

Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Neukölln
(Direktor: Prof. Dr. Jürgens).

Ueber die Ursachen der Nitritvergiftung durch Bismutum subnitricum.

Von

Dr. med. J. Zadek,

Assistenzarzt.

So altbekannt das Magisterium Bismuti auch sein mag und so häufig es auch von jeher Anwendung gefunden hat und täglich erfährt: geklärt ist die Frage schädlicher oder gar tödlicher Wirkung keineswegs, insbesondere gibt es für den kritischen Beobachter keine befriedigende Deutung für die Art der Bedingungen und näheren Umstände, unter deren Einfluss das Präparat so verderbliche Folgen nach sich ziehen kann. Um so wichtiger erschien mir — angeregt durch die Beobachtung eines hierher gehörenden Falles — eine Klärung des schwierigen Problems, da meiner Ueberzeugung nach ein so häufig verordnetes und im Handverkauf erhältliches, allgemein verbreitetes Mittel der grössten Beachtung bedarf, wenn es toxische Wirkungen zu entfalten vermag, deren Stärke den Grundsatz des verständigen Therapeuten: „nihil nocere“ in merkwürdigem Licht erscheinen lässt.

Will man nun den Ursachen schädlicher Einflüsse bei inneren Gaben von Bismutum subnitricum nachgehen, kann man die toxischen Wirkungen bei äusserlicher Anwendung des Mittels nicht übergehen, wobei die Frage nach etwaigen Beziehungen beider zueinander secundärer Natur ist. Diese äussere Vergiftung ist schon lange, besonders Chirurgen, bekannt gewesen; sie kommt bei der Verwendung des Präparates zu Verbänden und Umschlägen bei Wunden, Verbrennungen (Wismutbrandbinde!), geschwürigen Processen, ferner auch nach Injectionen von Wismutpasta besonders bei Tuberculose, zustande, beruht auf der Resorption von Wismut, ist also ihrem Wesen nach eine Metallvergiftung. Dementsprechend sind die Symptome und der meist günstige Verlauf ähnlich denen verwandter Metalle, vor allem des Quecksilbers: Centrale Krämpfe, Entzündung der Ausscheidungsorgane: Nephritis haemorrhagica, Stomatitis ulcerosa mit grauschwarzer Verfärbung, herrührend von der Bildung von Schwefelwismut, Colitis ulcerosa mit derselben Tingierung gleicher Aetiologie, Diarrhöen, Pigmentierungen usw. Zwar haben noch u. a. Schuler (1) 1895 und v. Bardeleben (2) 1892 jegliche Gefahr der Intoxication bei der Wundbehandlung mit Bismutum subnitricum — v. Bardeleben spricht von 10 bis 20 g — bestritten, und ferner sollen

nach Mühlig (3) die Angaben aus der älteren Literatur über Wismutmetallvergiftungen von Pott, Odier, Traill, Werneck usw. auf Verunreinigung mit Blei und Arsen zurückzuführen sein. Jedoch liegen eine ganze Reihe von guten Beobachtungen vor, wonach es nach äusserer Anwendung mittlerer Mengen einwandfreier Präparate zu mehr oder minder schweren Intoxicationen gekommen ist. Ich nenne nur Mühlig (3), der das angewandte Präparat auf Arsen und Blei von anderer Seite untersuchen liess, ohne solche Verunreinigungen zu finden, ferner Gaucher (4) (4 Fälle), Kocher (5) (6 Fälle), Dreesmann (6), Petersen (7), Dalché (8), Stefanowitsch (9), Lebedeff (10), Meyer (11), Dalché und Villejean (12), Langhans (13), Riedel (14), Israël (15), Steinfeld und Meyer (16), die ausdrücklich angeben, dass bei der Intoxication das Freiwerden von Salpetersäure keine Rolle spiele; aus der jüngsten Literatur endlich: L. M. Warfield (17) und H. Pape (18). Im grossen und ganzen handelt es sich bei diesen Beschreibungen um ähnliche Krankheitsbilder mit demselben oben kurz skizzierten Symptomencomplex; fast stets unter günstigem Ausgang.

Demgegenüber sind innerliche Vergiftungen von Bismutum subnitricum, nach Symptomen und Verlauf von den äusseren Metallvergiftungen völlig verschieden, viel seltener geblieben und erst in neuerer Zeit bekannt geworden, nachdem Rieder 1906 grössere Dosen von Magisterium Bismuli (50 g) zu Röntgenzwecken empfohlen hatte. So lesen wir bei v. Jacksch (19) und Liebreich und Langaard (20), „dass bei Verwendung unlöslicher (Bi)salze in Dosen von 8—10 g, ja 30 g keine Vergiftung eingetreten ist“, und „dass das unlösliche Bismutum subnitricum, innerlich genommen, unschädlich ist“; ebenso bei Böhm (21): „Vergiftungen sind nach internem Gebrauch auch grosser Dosen kaum beobachtet.“ Um so mehr Aufsehen mussten die bald nach der Anwendung der Wismutmahlzeit aufgetretenen Intoxicationen erregen. Die Symptome bestanden dabei in schwerem Collaps wenige Stunden nach der Verabreichung, dann folgten Cyanose, Atemnot, bisweilen Krämpfe und Exitus unter irreparabler Atemlähmung. Am auffallendsten war dabei der rasche Eintritt und die Schwere der Intoxication, die jeder Behandlung trotzte, dann der rapide letale Ausgang, im Gegensatz zu dem mehr protrahierten günstigen Verlauf der äusseren Vergiftung; dazu kam das Fehlen jeglicher Anzeichen einer Wismutmetallintoxication.

Unter entsprechender Würdigung dieses abweichenden Verhaltens wurde dann auch bald in typischen Fällen als Ursache eine Nitritvergiftung, also eine Säurevergiftung mit nachfolgender, offenbar rasch einsetzender und das ganze Blutsystem beherrschender Methämoglobinämie festgestellt. So hat E. Meyer (22) einen Fall von Nitritvergiftung mit letalem Ausgang veröffentlicht, wobei der Patient drei Stunden nach der Darreichung der Wismutmahlzeit (50 g) ganz acut unter schwerem Collaps zugrunde ging. Bei der Section konnte im Darm Nitrit nachgewiesen werden, das Blut zeigte die charakteristische braune Farbe und den spektroskopischen Streifen des Methämoglobins. Zeichen einer Wismutmetallvergiftung fehlten. Ebenso Bennecke und Hoffmann (23). Hierher gehören weiterhin die Fälle, in denen nach rectalen Einläufen von Bismutum

subnitricum — ebenfalls zu Röntgenzwecken — Vergiftungen unter Nitrit- und Methämoglobinbildung mit tödlichem Ausgang eingetreten sind, wie sie Hildebrand (24) und Böhme (25) beschrieben haben. Dieser konnte ausserdem im Blut und in der Pericardflüssigkeit salpetrige Säure direct nachweisen. Wenn auch Rautenberg (26) bei seinem Fall von Methämoglobinämie nach Einlauf von 50 g Bismutum subnitricum mit Sesamöl geneigt ist, die Ursache der Intoxication dem Oel zuzuschreiben, erscheint heute die Deutung als typische Nitritvergiftung ex Wismut bei weitem wahrscheinlicher. Nach Böhme (25) sind schliesslich die früheren Beobachtungen Rautenbergs sowie die von Wordan, Sailer, Pancoast und Davis (27) — Bismutum subnitricum per os zu Durchleuchtungszwecken — als reine Nitritvergiftungen aufzufassen.

Ob nun beide Arten von Intoxicationen nach Anwendung von Bismutum subnitricum, an sich principiell verschieden, derartig differenciert werden können, dass die Wismutmetallvergiftung ausschliesslich nach äusserer Anwendung, die Säure- d. h. Nitritvergiftung nur nach interner Verabreichung des Mittels eintritt, ist noch nicht genügend geklärt. Soviel scheint festzustehen, dass Nitritbildung nach äusserlicher Anwendung nicht beobachtet wurde und ist das auch einleuchtend gegenüber den für eine Reduction viel günstiger liegenden Resorptionsverhältnissen im Magendarmcanal. Dagegen bleibt die Frage offen, ob auch Wismutmetallintoxicationen nach interner Verabreichung — also vom Magendarmtractus aus — möglich sind.

