

XVII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität München.

Ueber die Wirkung der Chlormethylate einiger Azole auf Athmung und Kreislauf.

Von

H. Tappeiner.

(Mit 1 Curve im Text.)

Gelegentlich einer Untersuchung, welche A. David im hiesigen Institut über die Wirkung einiger Isoxazole¹⁾ angestellt hat, fand sich eine sehr merkwürdige Beeinflussung der Athmung und des Kreislaufes, dass ich mich veranlasst sah, dieselbe näher zu verfolgen. Ehe ich indess auf diese letztere Untersuchung eingehe, wird es angezeigt sein, zur Orientirung über die allgemeinen Wirkungen dieser Stoffe das Wichtigste aus der Arbeit A. David's hervorzuheben.

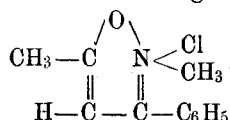
Die Isoxazole sind eine von L. Claisen²⁾ durch Vereinigung von β -Diketonen mit Hydroxylamin dargestellte Gruppe von Körpern, welche als gemeinsamen Kern einen aus 3 Kohlenstoffatomen, einem Stickstoff- und einem Sauerstoffatom gebildeten fünfgliedrigen Ring enthalten. Sie stehen in naher Beziehung zu den aus β -Diketonen und Phenylhydrazin erhaltbaren Pyrazolen. Da letztere bereits einmal Gegenstand einer pharmakologischen Untersuchung aus dem hiesigen Institut waren³⁾, lag deren Untersuchung nahe, zumal hierzu die Originalpräparate von L. Claisen freundlichst zur Verfügung gestellt waren. Die Versuche befassten sich hauptsächlich mit dem Methylphenylisoxazol. Da dasselbe in Wasser kaum löslich ist und auch keine brauchbaren Salze bildet, wurde es in Form seines krystallisirten, in Wasser leicht löslichen Chlormethylates angewendet.

1) Pharmakologische Versuche über einige Isoxazole. Inaug.-Diss. München 1892. J. F. Lehmann.

2) Ueber die Isoxazole. Ber. der Deutschen chem. Gesellsch. 1891. S. 3900.

3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVIII. S. 295 und Bd. XXX. S. 231.

Die Strukturformel dieser Verbindung ist:



In Gaben von 0,02 erwies sie sich, bei Fröschen in Form einer 5 proc. Lösung einem Lymphsack einverleibt, als ein Körper, der in kurzer Zeit Stillstand der Athmung hervorbringt und eine allmählich sich entwickelnde, absteigende Lähmung des centralen Nervensystems bis zum Erlöschen der Reflexerregbarkeit (nach $\frac{3}{4}$ — $2\frac{1}{2}$ Stunden) verursacht.

Zu dieser Zeit giebt Reizung des freigelegten Nervus ischiadicus durch den Inductionsstrom noch deutliche Muskelzuckungen bei Rollenabstand 10, directe Muskelreizung noch Reaction bei Rollenabstand 17. Nach zwei weiteren Stunden ist die Erregbarkeit der Muskeln vom Nerven aus erloschen, die directe Muskelreizung aber noch von Erfolg. Die Substanz wirkt also in geringem Grade im Sinne einer curareartigen Base. Das Herz wird selbst nach dem Erlöschen der Nervenirregbarkeit noch schlagend gefunden.

Bei Meerschweinchen und Kaninchen zeigt sich als erste Wirkung einer subcutanen Dosis, welche um 0,1 pro Kilo Körpergewicht sich herumbewegt, eine durchschnittlich 2—3 Stunden anhaltende Zunahme der Harnsecretion.

Die Meerschweinchen werden dadurch zu häufigem Harnlassen (3—6 mal in der Stunde) veranlasst. Bei Karenz-Kaninchen wird das Harnvolumen auf das Doppelte bis Vierfache gesteigert. Auffallend bei Meerschweinchen, weniger bei Kaninchen ist auch das Auftreten von dünnflüssigem, sehr lufthaltigem, daher milchweiss erscheinendem Schleim in den Augenwinkeln, der, abgewischt, in kürzester Zeit durch neuen ersetzt wird. Auch in der Mundhöhle ist eine vermehrte Flüssigkeitsabsonderung zu beobachten, welche sich anscheinend nur auf die Schleimdrüsen beschränkt, da eigentlicher Speichelfluss nicht zu constatiren war. Das Thier reagirt auf sie durch häufige Kau- und Wischbewegungen.

Bei Hunden sind wiederholtes Erbrechen, bei Tauben Entleerung des Futters aus dem Kropfe durch Würgebewegungen die ersten Erscheinungen. Erregung von Secretionen konnte bei diesen Thieren nicht beobachtet werden.

Im weiteren Fortgange der Vergiftung entwickelt sich sodann bei allen Thierarten ein Zustand körperlicher Schwäche, insbesondere der hinteren Extremitäten, in Folge dessen die Thiere nur mühsam

auf den Beinen sich halten können und später dies Vermögen ganz verlieren. Daneben bestehen auch Erregungserscheinungen. Die Thiere beginnen zu zittern und zu zucken und verfallen sodann periodisch in allgemeine, grösstentheils klonische Krämpfe, so stark, dass sie oft auf weite Strecken am Boden fortgeschleudert werden. Da diese Krämpfe bei einer weissen Maus, deren Rückenmark 2 Tage vorher zwischen dem 5. und 6. Brustwirbel mittelst des Paquelin'schen Thermokauters durchgebrannt war, am Hinterthier nicht mehr auftraten, obwohl dasselbe gut reflectorisch sich erregbar zeigte, muss man annehmen, dass ihr Ursprung nicht im Rückenmarke liegt. Mit Zunahme allgemeiner Schwäche verlieren auch die Krämpfe allmählich an Intensität, wogegen die Sensibilität sich noch gut erhalten zeigt, indem das Thier auf schmerzhaft eindrücke durch Schreien reagiert. Zu diesem Zeitpunkte ändert die Athmung, welche vor dem Krampfstadium verlangsamt und während desselben wieder etwas frequenter geworden war, aber immer ausgiebig genug erschien, ziemlich plötzlich ihren Charakter. Sie wird stark verlangsamt, langgezogen und unregelmässig. Das Thier sperrt in höchster Dyspnoe nach Luft schnappend das Maul auf und stösst mitunter gellende Schreie aus. Bald darauf steht die Athmung definitiv still, während das Herz noch einige Minuten regelmässig weiter schlägt. Die tödtliche Dosis beträgt 0,11 pro Kilo Körpergewicht. Vergiftungen durch kleinere Dosen endigen mit Genesung, 0,06 pro Kilo waren wirkungslos.

Bei der Section fanden sich bei Mäusen und Meerschweinchen in der Lunge Oedem und Ekchymosen, und die Nasenhöhle, die Luftröhre und deren Verzweigungen waren angefüllt mit einer schaumigen, öfters mit Blut untermischten Flüssigkeit. Bei Kaninchen zeigten sich in der Lunge ebenfalls Ekchymosen, in den Luftwegen starke Durchfeuchtung ohne eigentliche Flüssigkeitsansammlung. Die serösen Ueberzüge der Luft- und Bauchhöhle waren bei allen 3 Thiergattungen stark durchfeuchtet, einige Male konnten auch einige Cubikcentimeter blutfreies, rasch gerinnendes Exsudat aufgefangen werden. Bei Hund und Taube fehlten diese Befunde.

Sehr auffallend war der frühe Eintritt der Todtenstarre, besonders bei Kaninchen. Bei letzteren Thieren beginnt die Starre unmittelbar nach dem Athemstillstande und ist nach 7 Minuten völlig ausgebildet. Das Herz schlägt noch, wenn der Körper schon brett hart ist. Beim Hunde, bei Meerschweinchen, Maus und Taube war die Beschleunigung weniger auffallend, bei Fröschen fehlte sie ganz.

Nach dieser Schilderung des bei subcutaner Application hervortretenden Wirkungsbildes gehe ich nunmehr auf die merkwürdigen **Veränderungen der Athmung und des Kreislaufs** ein, welche bei intravenöser Injection des Phenylmethylisoxazolchlormethylats¹⁾ zu beobachten sind.

Injicirt man einem Kaninchen, dessen Athmung in bekannter Weise von der Trachea aus mit Schreibkapsel und zwischen geschalteter Luftvorlage nebst Seitenöffnung registriert wird, 1—2 mg dieser Substanz pro Kilo Thiergewicht in eine Vene, so sieht man die Athmung rasch an Intensität (Höhe des Hebelausschlages) abnehmen und nach wenigen Secunden ganz zum Stillstande kommen, worauf sie nach einiger Zeit zunächst ganz niedrig und langsam wieder einsetzt und innerhalb der nächsten 1—2 Minuten die alte Intensität und Frequenz wieder erreicht.

Anfälle von allgemeinen Krämpfen während des Athemstillstandes sind eine häufige, aber nicht regelmässige Begleiterscheinung.

Die nebenstehende, auf $\frac{1}{2}$ verkleinerte Curve (von rechts nach links zu lesen) zeigt einen solchen Stillstand von 80 Secunden Dauer, nebst den zugehörigen Veränderungen des Kreislaufs. Derselbe ist durch Injection von 0,003 Substanz erzeugt und dem später zur Besprechung kommenden Versuche 2 entnommen.

