeg har derfor selv bestemt Dosis minima letalis for en Række forskellige Dyr. Jeg skal her bemærke, at overalt hvor i denne Afhandling intet andet er angivet, ere de undersøgte Forbindelser injiceret subkutant.

Mine Undersøgelser paa Frøer ere udførte i Efteraarsmaanederne September og Oktober. Jeg har udelukkende benyttet *Rana esculenta* og har til Injektion anvendt en Opløsning af citronsur Kobolt-Natrium, fremstillet som angivet hos STUART. Denne Forf. angiver som Dosis minima letalis for Frøer 43 mgr. Co pr. Kilo, hvorimod HÜBNER<sup>2</sup> som D. m. l. for Sommerfrøer angiver 75 mgr. Co pr. Kilo. Jeg har fundet som D. m. l. 66 mgr. Co pr. Kilo. De Fænomener, Frøerne udvise under Forgiftningen, findes omtalte hos STUART og HÜBNER. Da imidlertid disse Undersøgere ikke nærmere gøre Rede for, ved hvilke Doser de af dem omtalte Fænomener optræde, skal jeg noget nærmere omtale Resultaterne af mine Frøforsøge med Kobolt.

Ved Doser paa 8—15 Ctgr. Co pr. Kilo (1—2 Gange D. m. l.) blive Dyrene mørke i Farven og undertiden noget stille, ellers iagttages strax ingen paafaldende Symptomer. Efter 5—6 Dage

<sup>1</sup> The Journal of Anatomy and Physiology Bd. 17 pg. 89 og noget forkortet i Archiv f. exp. Path. und Pharmacol. Bd. 18 pg. 151.

<sup>2</sup> Archiv internat. de Pharmacodynamie Bd. 9 pg. 339.



blive Dyrene meget slappe og paretiske og dø efter 8—12 Dages Forløb.

Ved Doser paa 20—30 Ctgr. Co pr. Kilo (3—4 Gange D. m. l.) blive Dyrene strax noget slappe, men rette sig hurtigt. Kramper og Muskelzitren har jeg ikke set ved saadanne Doser. Efter 1—2 Dage blive Dyrene meget slappe og dø i Løbet af 2—4 Dage.

Ved store Doser 50 Ctgr.—1 Gram Co pr. Kilo (8—16 Gange D. m. l.) ses strax en udtalt Bedøvelse. Efter 1—2 Timer optræde ukoordinerede Muskeltrækninger og herefter voldsomme tetaniske Kramper. Der indtræder nu en udtalt Parese af og til afbrudt af tetaniske Anfald. Døden indtræder oftest efter 1—2 Døgn Forløb.

For *Rotter* angiver Stuart som D. m. l. 13 mgr. Co pr. Kilo (beregnet som  $\frac{2}{3}$  af D. m. l. for Nikkel). Jeg har fundet ca. 20 mgr. Co. Ved noget lavere Doser vise Dyrene kun Slaphed og Mathed. Ved Doser paa 30—40 mgr. pr. Kilo dø Dyrene efter 15 Minutter til 1 Time oftest efter ret hæftige Kramper.

Efter Stuarts Beregning skal for *Marsvin* D. m. l. være 16 mgr. Co pr. Kilo. Jeg har ved mine Forsøg fundet samme Tal. Ved saadanne eller noget større Doser falde Dyrene faa Minutter efter Injektionen om paa Siden og kunne næppe bevæge sig. Respirationen bliver langsom og Reflexerne træge. Ved Irritation, f. Ex. stærk Rysten, vaagne Dyrene noget op, men synke hurtig tilbage i den tidligere Tilstand. Døden indtræder i Løbet af 12—24 Timer.

Hos *Kaniner* fremkalder Kobolt efter Stuart først en paralytisk Tilstand; herefter kan der optræde forøget Refleksirritabilitet, Muskeltrækninger og Kramper. D. m. l. skal kun være 4 mgr. Co pr. Kilo.

Jeg har omtalt disse Virkninger af Koboltsaltene for at kunne sammenligne dem med Virksomheden af Koboltammoniakforbindelserne. Ved Omtalen af disse behandler jeg først de

Forbindelser, der indeholde et trivalent, derpaa de, der indeholde et divalent og sluttelig de, der indeholde et monovalent positivt Radikal.

### Hexamminforbindelser.

Til mine Undersøgelser har jeg benyttet *Hexamminkoboltchlorid*  $[Co(NH_3)_6]Cl_3$ ; dette Stof danner store, brungule Krystaller og er opløselig i 20 Dele Vand. Jeg har undersøgt dets Virkninger paa Frøer, Rotter, Marsvin og Kaniner.

Hos *Frøer* fremkalder dette Stof en typisk Curarevirkning. Indsprøjter man paa en Frø 1 Ctgr. Hexamminchlorid vil efter et Par Minuter Dyrets Bevægelser ophøre, efter 6—7 Minuter vil enhver Reflex være bortfalden og Respirationen ophørt. Det drejer sig om en Lammelse af de perifere motoriske Nerveendelser, hvad man let kan paavise ved paa den bekendte Maade at underbinde den ene Arteria femoralis og injicere Forbindelsen f. Ex. i Ryggens Lymfesæk. Ved Irritation af n. ischiadicus paa begge Sider vil da kun Musklerne paa den underbundne Extremitet kontrahere sig, hvorimod Musklerne paa begge Sider ved direkte Irritation ville kontrahere sig paa normal Maade. Dykker man den ikke underbundne Extremitet ned i en svag Syreopløsning, vil der fremkomme særdeles livlige Bevægelser af den underbundne Extremitet, de sensitive Nerveendelser og Reflexcentrene i Rygmarven ere altsaa — ligesom ved Curare — ikke lammede. Den mindste Dosis, som fremkalder fuldstændig Curarisering, er 20 Ctgr. pr. Kilo. Ved 10 Ctgr. pr. Kilo ophørte Dyrenes Bevægelser, og Reflexerne forsvandt eller blev minimale, men Respirationen vedvarede, om end svagt. Ved 2—2,5 Ctgr. pr. Kilo frembød Dyrene oftest ingen udtalte Tegn paa Lammelse. Dog kan man ogsaa ved denne Dosis konstatere en tydelig Curarevirkning, naar man efter den af БОЕИМ<sup>1</sup> angivne Me-

<sup>1</sup> Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 35 pg. 16.



thode irriterer n. ischiadicus med en Række ensrettede Induktionsslag, saaledes at der hvert andet Sekund udløses et Induktionsslag, og lader Muskelkontraktionerne optegnes paa en meget langsomt roterende Cylinder. Det vil vise sig, at den tegnede Række Muskelkontraktioner, „Træthedsrækken“, er langt kortere, d. v. s. strækker sig over et langt kortere Tidsrum, end Tilfældet er ved et normalt Dyr. Ved Doser paa 1,5 Ctgr. pr. Kilo og derunder ere Træthedsrækkerne normale.

Medens altsaa denne Virkning af Hexamminkoboltchlorid stemmer fuldstændig med, hvad man finder ved Curare, vil det videre Forløb af Forgiftningen udvise ganske andre Forhold. Ved Doser paa 40—50 Ctgr. pr. Kilo restitueres Dyrene ikke. De henligge uden Respiration og Reflexer; de første Dage kan man gennem Brystvæggen iagttage, at Hjærtet arbejder kraftigt, og at Kontraktionernes Antal er omtrent som normalt, men herefter bliver Hjærtarbejdet svagere, og Døden indtræder efter 5—6 Dage. Ved Doser paa 20 Ctgr. pr. Kilo vil Dyrene Dagen efter Injektionen vise tydelig Respiration og Reaktion. Ved Doser paa 10 Ctgr. pr. Kilo vil Dyrene paa 2. Forgiftningsdag kunne løfte Hovedet og bevæge Lemmerne spontant. Men der viser sig nu et Fænomen, hvorved denne Forbindelse adskiller sig fra andre Stoffer med Curarevirkning, der optræder nemlig *Muskeltrækninger*. Det er om flere Stoffer f. Ex. Nikotin og Tetraethylammoniumsalte bekendt, at de først fremkalde fibrillære Trækninger, derpaa Curarevirkning. Derimod er det, saavidt jeg ved, uden Sidestykke, at et Stof først fremkalder Curarevirkning, og at der derpaa, naar denne svinder, viser sig Muskeltrækninger. Muskeltrækningerne ere af fascikulær Natur, senere optræde ogsaa heftige kloniske Muskeltrækninger. De kunne opstaa ved Doser, som ikke give iagttagelig Curarevirkning, f. Ex. 1 Ctgr. pr. Kilo. De skyldes ikke en Virkning paa Centralnervesystemet, thi de vedblive i en Extremitet, efter at denne er afskaaren. Da jeg i denne Afhandling nærmest ønsker at anstille en Sam-



menligning mellem Virkningen af de forskellige Koboltammoniakforbindelser, skal jeg ikke her komme ind paa en nærmere Undersøgelse af, hvad Grunden er til disse Muskeltrækninger, som ikke fremkaldes af nogen af de mange andre Koboltammoniakforbindelser, jeg har undersøgt, men omtale disse Forhold i en særlig Afhandling, som slutter sig nøje til nærværende. Ved Doser paa 25 mgr. pr. Kilo eller mere kunne de omtalte Muskeltrækninger vedvare 14 Dage eller endnu længere.