Hans Meyer (28) hat gezeigt, dass Wismutsalze von normalen Verdauungswegen nicht aufgenommen werden, wohl aber nach vorheriger Anätzung (Krotonöl), wo „es dann im Blut und den Organen nachweisbar und durch den Darm und die Nieren wieder ausgeschieden wird“. Binz (29) glaubt, dass durch grosse Mengen Salzsäure im Magen dieser durch Wismut angeätzt werden kann, so dass grössere Mengen zur Resorption kommen. Aus der Literatur, die für diese Frage in Betracht kommt, möchte ich die Patientin von Cohn (30) erwähnen, die nach geringen Bismutum subnitricum-Gaben ($4 \times 0,3$ g pro die längere Zeit hindurch) nach einigen Tagen deutliche Zeichen einer Metallintoxication bot mit Verfärbung der Lippen und des Zahnfleisches usw. Ebenso das Kind von A. Prior (31), das (irrtümlicherweise) innerhalb von 36 Stunden 10 g Bismutum subnitricum erhielt und mit schwerer Vergiftung unter ähnlichen Symptomen erkrankte.

Dagegen vertreten gerade die neueren Beobachter [Groedel (32) und Böhme (25)] die Anschauung, dass bei stomachaler Einverleibung keine Wismutmetallvergiftungen zu fürchten sind, indem nur bei äusserlicher Anwendung des Mittels auf grosser Wundfläche die Möglichkeit zur Abspaltung und Resorption des Wismuts gegeben ist.

Mir scheint jedenfalls heute soviel festzustehen, dass, mögen auch vereinzelte Wismutmetallintoxicationen nach interner Verabreichung erfolgt sein, wir eine ganz bestimmte Vergiftung ausschliesslich nach per os oder rectal verabreichten Bismutum subnitricum-Dosen kennen, die unter dem Bilde der Nitritintoxication mit Methämoglobinämie verlaufend keine gemeinsamen Züge mit

der äusseren Metallintoxication aufweist. Ganz besonders wichtig erscheint mir dieser principielle Unterschied mit Rücksicht auf den Ausgang, der bei der typischen Nitritvergiftung letal ist, während die äussere Metallvergiftung zwar protrahiert, aber doch ausnahmslos günstig verläuft.

Wie steht es nun aber mit der Pathogenese der Nitritintoxication? Zunächst muss man daran festhalten, dass sie erst seit Einführung der Riederschen Mahlzeit — vornehmlich bei Kindern — eine Rolle spielt, mit anderen Worten: Die Menge des verabreichten Magisterium Bismuti scheint von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. Ob dem wirklich so ist, ob allein rein quantitative Verhältnisse für das Zustandekommen der Säureintoxication in Betracht zu ziehen sind, erscheint sehr fraglich, so bequem es auch auf den ersten Blick auf Grund der in der Literatur niedergelegten Beobachtungen ist. Schon 1899 hat Lewin (33) sich offenbar bei der „Dosenfrage“ mit hierher gehörenden Fällen beschäftigt; er verzeichnet die Tatsache, dass ein Patient in 80 Tagen 1600 g Bismutum subnitricum erhielt „und doch nicht starb“, während ein anderer, der 7,5 g innerlich bekam, acut zugrunde ging! In der neueren Literatur, seitdem man die Nitritvergiftung als solche erkannt hat, ist die „Dosenfrage“ bemerkenswerterweise kaum berührt worden; man spricht allgemein von „grösseren“ oder „grossen“ Gaben. Nur Groedel (32) — der auch Lewin citiert — meint nebenbei, dass die Giftwirkung nicht von der Grösse der Dosis abhängig zu sein scheint.

Wenn dem also nicht so ist, könnten für eine Nitritbildung im Magen-darmcanal nur ganz besondere Verhältnisse in Betracht kommen. Denn wie es auf der einen Seite a priori einleuchtend ist, dass es zur Nitritbildung und nachfolgender Methämoglobinämie nicht so grosser Mengen von Magisterium Bismuti bedarf [cf. Böhme (25)], wie sie in der Wismutmahlzeit und im Einlauf verabreicht werden, ist fernerhin diese typische Vergiftung ein unter derartig schweren, alarmierenden Symptomen stehender, irreparabler, acut letal endender Vorgang, dass die Möglichkeit ausgeschlossen erscheint, es könnten öfter Nitritintoxicationen nach geringeren Gaben von Bismutum subnitricum, wie sie tagtäglich allenthalben Anwendung finden, übersehen worden sein. Da weiterhin die überwiegende Anzahl von Riederschen Mahlzeiten zu Röntgenzwecken ohne irgendwelche Störungen gegeben, andererseits vereinzelte Fälle von tödlichen Vergiftungen nach geringeren inneren Gaben bekannt geworden sind, die zwar damals nur zum Teil als Nitritintoxicationen aufgefasst wurden, aber zweifellos sämtlich hierhergehören, folgt schon aus allen diesen theoretischen Erörterungen, dass die Grösse der Wismutdosis allein keineswegs für die in Rede stehende Vergiftung verantwortlich gemacht werden kann, sondern nur insofern, als die unter dem Einfluss ganz besonderer Verhältnisse und Bedingungen stehende Möglichkeit der rein qualitativen Nitritbildung durch die Menge des verabreichten Bismutum subnitricum eine Steigerung erfahren kann.

Mit der Frage, welcher Art nun wohl diese für eine Spaltung und Reduction des Magisterium Bismuti in Betracht kommenden Besonderheiten sind, hat sich Böhme (25) beschäftigt; im Anschluss an einen

beobachteten Fall von Nitritvergiftung mit Methämoglobinämie, bei dem es sogar gelungen war, die salpetrige Säure im Blut und in der Pericardflüssigkeit nachzuweisen und unter Berücksichtigung eines kurz vorher beschriebenen — oben erwähnten — Falles von Bennecke und Hoffmann (23), bei dem zunächst die die Spaltung und Reduction auslösende Ursache der mit dem Wismutbrei zusammen gereichten Buttermilch zugeschrieben worden war, ist Böhme zu experimentellen Untersuchungen übergegangen. Auf Grund zahlreicher Reagensglas- und Tierversuche kommt er zu Ergebnissen bezüglich der Nitritintoxication, die sich dahin zusammenfassen lassen, dass bei interner Darreichung „grosser“ Mengen Bismutum subnitricum beim Menschen durch die Bildung und Resorption von salpetriger Säure Vergiftungen hervorgerufen werden „können“, die unter dem Bilde der Methämoglobinämie verlaufen, ohne dass dabei etwa eine Resorption von Wismutmetall eine Rolle spiele. Diese Entstehung von salpetriger Säure aus Bismutum subnitricum, die nach Böhme offenbar durch bakterielle Einwirkung im Magendarmcanal zustande kommt, kann im Reagensglas durch Zusatz von Bakterienreinculturen oder von Fäcesaufschwemmung leicht nachgewiesen werden; sie tritt in den genannten Versuchen besonders leicht bei Einwirkung von Kinderkot auf und lässt sich auch — wenn auch nur schwer und nach gewissen Prozeduren (cf. Böhme) — im Tierexperiment nachweisen.

So verdienstvoll nun auch diese Versuche von Böhme zweifellos sind (war er doch der erste, der der Frage der Möglichkeit einer Bildung und Resorption von salpetrigen Säuren überhaupt experimentell näher trat), über das eigentliche, ursächliche Wesen der Nitritvergiftung, d. h. über ihre Entstehungsbedingungen, können seine Ergebnisse nichts Sicheres sagen. Wenn Böhme gefunden hat, dass Kinderfäceswismut-aufschwemmungen besonders leicht Nitrit bildeten, stimmt das gut mit der Tatsache überein, dass die Intoxikation in vivo vornehmlich bei Kindern vorgekommen ist. Dass Nitrate leicht durch Bakterien zu Nitriten reduciert werden, ist bekannt und durch Maassen (34) 1901 zusammenfassend gezeigt worden, indem die Mehrzahl der Bakterien aus Salpeter salpetrige Säure zu bilden imstande sind usw. Wenn man die Reduction also als durch die Bakterienflora des Magendarmcanals bedingt annehmen will, bedeutet das letzten Endes nur eine Verschiebung der Frage nach der Entstehungsursache der Nitritbildung, nämlich von welchen Bedingungen oder Einflüssen denn die Einwirkung der Bakterien auf das Bismutum subnitricum mit der Notwendigkeit der Entstehung von salpetriger Säure abhängig ist. Natürlicherweise hat auch Böhme diese Seite zu beleuchten versucht: er konnte gewisse Momente, die auf den ersten Blick verantwortlich erschienen, ausschliessen; so stellte er fest, dass die Qualität der Nahrung — wenigstens in den Fällen, in denen er Wismutfäcesaufschwemmungen untersuchte — ohne jeden Einfluss auf das Resultat der Nitritbildung war. Ebenso ergaben sich bei den verschiedensten Bakterienarten diesbezüglich irgendwie auffallenden Differenzen, wenngleich Böhme die Möglichkeit in Erwägung zieht, es könnte die jeweilige Bakterienflora des Magendarmcanals von Einfluss sein. Da er selbst angibt, dass

