DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Vierter Jahrgang.

Redacteur Dr. P. Börner.

Druck und Verlag von G. Reimer in Berlin.

I. Die Methode von Bivine zur Behandlung der Strychninvergiftung.

Von
Professor Dr. Th. Husemann
in Göttingen.

(Fortsetzung aus No. 36.)

Die Nothwendigkeit einer solchen experimentellen Studie tritt aber um so mehr hervor, als bei genauerer Prüfung der Beweis für die von Bivine aufgestellten Thesen durch die mitgetheilte Krankengeschichte keineswegs vollständig erbracht wird. Bivine's Fall spricht zunächst, wie er dies selbst betont, für die ausserordentlich sedative Action des Chloralhydrats, denn dreimal vermochte das Mittel natürlichen Schlaf mit freier Respiration herbeizuführen, während welcher Zeit die Convulsionen ausblieben, welche das erste Mal auch nach Aufhören des Schlafs nur in sehr mässigem Grade wieder auftraten, während sie das zweite Mal allerdings in einem heftigen tetanischen Anfalle sich äusserten. Bivine's Beobachtung beweist ferner in Bezug auf das Chloralhydrat, dass die Gefahren der Darreichung relativ grosser Gaben von Chloral bei Strychnismus acutus keineswegs grössere sind als unter gewöhnlichen Verhältnissen und dass namentlich jene Dosenbestimmung, welche in neuester Zeit Frank nach Beobachtung im Cölner Bürgerhospital¹⁾ aufgestellt hat, für Fälle von Strychninvergiftung nicht als maassgebend betrachtet wer-

den darf. So interessant die Mittheilungen von Frank auch sind, indem sie uns lehren, dass selbst zwei kurz hintereinander gegebene Dosen von 1,25 Chloralhydrat den Tod eines mit Delirium tremens Behafteten zu bewirken im Stande sind, ohne dass die Section die dem Verlaufe nach auf Herzparalyse zurückzuführende Todesursache mit Sicherheit festzustellen vermag, und indem sie den Beweis liefern, dass gerade beim Säuferwahnsinn, wo man zuerst die höchsten Dosen des Chloralhydrats vorgeschlagen und angewendet findet, höchst vorsichtig mit diesem Medicament verfahren werden muss, so darf man doch nicht vergessen, dass diese Erfahrungen nur für Potatoren gelten können, bei denen Excitationszustände des Gehirns durch Delirien sich andeuten. Wenn man bedenkt, dass es nicht erwiesen ist, ob die betreffenden Patienten nicht auch ohne jene verhältnissmässig kleinen Mengen von Chloralhydrat an Paralyse ihres durch die continuirliche Alkoholeinwirkung offenbar geschwächten Herzmuskels zu Grunde gegangen sind, und wenn man ferner erwägt, dass in den Zeiten, wo die Therapie des Delirium tremens ausschliesslich auf die Anwendung des Opiums beschränkt war, ganz ähnliche Todesfälle, die den synkoptischen Charakter trugen, wiederholt vorgekommen sind und sogar zur Discreditirung der Opiumbehandlung dieses Leidens erheblich beigetragen haben: so wird man den Werth der Beobachtung für die Feststellung einerseits der letalen Dosis des Chloralhydrats, andererseits der medicinisch zulässigen Gabe dieses Mittels in anderen Krankheitszuständen nicht allzu hoch anschlagen kön-

¹⁾ Berliner klin. Wochenschr. 37 p. 530 1876.

nen. Ich bin der Ansicht, dass die von mir selbst für die Therapie des Strychnismus proponirten Dosen von nicht unter zwei und nicht über drei Gramm und nach etwaigem Wiedereintritt von Erscheinungen tetanischer Natur nach Beendigung des Schlafs einer nochmaligen Gabe von der Hälfte dieser Dosis in keiner Weise eine Gefahr für Gesundheit und Leben involviren. In dem Falle von Bivine sind in den 36 Stunden nach der Einführung des Giftes nicht weniger als 18—20 Grm. Chloralhydrat verbraucht, ohne dass danach Collapsus oder Asphyxie sich geltend gemacht hätten oder überhaupt bedenkliche Erscheinungen aufgetreten wären.