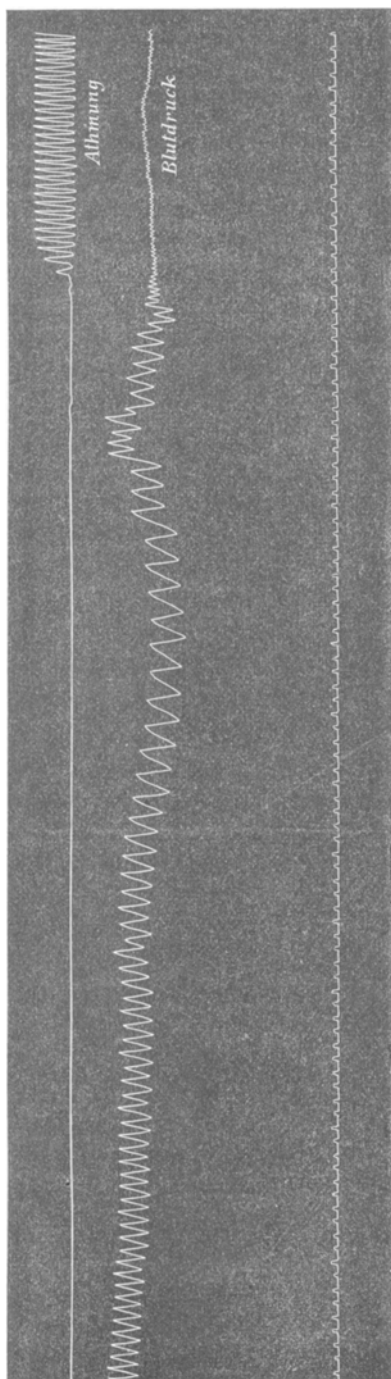
Wiederholung der Injection ruft das Phänomen aufs Neue hervor. Zum Belege sei Versuch 1 angeführt, in welchem es 25 mal nach einander während der Versuchszeit von $1\frac{1}{2}$ Stunden hervorgerufen werden konnte.

1. Versuch.

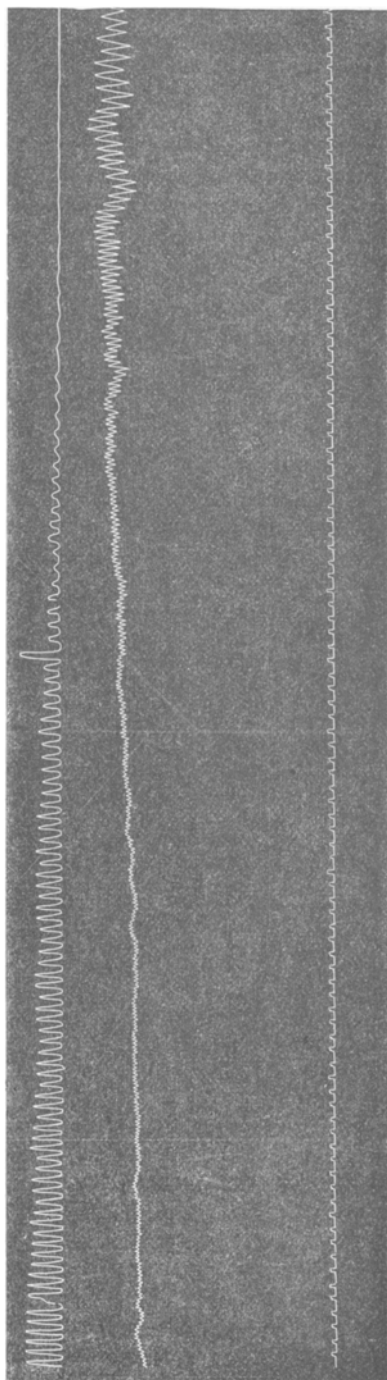
Kaninchen 2250 g, Trachea mit Schreibkapsel und Luftvorlage verbunden. Canüle in Jugularis, später auch in V. cruralis. 2proc. wässrige Lösung.

Zeitdauer von Injection bis Beginn der Wirkung in Secunden	Dauer des Athemstillstandes in Secunden	Bemerkungen
		Injectionen in die Vena jugularis:
		Injection von 0,006 g Substanz. Sofortiger langdauernder Athemstillstand, der erst durch künstliche Athmung gehoben wurde.
5	16	Injection von 0,002 g Substanz.
5	5	= = 0,001 g =

1) Der Kürze halber ist diese Substanz in der Folge häufig als Isoxazol oder Isoxazolmethylat bezeichnet.



Curve 1.



Curve 2.

Zeitdauer von Injection bis Beginn der Wirkung in Secunden	Dauer des Athemstill- standes in Secunden	Bemerkungen
8	3	Injection von 0,001 g Substanz. Als Beendigung des Athemstillstandes Krampfbewegung, an die sich sogleich regelmässige Athmung anschliesst.
8	9	Injection von 0,002 g. 2 intercurrente Krämpfe.
8	18	" = 0,0025 g. Heftiger intercurrenter Krampf.
9	50	" = 0,004 g. 3 heftige intercurrente Krämpfe.
		Jetzt wurde beiderseitig der N.-vagus durchschnitten. Die Athmung verlangsamte sich von 64 auf 36 in 1 Minute.
7	6	Injection von 0,001 g.
8	30	" = 0,002 g. 1 intercurrenter Krampf.
8	30	" = 0,004 g. 2 intercurrente Krämpfe.
8	40	" = 0,0075 g. 3 " "
		Injection in die Vena cruralis.
11	10	" von 0,002 g.
12	8 $\frac{1}{2}$	" = 0,0025 g.
11	Nur Athem- schwankung	" = 0,0005 g.
12	Nur Athem- schwankung	" = 0,0005 g.
11	34	" = 0,004 g. 2 intercurrente Krämpfe.
10	26	" = 0,008 g. 2 " "
		Jetzt wurden die Injectionen wieder in die V. jugularis gemacht:
9	10	Injection von 0,002 g.
9	10	" = 0,002 g.
9	8	" = 0,0007 g.
12	Nur ein Krampf	" = 0,0005 g.
10	6	" = 0,0007 g.
8	Nur Krampf- bewegung	" = 0,0004 g.
8	Nur zwei Krämpfe	" = 0,0005 g.
8	13	" = 0,004 g. 3 intercurrente Krämpfe.
8	28	" = 0,008 g. 4 " "
8	Athemstill- stand u. Tod	" = 0,032 g. Der Athemstillstand wurde Anfangs von intercurrenten Krämpfen unterbrochen. Es wurde künstliche Athmung eingeleitet, doch vergebens. Die natürliche Athmung kam nicht wieder in Gang. Das Thier hatte im Ganzen 0,117 g intravenös erhalten = 0,052 g pro Kilo Körpergewicht.

Die Dauer des Athemstillstandes wächst mit der Menge der injicirten Substanz, wie folgende Zusammenstellung aus diesem und einigen anderen Versuchen veranschaulicht:

Menge der Substanz pro Kilo Thier	Dauer des dadurch erzeugten Athem- stillstandes in Secunden
0,0002	Nur Intensitätsverminderung von 3—5 Athemzügen
0,0004	3—6
0,0009	9—30
0,0017	30—80

Injectionen noch grösserer Mengen bringen Athemstillstände von mehreren Minuten Dauer. Die Thiere gehen dann an Erstickung zu Grunde. Wird jedoch noch rechtzeitig künstliche Respiration eingeleitet, so kehrt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, falls es kräftige ausgewachsene Thiere sind, die natürliche Athmung wieder.

Die Zeit des Eintrittes des Athemstillstandes hängt von der Wahl der Injectionsstelle ab. In Versuch 1 betrug sie bei Injection in die Vena jugularis 5—8 Secunden, bei Injection in die Vena cruralis 10—12 Secunden. Von bestimmendem Einflusse ist die Concentration der Lösung, bezw. die Geschwindigkeit, mit der die Injection vorgenommen wird. Von einer Lösung von 0,2 Proc. bewirkten in dem noch zu erwähnenden Versuche 2 1 ccm = 0,002 Substanz rasch (in 7 Secunden) injicirt einen Athemstillstand von 9 Secunden Dauer; die doppelte Menge derselben Lösung, nämlich 2 ccm, sehr langsam (in 100 Secunden) injicirt nur eine geringe, auf wenige Athemzüge am Schlusse der Injection beschränkte Intensitätsverminderung. Hierdurch erklärt es sich auch, warum David bei subcutaner Injection solche Athemstillstände nicht beobachten konnte.

Bei Wiederholung der Injection erscheint, wie schon erwähnt, das Phänomen stets aufs Neue, zunächst in unveränderlicher Weise. Wenn jedoch bei Fortsetzung der Injectionen die dem Thiere einverleibte Substanzmenge eine gewisse Grösse (0,01—0,05 für das Kilogramm Körpergewicht) erreicht hat, ändert es seinen Charakter. Die Athemstillstände werden kürzer, die Zeiten aber, welche die Athmung braucht, um von Null wieder auf constante Intensität anzuwachsen, länger, zugleich stellt sie sich nicht mehr auf die frühere Höhe ein, sondern bleibt niedriger als vorher. Schliesslich tritt ein eigenthümlicher Zustand von verminderter Erregbarkeit des „Athmungscentrums“ auf. Die Athmung verbleibt nach ihrer Wiederkehr so flach und langsam, dass das Blut nicht mehr genügend arterialisirt werden kann, und das Thier ohne künstliche Beathmung zu Grunde gehen würde. Unterbricht man, nachdem das Blut wieder gut arteriell geworden, die künstliche Respiration, so setzt die natürliche Athmung nach einiger Zeit, nämlich sobald das Blut wieder stark venös geworden, wieder ein, bleibt aber ungenügend, d. h. langsam und flach, auch wenn man wartet, solange es mit dem Leben des Thieres verträglich ist. Hat man dann wieder einige Zeit künstlich beathmet, so ruft starke, durch Unterbrechung der künstlichen Respiration erzeugte Venosität, wieder dieselbe ungenügende natürliche Athmung hervor u. s. w., bis durch eine neue Injection das „Athmungscentrum“ völlig gelähmt ist.

