XXIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.

Zur Pharmakodynamik des Antimonwasserstoffs.

Von

Dr. Richard Kubeler.

Der Antimonwasserstoff hat mit der gleichartigen Verbindung des Phosphors das gemeinsam, verhältnissmässig wenig zu pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen herangezogen zu sein, und zwar gilt dieses vom Antimonwasserstoff in ganz besonderem Grade. Die auf experimentellen Arbeiten beruhenden Kenntnisse, die wir über dieses Gas besitzen, sind in der That ziemlich spärlich. — Eulenberg¹⁾ liess ein Kaninchen $\frac{1}{2}$ Stunde lang in einer Atmosphäre, die 1 Proc. Antimonwasserstoff enthielt, beobachtete aber ausser einem Sinken der Inspirationszahl von 100 auf 64 und einer Abnahme der Herzschläge an Zahl keine auffallenden weiteren Symptome.

Die von Flandin und Danger früher gesehenen und beschriebenen Giftwirkungen des Gases führt Eulenberg auf Verunreinigung des angewandten Antimonwasserstoffs mit der gleichartigen Arsenverbindung zurück. Fast gleichzeitig mit Eulenberg berichtete Rannieri Bellini²⁾ über Antimonwasserstoff. Auch er kam zu dem Ergebnisse, dass Thiere in einer an dem genannten Gase reichen Atmosphäre tagelang sich aufhalten können, ohne nach dem absichtlich herbeigeführten Tode irgend welche anatomischen Veränderungen aufzuweisen, in reinem Antimonwasserstoff erstickt, boten sie nur die gewöhnlichen Symptome der Asphyxie dar.

Scheint zunächst nach allem Diesem unsere Verbindung sich wie irgend welch anderes indifferentes Gas zu verhalten, so spricht doch auf der anderen Seite für eine gewisse Leistungsfähigkeit desselben der Bericht, den Hannon³⁾ über Antimonwasserstoffinhalationen, bei

1) Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. Braunschweig 1865.

2) Lo sperimentale 1866. Ref. in Virchow's u. Schmidt's Jahresberichten. 1867. S. 303.

3) Presse médicale 1859. Vol. XLVI. Ref. in Schmidt's Jahrbücher 1860. CVI. Bd. S. 29.

Menschen angewandt, erstattet hat. Er fand, dass das Gas nicht reizend wirkte, die Respiration nicht erschwerte, wohl aber ihre Häufigkeit schnell verringerte, gleichzeitig auch den Puls schwächer, langsamer und zuweilen unregelmässig werden liess. Ekel, Erbrechen und Schweiss traten nicht auf. Die Diurese wurde vermehrt.

Hannon wandte dann weiterhin das Gas an bei Pneumonien, capillärer Bronchitis und einigen Fällen von Asthma, und beobachtete danach Erleichterung der Expectoration, Aufhören des rostfarbenen Auswurfs und schnellere Wiederherstellung wie nach den sonst üblichen Mitteln.

Abgesehen von Hannon's Angaben, die sich hinsichtlich der Wirkung des Antimonwasserstoffes mit den Thatsachen decken, die uns für die Leistungsfähigkeit des Antimons für bestimmte Affectionen der Brustorgane bekannt sind, wäre, wie schon gesagt, nach den Mittheilungen der übrigen Autoren der Antimonwasserstoff als unschädlich zu betrachten. Es würde dies allerdings einen sehr auffallenden Gegensatz bedeuten gegenüber dem Verhalten der entsprechenden Verbindungen von Phosphor und Arsen. Dass dieser Gegensatz indessen nicht besteht, vielmehr der Antimonwasserstoff die Eigenschaften besitzt, die seinem elektro-negativen Bestandtheile zukommen, werden die folgenden Versuche ergeben.

