VI.

Zur Kenntniss der Sulfonalwirkung.

Von

A. Kast
in Breslau.

Die Frage der pharmakologischen Wirkung der Sulfone hat in den 4 Jahren, die seit den ersten Mittheilungen über die arzneiliche Anwendung des Sulfonals verflossen sind, zahlreiche Bearbeiter gefunden. Nahezu 200 Abhandlungen und Journalartikel haben sich damit beschäftigt, theils die chemischen und experimentellen Angaben von E. Baumann und mir einer eingehenden Nachprüfung zu unterziehen, theils durch neue klinische Thatsachen die Erfahrungen über die Verwendbarkeit des Sulfonals als Arzneimittel zu erweitern. Dadurch haben vor Allem drei Fragen eine wesentliche Förderung und Klärung erfahren, deren Beurtheilung von vornherein nur von Jahre lang fortgesetzten Beobachtungen zu erwarten war:

1) Eine präcisere Fassung der speciellen Indicationen und Gegenindicationen des Sulfonals.

2) Die Frage der eventuellen Gefahren eines längere Zeit fortgesetzten Gebrauches des Mittels, speciell auch die Frage der „Angewöhnung“ an das Medicament — und damit in engem Zusammenhange stehend

3) die endgültige Festsetzung der arzneilich zulässigen Dosen und die etwaige Nothwendigkeit, diese Dosen bei längerem Gebrauche nach der einen oder anderen Richtung zu modificiren.

Es darf zunächst festgestellt werden, dass die wesentlichen tatsächlichen Angaben über die physiologische Wirkung und arzneiliche Anwendbarkeit des Sulfonals allseitig anerkannt und bestätigt wurden:

1) Das Sulfonal stellt eine differente Substanz von ausgesprochener physiologischer Wirksamkeit dar, welche bei Thieren und Menschen eine „schlafmachende“ Wirkung auf die Grosshirnrinde ausübt.

2) Das Sulfonal verdient für eine Reihe von Indicationen, namentlich bei der sogenannten „einfachen“ nervösen Schlaflosigkeit, der

febrilen Schlaflosigkeit und manchen psychischen Verstimmungszuständen, als ein brauchbares Schlafmittel angesehen zu werden.

3) Einzelnen Gaben des Sulfonals in der empfohlenen Höhe (2—3 g für Männer, 1 g für Frauen) kommen giftige Nebenwirkungen von auch nur annähernd so schwerer Art, wie sie z. B. dem Chloralhydrat eigen sind, nicht zu. Speciell findet eine Erniedrigung des Blutdruckes durch diese Gaben des Sulfonals nicht statt.

Andererseits hat die wachsende Ausdehnung der Sulfonaldarreichung eine Reihe von Thatsachen ergeben, deren Berücksichtigung bei der weiteren Anwendung des Sulfonals dringend geboten erscheint.

Nicht alle diese Thatsachen sind von gleicher Bedeutung.

So ist die Angabe, dass das Mittel in einem kleinen Procentsatz von Fällen — soviel ich sehen kann, in etwa 15—20 Proc. — sich als wirkungslos erwies, nichts weniger als überraschend. Wir haben bereits an anderer Stelle ¹⁾ hervorgehoben, dass ein „allgemeines“ Schlafmittel für alle Indicationen kaum zu finden sein dürfte, und dass auch das Sulfonal kein „absolutes“ Hypnoticum darstellt.

In derartigen Fällen von fehlender, resp. unzureichender Wirkung des Sulfonals ist dann von mehreren Beobachtern — auch von uns selbst — eine Erscheinung constatirt worden, welche, wenn auch nicht als gefährlich, so doch immerhin als lästig empfunden wird — eine direct perverse d. h. erregende Wirkung. Die Patienten wurden aufgeregt, schwindlig und benahmen sich etwa wie im Erregungsstadium eines acuten Alkoholrausches. Es handelt sich dabei um ein Vorkommniss, welches, weit entfernt, dem Sulfonal eigenthümlich zu sein, von sämmtlichen anderen Schlafmitteln (Amylenhydrat, Paraldehyd, Chloral u. s. w. ²⁾), insbesondere aber von dem Gebrauch der Opiate, speciell des Morphins, längst bekannt ist.

Auf eine weitere Eigenschaft des Sulfonals haben wir selbst von vornherein aufmerksam gemacht ³⁾ und den Weg anzugeben versucht, ihren störenden Einfluss wenigstens zum Theil zu vermeiden, nämlich die verzögerte und über die beabsichtigte Zeitgrenze sich ausdehnende schlafmachende Wirkung des Mittels. Wir glaubten hierfür einerseits die Schwerlöslichkeit des Sulfonals in Wasser, andererseits die schwere Angreifbarkeit seines Moleküls verantwortlich machen zu sollen.

Untersuchungen über die Löslichkeit des Sulfonals, sowie über

1) Berliner klin. Wochenschr. 1888.

2) Vgl. u. A. Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. II. Aufl. Berlin 1892.

3) Therapeut. Monatshefte. 1888. Juli.

die Dauer des Verweilens von unverändertem Sulfonal im Blute führten in der That zu dem Ergebniss, dass dem einen wie dem anderen der genannten Factoren sein Antheil an der über das beabsichtigte Maass ausgedehnten zugeschrieben werden müsse.

Um wenigstens den einen, allein der Beeinflussung zugänglichen Factor — die Löslichkeit — soweit als möglich günstig zu gestalten, empfahlen wir damals die Darreichung des Mittels als feines Pulver mit mindestens 200 ccm warmer Flüssigkeit in den frühen Abendstunden.

Es wurde denn auch von Ruscheweyh¹⁾ (Binswanger's Klinik), Stewart²⁾, Morton³⁾ u. A. hervorgehoben, dass durch Berücksichtigung der Löslichkeitsverhältnisse des Sulfonals und durch eine individualisirende Bemessung der Dosen die Fälle von protrahirter Dauer der Sulfonalwirkung erheblich eingeschränkt werden.