Die geschilderten vorübergehenden Stillstände der Athmung sind nicht die einzigen Veränderungen, welche man bei intravenösen Injectionen kleiner Mengen des Isoxazolmethylats beobachtet.

Kymographische Aufnahmen mittelst eines in die Carotis eingesetzten Quecksilbermanometers zeigen sie stets begleitet von charakteristischen Aenderungen des Kreislaufs, wie die folgenden, aus Versuch 2 gezogenen Messungen und die demselben Versuche entnommene Curve erkennen lassen.

2. Versuch.

Kaninchen 2350 g. Luftröhre mit Schreibkapsel, Carotis mit Hg-Manometer verbunden, Injection in Vena jugularis.

Zeit	Druck mm Hg	Pulsfrequenz pro Min.	Respirations-			Bemerkungen
			Frequenz pro Min.	Intensität	Pause in Secunden	
4 h 15 m	108	237	110	11	—	Nach Injection von 0,001 Isoxazol-methylat in 2 proc. Lösung erfolgt nur Herabsetzung der Intensität von 2—3 Athemzügen ohne erheblichere Aenderung von Blutdruck und Pulsfrequenz.
4 h 17 m	—	—	—	—	—	
4 h 18 m	106	245	108	14	—	Nach Injection von 0,002 derselben Lösung. Die eingeklammerte Zahl bedeutet die der Drucksteigerung vorausgehende Blutdrucksenkung.
4 h 19 m	(82) 122	60	—	—	7	
4 h 21 m	113	228	108	14	—	Nach Inj. von 0,002 derselben Lösung.
4 h 22 m	(103) 123	54	—	—	14	
4 h 24 m	104	228	102	12	—	Nach Inj. von 0,003 derselben Lösung.
4 h 25 m	(95) 123	40	—	—	80	
4 h 28 m	103	234	88	12	—	Nach 0,004 in 0,2 proc. Lösung in 100 Secunden injicirt, keine Veränderung.
4 h 29 m	—	—	—	—	—	
4 h 36 m	(74) 110	60	—	—	8	Nach 0,002 derselben Lösung in 7 Secunden injicirt.
4 h 40 m	95	240	78	8	—	Nach 0,006 in 2 proc. Lösung in 30 Secunden injicirt.
4 h 41 m	(57) 112	40	—	—	14	
4 h 43 m	91	216	72	4	—	Nach Injection von 0,012 in 2 proc. Lösung in 40 Secunden.
4 h 44 m	(68) 127	48	—	—	50	
4 h 47 m	99	214	60	2	—	Nach Injection von 0,02 in 2 proc. Lösung in 50 Secunden.
4 h 48 m	(99) 129	84	—	—	20	
4 h 51 m	97	204	54	2	—	Nach Injection von 0,03 in 2 proc. Lösung in 60 Secunden.
4 h 52 m	(96) 137	100	—	—	20	
4 h 54 m	91	228	55	1	—	Nach Injection von 0,01 in 2 proc. Lösung.
4 h 55 m	(91) 127	140	—	—	11	

Zeit	Druck mm Hg	Pulsfrequenz pro Min.	Respirations-			Bemerkungen
			Frequenz pro Min.	Intensität	Pause in Secunden	
4 h 56 m	90	226	50	—	—	Die Athmung ist jetzt so flach geworden, dass das arterielle Blut venöses Aussehen erhält, und der Blutdruck nur durch permanent erhaltene künstliche Beathmung auf normaler Höhe erhalten werden kann. Nach Unterbrechung der künstlichen Respiration setzt die natürliche Athmung zwar ein, das Blut in der Carotis wird aber rasch venös, u. der Blutdruck fängt stark zu sinken an.
5 h 10 m	32	198	—	—	—	Nach Injection von 0,02.
5 h 16 m	34	200	—	—	—	Nach Unterbrechung der künstlichen Respiration gegen deren Schluss rudimentäre, natürliche Athmung sich zeigt.
5 h 20 m	91	206	—	—	—	Nach Aortencompression.

Der Puls erfährt mit dem Eintritte des Athmungsstillstandes eine sehr bedeutende Verlangsamung, um so stärker, je grösser die Menge der injicirten Substanz, resp. die dadurch erzielte Dauer des Athmungsstillstandes ist. Das Maximum der Verlangsamung zeigt sich gleich im Anfange und betrug in dem in der Curve reproducirten Abschnitte aus Versuch 2, wo durch die Kilogrammdose von 0,0013 ein Athemstillstand von 80 Secunden Dauer erzielt wurde, 40 Schläge auf eine Minute ausgerechnet, gegen 228 vorher. Die Frequenz nimmt dann noch während des Athemstillstandes allmählich wieder zu, erreicht aber die normale Zahl erst ungefähr eine Minute, nachdem die Athmung wieder den früheren Umfang erreicht hat.

Der Blutdruck sinkt zunächst gewöhnlich etwas herab, steigt aber dann nach wenigen Secunden auf eine übernormale Höhe, von welcher er dann allmählich wieder absinkt, so dass die Norm ungefähr zur gleichen Zeit wie beim Pulse wieder erreicht wird.

Bei wiederholten Injectionen, ungefähr zur selben Zeit, wo die Athmung nach dem Stillstande nicht mehr den früheren Umfang erreicht, erfährt das Verhalten des Pulses und des Blutdruckes insofern eine Aenderung, als die Pulsverlangsamung nicht mehr so grosse Werthe annimmt, und die Erhöhung des Blutdrucks bedeutender und auf einen kleineren Zeitraum zusammengedrängt ist, wodurch sie noch augenfälliger erscheint.

Wenn dann in Folge solcher Injectionen die Athmung in der bereits beschriebenen Weise ganz ungenügend geworden ist, und nur mehr künst-

liche Respiration das Leben des Thieres erhält, bewirkt eine weitere Injection einer kleinen Menge von Substanz schliesslich rasches Absinken des Blutdruckes auf die nach Lähmung des „vasomotorischen Centrums“ übliche Höhe (30—35 mm). Dass die Ursache dieses Absinkens in der That Lähmung des genannten Centrums ist, kann man aus dem Umstande schliessen, dass Reizung desselben Venosität des Blutes nach Unterbrechung der künstlichen Respiration von $\frac{3}{4}$ Minuten Dauer, an deren Schluss wieder Andeutungen natürlicher Athmung sich zeigten, den Blutdruck nicht zu erhöhen vermochte, wogegen mechanische Verengerung des Strombettes durch manuelle Compression der Bauchorta den Druck auf die normale Höhe (90 mm) brachte und während ihrer Dauer auf derselben erhielt.

Was nun die Erklärung der beschriebenen, durch vorübergehenden Stillstand der Athmung, Verlangsamung des Pulses und Steigerung des Blutdruckes charakterisirten Erscheinungen anlangt, so schien anfangs folgende Annahme einige Berechtigung zu haben. Das Phenylmethylisoxazolchlormethylat ist eine leicht zersetzliche Substanz. Nach einer brieflichen Mittheilung Prof. Clasen's tritt durch verdünnte Alkalien bereits in der Kälte ein fischartiger Geruch, vielleicht von abgespaltenem Methylhydroxylamin herrührend, auf. Unter der Annahme nun, dass das Phenylmethylisoxazolchlormethylat eine das Athmungscentrum in kleinsten Dosen rasch lähmende Substanz wäre, und dass die angegebene Zersetzung auch im Organismus sehr rasch sich vollzöge, würde der vorübergehende Athmungsstillstand sich erklären lassen. Die gleichzeitig auftretende Pulsverlangsamung und die Blutdrucksteigerung wären als Folgen des Athmungsstillstandes aufzufassen, und die bei wiederholten Injectionen schliesslich sich zeigende dauernde Lähmung des Athmungscentrums und die Lähmung des Gefässcentrums der cumulirten Wirkung eines der bei der Zersetzung des Isoxazolchlormethylats auftretenden Productes zuzuschreiben. Weitere Untersuchungen ergaben indess die Unhaltbarkeit dieser Vorstellung.

1. Es wurde bereits in dem vorgeführten Versuche (2) beobachtet, dass nach wiederholten Injectionen der Substanz, zur Zeit, wo die Stillstände der Athmung kürzer werden, und die dauernde Herabsetzung ihrer Intensität sich geltend macht, dieselbe schon wieder beginnt, noch ehe die in gleichmässiger Geschwindigkeit vor sich gehende Injection zu Ende ist. In Versuch 2 vermochte eine 50 Secunden in Anspruch nehmende Injection von 0,02 Substanz nur einen Athemstillstand von 20 Secunden Dauer hervorzurufen; die folgende, 60 Secunden währende Injection von 0,03 ebenfalls nur einen Stillstand von 20 Secunden.

2. Die Pulsverlangsamung und die Blutdrucksteigerung sind unab-

hängig vom Athmungsstillstande, denn sie treten in gleicher Weise noch auf, nachdem das Thier curarisirt und künstlich respirirt ward.

Wird ausserdem noch der Vagus am Halse beiderseits durchschnitten, so bleibt die Pulsverlangsamung aus, die Blutdrucksteigerung aber noch bestehen.

Versuch 3.

Kaninchen 2100 g. Trachea mit Luftvorlage und Schreibkapsel, Carotis mit Hg-Manometer verbunden.

Zeit	Pulsfrequenz in Min.	Druck in mm Hg	Bemerkungen
11 h 50 m	250	104	
11 h 55 m	42	131	Nach Injection von 0,004 Isorazol: Athemstillstand von 78 Secunden.
12 h — m	258	110	Curarisirung. Einleitung künstlicher Respiration.
12 h 5 m	70	152	Nach Injection von 0,004.
12 h 10 m	256	111	
12 h 15 m	54	148	Unterbrechung der künstlichen Respiration.
12 h 19 m	250	110	
12 h 21 m	84	142	Nach Injection von 0,004.
12 h 24 m	240	104	Nach Durchschneidung des N. vagi.
12 h 26 m	240	165	Nach Injection von 0,004.
12 h 28 m	238	103	
12 h 30 m	240	165	Nach Injection von 0,004.
12 h 34 m	198	142	Nach Unterbrechung der künstlichen Respiration.
12 h 37 m	236	110	Versuch abgebrochen.