Die Anordnung derselben war im Wesentlichen dieselbe, wie bei den Versuchen mit Phosphorwasserstoff, die meinen Untersuchungen vorhergegangen waren und in diesem Archiv Bd. XXVII. S. 314 ff. von Hrn. Prof. Hugo Schulz mitgetheilt sind. Jedoch wurde für meine Versuche die Abänderung nöthig, dass mit der, das Gas zum Aufenthalt der Thiere zuleitenden, Röhre ein T-Rohr in Verbindung stand, dessen einer Schenkel unter Einschaltung einer Waschflasche mit dem Gasentwicklungsapparat communicirte, während der andere für den Zutritt der freien Luft bestimmt war. Um jedoch nicht unnöthige Verluste an Antimonwasserstoff herbeizuführen, war auch dieser Schenkel durch eine Waschflasche abgesperrt, jedoch so, dass das Rohr, welches die Luft der Waschflasche zuführte, nur eben unter die Oberfläche des Wassers tauchte. Durch constant erhaltene Ventilation mit der Bunsen'schen Pumpe wurde ein ununterbrochener Strom von mit Antimonwasserstoff geschwängelter Luft durch die Glocke, unter welcher die Thiere sich befanden, durchgeführt und gleichzeitig die verbrauchte Luft sofort wieder beseitigt.

Der Antimonwasserstoff wurde hergestellt durch Einwirkung von 10 proc. Schwefelsäure auf eine Legirung von 2 Theilen Zink zu

3 Theilen Antimon.¹⁾ Um sicher zu sein, dass die Legirung, die ich jedesmal nach Bedarf herstellte, arsenfrei war, verfuhr ich in folgender Weise. 10 g der Legirung wurden in concentrirter Salzsäure gelöst und die Lösung in 2 genau gleiche Theile getheilt. Zu der einen Hälfte wurde ein Tropfen 1 proc. Lösung von arseniger Säure zugesetzt. Rechnet man rund 20 Tropfen auf 1 g, so befand sich in dieser Hälfte also 0,0005 g arseniger Säure. Dann wurden beide Proben nach dem Bettendorf'schen Verfahren mit Zinnchlorür behandelt. Die arsenhaltige Lösung gab die bekannte braune Verfärbung, die andere nicht. Mithin enthielten 5 g unserer Legirung noch nicht 0,0005 g arseniger Säure; war sie überhaupt in der Legirung vorhanden, so betrug ihre Quantität unter 0,01 Proc.

Um Sicherheit zu haben darüber, dass der Antimonwasserstoff bei den Versuchen auch in genügender Weise sich entwickelte, wurde vor jedem Versuch ein mit Höllensteinlösung getränkter Fliesspapierstreif an der Innenwand der Glocke befestigt. Derselbe färbte sich regelmässig in kurzer Zeit schwarz.

Zu meinen Versuchen benutzte ich 6 ausgewachsene Kaninchen, die zum Theil acut, zum Theil chronisch vergiftet wurden, letzteres in der Weise, dass sie eine Reihe von Tagen hindurch immer nur kurze Zeit unter der Glocke zubrachten.

Versuch 1.

2 Kaninchen, A und B. Dauer des Versuches $12\frac{3}{4}$ Stunden, davon $7\frac{3}{4}$ Stunden fortgesetzt unter der Glocke.

Zu Beginn des Versuches betrug die Athemfrequenz bei A 96, bei B 84 in der Minute, sank nach Verlauf von etwa 2 Stunden auf 64, bezw. 80 und stieg dann wieder an, um 3 Stunden nach dem Beginn des Versuches bei beiden Thieren dyspnoisch zu werden. Bei B konnten 160 Respirationen gezählt werden. Die Respiration behielt den dyspnoischen Charakter bei bis zu dem 5 Stunden nach Entfernung der Thiere aus der Glocke eintretenden Tode. Als die Kaninchen etwa 5 Stunden unter der Glocke verweilt hatten, traten bei beiden breiige Stühle ein.

Section beider Thiere am folgenden Morgen:

A. Nach Eröffnung der Brusthöhle finden sich beide Pleurahöhlen mit reichlichem serösen Transsudat gefüllt. Die Lungenoberflächen sehen beiderseits wie marmorirt aus, die normale hellrothe Färbung von mehreren dunkelrothen Flecken unterbrochen, von denen ein paar die Grösse eines Lappens erreichen. Diese Stellen sind von derber Consistenz. Der von der Schnittfläche abgestrichene Gewebssaft ist an den lufthaltigen Partien eine helle schaumige Flüssigkeit, an den derben dunklen ist er mit nur wenigen kleinen Luftbläschen untermischt und blutig. Die Tra-

1) Die Materialien waren als chemisch rein von Schuchardt in Görlitz bezogen.

chea zeigt bis zum Kehlkopf hinauf stark injicirte Gefässe, die Kehlkopfschleimhaut selbst ist normal.