die Nitritbildung in denjenigen Stuhlwismutmischungen, deren Reaction alkalisch war, ebenso prompt eintrat wie in den häufigeren Fällen, wo sie sauer war, scheint mir daraus schon hervorzugehen, dass chemisch differente Verhältnisse im Verdauungstractus, speciell im Magensaft, wohl kaum den fraglichen Process irgendwie beeinflussen können; dafür sprechen auch die Versuche an Katzen, bei denen erst dann Nitrit nachzuweisen war, wenn eine Kinderfäceswismutaufschwemmung direct in eine abgebundene Dünndarmschlinge eingenäht wurde, wobei wohl die rasche Resorptionsmöglichkeit eines acut eingebrachten Depots an günstiger Stelle eine grössere Rolle spielt als die Umgehung des Magens an sich. Am auffälligsten jedoch und zu den tatsächlich beim Menschen beobachteten tödlichen Vergiftungen in einem gewissen Gegensatz stehend, erscheint der Umstand, dass bei den Tierversuchen von Böhme wohl eine Nitritbildung in den Fäces (und auch vereinzelt im Blut), aber kein tödlicher Ausgang unter dem klinischen Bilde der beim Menschen beobachteten Nitritintoxicationen mit Methämoglobinämie gesehen wurde. Böhme selbst hält es für möglich, dass die verabreichten Dosen dazu zu gering waren, und es ist jedenfalls — gerade mit Rücksicht auf die uns hier interessierende „Dosenfrage“ — wichtig, festzustellen, dass der Autor beim Endergebnis seiner Versuche und Beobachtungen nur von der Möglichkeit der Bildung und Resorption von salpetriger Säure bei interner Darreichung „grösserer“ Mengen von Bismutum subnitricum spricht; es würde sich also auch hiernach letzthin in der Hauptsache um quantitative, nicht principielle Verhältnisse handeln.

Ich wende mich nun zur Beschreibung eines Falles von Nitritvergiftung nach Bismutum subnitricum und gebe zunächst einen Auszug aus der Krankheitsgeschichte:

Wilhelm R., 60 Jahre alt, Productenhändler, aufgenommen am 15. 9. 13, klagt seit über einem Jahre über Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit, Widerwillen gegen Fleisch und Saucen, unregelmässiges Erbrechen, besonders nach Aerger, Abmagerung, Schwäche, Herzbeklemmung usw. Status: Mässig kräftiger Mann, dem Aussehen nach jünger als seine Jahre. Fühlbare Atherosklerose der Temporalis und Brachialis, allgemeine Schwäche, Zittern beim Stehen. Cor.: Leichte Arrhythmie. Pulmones.: Mässiges Emphysem. Abdomen: Weich in den unteren Partien, im Epigastrium allgemeines Resistenzgefühl, Leber etwas vergrössert mit stumpfem Rand. Magen-gegend frei von besonderer Resistenz und Druckschmerz, Magensaft nach Ewaldschem Probefrühstück: 120 ccm, gut chymifiziert, Lackmus sauer, freie Salzsäure (Congo, Günzburg) negativ, Salzsäuredeficit 17,5, Gesamtsäure 13, Milchsäure negativ, Sanguis negativ. Stuhl bei fleischfreier Kost sanguisaltig. Urin frei. Nervensystem o. B. Temperatur, Puls normal. Diagnose: Atherosklerose, Carcinoma ventriculi et hepatis. Therapie: Fleischfreie blande Brei-Diät, etwas Mixture Pepsini (es wurde keine Salzsäure gegeben!).

Nachdem am Tage vorher Diarrhöen eingetreten waren, erhielt der Patient am 22. 9. früh 6 Uhr nüchtern zwecks Röntgendurchleuchtung 250 g Griesbrei mit 50 g Bismutum subnitricum (es wird seit Jahren stets Bismutum carbonicum zu Röntgenzwecken verwendet; versehentlich wurde in diesem Falle Bismutum subnitricum verabfolgt). Er nahm nichts weiter zu sich und sollte um 12 Uhr, also nach 6 Stunden, durchleuchtet werden. Während der Vormittagsvisite fühlte Patient sich ganz wohl, erst kurz vor 12 Uhr fiel der Schwester das bleiche Aussehen des Patienten auf; er warf sich unruhig im Bett umher, klagte

über Uebelkeit und Atemnot, wurde dann bald blass - cyanotisch; kein Erbrechen. Atmung unregelmässig, schwacher Puls, irregulär. Blässe dauernd zunehmend. Magen und Darm wurden mit je 20 Liter Wasser gespült, Excitantien (Campher, künstliche Atmung). 12 Uhr Bewusstlosigkeit, irreguläre Herz-tätigkeit, kleiner, fadenförmiger Puls, Collaps. Ohne wieder zum Bewusstsein gelangt zu sein, tritt um 1 Uhr der Exitus unter den Zeichen tiefsten Collapses ein.

Die Section (Prosektor Dr. Ehlers) ergab unter Bestätigung der klinischen Diagnose einer diffusen Atherosklerose Folgendes:

Jejunumschleimhaut etwas geschwollen, fleckweise gerötet, mit schwärzlichen Streifen; Inhalt schleimig-grünlich, auch schwarz gefärbt. Im Ileum die Schleimhaut ebenfalls ödematös, blass, mit zahlreichen hirsekorngrossen Follikeln, gelegentlich unregelmässig geformten grünlichen, z. T. schwärzlichen Flocken und Streifen. Inhalt wie beim Jejunum, ausserdem schwärzliche Körnchen. Duodenum enthält Speisebrei, graugrünlich, stark angefüllt. Dickdarmschleimhaut durchweg ödematös, reichlich geschwollene Follikel und ganz vereinzelte grauschwärzliche Flecken und Streifen, in den Falten etwas Schleim, der schwärzlich-grünliche Körnchen enthält. Inhalt wässrig, graugrünlich mit spärlich schwärzlichen Körnchen. Rectalschleimhaut blass. Magenschleimhaut leicht diffus gerötet. Am Pylorus vom Magen auf das Duodenum übergreifend ein ringförmiges und schalenförmiges Carcinom, das die Magenwand vollständig durchsetzt hat und auf die regionären Lymphdrüsen übergegangen ist. Diese sind in knollige, hühnereigrosse Tumoren verwandelt, die auf dem Schnitt markig aussehen. Die retroperitonealen und die portalen Lymphdrüsen sind ebenso verändert. Im Magen selbst wenig graugrünlcher Inhalt mit einzelnen schwärzlichen Körnchen. Das Pankreas ist an der Aussenseite des Carcinoms fest angeheftet, das Carcinom hat auf den Kopf übergegriffen, Schwanz frei. Leber vergrössert, überragt den Rippenbogen um 4 Querfinger, von Carcinomknoten durchsetzt. Gehirn, Herz, Lunge, die übrigen Abdominalorgane zeigen nichts Bemerkenswertes oder Pathologisches. Das im übrigen dunkle braunrote Blut wurde nicht untersucht.