3. Der vorübergehende Stillstand der Respiration ist kein passiver Vorgang. Wenn man nämlich die Injection bei einem Thiere vornimmt, dessen Trachea mit Schreibkapsel und Luftvorlage luftdicht (d. h. ohne Nebenöffnung) verbunden ist, so erkennt man allerdings, dass der Stillstand in Expirationsstellung des Thorax erfolgt, die vom Hebel der Schreibkapsel gezeichnete gerade Linie liegt aber regelmässig höher, als dem Stande des Hebels bei den gewöhnlichen Expirationen entspricht.

Es handelt sich also bei dem in Rede stehenden Phänomen nicht um eine Lähmungserscheinung, sondern um eine neben einander bestehende Erregung dreier Centren: des Vaguscentrums, des Gefässcentrums und des von mehreren Physiologen angenommenen „Expirationscentrums“.

Eine derartige Wirkung bei intravenöser Application einer Substanz ist bisher meines Wissens ohne Beispiel. Sie lässt sich nur in Parallele setzen mit den Erscheinungen bei Reizung peripherer Nerven. Ich übergehe die von zahlreichen Autoren beobachteten expiratorischen Stillstände bei elektrischer oder chemischer Reizung der N. laryn-

geus, des centralen Vagusstumpfes, des Glossopharyngeus, des N. sympathicus und verschiedener Hautnerven, weil es nicht bekannt ist, ob hiermit auch eine vom Athmungsstillstande unabhängige Pulsverlangsamung und Blutdruckssteigerung verbunden ist, sondern wende mich sofort den Untersuchungen Kratschmer's¹⁾: „Ueber Reflexe von der Nasenschleimhaut auf Athmung und Kreislauf“, zu, welche hierbei das grösste Interesse beanspruchen.

Kratschmer fand bekanntlich in Hering's Laboratorium, dass Einathmung, resp. Einblasung der Dämpfe von Chloroform oder Aether, von Tabaksrauch und anderen reizenden Substanzen bei Kaninchen eine sofortige Hemmung der Athmung in Expirationsstellung von 9—53 Secunden Dauer bewirken, während welcher Zeit die Athmungsfeder einen meist beträchtlich höheren Stand einnimmt, als bei den vorausgegangenen Expirationen. Nach dieser Zeit beginnen die Athmungsbewegungen wieder, zunächst flach und langsam, um nach ca. einer Minute wieder die frühere Frequenz und Tiefe zu erreichen.

Die Athmungshemmung ist begleitet von einer beträchtlichen Pulsverlangsamung und einer Blutdruckssteigerung, welche erst nach ca. einer Minute, nachdem die Athmung wieder normal geworden, verklingen, und welche unabhängig vom Respirationsstillstande sind, da sie auch noch an curarisirten und künstlich beathmeten Thieren auftreten. In der That eine überraschende Uebereinstimmung mit den Erscheinungen nach intravenöser Injection von Phenylmethylisoxazolchlormethylat.

Ausser den genannten 3 Vorgängen bei Einwirkung reizender Dämpfe beobachtete Kratschmer noch einen vierten, nämlich einen Verschluss der Stimmritze während des Athemstillstandes. Um zu sehen, ob auch diese letzte Erscheinung den Injectionen von Phenylmethylisoxazolchlormethylat eigen ist, verfuhr ich in derselben Weise wie Kratschmer. Das Thier wurde tracheotomirt und der obere Stumpf der Luftröhre dicht unterhalb des Kehlkopfes abgeschnitten, so dass beim Hineinsehen in die kurze Kehlkopfröhre das Spiel der Stimmbänder genau verfolgt werden konnte. Entsprechend den Angaben Kratschmer's sieht man die Stimmritze weit klaffend und den Athembewegungen nur insoweit folgend, als sie bei der Einathmung noch etwas weiter wird und bei der Ausathmung eben merkbar sich verengt. Sobald jedoch durch eine Injection von Isoxazol der Athemstillstand beginnt, nähern sich auch die Stimmbänder bis zur dichten Berührung und verharren in dieser Stellung bis zum ersten

1) Sitzungsber. der Wiener Akademie 1870. Bd. LXII. S. 147 ff.

Athemzuge. Nur wenn während des Athemstillstandes Krampfanfälle auftreten, sieht man dieselben vorübergehend etwas auseinanderweichen.

Es besteht mithin auch in diesem Punkte eine vollständige Uebereinstimmung zwischen den Erscheinungen bei Einathmung reizender Dämpfe und bei Injection von Methylphenylisoxazolchlormethylat.

Die Wirkungen der reizenden Dämpfe sah Kratschmer nicht mehr auftreten an Thieren, denen beiderseits der Ramus ophthalmicus des Nervus trigeminus durchschnitten worden war. Sie sind demnach der Ausdruck eines von der Nasenschleimhaut ausgehenden, durch die Bahnen dieses Nerven vermittelten Reflexactes.

Die Vermuthung, dass es sich bei den Erscheinungen nach Injection des Isoxazolchlormethylats um eine centrale Erregung dieses Reflexapparates handelte, schien die meiste Berechtigung zu haben.

Bei der experimentellen Prüfung desselben glaubte ich, von der immerhin schwierig auszuführenden beiderseitigen Durchschneidung des Trigeminus absehen zu können und auf einem bequemeren Wege zum Ziele zu kommen, nämlich durch Verwendung des Cocaïns. Es gelingt überraschend leicht, durch Einführung von 2—3 kleinen, in 10 proc. Cocaïnlösung getauchten Pinseln in jedes Nasenloch oder noch zweckmässiger nach dem Vorgange von P. Rosenberg¹⁾ durch Einblasen einer solchen Lösung mittelst eines kleinen Zerstäubers die Nasenschleimhaut so empfindungslos zu machen, dass nach einigen Minuten die Wirkung reizender Dämpfe — des Chloroforms und etwas später und nicht immer ganz vollständig des Tabakrauches — sich aufgehoben zeigt.

Macht man nun an einem in einer dieser Weisen cocaïnisirten Kaninchen eine Injection von Isoxazol in vorher als wirkungsvoll erprobter Dosis, so bleibt seine charakteristische Wirkung auf Athmung und Kreislauf völlig aus oder ist nur andeutungsweise vorhanden. Wartet man dann, bis die Anästhesie der Nasenschleimhaut verklungen ist, und der Reflex durch Chloroform oder Rauch wieder eintritt, was durchschnittlich nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde der Fall ist, so erweist sich auch das Isoxazol wieder in gewohnter Weise wirksam. Als Beleg hierfür führe ich den folgenden Versuch im Auszuge an.

1) Ueber eine neue Methode der allgemeinen Narkose. Berliner klinische Wochenschr. 1895. Nr. 1. u. 2.

Kaninchen 2450 g. Luftkapsel mit Trachea verbunden, Manometer in Carotis, Canüle in Vena jugularis.

Blutdruck 115 mm Hg, Pulsfrequenz 245 pro Minute, Respirationsfrequenz 68.

10 h. 48 m. Einathmung von Rauch: Athmungspause von 44 Sekunden Dauer mit Blutdrucksteigerung auf 152 mm und Pulsverlangsamung auf 100.

10 h. 54 m. Einathmung von Chloroform, 11 Sekunden lang: Athmungspause von 36 Sekunden, Blutdrucksteigerung auf 140, Pulsverlangsamung auf 110.

11 h. 6 m. Injection von 0,004 Isoxazol in 2proc. Lösung: Athmungspause von 42 Sekunden, Blutdrucksteigerung auf 148, Pulsverlangsamung auf 106.

11 h. 16 m. Cocaïnisirung der Nase durch 4 Pinsel 10 proc. Lösung: Blutdruck, Puls- und Athmungsfrequenz bleiben unverändert.

11 h. 25 m. Einathmung von Rauch: Unbedeutende Verminderung der Intensität der folgenden 5 Athemzüge ohne wesentliche Aenderung der Frequenz.

11 h. 27 m. Einathmung von Chloroform 11 Sekunden lang: Keine Veränderung.

11 h. 32 m. Injection von 0,004 Isoxazol: Keine Veränderung von Athmung, Blutdruck und Pulsfrequenz.

11 h. 36 m. Injection von 0,006 Isoxazol: Intensitätsverminderung einiger Athemzüge mit geringer Verlangsamung des Pulses.

12 h. Einathmung von Chloroform 10 Sekunden lang: Athempause von 22 Sekunden Dauer mit Blutdrucksteigerung auf 130 mm und Pulsverlangsamung auf 120.

12 h. 6 m. Injection von 0,004 Isoxazol: Athempause von 18 Sekunden mit entsprechender Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung.

Ehe diese auffallenden Beobachtungen zu Schlüssen verwerthet werden können, muss festgestellt werden, ob hierbei nicht etwa eine resorptive Wirkung des Cocaïns im Spiele sei. Zu diesem Zwecke wurden vergleichende Versuche an gleichen Thiere in der Weise angestellt, dass an einem Tage ein Versuch mit localer Anästhesie der Nasenschleimhaut mittelst einer durch Wägung des kleinen Zerstäubungsapparates vor- und nachher genau ermittelten Cocaïnmenge vorgenommen wurde, und an einem der folgenden Tage ein Versuch mit entsprechender intravenös oder subcutan beigebrachter Cocaïnmenge. Da hierbei jeder grössere operative Eingriff vermieden werden musste, wurde die Respiration mittelst Schreibkapsel und zwischengeschalteter Luftvorlage von einer aus Metall gefertigten und innen gepolsterten Schnautzkappe (ähnlich der muselière von Ch. Richet) aus aufgenommen. Mit dieser Kapsel konnte durch eine schieberartige Vorrichtung ein mit Chloroform getränktes Schwämmchen in Verbindung gesetzt werden. Die intra-

venösen Injectionen geschahen mittelst Pravaz'scher Spritze in die Ohrvenen.

