XII.

Arbeiten aus dem pharmakolog. Laboratorium zu München.

1. Zur Kenntniss der Wirkung des Fluornatriums.

(Zum Theil unter Mitwirkung von Dr. N. Obolonsky.)¹⁾

Von

H. Tappeiner.

Während die Natriumsalze der 3 Halogene, Chlor, Brom, Jod schon mehrfach, wenn auch nicht erschöpfend auf ihre toxischen Wirkungen untersucht worden sind, wurde das Fluornatrium bisher auffällig vernachlässigt. Ich habe in der Literatur keine Experimentaluntersuchung gefunden, ausser einer Abhandlung von Rabuteau.²⁾ Dieser Autor hat eine grosse Anzahl von Fluoriden der Alkalien und schweren Metalle untersucht. Für die Beurtheilung der Wirkung des Fluorcomponenten können indess nur seine Versuche über das Natriumsalz in Betracht kommen. Die Angaben hierüber sind dürftig genug. Hunde, denen Fluornatrium innerlich zu 0,5 g gegeben wurde, erbrachen es bald und zeigten keine Folgen, auch eine intravenöse Injection von 1,0 erzeugte ausser Speichelfluss nichts Bemerkenswerthes.³⁾ Erhöhte Speichelsecretion war auch bei einem Kaninchen nach innerlicher Gabe von 0,25 zu beobachten. Ein zweites, das 0,5 erhalten hatte, zeigte hingegen gar keine Erscheinungen. Ebenso negativ fiel ein Versuch am Hunde aus, dessen Futter mehrere Tage

1) Herr Dr. Obolonsky aus Charkow hatte dieses Thema zur Bearbeitung übernommen, wurde jedoch durch vorzeitige Abreise an der Durchführung verhindert. Verfasser hat dessen Versuche wiederholt und durch genauere Untersuchungen der Wirkung auf das Nerven- und Muskelsystem des Frosches und den Kreislauf der Säugethiere ergänzt.

2) Etude expérimental sur les effets physiologiques des fluorures et des composés métalliques en général. Paris 1872.

3) Nach den folgenden Erfahrungen über die Wirkung des Fluornatriums muss es sehr bezweifelt werden, ob die ganze angegebene Menge hineingelangte.

0,5 Fluornatrium beigemischt wurde. Schliesslich nahm Rabuteau selbst 0,25 und bekam nach $4\frac{1}{2}$ Stunden einen $1\frac{1}{2}$ Stunden andauernden Speichelfluss. Dieser Versuch ist wohl der bemerkenswertheste von allen, denn er giebt die Grenze an, von der toxische Wirkungen des, wie die Folge zeigen wird, keineswegs indifferenten, Fluornatriums beim Menschen zu erwarten sind. Rabuteau allerdings kam nach seinen Versuchen zum Schlusse, dass das Fluornatrium nur eine sehr geringe Wirkung besitze.

Eine erneute Untersuchung erschien angezeigt, einmal vom Standpunkte der Vergleichung der Wirkungen der vier Halogene und zweitens auch in Rücksicht auf die Empfehlungen welche neuerdings Fluorwasserstoffsäure und deren Salze in der Therapie (gegen Phthise und als chirurgisches Antisepticum) gefunden haben.

Das zu den folgenden Versuchen angewandte Salz wurde von E. Merk in Darmstadt als rein bezogen. Nach zweimaliger Umkrystallisation aus Wasser besass es ¹⁾ einen Fluorgehalt von 45,18 Proc., als Fluorcalcium bestimmt; der für Fluornatrium geforderte Gehalt beträgt 45,22 Proc. Das Salz war also als chemisch rein zu betrachten. Bei den Versuchen kam es gewöhnlich in 2 proc. wässriger Lösung zur Verwendung. Eine solche Lösung ist noch nicht gesättigt und reagirt vollständig neutral.

Versuche an Fröschen.

Allgemeine Erscheinungen.

Injectirt man kräftigen Esculenten oder Temporarien 0,03—0,04 g Fluornatrium in Form einer 2 proc. wässrigen Lösung in einen Lymphsack, so beobachtet man regelmässig folgendes:

Nach $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Stunden vermag das immer träger gewordene Thier keine willkürlichen Bewegungen mehr auszuführen; es erträgt die Rückenlage; starke Reize lösen keinen Sprung, sondern nur mehr einfachere Reflexe aus; die Athmung wird aussetzend und erlischt dann ganz.

Bald darauf geräth die Körpermusculatur, und zwar gewöhnlich zunächst die Muskeln des Bauches und des Oberschenkels in anhaltendes, starkes fibrilläres Zittern.

Nach 2—3 Stunden ist die Reflexerregbarkeit gänzlich erloschen; das Muskelfimmern dauert noch $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde länger und erlischt dann ebenfalls.

1) Nach einer vom Institutsassistenten H. Dr. Brandl ausgeführten Analyse.

Fenstert man um diese Zeit das Thier, so findet man das Herz nur mehr aussetzend pulsiren oder bereits gänzlich stillstehend.

Auf Reizung des freigelegtem Nervus ischiadicus erfolgen noch kräftige Muskelzuckungen, $\frac{1}{2}$ —1 Stunde darauf (3—4 Stunden nach der Injection) hingegen ist die Erregbarkeit des Nerven vollständig erloschen, während sich die Muskeln noch stark zusammenziehen, wenn sie direct gereizt werden.

Bald darauf beginnt jedoch auch die directe Muskelerregbarkeit deutlich abzunehmen und ist 4—6 Stunden nach der Injection gänzlich vernichtet. Ehe dieses noch vollständig eingetreten ist, werden die Muskeln hart und die Gelenke dadurch unbiegsam, und zwar schreitet diese Muskelstarre von vorne nach hinten zu fort. Nacken und Arme sind das erste, was steif wird, die Fussgelenke der hinteren Extremität das letzte.

Höhere Dosen haben keine anderen Wirkungen, nur treten dieselben entsprechend rascher auf. 0,1 Fluornatrium erzeugt nicht selten (bei etwas in der Ernährung herabgekommenen Thieren) bereits nach 10 Minuten Reflexlosigkeit und nach 20 Minuten Unerregbarkeit von Nerv und Muskel.

Kleinere Dosen, 0,01—0,015 g, bewirken in den folgenden Stunden eine bald mehr, bald weniger ausgebildete Depression des centralen Nervensystems, die jedoch nie zu völliger Reflexlosigkeit führt. Diese Lähmung geht nach 6—10 Stunden langsam zurück, dafür entwickelt sich aber um diese Zeit ein äusserst hochgradiges Fibrilliren der sämmtlichen quergestreiften Muskeln des Körpers, wie ich es in solcher Stärke und Dauer noch bei keiner anderen Substanz gesehen habe. Die Muskelmassen gerathen in förmliches, ununterbrochenes Wogen, kleinere Glieder (Zehen) sind in ständiger Bewegung, während grössere (Ober- und Unterschenkel) nur ab und zu ruckweise emporgeschleudert werden. Dieses Zittern dauert in unverminderter Stärke, ohne Unterbrechung bis zu 24 Stunden an, dann wird es schwächer, hört in der Ruhe ganz auf, erscheint bei jeder willkürlichen Bewegung oder faradischen Erregung eines Gliedes auf kurze Zeit in diesem wieder, um schliesslich auch unter diesen Umständen ganz aufzuhören.

Versuch.

22. Juni, 5 Uhr Nachmittags. Kräftige Esculenta, Injection von 0,012 Fluornatrium.

8 Uhr Abends. Das Thier erträgt die Rückenlage; vermag keinen geordneten Sprung auszuführen; Athmung steht still. Sehr deutliches Muskelzittern an Bauch und Schenkeln.