Immerhin blieb noch das andere, schwerer zu beseitigende Moment — die chemische „Stabilität“ des Sulfonals — unbeeinflusst und machte sich da und dort, besonders in solchen Fällen geltend, wo von vornherein einem Patienten gleich zum ersten Male eine volle Sulfonalgabe gereicht wurde. Fürst⁴⁾ trifft daher sicher das Richtige, wenn er die Mehrzahl der am folgenden Tage nach Sulfonaleinnahme eintretenden und als „toxische Nebenwirkungen“ des Sulfonals geschilderten Symptome lediglich für den Ausdruck einer übermässigen und protrahirten Wirkung langsam resorbirter Sulfonalmengen hält. Denn es stellt sich meistens heraus, dass durch Reduction der für die Individualität des Kranken ursprünglich zu hoch bemessenen Dosis und durch Beobachtung der oben angeführten Regeln für die Darreichung des Präparates diese „Nebenwirkungen“ vollkommen beseitigt werden. Wir verfügen selbst über mehrere derartige Fälle. Es handelte sich dabei fast ausschliesslich um Frauen und zwar meist um solche, deren Allgemeinbefinden oder deren nervöse Verfassung durch andere Momente (Uterusblutungen, Morphinismus u. dergl.) ungünstig beeinflusst war, und die daher besonders widerstandslos sein mussten.

Wirkliche Vergiftungserscheinungen ernsterer Art sind nach einzelnen Dosen von Sulfonal bislang nur bei Einnahme von übermässigen Mengen constatirt worden.

So sah u. A. Ullmann⁵⁾ nach 4—5 g bei einem Morphinisten

1) Neurolog. Centralbl. 1888. Nr. 21.

2) Medical News. 1891. No. 5.

3) British Med. Journ. Decbr. 1889.

4) Internat. klin. Rundschau. 1891.

5) Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte 1890.

2—3 Tage lang andauernde Ataxie der Beine, bei einem anderen auf 5 g Zungenschlag, Taumeln, Schwäche der Extremitäten; Bornemann¹⁾ nach 6 g bei einem Morphinisten für 4 Tage Taumeln, Ataxie, abnorme Sensationen; Dillingham²⁾ nach 5—6 g bei einer älteren Dame für 14 Tage Ptosis, Gesichtslähmung, Ataxie, Sphincteropenese. Knagg's³⁾ Fall endigte unter ähnlichen Erscheinungen nach Einnahme von 30 g letal.

Andererseits ist freilich die Thatsache, dass auch nach Einnahme von enormen Sulfonalmengen (in selbstmörderischer Absicht) das Leben erhalten blieb, der Beweis für die relative Ungefährlichkeit des Mittels geliefert. Die Fälle Franz Fischer's (10 bis 15 g), Riedel's (30 g), Fürst's (24 g), Neisser-Lichtheim's (100 g), alle mit sehr protrahirtem Verlaufe, aber günstigem Ausgang der Vergiftung, sind bekannt und beweisen, dass dem Sulfonal im Vergleiche zu allen anderen hypnotisch wirkenden Arzneimitteln eine relative Unschädlichkeit zugesprochen werden darf.

Trotzdem musste nach manchen ungünstigen Erfahrungen, welche über den längeren Fortgebrauch von Schlaf- und Beruhigungsmitteln, z. B. des Bromkalium, vorliegen, von vornherein an die Möglichkeit gedacht werden, dass auch das Sulfonal bei längere Zeit fortgesetztem Gebrauche unter Umständen ungünstige Wirkungen ausüben könne, um so mehr, als bei der langsamen Resorption und Assimilation des Sulfonals eine accumulative Wirkung des Mittels nicht ausgeschlossen erschien.

Die Erfahrungen der Irrenärzte, die ja am häufigsten in der Lage sind, längere Zeit fortgesetzte Gaben von Schlafmitteln verwenden zu müssen, fielen auch in dieser Beziehung günstig aus. So wurde z. B. in 2 Fällen August Cramer's⁴⁾ 60 Tage lang je 3 g Sulfonal gereicht; eine melancholische Patientin von Rabbas⁵⁾ erhielt in 6 Tagen 31 g Sulfonal in Dosen von 2—3 g, stets ohne jede Spur einer schädlichen Wirkung auf den Organismus. Aehnlich lauteten die Berichte fast aller Irrenanstalten. Beobachtungen wie die von Schotten⁶⁾ und Rehm⁷⁾, welche nach mehrere Tage hintereinander gereichten Gaben von 2 + 2 + 3 bzw. von 6 mal 1,5 g Sulfonal Schwindel,

1) Berliner klin. Wochenschr. 1887.

2) Philad. Med. News. 1889.

3) Philad. Times. 1890.

4) Münchner med. Wochenschr. 1888.

5) Berliner klin. Wochenschr. 1888.

6) Therapeut. Monatshefte 1888.

7) Ebenda.

Taumeln und Benommenheit des Kopfes während mehrerer Tage wahrgenommen hatten, standen im Ganzen vereinzelt da.

Erst im Januar 1891 — fast volle 3 Jahre nach Einführung des Sulfonals — wurden aus der Privattirrenanstalt von Dr. Bresslauer ¹⁾ in Wien eine Reihe von Beobachtungen über schädliche Wirkungen des Sulfonals bekannt gegeben. Von 7 Fällen chronischer Sulfonalvergiftung, die er mittheilt, hatten 5 sogar schliesslich einen letalen Ausgang. Diese 5 Fälle sind folgende:

I. Fall 1. 23jährige Frau, erhält 75 Tage hintereinander 1—1,5 g Sulfonal, in Summa 86 g. Am 60. Tage Schwäche, mehrfaches Erbrechen, Leibschmerzen. Hartnäckigste Verstopfung. Trotzdem wird das Sulfonal fortgesetzt. Steigerung der Erscheinungen, spärlicher, stark roth gefärbter Harn, fortdauerndes Erbrechen, erhöhte Pulsfrequenz. Exitus am 75. Tage unter fortdauerndem Gebrauche des Sulfonals. Kein Sectionsbericht.