Nachdem schon dieses Ergebnis der Section in Zusammenhang mit dem klinischen Geschehnis eine Nitritvergiftung als sehr wahrscheinlich annehmen liess, wurde der Inhalt des Magens und der verschiedenen Darmabschnitte mikroskopisch und chemisch untersucht. Die Reaction des Magen- und Darminhalts war sauer. Er enthielt weder freie Salzsäure noch Milchsäure oder andere abnorme saure Produkte (keine niederen Fettsäuren); Sarcine, Hefebakterien waren kaum vorhanden. Wismut¹⁾ liess sich im ganzen Darmkanal deutlich nachweisen, im Magen nur in Spuren. Nitrit²⁾ wurde im Magen- und Dickdarminhalt nirgends gefunden, dagegen einwandfrei in allen Teilen des Dünndarms (je eine Portion aus Duodenum, Jejunum, Ileum wurde unter-

1) Nachweis: Etwas Magen- bzw. Darminhalt wird in einem Rundkolben mit Salzsäure und Kaliumchlorat versetzt, erwärmt, bis nach Zerstörung der organischen Substanz die Flüssigkeit ganz hell erscheint; man gibt dreimal Wasser hinzu, dampft auf ein kleines Volumen ein, fällt durch Einleiten von Schwefelwasserstoff Wismutsulfid als weissen Niederschlag. Dieser wird, abfiltriert, in ein wenig concentrirter Salzsäure gelöst. Diese Lösung zeigt dann bei starker Verdünnung mit Wasser die Eigentümlichkeit, sich zu trüben, infolge von Bildung von Wismutoxychlorid.

2) Nachweis: Vermischung des Darminhalts mit der fünf- bis zehnfachen Menge Wasser, verreiben, filtrieren, Filtrat mit dem Lungeschen Reagens (Sulfanilsäure mit α -Naphthylamin oder γ -Phenylendiamin in verdünnter Essigsäure oder Schwefelsäure) versetzen: Bei Anwesenheit von salpetriger Säure Rotfärbung.

sucht), während Salpetersäure¹⁾ im Magen und Dünndarm fehlte, aber im Dickdarm nachweisbar war.

Auf Grund dieser Befunde kann es trotz fehlenden Nachweises der Methämoglobinämie nicht zweifelhaft sein, dass wir es hier mit einem typischen Fall von Nitritvergiftung nach interner Darreichung von Bismutum subnitricum zu tun haben, wobei die Intoxication und Resorption der Hauptsache nach offenbar im Dünndarm vor sich gegangen ist.

Sucht man der Entstehungsursache der Bildung von salpetriger Säure in diesem Falle nachzugehen, so ist zunächst ihr Fehlen im Mageninhalt eine weitere Stütze für die Annahme, dass Magensaftverhältnisse keine Rolle für den in Rede stehenden Prozess spielen können, zumal da sowohl freie Salzsäure wie pathologische saure Substanzen allenthalben fehlten; per os war Salzsäure nicht gereicht worden noch irgend etwas, das die Spaltung und Reduction zu erklären vermöchte. Abnorme Stagnationsverhältnisse oder übermässige Chymusmengen waren nicht vorhanden, besondere Bakterienarten wurden auf den ausgesäten Platten nicht gefunden, indem das Bacterium coli überwucherte. Es lag vielleicht nahe, das Carcinom als auslösende Ursache verantwortlich zu machen: Irgendwelche sicheren Anhaltspunkte dafür haben wir nicht, zumal da es keine Stenose verursacht hatte und bei der Section keine nennenswerten Secretionsmengen (Krebsmilch) gefunden wurden, die etwa für die Reduction in Betracht kämen: überdies spricht gegen eine solche Annahme auch das Nichtvorhandensein des Nitrit im Magen selber, während seine Hauptmasse gerade im unteren Dünndarm gefunden wurde. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass der Magen und Dickdarm ante exitum mit Wasser gespült und also von dem Inhalt zum grössten Teil befreit worden waren. Da jedoch — wie oben gezeigt — im Mageninhalt deutliche Wismutmengen nachgewiesen wurden, ist das Fehlen der salpetrigen Säure besonders auffallend.

Nach diesem bezüglich der Entstehungsursache der Nitritbildung negativen Ergebnis ging ich an eine systematische Prüfung der ganzen Frage der Säurevergiftung nach Bismutum subnitricum. Unter Zugrundelegung der oben kurz skizzierten Versuche Böhmcs suchte ich diese zu erweitern, indem besonderer Wert darauf gelegt wurde, möglichst reichhaltiges und morphologisch, chemisch und biologisch verschiedenartiges Material zu verwenden und vor allem Faeces, Urin usw. von den Patienten auf Nitritbildung zu untersuchen, die therapiae oder experimenti causa kleinere Dosen von Bismutum subnitricum erhalten hatten: Die Resultate dieser Prüfungen lassen sich aus folgender Tabelle leicht entnehmen.

1) Nachweis neben salpetriger Säure schwierig: Man muss letztere erst zerstören durch Kochen des Darminhalts mit Ammoniak bzw. Ammoniumsulfat. Ist Nitrat vorhanden, so zerfällt dasselbe in elementaren Stickstoff beim Kochen. Die abgekühlte Lösung gibt dann, mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure angesäuert und filtriert, folgende Reactionen bei Anwesenheit von HNO_3 :

- a) Nach Zusatz von einigen Tropfen einer Lösung von 0,1 g Diphenylamin in 1 Liter concentrirter H_2SO_4 : Blaufärbung;
- b) Nach Zusatz von Brucin in concentrirter H_2SO_4 : Rotfärbung, unten mehr gelb.

terial und Herkunft	Beschaffenheit und specielle Umstände	Reacti
von Magendarm- gesunden	a) dickbreiiger normaler Stuhl nach gemischter Kost b) dünnbreiiger resp. flüssiger Stuhl bei vorübergehendem Durchfall c) bei fleischfreier Diät (nach 3 Tagen) d) bei dauernder vegetabilischer Diät e) bei Obstipation	1×sauer, 2; 2×sauer, 3; alkalis do. do.
von Magencarcinom- kranken	a) mit Obstipation b) ohne Obstipation	sauer do.
von Leichen	a) Dünndarminhalt Magendarmgesunder b) " " Magencarcinomkranker c) Dickdarminhalt Magendarmgesunder d) " " Magencarcinomkranker	alkalis do. neutr saue
von Kindern	a) normaler Stuhl Magendarm- und Stoffwechselgesunder b) dyspeptischer (grüner) Stuhl c) dünnflüssiger Stuhl d) bei dauernd vegetabilischer Diät e) nach Gaben von 1g Bism. subnitr. bei normalen Kindern (10jähr.) f) " " 1g " " dyspept. " "	neutr saue 1×alkal., 2 alkalis do. saue
von Patienten, die kleinere Dosen (6—15 g pro die) Bismut. subnitric. erhalten hatten	a) normaler Stuhl Magendarmgesunder b) dünnflüssiger Stuhl bei vorübergehender Diarrhoe c) bei Tbc. intestini (dauernde tägliche Gaben von ca. 10 g) d) bei fleischfreier Diät (nach 3 Tagen) e) bei dauernd vegetabilischer Diät f) bei chronischer Obstipation g) nach einmalig. Gaben v. 11,5g nitrithaltig. Bism. subnitr., norm. Stuhl	alkalis saue 2×sauer, 1; alkalis neutr alkalis saue
von Kaninchen u. Meerschweinchen („K.“ und „M.“)	a) bei normaler Fütterung: normaler Stuhl b) nach einmaliger Gabe von 10 g Bism. subnitr. c) " täglich. Verfütterung v. ca. 10g Bism. (nach 3 Tagen) d) " " 10g Bism. mit Kinderfäces e) " einmaliger " " 30g Bism. subnitr. f) " " " 10g nitrithaltigem Bism. g) " " " 10g nitrithaltig. Bi. m. Kinderfäces	neutr. do. do. schwach neutr. schwach do.
von Magendarm- gesunden	a) ohne Zusatz b) nach Einnahme von 5 g Bism. subnitr. (3/4 Std.)	saue do.
bei gutartiger Ste- nose	a) ohne Zusatz b) nach Einnahme von 5 g Bism. subnitr. (3/4 Std.)	do. do.
von Magencarcinom- kranken	a) ohne Zusatz b) nach Einnahme von 5 g Bism. subnitr. (nach 3/4 Std.)	do. do.
von Leichen	a) Magendarmgesunder b) bei Magencarcinom 1. mit Stenose (Stauung) 2. ohne Stenose	do. do. do. do.
bei fehlender freier Salzsäure	a) nach Zusatz von 5 g Bism. subnitr. (nach 3/4 Std.)	do.
bei Hyperacidität	b) ohne Zusatz	do.
im Erbrochenen	a) bei Carcinomkranken mit Stenose b) bei Hysterie c) bei Urämie d) bei einfacher Hyperacidität	do. do. do. do.