Ved større Doser, 8—10 Ctgr. pr. Kilo, udvikler der sig paa et senere Tidspunkt af Forgiftningen tetaniske Kramper. Efter at Curarevirkningen er traadt tilbage, henligge Dyrene med Muskeltrækninger og fægtende Bevægelser. De ere i Stand til at udføre Spring, men disse ere usikre og korte. Underlivet er opblæst, og der fremkommer decubitus paa sternum. 8—14 Dage efter Injektionen optræder der typiske tetaniske Anfald, som ganske ligner Tetanus ved en Strychninforgiftning. De gentage sig adskillige Gange i Dagens Løb, de fremkomme lettest ved Berøring, men optræde ogsaa spontant. Aarsagen maa søges i en Virkning paa medulla spinalis, thi afklipper man under et saadant Krampeanfald Hovedet paa Frøen, vedvarer Tetanus, hvorimod denne strax svinder, naar Rygmarven destrueres. Ofte dø Dyrene efter faa Anfald, men jævnlige optræde saadanne i Løbet af et længere Tidsrum, 8 Dage eller endnu længere, og man ser da ikke sjældent, at Dyrene restitueres. En Dosis paa 10 Ctgr. pr. Kilo plejer at føre til Døden og kan betragtes som Dos. min. let. De tetaniske Kramper har jeg ved de angivne Doser iagttaget hos et større Antal Frøer i Maanederne September og Oktober. I nogle Tilfælde viste de sig kun antydningssvis, hvorimod en forøget Reflexirritabilitet altid lod sig eftervise. Hos Vinterfrøer lykkes det kun sjældent at fremkalde de tetaniske Kramper. Ved Doser mindre end 7 Ctgr. pr. Kilo optræde Kramperne ikke.

Hos Frøer fremkalder altsaa Hexamminkoboltforbindelserne

først en Curarevirkning, derpaa fascikulære-kloniske Muskeltrækninger. Ved passende Doser optræder paa et senere Tidspunkt tetaniske Kramper paa Grund af en Indvirkning paa Rygmarven.

Ogsaa paa andre koldblodige Dyr virker Injektion af Hexamminkoboltchlorid ganske som Curare. Hr. Privatdocent Dr. STRAUB i Leipzig har under et Ophold ved den zoologiske Station i Neapel anstillet nogle saadanne Undersøgelser og har vist mig den Venlighed at stille disse til min Disposition. Torpedo ocellata lammedes saaledes ved Hexamminkoboltchlorid ganske paa samme Maade som ved Curare. Det viste sig endvidere saavel ved dette Dyr som ved andre Selachier, at den pr. Kilo til fuldstændig Curarisering nødvendige Dosis var dobbelt saa stor som den, der findes ved Forøg paa Frøer, hvad der stemmer ganske med de ved Curare fundne Forhold. Hos Selachierne bemærkede man, ligesom ved Curare, en tydelig Karvirkning, navnlig var dette fremtrædende hos Torpedo, som blødte stærkt efter smaa Læsioner. En Række hvirvelløse Dyr (Maja squinado, Squilla mantis, Sipunculus nudus) viste sig — ligesom Tilfældet er ved Curare — ganske immune overfor Hexamminkoboltchlorid.

### Rotter.

Jeg har udført en større Række (17) Forsøg for at bestemme Dos. min. let. af Hexamminkoboltchlorid for Rotter ved subkutan Injektion. Injektionen blev foretaget under Ryghuden. Ved Doser mindre end 1 Ctgr. pr. Kilo levede Dyrene, kun i et Tilfælde indtraadte efter 0,8 Ctgr. pr. Kilo Døden efter 8 Dage. Efter 1 Ctgr. pr. Kilo levede 2 Dyr, 2 døde efter 5—6 Dage. Ved endnu større Doser døde alle Dyr, og ogsaa her forløb Forgiftningen langsomt. Dyrene blev svage og matte, tabte betydeligt i Vægt, Bevægelserne blev meget usikre, Dyrene rystede stærkt og kort før Døden optraadte jævnlig Kramper. Selv ved Doser paa 5—10 Ctgr. pr. Kilo

indtraadte Døden først efter et Døgns Forløb, og selv ved disse store Doser observeredes intet Curarestadium. Grunden hertil maa søges i en hurtig Udskilning og en forholdsvis langsom Resorption af Stoffet, thi injiceres dette i peritonæum, hvorved Resorptionshastigheden sikkert tiltager betydelig, fremkommer et ganske andet Billede. Efter intraperitonæal Injektion af 67, 33 og 25 mgr. pr. Kilo døde saaledes 3 Rotter i Løbet af henholdsvis 5, 6 og 8 Minuter. Næsten strax efter Injektionen kom der Lammelse af Forkroppen, derefter af Bagkroppen, Dyrene henlaa herefter reaktionsløse med svag Respiration, som ophørte i Løbet af faa Minuter. Det drejer sig her, som det vil ses af Kaninforsøgene, om en ægte Curarevirkning.

#### Marsvin.

Jeg har udført en større Række Maalinger for at bestemme denne Forbindelses Toxicitet overfor Marsvin. Jeg lægger særlig Vægt paa de med disse Dyr udførte Toxicitetsbestemmelser, da jeg her har arbejdet med et meget ensartet Dyrmateriale. De til denne Forsøgsrække anvendte Marsvin havde nemlig — ligesom alle andre ved dette Arbejde benyttede Marsvin — alle samme Vægt, 500 Gr., og stammede alle fra samme Sted, nemlig *Statens Seruminstitut*, som velvilligst havde stillet de nødvendige Dyr til min Disposition. Maalingerne gav følgende Resultat:

Dosis pr. Kilo		Dosis pr. Kilo		
5 mgr.	lever	10 mgr.	†	efter c. 15h
6 —	—	11,1 —	†	— 7h
7 —	—	11,1 —	†	— c. 15h
8 —	—	13,3 —	†	— c. 15h
8,3 —	—	13,3 —	†	— c. 15h
8,7 —	—	14,3 —	†	— 52h
9,1 —	—	20 —	†	— 6h
9,5 —	—	20 —	†	— 29h
10 —	—	25 —	†	— 10h
		40 —	†	— 4h
		67 —	†	— 6h
		100 —	†	— 0h 7'



Injektionen blev ved ovennævnte Forsøg foretaget subkutan paa Bugen eller Laaret. Dosis minima letalis var 1 Ctrgr. pr. Kilo. Døden indtræder ret hurtigt (efter nogle Forsøg, jeg har anstillet, indtræder Døden betydelig senere, naar Giften injiceres under Ryghuden). Ved Doser paa 1—4 Ctrgr. pr. Kilo vare Dyrene undertiden strax lidt matte, men frembød ellers i Løbet af de første Timer intet abnormt. 3—6 Timer efter Injektionen optraadte der Kramper, som have en udtalt tetanisk Karakter, idet Extensorerne kontraheres kraftigst. Kramperne kunne optræde spontant, men fremkaldes lettest ved Berøring. Paa dette Stadium kunde man desuden stadig føle fascikulære Trækninger i Musklerne, navnlig i Rygmusklerne. Efter Døden finder man Dyrene med Bagbenene i Extensionsstilling. Efter 67 mgr. pr. Kilo blev det paagældende Dyr omtrent strax fuldstændig slapt og næsten reflexløst, og Respirationen blev overfladisk og langsom, ca. 12 Gange i Minutet; efter 20 Minuter blev Respirationen bedre, og Reflexerne vendte tilbage; Dyret døde først efter 6 Timer. Det drejede sig øjensynligt om en Curarevirkning, der ikke naaede en tilstrækkelig Intensitet til at dræbe Dyret.

### Kaniner.

Kaniner ere mere modstandsdygtige overfor den omtalte Hexamminforbindelse end Rotter og Marsvin; Dos. min. let. var saaledes ved subkutan Injektion under Ryghuden ca. 35 mgr. pr. Kilo. Ved denne og noget større Doser viste Dyrene strax intet abnormt, først de følgende Dage kom der fascikulære Trækninger i Musklerne og sluttelig krampagtige Strækninger. Dyrene døde efter ca. 3 Dages Forløb. Ved Doser paa 25 mgr. pr. Kilo og mindre udviste Dyrene intet paafaldende abnormt. Jeg har endvidere foretaget en Del Kaninforsøg med intravenøs Injektion af Hexamminkoboltchlorid. Det viste sig, at man paa denne Maade let kan fremkalde komplet Curarisering. Jeg skal anføre nogle af disse Forsøg.

*Forsøg 1.* Kanin Vægt 2850 Gr. Der blev anlagt Trachealkanyle samt Kanyler i carotis og v. jugularis.