II. Fall 3. 62jährige Frau, erhält 282 Tage hintereinander 1,5 g Sulfonal. Am 283. Tage Klagen über Benommenheit und Schwäche, Unfähigkeit zu gehen und zu stehen. Trotzdem wird Sulfonal in Dosen von 1 g weiter gegeben. Am 289. Tage Verminderung der Harnmenge, Harn dunkelbraunroth. Steigerung der Lähmungserscheinungen, punktförmige Hauthämorrhagien. Am 305. Tage Tod, nachdem Patientin in 305 Tagen 449 g Sulfonal eingenommen hatte. Kein Sectionsbericht.

III. Fall 4. 27jährige anämische Frau, erhält 74 Tage lang allabendlich 1,5—2,0 g Sulfonal. Ab und zu Erbrechen. Trotzdem Steigerung der Dosis auf 3 g, welche nunmehr während der folgenden 118 Tage täglich genommen werden. Etwa vom 100. Tage ab starke Verstopfung, Leibschmerzen, Urindrang, spärlicher, roth gefärbter Harn. Dann Pupillendifferenz, frequenter, schwacher Puls. Auf 15 Tage langes Aussetzen des Sulfonals langsame Besserung und Genesung. Am 16. Tage Wiederbeginn der täglichen Sulfonaldosen à 2,0. Nach 10 Tagen Wiedereintritt aller früher vorhandenen Vergiftungserscheinungen. Jetzt wird das Mittel ausgesetzt; trotzdem Tod nach 12 Tagen, am 202. Tage, innerhalb welcher Zeit der Patientin ca. 480 g Sulfonal eingegeben worden waren.

IV. Fall 5. 38jährige Frau, erhält 290 Tage lang „fast jeden Abend“ 1,5—2,0 g Sulfonal. Etwa um den 200. Tag Schwellung der Glieder, Schmerzen in den Beinen. Es wird Sulfonal weiter gereicht. Am 220. Tage Erbrechen, starke Verstopfung. Spärlicher, „auffallend dunkler“ Harn. Patientin stirbt am 290. Tage des Sulfonalgebrauches. Sie muss — genau lässt sich die Ziffer nicht bestimmen — zwischen 400 und 500 g Sulfonal bekommen haben. Kein Sectionsbericht.

V. Fall 7. 51jährige Frau, erhält während 98 Tagen abwechselnd 1,5 und 2,0 Sulfonal; am 99. Tage nach Einnahme von 172 g

1) Wiener med. Blätter. 1891. Nr. 1.

Erbrechen (ob das Sulfonal jetzt ausgesetzt wurde, ist aus dem Bericht nicht zu ersehen). Magenschmerzen, Harn trübe, dunkelroth, mit wenig Eiweiss, aber reichlichen epithelialen Cylindern. Hartnäckige Verstopfung. Schwäche der Extremitäten, Ptosis. Tod 16 Tage nach Aussetzen des Sulfonals, nachdem die Erscheinungen bereits im Rückgang zu sein schienen. Kein Sectionsbericht.

VI. Ein weiterer Fall von Sulfonalvergiftung wird mitgetheilt von Reinfuss¹⁾:

47jährige Frau, hatte „fast täglich“ 1,0—1,5 g Sulfonal abwechselnd in Lösung erhalten — im Ganzen in ca. 90 Tagen 90 g. Hartnäckige Verstopfung, Erbrechen, Leibschmerzen, allgemeine Schwäche, Muskelkrämpfe, spärlicher, granatrother Harn. Tod 13 Tage nach Aussetzen des Mittels. Kein Sectionsbericht.

VII. Geill²⁾ berichtet über eine 53jährige Frau, welche an 101 Abenden hintereinander je 1 g Sulfonal erhielt. Magenschmerzen, Erbrechen, Uebelkeit, deren Zunahme am 102. Tage zum Aussetzen des Mittels Veranlassung giebt. Urin portweinfarben, spärlich, mit hyalinen Cylindern. Tod am 112. Tage. Gesamtmenge des eingenommenen Sulfonals 101 g. Die Section ergibt nichts, was für die Erklärung der Vergiftungserscheinungen von Bedeutung wäre, abgesehen von Zeichen chronischer Nephritis: Verwachsungen der Nierenkapsel, Trübung des Nierenparenchyms.

VIII. Aus der Klinik von Jastrowitz berichtet Salkowsky³⁾ über einen Fall, der bei einer Patientin, die Sulfonal „in den gewöhnlich üblichen Dosen“ längere Zeit gebraucht hatte, zu Stuhlverstopfung, Herzschwäche, allgemeiner Prostration und Lähmung geführt hatte. Der stark granatrothe Harn enthielt dabei, wie Salkowsky zum ersten Mal constatirte, ziemlich reichliche Mengen von Hämatoporphyrin. Der Fall endete tödtlich.

IX. Kober⁴⁾ berichtet über eine 52 Jahre alte Frau, welche abwechselnd 0,5—1,5 g Sulfonal „längere Zeit“ genommen hatte. Nach „einer Zeit“ Erbrechen, Leibschmerzen, hartnäckige Verstopfung. Urin burgunderroth, eiweissfrei. Die Erscheinungen steigerten sich rasch, der vorher eiweissfreie Harn enthielt später ziemlich reichliches Eiweiss, niemals Blut, aber reichliche „Zellencylinder mit rothbraunem Pigment“. Tod unter zunehmender Prostration. Leider sind über die Zeitverhältnisse und über die Menge des eingenommenen Sulfonals keine genauen Daten zu entnehmen. Kein Sectionsbericht.