Wenn wir den Fall von Bivine auch als einen Vergiftungsfall durch eine sehr hohe Dosis Strychnin ansehen, ob schon nach der oben mitgetheilten Anamnese eine exacte Bestimmung der genommenen Strychninmenge nicht möglich war, so müssen wir doch betonen, dass zu der Zeit, wo Bivine die combinirte Behandlung mit Chloral und Bromkalium in Anwendung brachte, die grösste Menge des eingeführten Strychnins bereits wieder eliminirt sein musste. Die Anwendung geschah erst mindestens 18—24 Stunden (eine exactere Bestimmung lässt die Krankengeschichte nicht zu) nach der Vergiftung, somit zu einer Zeit, wo fast ausnahmslos ein letales Ende der Strychninvergiftung nicht mehr vorkommt¹⁾ und wo in der Regel alle Erscheinungen verschwunden sind. Es war sehr lange Zeit kein eigentlicher Krampfanfall erfolgt, und derjenige Paroxysmus, welcher die Veranlassung zu der fraglichen Verordnung Bivine's gab, wäre wahrscheinlich auch nicht eingetreten, wenn nicht äussere Insulte beim Transport der Kranken denselben hervorgerufen hätten. Es war daher jedenfalls zweifelhaft, ob überhaupt noch Medicamente nothwendig waren und ob nicht mit jenem verspäteten Krampfanfalle das ganze Krankheitsbild seinen Abschluss fand, vielleicht mit alleinigem Zurückbleiben von Abgeschlagenheit oder auch von etwas Steifigkeit in einzelnen Muskeln, wie solche ja in Fällen von Strychnismus zurück zu bleiben pflegt. Die Patientin wurde nach drei Dosen Chloral und Bromkalium vollständig ruhig, aber wäre sie es auch nicht geworden, wenn man sie ohne Medication in ruhiger Position belies? Es fehlt somit der stringente Beweis, dass die Le-

bensrettung durch jene Combination der beiden Arzneimittel erfolgt ist. Bivine brachte seine Patientin in einen länger dauernden Zustand von Paralyse, wie solcher durch grosse Dosen Bromkalium vorzukommen pflegt und ganz entsprechend den Beobachtungen über Bromismus acutus, welche in neuerer Zeit von Schweig¹⁾ veröffentlicht wurden, vielleicht noch etwas verstärkt durch das Chloral, das jedenfalls in der angewandten Menge von dreimal 0,6 innerhalb 2 Stunden zur Hypnose für sich ausgereicht hätte. Nun aber kommen nach dem Aufhören dieser Paralyse mindestens 48 Stunden nach dem Beginn der Vergiftung neue leichte Convulsionen von 24stündiger Dauer, deren Bivine unter Anwendung von Bromkalium mit Ausschluss von Chloral Herr wird. Waren auch diese Convulsionen durch das Strychnin bedingt? Man könnte allerdings an hysterische Krämpfe denken und einen Anhaltspunkt für diese Anschauung in dem gleichzeitigen Auftreten der Katamenien finden. Wäre dies der Fall, so würde der Schlussatz von Bivine, welcher sich auf die Möglichkeit, spät eingetretene Strychninkrämpfe mit Bromkalium beherrschen zu können, bezieht, vollkommen hinfällig werden. War aber wirklich das Strychnin noch an diesen Krämpfen Schuld, so mussten Umstände vorliegen, welche der Elimination des Strychnins hemmend in den Weg traten und der Fall selbst zeichnete sich dann von allen übrigen durch eine auffallende Protraction der Convulsibilität aus. Das hat übrigens Bivine selbst eingesehen, dass letzteres einer besonderen Erklärung bedürfe und er sucht den Grund dafür in der Darreichung von Milch und Natron bicarbonicum kurz nach der Vergiftung. Man könnte nun allerdings hierin eine Erklärung finden, wenn der erste convulsivische Anfall später als gewöhnlich eingetreten wäre, insofern durch das Natroncarbonat das löslichere Strychninsalz in weit unlöslicheres Alkaloid übergeführt worden wäre, welches selbstverständlich langsamere Aufnahme in das Blut gefunden hätte. Aber wie daraus die mehrtägige Dauer der Vergiftung erklären? Hier müssen andere Momente eintreten, auf welche weiter unten zurückzukommen sein wird. Setzen wir aber alle diese Bedenken bei Seite, nehmen wir an, dass Bivine die Kranke wirklich mit seiner Combinationmethode gerettet hat, dass er in der That schliesslich die letzten Strychninkrämpfe mittelst Bromkalium allein überwunden hat, so fehlt

¹⁾ Vgl. meine Bemerkungen im Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. VI, H. 5 u. 6, p. 345.