	Blodtryk	
2h 28'	101 mm.	Inj. 2 Ctgr. Hexamminkoboltchlorid intravenøst. Resp. blev noget svag.
2h 32'	100 —	Resp. holder sig noget svag.
2h 34'		Inj. 2,5 Ctgr., hvorefter Resp. ophørte et Øjeblik, men derpaa atter kom i Gang. Blodtryk stærkt svingende.
2h 35'		Inj. 1,5 Ctgr. Kramper, hvorpaa Resp. ophørte. Kunstig Resp.
2h 41'		Svag spontan Resp. Kunstig Resp. ophører.
2h 44'	107 —	Inj. 2 Ctgr. Resp. ophører. Kunstig Resp.
2h 50'	105 —	Svag spontan Resp. Kunstig Resp. ophører.
2h 52'	101 —	Inj. 3 Ctgr. Resp. ophørte strax. Igen kunstig Resp.
2h 58'	84 —	Svag spontan Resp. K. R. fortsættes.
3h	84 —	Inj. 3 Ctgr. Ingen spontan Resp.
3h 6'	75 —	Vagusirritation ved Rulleafstand 170 giver tydelig Virkning paa Hjærtet.
3h 7'	75 —	Inj. 3 Ctgr.
3h 12'	65 —	Vagusirritation giver kun svag Virkning.
3h 13'	65 —	Inj. 3 Ctgr. (i alt 20.)
3h 16'	58 —	<i>Vagusirritation giver næppe Virkning paa Hjærtet, selv om Rullerne ere skudte sammen. Irritation af den blottede N. ischiadicus giver selv med meget stærke Induktionsstrømme ingen Virkning, medens Musklerne ved direkte Irritation kontrahere sig paa normal Maade.</i> Intet Spor af spontan Resp.
4h 3'		Der ses nu Spor af spontan Resp. Kunstig Resp. fortsættes.
4h 11'	55 —	Vagusirritation giver tydelig Virkning.
4h 21'		Forsøgsvis afbrydes den kunstige Resp., men den spontane Resp. standser hurtig. K. R. fortsættes.
4h 50'		Spontan Resp. Dyret løsnes og indhyles i Vat.
8h		Resp. nu ret livlig. Ved Irritation af n. ischiadicus med svage Strømme fremkommer Kontraktion af Musklerne. Af og til ses nogle krampagtige Kastninger. Dyret døde næste Morgen 10h.

*Forsøg 2.* Kanin Vægt 1560 Gr. Trachealkanyle, Kanyler i carotis og vena jugularis, dobbeltsidig Vagotomi.

	Blodtryk	
11h 16'	105 mm.	Irritation af v. perifere Vagusstump ved Rulleafstand 90: kraftig Virkning paa Hjærtet. Blodtrykskurve Fig. 1.
11h 18'	105 —	Der injiceres i Løbet af 2' intravenøst 3 Ctgr. Hexamminkoboltchlorid. Herefter ophører Respirationen; der indledes kunstig Resp. 11h 24' spontan Resp. Kunstig Resp. afbrydes.

	Blodtryk	
11h 26'	117 mm.	2 Ctgr. injiceres. Rsp. ophører strax. Kunstig Rsp.
11h 29'	98 —	Vagusirritation. Virkning nu langt mindre. Fig. 2.
11h 32'	94 —	Ingen Antydning af spontan Rsp. Inj. 2 Ctgr.
11h 37'	57 —	Inj. 2 Ctgr. Hexamminkoboltchlorid.
11h 43'	47 —	Vagusirritation. Kun svag Virkning.
11h 47'	47 —	Inj. 2 Ctgr.
11h 53'	43 —	Vagusirritation. Kun svag Virkning.
11h 55'	43 —	Inj. 2 Ctgr.
11h 59'	41 —	Vagusirritation. Kun Antydning af Virkning.
12h 2'	41 —	Inj. 2 Ctgr. (i alt 15 Ctgr. Hexamminkoboltchlorid.)
12h 7'	40 —	<i>Vagusirritation. Ingen Virkning paa Blodtrykskurven</i> Fig. 3. <i>Ved Kompression af aorta abdominalis gennem</i> <i>Bugvæggen stiger Blodtrykket til 61 mm.</i>
12h 45'	41 —	Vagusirritation. Ingen Virkning. Ingen Antydning af spontan Rsp.
1h 30'	40 —	Naar den kunstige Rsp. afbrydes, ses meget svag spontan Rsp., der imidlertid hurtig ophører. Kunstig Rsp. fortsættes.
2h 15'	41 —	Ret god spontan Rsp. Kunstig Rsp. ophører.
2h 53'	44 —	<i>Vagusirritation. Udtalt Virkning (Fig. 4).</i>

Det fremgaar af disse Forsøg, at Hexamminkoboltchlorid ogsaa paa varmbloedige Dyr lammer de perifer motoriske

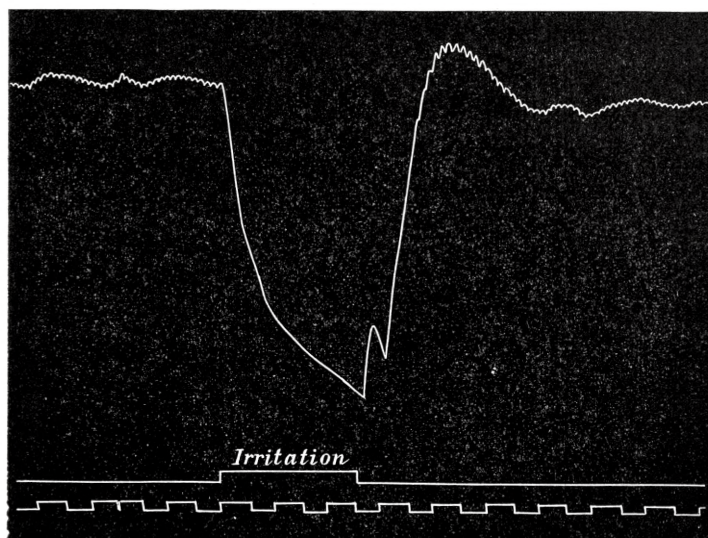


Fig. 1. Normalforsøg. 11h 16' Vagusirritation.



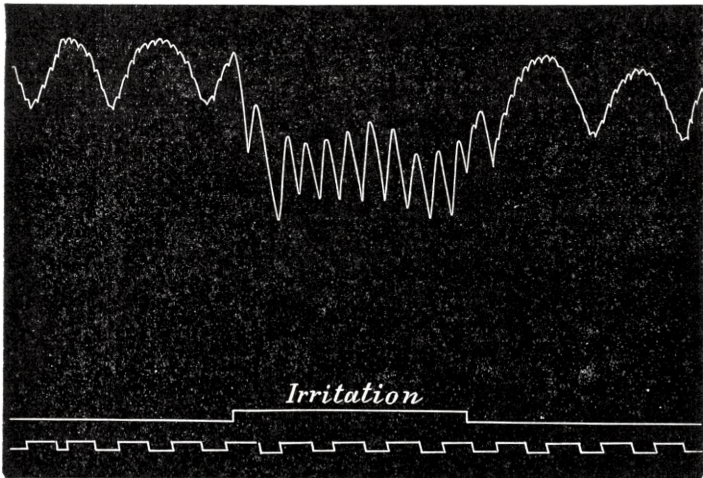


Fig. 2. 5 Ctgr. Hexamminkoboltchlorid. Kunstig Rsp. 11<sup>h</sup> 29' Vagusirritation.

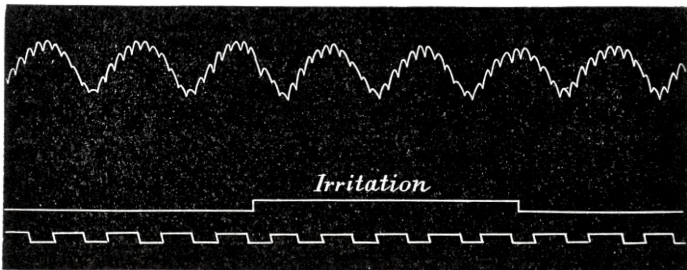


Fig. 3. 15 Ctgr. Hexamminkoboltchlorid. Kunstig Rsp. 12<sup>h</sup> 7' Vagusirritation.

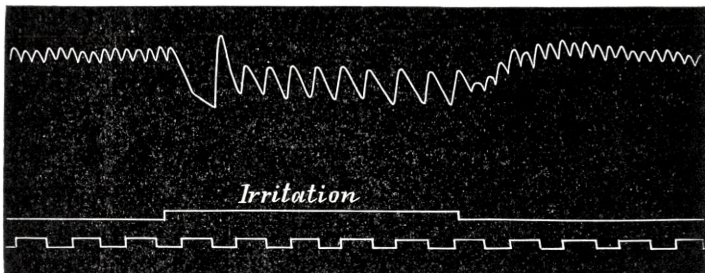


Fig. 4. Naturlig Respiration. 2<sup>h</sup> 53' Vagusirritation.

Nerveendelser, medens Musklerne ikke lammes. Respirationen standser, men vender tilbage igen, naar kunstig Respiration

vedligeholdes i tilstrækkelig lang Tid. *En mærkelig Overensstemmelse med Curare udviser Hexamminkoboltchlorid med Hensyn til sin Virkning paa de hæmmende Vagusendelser i Hjertet, som lammes ved tilstrækkelig store Doser af begge Stoffer, saa at Vagusirritation ingen Virkning fremkalder* (se Fig. 1—4). Store Doser af Hexamminkoboltchlorid fremkalde et Blodtryksfald. Dette skyldes — ligesom ved Curare — en Udvidelse af Karrene, hvad jeg i Forsøg 2 har vist, idet Kompression af aorta abdominalis fremkaldte en betydelig Forøgelse (50 %) af Blodtrykket. Mere direkte har jeg undersøgt dette Forhold paa det isolerede Kaninhjerte efter den af mig angivne<sup>1</sup> Methode. Det viste sig, at *Hexamminkoboltchlorid ikke har nogen fremtrædende Virkning paa det isolerede Hjerte*, det omtalte Blodtryksfald maa derfor bero paa en Karudvidelse.