Kaninchen 2750 g. 26. November.

Respirationsfrequenz 72; 0,005 Isoxazol in Ohrvene erzeugt einen Athemstillstand von 77 Sekunden Dauer, Einathmung von Chloroform ist ebenfalls von starker Wirkung.

4 h. 25 m. Anästhesirung der Nase mit 0,0062 Cocaïn durch Zerstäubung einer 7 $\frac{1}{2}$ proc. Lösung. Respirationsfrequenz in der Folge 66—68.

4 h. 30 m. Chloroform ganz wirkungslos.

4 h. 32 m. 0,006 Isoxazol ebenso.

4 h. 35 m. 0,008 Isoxazol ebenso.

5 h. 15 m. Chloroformeinathmung bewirkt Athemstillstand von 11 Sekunden Dauer.

5 h. 25 m. 0,005 Isoxazol bewirkt Athemstillstand von 13 Sekunden Dauer.

27. November.

Respirationsfrequenz 66; Einathmung von Chloroform erzeugt Athemstillstand von 30 Sekunden Dauer. Injection von 0,005 Isoxazol einen solchen von 17 Sekunden.

3 h. 32 m. 0,012 Cocaïn in 2 proc. Lösung in Ohrvene. Athmungsfrequenz steigt alsbald auf 170, unter Abminderung der Intensität (Grösse des Hebelausschlages). Weitere Intoxicationerscheinungen fehlen.

3 h. 34 m. 0,005 Isoxazol vollständig wirkungslos. Respirationsfrequenz 120.

3 h. 30 m. Chloroformeinathmung in mehreren Versuchen vollständig wirkungslos. Respirationsfrequenz 96.

3 h. 46 m. Chloroformeinathmung bewirkt wieder Athmungsstillstand.

3 h. 50 m. 0,005 Isoxazol bewirkt Athmungsstillstand 40 Sekunden Dauer. Respirationsfrequenz 62.

28. November.

Respirationsfrequenz 60; Injection von 0,007 Isoxazol erzeugt Athemstillstand von 70 Sekunden, ähnlich Einathmung von Chloroform.

3 h. 30 m. 0,006 Cocaïn in Ohrvene. Als bald Zunahme der Respirationsfrequenz auf 102, welche allmählich abklingt und nach 7 Sekunden wieder völlig verschwunden ist.

3 h. 33 m. Chloroform ist gut wirksam.

3 h. 36 m. 0,007 Isoxazol erzeugt keinen Athemstillstand, sondern nur eine bedeutende Verlangsamung und Verflachung der Athmung. Nach einer Minute ist wieder die gewöhnliche Frequenz und Tiefe erreicht.

29. November.

Respirationsfrequenz 60. Chloroformeinathmung gut wirksam; ebenso Injection von 0,006 Isoxazol (Athmungsstillstand von 86 Sekunden Dauer).

4 h. 5 m. 0,012 Cocaïn subcutan in 5 proc. Lösung.

4 h. 10 m. Respirationsfrequenz 70, Chloroform erzeugt vollen, aber nicht sehr anhaltenden Athemstillstand.

4 h. 12 m. 0,006 Isoxazol ist wirkungslos.

4 h. 14 m. 0,008 Isoxazol ebenso.

4 h. 28 m. 0,008 Isoxazol erzeugt Athemstillstand von 80 Secunden Dauer.

2. December.

3 h. 44 m. 0,008 Cocaïn in 2proc. Lösung subcutan in die Bauchhaut. Athmungsfrequenz wird hierdurch nicht wesentlich verändert.

3 h. 55 m. Chloroform bewirkt Athemstillstand, jedoch von merkbar verminderter Dauer als gewöhnlich.

3 h. 57 m. 0,007 Isoxazol bewirkt Athemstillstand von 50 Secunden Dauer.

4 h. 28 m. Chloroform ist wieder von sehr starker Wirkung.

4 h. 32 m. 0,007 Isoxazol bewirkt Athemstillstand von 70 Secunden Dauer.

3. December.

Respirationsfrequenz 64, Chloroformeinathmung und Injection von 0,005 Isoxazol in Vena jugularis erzeugt Athemstillstand von 20, resp. 25 Secunden Dauer.

3 h. 15 m. 0,005 Cocaïn in Vena jugularis.

3 h. 19 m. 0,005 Isoxazol in Vena jugularis erzeugt Athemstillstand von 15 Secunden Dauer. Respirationsfrequenz 70.

3 h. 20 m. Chloroformeinathmung erzeugt Athemstillstand von 20 Secunden Dauer. Respirationsfrequenz 68.

Die angeführte Versuchsreihe zeigt, dass intravenös und subcutan beigebrachtes Cocaïn die Wirkung des Isoxazols und in der Mehrzahl der Fälle auch jene des Chloroforms abzuschwächen oder ganz aufzuheben vermögen. Gegenüber der Cocaïnmenge, welche bei Application auf die Nasenschleimhaut dies zu bewirken hinreicht (0,0062), müssen die Gaben hier entweder mindestens gleich gross (0,006 bei intravenöser Einverleibung) oder wesentlich höher (0,012 bei subcutaner Einverleibung) sein. Hieraus geht hervor, dass das Ausbleiben der Isoxazol- und Chloroformreaction bei Application des Cocaïns auf die Nasenschleimhaut nicht wohl mit einer resorptiven Wirkung dieses Mittels in Beziehung stehen kann.

Dagegen spricht auch, dass dieses Ausbleiben bei nasal applicirtem Cocaïn mindestens doppelt solange anhielt, als bei subcutan oder intravenös beigebrachten und — falls nicht unnöthig grosse Mengen angewandt wurden — niemals von resorptiven Cocaïnwirkungen begleitet war, während solche bei intravenöser und subcutaner Application immer in Form einer mehr oder weniger ausgesprochenen Beschleunigung der Athmung vorhanden waren.

Die genannten Beobachtungen scheinen nur mit der vorher als unwahrscheinlich bezeichneten Annahme vereinbar zu sein, dass es

sich bei der Erzeugung des Kratschmer'schen Reflexes auf Athmung und Kreislauf durch intravenöse Application von Methylphenylisoxazolchlormethylat um eine periphere Wirkung handelt, vermuthlich um eine specifische Erregung von Nervenendigungen in der Nasenschleimhaut.

Hierzu kommt noch, dass auch eine aus dieser Annahme sich ergebende Folgerung thatsächlich erfüllt erscheint. Es rufen nämlich Lösungen von Isoxazol auch bei localer Application auf die Nasenschleimhaut ganz analoge Stillstände der Athmung hervor. Die Versuche fallen bei dieser Anordnung zwar nicht so schlagend aus, denn es erzeugen auch einfach mechanische Berührung des Nasenloches oder Einträufeln irgend einer Flüssigkeit, z. B. destillirten Wassers oder physiologischer Kochsalzlösung, analoge Stillstände. Letztere treten indess nicht regelmässig ein und sind vor Allem gewöhnlich nur von wenigen Secunden Dauer, wie schon Kratschmer beobachtet hat, wogegen das Einträufeln von 1 bis 2 Tropfen 2 proc. Isoxazollösung in eines der Nasenlöcher das Phänomen constant und bis zur Dauer von 50—70 Secunden hervorruft, wie folgende Versuche, bei welchen die Athmung an den Bauchdecken beobachtet wurde, belegen.

Kaninchen 2750 g

Art der eingeträufelten Lösung	Dauer des Athemstillstandes bei Einträufelung in	
	rechtes Nasenloch	linkes Nasenloch
1 Tropfen 2 proc. Isoxazol	55 Sec.	30 Sec.
1 " 0,6 " Kochsalz	7 "	5 "
1 " 2 " Isoxazol	— "	50 "

Kaninchen 2700 g.

2 " 0,6 " Kochsalz	13 "	0 "
2 " 2 " Isoxazol	72 "	61 "
2 " Brunnenwasser	18 "	7 "
2 " 2 proc. Isoxazol	73 "	19 "
2 " destill. Wasser	31 "	16 "

Die Wirkung des Isoxazolmethylats zeigt sich hier sofort in der 1. Secunde nach der Application, während bei intravenöser Application 5—10 Secunden vergehen, auch tritt sie bei kleineren Dosen auf, denn ein Tropfen der 2 proc. Lösung enthält nur ungefähr 0,001 Isoxazol, wogegen Stillstände solcher Dauer bei intravenöser Application und Thieren gleichen Körpergewichts mindestens das Dreifache erfordert hätten. Die Wirkung ist um so auffallender, als das Isoxazol sich gegenüber sensiblen Nerven anderer Schleimbäute ganz indifferent verhält und jedenfalls kein allgemeines örtliches Reizmittel ist.

Ein Geruch ist an ihm nicht wahrzunehmen. Auf die Zunge gebracht, erzeugt seine Lösung nur einen bitteren, dem Morphin ähnlichen Geschmack, ohne Gefühl von Brennen oder dergleichen. In die Conjunctiva eines Kaninchenauges eingeträufelt, ist keine Hyperämie, Secretion oder entzündliche Reizung zu beobachten. Auch auf die sensiblen Hautnerven des Frosches ist es wirkungslos, indem die Zehen der hinteren Extremität eines decapitirten Frosches, in die 2—5 proc. Lösung selbst eine Minute lang eingetaucht, darin blieben, während eine ganz verdünnte Säurelösung (0,3 Proc.) sofortiges Heben des Beines veranlasste.