¹⁾ d. h. Aufbewahrung im Brutschrank bei 37° C. — ²⁾ d. h. in einem Falle positive Re

Verhalten der Nitritreaction im Filtrat der wässrigen Aufschwemmung:							Nitrit im Ur
e Zusatz		Nach Zusatz von 1 g Bismutum subnitricum zu ca. 10 g				Nach Zusatz v. 1 g nitrit- haltigem Bis- mutum zu ca. 10 g	
	Nach 12 Std. ¹⁾	Sofort	Nach 12 Std. ¹⁾	Nach 24 Std. ¹⁾	Nach 48 Std. ¹⁾		
	—	—	—	1 mal +, 2 mal —	1 mal +, 2 mal —	2 mal +	— } öff — } ni — } g — } pri
	—	—	1 mal +, 4 mal — ²⁾	3 " +, 2 " —	3 " +, 2 " —	4 " +	
	—	—	—	1 " +, 2 " —	1 " +, 2 " —	1 " +	
	—	—	1 mal +, 2 mal —	1 " +, 2 " —	1 " +, 2 " —	1 " +	
	—	—	1 " +, 3 " —	1 " +, 3 " —	1 " +, 3 " —	1 " +	— } — } — } — }
	—	—	—	—	—	+	
	—	—	—	+	+	+	
	—	—	—	+	+	+	
	—	—	—	—	—	+	— } — } — } — }
	—	—	—	—	—	+	
	—	—	—	—	—	+	
	—	—	—	—	—	+	
	—	—	3 mal +, 1 mal —	3 mal +, 1 mal —	3 mal +, 1 mal —	4 mal +	nicht gep
	—	1 mal +, 4 " —	5 " +	5 " +	5 " +	5 " +	do.
	—	—	2 mal +, 1 mal —	2 mal +, 1 mal —	2 mal +, 1 mal —	3 " +	do.
	—	—	1 " —	1 " —	1 " —	1 " +	do.
	—	—	2 " +	2 " +	2 " +	2 " +	do.
2 mal +, 1 " —	2 mal +, 1 " —	2 mal +, 1 mal —	3 " +	3 " +	3 " +	3 " +	—
	—	—	—	1 mal +, 2 mal —	1 mal +, 2 mal —	3 " +	nicht gep
	—	—	1 mal +, 3 mal —	1 " +, 3 " —	2 " +, 2 " —	4 " +	do.
	—	—	2 " +, 1 " —	2 " +, 1 " —	2 " +, 1 " —	2 " +	nicht gep
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
+	+	+	+	+	+	+	—
	—	—	—	—	—	+	nicht gep
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—	—	—	—	—	+	do.
	—						

anderen Fällen negativ.

terial und Herkunft	Beschaffenheit und specielle Umstände	Reacti
im Sputum {	a) bei Bronchitis b) bei Asthma c) bei Tbc. pulmonum	neutr. do. do.
von Stoffwechsel- gesunden {	a) bei gewöhnlicher Kost b) nach Gaben von 5 g Bism. subnitr.	sauere do.
von Leichen {	a) Stoffwechselgesunder b) bei Cystitis und Pyelitis c) bei Diabetes (Coma) d) bei Magencarcinomkranken	do. alkalis sauer do.
bei Cystitis {	a) ohne Zusatz b) nach Gaben von ca. 5 g Bism. subnitr.	do. alkalis
Bact. coli {	a) Reinkulturen b) aus normalem Stuhlgang gezüchtet c) aus norm. Stuhlgang gezüchtet von Pat., die 10g Bi. subn. bekamen	— — —
Bact. typhi	Reinkultur	—
Bakteriengemische (Saprophyten)	—	—

Die einzelnen Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich mit Rücksicht auf die uns interessierenden Fragen dahin erläutern: Secrete und Excrete des menschlichen und tierischen Organismus zeigen, frisch geprüft, keine freie salpetrige Säure [unter Zugrundelegung der Untersuchung mit dem Lungeschen Reagens (cf. oben)]; dagegen besitzen sie die Fähigkeit der Nitritbildung, d. h. für unsere Fälle, aus Bismutum subnitricum die Säure zu reduciren unter begünstigenden Umständen, die vor allem in der längeren Einwirkung fäulnisbegünstigender Momente zu suchen sind. Dies wurde daraus geschlossen, dass die zeitliche Einwirkung des Magisterium Bismuti, im besonderen auf die Verdauungssäfte von ausschlaggebender Bedeutung ist, während weder qualitativ durchaus differente Nahrungszufuhr, noch besondere krankhafte Zustände im organischen oder chemisch-biologischen Getriebe von irgendwelchem specifischem Einfluss auf den fraglichen Process sind. Wenn bei der Untersuchung des Sputums, insbesondere bei Verwendung eines solchen mit Tuberkelbacillen und Toxinen, ferner beim cystitischen Urin die Nitritbildung besonders rasch und intensiv auftrat, beweist das nur wieder, dass derartige Reductionsmittel, wie das leicht faulende Sputum, besonders geeignet sind; dasselbe folgt auch aus der Tatsache der raschen Nitritbildung bei Verwendung von Saprophyten im Gegensatz zu der langsam eintretenden Reduction bei offenbar geringere Fäulnistendenz aufweisenden anderen Bakterienkulturen. Es zeigten sich — besonders auch öfters in den einzelnen Versuchsfällen derselben Reihe — manchmal kleine Verschiedenheiten, für die ich keine genaue Erklärung geben kann: principiell gemeinsam, durchgreifend in allen Versuchen und

Verhalten der Nitritreaction im Filtrat der wässerigen Aufschwemmung:							Nitri im U
ne Zusatz	Nach Zusatz von 1 g Bismutum subnitricum zu ca. 10 g				Nach Zusatz v. 1 g nitrit- haltigem Bis- mutum zu ca. 10 g		
t	Nach 12 Std. ¹⁾	Sofort	Nach 12 Std. ¹⁾	Nach 24 Std. ¹⁾	Nach 48 Std. ¹⁾		
—	—	—	—	+	+	nicht geprüft	
—	—	—	—	+	+	do.	
1 mal +,	1 mal +,	4 mal +	+	+	do.		
3 " —	3 " —						
—	—	—	1 mal +, 4 mal —	1 mal +, 4 mal —	nicht geprüft		
—	—	—	—	—	do.		
—	—	—	+	—	do.		
—	—	2 mal +	2 mal +	2 mal +	do.		
—	—	—	—	—	do.		
—	—	—	—	+	do.		
—	—	2 mal +	2 mal +	2 " +	do.		
—	—	2 " +	2 " +	2 mal +	do.		
—	—	—	+	+	nicht geprüft		
—	—	—	—	+	do.		
—	—	2 mal +, 1 mal —	2 mal +, 1 mal —	3 mal +	do.		
—	—	—	—	—	do.		
—	+	+	+	+	do.		

konstant allein ergab sich nur die Tatsache der Möglichkeit der Nitritbildung aus Bismutum subnitricum unter fäulnisbegünstigenden Momenten; dass diese im Reagensglas bei der Prüfung der einzelnen Substanzen in der Hauptsache von der zeitlichen Einwirkung allein abhängig ist, erscheint ebenso klar wie das aus unseren Versuchen hervorgehende Factum, dass für die Pathogenese der menschlichen Nitritvergiftungen neben abnormen Säuren-, Gärungs- oder andersartigen Fäulnisprocessen¹⁾ auch Stauungs- oder Retentions- und Stenoseverhältnisse — also in letzter Hinsicht zeitlich fördernde und be-

1) Streng genommen hat man sich zu erinnern, dass diese Vorgänge im allgemeinen derart differenciert werden müssen, dass das eigentliche „Fäulen“ (= Abbau des Eiweisses zu teilweise übelriechenden [Skatol, Indol, Amine] Producten der aromatischen und Fettreihe basischer und saurer Natur wie auch zu Gasen) dem Eiweiss der Darmsecrete, das „Gären“ den Kohlehydraten (= Spaltung zu Fettsäuren [Milchsäuregärung, Buttersäuregärung] und Kohlensäure), das „Ranz“ den Fetten (= Bildung von niederen, durch eigentümlichen Geruch ausgezeichneten Fettsäuren [Buttersäure und andere Fettsäuren]) zukommt. Bei Fäulnis resultiert alkalische, bei Ranz und Gärung saure Reaction. Da sich jedoch in diesbezüglichen Versuchen (Prüfung auf Nitrit mit ‚faulem‘ Fleisch, ‚vergorener‘ Milch, ‚ranziger‘ Butter usw.), die der Kürze halber hier keine nähere Erläuterung gefunden haben, keine nennenswerten Unterschiede ergaben, da ferner die Reaction des Materials zu unseren und auch schon Böhm's Versuchen keinen Einfluss auf die Reduction zu salpetriger Säure erkennen liess, überdies die genannten Erscheinungen wohl meist Hand in Hand gehen, kann man wohl diese einzelnen Begriffe — wie wohl sonst auch — für unsere Frage in den umfassenden Ausdruck der Fäulnisvorgänge verallgemeinern.

schleunigende Fäulnisvorgänge verantwortlich zu machen sind; in diesem Sinne also können auch organische Erkrankungen, vornehmlich im Magendarmkanal, oder chemisch differente, abnorme Säfteverhältnisse im menschlichen und tierischen Organismus ihr Teil an der Säurevergiftung haben, indem die genannten Veränderungen die Fäulnis und damit die durch jene vornehmlich bedingte Reduction positiv beeinflussen.