Der Herzbeutel enthält ebenfalls ein reichliches seröses Transsudat. Die Ventrikel sind strotzend mit dunklem, fast theerartigem Blute gefüllt.

Magenschleimhaut normal. Die Schleimhaut des Jejunums stark injicirt. Milz sehr blutreich, Leber ebenfalls. Die linke Niere zeigt leichte parenchymatöse Trübung. Die Venen des Unterleibs sind prall gefüllt.

Das Blut ist von dunkelrother Farbe, wird aber mit Luft geschüttelt wieder hell.

B. Pleurahöhlen und Lungen wie bei A. Die Schleimhaut der Trachea, des Kehlkopfes, der Epiglottis injicirt.

Herzbeutel und Ventrikel wie oben.

Die Magenschleimhaut zeigt ausser einigen, wie ältere Geschwüre aussehenden, sandkorngrossen Erosionen mehrere injicirte Flecke mit dendritischer Gefässverzweigung. Im Jejunum Injectionsröthe der Schleimhaut. Milz dunkelroth, stark bluthaltig. Leber und Nieren normal.

Harnblase gepresst mit klarem gelben Urin gefüllt. Letzterer enthält kein Eiweiss.

Versuch 2.

Ein mittelgrosses Kaninchen verweilte am 14. Dec. 7, am 16. Dec. 8, am 17. Dec. $5\frac{3}{4}$, am 18. Dec. $5\frac{3}{4}$, im Ganzen also $26\frac{1}{2}$ Stunden lang unter der Glocke. Während dieser Zeit wurde nichts Besonderes an dem Thiere bemerkt, am 20. Dec. des Morgens wurde es todt im Stalle vorgefunden.

Die Section ergab: Herz, Lungen und Trachea normal, ausgeprägte Fettleber, mittlere Injection der Schleimhaut des Dünndarms und leichte parenchymatöse Trübung der einen Niere.

Versuch 3.

Grosses Kaninchen. Am 9. Dec. $7\frac{3}{4}$, am 10. Dec. $6\frac{1}{4}$, am 11. Dec. 6, am 12. Dec. $7\frac{3}{4}$, im Ganzen also $27\frac{3}{4}$ Stunden lang unter der Glocke. Am 10. Dec. wurde bemerkt, dass der in sehr geringer Menge entleerte Koth in glasigen Schleim eingehüllt war. Am 11. Dec. fiel im Verlauf des Aufenthalts unter der Glocke die Athemfrequenz von 90—110 auf 60. Am 12. Dec. wurden 69 Athemzüge gezählt, das Thier machte einen etwas kümmerlichen Eindruck und starb am folgenden Morgen um 8 Uhr ohne Krämpfe.

Die um 11 Uhr vorgenommene Section ergab folgendes Resultat:

Die Muskeln befinden sich in Todtenstarre. Bei dem grossen Bauchschnitt wird die Harnblase verletzt; der aus derselben sich entleerende Urin ist von rothbrauner, trüber Farbe und tingirt das weisse Fell intensiv gelb. Mit rauchender Salpetersäure giebt er die charakteristische Gallenfarbstoffreaction.

Brusthöhle. Pleura und Pericardialsack enthalten keine Flüssigkeitsansammlung. Die Serosa ist feucht, glatt und glänzend. Die Lungenoberfläche links zeigt eine, kaum linsengrosse Hämorrhagie, die noch etwas in das angrenzende Parenchym eindringt. Das Lungengewebe ist allenthalben lufthaltig. — Im Herzen dunkelkirschrothes flüssiges Blut.

Auf einem Papillarmuskel befindet sich eine Hämorrhagie. Musculatur und Endocard normal.

Die Trachealschleimhaut ist in dem unteren Theil hyperämisch, der obere Theil und der Kehlkopf sind normal.