Es bleibt nun noch aufzuklären, weshalb durch intravenös oder subcutan beigebrachtes Cocaïn der Kratschmer'sche Reflex von Isoxazol ohne Einathmung von Chloroform zur Aufhebung gebracht werden kann. Der Umstand, dass dies nur bei solchen Dosen des Alkaloids geschah, welche gleichzeitig auch eine deutliche Verstärkung der Athmung, zumal durch Erhöhung ihrer Frequenz, herbeiführten, legte die Vermuthung nahe, dass diese Veränderung der Athmung in ursächlichem Zusammenhange zur genannten Hemmungswirkung steht. Die folgenden Versuche mit Coffeïn, Campher und Pikrotoxin ergeben in der That, dass auch diese, erregend auf das Athmungscentrum wirkenden Substanzen die Auslösung des Kratschmer'schen Reflexes durch intravenös injicirtes Isoxazol und eingeathmetes Chloroform so lange zu unterdrücken vermögen, als die durch sie hervorgerufene Beschleunigung, resp. Vertiefung der Athmung anhält.

Coffeïn. Kaninchen 2100 g.

Zeit	Respirations-		Bemerkungen
	Frequenz	Höhe in mm	
3 h 38 m	76	13	Chloroformeinathmung und intravenöse Injection von 0,006 Isoxazol erzeugen Athemstillstände von 20 bis 30 Secunden Dauer.
3 h 42 m	—	—	
3 h 44 m	85	18	1,0 Coffeinum natrio benzoicum als 2proc. Lösung in Jugularis.
3 h 45 m	—	—	
3 h 48 m	77	16	0,01 Isoxazol erzeugt keinen Athemstillstand, sondern nur eine 30 Secunden andauernde Erniedrigung und Verlangsamung der Athmecurven, dazwischen mehrere Krampfanfälle.
	—	—	
			Chloroformeinathmung ist fast wirkungslos, es erfolgt nur eine unbedeutende Erniedrigung der Athmecurve während dreier Athemzüge.

Zeit	Respirations-		Bemerkungen
	Frequenz	Höhe in mm	
3 h 50 m	72	15	Chloroformeinathmung erzeugt eine 5 Secunden währende Verlangsamung der Athmung unter Erniedrigung ihrer Intensität auf $\frac{1}{3}$.
—	—	—	
4 h 14 m	75	12	0,008 Isoxazol erzeugt einen Athemstillstand von 25 Secunden Dauer. Chloroform ist ebenfalls wieder gut wirksam.
4 h 15 m	—	—	

Campher. Kaninchen 2500 g.

11 h 52 m	54	17	0,005 Isoxazol intravenös in 2proc. Lösung erzeugt einen Athemstillstand von 28 Secunden Dauer.
11 h 53 m	—	—	
11 h 55 m	—	—	Chloroformeinathmung bewirkt ebenfalls prompten Athmungstillstand.
11 h 56 m	—	—	Injection von 0,4 Campher als 2proc. Emulsion mit Gummi in Vena jugularis.
—	—	—	
11 h 59 m	97	23	0,008 Isoxazol ist ohne jede Wirkung.
12 h — m	—	—	
12 h 2 m	—	—	Chloroformeinathmung erzeugt nur eine kaum merkbare Abflachung einiger Athemzüge.
12 h 4 m	—	—	0,01 Isoxazol erzeugt ebenfalls nur eben merkbare Abflachung einiger Athemzüge.
12 h 5 m	84	19	0,005 Isoxazol erzeugt einen Athemstillstand von 30 Secunden Dauer. Chloroformeinathmung ist ebenfalls wieder von starker Wirkung.
12 h 55 m	65	17	
—	—	—	

Pikrotoxin. Kaninchen 2700 g.

3 h 36 m	56	10	Isoxazolinjection in Ohrvene 0,006 erzeugt Athemstillstand von 32 Secunden Dauer. Chloroform- und Raucheinathmung haben ebenfalls gute Wirkung.
3 h 37 m	—	—	
3 h 39 m	—	—	0,002 Pikrotoxin als $\frac{1}{2}$ proc. Lösung in Ohrvene.
3 h 43 m	80	14	Chloroformeinathmung bewirkt nur mehr unbedeutende Verflachung und Verlangsamung einiger Athemzüge. Rauch ist noch von guter Wirkung.
3 h 44 m	—	—	
3 h 45 m	120	18	0,01 Isoxazol ist wirkungslos, ebenso Chloroformeinathmung, Rauch hat noch schwache Wirkung.

Ich gehe nun zur Frage über, an welche chemische Eigenschaft des Methylphenylisoxazolchlormethylats die beschriebene Wirkung auf Athmung und Kreislauf gebunden ist. Zu diesem Zwecke wurde zunächst das sogenannte freie, d. h. nicht mit Chlormethylat verbundene Methylphenylisoxazol untersucht.

Der Umstand, dass dasselbe in Wasser so gut wie unlöslich ist, bereitete einige Schwierigkeit. Schliesslich gelang es indess, mit einer 0,2 proc. Lösung in 20 proc. Alkohol, welche durch Auflösung der Substanz in 33 Theilen warmen Weingeistes von 60 Proc. und allmählicher Verdünnung desselben mit 67 Theilen warmer physiologischer Kochsalzlösung hergestellt war, zum Ziele zu kommen. Eine solche Lösung ist bei Körpertemperatur noch vollständig klar und lässt erst bei weiterer Abkühlung einen Theil der Verbindung auskrystallisiren. Injectionen derselben im körperwarmen Zustande hatten nun nicht den geringsten Einfluss auf Athmung und Kreislauf im Sinne des beschriebenen Phänomens, auch wenn sie in grösserer Menge und mit möglichst grosser Geschwindigkeit ausgeführt wurden, wogegen die zur Controle vorgenommenen Injectionen von in gleicher Weise hergestellten Methylatlösungen vor- und nachher den typischen Athemstillstand nebst Kreislaufveränderungen erzeugten. Die einzige Veränderung, welche nach wiederholten Injectionen des freien Isoxazols sich einstellte, war eine dauernde mässige Herabsetzung der Respirationsfrequenz, welche möglicher Weise auch nur auf den als Lösungsmittel verwendeten Alkohol zu beziehen ist und überdies im 2. Versuche fehlte.

1. Versuch.

Kaninchen 2700 g. Manometer in Carotis. Trachea mit Schreibkapsel verbunden. Injectionen in Vena jugularis.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulsfrequenz	Respirations-		Bemerkungen
			Frequenz	Intensität	
8 h 15 m	79	222	84	13	0,0024 Methylat = 1,2 ccm in 7 Sec. injicirt. Sofort Respirationsstillstand von 27 Sec. Dauer mit maximaler Pulsverlangsamung von 42 und Drucksteigerung auf 118 mm.
8 h 18 m	—	—	—	—	
8 h 23 m	76	192	81	13	0,004 = 2 ccm freies Isoxazol in 7 Sec. injicirt. 0,006 = 3 " " " " = 11 " " 0,008 = 4 " " " " = 7 " " Ausser bleibender geringer Respirationsverlangsamung auf (66 pro Min.) ohne jeden Erfolg.
8 h 24 m	—	—	—	—	
8 h 26 m	—	—	—	—	
8 h 29 m	—	—	—	—	
8 h 30 m	78	213	66	14	0,002 = 1 ccm Methylat in 5 Sec. Sofortiger Respirationsstillstand von 5 Sec. Dauer mit maximaler Pulsverlangsamung auf 60 und Drucksteigerung auf 112 mm.
8 h 34 m	—	—	—	—	
8 h 40 m	77	218	68	14	0,02 freies Isoxazol = 20 ccm in 60 Sec. injicirt. Ohne Erfolg.

2. Versuch.

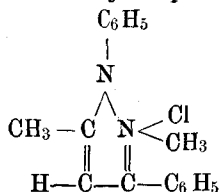
Kaninchen 2800 g. Versuchsanordnung wie vorher.

Zeit	Druck in mm Hg	Pulsfrequenz	Respirations-		Bemerkungen
			Frequenz	Intensität	
5 h 3 m	103	240	66	11	
5 h 4 m	—	—	—	—	0,004 freies Isoxazol in 40 Sec. injicirt.
5 h 5 m	95	234	66	9	
5 h 7 m	—	—	—	—	0,006 " " " 10 " "
5 h 8 m	95	238	70	11	
5 h 12 m	—	—	—	—	0,010 " " " 20 " "
5 h 13 m	95	234	68	10	
5 h 17 m	—	—	—	—	0,024 " " " 120 " "
5 h 20 m	99	230	72	14	Sämtliche Injectionen ohne Wirkung.
5 h 25 m	—	—	—	—	0,006 Methylat in 20 Sec. injicirt, erzeugt Athmungsstillstand von 20 Sec. Dauer mit maximaler Pulsverlangsamung von 50 und Drucksteigerung auf 116 mm.

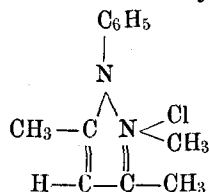
Die völlige Wirkungslosigkeit des freien Methylphenylisoxazols beweist, dass die Wirkung nur dem mit Chlormethyl verbundenen Isoxazol zukommt, bezw. an dessen Eigenschaft als Ammoniumbase gebunden ist. Letzteres setzt allerdings voraus, dass auch andere Ammoniumverbindungen des Isoxazols, z. B. das Methylphenylisoxazolchloreaethylat, wirksam ist. Ich habe dieses Präparat leider nicht untersuchen können, weil es nach Prof. Claisen's Mittheilung nicht krystallisirt zu erhalten ist.