Das und nichts anderes ergab sich auch aus meinen Versuchen mit den Kinderfäces, bezüglich derer schon Böhme eine besonders leichte Nitritbildung nachgewiesen hatte. Bei uns trat diese Erscheinung dann deutlich rascher und intensiver ein, wenn diarrhoische und dyspeptische Stühle zur Verwendung gelangten, d. h. mit Bismutum subnitricum versetzt wurden — oder, anders gesagt, wenn pathologische, den kindlichen Organismus so sehr in Mitleidenschaft ziehende Fäulnis- und Gärungsprocesse vorhanden waren. Hierbei treten zeitliche Verhältnisse mehr in den Hintergrund, weil eben meist die genannten krankhaften Vorgänge einen dauernden Zustand abnormer Gärung und Fäulnis darstellen, wobei die Reduction rasch einzutreten vermag. Dieselben Gesichtspunkte sind massgebend für die Erscheinung, dass wir nach kleinen Gaben Bismuti subnitrici ausschliesslich bei Kindern mit Dyspepsie im frisch entleerten Stuhl öfters Nitrit finden, dagegen niemals in den Fäces anderer Kinder oder Erwachsener, auch nicht diarrhoischen.

Ist es nun einfach so, dass die Nitritbildung bei diesen von graduellen, quantitativen Momenten abhängig ist und inwieweit hängt mit dieser Frage der Eintritt der Methämoglobinämie zusammen? Wir haben niemals beim Erwachsenen nach Gaben bis zu 15 g pro die — auch unter begünstigenden Fäulnisvorgängen und organischen krankhaften Zuständen im Magendarmcanal — Nitrit im Stuhl gefunden; grössere Dosen (etwa 50 g) zu geben, konnte ich mich nicht entschliessen. Andererseits war durch unsere Versuche gezeigt worden, dass der kindliche Organismus im dyspeptischen Säurezustand sehr wohl aus Magisterium Bismuti Nitrit bildete, aber nicht unter Methämoglobinämie daran zugrunde ging; dasselbe Verhalten wiesen aber auch die Tiere, die grosse Dosen (50—75 g) verfüttert bekommen hatten: ebenso wie bei Böhme fand man im Stuhl öfters salpetrige Säure, aber keine Methämoglobinämie, die Tiere blieben munter, gingen nicht zugrunde; auch jene nicht, die mit nitrithaltigen Fäces dyspeptischer Kinder verfüttert waren. Und wenn Groedel (32) angenommen hat, dass die Nitritintoxication nur bei Kindern überhaupt beobachtet würde, so trifft dies nicht zu: der Fall von E. Meyer (22) und der unsrige sprechen dagegen. Letzten Endes haben wir eben nur unter bestimmten Bedingungen eine Erklärung für die Nitritbildung, nicht aber für die Methämoglobinämie und den letalen Ausgang, wie beides in den beobachteten typischen Nitritvergiftungen beim Menschen zum Ausdruck kommt.

So sehr wir also immer mehr auf Grund des Vorausgeschickten principiellen Verhältnissen und Vorbedingungen für das Zustandekommen der Säureintoxication eine ausschlaggebende Rolle zubilligen müssen: hier bleibt eine Lücke. Auf der einen Seite die bisher bekannt gewordenen foudroyant verlaufenden Nitritvergiftungen mit Methämoglobinämie und

Exitus, auf der anderen die Unmöglichkeit, experimentell Nitrit mit Methämoglobinämie bei Tieren und Menschen, selbst in pathologischen Magendarmverhältnissen zu erzeugen. Selbst wenn man der Grösse der Dosis neben besonderen begünstigenden Fäulnisprocessen eine Bedeutung beimessen will (die nach dem oben Ausgeführten sicherlich nicht allzusehr ins Gewicht fallen dürften) und besonders in Anbetracht der Ueberlegung, dass bei den zahllosen grossen Gaben von Bismutum subnitricum zu Röntgenzwecken — sicherlich überwiegend bei pathologischem Verdauungstractus — der Procentsatz der beobachteten Intoxicationen auch relativ sehr gering ist, bleibt der rapide Eintritt und Verlauf der tatsächlich gesehenen Nitritvergiftungen unaufgeklärt und hat die ganze bisherige Lösung des Problems trotz der zahlreichen Versuche etwas Unbefriedigendes.

Alle diese Ueberlegungen und Erwägungen brachten mich — gewissermassen mit Notwendigkeit und per exclusionem — darauf, die Aufmerksamkeit dem Präparat selbst zuzuwenden. Da es sich hier nur um die Lösung der Frage nach der Herkunft des gebildeten Nitrits handelte, also nur besondere etwaige nitritbegünstigende Momente in Betracht kamen, erübrigte sich eine Untersuchung und Feststellung etwaiger Verunreinigungen des Präparates mit Arsen oder Blei, wie sie eventuell bei der Wismutmetallintoxication eine Rolle spielen. Während im deutschen Arzneibuch derartige Beimengungen als möglich betrachtet und eine specielle Prüfung darauf eingehend beschrieben und gefordert wird, findet sich dort nirgends eine Angabe bezüglich der Möglichkeit einer reductionsbegünstigenden Componente im Präparate selbst. Auffallend jedoch ist, dass im deutschen Arzneibuch dem Gehalt des Magisterium Bismuti an Wismutoxyd und dementsprechend an Wismut selbst eine Schwankungsbreite eingeräumt wird (79—72 pCt. Wismutoxyd = 70,8—73,5 Wismut), wie sie unter ähnlichen Umständen sonst nicht üblich ist.

Jedenfalls ging ich nunmehr daran, Bismutum subnitricum-Präparate verschiedenster Herkunft direct auf salpetrige Säure zu untersuchen unter Zugrundelegung derselben Reaction mit dem Lungeschen Reagens, wie es früher Verwendung gefunden hat; ausserdem dieselbe Probe nach einmaligem Aufkochen des Präparates mit Salzsäure. Ich prüfte zunächst die Mengen der einzelnen Stationen unseres Krankenhauses, wie sie von der eigenen Apotheke geliefert, seit mehr oder weniger längerer Zeit in Standgefässen im Arzneischränk aufbewahrt werden. Das Ergebnis von über ein Dutzend Untersuchungen war ein absolut negatives. Niemals zeigte sich, auch nach Kochen mit Salzsäure, Rotfärbung. Leider war mir gerade das Präparat, das seinerzeit bei dem oben beschriebenen Fall zur Verwendung gekommen war, nicht mehr zugänglich; wie schon erwähnt, wird bei uns nach wie vor nur Bismutum carbonicum zu Röntgenzwecken verabreicht.

Da ich mit der Prüfung der zwölf auf den Stationen vorhandenen Mengen nur die von einer Apotheke stammenden Präparate mit stets gleicher Bezugsquelle untersucht hatte, unterwarf ich zwanzig weitere in Berliner Apotheken und Droguerien in den verschiedensten Teilen der Stadt aufgekauften Präparate derselben Reaction: Ich war nun nicht

wenig überrascht, als ich bei einer, der Reihenfolge nach neunten, in einem Drogengeschäft erhaltenen Menge von *Magisterium Bismuti* eine deutlich positive Nitritreaction erhielt. Auch andere Nitritproben fielen sämtlich positiv aus, das Präparat wies ausserdem bei näherer Prüfung einen deutlich stechenden Geruch nach salpetriger Säure auf, kurzum, es konnte kein Zweifel mehr an der Richtigkeit des Gefundenen walten.