Hvad endelig dette Stofs *Skæbne i Organismen* angaar, har jeg undersøgt dette Forhold paa *Kaninen*, hvor det er lykkedes mig efter subkutan Injektion at *genfinde det i Urinen*. Jeg benyttede mig af den Omstændighed, at Hexamminkobolt-saltene ere ret let opløselige i Vand, uopløselige i Vinaand og i vandig Opløsning fældes af Salpetersyre. Paa en Kanin, som vejede 2045 Gr., blev der injiceret subkutant 13,6 Ctgr. Hexamminkoboltchlorid. Dyret blev meget mat, Respirationen overfladisk, hvorfor der blev anlagt Trachealkanyle og en kortere Tid blev underholdt kunstig Respiration. Urinen blev opsamlet for 3 Timer, afdampet paa Vandbad, tørret i Exsiccator, udtrukket gentagne Gange med Alkohol for at fjerne Urinstoffet og derpaa opløst i en ringe Mængde Vand. Den gulfarvede Opløsning blev fældet med Salpetersyre, hvorved der fremkom et krystallinsk Bundfald, som blev vasket med Alkohol. Dette Bundfald indeholdt Kobolt (farvede Boraxperlen blaa), og en vandig Opløsning gav de for Hexamin-

<sup>1</sup> Oversigt over det Kgl. danske Videnskabernes Selskabs Forhandlinger, 1898, p. 73, og Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 41 pg. 158.

koboltsalte karakteristiske Reaktioner, idet der med Salpetersyre fremkom et gult, krystallinsk Bundfald, med Natriumkvægsølvchlorid et chamoisfarvet Bundfald og med Platinchlorid og Svovlsyre et Bundfald af store, gulfarvede, seksidede krystallinske Flager. Injiceret paa en Frø fremkaldte denne Opløsning først Curarevirkning, derpaa fascikulære Muskeltrækninger, viste altsaa ganske samme Virkning som Hexamminkoboltchlorid.

### Aquopentamminforbindelser.

Jeg har benyttet til disse Undersøgelser Aquopentamminkobolt-sulfat (Roseokoboltsulfat)  $[H_2O \cdot Co(NH_3)_5](SO_4)_{1\frac{1}{2}} + 1\frac{1}{2}H_2O$ , et højrødt Krystalpulver, som opløses i ca. 100 Dele koldt Vand.

Overfor *Frøer* er denne Forbindelse ikke stærkt giftig. Ved 20—25 Ctgr. pr. Kilo ses kun ubetydelig Mathed, som hurtig svinder. Efter 50 Ctgr. pr. Kilo blev Dyrene meget matte, efter 75 Ctgr. fuldstændig slappe og næsten reaktionsløse, og ved sidstnævnte Dosis gav Irritation af n. ischiadiscus ingen Muskelkontraktion, hvorimod Musklerne ved direkte Irritation let bringes til Kontraktion. Disse Forhold bleve undersøgte nærmere ved Træthedsrækker efter BOEHM, som tidligere omtalt. Det viste sig, at efter 17 Ctgr. pr. Kilo var Træthedsrækken kun lidet forskellig fra den normale, efter 33 Ctgr. strakte Træthedsrækken sig kun over et Tidsrum af 7, efter 40 Ctgr. kun over et Tidsrum af 3 Minuter. Efter 75 Ctgr. pr. Kilo udløses, som allerede nævnt, ingen Muskelkontraktion ved Irritation af Nerven. Denne Forbindelse har altsaa Curarevirkning, men langt svagere end Tilfældet var ved Hexamminforbindelserne. Muskeltrækninger som de ved Hexamminforbindelserne omtalte ses aldrig. Dos. min. let. er for *Frøer* ca. 1 Gram pr. Kilo. Den Urin, som kviteres de første Dage efter Injektionen, har den samme rosenrøde Farve som den injicerede Forbindelse, hvorfor man vel kan antage, at denne,



i det mindste for en Dels vedkommende, udskilles uforandret med Urinen.

For *Rotter* var Dos. min. let. 17 Ctgr. pr. Kilo (et Dyr levede efter 13 Ctgr.; efter 17 Ctgr. døde af 2 Dyr det ene; 5 Dyr, paa hvilke der injiceredes 20—25 Ctgr. pr. Kilo, døde alle). Døden indtræder i de fleste Tilfælde først flere Dage efter Injektionen. Ved Doser, som ikke ere meget højere end Dos. min. let., frembyde Dyrene i Løbet af de første Dage intet paafaldende. Kramper eller Muskeltrækninger ere ikke iagttagne. Allerede 12—15 Minuter efter Injektionen antog Urinen den for den injicerede Forbindelse karakteristiske rosenrøde Farve; Forbindelsen udskilles altsaa sikkert for en væsentlig Del uforandret gennem Urinen.

For *Marsvin* blev som Dos. min. let. fundet 8,3 Ctgr. pr. Kilo (et Dyr levede efter 7 Ctgr.; efter 8,3 Ctgr. døde af 2 Dyr det ene; 6 Dyr, paa hvilke der injiceredes 10—20 Ctgr. pr. Kilo, døde alle). Ved Doser paa 9—12 Ctgr. pr. Kilo levede Dyrene oftest flere indtil 9 Dage; de viste sig de første Dage kun lidet paavirkede, men efter 2—4 Dages Forløb optraadte der i de fleste Tilfælde tetaniske Kramper af ganske samme Karakter som ved Hexamminkoboltforbindelserne.

Aquopentamminforbindelserne udvise altsaa med Hensyn til deres Virkning delvis samme Karakter som Hexamminforbindelserne, men ere langt svagere Gifte end disse.

### Diaquotetramminforbindelser.

Disse Forbindelser kunne, som nævnt, opfattes som Hexamminforbindelser, i hvilke to Ammoniakgrupper ere ombyttede med  $H_2O$ . Jeg har benyttet Diaquotetramminkoboltsulfat  $[(H_2O)_2Co(NH_3)_4](SO_4)_{1\frac{1}{2}} + 1\frac{1}{2}H_2O$ , et rødfarvet, ret let opløseligt Salt.

Denne Forbindelse har kun lidet fremtrædende Virkninger. *Frøer* frembød efter Injektion af 75 Ctgr. pr. Kilo intet abnormt. Urinen blev stærkt rød.

Ogsaa Rotter og Marsvin paavirkes yderst lidt. 2 Rotter overlevede Injektion af 50 Ctgr. og 67 Ctgr. pr. Kilo. En Rotte, paa hvilken der subkutant blev injiceret 1 Gr. pr. Kilo frembød strax intet abnormt, men blev i Løbet af 12 Timer meget mat og døde efter 24 Timer.

To Marsvin, paa hvilke der blev injiceret 1 Gr. pr. Kilo blev i Live og frembød ud over lidt Slaphed intet abnormt. Et Marsvin frembød efter Injektion af 125 Ctgr. pr. Kilo intet væsentligt i Løbet af det første Døgn, men blev derpaa slapt og krampagtig rystende og døde ca. 40 Timer efter Injektionen.

Diaquotetramminkoboltsaltene ere altsaa svage Gifte, omtrent 100 Gange svagere virkende end Hexamminforbindelserne.

### Chloropentamminforbindelser.

Af disse Forbindelser har jeg benyttet Chloropentamminkoboltnitrat [ $Cl\ Co(NH_3)_5(NO_3)_2$ ], et Salt, som er opløseligt i ca. 100 Dele koldt Vand med kirsebærrød Farve.

Paa *Frøer* har denne Forbindelse ret stærke Virkninger. Efter 14 Ctgr. pr. Kilo blev Dyrene tydelig matte, efter 25 Ctgr. slappe og ude af Stand til at springe. Efter 50 Ctgr. udførte Dyrene ingen Bevægelser og Reflexer kunde næppe paavises. Billedet af en Lammelse var altsaa langt stærkere end ved Aquopentamminkoboltsulfat, og man kunde efter Billedet vente, at Chloropentamminkoboltnitrat var en langt kraftigere Curaregift end denne Forbindelse. Undersøger man imidlertid Forholdene ved Hjælp af Træthedsrækker, viser det sig, at de to Stoffer i denne Henseende omtrent virke lige stærkt. Efter 33 Ctgr. Chloropentamminkoboltnitrat pr. Kilo var Træthedsrækken tydelig forkortet, efter 40 Ctgr. strakte den sig kun over 15, efter 50 Ctgr. kun over 3 Minuter. Efter Injektion af 70 Ctgr. pr. Kilo fremkom ingen Muskeltrækning ved Irritation af Nerven. Chloropentamminkoboltnitrat har altsaa Curarevirkning omtrent af samme Styrke

som Aquopentamminkoboltsulfat. Da imidlertid Billedet af Lammelse er saa langt stærkere fremtrædende ved den førstnævnte Forbindelse, maa man antage, at der her foruden Curarevirkningen ogsaa gør sig en Lammelse af Centralnervesystemet gældende. Dos. min. letal. er ca. 50 Ctgr. pr. Kilo. Efter mindre Doser svinder Lammelsen i Løbet af 1—2 Dage, og Dyrene ville nu udvise en ejendommelig Stillingsforandring, idet Underextremiteterne krampagtig trækkes opad, saa at Hælene berøre hinanden paa Dyrets Ryg. Stillingen ligner det Billede, BOEHM<sup>1</sup> har beskrevet ved Baryumforgiftningen. Den omtalte Stillingsforandring, som gør det ret vanskeligt for Dyret at springe, kan holde sig 14 Dage eller længere. Urinen bliver rødfarvet efter Injektion af denne Forbindelse.