Der Güte des Herrn Privatdocenten Dr. Kirchhoff und des Herrn Director Hanssen in Schleswig verdanke ich weitere Mittheilungen über tödtlichen Ausgang nach längerem Sulfonalgebrauch:

1) Wiener med. Blätter 1891. Nr. 26.

2) Hospital. Tidende. 1891. August.

3) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XV.

4) Centralbl. f. klin. Med. 1892.

X. 40jährige Frau. Seit 1880 an Paranoia erkrankt, verwirrt und oft sexuell erregt, zu Angriffen geneigt, erhält zur Beruhigung seit November 1889 Sulfonal. Genauere Angaben über die Mengen fehlen. Im September 1890 starke Magenschmerzen, welche sich während des längeren Gebrauchs des Mittels mehrfach wiederholten und mit Appetitlosigkeit und Durchfall verbunden waren. Vom 15. Januar 1892 ab erhielt Patientin mit 10 tägiger Pause continuirlich an 192 Tagen zwischen 200 und 300 g Sulfonal (in Dosen von 1,0, 1,5 und 2,0). Am 192. Tage Rothfärbung des Harns. Starker Kräfteverfall. Aussetzen des Mittels. In der Folge hartnäckige Verstopfung, Schwäche, totale Lähmung der Beine, der Blase und des Mastdarms; später auch der Arme. Sensibilität erhalten. Urin läuft ab, kein Fieber. Exitus unter zunehmender Athemnoth am 24. Juni 1892.

XI. Aehnliche Beobachtungen wurden an einem jungen Mädchen in der Schleswiger Anstalt gemacht, welches gleichfalls unter den Erscheinungen einer ascendirenden Lähmung unter Ausscheidung eines roth gefärbten Harns nach längerem Sulfonalgebrauch (genauere Daten über Dauer und Menge liegen nicht vor) zu Grunde ging. Sectionsbefund völlig negativ.

XII. Bei dieser Gelegenheit erinnerte man sich in Schleswig einer älteren Dame, welche wegen periodischer Tobsucht einige Wochen Sulfonal erhalten hatte. Dann wurde das Mittel wieder ausgesetzt, bei einem neuen Paroxysmus aber Wochen lang wieder gegeben, und zwar bis zu 3 g täglich. Jetzt entwickelte sich rasch ein Krankheitsbild, welches als acut aufsteigende Myelitis gedeutet wurde und zum Exitus führte. Harn unverändert. Die anatomische Untersuchung ergab negativen Befund, insbesondere erwies sich das Rückenmark bei mikroskopischer Durchforschung normal.

XIII. Quincke¹⁾ berichtet über eine 50jährige Frau, welche seit 2 Jahren täglich 1—2 g Sulfonal eingenommen hatte, trotz mehrfacher Magenschmerzen und Appetitstörungen. Sie erkrankte schliesslich mit Erbrechen, Verstopfung, heftigen Leibschmerzen und allgemeiner Prostration. Der Harn war kirschroth und erwies sich als stark hämatoporphyrinhaltig. Exitus in 10 Tagen. Section nicht gestattet.

Das klinische Bild der vorstehend geschilderten Fälle ist ein eigenartiges und bietet in seinen Hauptzügen eine weitgehende Uebereinstimmung. Bei Kranken — und zwar ausschliesslich weiblichen Kranken —, welche Monate und Jahre lang mittlere Einzeldosen von Sulfonal ohne jede üble Wirkung eingenommen haben, entwickelt sich allmählich — offenbar durch eine cumulierte Wirkung des Mittels — ein schwerer Vergiftungszustand. Derselbe ist charakterisirt durch Störungen des Verdauungsapparates (Erbrechen, initiale Diarrhoe mit nachfolgender hartnäckigster Verstopfung), des Centralnervensystems (Ataxie und Schwäche der Beine, Ptosis,

1) Berliner klin. Wochenschr. 1892. Nr. 36.

Benommenheit, ascendirende Lähmung), sowie der Ausscheidung und Beschaffenheit des Harns (Ischurie und Oligurie, selten Albuminurie, Ausscheidung eines rothen Farbstoffes, der nach seinen Merkmalen als Hämatoporphyrin angesehen werden muss).

Die geschilderten Symptome von Seiten des Magendarmkanals und des Nervensystems kommen bekanntlich auch bei Vergiftungen durch andere Narcotica, z. B. Chloral, Opiate, Bromkalium, vor. Dagegen ist das Auftreten der eigenartigen Verfärbung des Harns eine Erscheinung, welche in hervorragendem Maasse die Aufmerksamkeit erregen muss. Ebenso ist es bekannt, dass durch die genannten Mittel Nierenveränderungen hervorgerufen werden können.

In der That war es denn auch diese Harnveränderung, welche zunächst auf den Vergiftungszustand hinlenkte und zu genauerem Studium desselben Veranlassung gab. Die Verminderung der Harnmenge, die in einzelnen Fällen gefundene Albuminurie mit Ausscheidung von Cylindern einerseits, andererseits die abnorme eigenartige Färbung des Harns liessen zunächst daran denken, dass unter dem Einflusse des Sulfonals, resp. seiner Umsetzungsproducte Veränderungen der Nieren erzeugt worden seien.

Es erschien daher wünschenswerth, den Thierversuch zur Klärung der Frage heranzuziehen und zwar nach zwei Richtungen:

1) die Wirkung längere Zeit fortgesetzter grösserer Sulfonaldosen auf die Nieren zu beobachten und die letzteren histologisch zu untersuchen;

2) den Einfluss von an mehreren Tagen hintereinander gereichten grösseren Mengen des hauptsächlichen Umsetzungsproductes des Sulfonals beim Thierte festzustellen.

In Gemeinschaft mit meinem Freunde Prof. v. Kahlen wurden in der erstgenannten Richtung eine Reihe von Versuchen unternommen, über welche im Folgenden berichtet wird.