Bauchhöhle. Die Leber ist von gelber Farbe, die gleichmässig das ganze Organ beherrscht, die Consistenz ist weich, teigig und unelastisch. Durch das Mikroskop wird eine verbreitete fettige Degeneration des Leberparenchyms nachgewiesen. — Auf der Magenschleimhaut sind ein paar hämorrhagische Pünktchen vorhanden, sonst ist dieselbe normal. Der Dünndarm erscheint von aussen zum grössten Theil dunkelblauroth gefärbt, bei Eröffnung seines Lumens fliesst blutiger dünnflüssiger Inhalt heraus. Die Schleimhaut ist durchweg, an einigen Stellen besonders stark injicirt, aber unverletzt. Der Dickdarm ist gepresst mit Koth gefüllt und normal, der Mastdarm frei von Koth, durch Gas stark ausgedehnt.

Die Nieren sind in der äussersten Zone der Rinde schmutzig grün imbibirt, die Marksubstanz hat eine blasse gelbliche Farbe und grenzt sich sehr deutlich von der dunkelrothen Rinde ab.

Versuch 4.

Zu diesem Versuch wurden wiederum 2 grosse Thiere, C und D, verwandt. C verweilte vom 13. Januar bis zum 3. Februar, im Ganzen 116½ Stunden lang unter der Glocke, durchschnittlich täglich 6 Stunden. Die Respirationsfrequenz betrug, nachdem das Thier einige Zeit unter der Glocke gegessen hatte, am 13. Jan. 68, dann 60, am 15. Jan. 50, am 17. Jan. 40, am 20. Jan. 35, am 21. Jan. 40, am 23. Jan. 40, am 25. Jan. 36, am 28. Jan. 40, am 29. Jan. 60; am 4. Febr. trat um 9 Uhr Vormittags der Tod ohne Krampferscheinungen ein. Am 17. und 18. Januar hatte Obstipation bestanden, am 21. Januar trat Diarrhoe ein, die bis zum 25. Januar andauerte. Der am 3. Februar wahrscheinlich von C entleerte Harn war blutig gefärbt.

D hatte vom 13. Januar bis zum 5. Februar im Ganzen 128¼ Stunden unter der Glocke zugebracht in den gleichen Zeiträumen wie C. Die Respirationsfrequenz betrug am 13. Jan. 48, dann 80, am 15. Jan. 50, am 17. Jan. 44, am 20. Jan. 50, am 23. Jan. 40, am 25. 40, am 28. Jan. 60, am 29. Jan. 80; am 5. Febr. konnte man am linken Thorax deutlich grossblasige Rasselgeräusche, sowie am Herzen ein frappantes systolisches Sausen wahrnehmen. Am Abend des 6. Februar, während welchen Tages das Thier im Stall verblieben war, trat der Tod ein. Auch hier war in derselben Zeit wie bei C Obstipation und darauf Durchfall eingetreten.

Die Section von C wurde 1½ Stunden nach dem Tode vorgenommen. Sie ergab Folgendes:

Die Muskeln befinden sich nicht in Todtenstarre.

Brusthöhle. Im Herzbeutel befindet sich ein geringes seröses Exsudat. Das Pericard ist sehr fettreich. Das Blut, welches aus der oberen Hohlvene leicht flüssig abfließt, ist von schmutzig dunkelbraunrother Farbe, wird bald nach der Entleerung hellroth und gerinnt in seinem ganzen Volumen. In der geronnenen Masse innerhalb des Reagensgläschens, das zum Auffangen des Blutes gedient hatte, ist die Farbe nach

der Peripherie zu weisslich und transparent wie beim Speckgerinnsel. Die Herzmuculatur ist blassroth, fast gelblich.

Lungen von normalem Luftgehalt, ihre Oberfläche an einigen Stellen in eine diffuse rostbraune Färbung übergehend. Trachea normal.

Bauchhöhle. Bei der Eröffnung imponirt die Leber durch ihre intensiv gelbbraunliche Farbe. Sie ist von morscher Consistenz. Die Galle, an einzelnen Stellen aus dem Parenchym strotzend hervorquellend, ist von dunkelgrüner Farbe. Im Magen befinden sich nahe der Cardia an der grossen Curvatur einige hämorrhagische Erosionen. Der Darm ist normal. Die Mesenterialvenen sind sehr weit und mit blassem Blut gefüllt. Um die Eingeweide herum reichliches Fett. Milz vergrössert, derb, dunkelblauroth.

