

DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Dreizehnter Jahrgang.

Redacteur Sanitäts-Rath Dr. S. Guttman in Berlin W.

Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

I. Mittheilungen aus dem Institute für experimentelle Pathologie und Pharmakologie zu Klausenburg.

Von Prof. A. Bokai.

I.

Kurze Beiträge zur Pharmakodynamik des Antifebrins.

1. Das Antifebrin tödtet die Infusorien. Eine 0,5%ige wässrige Lösung setzt schon nach einigen Minuten die Flimmerbewegungen der Balantidien und Opalinen, sowie auch der Flagellaten (alle aus der Kloake des Frosches) herab; nach 15–30 Minuten hört die Bewegungsfähigkeit dieser Organismen ganz auf. Die Infusorien eines einwöchentlichen Heuinfuses werden noch rascher getödtet; die Flagellaten sind auch hier die letzten, die zu Grunde gehen. Das Antipyrin wirkt nicht stärker auf die Infusorien, wohl aber die Thallinsalze; die energischste Wirkung äussert aber unter den neuen Fiebermitteln das Kairin.

2. Die sich bewegenden Bacterien (Spirillen, Bacillen) eines Heuinfuses bewegen sich selbst nach 3 Stunden in einer 0,5%igen Antifebrin-Lösung ebenso lebhaft, wie wenn sie mit dem Mittel gar nicht in Berührung gekommen wären. Die von Krieger, Cahn und Hepp betonte antizymotische Wirkung des Antifebrins dürfte demnach nicht sehr energisch sein.

3. Eine 0,5%ige, ja auch eine 0,25%ige Antifebrin-Lösung sistirt rasch (nach 4–5 Minuten) die protoplasmatische Bewegung der Amöben eines Heuinfuses.

4. Eine mit 0,6%igem Kochsalzwasser bereitete 0,5%ige Antifebrin-Lösung sistirt die amöboiden Bewegungen der farblosen Blutzellen des Kaninchens in 4–6 Minuten; dieselbe Wirkung erzielt man auch mit einer 0,25%igen Lösung.

5. Eine mit 0,6%igem Kochsalzwasser bereitete 0,5%ige und 0,25%ige Antifebrin-Lösung löst die rothen Blutkörperchen des Menschen, des Kaninchens, des Hundes und des Frosches auf. Untersuchte ich einen aus gelösten Blutkörperchen bestehenden, sonst lebhaft rothen Blutropfen mit dem Mikrospektroskop, so vermochte ich selbst nach 1½–2 Stunden die charakteristischen Absorptionsstreifen des Methämoglobin im rothen Felde des Spectrums nie zu beobachten.

6. Eine mit 0,6%igem Kochsalzwasser bereitete 0,5%ige Antifebrin-Lösung lähmt die motorischen Nervenendigungen des Froschmuskels grade so, wie Curarin; nach längerer Einwirkung hebt sie auch die Contractionsfähigkeit der quergestreiften Muskelfasern vollkommen auf. Die Erregbarkeit des Nervenstammes wird durch die obengenannte Antifebrin-Lösung nicht beeinträchtigt. Ein mit einer tödtlichen Dosis Antifebrin vom Magen aus vergiftetes Kaninchen liegt schon nach 5 Minuten kraftlos hingestreckt, nach 15–20 Minuten zeigen sich am ganzen Körper fibrilläre Zuckungen, das Athmen wird immer seltner und beschwerlicher. Reizte ich 1½ bis 2 Stunden nach der Vergiftung die Muskeln solcher Thiere direkt mit dem faradischen Strome, dann konnte ich lebhaftere Contraktionen auslösen, während auf Reizung der motorischen Nerven mit einem gleich starken Strome die Contraktionen nur sehr träge waren; im Momente des Todes zeigten die Muskeln auf direkte Reizung noch immer eine lebhaftere Reaction, während auf Reizung durch den Nerven keine Reaction mehr zu bemerken war.

7. Nicht tödtliche, jedoch toxische Dosen des Antifebrins wirken reizend auf das vasoconstrictorische Centrum des verlängerten Markes, tödtliche Dosen lähmen dieses Centrum.