A) In einer ersten Versuchsreihe wurde Thieren täglich (mit der Schlundsonde) Sulfonal in Gaben gereicht, welche schliesslich den Tod herbeiführten. Als Versuchsthiere dienten 3 Hunde und 3 Kaninchen.

Versuch I. Schwarzer Hund, Körpergewicht 4300 g, erhält:

Am 24. April 1 g Sulfonal.

= 25. = 1 g Sulfonal, starkes Schwanken.

= 26. = kein Sulfonal.

= 27. = " "

= 28. = 0,5 }
 = 29. = 0,5 } starkes Schwanken.
 = 30. = 0,5 }

1. Mai kein Sulfonal.
2. = 0,5.
3. = 1,0.
4. =
5. =
6. =
7. =
8. = 1,5 fällt um.
9. = 2,0 fällt um und schläft.
10. = kein Sulfonal.
11. = = =
12. = 1,0 fällt um.
13. = Mittags in der Agone getödtet, nachdem in 19 Tagen 14 g Sulfonal gegeben worden waren.

Die frische Untersuchung des Urins ergibt einen mässigen Gehalt an wohlerhaltenen rothen Blutkörperchen, keine weissen Blutkörperchen, ganz vereinzelte Nierenepithelien. Schon während des Lebens hatte der aus der Blase mit dem Katheter entnommene Urin mit den gebräuchlichen Eiweissreactionen eine ganz leichte Trübung ergeben. Eine Farbenveränderung war niemals zu constatiren.

Mikroskopische Untersuchung der Nieren: An Hämatoxylinpräparaten, die in Alkohol gehärtet sind, fällt eine starke Hyperämie der Nierenrinde auf, namentlich sind die venösen Gefässe dicht unterhalb der Kapsel stark ausgedehnt; aber auch die intertubulären Capillaren sind zum Theil so stark gefüllt, dass sie als kleine gelbe Streifen kranzartig die Querschnitte der Harnkanälchen umgeben. Ganz vereinzelt sieht man Glomeruli, bei denen ein Austritt von Blut in die Kapsel stattgefunden hat, und bei welchen letztere mit rothen Blutkörperchen angefüllt ist, die in ihrer Form und Farbe wohl erhalten sind. Nach der Mitte der Rinde zu nimmt die Hyperämie ab, die Glomeruli zeigen keine die Norm überschreitende Füllung mehr, und ein Austritt von Blut in die Kapsel ist ebenfalls nicht mehr nachweisbar; dagegen sind die Sammelröhren der Marksubstanz an zahlreichen Stellen mit wohlerhaltenen rothen Blutkörperchen erfüllt. Die Kernfärbung ist überall gelungen, die Glomeruli zeigen durchweg eine sehr intensive Blaufärbung ihrer Kerne, und auch an den meisten gewundenen Harnkanälchen und Henle'schen Schleifen ist die Kernfärbung deutlich; daneben finden sich aber einzelne, meistens zu kleinen Gruppen vereinigte Harnkanälchen, bei welchen die Kernfärbung auffallend blass ist, und bei welchen ausserdem das Protoplasma eine eigenthümlich graugelbe Farbe zeigt. Ausserdem bemerkt man an sehr vereinzelt Kanälchenquerschnitten eine beginnende Verkalkung, die sich in einer diffus blauen Färbung entweder einzelner Zellen oder auch schon des ganzen Kanälchenquerschnittes äussert. In sehr vereinzelt sieht man eine körnige Gerinnungsmasse, die sich auch in den zugehörigen Bowman'schen Kapseln hie und da nachweisen lässt.

Kleinzellige Infiltrationen und Bindegewebswucherungen fehlen vollständig; ebenso sieht man keine Anhäufungen von älterem Pigment. Flemming-Präparate zeigen eine Fettinfiltration namentlich an den Epi-

thelien der geraden Harnkanälchen, die gewundenen Harnkanälchen enthalten in ihren Epithelien entweder überhaupt kein Fett oder nur sehr wenig, die Glomeruli sind frei von Verfettung.

Versuch II. Graues Kaninchen, Körpergewicht 1820 g, erhält:

Am 24. April	0,2 g Sulfonal.	
= 25.	=	(0,2 g verminderte Fresslust).
= 26.	=	
= 27.	=	
= 28.	=	
= 29.	=	
= 30.	=	0,2.
= 1. Mai		
= 2.	=	
= 3.	=	
= 4.	=	0,4
= 5.	=	0,4 schwankt.
= 6.	=	0,4 fällt um.
= 7.	=	
= 8.	=	
= 9.	=	0,4 fällt um.
= 10.	=	
= 11.	=	
= 12.	=	
= 13.	=	Morgens in der Agone getötet.

Es waren im Ganzen innerhalb von 14 Tagen 5,60 g Sulfonal verabfolgt worden.

Mikroskopische Untersuchung. An Hämatoxylinpräparaten sind zunächst keine wesentlichen Veränderungen wahrzunehmen. Es ist eine nur geringe Hyperämie vorhanden, und Blutungen sind nicht wahrnehmbar. Die Kernfärbung ist überall gelungen, sowohl an den Glomeruli wie an den gewundenen Harnkanälchen, doch kommen an den letzteren auch stellenweise Querschnitte zur Beobachtung, bei denen die Kernfärbung etwas blasser ist. Hier und da sieht man Kanälchenquerschnitte, namentlich von gewundenen Kanälchen, die eine leicht gelbliche Färbung zeigen. Schon bei stärkerer Trockenvergrößerung (Seibert Objectiv V), noch mehr aber bei Untersuchung mit Immersion sieht man, dass hier die Zellen angefüllt sind mit ziemlich dicht aneinanderstehenden gelblichen Körnchen, deren Farbe etwa der Farbe von Blutkörperchen entspricht, die in Müller'scher Flüssigkeit konserviert sind. Ihre Grösse entspricht im Allgemeinen der von kleinen Kokken, doch kommen auch etwas grössere Körner zur Beobachtung.