¹⁾ New-York medic. Record. 1876. Dec. 30 p. 841.

in der Krankengeschichte jeder Beweis, dass die Combination des Bromkaliums und des Strychnins bei frühzeitiger Anwendung mehr gewirkt haben würde, als das in etwas höheren Gaben angewendete Chloralhydrat ohne Bromkalium. Gerade in dieser Beziehung also blieb eine grosse Lücke übrig, welche durch das Experiment am Thiere ausgefüllt werden musste. Ich veranlasste deshalb Herrn Cand. med. B. Hessling zu einer eingehenden Untersuchung über die in Rede stehende Behandlungsmethode, welche derselbe später als einen Theil seiner Inauguraldissertation¹⁾ veröffentlicht hat, und die ich hiermit zur allgemeinen Kenntniss wegen des praktischen Interesses, welches sich daran knüpft, bringen zu müssen glaube.

Die von Hessling ausgeführten Experimente in dieser Richtung mussten sich im Wesentlichen an die früher von mir in Gemeinschaft mit Kröger²⁾ benutzte Methode anschliessen. Ich bemerke, dass bei dieser Gelegenheit über die minimal letale Dosis des Strychnins, da ein anderes Präparat als bei den Experimenten von Kröger verwendet wurde, mehrere Versuche angestellt worden sind. Hessling benutzte das reine Alkaloid von hiesiger Rathsapotheke und fand für dasselbe die animal letale Dosis = 0,6 Mgrm. per Kilo Kaninchen, was somit ziemlich genau mit der von Kröger für Strychninum nitricum gefundenen minimal letalen Dosis = 0,7 Mgrm. übereinstimmt. Ebenso wurde die frühere Angabe, dass für Chloralhydrat in 10 Proc. Lösung die Dosis letalis minima sich auf 7—8 Degr. pro Kilo bei subcutaner Injection stelle, aufs Neue bestätigt. Für das Bromkalium wurde die minimal letale Gabe = 0,8—1,0 per Kilo bei subcutaner Application in wässriger Solution (1:10) gefunden, so dass sich also das Chloralhydrat um wenigens giftiger als das Kalium bromatum erweist.

Ehe die antidotarische Wirkung einer Combination beider Mittel bei acuter Strychninvergiftung experimentell geprüft wurde, mussten noch einzelne Versuche über die Beeinflussung des Chloralschlafes durch gleichzeitige Anwendung von Bromkalium angestellt werden, namentlich um die Fragen zu entscheiden, ob der Chloralschlaf dadurch verlängert und in der Narkose die Anästhesie stärker ausgeprägt und die Reflexer-

regbarkeit mehr herabgesetzt werde, oder ob andererseits beide Substanzen, in nicht letalen Dosen gegeben, sich in ihrer tödtlichen Wirkung so zu sagen ergänzen und somit die Lebensgefahr bei der combinirten Anwendung gesteigert sei. Das Resultat verschiedener, zur Eruirung dieser Verhältnisse angestellter Experimente war in beiden Beziehungen ziemlich negativ. Der Chloralschlaf wird nicht wesentlich prolongirt, die Sensibilität und Reflexerregbarkeit werden auch bei gleichzeitiger Bromkaliumapplication niemals vollständig aufgehoben und andererseits wird die Gefahr eines letalen Ablaufes bei einer durch etwa $\frac{1}{3}$ der minimal letalen Chloraldosis bedingten Narkose durch Zusatz von Bromkalium in kleiner Dosis (etwa ein Drittel der letalen Menge) in keiner Weise gesteigert. Die Versuche wurden theils zu gleicher Zeit an gleich grossen und gleich kräftigen Kaninchen, theils in längeren Intervallen bei einem und demselben Thiere ausgeführt und mag von den Versuchen letzterer Art der folgende hier Platz finden:

Versuch 1. Kaninchen von 1800 Grm. Körpergewicht mit 120 Respirationen. 2 h. 35 m. Subcutaninjection von 1,0 Chloralhydrat ($\frac{1}{5}$ minimal letale Dosis) und gleich darauf von 0,5 Kalium bromatum (etwa $\frac{1}{3}$ letale Dosis). 2 h. 45 m. Ohren stark injicirt, Pupillen verengt, R. 104 in der Min. 2 h. 50 m. Das Thier fängt an zusammenzusinken, ist aber nicht anästhetisch, R. 80. 3 h. R. 48. 4 h. 10 m. R. 32. 4 h. 40 m. Das Thier macht einen Versuch sich aufzurichten; R. 48. 4 h. 45 m. nahm das Kaninchen eine immer aufrechtere, wenn auch anfangs unsichere Haltung an; um 5 h. war es schon ziemlich munter, reagirte sofort auf mechanische Reize und zeigte 60 Athemzüge in der Minute. 6 h. R. 100; das Versuchsthier hat sich erholt und läuft vollständig gesund im Zimmer umher.