Natürlicherweise nahm ich nun die Versuche mit diesem nitrithaltigen Präparat wieder auf. Wenn auch begreiflicherweise von der Darreichung beim Menschen absolut Abstand genommen werden musste, blieben doch vor allem neben den bekannten Prüfungen die Tierexperimente. Aus äusseren Gründen habe ich das Ergebnis auch dieser Versuche vorweggenommen: die Resultate befinden sich unter der vorletzten Rubrik der oben verzeichneten Tabelle. Bedauerlicherweise konnte nur eine beschränkte Zahl der früheren Ausführungen wiederholt werden, da mir nur eine kleinere Menge von Material zur Verfügung stand; die zweite von derselben Drogerie bezogene Probe von *Bismutum subnitricum* wies bezeichnenderweise keine salpetrige Säure auf; es konnte mir keine Gewissheit darüber gegeben werden, ob die mir zuerst verabfolgte Menge der örtlichen und zeitlichen Herkunft nach mit der zweiten identisch war; wir dürfen jedoch ohne Zweifel annehmen, dass dem nicht so ist.

Zieht man das Facit aus den mit diesem nitrithaltigen Präparat angestellten Beobachtungsergebnissen mit besonderem Hinblick auf jene mit (wie nachträglich zur Sicherheit eigens — auch nach vorherigem Kochen mit Salzsäure — festgestellt wurde) nitritfreiem *Bismutum subnitricum* angestellten, so ergibt sich zunächst, dass mit solchem Material versetzte Mengen von Fäces usw. ausnahmslos bald Nitrit zeigten. Bei diesem an sich selbstverständlichen Ergebnis ist nur bemerkenswert, dass zur Erzielung positiver Resultate quantitativ sehr geringe Mengen Pulver gegenüber grossen Versuchssubstraten genommen zu werden brauchten.

Von Interesse sind weiterhin die Tierversuche. Wohl zeigte sich hier ausnahmslos nach Verabreichung von nitrithaltigem Wismut in den frisch entleerten Fäces positive Nitritreaction, jedoch trat weder Methämoglobinämie noch überhaupt eine irgendwie merkliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens ein. Nicht unwichtig war die Beobachtung, dass die Tiere — es gelangte ein Meerschweinchen und ein Kaninchen zur Verwendung — dieses mit Milch vermengte Präparat trotz Hungers nicht spontan frassen, sondern künstlich gefüttert werden mussten, während sie das nitritfreie *Bismutum subnitricum* anstandslos genommen hatten. Auch trotz hoher Dosen und selbst nach Verfüttern einer Mischung von dyspeptischen Kinderfäces mit nitrithaltigem Wismut trat keine Methämoglobinämie mit Exitus ein. Nach dem oben Ausgeführten unterliegt es für mich keinem Zweifel, dass diese Erscheinungen aus dem Grunde nicht eintraten, weil bei den gesunden Tieren kein abnormer Fäulniszustand im Magendarmcanal bestand, wie er nach unseren Untersuchungen die toxische Wirkung der Nitritbildung wesentlich beeinflusst. Auch dieses Ergebnis bildet eine weitere Stütze für die An-

nahme, dass quantitative Verhältnisse allein für die in Rede stehende Intoxication nicht verantwortlich zu machen sind.

Letzten Endes musste es für die Lösung unserer Fragen ganz besonders wichtig erscheinen, wie sich, analog den früheren Versuchen mit nitritfreiem Wismut, der menschliche Organismus nach internen Gaben von Salpetrige-Säure-haltigem Magisterium Bismuti verhielt. Mit grösseren Dosen durfte man unmöglich experimentieren und auch für kleinere konnte ich mich nur zu einem Versuch am eigenen Körper entschliessen. Während ich nach Einnahme von 10 g nitritfreien Präparates bei gemischter Kost — in Uebereinstimmung mit den früheren Ergebnissen — in den Fäces keine salpetrige Säure feststellen konnte, gelang mir dies sofort, nachdem ich den Rest des mir zur Verfügung stehenden Materials von nitrihaltigem Bismutum subnitricum (es waren genau 11,5 g) nüchtern genommen hatte. Im Urin dagegen waren nur neben Spuren von Wismut Nitrate, keine Nitrite zu finden. Dabei traten keine irgendwie nennenswerten Störungen des Allgemeinbefindens auf, schon in der nächsten Stuhlportion war die Nitritreaction negativ. Zu der eigenen Anwendung im krankhaften, irgendwie Fäulnis begünstigenden Magendarmzustand, wie er sicherlich für eine Resorption des Nitrits mit Methämoglobinämie und allgemein toxischer Wirkung mit verantwortlich zu machen ist, bot sich mir leider keine Gelegenheit.

Wichtig und principiell von Bedeutung ist jedoch diese gefundene Tatsache gegenüber der auch von anderer Seite geäusserten Annahme (Böhme), dass wohl öfters Nitrit aus Bismutum subnitricum gebildet, aber wieder oxydiert und durch Darm und Nieren ausgeschieden würde. An und für sich hatte diese Hypothese nicht viel Wahrscheinliches, da — gerade unter pathologischen Processen — die reducierende Eigenschaft der Bakterien viel zu gross ist gegenüber oxydierenden Einflüssen solcher oder etwa anderer Substrate; das Ergebnis unseres Versuches sprach auch direct dagegen, indem das eingeführte Nitrit glatt wieder ausgeschieden wurde.

Ob nun tatsächlich in den bisher beobachteten Fällen von Nitritvergiftung mit Methämoglobinämie und tödlichem Ausgang, sowie in dem unsrigen, nitrihaltiges Magisterium Bismuti zur Verwendung gelangte, kann ich naturgemäss nicht entscheiden. Gegenüber dem relativ seltenen Vorkommnis einer Nitritvergiftung bei so zahllosen gut vertragenen Wismutmahlzeiten und der so überaus häufigen Anwendung des Mittels überhaupt, gewinnt diese Annahme viel an Wahrscheinlichkeit; und auch in unserem Falle ist es durchaus nicht unmöglich, weil gerade das hier zur Verwendung gekommene Präparat nachgewiesenermassen längere Zeit unbenutzt auf der Station aufbewahrt worden war. Theoretisch einleuchtend ist es vielleicht, wenn man überhaupt der Beimengung von freier salpetriger Säure zum Präparat keine so einschlägige Bedeutung beimessen will, indem der — wenigstens gesunde — Organismus damit, wie auch mit dem gebildeten Nitrit fertig wird; zugegeben, dass dem so sein mag: meiner Ansicht nach erübrigt sich diese Erörterung, da das praktische Durchprobieren ergeben hat, dass unter mindestens 21 ganz verschiedenen

Präparaten nur in einem Nitrit nachweisbar war, dessen Vorkommen im Bismutum subnitricum also sicherlich ebenso wie die Nitritintoxicationen zu Seltenheiten gehören.

Alle schon bekannten und neu gefundenen Tatsachen zusammengekommen, gelangen wir zu der Anschauung, dass für die Pathogenese der typischen Nitritintoxication mit Methämoglobinämie und Exitus nach internen Gaben von Bismutum subnitricum nicht allein etwa quantitative Verhältnisse angeschuldigt werden können, wenn auch — in Analogie mit anderen toxischen Wirkungen — grössere Dosen zweifellos auch hier den Vorgang unterstützen und beschleunigen können. Von principieller, ausschlaggebender Bedeutung sind aber stets jeweilig pathologische Fäulnis begünstigende Einflüsse im Magendarmkanal, die die Nitritresorption mit ihren Folgeerscheinungen fördern, und schliesslich die Beschaffenheit des zur Verwendung gekommenen Präparates. Nur wenn diese beiden Momente vorhanden sind, kommt es — vielleicht unter Mitwirkung grösserer Mengen — zur typischen Nitritvergiftung, indem nitrithaltiges Wismut unter dem begünstigenden Einfluss ebengenannter Fäulnisprozesse Gelegenheit zur rapiden Entfaltung der Intoxication hat und den tödlichen Ausgang herbeiführt.