Im Allgemeinen haben diejenigen Zellen, die sehr reichlich solche Körner enthalten, auch eine etwas blässere Färbung. Rundzellenansammlungen oder interstitielle Wucherungen fehlen ganz, auch Verkalkungen sind nicht wahrnehmbar.

An den Flemmingpräparaten lässt sich der eben genannte Befund noch dahin ergänzen, dass Verfettungen vollständig fehlen, sowohl an den Glomeruli wie an den Harnkanälchen.

Versuch III. Dachshund, 11160 g.

- Vom 26. April bis 2. Mai täglich 1,0 Sulfonal: Starkes Schwanken.
 = 3. Mai 3,0.
 = 4. = 4,0.
 = 5. = kein Sulfonal.
 = 6. = 2,0.
 = 7. = 3,0.
 = 8. = 4,0.
 = 9. = Tod. In Summa 21 g Sulfonal in 11 Tagen.

Versuch IV. Spitzhund, 11020 g.

- Vom 26. April bis 1. Mai täglich 1,0 Sulfonal.
 = 2. u. 3. Mai kein Sulfonal.
 = 4. Mai: schwankt stark.
 = 5. = 1,0.
 = 6. = 3,0.
 = 7. = 3,0.
 = 8. = 3,0.
 = 9. = 3,0.
 = 11. = 4,0.
 = 12. = kein Sulfonal.
 = 13. = Tod. In Summa 28 g Sulfonal in 16 Tagen.

Versuch V. Kaninchen 2650 g.

- Vom 24. April bis 3. Mai täglich 0,2 g Sulf. ohne ersichtliche Folgen.
 = 4. Mai 0,4 starkes Schwanken.
 = 5.—10. Mai 0,4 täglich: Das Thier taumelt beständig.
 = 11. Mai Tod. 5 g in 18 Tagen.

Versuch VI. Kaninchen, 1370 g.

- Vom 24. April bis 3. Mai täglich 0,2 g Sulfonal ohne ersichtliche Wirkung.
 = 4. Mai. schwankt.
 = 5. = fällt um.
 = 6. = Tod. 2,8 g in 13 Tagen.

Während in dieser ersten Versuchsreihe in der Darreichung des Sulfonals so weit fortgefahren wurde, bis der Tod als Folge der Vergiftung eintrat, wurden in einer zweiten Versuchsreihe ähnliche Dosen dargereicht wie in der ersten, die Thiere aber schon nach zwei- oder dreimaliger Darreichung getödtet, um zu sehen, ob auch nach dieser Zeit schon irgend welche Veränderungen in der Niere vorhanden seien.

Als Beispiel dient folgender Versuch:

- Versuch VII. Rother Hund von 5460 g Körpergewicht, erhält:
 am 28. Mai 1,5 g Sulfonal.
 = 29. = 1,5 g fällt um.
 = 30. = getödtet.

Mikroskopische Untersuchung. An Hämatoxylinpräparaten fehlt jegliche Hyperämie und jegliche Hämorrhagie, auch kleinzellige Infiltrationen sind nicht nachzuweisen. Kernfärbung ist überall wohl gelungen, dagegen zeigen auch hier einzelne Harnkanälchenquerschnitte bei gewöhnlicher Trockenvergrößerung eine gelbliche Färbung. Untersuchung mit Immersion ergibt, dass auch hier Pigment innerhalb einzelner Epithelien von gewundenen Harnkanälchen vorhanden ist.

Zum Unterschiede von dem eben beschriebenen Falle ist jedoch das Pigment nicht in Form ganz feiner Körnchen in den Zellen sichtbar, sondern es bildet etwas grössere, hellgelbe, unregelmässige Schollen, welche etwa ein Viertel des Protoplasmaleibes einnehmen. Die Kernfärbung ist durch diese Schollen nicht beeinträchtigt.

C. Eine dritte Versuchsreihe hatte den Zweck, bei einem grösseren Hunde Sulfonal nicht in Dosen darzureichen, welche schliesslich zu Vergiftungserscheinungen und zum Tode führen, sondern eine Dosierung zu wählen, welche mehr derjenigen gleich käme, wie sie beim Menschen zu therapeutischen Zwecken in Anwendung kommt.

Versuch XI. Ein 9800 g schwerer Hund erhielt zu dem Zweck vom 23. Juli bis zum 21. September, also in 60 Tagen, einen um den anderen Tag je 1 g Sulfonal, im Ganzen also 31 g. Bei dieser Dosisform waren bei dem Hunde niemals irgend welche abnorme Erscheinungen, kein Schwanken, keine Schlafsucht und keine verminderte Fresslust zu bemerken gewesen.

Die mikroskopische Untersuchung an Hämatoxylinpräparaten ergibt Folgendes: Dicht unterhalb der Kapsel sind die venösen Gefässe etwas stärker dilatirt, jedoch erstreckt sich diese überhaupt geringfügige Hyperämie nicht weiter in das Innere hinein. Hämorrhagien fehlen vollständig, dagegen bemerkt man wiederum in einer kleinen Anzahl von Harnkanälchenquerschnitten eine gelbliche Färbung. Als Ursache derselben ergibt die mikroskopische Untersuchung eine Anfüllung dieser Zellen mit hellgelb gefärbten Pigmentkörnchen; dieselben sind als allerkleinsten kokkengrossen Körnchen innerhalb der einzelnen Zellen um den Kern herum gelagert; der letztere ist da, wo das Pigment etwas reichlicher ist, blasser gefärbt.

An allen Stellen der Niere ist die Kernfärbung eine sehr intensive, namentlich auch an den Glomeruli. In der Marksubstanz zeigen eine ganze Reihe von Durchschnitten der geraden Harnkanälchen eine schon ziemlich weit vorgeschrittene Verkalkung entweder des ganzen Durchchnittes oder eines Theiles desselben.