23. Juni, 8 Uhr Morgens. Das Thier erhebt sich prompt aus der Rückenlage, springt sicher, aber nur auf äussere Veranlassung; Athmung normal. Die ganze Körpermusculatur in ununterbrochener stärkster, zitternder Bewegung.

10 Uhr Morgens. Das Thier bewegt sich spontan. Muskelzittern in unverminderter Stärke fortdauernd.

6 Uhr Abends. Das Muskelzittern hat eine deutliche Abnahme seiner Stärke erfahren.

10 Uhr Abends. Das Muskelzittern ist in der Ruhe nur mehr sehr schwach, nach jeder Bewegung bedeutend verstärkt.

24. Juni, 8 Uhr Morgens. Das Muskelzittern ist in der Ruhe nicht mehr zu bemerken, nach jeder Bewegung erscheint es in geringer Stärke wieder.

12 Uhr Mittags. Das Zittern hat gänzlich aufgehört; auch das sonstige Verhalten des Thieres ist normal.

Nach den angeführten Beobachtungen wirkt das Fluornatrium auf das Nerven- und Muskelsystem und auf das Herz. Die nähere Analyse dieser Wirkungen haben die folgenden Versuche zum Gegenstande.

Centrales Nervensystem.

Dass das Fluornatrium das centrale Nervensystem lähmt, und zwar vom Grosshirn zum Rückenmarke fortschreitend, bedarf keines weiteren Beweises, derselbe liegt in den bereits angeführten Beobachtungen. Die Lähmung ist keine indirecte, etwa durch den Herzstillstand bedingte, sondern eine directe. Denn sie beginnt, ehe noch das Herz erheblich afficirt ist, und sie ist nahezu gleichzeitig mit der Lähmung dieses Organs vollendet.

Die Wirkung des Fluornatriums auf den Kaltblüter steht damit im Gegensatz zu der auf den Warmblüter, bei dem die Lähmung mit deutlichen Erregungserscheinungen (Krämpfen) einhergeht. Ich möchte indess nicht behaupten, dass dieser Gegensatz ein vollständiger ist, denn bei einzelnen Fröschen lassen sich Erscheinungen beobachten, welche auf eine schwache, der völligen Lähmung vorausgehende Erregung, wenigstens einzelner Theile des centralen Nervensystems, hindeuten.

Haltung und Bewegung mancher Thiere weisen im Beginne einer tödtlichen Vergiftung einen krampfartigen Charakter auf, indem z. B. beim Sprunge die gestreckten Extremitäten nicht sofort wieder angezogen werden, sondern einen Moment in dieser Lage verharren.

Noch ausgeprägter zeigen solche Erscheinungen einzelne Thiere, bei denen durch kleine Dosen das andauernde Muskelzittern hervorgerufen wurde.

Bei diesen Thieren beobachtet man auch ausserdem, dass nach einer geringen Anzahl nach einander ausgeführter Sprünge eine hochgradige, bald wieder vorübergehende Erschöpfung eintritt, so dass stärkste Reize nur mehr örtliche Contractionen erzeugen. Versuche an Thieren mit

durchschnittenem Nervus ischiadicus machten es wahrscheinlich, dass die Ursache dieser Erscheinungen nicht peripher, etwa in den motorischen Nervenendigungen oder den Muskeln, sondern central zu suchen sei. Volle Gewissheit konnte ich mir indess darüber nicht verschaffen.

Von entscheidenderer Bedeutung dürfte die folgende Beobachtung sein. Man sieht nicht selten nach Application tödtlicher Dosen — wenn die centrale Lähmung fast vollständig geworden ist, so dass nur auf stärkste Reize noch schwache Reflexe erfolgen und die Thiere in jeder Lage regungslos verharren, — ohne jede bemerkbare äussere Veranlassung Zuckungen in den Extremitäten auftreten, welche in Pausen von mehreren Minuten sich einige Male wiederholen. Da diese Zuckungen öfters an allen Extremitäten gleichzeitig sich beobachten lassen, erscheint eine peripher gelegene Ursache als ausgeschlossen.

Peripheres Nervensystem.

Von den weiteren Wirkungen des Fluornatriums erfordert zuerst das Muskelzittern eine nähere Untersuchung auf seinen Ursprung. Es war zunächst zu ermitteln, ob dasselbe vom centralen Nervensystem ausgehe. Dass dieses nicht der Fall ist, zeigen folgende Versuche:

1. Vergiftet man einen Frosch mit letalen Dosen, so überdauert das Zittern die Lähmung des centralen Nervensystems in der Regel um geraume Zeit.

2. Schaltet man durch Arterienunterbindung eine Extremität von der Vergiftung aus, so erscheint das Muskelzittern überall, nur in dieser nicht.

3. Durchschneidet man einen Nervus ischiadicus, so erscheint nach der Vergiftung das Muskelzittern auch in diesem Beine.

Ein Einfluss des centralen Nervensystems, und zwar ein das Phänomen begünstigender ist dennoch unverkennbar. Er tritt besonders an jenen Thieren zu Tage, bei denen durch kleine Dosen das andauernde Muskelzittern hervorgerufen wurde. Jeder centrale Impuls bei elektrischer Reizung oder spontaner Bewegung verstärkt dasselbe in dem betreffenden Körpertheile oder lässt es auf kurze Zeit wieder erscheinen, wenn es in der Ruhe bereits erloschen war.

Noch unzweideutiger ist, was man an solchen, schwach vergifteten Thieren nach Nervendurchschneidung beobachtet. Das Muskelzittern verschwindet dadurch in der bezüglichen Extremität nicht, aber es wird doch unverkennbar schwächer und hört auch regelmässig, oft um mehrere Stunden, in dieser früher auf, als in den anderen.

Von diesem Einfluss abgesehen, erscheint durch die vorhin aufgeführten Versuche der periphere Ursprung des Muskelzitterns sicher

gestellt. Es konnte daher zur Untersuchung geschritten werden, ob der Muskel oder der Nerv sein Ausgangsort sei.

Curarisirt man einen Frosch, an dem durch schwache Dosis das andauernde Muskelzittern hervorgerufen wurde, mässig aber ausreichend, so verschwindet das Muskelzittern vollständig, und zwar noch ehe das Thier die Fähigkeit sich zu bewegen durch das Curare vollständig eingebüsst hat.

Vergiftet man einen curarisirten Frosch mit einer mässigen, aber letalen Dosis von Fluornatrium, so bleibt das Muskelzittern aus. Nimmt man jedoch eine starke Dosis, 0,1 g z. B., so erscheint es in geringem Grade und auf kurze Zeit.

Aus diesen Versuchen ist zu schliessen, dass die Muskeln für gewöhnlich an der fraglichen Erscheinung — als Ursache — nicht theiligt sind, dass diese vielmehr im Nerven, und zwar entweder der Faser selbst oder ihrem peripheren Endorgane zu suchen sei.

Ueber letztere beiden Möglichkeiten giebt folgender Versuch Aufschluss:

An einem, durch Arterienligatur (am Oberschenkel) von der Vergiftung ausgeschalteten Beine tritt das Zittern nicht ein, wenn mässige, letale Dosen angewendet werden; hingegen ist es manchmal in schwachem Grade zu bemerken, wenn man mit sehr hohen Dosen, 0,1 g und darüber, vorgegangen ist.