For *Rotter* er Dos. min. letal. 10 Ctgr. pr. Kilo. Medens der ved de tidligere omtalte Forbindelser ikke i Løbet af de første Timer efter Injektionen viser sig noget fremtrædende Tegn paa Forgiftningen, blive Rotterne efter Injektion af dette Stof meget hurtig matte og slappe og ere efter 10—15 Minuter ude af Stand til at bevæge sig. Døden indtræder i Løbet af et Par Timer under Billedet af en Lammelse.

Det er dog navnlig overfor *Marsvin*, at dette Stofs narkotiske Virkning er iøjnefaldende. Injicerer man paa et Marsvin 7 Ctgr. pr. Kilo eller mere, vil Dyret efter 5—6 Minuter blive slapt, det falder om paa Siden og henligger saaledes med langsom Respiration. Reaktionen ere træge og svage. Rusker man Dyret op, kan det sidde og gøre et Par Skridt fremad, men falder hurtig igen om paa Siden. Naar Respirationen bliver meget langsom og overfladisk, optræder ikke sjældent lette Kramper. Dyrene kunne henligge i den beskrevne Tilstand 12 Timer eller længere og ere, hvis de overleve Forgiftningen meget matte de følgende Dage. Et Billede af denne Art ligner ikke, hvad man ser ved Curareforgiftningen, det drejer sig her — ligesom ved Frøforsøgene — sikkert om en

<sup>1</sup> Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 3, pg. 216.



Lammelse af Centralnervesystemet. Dos. min. letal. er for Marsvin 8,3 Ctgr. pr. Kilo.

Forinden Chloropentamminforbindelsen har jeg af denne Række ogsaa undersøgt Virkningen af *Nitropentamminkoboltforbindelser* (Xanthokoboltforbindelser), som fremkomme, naar man i Chloropentamminforbindelsernes komplekse Jon ombytter Cl med  $NO_2$ . Det benyttede Salt, *Nitropentamminkoboltchlorid*  $[NO_2 \cdot Co(NH_3)_5]Cl_2$  er opløseligt i ca. 40 Dele Vand med stærk gul Farve. I Modsætning til alle tidligere omtalte Forbindelser fremkalder dette Stof ved Tilsætning til Blod *Methæmoglobindannelse*. Ved at indgaa i den komplekse Jon  $[NO_2 \cdot Co(NH_3)_5]$  har saaledes Gruppen  $NO_2$  paa denne overført sine methæmoglobindannende Egenskaber (at Gruppen  $NO_2$  kan fremkalde Methæmoglobindannelse uden at optræde i joniseret Tilstand kendes jo iøvrigt ogsaa fra andre Forbindelser saaledes Amylnitrit). Den methæmoglobindannende Evne af Nitropentamminkoboltchlorid er imidlertid svag, og jeg har kun kunnet paavise den in vitro ikke paa Dyr. Virkningen af denne Forbindelse ligner iøvrigt meget, hvad der er fundet ved Chloropentamminforbindelserne, men saavel den narkotiske som den toksiske Virkning er mere fremtrædende.

Det viste sig ved Undersøgelser paa Frøer, at Nitropentamminkoboltchlorid har svag Curarevirkning, meget nær af samme Styrke som Chloropentamminforbindelserne. Dos. min. letal. er ca. 50 Ctgr. pr. Kilo. Efter at det narkotisk Stadium, som her er af længere Varighed end ved den foregaaende Forbindelse, er svundet, vise Dyrene de karakteristiske, tidligere omtalte Stillingsforandringer af Underextremiteterne. Efter Injektion af dette Salt antager Urinen i flere Dage Forbindelsen stærkt gule Farve.

Ved Rotter og Marsvin er ligeledes den lammende Virkning stærkt fremtrædende. For *Rotter* er Dos. min. letal. ca. 67 Mgr. pr. Kilo; Dyrene dø oftest i Løbet af nogle Timer. For

*Marsvin* er Dos. min. letal. 50 Mgr. pr. Kilo (2 Dyr blev i Live efter 40 og 45 Mgr. 3 Dyr døde efter 50, 60 og 67 Mgr. pr. Kilo). Dyrene blive slappe og som bedøvede allerede ca. 5 Minuter efter Injektion og dø ved de anførte Doser i Løbet af 12—40 Minuter, idet Respirationen bliver svagere og svagere og tilsidst ophører. Undertiden ses enkelte lettere Krampeanfald.

### Chloro-aquorettramminforbindelser.

Disse Forbindelser fremkomme, naar man i Chloropentamminforbindelser ombytter en Ammoniakgruppe med  $H_2O$ . Med Hensyn til deres kemiske Forhold slutte disse Forbindelser sig nær til Pentamminforbindelserne. Jeg har benyttet *Chloro-aquorettramminkoboltchlorid*  $[Cl(H_2O)Co(NH_3)_4]Cl_2$ , et Salt, som opløses i ca. 40 Dele Vand med en smuk rødviolet Farve.

Det viste sig, at denne Forbindelse er en meget svag Gift. For Frøer var Dos. min. letal. ca. 2 Gr. pr. Kilo. Ved mindre Doser frembød Dyrene kun lidt Slaphed og let Optrækning af Underextremiteterne. Urinen antog samme rødviolette Farve som den injicerede Vædske. Efter Injektion af 80 Ctgr. pr. Kilo viste en Frø intet abnormt ved Irritation af de motoriske Nerver, ligesom en optegnet Træthedsrække viste ganske normale Forhold. Denne Forbindelse har altsaa *ikke Curare-virking*.

For *Rotter* var Dos. min. letal. 40 Ctgr. pr. Kilo. Denne Dosis dræbte et Dyr i Løbet af 12 Timer, medens 50 Ctgr. pr. Kilo dræbte et andet efter 3 Timer. Dyrene blev noget matte efter Injektion men ikke narkotiserede. De døde rolig uden Krampe. Efter Injektion af 36, 33 og 20 Ctgr. pr. Kilo blev Forsøgsdyrene i Live. Ogsaa hos *Rotter* antog Urinen efter Injektion af denne Forbindelse en stærk rødviolet Farve.

For *Marsvin* var Dos. min. letal. 28 Ctgr. pr. Kilo. Efter Injektion af 28 og 29 Ctgr. døde 2 Dyr saaledes efter 2 Døgns Forløb. Dyrene blev strax meget slappe og matte, men ikke

paretiske, Respirationen blev ikke synderlig paavirket. Døden indtraadte uden Krampe. Efter 26, 25 og 20 Ctgr. pr. Kilo levede 3 Forsøgsdyr. Ogsaa i disse Tilfælde var Dyrene strax meget medtagne, men rettede sig hurtig.

### Tetramminforbindelser.

*Tetramminforbindelserne med monovalent positivt Radikal* have som omtalt Formelen  $[X'_2 Co(NH_3)_4] X$ . Jeg har af disse Forbindelser undersøgt Karbonatotetramminkoboltchlorid, Oxalatotetramminkoboltchlorid og Dinitrotetramminkoboltnitrat, ved hvilke Forbindelser der altsaa i den komplekse Jon  $X'_2 Co(NH_3)_4$  for  $X'_2$  indgaar henholdsvis  $CO_3$ ,  $C_2O_4$  og  $(NO_2)_2$ .

*Karbonatotetramminkoboltchlorid*  $[CO_3 \cdot Co(NH_3)_4] Cl$  er et rødt Salt, som er letopløseligt i Vand. Denne Forbindelse er en meget svag Gift. For *Frøer* kan jeg ikke nøjagtig angive Dos. min. letal. En Frø, paa hvilken der blev injiceret 3,3 Gram pr. Kilo (1:300), viste intet Spor af Parese eller Narkose. Urinen blev stærkt rød. 2den Dag viste sig den karakteristiske Optrækning af Underextremiteterne. 3die Dag blev Dyret meget svagt og døde 4de Dag. Efter Injektion af 2 Gr. pr. Kilo paa en Frø viste den af Musklen paa sædvanlig Maade optegnede Træthedsrække intet abnormt. Denne Forbindelse har altsaa *ikke Curarevirkning*.

Ogsaa ved Undersøgelser paa Rotter og Marsvin viste denne Forbindelse sig meget lidt toxisk. For *Rotter* fandtes som Dos. min. letal. 56 Ctgr. pr. Kilo, idet 2 Rotter efter 56 Ctgr. og 63 Ctgr. pr. Kilo døde efter 18 og 28 Timer. Der kom strax ingen Forgiftningssymptomer, men ca. 12 Timer efter Injektionen blev Dyrene meget matte og rystede stærkt. Der var intet Tegn paa Narkose. Efter mindre Doser (50 og 40 Ctgr. pr. Kilo) viste dyrene intet abnormt.