Pathologische Magendarmprocesse lassen sich ex post in den genauer beobachteten Fällen stets aus den Krankengeschichten bzw. Sectionsprotokollen nachweisen: In dem Fall von E. Meyer (22) handelte es sich um eine Stricture im Dünndarm, bei Bennecke und Hoffmann (23) um gleichzeitige Darreichung von Buttermilch (Fäulnis!), in unserem Falle um kurz vorher aufgetretene, besonders vermerkte Diarrhoen usw.; und wenn auch in allen diesen Fällen der Nachweis, dass nitrithaltiges Wismut verabreicht wurde, nicht vorliegt, so müssen wir das nach dem Gesagten ohne weiteres annehmen und haben nur damit eine einleuchtende Erklärung für die sonst rätselhaft erscheinende Tatsache, dass so zahlreiche grosse Wismutgaben auch bei pathologischen Magendarmvorgängen ohne Reaction verlaufen sind; das stimmt nur mit dem offenbar seltenen Vorkommnis einer Nitritvergiftung gut überein.

Ich bin mir wohl bewusst und möchte es an dieser Stelle noch betonen, dass es in pharmaceutischen und Apothekerkreisen wohl — wenn auch, wie ich mich überzeugt habe, nicht durchgehend — bekannt ist, dass das Bismutum subnitricum nach längerem Aufbewahren Nitrit enthalten kann. Nachträglich habe ich diese Auskünfte erhalten¹⁾, d. h. nachdem ich auf Grund der Analysen und Beobachtungen zu der Untersuchung des Präparates selbst übergegangen war in der Annahme, dass in ihm selbst ein wesentlicher Factor zu dem Auftreten der tödlichen Nitritvergiftung zu suchen sei. Dann konnte ich auch in der Literatur zwei diesbezügliche Angaben finden, nämlich bei Herzog und Hammer (35) und bei Anselmino und Gilg (36); diese schreiben: „Bisweilen nimmt das Präparat im Verlaufe der Aufbewahrung einen deutlichen Geruch von salpetriger Säure an. Man muss alsdann das

1) Herr Dr. Rewald (Berlin) war so liebenswürdig, mir dahingehende Aufklärung zu geben, wofür ihm an dieser Stelle bestens gedankt sei.

basische Wismutnitrat, in dünner Schicht ausgebreitet, bei lauer Wärme austrocknen“. Ob die Autoren diese Tatsache zu den von ihnen auch angeführten Nitritvergiftungen nach Einnahme des Präparates in Beziehung setzen, geht aus ihrer Schilderung nicht hervor. Jedoch haben sich die beiden Letztgenannten ebenfalls mit dem schwankenden Wismutoxyd- bzw. Wismutgehalt beschäftigt.

Da jedoch die Tatsache des Vorkommens nitrithaltigen Wismuts in der medicinischen Literatur und in ärztlichen Kreisen meines Wissens unbekannt ist, jedenfalls in den Erörterungen zu den beobachteten Nitritvergiftungen keine Rolle gespielt hat, glaubte ich, bei der Bedeutung, die das Magisterium Bismuti in allgemein therapeutischer Hinsicht genießt, besonders darauf hinweisen zu müssen. Wohl ist man dazu übergegangen, das Präparat in grossen Dosen zu Röntgenzwecken allgemein wohl nicht mehr zu verwenden; es erscheint auch kaum angebracht, die so lange geübte Darreichung kleinerer Dosen zu therapeutischen Zwecken allgemein als Kunstfehler zu betrachten, bloss weil vielleicht einmal nitrithaltiges Wismut unterlaufen könnte; immerhin unterbleibt wohl seine Darreichung besser bei Kindern überhaupt und bei Erwachsenen mit Verdacht auf schwerere pathologische Magendarmstörungen.

Dagegen scheint mir der Vorschlag nicht zu weit gegangen zu sein, ein Mittel, das unter besonderen Bedingungen manchmal eine oder gar mehrere an sich schwer schädigende Substanzen aufweisen kann, vom Handverkauf völlig auszuschliessen. Bisher kann es in jeder beliebigen Menge von jedermann ohne weiteres erstanden werden, und es ist in diesem Sinne vielleicht nicht nur als ein Zufall anzusehen, wenn auf meiner Suche nach „verdorbenem“ Bismutum subnitricum gerade eine „Droguerie“ in der zweifelhaft erscheinenden Lage war, mir damit dienen zu können.

Literaturverzeichnis.

- 1) Schuler, Leith. Lancet. 1895. Vol. 2. p. 770.
- 2) v. Bardeleben, Ziegler. Cit. nach Centralbl. f. Chir. 1897. Bd. 24. S. 928.
- 3) F. Mühlig, Ueber Wismutvergiftung. Münchener med. Wochenschr. 1901. Nr. 15.
- 4) Gaucher, Therapeut. Monatshefte. 1896. S. 37.
- 5) Kocher, Volkmannhefte. 1882. Nr. 224. (Chir. 12.) S. 1917.
- 6) Dreesmann, Ueber Wismutintoxicationen. Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 36.
- 7) Petersen, Deutsche med. Wochenschr. 1883. Nr. 25. S. 367.
- 8) Dalché, Annales d'Hyg. publ. T. 16. Nr. 10 und Virchow-Hirsch Jahresb.
- 9) Stefanowitsch, Cannstädts Jahrb. d. ges. Med. Bd. 169. H. 1.
- 10) Lebedeff, Ebenda.
- 11) Meyer, Dissert. Würzburg 1883.
- 12) Dalché und Villejean, Bull. de Thés. 1888. Nr. 15 u. 30.
- 13) Langhans, Zeitschr. f. Chir. Bd. 22. S. 575.
- 14) Riedel, Centralbl. f. Chir. 1883.
- 15) Israël, Ebenda. (Diskussion.)
- 16) Steinfeld und Meyer, Arch. f. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20. H. 1 u. 2.
- 17) L. M. Warfield, Bismut. poisoning. American. Journ. of the med. sc. 1912. Vol. 144. p. 647.

516 Zadek, Ueber die Ursachen der Nitritvergiftung durch Bismutum subnitricum.

- 18) Hans Pape, Ueber einen Fall von acuter Wismutvergiftung von der Bauchhöhle aus. Inaug.-Dissert. Jena 1912.
 - 19) v. Jacksch, Die Vergiftungen. 1. Bd. v. Nothnagels specieller Pathol. u. Therapie.
 - 20) Liebreich und Langaard, Compendium der Arzneiverordnung. S. 118.
 - 21) Böhm, Lehrbuch der allgemeinen und speciellen Arzneiverordnungslehre. 1903. 3. Aufl.
 - 22) E. Meyer, Vergiftung durch Bismutum subnitricum und sein Ersatz durch Bismutum carbonicum. Therapeut. Monatshefte. 1908. S. 388.
 - 23) Bennecke und W. Hoffmann, Fall von Wismutvergiftung. Aerztl. Verein Marburg. 26. 2. 1906. Münchener med. Wochenschr. 1906. Nr. 19.
 - 24) Hildebrand, Ueber die Methoden, durch Einbringen schattengebender Substanzen usw. Fortschritte auf d. Gebiet d. Röntgen-Strahlen. Bd. 11. H. 2.
 - 25) Böhme, Ueber Nitritvergiftung nach interner Darreichung von Bismutum subnitricum. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 1907. Bd. 57.
 - 26) Rautenberg, Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 43.
 - 27) Wordan, Sailer, Pancoast und Davis, cit. nach University of Penna Med. Bull. August 1906.
 - 28) Hans Meyer, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 20. S. 40.
 - 29) Binz, cit. nach Mühlig (3).
 - 30) M. Cohn, Kurze Mitteilung zur innerlichen Verabreichung von Bismutum subnitricum. Therapeut. Monatshefte. 1896. S. 466.
 - 31) Ad. Prior, Ein Fall von Wismutintoxication bei interner Darreichung von Magisterium Bismuti. Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 39.
 - 32) M. Groedel, Ueber die Zulässigkeit der Verabreichung grosser Wismutdosen. Wiener klin. Rundschau. 1908. Nr. 17.
 - 33) Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Berlin 1899.
 - 34) Maassen, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt. 1901. Bd. 18.
 - 35) Herzog und Hammer, Chemische und physikalische Prüfungsmethoden des Arzneibuchs. S. 101.
 - 36) Anselmino und Gilg, Commentar zum deutschen Arzneibuch. 1910. 5. Ausg. S. 299.
-