Dass das Chlormethyl als solches an der Wirkung nicht theiligt ist, ergiebt sich wohl auch aus den folgenden Untersuchungen, denen zufolge nur einige wenige Chlormethylate anderer Basen sich dem Isoxazolmethylat analog erwiesen. Es war von vornherein wenig wahrscheinlich, dass die eigenthümliche Wirkung des Isoxazolmethylats eine allgemeine Eigenschaft der Chlormethylverbindungen organischer Basen sei, weil bereits zahlreiche derartige Verbindungen untersucht worden sind, ohne dass hierbei eine derartige Wirkung meines Wissens beobachtet worden wäre. Da bei diesen Untersuchungen indess vielfach keine intravenösen Injectionen vorgenommen worden waren, sondern nur subcutane, bei denen die Wirkung auch beim Isoxazolchlormethylat nicht beobachtet wurde, so erschien eine orientirende Untersuchung nach dieser Richtung immerhin angezeigt. Es standen hierzu zunächst zwei von Prof. Claisen dargestellte Präparate aus der den Isoxazolen nahe verwandten Pyrazolreihe zur Verfügung,

das Chlormethylat des Methylphenylpyrazols



und das Chlormethylat des Dimethylphenylpyrazols



Letzteres war bereits von Canné, indess nur bei subcutanen Injectionen der Prüfung unterzogen.¹⁾

1. Versuch. Kaninchen 3200 g. Luftröhre mit Vorlage und Schreibkapsel in Verbindung; Injectionsanüle in Vena jugularis.

3 h. 10 m. 0,012 Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in 4proc. Lösung in Vena jugularis erzeugt nach 8 Secunden einen Athmungsstillstand von 73 Secunden Dauer, während dessen starke Krämpfe auftreten. Die Athmung beginnt sodann schwach und langsam, nimmt continuirlich an Frequenz und Intensität zu und hat nach 1 Minute den normalen Typus wieder erreicht. Carotis wird hierauf mit Hg-Manometer verbunden.

3 h. 25 m. Blutdruck 95 mm Hg, Pulsfrequenz 228.

3 h. 26 m. 0,016 Diphenylmethylpyrazol in 4proc. Lösung in Vena jugularis erzeugt nach 7 Secunden Athmungsstillstand in Expirationsstellung. Der Blutdruck beginnt sofort zu sinken, nach 1 Minute beträgt er nur noch mehr 35 mm, Puls 122; da unter diesen Umständen eine Rückkehr der Athmung nicht mehr zu erwarten war, wird sofort künstliche Respiration eingeleitet, worauf der Druck alsbald wieder auf 110—123 mm sich erhebt, und auch die natürliche Athmung wieder erscheint.

3 h. 35 m. 0,012 Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in 4proc. Lösung bewirkt wieder Athemstillstand mit Absinken des Blutdruckes auf 30 mm. Sofort eingeleitete künstliche Beathmung ist diesmal erfolglos; indem der Puls klein und unregelmässig wird, tritt der Tod ein.

2. Versuch. Kaninchen 2600 g. Luftröhre mit Vorlage und Schreibkapsel Hg-Manometer mit Carotis verbunden. Injectionen in Ohrvene.

4 h. 15 m. Blutdruck 109 mm Hg, Pulsfrequenz 270 in 1 Minute; Respirationsfrequenz 72, Respirationsintensität (Ausschlag des Hebels) 13 mm.

1) Pharmakologische Versuche über einige Pyrazole. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXVIII. S. 295.

4 h. 20 m. 0,005 Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in 2 proc. Lösung erzeugt keinen völligen Athemstillstand, sondern nur eine circa 20 Secunden dauernde Verminderung der Athmungsintensität auf $3\frac{1}{2}$ mm und der Frequenz auf 39 (pro Minute ausgerechnet) nebst Blutdrucksteigerung auf 137 und Pulsverlangsamung auf 132 Schläge pro Minute. In der nächsten Minute machen alle diese Erscheinungen wieder der Norm Platz.

4 h. 20 m. 0,008 Diphenylmethylchlormethylat erzeugt völligen Athemstillstand von 19 Secunden Dauer unter Ansteigen des Blutdruckes auf 148 mm, Pulsverlangsamung wenig ausgesprochen. Athmung beginnt sodann wieder, zunächst schwach und langsam und erreicht in der nächsten Minute wieder die normalen Verhältnisse.

4 h. 31 m. Blutdruck 95 mm, Pulsfrequenz 280; Respirationsfrequenz 80, Respirationsintensität 11.

4 h. 32 m. 0,006 Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in 2 proc. Lösung erzeugt keinen vollständigen Athemstillstand, sondern nur eine 30 Secunden währende Verminderung der Frequenz auf 54 Züge (pro Minute) und der Intensität auf 3 mm neben Blutdrucksteigerung auf 105 mm und Pulsverlangsamung auf 130 Schläge (pro Minute). In der nächsten Minute stellen sich allmählich wieder die normalen Verhältnisse her.

4 h. 44 m. 0,008 Dimethylphenylpyrazolchlormethylat erzeugt eine über 30 Secunden andauernde Verminderung der Athmungsfrequenz (auf 42 pro Minute) und der Intensität auf 1—2 mm, so dass dieselbe durch die Schreibfeder kaum mehr zum Ausdrucke kommt. Der Blutdruck steigt hierbei auf 133 mm, die Pulsfrequenz ist auf 72 Schläge herabgesetzt. In der nächsten Minute allmähliche Rückkehr zu den normalen Verhältnissen.

4 h. 50 m. 0,050 Dimethylphenylpyrazolchlormethylat erzeugt völligen Athemstillstand. Athmung kommt aber nicht wieder, infolgedessen der Tod eintritt. Kreislauf konnte wegen Störung am Manometer nicht genau verfolgt werden.

3. Versuch. Kaninchen 2700 g. Versuchsanordnung wie vorhin.

3 h. 25 m. Blutdruck 103 mm, Pulsfrequenz 240, Respirationsfrequenz 60.

3 h. 27 m. 0,008 Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in 4 proc. Lösung in Ohrvene erzeugt nur eine beträchtliche, 40 Secunden währende Herabsetzung der Athmung in Frequenz und Intensität; Pulsfrequenz bleibt hierbei ungeändert, Blutdruck steigt in der nächsten Minute vorübergehend auf 123 mm.

3 h. 30 m. 0,012 desselben Präparates erzeugt vollständigen Athemstillstand von 71 Secunden Dauer unter Pulsverlangsamung auf 120 Schläge (pro Minute). Blutdruck sinkt anfänglich etwas und steigt dann auf 133 mm. Ausserdem Krämpfe. Nachdem die Athmung wieder eingesetzt hat, beginnt er plötzlich wieder unter die Norm zu sinken und den Nulllinien zuzustreben; indem gleichzeitig auch die Athmung ungenügend wird, tritt der Tod ein.

4. Versuch. Kaninchen 3500 g. Versuchsanordnung wie vorhin; seitliche Oeffnung der Respirationsvorlage geschlossen.

3 h. 38 m. Blutdruck 104 mm, Pulsfrequenz 282, Respirationsfrequenz 108, Respirationsintensität 16 mm.

3 h. 40 m. 0,02 Dimethylphenylpyrazolchlormethylat in 4 proc. Lösung in Vena jugularis erzeugt nach 9 Secunden eine circa 20 Secunden währende Verminderung der Athmungsfrequenz auf 54 (pro Minute) und Athmungsintensität auf knapp 1 mm, neben Pulsfrequenz von 90 pro Minute und später folgenden Steigen des Blutdruckes auf 123 mm, gleichzeitig mehrere Krampfanfälle. Nach 1 Minute haben sich allmählich die normalen Verhältnisse wieder hergestellt.

3 h. 46 m. 0,004 Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in 4 proc. Lösung erzeugt Athemstillstand von 7 Secunden Dauer in starker Expirationsstellung (seitliche Oeffnung der Luftvorlage geschlossen) unter Pulsverlangsamung auf 80 Schläge pro Minute und Steigen des Blutdruckes auf 125 mm.

3 h. 51 m. Blutdruck 95 mm, Pulsfrequenz 280, Athmungsfrequenz 96, Intensität 17 mm.

3 h. 52 m. 0,048 Dimethylphenylpyrazolchlormethylat in 5 proc. Lösung. Athmungsfeder geht (bei geschlossener Seitenöffnung der Luftvorlage) in starke Expirationsstellung über und schreibt eine horizontal gerade Linie, welche in unregelmässigen Intervallen von 5—10 Secunden durch ein oder mehrere Einschnitte (Inspirationssstösse) unterbrochen wird. Gleichzeitig häufige heftige Krampfanfälle. Pulsfrequenz 82, Blutdruck 142 mm. Nachdem dieser Zustand nahezu 2 Minuten angedauert, kehren allmählich die normalen Verhältnisse zurück.

Die aufgeführten Versuche zeigen, dass das Diphenylmethylpyrazolchlormethylat in kleinen Mengen bei intravenöser Injection dem Phenylmethylisoxazolchlormethylat völlig analog sich verhält. Es bewirkt wie dieses nach einigen Secunden einen vorübergehenden völligen Stillstand der Athmung in Expirationsstellung. Die Dauer dieses Stillstandes wächst mit der Grösse der Dosis. 1—2 mg für die Körpergewichtseinheit erzeugten einen Stillstand von 7 Secunden, 3—4 mg einen solchen von mehr als einer Minute. Nach dieser Zeit beginnt die Athmung wieder, zunächst ganz schwach und langsam, um dann rasch an Frequenz und Tiefe zuzunehmen, so dass nach ca. 1 Minute die früheren Verhältnisse erreicht sind. Während des Athemstillstandes sinkt die Pulsfrequenz, und der Blutdruck geht in die Höhe. Beides, namentlich das erstere, ist aber häufig nicht so stark ausgesprochen, wie beim Isoxazol. Lähmende Einflüsse auf das Gefässsystem und wahrscheinlich auch auf das Herz, welche in Dosen über 4 mg ein rasches Absinken des Druckes bewirken, scheinen dabei im Spiele zu sein. In einzelnen Fällen bewirkten kleine Dosen keinen vollständigen Athemstillstand,

die Athemcurve wird nur während 20—40 Secunden sehr niedrig, und die Frequenz sehr vermindert.