Die histologische Untersuchung der Nieren in den vorstehenden Versuchen ergab hiernach keine erheblichen Veränderungen, jedenfalls keine, die so intensiv wären, dass sie die schweren klinischen Symptome in manchen Vergiftungsfällen beim Menschen erklären könnten. Sowohl das Glomerulusepithel, als das Epithel der functionirenden Harnkanälchen ist intact befunden. Auch sind keinerlei Zeichen vor-

handen, welche für eine auch nur verminderte Durchgängigkeit der Glomerulusgefässe sprächen.

Die einzige bemerkenswerthe Veränderung besteht in Hämorrhagien, welche aus dem Glomerulus heraus in dessen Kapsel erfolgen. Es ist jedoch zu bemerken, dass diese einigermaassen ausgedehnt nur bei schwer vergifteten Hunden und auch hier wieder nur bei einem Theil der Versuchsthiere gefunden wurden, während sie bei Kaninchen fehlten. Immerhin kann nicht verkannt werden, dass wenigstens vereinzelte Epithelien eine Ernährungsstörung erleiden können. Dafür spricht die in vereinzelten Fällen da und dort beobachtete Verkalkung.

Ueber den eigenthümlichen Pigmentbefund möchten wir uns hier nicht äussern, da derselbe nach verschiedenen Richtungen hin noch weiter verfolgt werden muss. Für die uns hier interessirenden Fragen sind nur zwei Punkte von Wichtigkeit: einmal zeigen diejenigen Epithelzellen, die derartiges Pigment enthalten, keine Zeichen von schwerer Ernährungsstörung; denn die Form der Zellen war immer vollständig erhalten, und der Kern hatte seine Färbbarkeit bewahrt, wenn dieselbe auch manchmal etwas blasser ausfiel. Ferner ist zu erwähnen, dass diese eigenthümliche Pigmentbildung keineswegs zu den bei einzelnen Versuchsthiere gefundenen Hämorrhagien in directe Beziehung gebracht werden kann, denn sie findet sich auch bei solchen Thieren, bei denen Blutungen in der Niere überhaupt nicht nachgewiesen wurden, wie z. B. bei Kaninchen.

In meiner ersten Mittheilung über das Sulfonal habe ich darauf hingewiesen, dass das dem Organismus einverleibte Sulfonal zum grössten Theil durch denselben verändert und in Form einer leicht löslichen organischen Schwefelverbindung ausgeschieden wird.

Die Untersuchungen von Smith haben diese Auffassung weiter begründet und dargethan, dass die in Frage stehende Schwefelverbindung mit grösster Wahrscheinlichkeit die Aethylsulfosäure ist. Es liegt also hier der Fall vor, dass aus einem neutralen Körper eine starke Säure entsteht, welche mit dem Harn ausgeschieden wird, und es lag daher nahe, die Frage zu prüfen, ob durch fortgesetzten Gebrauch eine specifische Wirkung dieser Säure hervortreten könne.

Seitdem Walter in Schmiedeberg's Laboratorium den eigenthümlichen Regulationsmechanismus des Fleischfressers und des Menschen entdeckt hat, vermöge dessen derselbe Säuren durch Ammoniak unschädlich macht, sind viele Untersuchungen über die pharmakologische Bedeutung der Säurewirkung (von Salkowski, Gaethgens, Auerbach u. A.) angestellt worden. Dabei hat sich ergeben, dass

Hunde ohne jeden Schaden weit grössere Mengen von Mineralsäuren ertragen, als die Quantität der Säure sein kann, welche der Stoffwechsel aus dem Sulfonal zu produciren vermag. Beispielsweise hat Gaethgens einem 20 Kilo schweren Hund in 3 aufeinanderfolgenden Tagen 15 g Schwefelsäure beigebracht, ohne dass dabei eine schädliche Nebenwirkung hervortrat. Diese Menge freier Säure würde an Acidität entsprechen den Umwandlungsproducten aus 37 g Sulfonal. So grosse Mengen des Mittels können aber bei keiner Art der Darreichung gleichzeitig ins Blut aufgenommen werden.

Diese Gefahren liegen um so ferner, als bei der langsamen Zersetzung und Resorption des Sulfonals nur kleine solcher ungefährlicher Säuremengen nach und nach ins Blut gelangen, keinesfalls aber toxisch wirkende Quantitäten plötzlich in die Blutbahn einbrechen können. Wenn es hiernach ausgeschlossen erscheint, dass es sich um eine Säurewirkung im Allgemeinen handelt, so liess sich daran denken, dass etwa die Aethylsulfosäure als solche eine spezifische Wirkung auszuüben vermag. Um dies festzustellen, wurde nachstehender Versuch vorgenommen:

Ein Hund von 13,6 Kilo, welcher gut genährt und mit Pferdefleisch gefüttert wurde, erhielt in Gelatine kapseln mit dem Futter an vier aufeinanderfolgenden Tagen je 4 g Aethylsulfosäure, ohne dass sein Wohlbefinden eine merkliche Aenderung erfuhr. Der in diesen Tagen entleerte Harn war stark sauer, frei von Eiweiss, von Blutfarbstoff und von Hämatoporphyrin.

	Harnmenge	spec. Gew.	Reaction
1. Februar	450	1,038	sauer
2. "	450	1,040	"
3. "	520	1,050	"
4 g Aethylsulfosäure			
4. "	670	1,042	stark sauer
5. "	650	1,040	" "
6. "	430	1,045	" "
7. "	285	1,050	" "

An einem folgenden Tage — am 10. Febr. — wurden dem gleichen Thiere 10 g mit Wasser verdünnter Aethylsulfosäure in Dosen von je 2 g beigebracht. Der in den folgenden 24 Stunden entleerte Harn war gleichfalls stark sauer, aber frei von abnormen Farbstoffen und nicht dunkler gefärbt, als der an den vorhergegangenen Tagen entleerte.