8. Die Cyanose, die bei mit tödtlicher Dosis vergifteten Kaninchen eine sehr hochgradige ist, ist die Folge einer Athmungsstörung, die einerseits aus der auf die motorischen Nervenendigungen der Athmungsmuskeln ausgeübten lähmenden Wirkung des Antifebrins zu erklären ist, andererseits aus der wahrscheinlich lähmenden Wirkung desselben auf das Athmungscentrum der Medulla oblongata. Die Ursache der Cyanose darf bei diesen Thieren keinesfalls in der Bildung von Methämoglobin gesucht werden, denn eine wie grosse Dosis auch den Thieren zugeführt wurde, vermochte ich in ihrem Blute weder im Verlaufe der Intoxication, noch nach dem Tode Methämoglobin nachzuweisen. Im Anschlusse hieran ist es interessant, anzuführen, dass ich im Blute der Hunde selbst dann Methämoglobin fand, wenn sie nicht mit tödtlicher Dosis Antifebrin vergiftet wurden. Es ist bei diesen Thieren (Hunden) also nicht unwahrscheinlich, dass zur Entwicklung der Cyanose auch die Bildung von Methämoglobin beiträgt, jedoch nur beiträgt, da sich auch bei diesen Thieren Athmungsstörungen einstellen, selbst nach Darreichen von nicht lethalen, sondern nur schwach toxischen Dosen Antifebrin. Bezüglich der Erklärung der bei dem Menschen auftretenden Cyanose bin ich der Meinung, dass dieselbe zumeist aus einem Gefässkrampf entsteht.

9. Das Antifebrin wirkt auf das Gehirn nachweisbar nicht ein, es scheint jedoch, dass es auf die sensitiven Elemente des Rückenmarkes lähmend wirkt; dies schliesse ich daraus, dass es bei vergifteten Kaninchen zur Zeit, wo sie ihre Extremitäten noch willkürlich zu bewegen vermögen, nicht mehr gelingt, Reflexbewegungen auszulösen. Das Thier flüchtet nicht, wenn man seinen besonders empfindlichen Schweif mit dem Nagel kneipt, es quiekt nicht, wenn man seinen N. ischiadicus durchschneidet.

10. Die Wärme herabsetzende Wirkung nicht tödtlicher Antifebrindosen beruht auf der die Wärmeproduction verringernnden Wirkung des Antifebrins; bei tödtlichen Dosen gesellt sich zu diesem Umstand auch noch die aus der Gefässlähmung stammende gesteigerte Wärmeausstrahlung; bei dem Menschen wirkt freilich noch auch der eventuell auftretende Schweiss mit. Zur Annahme, dass das Antifebrin die Wärmeproduction verringert, zwingt mich die auf die motorischen Nervenendigungen der Muskeln und auch auf die Muskeln selbst ausgeübte lähmende Wirkung des Antifebrins. Es ist meiner Meinung nach nicht nöthig, dass das Antifebrin eine vollkommene Paralyse der motorischen Nervenendigungen herbeiführe, auch deren Parese genügt, die Wärmeproduction herabzusetzen. Eine solche Parese der motorischen Nervenendigungen müssen wir auch beim Menschen voraussetzen, wenn auf die gehörigen medicinalen Dosen des Antifebrins die Temperatur sinkt. Diese Parese drückt sich im Uebrigen auch in der Trägheit, Adynamie, sowie in dem Müdigkeitsgeföhle aus, worüber sich die meisten Patienten, die Antifebrin gebrauchen, beklagen. In jenen Fällen von Antifebrinintoxication, wo sich im Blute des Menschen oder des Hundes Methämoglobin bildet, trägt unzweifelhaft auch dieses Moment zur Verringerung der Wärmeproduction bei, ebenso auch die die rothen Blutkörperchen lösende Eigenschaft des Antifebrins, wenn — was nicht unwahrscheinlich ist — diese ihre Wirkung auch im lebenden Blute zur Geltung kommt.

Noch eines Umstandes muss erwähnt werden, der auch zu der Annahme zwingt, dass das Antifebrin die Wärmeproduction zu verringern vermag. Ich erwähnte schon, dass nicht tödtliche, aber doch toxische Dosen von Antifebrin bei Kaninchen Hautgefässkrampf herbeiführen (medicinale Dosen auch bei dem Menschen); es verringert demnach die Wärmeabgabe durch die Haut, und dennoch