Etwas anders verhielt sich das Dimethylphenylpyrazolchlormethylat. Kleinere Dosen (Milligramme) bewirkten regelmässig nur eine Herabsetzung der Respirationsfrequenz und noch mehr der Respirationsintensität, so dass die Athemcurve während 20—30 Secunden ganz niedrig wird und graphisch kaum mehr zum Ausdrucke kommt. Durch grössere, schon der letalen sich nähernden Dosen (Centigramme) konnten wohl völlige Athmungsstillstände erzeugt werden, dieselben wurden jedoch immer in Zwischenräumen von 5—10 Secunden durch eine krampfhafte inspiratorische Bewegung unterbrochen. Während der Herabsetzung, resp. Aufhebung der Athmung bestanden Pulsverlangsamung, Blutdrucksteigerung und häufige Krampfanfälle der Körpermuskulatur.

Das Ergebniss dieser Versuche ist daher kurz gefasst, dass beide Pyrazolchlormethylate, insbesondere das Chlormethylat des Diphenylmethylpyrazols eine dem Methylphenylisoxazolchlormethylat ganz analoge Wirkung auf Athmung und Kreislauf haben. Während jedoch die intravenösen Wirkungen des Isoxazols sich fast beliebig oft wiederholen oder durch entsprechende Steigerung der Dosis zu sehr langer Dauer ausdehnen lassen, ohne das Leben des Thieres zu gefährden, ist dies bei den Pyrazolen wegen der offenbar grösseren allgemeinen Giftigkeit nur in beschränktem Maasse der Fall.

Von anderen Ammoniumbasen wurden noch folgende untersucht:

Das Chinolinechlormethylat, erhalten aus dem Jodmethylat durch Umsetzung mit frisch gefälltem Chlorsilber, vom Schmelzpunkte 125°C ., zeigte sich in intravenösen Gaben bis zu 0,05—0,025 pro Kilo Körpergewicht ganz wirkungslos. Es war in diesen relativ hohen Dosen nur eine längere Zeit geringe Verlangsamung der Athmung zu constatiren.

Ganz unwirksam waren ferner in gleichen Dosen das Trimethyl- und Triäthylammoniumchlorid, sowie das Tetraäthylammoniumchlorid, welche H. Prof. v. Miller mir aus seiner Sammlung zu überlassen die Freundlichkeit hatte, ebenso das Triäthylmethylammoniumchlorid, das aus Triäthylamin und Jodmethyl mit nachträglicher Umsetzung durch Chlorsilber erhalten worden war, und dessen Pikrat den Schmelzpunkt 265°C . besass.¹⁾

Um so auffallender war das Verhalten des Tetramethyl-

1) Nach Lossen, Anal. der Chemie. Bd. CLXXXI, S. 374 schmilzt Methyltriaethylammoniumpikrat bei $267-265^{\circ}$.

ammoniumchlorids. 0,005 in Ohrvene injicirt, erzeugten bei einem 2300 g schweren Kaninchen, an dem bloss die Athmung graphisch registriert wurde, unter starken Krämpfen eine etwa 40 Secunden andauernde Störung der Athmungscurve. In der Mitte ein fast 10 Secunden währender, völliger Stillstand, zu beiden Seiten unregelmässig in Frequenz und Intensität verminderte Athemzüge. Eine nach einiger Zeit wiederholte, verdoppelte Dosis 0,01 setzte der Athmung dauernd ein Ziel, dieselbe kam auch nach lange fortgesetzter künstlicher Beathmung nicht wieder. Bei einem zweiten 2100 g schweren Kaninchen hatten 0,005 sofort diesen letzteren Effect. Noch empfindlicher zeigte sich ein 3. Thier, bei dem auch die Kreislaufverhältnisse aufgenommen wurden.

Kaninchen 3400 g. Luftröhre mit Vorlage und Schreibkapsel, Carotis mit Quecksilbermanometer verbunden.

3 h. 58 m. 228 pro Minute. Blutdruck 108 mm, Respirationsfrequenz 99 pro Minute.

4 h. — m. 0,001 Tetramethylammoniumchlorid in 1 proc. Lösung in Vena jugularis: Nach ungefähr 5 Secunden wird die Athmung plötzlich sehr in ihrer Stärke herabgesetzt und in der Frequenz vermindert, so dass die Athemcurve fast zu einer Geraden wird, gleichzeitig sinkt der Blutdruck rasch auf die mittlere Grösse von 20 mm herab, während die Pulse sehr verlangsamt und gross werden. Nach 4 Secunden nimmt die Athmung rasch wieder zu, und steigt der Blutdruck wieder auf die Norm empor, während die Pulsverlangsamung noch etwas länger anhält. Nach einer Minute sind die normalen Athmungs- und Kreislaufverhältnisse wieder hergestellt.

4 h. 8 m. 0,001 Tetramethylammoniumchlorid erzeugt wieder genau dieselben vorübergehenden Veränderungen in Athmung und Kreislauf wie vorher.

4 h. 18 m. 0,0005 Tetramethylammoniumchlorid bewirkt eine starke Herabsetzung der Athmungsintensität für 3—4 Athemzüge, während der Blutdruck auf 56 mm herabsinkt, und der Puls sich verlangsamt (21 Schläge in 10 Secunden). Athmung und Blutdruck werden in den nächsten Secunden wieder normal, wogegen der Puls erst nach circa 1 Minute die frühere Frequenz wieder erreicht.

4 h. 24 m. 0,0005 Tetramethylammoniumchlorid verhalten sich wie vorhin.

4 h. 30 m. 0,002 Tetramethylammonium bringen die Respiration zum vollständigen Stillstande, gleichzeitig sinkt der Blutdruck auf 16 mm, und der Pulsschlag wird langsam und unregelmässig. Nach $\frac{1}{2}$ Minute künstlicher Beathmung, wodurch der Puls wieder regelmässig und frequenter wurde (198 in 1 Minute), und der Blutdruck auf 30 mm sich gehoben hatte, setzte die natürliche Athmung wieder ein. Sie war tief, aber langsam (36 in 1 Minute) und darum offenbar ungenügend, denn nach einer $\frac{1}{2}$ Minute sank der Blutdruck wieder, der Puls wurde wieder langsamer, und auch die Athmung erlosch. Trotzdem diesmal mit dem Beginne

der künstlichen Athmung gewartet wurde, bis das Thier als moribund zu betrachten war, nämlich nur mehr alle 4—5 Secunden ein schwacher Herzschlag kam, und die Manometerfeder fast die Abscisse (Nulllinie) berührte, vermochte dieselbe Puls und Blutdruck rasch zu bessern. Nachdem letzterer auf 38 mm sich gehoben, war auch die natürliche Athmung wieder sichtbar. Die künstliche Beathmung wurde aber noch einige Minuten fortgesetzt, bis der Blutdruck normal (95 mm) geworden, bei 132 Pulsfrequenz. Die nun freigelassene natürliche Athmung hatte eine Frequenz von 51 und eine grosse Intensität (18 mm Höhe der Curve). Sie erhielt sich aber nur 30 Secunden auf dieser Höhe, dann wurde sie langsamer und hörte nach einer Minute ganz auf. Gleichzeitig sank wieder der Blutdruck bis fast auf die Nulllinie, und war der Puls beim letzten Athemzuge schon sehr verlangsamt, aussetzend und schwach, so dass er durch die Manometerfeder nur noch sehr wenig zum Ausdrucke kam. Sofort eingeleitete künstliche Respiration hatte diesmal keinen Erfolg.

Das Tetramethylammonium zeigt sich nach diesen Versuchen von sehr grosser, übrigens bereits bekannter Giftigkeit.¹⁾ Dieselbe ist um so überraschender, als die beiden anderen quaternären Basen Tetraäthyl- und Triäthylmethylammonium sich sehr wenig wirksam zeigten. Bei diesen brachten Gaben von 25 mg pro Kilo noch keine merkbare Veränderung; bei jenem war $\frac{1}{3}$ mg schon von starker Wirkung. Die Substanz lähmt die Respiration und setzt gleichzeitig den Blutdruck bis auf wenige Millimeter herab. Wodurch letzteres bewirkt wird, bedarf noch näherer Untersuchung. Wahrscheinlich sind mehrere Ursachen (Gefässlähmung und Herzlähmung) betheiligt. Bei Dosen, welche die letale nicht ganz erreichen, kann die dadurch hervorgerufene Störung vorübergehender Natur sein, und es bei blosser Beobachtung der Athmung den Anschein erwecken, als wäre eine dem Isoxazol einigermassen ähnliche Wirkung vorhanden. Die nähere Untersuchung der Kreislaufveränderungen ergiebt indess, dass beide Erscheinungen von einander völlig verschieden sind.

Es hat sich somit die eigenthümliche Wirkung des Phenylmethylisoxazolchlormethyls auf Athmung und Kreislauf nur noch bei den Chlormethylaten des Phenyl dimethylpyrazols und Diphenylmethylpyrazols finden lassen. Diese Substanzen sind Glieder der Gruppe, welche Hantzsch²⁾ unter der Collectivbezeichnung Azole zusammenfasst.

1) Vergl. Dufaux, Ueber die Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids. Inaug.-Diss. Berlin 1888.

2) Liebig's Annalen. Bd. CCXLIX.