Nieren beiderseits bedeutend vergrössert, Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt. Beim Durchschneiden erweist sich die Marksubstanz von hellgrüngelblicher ikterischer Verfärbung. Die Rinde blass, parenchymatös getrübt.

Die Blase ist mit etwas Harn gefüllt, der die Reaction auf Eiweiss und Gallenfarbstoffe giebt.

Auch die Haut erscheint an der Innenseite ikterisch.

Mikroskopische Befunde:

Niere. Harnkanälchen und Glomeruli fettig degenerirt.

Zwerchfell. Fettige Degeneration der Muskelfasern im Zupfpräparat deutlich erkennbar.

Herz. Fettige Degeneration der Papillarmuskeln.

Die am 7. Februar Vormittags vorgenommene Section von D ergab:

Die Muskeln befinden sich nicht in Todtenstarre. Die Haut ist an der Innenfläche gelblich tingirt.

Brusthöhle. Geringes Hydropericardium. Das Blut ist in beiden Ventrikeln fest geronnen. Die Herzmusculatur ist blassroth und enthält gelbliche Stellen.

Lunge rechts. Die Oberfläche gleichmässig hellrosa, beim Palpiren zwischen den Fingen kein Knistern, sondern eine mehr feste Consistenz wahrzunehmen. Der Luftgehalt des Gewebssaftes ist sehr gering.

Linke Lunge. Der grösste Theil des Ober- und Unterlappens hat nach dem vorderen Rande zu eine dunkelrothe Färbung. Am unteren Rande besteht Emphysem. Die Consistenz an den rothen Stellen ist fest. Die Schnittfläche gleichmässig dunkelroth, die von ihr abgestrichene blutige Flüssigkeit ist nicht trübe und enthält noch wenige Luftbläschen.

Trachea injicirt, der Kehlkopf aber blass.

Bauchhöhle. Exquisite Fettleber. Der Magen zeigt in seiner Schleimhaut einzelne dendritische Gefässverzweigungen und hämorrhagische Erosionen. Der Darm ist im Ganzen normal. Im unteren Theil des Ileum indess ist eine Strecke von ca. 10 cm geröthet, beim Aufschneiden findet sich in der Schleimhaut eine beträchtliche Injectionsröthe mit einzelnen Häorrhagien. Milz gering vergrössert.

Nieren. Beiderseits parenchymatöse Trübung der Rindensubstanz in den vergrösserten prallen Organen, von denen das eine bei mässigem Druck auf den Hilus an der Convexität wie eine reife Pflaume berstet.

Harnblase leer, ihre Schleimhaut normal.

Die Ergebnisse meiner Versuche zeigen deutlich, dass sich bei zweckmässiger Versuchsanordnung die Wirkungen des Antimonwasserstoffes auf den thierischen Organismus eng an diejenigen anderer Antimonpräparate anlehnen. Dieselben sind so bekannt, dass ich glaube von einer näheren Analyse der einzelnen Veränderungen der Organe Abstand nehmen zu dürfen. Jedenfalls bildet der Antimonwasserstoff keine Ausnahme gegenüber den entsprechenden Verbindungen von Phosphor und Arsen. Ebenso wie bei diesen ist beim Antimonwasserstoff das Antimon das eigentlich Wirkende.

Es war von Interesse, der Frage näher zu treten, ob sich nach einer Vergiftung mit Antimonwasserstoff das Antimon in den Geweben werde nachweisen lassen. Allerdings habe ich geglaubt, von einer quantitativen Untersuchung von vornherein Abstand nehmen zu müssen, da ich annahm, im besten Falle doch nur auf qualitativ nachweisbare Antimonspuren in den zur Untersuchung gewählten Organen rechnen zu können.

Um festzustellen, wie weit empfindlich die einzuschlagende Methode des Nachweises sei, wurde zunächst folgender Probeversuch gemacht.