For *Marsvin* er som Dos. min. letal. fundet 67 Ctgr. pr. Kilo, idet et Dyr døde 7 Dage efter Injektion af denne Dosis. Fire



Dyr paa hvilke der blev injiceret 84, 50, 40 og 28 Ctgr. pr. Kilo levede alle. Disse Dyr sad første Dag noget stille, men frembød iøvrigt intet abnormt.

Ogsaa *Kaniner* paavirktes meget lidt af dette Stof. For at undersøge dets Virkning paa Blodtrykket blev der paa en Kanin i Løbet af 42 Minuter injiceret 50 Ctgr. pr. Kilo fordelt paa flere Doser i vena jugularis. Respirationen var under hele Forsøget kraftig og livlig, ved sidste Injektion fik Dyret et Krampeanfald. Det viste, efter at være bleven løsnat, ikke Spor af Narkose og overlevede Forsøget. Blodtrykket blev kun lidt paavirket, det sank under Forsøget ca. 20 Mm. Hjertet arbejdede ved Forsøgets Slutning regelmæssigt og kraftigt, og Frekvensen var omtrent uforandret. Ogsaa her antog Urinen den injicerede Forbindelses karakteristiske, røde Farve.

*Oxalatotetramminkoboltchlorid* [ $C_2O_4 \cdot Co(NH_3)_4$ ] Cl viste en noget større Toxicitet end den foregaaende Forbindelse, men Forgiftningsbilledet var væsentligt det samme. Dos. min. letal. er for *Rotter* 20 Ctgr. pr. Kilo. Ved denne og noget større Doser indtraadte Døden i Løbet af 1—2 Dage.. Dyrene sad stille hen, men der var ingen Tegn paa Narkose. Døden indtraadte uden Kræmper.

For *Marsvin* har jeg som Dos. min. letal. fundet 33 Ctgr. pr. Kilo. Et Marsvin døde efter denne Dosis i Løbet af 22 Timer, et andet efter 50 Ctgr. pr. Kilo i Løbet af c. 14 Timer. Dyrene blev strax ikke synderlig angrebne, men efter 6—8 Timer blev de slappe og rystende, Respirationen blev anstrængt, hivende og langsom, der var intet Tegn paa Narkose. Kort før Døden indtraadte ret hæftige Kræmper. Doser paa 28 og 20 Ctgr. pr. Kilo fremkaldte ikke Døden.

*Dinitrotetramminkoboltnitrat* [ $(NO_2)_2 Co(NH_3)_4$ ]  $NO_3$  (Flavokoboltnitrat) virker stærkere toxisk end de to omtalte Tetramminforbindelser. For *Frøer* er Dos. min. letal. c. 1 Gr. pr. Kilo. Ved denne Dosis indtræder Døden efter 4—5 Dages Forløb. Ved store Doser ses nogen Slaphed, men ingen

Parese eller Narkose. Træthedsrækker optegnede efter den omtalte Methode udvise selv efter store Doser ganske normale Forhold, denne Forbindelse har altsaa — ligesom Karbonatotetramminforbindelsen — ingen Curarevirkning. Den ejendommelige Optrækning af Underextremiteterne, som er omtalt ved flere af disse Forbindelser, fremtræder her meget stærkt selv efter mindre Doser, saaledes ser man hos Frøer efter en Fjerdedel af dræbende Minimaldosis meget hæftig Optrækning, som kan holde sig mere end 3 Uger. Urinen antager de første Dage efter Injektionen Forbindelsens karakteristiske gule Farve.

For *Rotter* fandt jeg som Dos. min. letal. 17 Ctgr. pr. Kilo. Dyrene blev efter Doser paa 20 Ctgr. eller mere hurtig slappe og døde i Løbet af faa Timer.

For *Marsvin* er Dos. min. letal. langt mindre nemlig 6,3 Ctgr. pr. Kilo (2 Dyr levede efter 5,6 og 6,3 Ctgr., 7 Dyr døde efter 6,3 7,1, 8,3, 10, 12, 14 og 16 Ctgr. pr. Kilo) Dyrene blev hurtig ret medtagne, sad sammenkrøbne og skreg ved Berøring. Der var ingen Krampe eller Parese til Stede. Senere tog Matheden mere og mere til, og Døden indtraadte uden Krampe. Efter 7—16 Ctgr. pr. Kilo indtraadte Døden efter fra 12 Timer til 3 Dage.

*Kaniner* paavirkes ikke stærkt af denne Forbindelse. For at undersøge Virkningen paa Blodtrykket blev der paa en Kanin i Løbet af 47 Minuter injiceret 12 Ctgr. pr. Kilo i vena saphena. Respirationen blev herefter noget langsom, men standsede ikke. Da Kaninen blev løsnet, var den noget slap, men kunde dog sidde op og viste intet Tegn paa Narkose. Dyret overlevede Forsøget. Blodtrykket forandredes kun meget lidt ved Injektion af den nævnte Dosis, og Hjærtet arbejdede under hele Forsøget regelmæssigt og kraftigt.

Ligesom Nitropentamminkoboltchlorid er denne Forbindelse i Stand til at omdanne *Oxyhæmoglobin* til *Methæmoglobin*, og Omdannelsen gaar her lettere for sig in vitro. Efter subkutan

Injektion af 20 Ctgr. pr. Kilo paa en Rotte er det endvidere lykkedes mig ca. 1 Time senere at konstatere Methæmoglobin i Blodet.

Det Forgiftningsbillede, som fremkaldes af de 3 Tetramminforbindelser, stemmer altsaa ret godt overens. De mangle alle Curarevirkning. Ikke heller narkotisk Virkning forefindes, efter Dinitrotetramminforbindelsen kan man vel iagttage nogen Søvnighed, men ikke egentlig Narkose. Da Forskellen mellem de 3 Forbindelser kun beror paa, at der i den komplexe Jon  $[X_2 Co(NH_3)_4]$  for  $X$  indgaar forskellige Syrerester, synes altsaa en Ombytning af denne Faktor ikke at have nogen væsentlig Indflydelse paa Karakteren af disse Stoffers Virkning. Derimod har Naturen af denne Syrerest en betydelig Indflydelse paa Forbindelsernes Toxicitet, som det vil ses af følgende:

*Tabel over Dos. min. letal. pr. Kilo for Rotter og Marsvin.*

	Karbonatotetrammin- koboltchlorid	Oxalatotetrammin- koboltchlorid	Dinitrotetrammin- koboltnitrat
Rotter	56 Ctgr.	20 Ctgr.	17 Ctgr.
Marsvin	67 —	33 —	6,3 —

Ved subkutan eller intevenøs Injektion af Opløsninger af ikke ætsende Salte har det, som bekendt, vist sig, at Saltets elektronegative Komponent, der som fri Kation vil paavirke Organismen, i Flertallet af Tilfælde ikke har stærkt toksiske Egenskaber. Til Undtagelserne høre Radikalerne  $C_2O_4$  og  $NO_2$ , hvis Salte ere stærke Gifte, selv om det i Forbindelserne indtrædende Metal er ganske indifferent. Det viser sig nu ved de undersøgte Tetramminforbindelser, at de nævnte Radikaler, naar de indgaa som Bestanddel af komplekse Joner, kunne meddele disse en større Toxicitet, end man finder hos analogt byggede Forbindelser, i hvilke andre, ikke fremtrædende toksiske Radikaler indgaa. Et ganske



lignende Forhold er paavist ved Pentamminforbindelserne, hvor Nitropentamminkoboltchlorid udviste en betydelig større Toxicitet end Chloropentamminkoboltchlorid. Jeg vil derfor, naar jeg nu gaar over til en Sammenligning mellem Virkningerne af de forskellige Grupper af Forbindelser, jeg har undersøgt, til denne ikke medtage Nitro- og Oxalatoforbindelserne, da der ved disse øjensynlig gør sig særlige Forhold gældende.

I følgende Tabel findes sammenstillet Dos. min. letal. for de forskellige undersøgte Forbindelser.

	Frø		Rotte		Marsvin	
	D. min. let. pr. Kilo.	Co i D. min. let. pr. Kilo.	D. min. let. pr. Kilo.	Co i D. min. let. pr. Kilo.	D. min. let. pr. Kilo.	Co i D. min. let. pr. Kilo.
	Ctgr.	Mgr.	Ctgr.	Mgr.	Ctgr.	Mgr.
Koboltosalte. ....	...	66	...	20	...	16
<i>Forb. med trivalent pos. Radikal:</i>						
Hexamminkoboltchlorid .....	10	22	1	2,2	1	2,3
[Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ]Cl <sub>3</sub>						
Aquopentamminkoboltsulfat .....	100	178	17	30,3	8,3	15
[H <sub>2</sub> O·Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> ](SO <sub>4</sub> ) <sub>1½</sub> + 1½ H <sub>2</sub> O						
Diaquotetramminkoboltsulfat .....	...	...	100	175	125	219
[(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ](SO <sub>4</sub> ) <sub>1½</sub> + 1½ H <sub>2</sub> O						
<i>Forb. med divalent pos. Radikal:</i>						
Chloropentamminkoboltnitrat .....	50	98	10	19	8,3	16
[Cl·Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> ](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>						
Chloroaquotetramminkoboltchlorid ..	200	476	40	95	28	66
[Cl·H <sub>2</sub> O·Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]Cl <sub>2</sub>						
<i>Forb. med monovalent pos. Radikal.</i>						
Karbonatotetramminkoboltchlorid ...	...	...	56	148	67	177
[CO <sub>3</sub> ·Co(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]Cl						

For hver Dyreart findes 2 Talrækker. I første er anført Dos. min. letal. pr. Kilo for det paagældende Dyr, i anden den i denne Dosis indeholdte Koboltmængde. Det ses strax af Tabellen, at

disse Forbindelsers Koboltindhold ikke staa i nogen Relation til dens Giftighed. Sammenlignes endvidere Giftvirkningen af Koboltammoniakforbindelserne med Giftvirkningen af Koboltosalte, viser det sig, at for samme Koboltmængde er nogle af Koboltammoniakforbindelserne langt mere toxiske, andre langt mindre toxiske end Koboltosaltene, saaledes er, sammenlignet efter deres Koboltindhold Hexamminkoboltchlorid for Marsvin 7 Gange stærkere toxisk, Diaquotetramminkoboltsulfat 14 Gange svagere toxisk end Koboltosaltene. Der findes altsaa paa dette Punkt ingen Overensstemmelse mellem Koboltammoniakforbindelserne og Koboltosaltene. Ikke heller med Hensyn til Forgiftningsbilledet har vi fundet Træk, som er fælles for disse to Grupper.