Diese Beobachtungen, in Verbindung mit den vorausgegangenen, erlauben demnach als Ursache des Muskelzitterns folgendes aufzustellen:

Das Muskelzittern, welches durch das Fluornatrium hervorgerufen wird, beruht bei mässigen Dosen ausschliesslich auf einer Erregung der motorischen Nervenendigungen, welche durch centrale Einflüsse verstärkt werden kann. Bei sehr hohen Dosen tritt hierzu noch eine mässige Erregung der Nervenfaser und des Muskels.

Auf die Erregung der motorischen Nervenendigungen folgt bei entsprechender Dosis eine Lähmung des Nerven, denn man erhält einige Zeit nach dem Verschwinden des Muskelzitterns vom Nerven aus auf Reize keine Zuckung, während der Muskel selbst noch sehr gut reagirt.

Es war auch hier zu untersuchen, welcher Theil des Nerven durch das Fluornatrium ausser Thätigkeit gesetzt wird. Die Prüfung der Erregbarkeit der Nerven an einer von der Vergiftung durch Arterienligatur am Oberschenkel ausgeschalteten, hinteren Extremi-

tät zu einer Zeit, wo die übrigen Nerven bereits gelähmt sind, er giebt nun:

Sehr gut erhaltene Erregbarkeit des Nervus ischiadicus in der Kniekehle (also ausser Bereich der Vergiftung), bedeutende Abnahme und bald darauf gänzliche Vernichtung der Erregbarkeit am blossgelegten Plexus ischiadicus (also im Bereiche der Vergiftung).

Das Fluornatrium lähmt demnach zunächst die Nervenendigungen der quergestreiften Muskeln, bald darauf aber auch die Nervenfasern selbst.

Als Beleg sei folgender, mehrfach mit gleichem Ergebniss wiederholter Versuch angeführt.

Esculenta, rechte Arteria ischiadica am Oberschenkel unterbunden.

2 h. 40 m. Injection von 0,024 g Fluornatrium in Bauchlymphsack.

3 h. 45 m. Thier duldet Rückenlage, hat ausgeprägtes Muskelzittern an allen Orten exclusive dem ausgeschalteten Beine.

4 h. 35 m. Reflexerregbarkeit aufgehoben. Nervus ischiadicus beider Beine in der Kniekehle blossgelegt, Zuckung bei faradischer Reizung links bei Rollenabstand 15 cm, rechts bei Rollenabstand 29 cm.

5 h. 25 m. Plexus ischiadicus beiderseits vorsichtig vom Rücken aus blossgelegt. Bei Reizung von Plexus oder Nervus ischiadicus links keine Zuckung, auch bei ganz aufgeschobenen Rollen, rechts erhält man vom Plexus Zuckung bei Rollenabstand 13 cm, vom Nervus wie vorhin bei Rollenabstand 29 cm.

Bei directer Reizung der Wadenmuskeln (durch die Haut hindurch) werden deutliche Contractionen bemerkt, links bei Rollenabstand 10 cm, rechts bei Rollenabstand 15 cm.

5 h. 30 m. Reizung des rechten Plexus ischiadicus ergiebt noch schwache Contraction bei ganz aufgeschobenen Rollen, Reizung des rechten Nervus ischiadicus starke Contraction bei Rollenabstand 28 cm.

Bei directer Muskelreizung erhält man links schwache Contraction bei Rollenabstand 4 cm, rechts starke bei Rollenabstand 13 cm.

Quergestreifte Muskeln.

Auf die Lähmung der Centralorgane und der motorischen Nerven folgt, wie in den Allgemeinerscheinungen bereits beschrieben ist Rigidität der Muskeln unter Verlust ihrer Erregbarkeit. Man könnte versucht sein diese Reihenfolge schon als ausreichenden Beweis dafür zu erachten, dass die Ursache dieser Starre im Muskel selbst gelegen sein müsse. Die methodische Untersuchung zeigte indess, dass die Starre zwar auch bei aufgehobenem Zusammenhang mit dem centralen Nervensystem zu Stande kommt, ihr Eintritt aber bei erhaltenem Zusammenhang ganz entschieden beschleunigt wird.

Durchschneidet man nämlich an einem Thiere vor der Vergiftung den einen Ischiadicus, so bleiben die Muskeln unterhalb der

Durchschneidungsstelle länger erregbar und werden die Gelenke später steif.

Ein noch schlagenderes Ergebniss lieferte die Curarisirung vor der Vergiftung. Die Starre tritt im Vergleich zu einem mit gleicher Dosis behandelten Controllthiere um mehrere Stunden später ein. Zuerst erstarren auch hier Nacken und Arme. An den hinteren Extremitäten sind um diese Zeit die Gelenke kaum merkbar steif, die Muskeln noch sehr gut erregbar, jeder Reiz aber erzeugt eine länger als normal andauernde Contraction, infolge dessen die gereizten Glieder nur langsam in ihre Ruhestellung zurücksinken. Der Beginn der Veränderung ist also auch hier unverkennbar, es dauert aber dann noch mehrere Stunden bis dieselbe bis zur völligen Steife und Unerregbarkeit sich ausgebildet hat.

Diese Beeinflussung des Eintritts der Starre vom centralen Nervensystem (und vielleicht auch vom Nerven) hat an sich nichts Auffälliges, denn auch bei der gewöhnlichen Todtenstarre wird ähnliches beobachtet.¹⁾ Einigermassen überraschend ist nur, dass dieser Einfluss auch bei der durch Fluornatrium erzeugten Starre sich noch so erheblich geltend machen kann, da doch diese Substanz die Centralorgane und motorischen Endigungen schon anscheinend vollständig gelähmt hat, ehe die Starre einen bedeutenden Grad zu erreichen vermag.

Versuch 1.

3 h. Esculenta, Art. ischiad. dextra unterbunden, 0,2 g Fluornatrium.

3 h. 40 m. Reflexlos. Steife der Arme und des Nackens schon sehr deutlich.

4 h. 55 m. Linke, hintere Extremität inclusive Fussgelenk vollkommen steif und unerregbar; rechte, hintere Extremität ebenso, Muskeln des Unterschenkels und Fussgelenk ausgenommen.

Versuch 2.

10 h. 30 m. Esculenta, Nerv. ischiad. dextra durchschnitten, 0,2 g Fluornatrium, Lufttemperatur 18° C.

10 h. 50 m. Reflexlos, oben starr werdend.

10 h. 30 m. Oben ganz starr, unten erst an Hüftgelenk und Oberschenkeln deutlich.

1 h. Linke, hintere Extremität auch an Unterschenkeln und Fussgelenk sehr deutlich starr, Muskeln noch schwach erregbar, rechter Unterschenkel mit Fussgelenk eben merkbar steif, viel besser erregbar.

1) Bierfreund, Unters. üb. die Todtenstarre. Arch. f. ges. Phys. Bd. XLIII. S. 195.

3 h. 30 m. Linke, hintere Extremität überall ganz steif und unerregbar, rechter Unterschenkel mit Fussgelenk merkbar steif aber noch erregbar.

4 h. 30 m. Auch rechter Unterschenkel und Fussgelenk ganz steif und unerregbar.

Versuch 3.

10 h. 50 m. Esculenta, Curare, nachher Fluornatrium 0,2 g, Lufttemperatur 18° C.

1 h. Nacken und Arme nahezu vollständig starr, Muskeln noch schwach erregbar; Beine kaum merkbar steif, Muskeln sehr gut erregbar, aber lange contrahirt bleibend.

4 h. Hüft- und Kniegelenke und Oberschenkel steif und unerregbar, Unterschenkel und Fussgelenk viel weniger steif und noch erregbar.

4 h. 30 m. Auch Unterschenkel und Fussgelenk ganz steif und unerregbar.

Oertliche Wirkung auf Nerven und Muskeln.