Es bestätigen sich also die Angaben Salkowski's¹⁾ von der Ungiftigkeit der Aethylsulfosäure, und es gelang nicht, durch die Darreichung dieses Körpers Hämatoporphyrinurie zu erzeugen.

Können wir hiernach das ganze Bild der schweren Vergiftungs-

1) Virchow's Archiv. Bd. LXVI. S. 315 ff.

erscheinungen, wie sie bei unausgesetztem Sulfonalgebrauch beim Menschen hie und da auftreten, weder durch die anatomischen Nierenbefunde, noch durch eine Säurewirkung in unseren Versuchen erklären, so bleibt nur die Annahme übrig, dass eine accumulirte Wirkung des Sulfonals zu Stande kommt, unter deren Einfluss statt der beabsichtigten vorübergehenden Erregbarkeitsverminderung eine völlige Depression des Centralnervensystems hervorgerufen wird.

Es handelt sich also auch hier in letzter Linie um nichts Anderes, als um die Wirkung übermässiger Dosen des Sulfonals.

Für die von einzelnen Beobachtern beschriebene Oligurie in den Vergiftungsfällen lässt sich diese Depression als directe Ursache nicht heranziehen, vielmehr dürfte nach dem ganzen Symptomenbilde es näher liegen, die schliesslich eintretende Herabsetzung der Herzthätigkeit, welche bei der so schweren allgemeinen Schädigung des Organismus natürlich nicht ausbleiben kann, hierfür verantwortlich zu machen. Es ist dies deshalb noch wahrscheinlicher, weil ein Theil der Fälle anämische und schwächliche Patientinnen, ein anderer Frauen in vorgerücktem Alter betrifft. Ob gelegentlich auch noch ältere nephritische Veränderungen, die lange vor der Sulfonalanwendung bestanden haben, eine Rolle spielen können, muss einstweilen dahingestellt bleiben, da von vielen Fällen überhaupt kein Sectionsergebniss, von anderen nur unvollkommene Notizen, von keinem aber eine genaue mikroskopische Untersuchung vorliegt. Sehr bemerkenswerth in dieser Beziehung ist jedenfalls die Thatsache, dass der einzige letal endigende von den 9 Fällen Geill's (vgl. oben) ausgesprochene chronische Nierenveränderungen zeigte.

Mit der Kenntniss dieser Gefahren ist nach den vorliegenden Erfahrungen auch das Mittel zu ihrer Vermeidung gegeben.

Nach Allem, was angeführt ist, handelt es sich bei der Vergiftung durch längeren, unausgesetzten Sulfonalgebrauch nicht um eine jäh hereinbrechende plötzliche Katastrophe, sondern um einen Zustand, der allmählich eintritt und durch charakteristische, unschwer zu erkennende Vorboten sich ankündigt.

In sämmtlichen, den letalen wie den günstig verlaufenen Fällen spielte die Schwäche und Prostration, vor Allem aber das Erbrechen, die Leibscherzen und die hartnäckige Verstopfung eine stehende Rolle. In einem weiteren Stadium des Symptomenbildes bildet dann die fast ausnahmslos eintretende Hämatoporphyrinausscheidung eine klinische Erscheinung, wie sie auffallender und prägnanter nicht gedacht werden kann.

In allen Fällen, wo beim ersten Auftreten dieser Erscheinungen mit der Darreichung des Sulfonals ausgesetzt wird, muss es, wie schon Fürst hervorhebt, nach den vorliegenden Erfahrungen gelingen, dieselben bald zum Verschwinden zu bringen.

Immerhin liegt in der Thatsache, dass sämtliche letal verlaufenen Fälle meist überaus lange, zum Theil mit ganz unglaublicher Consequenz, unter unausgesetzter Sulfonalzufuhr gestanden haben, die wichtige Lehre, dass man die Sulfonaldarreichung nicht ins Ungemessene fortsetzen soll, und dass vor Allem eine Behandlung mit Intervallen entschieden vorzuziehen ist einer über viele Monate alltäglich fortgeführten unausgesetzten Darreichung von Sulfonalgaben.

Diese Art der Anwendung des Sulfonals dürfte um so mehr zu empfehlen sein, als die Nachwirkung in der zweiten Nacht nach Eingabe des Mittels fast zur Regel gehört, und da grössere Gaben nicht regelmässig den Erfolg haben, da noch Schlaf herbeizuführen, wo kleinere Gaben etwa unwirksam geblieben sind.

Ich resumire hiernach:

1) Die zur Erreichung einer schlafmachenden Wirkung geeignete grösste Dosis des Sulfonals ist auf durchschnittlich 2 g für Männer, 1 g für Frauen zu bemessen.

Dieselbe muss, in Ansehung der langsamen Ausscheidung des Sulfonals, bei den meisten Individuen auch als maximale Tagesgabe angesehen werden.

Selbstverständlich gestatten die Verhältnisse in Irrenanstalten vielfach eine Ausnahme von dieser Regel, weil hier oft intensive Erregungszustände eine höhere Dosirung erforderlich machen, und andererseits durch die hier bestehende unausgesetzte ärztliche Controle etwaige unangenehme Folgen sicher verhütet werden können.

2) Nach den mitgetheilten Erfahrungen und Experimenten ist es geboten, bei längerem Sulfonalgebrauch von Zeit zu Zeit Pausen von einem bis zu mehreren Tagen eintreten zu lassen.

3) Störungen des Appetits, Uebelkeit, vor Allem aber Erbrechen nach Sulfonalgebrauch, sowie Magenschmerzen u. s. w. oder gar die Ausscheidung eines hämatoporphyrinhaltigen Harns sind Zeichen einer zeitweiligen oder dauernden Intoleranz des Organismus gegenüber dem Sulfonal und indiciren die Aussetzung des Mittels.

4) Bei dieser Art der Darreichung und in den von uns früher empfohlenen Dosen ist das Sulfonal ein ungefährliches Mittel.