0,01 g Tartarus stibiatus wurde verrieben mit 70 g frischer Leber. Der so erhaltene Brei wurde mit 25 g concentrirter Salzsäure und dem genügenden Quantum Wasser angerührt und auf dem Wasserbade, unter allmählicher Zugabe von chloresurem Kali, erwärmt, so lange bis die Masse völlig dünnflüssig geworden war. Dann wurde filtrirt, der Filtrerrückstand mit heissem Wasser ausgewaschen, das Waschwasser mit dem Filtrat vereinigt und das Ganze so lange auf dem Wasserbade erwärmt, bis der Chlorgeruch verschwunden war. Dann wurde 12 Stunden lang Schwefelwasserstoff durchgeleitet, der Niederschlag abfiltrirt, ausgewaschen, im Porzellanschälchen mit rauchender Salpetersäure versetzt und bis zur vollständigen Trockenheit eingedampft. Hierauf wurden ein paar Tropfen reiner Schwefelsäure zugesetzt und bis zur völligen Verflüchtigung der Salpetersäure erwärmt. Der braunschwarze Rückstand wurde nun mit ein wenig mässig verdünnter Salzsäure kurze Zeit digerirt. Die Flüssigkeit gab dann, zu ein paar Tropfen auf Platinblech gebracht, mit dem Zinkstab sehr deutlich den charakteristischen braunschwarzen Antimonfleck. Ein paar Tropfen der salzsauren Lösung auf einer Porzellanschale ausgebreitet und mit etwas Ammoniumsulfid in Berührung gebracht, färbten sich sofort deutlich orangeroth.

Durch diese Probeanalyse erhellt die Brauchbarkeit des Verfahrens, wenn man erwägt, dass der Procentgehalt des Tartarus stibiatus an Antimon = 35 ist, dass also in 70 g Masse 0,0035 g Stibium vor-

handen waren, mithin bei einem Verhältniss von 0,05 pro mille = 1 : 20,000 ein gutes Resultat erhalten wurde.

Zu den folgenden Analysen, die ausser beim Blute und den Knochen in der eben geschilderten Weise ausgeführt wurden, kamen die verschiedenen Organe der Kaninchen C und D zur Verwendung, und zwar zunächst von C:

Leber 85 g. Der Niederschlag auf dem Platinblech war tief-schwarz; die Reaction mit Schwefelammonium sehr deutlich.

Niere 20 g. Leicht bräunlicher Niederschlag auf dem Platinblech; Reaction mit Schwefelammonium schwach, aber wahrnehmbar.

Oberschenkelmuskulatur 85 g. Braunschwarzer Niederschlag auf dem Platinblech; sehr deutliche Reaction mit Schwefelammonium.

Herz 5 g. Schwarzer Niederschlag auf dem Platinblech; sehr deutliche Schwefelammoniumreaction.

Gehirn 8 g. Tiefschwarzbrauner Niederschlag auf dem Platinblech; sehr deutliche Reaction mit Schwefelammonium.

Lungen 10 g. Hellbrauner Niederschlag auf dem Platinblech.

Blut. 10 ccm aus der Vena cava superior aufgefangenes Blut wurden mit dem gleichen Quantum concentrirter Salpetersäure gekocht und fast bis zur Trockne verdampft, dann einige Tropfen Schwefelsäure hinzugesetzt und wieder eingedampft.

Der Rückstand wurde mit verdünnter Salzsäure aufgenommen. Antimon liess sich nicht mit Sicherheit nachweisen.

Von dem Versuchsthiere D wurden für die Analyse verwendet:

Magen. Das vorher sorgfältig gereinigte Organ ergab braunen Niederschlag auf dem Platinblech, Schwefelammonreaction schwach.

Haut (nach sorgfältiger Entfernung der Haare). Hellbrauner Niederschlag auf dem Platinblech, deutliche Reaction mit Schwefelammonium.

Knochen. Die beiden Femora wurden von Muskeln, Sehnen, Periost u. s. w. möglichst gereinigt und durch Kochen mit concentrirter Salpetersäure aufgelöst und eingedampft. Die Salpetersäure wurde durch Schwefelsäure verjagt und der Rückstand mit Salzsäure aufgenommen. Hellbrauner Niederschlag auf dem Platinblech; deutliche Reaction mit Schwefelammonium.

Mit Ausnahme des, vielleicht in zu geringer Menge verwandten Blutes, hatten also sämmtliche von mir daraufhin untersuchten Organe sich als antimonhaltig erwiesen.