Die starke Wirkung, welche das Fluornatrium nach der Resorption auf Nerven und Muskeln ausübt, legte es nahe auch seine Wirkung bei localer Application zu prüfen. Es wurden hierzu Lösungen von Fluornatrium in physiologischer Kochsalzlösung verwendet.

Taucht man den Nerven eines in einer feuchten Kammer aufgestellten Nervenmuskelpräparates in eine derartige Lösung, so beginnen, namentlich bei Anwendung concentrirterer Lösungen, die Muskeln sofort lebhaft zu zittern, die Zehen bewegen sich und auch der ganze Unterschenkel geräth ab und zu in schleudernde Bewegung. Das Fluornatrium erregt also die Nervenfasern (Achsencylinder). Nach einiger Zeit hören diese Erscheinungen auf und der aus der Lösung herausgenommene Nerv zeigt sich gegen faradische Reizung reactionslos. Die Lähmung beginnt an dem centralen Ende und schreitet gegen das Muskelende zu fort, aber nur soweit als der Nerv in die Lösung eingetaucht war. Das unbenetzt gebliebene Stück ist noch gegen schwächste Ströme erregbar. 2,0 proc. Lösungen tödten den Nerven in 1 Stunde, 1,0 proc. in 2 Stunden, 0,04 proc. in 5 Stunden, 0,02 proc. in 8 Stunden.

Analog verhält sich der quergestreifte Muskel. In die Lösung geworfen, beginnt er sofort lebhaft zu zucken und zieht sich wellenförmig zusammen; da die Muskeln eines curarisirten Thieres sich in gleicher Weise verhalten, so beruhen diese Erscheinungen auf einer Erregung der Muskelsubstanz selbst. Die Zuckungen hören bald auf, der Muskel zieht sich noch stärker zusammen und wird unerregbar. Bei Anwendung dünner Muskeln (Sartorius, Bauchmuskeln) ist dies in 2 proc. Lösungen nach 5 Minuten, in 1 proc. nach 12 Minuten, in solchen von 0,02 Proc. in 1½ Stunden der Fall.

Das Fluornatrium wirkt also örtlich in gleicher Weise, wie resorptiv: es erregt zunächst Nerv und Muskel und lähmt sie dann.

Auffällig aber ist die Umkehr der Reihenfolge. Bei resorptiver Wirkung ist der Nerv das erste, was abstirbt, bei örtlicher Application hingegen der Muskel, und zwar ist der Zeitunterschied ein sehr beträchtlicher. Verschiedenheiten in der Concentration der in beiden Fällen wirkenden Lösungen können die Ursache nicht sein, wie folgende Berechnung ergibt. Nimmt man das mittlere Körpergewicht eines Frosches von 30 g als Ausgangspunkt, so circulirt in einem solchen Thiere nach Injection der kleinsten letalen Dosis von 0,02, gleiche Vertheilung vorausgesetzt, noch eine 3 mal so concentrirte Lösung (0,06 Proc.) als sie als Grenzfall (0,02 Proc.) bei der örtlichen Wirkung zur Verwendung kam. Die Ursache scheint vielmehr darin zu suchen zu sein, dass der Muskel durch die Herausnahme aus dem Körper in Bedingungen kommt, die ihn der Wirkung des Fluornatriums leichter unterliegen lassen als den Nerv. Die That- sache wenigstens, dass bei schlecht genährten Thieren auch bei resorptiver Application grosser Dosen zuerst der Muskel und dann der Nerv gelähmt wird, deutet auf derartige Verhältnisse hin. Als Beleg diene folgender, 2 mal mit gleichem Resultat ausgeführter Versuch:

4 h. 30 m. Esculenta, mehrere Wochen im Behälter, etwas abgemagert, aber noch sehr munter. Art. ischiad. dextra am Oberschenkel unterbunden, nachher 0,15 Fluornatrium in den Bauchlymphsack.

4 h. 45 m. Reflexlos.

5 h. 10 m. Muskeln überall reactionslos, ausgenommen im rechten (ausgeschalteten) Unterschenkel; Plexus ischiadicus rechts wird nun blossgelegt und gereizt. Noch deutliche Zuckung des Unterschenkels bei Rollenabstand 39 cm. Die Erregbarkeit steigt in der folgenden Viertelstunde bis auf 59 cm bei lebhaftem Flimmern der Muskeln des Unterschenkels, um dann allmählich auf Null abzusinken.

Da der Plexus ischiadicus noch im Bereiche des Giftes war, so folgt daraus, dass die Nerven später gelähmt wurden als die ebenfalls vom Gifte durchströmten Muskeln.

Wie die peripheren motorischen Organe, werden auch die sensiblen durch das Fluornatrium gelähmt. Lässt man das Bein eines enthirnten Frosches etwa bis zum Fussgelenk in eine 2proc. Lösung von Fluornatrium eintauchen, so beginnt es alsbald zu zittern und zu zucken. Nach etwa einer Stunde herausgenommen und mit 0,66 proc. Salzsäure geprüft, erhält man von keiner Hautstelle, welche mit dem Fluornatrium in Berührung war, Reaction, während von den darüber liegenden Orten und vom anderen Beine sehr lebhaftes

Reflexe ausgelöst werden. Nach einem etwas länger dauernden Bade hört auch die faradische Erregbarkeit auf, selbst wenn man den Fuss zwischen die elektrische Pincette nimmt, so dass die Ströme den Fuss in seiner ganzen Dicke durchsetzen müssen. Nicht enthirnte Frösche verhalten sich ebenso.

Das Fluornatrium lähmt also zunächst die sensiblen Endorgane und dann die sensiblen Nervenfasern selbst.

Die Lähmung ist eine bleibende. Einige Stunden nach dem Bade zeigen sich resorptive Vergiftungserscheinungen (anhaltendes Muskelzittern), wie sie durch kleine subcutane Dosen bewirkt werden. Sie verschwinden, die Erregbarkeit im Fusse kehrt nicht wieder, es zeigen sich nekrotische Erscheinungen. Die Epidermis stösst sich zuerst ab, dann folgen die Muskeln und nach ungefähr einem Monat auch die Knochen des eingetaucht gewesenen Gliedes. Das Fluornatrium scheint demnach ein allgemeines Protoplasmagift zu sein.

Durch Instillation einiger Tropfen einer 2 proc. Lösung auf die Conjunctiva von Kaninchen wurde keine Anästhesie erzeugt. Es trat nur geringer Katarrh der Augenbindehaut und der Nasenschleimhaut ein. Es war dies zu erwarten, denn zur Erzielung der Anästhesie muss das Fluornatrium längere Zeit einwirken, was beim Auge nicht erreicht werden kann, da es dort zu rasch resorbirt und durch die Thränensecretion weggespült wird.

Herz.

Nach tödtlichen, subcutan beigebrachten Gaben von Fluornatrium sieht man am blossgelegten Herzen zunächst eine geringfügige Steigerung der Frequenz, dann ein allmähliches Absinken, schliesslich schlägt das Herz unregelmässig und steht meist etwas vor der völligen Ausbildung der Lähmung der nervösen Centralorgane im halb contrahirten Zustande still. Mechanische Reizung bewirkt in den nächsten Minuten noch Contraction, später nicht mehr.

Untersucht man das isolirte Herz am Williams'schen Apparate, so erweisen sich sehr kleine, dem Blut zugesetzte Dosen ohne erhebliche Wirkung, grössere erzeugen sofort Abnahme von Pulsvolum und absoluter Herzkraft, während die Pulsfrequenz zunächst wenig beeinflusst wird, und erst später bis auf Null absinkt.

Versuch 1. Esculenta gefenstert.