Dasselbe Kaninchen erhielt 8 Tage später um 2 h. 20 m. 1,0 Chloralhydrat in derselben Solution subcutan. Vor dem Versuche war die Respiration 128. 2 h. 30 m. R. 72. 2 h. 35 m. R. 60; das Versuchsthier fällt auf die Seite und schläft ein. 2 h. 45 m. Pupillen deutlich verengt. Von 3 h. an betrug die Respiration 36, auf welcher Höhe sie bis 4 h. 20 m. verblieb, zu welcher Zeit das Thier zuerst Kopf und Füsse wieder bewegte und von wo ab es sich unter allmähigem Steigen der Athemfrequenz wieder erholte, bis es um 5 h. schon auf Reize aller Art reagirte und sich von der Stelle bewegte. Es blieb bis 6 h. noch etwas unbeholfen und fühlte sich kalt an; R. 60.

Man wird bei diesem Parallelversuche geradezu überrascht sein, die Dauer des Schlafes durch den Zusatz einer ansehnlichen Menge Bromkalium in keiner Weise verlängert und sogar die Wiederkehr completer Erholung aus der genuinen Chloralnarkose später erfolgen zu sehen als bei Verstärkung der Wirkung durch das Kalium bromatum. Man kann diese letztere Erscheinung freilich keineswegs als Regel betrachten und es scheint uns nach einer grösseren Reihe von Beobachtungen, als ob,

¹⁾ Vgl. Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Band VI. H. V und VI. p. 335.

²⁾ Ueber einige Antidote des Strychnins. Göttingen 1877.

abgesehen von der Individualität und vielleicht auch von temporärer Disposition, die Verhältnisse der äusseren Temperatur für die Dauer des Schlafes und der Rehabilitation einen bedeutenden Einfluss hätten. Der tiefste Stand der Athemfrequenz war in beiden Fällen nahezu derselbe, das Bild der Chloralwirkung durch das Adjuvans in keiner Weise verändert und es ergibt sich aus diesen Versuchen jedenfalls kein Grund gegen die Verwendbarkeit der Bivine'schen Mischung bei der Strychninvergiftung, aber ebensowenig eine Bürgschaft für eine bessere Wirkung als des Chlorals überhaupt.

In Hinsicht auf die antidotarische Wirksamkeit der Combination von Bromkalium und Chloralhydrat musste zunächst eruiert werden, ob dieselbe die Wirkung einer grösseren Dosis Strychnin aufzuheben, resp. das tödtliche Ende bei Vergiftung mit einer solchen abzuwenden vermag. Wie bereits oben bemerkt, habe ich in meinen früheren Versuchen Kaninchen, welche mehr als sechsfach minimal letale Dosis Strychnin erhalten hatten, niemals durch Chloral am Leben erhalten können, dagegen findet sich in einer Serie von antidotarischen Versuchen, welche Amagat¹⁾ veröffentlicht hat, ein einziges Experiment, in welchem ein Kaninchen die zehnfach minimal letale Dosis Strychnin unter Chloralbehandlung überstand. Es wurde daher zuerst versucht, ob die letztere Grenze für die Wirksamkeit der Chloralbehandlung, von der ich freilich annehmen muss, dass sie nur höchst ausnahmsweise vorkommt, wenn nicht überhaupt in dem Versuche von Amagat ein zufälliger Verlust von Strychnin stattfand, sich vielleicht häufiger bei antidotarischen Versuchen mit der in Rede stehenden Combination finden werde. Zu diesem Zwecke wurden mehrere Versuchsreihen angestellt, da möglicherweise das Mengenverhältniss von Chloral und Bromkalium auf das Ergebniss der Versuche einen besonderen Einfluss haben konnte. Alle diese Versuche mit Ausnahme eines einzigen gaben ein negatives Resultat. Es zeigte sich zwar auch hier die lebensverlängernde Wirkung, welche ja auch das Chloral für sich allein bedingt, aber der Tod erfolgte jedesmal mit Ausnahme des erwähnten einzigen Falles, bei welchem ein später angestellter Versuch lehrte, dass das Versuchsthier eine ausserordentlich starke Widerstandsfähigkeit gegen Strychnin besass. Ich lasse die einzelnen Versuche hier folgen:

Versuch 2. (Zehnfache minimal letale Dosis Strychnin unmittelbar nach Einführung der grösseren Hälfte des Antidots; Tod in 9 Minuten.) Ein 2000 Grm. schweres Kaninchen mit 180 Respirationen erhielt um 2 h. 39 m. 0,5 Bromkalium und 5 Degrin. Chloralhydrat subcutan injicirt, hierauf sofort 12 Mgrm. Strychnin in angesäuerter Lösung und gleich darnach noch 3 Degrin. Chloralhydrat. Das Thier verkroch sich in eine Ecke des Zimmers und bekam schon 2 h. 45 m. einen heftigen tetanischen Anfall von 15 Sec. Dauer, welchem sofort ein 2. und 3. von wenig längerer Dauer folgten. Die Respiration sank darauf bis 120; ein um 2 h. 47 m. eintretender Anfall, welcher eine Minute währte, machte dem Leben des Thieres ein Ende. Bei der sofort vorgenommenen Section wurde starke Retraction der Lungen und Hyperämie der Leber und Nieren constatirt; das mit

Blut angefüllte Herz contrahirte sich nach Eröffnung des Thorax noch längere Zeit.

Versuch 3. (Zehnfach letale Dosis Strychnin unmittelbar nach Application der ersten Hälfte des Antidots injicirt; Tod in 28 Minuten.) Ein 2500 Grm. schweres Kaninchen mit 168 Respirationen erhielt um 2 h. 30 m. 0,5 Bromkalium und 0,5 Chloralhydrat subcutan injicirt, hierauf 15 Mgrm. Strychnin und gleich danach 0,25 Chloralhydrat. Schon um 2 h. 36 m. trat der erste Tetusanfall ein, wobei das Thier vom Tische auf den Fussboden stürzte, und diesem folgten innerhalb 2 Min. noch 3 weitere Anfälle von je 30 Sec. Dauer. Die Athemfrequenz begann jetzt zu sinken und betrug um 2 h. 40 m. noch 80. Von da ab folgte anfangs fast noch alle Min. ein längerer tetanischer Anfall von etwa 20—30 Sec. Dauer. Später wurden die Intervalle etwas länger und die Respiration sank auf 144. Tod um 3 h. Die Section ergab dieselben Resultate wie in Versuch 2, nur zeigten die Lungen in ihren Lappen einzelne kleine Ecchymosen.

Versuch 4. (Zehnfach minimal letale Strychninmenge kurze Zeit nach der Application des Antidots injicirt; die gegebene Chloralmenge im Verhältniss zum Körpergewichte grösser als in Versuch 2 und 3; Tod nach 60 längeren heftigen und vielen kürzeren Krampfanfällen 100 Minuten nach der Vergiftung.) Ein 1250 Grm. schweres Kaninchen mit 160 Respirationen bekam um 2 h. 30 m. 0,4 Chloralhydrat und 0,5 Bromkalium, um 2 h. 35 m. 7½ Mgrm. Strychnin und weitere 0,2 Chloralhydrat subcutan injicirt. 2 h. 40 m. R. 80. Um 2 h. 42 m., also 7 Min. nach der Einführung des Strychnins, trat der erste höchst intensive tetanische Anfall ein, welcher 1 Min. dauerte und dem fast alle Min. ein neuer ungefähr 30 Sec. währender Paroxysmus folgte, so dass bis 3 h. schon 16 solcher Anfälle notirt wurden, zwischen denen die Respiration auf der Höhe von 72—88 verblieb. Von dieser Zeit an wurden die Anfälle heftiger und länger, etwa 45 Sec. anhaltend und traten solche beinahe alle anderthalb Minuten ein. Um 3 h. 30 m., eine Stunde nach Einführung des Strychnins, wurde nach dem 36. längeren Anfall, da die Respiration sich in den Intervallen stets auf der angegebenen Höhe hielt, noch 0,2 Chloral injicirt, und als auch hier nach noch abwechselnd längere Anfälle und kürzere Zuckungen fortwährend folgten und 3 h. 50 m. die Zahl der Respirationen noch 80 betrug, 0,3 Bromkalium und 10 Min. später 0,2 Chloral in derselben Weise applicirt. Obschon hiernach bis 4 h. 3 m. ein Sinken der Athemzahl bis auf 60 stattfand, cessirten doch die Tetusanfälle nicht, indem solche von 20—45 Sec. Dauer mit kürzeren abwechselten, bis um 4 h. 15 m. nach dem 60. längeren Anfall der Tod eintrat. Die Section ergab Hyperämie in Leber und Nieren, Herz von Blut ausgedehnt, Lungen collabirt, linkerseits blutiges Gerinnsel in der Pleurahöhle.

(Fortsetzung folgt.)

¹⁾ Journ. de Thérap. 1875.