De i Tabellen anførte Formler for de undersøgte Koboltammoniakforbindelser vise, at disse alle indeholde ét Atom Kobolt i Molekulet. Da de i *anden Række* anførte Tal angiver for de forskellige Forbindelser den i Dos. min. letal. pr. Kilo indeholdte Koboltmængde, vil altsaa *Forholdet mellem 2 Tal i denne Række angive den reciproke Værdi af de paagældende Forbindelsers relative molekulære Toxicitet* ved subkutan Injektion. For at dræbe 1 Kilo Marsvin udkræves af Hexamminkoboltchlorid en Mængde som indeholder 2,2 Mgr. Co og af Diaquotetramminkoboltsulfat en Mængde, som indeholde 219 Mgr. Co. Ved subkutan Injektion virker saaledes et Molekule Hexamminkoboltchlorid 100 Gange stærkere toxisk end et Molekule Diaquotetramminkoboltsulfat. *Den molekulære Toxicitet af de forskellige Forbindelser med Toxiciteten (Dos. min. letal.) af Hexamminkoboltchlorid for de forskellige Dyr som Enhed findes anført i følgende Tabel (S. 186).*

De forskellige Koboltammoniakforbindelser udvise ikke alene en højst forskellig Toxicitet, men deres Virkemaade er højst forskellig efter de forskellige Stoffers kemisk Konstitution. Nogen fælles Karakter, som gælder for hele Rækken, har jeg ikke fundet. Vi vilde nu undersøge, hvorledes forskellige Konsti-

*Molekulær Toxicitet (D. m. l. af Hexamminkoboltchlorid = 1).*

	Frø	Rotte	Marsvin
Hexamminkoboltchlorid .....	1	1	1
Aquopentamminkoboltsulfat .....	0,112	0,073	0,147
Diaquotetramminkoboltsulfat .....	.....	0,012	0,010
Chloropentamminkoboltnitrat .....	0,204	0,111	0,135
Chloroquotetramminkoboltchlorid .....	0,042	0,023	0,033
Karbonatotetramminkoboltchlorid .....	.....	0,015	0,012

tutionsforandringer fremkalde Forandringer med Hensyn til disse Stoffers fysiologiske Virkninger.

*Hexamminkoboltsaltene* indeholde den trivalente, komplekse Kation  $Co(NH_3)_6$ , der udgør deres virksomme Bestanddel. Disse Forbindelser ere stærke Gifte, der hos Frøer fremkalde som Curare en Lammelse af de perifere motoriske Nerveendelser og derpaa, naar Lammelsen svinder, fascikulære og kloniske Muskeltrækninger. Senere viser der sig Kramper beroende paa en Irritation og forøget Reflexirritabilitet af medulla spinalis. Ogsaa hos varmbloedige Dyr ses, især efter intravenøs Injektion, Curarevirkning, og ogsaa her optræder — navnlig karakteristisk hos Marsvin — tetaniske Kramper, hvis Oprindelse sikkert maa søges i medulla spinalis.

Ombyttes i Hexamminforbindelserne en Ammoniakgruppe med  $H_2O$ , fremkommer Aquopentamminforbindelserne, hvis virksomme Bestanddel er den komplekse Kation  $H_2O \cdot Co \cdot (NH_3)_5$ . Denne Ombytning forandrer ganske Forbindelsens fysiologiske Virkning. Den molekulære Toxicitet formindskes stærkt, den er saaledes for Rotter c. 14 Gange, for Marsvin c. 7 Gange mindre end ved Hexamminforbindelserne. Aquopentamminforbindelserne vise hos Frøer kun svag Curarevirkning, og der følger ikke efter dennes Ophør Muskeltrækninger. Hos Marsvin fremkaldes sent i Forgiftningens Forløb tetaniske Kramper som ved Hexamminforbindelserne, men hertil udkræves langt større Doser end ved disse.



Omblyttes i Hexamminforbindelserne 2 Ammoniakgrupper med  $2 H_2O$  faas *Diaquotetramminforbindelserne*. Disse ere meget svage Gifte, den molekylære Toxicitet er ca. 100 Gange mindre end Tilfældet er ved Hexamminforbindelserne. De fremkalde hverken Curarevirkning eller Tetanus.

Ved Omblytning af en Ammoniakgruppe med  $H_2O$  i det trivalente Radikal  $Co(NH_3)_6$  vil altsaa dettes Toxicitet formindskes betydeligt og dets karakteristiske Virkninger blive mindre fremtrædende eller svinde. I endnu stærkere Grad vil dette ske, naar 2 Ammoniakgrupper omblyttes med  $2 H_2O$ .

Chloropentamminforbindelserne indeholde som virksom Bestanddel det divalente Radikal  $Cl \cdot Co \cdot (NH_3)_5$ . Disse Forbindelser have omtrent samme molekylære Toxicitet som Aquopentamminforbindelserne og have ligesom disse svag Curarevirkning, men have desuden en tydelig narkotisk Virkning paa Centralnervesystemet. Hos Frøer fremkalde de en ejendommelig Stillingsforandring af Baglemmerne.

Omblyttes i Chloropentamminforbindelser en Ammoniakgruppe med  $H_2O$  faas Chloroaquotetramminforbindelserne, som indeholde det virksomme Radikal  $Cl \cdot H_2O \cdot Co(NH_3)_4$ . Den molekylære Toxicitet er her 4—5 Gange mindre end ved Chloropentamminforbindelserne, og der findes hverken narkotisk Virkning eller Curarevirkning. Ved Omblytning af en Ammoniakgruppe med  $H_2O$  i den divalente Kation  $ClCo(NH_3)_5$  bliver altsaa Toxiciteten formindsket og de karakteristiske Virkninger svinde — ganske analogt med, hvad der blev fundet ved Hexamminforbindelserne.

Som Type for Tetramminforbindelserne med monovalent Radikal er undersøgt Karbonatotetramminkoboltchlorid, der som virksom Bestanddel indeholder den monovalente Kation  $CO_3 \cdot Co(NH_3)_4$ . Denne Forbindelses molekylære Toxicitet er 70—80 Gange mindre end Hexamminforbindelsernes. Tetaniske Kramper, narkotisk Virkning eller Curarevirkning findes ikke. Hos Frøer iagttoges den ved Pentamminforbin-

delserne omtalte karakteristisk *Optrækning af Underextremiteterne*.

Det fremgaar tydeligt af det fremførte, at den kemiske Bygning af den komplexe Kation, dennes Antal af Ammoniakgrupper og  $H_2O$  Grupper samt Naturen af de i nogle af de komplexe Radikaler indgaaende Syrerester har en stærk Indflydelse paa Virkemaaden af de her omhandlede Koboltammoniakforbindelser. Derimod frembyde de Forgiftningsbilleder, som fremkaldes af de forskellige Stoffer, ingen fælles Karakter, som kan tilskrives det i Forbindelserne indgaaende Kobolt. Det ligger derfor nær at antage, at det er Forbindelsernes kemiske Bygning, som er afgørende for deres Virkemaade, og at det i Forbindelserne indgaaende Metal kun spiller en underordnet Rolle. Hvis dette er Tilfældet, maa man vente, at analogt byggede Metalammoniakforbindelser, i hvilke andre Metaller indgaa, have lignende Virkninger som de omtalte Koboltforbindelser. Saadanne med Koboltammoniakbaserne fuldstændig analoge Forbindelser dannes af Metallerne Chrom og Rhodium. Chromforbindelserne ere noget ubestandige, hvorfor jeg kun har undersøgt en enkelt af disse. Rhodiumforbindelserne ere derimod meget bestandige. Disse sjældne og meget kostbare Forbindelser har Professor JØRGENSEN ligeledes stillet til min Disposition.