Zeit	Pulse in 1 Min.	
0 m	50	
1 m	50	subcutane Application von 0,036 Fluornatrium.

Zeit	Pulse in 1 Min.	
6 m	52	
15 m	50	
30 m	48	
60 m	40	
1 h 10 m	30	Athmung erloschen.
1 h 20 m	18	
1 h 30 m	—	noch Gruppen schwacher Schläge, von längeren Pausen unterbrochen. Reflexe des Rückenmarks noch vorhanden.
1 h 50 m	—	Herz definitiv still, in den nächsten folgenden Minuten noch mechanisch erregbar, dann nicht mehr.

Versuch 2. Mit Williams'schem Apparat. Temporariaherz.

Zeit	Pulsfrequenz in 1 Min.	Pulsvolum bei Belastungsoptimum 25 cm Blutsäule Scalentheile	Absolute Herzkraft cm Blut säule	
12 h 50 m	45	6,6	60	Normal.
55 m	—	—	—	Durchströmung von Blut mit 0,01 Proc. Fluornatrium.
1 h — m	46	6,7	62	
15 m	44	6,7	61	
20 m	—	—	—	Durchströmung von Blut mit 0,02 Proc. Fluornatrium.
30 m	54	5,6	—	
40 m	52	5,4	—	
50 m	52	5,2	40	
2 h — m	—	—	—	Durchströmung von Blut mit 0,06 Proc. Fluornatrium.
5 m	52	4,8	—	
10 m	52	4,0	—	
15 m	52	3,2	—	
20 m	52	2,6	15	
30 m	44	1,8	—	
35 m	34	0,8	—	
40 m	—	—	—	Stillstand des mässig contrahirten und durch mechanische Reizung nicht mehr erregbaren Ventrikels.

Nach dem Vorausgegangenen besitzt das Fluornatrium folgende Hauptwirkungen auf Frösche:

1. Schwache Dosen, 0,01 im Mittel, erzeugen als alleinige oder wenigstens hauptsächliche Wirkung ein starkes, bis zu 24 Stunden anhaltendes Fibrilliren der gesamten quergestreiften Musculatur, das hauptsächlich bedingt ist durch eine Erregung der motorischen Nervenendigungen.

2. Grössere Dosen, von 0,02 an, lähmen der Reihe nach: das centrale Nervensystem, die motorischen Endplatten und die Nervenfasern; schliesslich gerathen die Muskeln in Starre unter Verlust ihrer

Erregbarkeit. Diesen Lähmungen gehen Erregungen voraus, welche an den motorischen Endplatten immer sehr deutlich sind, an den Nervenfasern und Muskeln nur unter gewissen Umständen hervortreten, für das centrale Nervensystem zweifelhaft blieben.

3. Am Herzen wird durch grössere Dosen der Herzmuskel gelähmt.

4. Bei örtlicher Application werden Muskel- und Nervengewebe und wahrscheinlich alle zelligen Gebilde, genügende Concentration und Einwirkungszeit des Fluornatriums vorausgesetzt, ohne unmittelbare grobsichtbare Zeichen von Aetzung getödtet. Die erstorbenen Theile werden später nekrotisch abgestossen.

Versuche an Säugethieren.

Allgemeine Erscheinungen.

Die Wirkung des Fluornatriums hat im allgemeinen bei allen untersuchten Warmblüthern denselben Charakter. Ich begnüge mich daher mit einer zusammenfassenden Schilderung, bezüglich untergeordneter Einzelheiten auf die beigegebenen Versuchsprotocolle verweisend. Ich beginne mit den Erscheinungen nach subcutaner Injection. Die Dosis, welche bei dieser Applicationsart nach einigen Stunden den Tod herbeiführt, ist durchschnittlich 0,15 g für das Kilogramm Thier. Die erste, nach ca. $\frac{1}{2}$ Stunde bemerkbare Wirkung ist Speichel- und Thränenfluss, die meist in mässigen Grenzen bleiben aber andauern bis zum Tode. Dazu gesellt sich Beschleunigung und Vertiefung der Athmung, sowie bei Hunden und Katzen wiederholtes Erbrechen.

Ob auch die Secretionen und Bewegungen des Darmes verstärkt werden, bedarf noch der Untersuchung. Häufigere Defäcation war in allen Versuchen zu beobachten, aber nur in einem Falle (Hund) war dieselbe diarrhöisch und zuletzt ganz wässerig.

Als viertes tritt sodann hinzu ein Zustand von Somnolenz und Schwäche. Die Thiere verweilen unbeweglich in zusammengesunkener Haltung in einer Ecke, aufgerüttelt vollführen sie aber noch bewusste und geordnete Bewegungen. Lebhaftere Thiere (Katzen und Hunde) erwachen auch ohne äussere Veranlassung von Zeit zu Zeit aus dieser Lethargie und verrathen dann in ihren Bewegungen unverkennbare Angst und Unruhe.

Indem dieser Schwächezustand allmählich sich vertieft, treten mit bald grösserer, bald geringerer Deutlichkeit neue Erscheinungen auf: Andauerndes Zittern der meisten Muskeln, periodische

Zuckungen oder tonische Contractionen verschiedener Glieder und Anfälle von Trismus. Schliesslich brechen ohne erkennbare äussere Veranlassung Anfälle allgemeiner Krämpfe aus.

Bei Katzen und Hunden treten sie meist erst spät auf, wenn der soporöse Zustand in einen comatösen übergegangen ist, und ihrer Wiederholung wird bald durch endgültigen Stillstand der inzwischen langsamer gewordenen Athmung ein Ziel gesetzt.

Bei Kaninchen und Meerschweinchen hingegen beginnen sie in der Regel viel früher und haben öfters einen ausgesprochenen epileptiformen Charakter. Ganz plötzlich stürzt das Thier, das bis dahin ruhig dagesessen, zu Boden und verfällt in allgemeine Krämpfe. Die Athmung ist während derselben aufgehoben, der Conjunctivalreflex wenigstens in den ersten Anfällen erhalten. Nach 1—2 Minuten Dauer lassen die Krämpfe nach, die Athmung setzt wieder ein. Es bleibt ein Zustand tiefen Comas zurück, aus dem das Thier jedoch sich in wenigen Minuten erholt, um auf Reize oder selbst spontan wieder umherzuspringen. In Zwischenräumen von 5—15 Minuten wiederholen sich die Anfälle, das Coma dauert immer länger und wird zuletzt in späteren Anfällen fast permanent. Schliesslich kommt die Athmung nach einem Anfälle nicht mehr in Gang, während das Herz noch einige Minuten kräftig weiterschlägt.

Die Erscheinungen bei intravenöser Injection sind im allgemeinen dieselben, nur die Reihenfolge ist etwas verschoben. Das Thier befindet sich sofort nach dem Losbinden schon in einem Zustande grosser Schwäche, der es unfähig macht sich auf den Beinen zu erheben; es hat Speichelfluss und die Athmung ist stark beschleunigt und vertieft. Nach einigen Minuten zeigen sich Muskelzittern, Trismus und nach ca. $\frac{1}{2}$ Stunde einige rasch aufeinander folgende Krampfanfälle, deren letzter in definitiven Athmungsstillstand ausgeht.

Auffälliger Weise treten die Krämpfe noch mehr in den Hintergrund bei innerlicher Darreichung. Derartige Versuche sind nur an Kaninchen ausgeführt. Die letale Dosis ist bei dieser Applicationsweise weit höher, 0,5 pro Kilo. Ausser stark entwickeltem Speichel- und Thränenfluss, sowie Beschleunigung der Athmung beobachtet man nichts als eine lange Zeit nur geringfügig bleibende Somnolenz und Schwäche. Nach $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden vertieft sich dieselbe rasch, das Thier liegt auf der Seite, reagirt nur mehr schwach, vermag sich nicht mehr auf die Beine zu stellen; die Athmung wird langsam, flach und erlischt nach einer weiteren $\frac{1}{4}$ Stunde, ohne dass Krämpfe in nennenswerthem Grade aufgetreten wären.

Nach dem Tode war bei allen Thieren, wo darauf geachtet

wurde, die rasche Ausbildung der Starre (meist schon 1 Stunde nach dem Tode) auffallend.

Constante Sectionsbefunde ergaben sich nicht. Einige Male waren Schwellung, Ecchymosen und Aetzungen der Magen- und Duodenalschleimhaut vorhanden. Ob diese Befunde mit Fluornatriumwirkung zusammenhängen, etwa durch Spuren von in der Magenschleimhaut freigewordener Fluorwasserstoffsäure erzeugt wurden, darüber müssen Versuche über die Ausscheidungswege des Fluornatriums, deren Vorname beabsichtigt ist, Aufschluss geben.

Belege.

1. Kaninchen, 1520 g, subcutane Injection. 0,12 Fluornatrium bewirkt keine Erscheinungen. 0,2 an einem der folgenden Tage gegeben, erzeugte nach 35 Minuten Salivation, nach 60 Minuten Somnolenz, Schwäche, nach 1 Stunde 30 Minuten Muskelzittern, Trismus. Von der 3.—5. Stunde epileptiforme Krämpfe und schliesslich Tod durch Athmungsstillstand, Herz noch einige Minuten weiterpulsirend.

2. Kaninchen, 1600 g, intravenöse Injection von 0,12 Fluornatrium, sofort Schwäche, nach 10 Minuten Trismus, nach 3 Stunden wieder normal.

Bei einem anderen Thier von 1180 g erzeugten 0,2 intravenös, nach 5 Minuten Steigerung der Athmungsfrequenz von 65 pro Minute auf 114; Salivation; nach 15 Minuten Trismus und allgemeine Krämpfe. Nach drei, rasch aufeinander folgenden Anfällen Tod durch Athmungsstillstand, Herz noch einige Minuten weiterpulsirend.

3. Kaninchen, 2200 g, Injection per os. 0,4 Fluornatrium erzeugten keine Erscheinungen.

0,8 Fluornatrium 4 Tage später, nach der 1. Stunde Steigerung der Athmung von 74 auf 112 pro Minute; in der 2. Stunde Speichel- und Thränenfluss, ersterer in den folgenden Stunden sehr stark; schläfriger Zustand, leichte Krampferscheinungen. In der 4. Stunde Abnahme dieser Erscheinungen; in der 6. Stunde normal.

4. Kaninchen, 2200 g, Injection per os, 1,0 Fluornatrium. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde starker Speichel- und Thränenfluss, nach 2 Stunden deutliche Somnolenz und Schwäche, das Thier vermag aber noch zu laufen; Athmung allmählich von 62 auf 105 gestiegen. Bald darauf nimmt die Prostration rasch zu, das Thier liegt auf der Seite, vermag nicht mehr zu stehen, Athmung wird langsam und flacher und erlischt bald ganz. Krämpfe waren in der ganzen Zeit, ausser leichtem Muskelzittern und Zuckungen in den Extremitäten, nicht zu beobachten.

Ganz ähnliches Verhalten zeigte ein anderes Kaninchen von 2250 g, das 1,2 Fluornatrium bekommen hatte.

5. Meerschweinchen, 335 g, subcutane Injection von 0,05 Fluornatrium. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde geringer Speichelfluss und ohne vorangehende merkbare Somnolenz oder Krämpfe (ausser stossartigen Bewegungen des Kopfes) erster Krampfanfall. Das Thier fällt unter allgemeinen Krämpfen auf die Seite, Athmung sistirt. Der Anfall dauert

$\frac{1}{4}$ Minute, dann setzt die Athmung wieder ein, das Thier bleibt 2 Minuten in tiefem Coma, erholt sich dann aber rasch und springt wieder umher, anscheinend normal, nur an den Hinterbeinen eine leichte Parese bemerkbar. Die Anfälle, immer eingeleitet durch vorausgehende Bewegungen des Kopfes, wiederholen sich in der nächsten Stunde 7 mal, das Coma nachher jedesmal von längerer Dauer, Trismus erst bei den späteren Anfällen.

Die Athmung steigt in dieser Zeit von 96 auf 168 in der Minute unter ansehnlicher Vertiefung. Dann beginnen Perioden frequenterer und langsamerer Athmung abzuwechseln.

Nach 1 Stunde 45 Minuten erfolgt der neunte und letzte Anfall, der so heftig ist, dass das zusammengestürzte Thier von seiner Unterlage mehrmals emporgeworfen wird. Nach dem Aufhören der Krämpfe bleibt die Athmung aus, das Herz pulsirt noch mehrere Minuten.

6. Weisse Maus, 12 g Körpergewicht, subcutane Injection von 0,0015 Fluornatrium. 20 Minuten nachher frequente und vertiefte Athmung, Speichelfluss, somnolenter Zustand, aufgeweckt, läuft das Thier noch gut umher; von Zeit zu Zeit Schüttelbewegung (Zittern) des Kopfes, Zuckungen in den Vorderbeinen; Athmung sehr beschleunigt, manchmal von einer sehr tiefen Inspiration durchsetzt, Hyperämie an den durchsichtigen Körpertheilen (Ohren und Pfoten) sehr deutlich.

30 Minuten nachher Prostration, liegt auf der Seite, Zuckungen in den Vorder- und Hinterbeinen, krampfhaftes Krümmen des Schwanzes; Athmung wird verlangsamt und 2 Minuten nachher (32 Minuten nach der Injection) erfolgt der Tod durch Stillstand derselben.

7. Katze, 3500 g, subcutane Injection von 0,48 Fluornatrium. Nach 30 Minuten starker Speichelfluss, nach 45 Minuten Muskelzittern, beschleunigte Athmung und schläfriger Zustand, aus dem das Thier zeitweise erwacht, um unruhig, etwas schwankend hin- und herzugehen. Nach 1 Stunde 10 Minuten Erbrechen, das sich noch mehrmals wiederholt. Nach 1 Stunde 15 Minuten Trismus und andere sich häufig wiederholende Krämpfe wechselweise in verschiedenen Gliedern; Somnolenz nimmt zu. 1 Stunde 25 Minuten allgemeine tonisch-klonische Krampfanfälle. Nach 1 Stunde 50 Minuten hören die Krämpfe auf, das Thier liegt in tiefem Coma. Indem die Athmung seltener, aussetzend wird und schliesslich ganz still steht, tritt nach 2 Stunden 10 Minuten der Tod ein, Herz noch einige Minuten schlagend.

8. Hund, 4550 g, subcutane Injection von 0,4 Fluornatrium zieht keine Erscheinungen nach sich. 0,7 Fluornatrium, 2 Tage darauf, bewirkte nach 50 Minuten Speichelfluss, nach 1 Stunde Erbrechen und Steigerung der Athmung von 20 auf 48 in der Minute. Nach 1 Stunde 30 Minuten grosse Schwäche, nach 2 Stunden klonisch-tonische Krampfanfälle und Stillstand der Athmung.