### Rhodiumforbindelser.

*Hexamminrhodiumnitrat* er et hvidt, krystallinsk Salt opløseligt i ca. 50 Dele Vand. De Virkninger, som denne Forbindelse fremkalder paa *Frøer*, ligner fuldstændig, hvad man finder ved den tilsvarende Koboltforbindelse. Faa Minuter efter Injektionen blive Dyrene fuldstændig slappe, derpaa svinde Reflexerne, og Respirationen ophører. Musklerne kontrahere sig livlig ved direkte Irritation, derimod ikke ved Irritation af den tilførende motoriske Nerve. Det drejer sig altsaa ogsaa her om en *typisk Curarevirkning*, som for samme

Dosis snarest er noget stærkere end ved den tilsvarende Koboltforbindelse. Efter Curarevirkningen optræder ligeledes her de karakteristiske *fascikulære-kloniske Muskeltrækninger*. Senere hen i Forgiftningens Forløb har jeg observeret krampagtige Strækninger af Underextremiteterne, derimod ikke tetaniske Kramper. Grunden hertil er maaske, at jeg ikke ved de ret faa Forsøg jeg har anstillet, har anvendt passende Doser.

Med *Marsvin* har jeg udført fire Forsøg, som jeg kort skal meddele:

Efter 11 mgr. pr. Kilo frembød et Marsvin strax intet sygeligt, men næste Dag optraadte der udtalte *tetaniske Kramper og Muskelzitren*. Død efter 36 Timer.

Efter 9 mgr. pr. Kilo fandtes et Marsvin 15 Timer efter Injektion død i typisk *tetanisk Stilling*.

4 Dage efter Injektion af 8 mgr. pr. Kilo viste et Marsvin Muskelzitren og *tetaniske Strækninger*. Død 6te Dag.

Et Marsvin overlevede Injektion af 7 mgr. pr. Kilo og frembød intet abnormt.

Dos. min. letal. er altsaa 8 mgr. pr. Kilo. Det vil ses, at Forgiftningsbilledet ganske stemmer overens med, hvad der er fundet ved Hexamminkoboltchlorid.

Med *Nitropentamminkoboltchlorid* [ $NO_2 \cdot Rh(NH_3)_5$ ] ( $NO_3$ )<sub>2</sub> er der kun udført et enkelt Frøforsøg, ved hvilket der injiceredes 40 Ctgr. pr. Kilo. Der optraadte en stærk Parese, men ikke fuldstændig Bortfald af Reflexer, ligesom Respirationen ikke standsede helt. Irritation af n. ischiadicus gav ikke Muskelkontraktion, hvorimod Musklerne kontraherede sig ved direkte Irritation. Dette Stof har *Curarevirkning*, men — ligesom Tilfældet var ved Nitropentamminkoboltchlorid — betydelig svagere end den tilsvarende Hexaminforbindelse.

Ved Forsøgene paa *Marsvin* døde et Dyr efter 56 mgr. pr. Kilo i Løbet af 2 Timer. Et Dyr levede efter 40 mgr., 2 efter 63 mgr. og 2 efter 71 mgr. pr. Kilo. Alle Dyrene blev 10—20 Minutter efter Injektionen meget slappe, faldt om paa



Siden og kunde kun med Møje bevæge Lemmerne. Respirationen blev anstrængt og langsom, Reflexerne svage. *Billedet ligner ganske, hvad der er beskrevet ved Nitropentamminkoboltchlorid*, og Døden indtraadte ligesom ved dette Stof hurtigt. Som Dos. min. let. er fundet 56 mgr. pr. Kilo — det er dog efter ovenstaaende Forsøgsrække ikke usandsynligt, at Dødens Indtræden i det paagældende Forsøg skyldtes en Tilfældighed, og at Dos. min. let. ved fornyede Undersøgelser vil findes højere.

*Aquopentamminrhodiumnitrat*  $[(H_2O)Rh(NH_3)_5](NO_3)_2$  er — ligesom Tilfældet var ved Koboltforbindelserne — *en langt svagere Gift end den tilsvarende Hexamminforbindelse*. Paa *Frøer* fremkaldte 25 Ctgr. pr. Kilo ingen fremtrædende Symptomer. Efter 40 Ctgr. pr. Kilo blev en *Frø* i Løbet af 2 Timer meget slap og kunde næppe springe, og en paa sædvanlig Maade optegnet Træthedsrække viste kun en Række smaa, uregelmæssige Trækninger, som kun strakte sig over 2 Minuter. Forbindelsen har altsaa — ligesom den tilsvarende Koboltforbindelse — *svag Curarevirkning*.

Ved Forsøgene med *Marsvin* døde et Dyr efter 83 mgr. pr. Kilo i Løbet af 12 Timer, et efter 71 mgr. pr. Kilo i Løbet af 2 Døgn. To Dyr levede efter 77 og 63 mgr. pr. Kilo. Dos. min. let. kan herefter sættes til 71 mgr. pr. Kilo. I de første Timer efter Injektionen var Dyrene noget stille, men frembød iøvrigt intet abnormt. Hos et af de Dyr, som blev i Live optraadte 6te Dag en *krampagtig Zitren*. Derimod observeredes ikke — som i nogle Tilfælde ved den tilsvarende Koboltforbindelse — tetaniske Kramper.

Af Chromforbindelser undersøgte jeg *Hexamminchromnitrat*  $[Cr(NH_3)_6](NO_3)_3$ , et orange gult, krystallinsk Stof, som opløses i ca. 40 Dele Vand. *Virkningen af denne Forbindelse svarer paa det nøjeste til Virkningen af de analoge Kobolt- og Rhodiumforbindelser*. Ved Forsøg paa *Frøer* fandt man efter 25 Ctgr. pr.

Kilo fuldstændig *Curarisering* (ved mindre Doser blev Lammelsen ikke komplet). Naar Curarevirkningen svandt, optraadte hos Forsøgsdyrene hæftige *Muskeltrækninger*, som ved de tilsvarende Koboltforbindelser; ligesom ved disse holdt Muskeltrækningerne sig længe, i et Tilfælde ere de saaledes observerede indtil 10 Dage efter deres Fremkomst. 8—14 Dage efter Injektionen har man iagttaget krampagtige Strækninger, men ikke tetaniske Kramper.

*Marsvin* frembød ved denne Forbindelse væsentlig samme Forgiftningsbillede som ved de tilsvarende Kobolt- og Rhodiumforbindelser. Der blev udført følgende Forsøg:

Et Marsvin blev efter 4 Ctgr. pr. Kilo strax meget slapt, men rettede sig hurtig. 5 Timer efter Injektionen fremkom *stærke tetaniske Kramper*. Død efter ca. 12 Timer.

Et Marsvin døde efter 13 mgr. pr. Kilo i Løbet af 15 Timer uden at være observeret nøjere.

Et Marsvin viste 4de Dag efter Injektion af 10 mgr. pr. Kilo *lette tetaniske Kramper*. Død 5te Dag.

Et Marsvin levede efter 8 mgr. pr. Kilo uden at frembyde Forgiftnings symptomer.

I efterfølgende Tabel findes sammenstillet Dos. min. letal. af de undersøgte analoge Forbindelser, endvidere disses Molekularvægt samt Dos. min. let. pr. Kilo beregnet som Grammolekul. Den sidste Værdi fremkommer som bekendt ved at

	A	B	A : B
	D. min. let. pr. Kilo Marsvin	Molekular- vægt	∞ D. min. let. pr. Kilo beregnet som Grammo- lekule
	Mgr.		
{ Hexamminkoboltchlorid . . . . .	10	268	0,000037
{ Hexamminrhodiumnitrat . . . . .	8	391	0,000021
{ Hexamminchromnitrat . . . . .	10	340	0,000029
{ Aquopentamminkoboltsulfat . . . . .	83	333	0,000228
{ Aquopentamminrhodiumnitrat . . . . .	71	393	0,000181
{ Nitropentamminkoboltchlorid . . . . .	50	261	0,000191
{ Nitropentamminrhodiumnitrat . . . . .	56	375	0,000149

dividere Dos. min. letal. med Vægten af et Grammolekule af den paagældende Forbindelse.

Tabellen viser, at Hexamminforbindelserne af de 3 Metaller stemmer meget godt overens med Hensyn deres Toxicitet, og det samme gælder i Følge det foregaaende med Hensyn til det Forgiftningsbillede, de fremkalde. Forandres i Kobolts og Rhodiums Hexamminforbindelser det virksomme Radikal ved Ombytning af en Ammoniakgruppe med  $H_2O$ , viser det sig, at saavel Toxicitet som Virkemaade af de nydannede Forbindelser forandres paa ganske overensstemmende Maade. Ganske analoge Forhold viser sig, naar i de nævnte Radikaler en Ammoniakgruppe ombyttes med en Syrerest ( $NO_2$ ). Hvad den isolerede Virkning af de tre her omhandlede Metaller angaar, vide vi intet om, hvorledes Rhodiumsalte paavirke Organismen, derimod er det bekendt, at der aldeles ingen Overensstemmelse findes mellem Virkningen af Kobolt- og af Chromsalte<sup>1</sup>. Det vil vel af disse Forhold med Sikkerhed kunne sluttet, at *de her undersøgte Kobolt-, Rhodium- og Chromammoniakforbindelsers Virkning paa den dyriske Organisme bestemmes af den kemiske Konfiguration af disse Forbindelser, hvorimod det i Forbindelserne indgaaende Metal ikke paatrykker Virkningen af disse Stoffer sit Særpræg, men med Hensyn til denne synes at være af ganske underordnet Betydning.*

<sup>1</sup> PANDER: Arbeiten des pharmacologischen Instituts zu Dorpot. Bd. II. pg. 1.