9. Hund, 8000 g, subcutane Injection von 1,2 Fluornatrium. 30 Minuten nachher Speichelfluss, Athmung von 16 auf 30 gestiegen. 1 Stunde 40 Minuten Somnolenz, wiederholtes Erbrechen, wiederholte Diarrhoe, zuletzt ganz wässerig, Respirationsfrequenz 36. 2 Stunden 30 Minuten Muskelzittern, zuckende Bewegungen in verschiedenen Gliedern, Athmungsfrequenz 51. Bald darauf mehrere, mässige Anfälle tetanischer

Contraction der Extremitäten, indem das Thier aus seinem somnolenten Zustand erwacht, sich erhebt und mit gespreizten Beinen zu laufen versucht. Hierauf Coma, Thier ist nicht mehr auf die Beine zu bringen, reagirt immer schwächer. Athmung sinkt allmählich auf 22, wird im Expirationsstadium absetzend, lang gezogen, endlich (3 Stunden nach der Injection) ganz flach und stillstehend, ohne dass neue Krämpfe aufgetreten wären, Herz schlägt noch mehrere Minuten fort.

Kreislauf.

Die Versuche, auf welche sich die folgenden Darlegungen beziehen, sind an Kaninchen, zum Theil nach Curarisirung angestellt. Die Application des Fluornatriums erfolgte durch Einlaufenlassen der Lösung aus einer graduirten, entsprechend hochgestellten Burette in die Jugularis externa. Hierdurch wurde eine sehr allmähliche, gleichmässige Einverleibung ermöglicht. Kleine Dosen ($\frac{1}{4}$ der letalen) haben keine wesentliche Einwirkung auf Blutdruck und Pulsfrequenz. Nach grösseren Dosen hingegen sinkt der Druck in wenigen Minuten fast geradlinig auf weniger als die Hälfte (30—50 mm) herab und bleibt auf dieser Höhe dann reichlich eine halbe Stunde (bis unmittelbar vor dem Tode) nahezu constant. Der Puls erfährt dabei eine allmähliche Verlangsamung.

Als Ursache dieser Druckerniedrigung kann Herzschwäche nicht bezeichnet werden, denn der Puls war (namentlich in Versuch 2) nach der Senkung voller, als vorher, und Compression der Bauchaoorta erzielte jederzeit, selbst noch in der Agonie (Versuch 2 und 3) eine ansehnliche Drucksteigerung, welche sofort mit der Compression begann und im Momente des Aufhörens verschwand.

Die Ursache ist daher in einer Lähmung der Gefässe zu suchen. Eine periphere Lähmung derselben dürfte als ausgeschlossen zu betrachten sein. Es spricht dagegen einmal ein Versuch von Kobert¹⁾, der bei einer 7 Minuten dauernden Durchströmung einer Schweinsniere mit Blut, dem 0,1 Proc. Fluornatrium zugesetzt war, ausser einer ganz kurz dauernden Beschleunigung keine Einwirkung auf die Gefässe fand, und ferner das Verhalten des Druckes selbst. Der rasche Abfall auf 30—50 mm und das lange Verbleiben auf dieser Stufe deutet entschieden auf eine Lähmung der Gefässcentren. Dem entsprechend vermochte auch Unterbrechung der Respiration nur in der ersten Zeit nach der vollzogenen Drucksenkung noch eine erhebliche Drucksteigerung zu erzielen (Versuch 2).

Die allgemeinen Krämpfe treten erst geraume Zeit, ungefähr eine halbe Stunde, nach der Lähmung des Gefässcentrums auf, ein ursäch-

1) Dieses Archiv. XXII. Bd. S. 90.

licher Zusammenhang zwischen beiden Erscheinungen scheint daher schon aus diesem Grunde ausgeschlossen. Hingegen dürfte die vasomotorische Lähmung an dem durch das Fluornatrium bewirkten Zustand von Sopor und Schwäche den wesentlichsten Antheil haben.

Belege.

Versuch 1. Kaninchen, 2550 g, tracheotomirt, später künstliche Respiration.

Zeit	Puls in 1 Min.	Druck mm Hg	
3 h 50 m	240	93	
3 h 55 m	—	—	Beginn des Einlaufs 10 cem 2 proc. Lösung von Fluornatrium = 0,2 g.
3 h 59 m	234	99	Ende desselben.
4 h — m	230	94	
1 m	228	72	
2 m	220	38	
3 m	210	35	
4 m	180	30	Beginn der künstlichen Respiration.
5 m	192	32	
10 m	210	41	
15 m	—	79	Bei manueller Compression der Bauchaoorta, nach Nachlass sofort Absinken auf vorige Höhe.
20 m	192	28	
25 m	168	28	
30 m	144	32	
32 m	162	53	Bei Compression der Bauchaoorta.
33 m	145	25	
34 m	192	27	3 Krampfanfälle in Zwischenräumen von ca. 15 Secunden.
35 m	96	24	
36 m	98	23	Puls von ungleicher Höhe, sofort nachher Absinken des Druckes auf Null und Tod.

Versuch 2. Kaninchen, 2820 g, tracheotomirt, schwach curarisirt und künstlich respirirt.

Zeit	Puls in 1 Min.	Druck mm Hg	
3 h 55 m	254	101	
4 h — m	50	139	Unterbrechung der Respiration 1 Min. lang.
4 h 5 m	252	105	Beginn der Injection von 0,2 Fluornatrium.
8 m	244	99	Ende derselben.
9 m	240	89	
10 m	240	40	
12 m	58	101	Unterbrechung der Respiration.
14 m	198	41	
16 m	170	32	
18 m	156	28	
20 m	96	47	Unterbrechung der Respiration.
22 m	154	30	
24 m	120	80	Compression der Bauchaoorta.
25 m	126	24	

Zeit	Puls in 1 Min.	Druck mm Hg	
4 h 26 m	118	38	Unterbrechung der Respiration. Manometerfeder sinkt auf nahezu Null herab, zeichnet keine Pulse mehr. Bei Compression der Bauchaorta aber hebt sie sich auf 63 und zeichnet 108 grosse Pulse in der Minute. Nach Aufhebung der Compression alsbald Pulslosigkeit und Sinken auf die Abscisse.
28 m	—	—	

Versuch 3. Kaninchen, 1850 g, tracheotomirt und mit Marey's Registrirtrommel verbunden.

Zeit	Puls in 1 Min.	Druck mm Hg	Athmungs- frequenz	Stärke mm d. Hebel- ausschlags	
12 h — m	250	102	68	3—4	0,05 Fluornatrium in Jugularvene einlaufen gelassen.
5 m	—	—	—	—	
10 m	252	104	68	5—6	
25 m	250	103	70	5—6	
30 m	—	—	—	—	Beginn des Einlaufs von 0,15 Fluor- natrium. Schluss desselben.
34 m	—	99	—	—	
35 m	—	84	69	10—11	
36 m	—	66	—	—	
37 m	—	61	—	—	Compression der Bauchaorta. Die Muskeln gerathen in perma- nentes Zittern.
38 m	246	55	66	7—8	
39 m	238	57	54	4—4,5	
45 m	220	53	48	2—3	
46 m	—	114	—	—	
48 m	216	48	72	2—3	
50 m	216	48	78	2—3	
53 m	208	51	93	3—4	
55 m	204	50	105	4—5	
57 m	208	51	108	6—6,5	
59 m	195	53	114	5—6	Von hier ab bis zum Schluss treten allgemeine Krampfanfälle auf, während deren der Blutdruck auf kurze Zeit auf 60—80 mm an- steigt und Puls sich auf 110—130 verlangsam.
1 h. 1 m	198	52	120	5—6	
3 m	196	51	126	6—7	
5 m	190	51	114	6	
7 m	180	51	108	6	
9 m	186	52	126	6—7	
15 m	165	46	78	4—5	
20 m	160	44	90	5	
25 m	162	34	60	2—3	
27 m	180	50	90	3—4	
28 m	150	30	54	2—3	Respiration erlischt.
29 m	146	35	40	2—3	
30 m	144	24	30	1—2	

Athmung.

Die Athemzüge werden bei allen Thieren zunächst beschleunigt und vertieft. Häufig unterbricht von Zeit zu Zeit ihre Reihenfolge eine besonders tiefe Inspiration. Wenn die Krämpfe deutlich sich

entwickelt haben, ist der Culminationspunkt erreicht, die Athmung ist dann in Bezug auf Frequenz um das Doppelte und selbst Dreifache über die Norm erhöht. Sie nimmt dann ab, wird unregelmässig, indem Perioden frequenter Athmung mit solchen langsamerer abwechseln, sistirt nicht selten während starker Krampfanfälle ganz und kommt schliesslich nach einem letzten Anfall nicht mehr in Gang oder erlischt nach dem Aufhören der Krämpfe allmählich.

Graphische Aufzeichnung der Athmung mittelst des Marey'schen Tambour bestätigte diese durch blosser Beobachtung gewonnene Erfahrungen.

Der eine Versuch nach subcutaner Application folgt hier, der andere nach intravenöser befindet sich bei den Blutdrucksversuchen (Versuch 3).

Kaninchen, 1520 g, tracheotomirt, Canüle mit Recipient und Marey'scher Trommel verbunden.

Zeit	Frequenz in 1 Min.	Intensität mm des Ausschlags	
10 h 5 m	78	3—3,5	
10 m	116	3—4	0,2 Fluornatrium subcutan.
50 m	126	4—5	Salivation.
11 h 30 m	98	4—4,5	Thier fortwährend unruhig.
12 h 10 m	108	5—6	
20 m	120	5—6	
25 m	126	6—7	
28 m	135	8—9	
35 m	148	9—10	
40 m	156	11—12	Muskelzittern und einzelne Krämpfe.
45 m	186	8—9	
55 m	170	5—6	
1 h — m	156	5—6	Athmung wird jetzt unregelmässig, es wechseln in Zwischenräumen von ca. 10 Sec. Perioden grosser Frequenz und Intensität mit solchen geringer.
10 m	132	—	
15 m	66—130	5—6	
20 m	56—120	4—7	
25 m	45—90	4—10	
30 m	42	3—4	Die Perioden grosser Frequenz haben aufgehört.
35 m	—	—	Indem jetzt fortwährend Krämpfe folgen, wird die Athmung ganz unregelmässig, immer mehr verlangsamt und während der Anfälle häufig ganz unterbrochen.
50 m	—	—	Stillstand der Athmung.

Krämpfe.

Von den bei den allgemeinen Erscheinungen beschriebenen Wirkungen des Fluornatriums auf Säugethiere bedürfen sodann die Krämpfe einer Untersuchung auf ihren Ursprung. Die nicht reflectorische

Natur derselben wurde bereits erwähnt. Mit den Störungen der Respiration hängen sie nicht zusammen. Dagegen spricht:

1. das frühe Auftreten zu einer Zeit, wo die Athmung wenigstens in ihrer äusseren Erscheinung frequenter und tiefer, also ausgiebiger ist als normal;

2. ihr Charakter. Die früh auftretenden Zuckungen in einzelnen Körpertheilen, der meist sehr stark entwickelte Trismus und das anfallsweise, nicht selten epileptiforme Auftreten der allgemeinen Krämpfe ist besonders hierfür beachtenswerth;

3. die Unmöglichkeit, die Krämpfe durch ausreichende künstliche Respiration hintanzuhalten. Ich verweise hierüber auf den ersten Blutdruckversuch.

Auch von der Lähmung der Gefässcentren sind die Krämpfe, wie bereits angeführt, unabhängig. Sie haben also einen selbständigen Charakter und sind als directe Einwirkungen des Fluornatriums auf die nervösen Centralorgane anzusehen. Der Trismus und die epileptiforme Art lässt auf das Gehirn als Ursprungsort schliessen.

Es ist indess auch das Rückenmark daran nicht unbetheiligt; Versuche an Thieren mit isolirtem Rückenmark lassen dies erkennen. Aus derzeitig bestehenden äusseren Gründen (Mangel grösserer Stallräumlichkeiten) konnte die Durchtrennung des Rückenmarks an grösseren Thieren nicht ausgeführt werden. Es wurden weisse Mäuse gewählt, welche diese Operation sehr gut vertragen.

Man durchtrennt das Mark zwischen 5. und 6. Brustwirbel mittelst eines kleinen, passend geformten Thermokauters von Paquelin und schliesst die kleine Wunde antiseptisch. Da die Operation sehr rasch und ohne jeden in Betracht kommenden Blutverlust sich vollzieht, zeigen die Thiere nachher keine Depression, sondern kriechen sofort lebhaft auf dem Tisch umher. Das Hintertheil verhält sich dabei auch bei langer Beobachtung ganz passiv. Kneipt man aber die Hinterbeine oder den Schwanz, so treten sofort lebhaftere Reflexbewegungen in diesen Körpertheilen ein.

Injicirt man nun solchen Thieren 2—3 Tage nach der Operation (länger wurde wegen drohenden Decubitus am Hintertheil nicht gewartet) subcutan Fluornatrium, am besten eine die Dosis letalis minima etwas überschreitende Dosis (0,04), weil die Erscheinungen sich dann rascher abwickeln, so treten ungefähr 15 Minuten nachher, etwa 1 Minute nachdem die Krampfanfälle am Vorderthier begonnen haben, auch am bis dahin ganz bewegungslosen Hinterthier klonische

Krämpfe auf. Die Extremitäten gerathen in zuckende Bewegungen und der Schwanz wird hin- und hergekrümmt.

Der Versuch wurde 2 mal mit gleichem Erfolg angestellt.

Speichelfluss.

Erhöhte Secretion von Speichel ist eine bei allen untersuchten Thieren constant und sehr frühzeitig auftretende Wirkung des Fluornatriums. Bezüglich ihrer Entstehungsweise wurde durch Versuche an Kaninchen lediglich festgestellt, dass dieselbe durch Atropinisirung des Thieres nicht aufgehoben werden kann. Auch wenn man den Versuch in dieser Weise abändert, dass man zuerst durch Pilocarpin starke Secretion hervorruft und diese dann durch Atropin zum Versiegen bringt, erzeugt Fluornatrium aufs Neue reichliche Secretion.

Zum Schlusse mögen die hauptsächlichsten Wirkungen des Fluornatriums auf Säugethiere kurz zusammengefasst werden. Dieser Stoff erzeugt in Dosen von 0,5 bei innerlicher — in solchen von 0,15 bei subcutaner und intravenöser Darreichung für das Kilogramm Thier:

1. einen Zustand von Sopor und Schwäche, der hauptsächlich als Folge der Lähmung der Gefässnervencentren aufzufassen ist.

2. Krämpfe, welche theils einzelne Glieder, theils anfallsweise den ganzen Körper erfassen und bei einzelnen Thieren epileptiformen Charakter annehmen. Sie sind manchmal sehr stark entwickelt, so dass sie das Vergiftungsbild beherrschen, manchmal (besonders nach innerlicher Vergiftung) aber nur angedeutet. Sie sind nicht reflectorischer Natur, unabhängig von den Störungen der Athmung und des Kreislaufs und gehen vom Rückenmark und noch höheren Centralorganen aus.

3. Lähmung des vasomotorischen Centrums.

4. Beschleunigung und Vertiefung der Athmung mit folgender Lähmung.

5. Erbrechen.

6. Speichel- und Thränensecretion, welche durch Atropin nicht beseitigt werden.

7. frühzeitige Todtenstarre.