setzt es in kurzer Zeit bei Kaninchen (und Menschen) die centrale (rectale) Temperatur beträchtlich — um einige Grade — herab; ziehen wir nun noch in Betracht, dass das Antifebrin auf das Herz nur minimal einwirkt, so muss man in diesem Falle den Temperaturabfall auf eine Verringerung der Wärmeproduction zurückführen. Dass dies wirklich so ist, wird erhellen, wenn ich die Resultate zweier meiner Versuche hier kurz anführe. Einen Hund betäubte ich mit Opiumtinctur per venam, fixirte ihn an den vier Extremitäten in einem gut gewärmten Zimmer (20—23° C) und legte unter die Unterschenkelhaut der einen Hinterextremität, dann zwischen die MM. glutaei der anderen Hinterextremität, sowie auch in den Mastdarm mit Normalthermometer zur Controle vergleichene Thermometer. Nachdem die Temperaturen dieser Körperstellen bestimmt wurden, führte ich in den Magen des Thieres eine beträchtliche, wenn auch nicht tödtliche Menge (auf 6 kg Thiergewicht 1,5 g) Antifebrin ein und las vier Stunden hindurch den jeweiligen Stand der drei Thermometer ab. Die so gewonnene Tabelle verglich ich dann mit einer ähnlich gefertigten Tabelle eines Controlversuches, wo der 6½ kg schwere Hund, ebenfalls mit Opiumtinctur betäubt, mit den vier Extremitäten fixirt, ohne Antifebrin bekommen zu haben, beobachtet wurde. Die Vergleichung der zwei Tabellen ergab, dass bei dem Controlthiere die Temperatur unter der Haut in vier Stunden um 4,2° C, jene zwischen den Muskeln um 2,3° C, jene im Rectum um 2,1° C sank; bei dem mit Antifebrin behandelten Thier sank die Temperatur in vier Stunden unter der Haut um 4,4° C, in den Muskeln um 4,5° C, im Rectum um 4,6° C. Hieraus ist ersichtlich, dass, während in beiden Versuchen die Hauttemperatur sich nahezu gleichförmig benahm, die Muskeltemperatur bei dem mit Antifebrin behandelten Thiere um 2,2° C, die Rectaltemperatur aber um 2,5° C niedriger sank in demselben Zeitraum, wie bei dem Controlthier. Würde die Hauttemperatur des Antifebrinthieres längere Zeit hindurch eine Steigerung zeigen, dann liesse sich ein so beträchtlicher Abfall der centralen Temperatur aus der gesteigerten Wärmestrahlung erklären, unter den gegebenen Verhältnissen jedoch, insbesondere weil auch die Temperatur der Muskulatur so rapid sank, muss ein so hochgradiges Sinken der centralen Temperatur aus der gesunkenen Wärmeproduction der Muskulatur erklärt werden.

Schliesslich will ich noch erwähnen, dass Herr Cand. medic. Emanuel Deutsch in meinem Institute Untersuchungen über den Einfluss des Antifebrins auf den Stickstoffgehalt des Harns unternahm und fand, was übrigens vorausszusehen war, dass das Antifebrin den Stickstoffgehalt des Urins mächtig herabzusetzen im Stande ist. Herr E. Deutsch arbeitet nach der Kjeldahl'schen Methode; seine Beobachtungen werden demnächst publicirt werden.

II.

Bildet sich Methämoglobin in dem Blute lebender Thiere bei tödtlicher Intoxication mit chloresurem Kali?

Im Jahre 1877 fand Jäderholm, dass, wenn er das frische Blut mit kaltgesättigter Lösung von chloresurem Kali behandelte, dasselbe nach 14 Stunden bräunlich gelb und neutral wurde; er konnte dann in diesem Blute mittelst des Spectroskopes die Absorptionsstreifen des Methämoglobins wahrnehmen, während die charakteristischen Streifen des Oxyhämoglobins verwischt oder auch verschwunden waren. Marchand untersuchte 2 Jahre später spectroscopisch das chocoladefarbige Blut von Menschen und Thieren, die durch Vergiftung mit chloresurem Kali zu Grunde gegangen sind; auch er constatirte das Vorhandensein von Methämoglobin. In demselben Jahre (1879) sah Binz, dass, wenn er chloresures Kali mit Fibrin, Hefe oder Eiter zusammen brachte, nach einiger Zeit (besonders rasch, wenn Fibrin oder Eiter schou faulten) das chloresure Kali eine Reduction erlitt. Als der Binz'sche Befund veröffentlicht wurde, lag es nahe, anzunehmen, dass das chloresure Kali auch in dem Blute lebender Thiere reducirt werde, indem sein Sauerstoff mit dem Hämoglobin Methämoglobin bildet, eine fixere Sauerstoffverbindung als das Oxyhämoglobin. Man wusste aber auch, dass das Methämoglobin seinen Sauerstoff nicht leicht los werden kann und solcherweise zur Aufrechterhaltung der inneren Athmung unfähig ist. So lag es wieder nahe, zu folgern, dass die toxische Wirkung des Kali chloricum hauptsächlich von der Bildung des Methämoglobins abhängt, obgleich die Hauptsache, die Reduction des chloresuren Kali im lebenden Organismus, auf Grund verlässlicher Experimente von älteren und neueren Autoren gelegnet wird. (Wöhler, Isambert, Hirne, Rabuteau.)

Stokvis hat im vorigen Jahre die obige fast allgemein acceptirte Erklärung der Intoxication mit Kali chloricum, deren Hauptvertreter Marchand ist, scharf bekämpft auf Grund eigener Untersuchungen und der seines Schülers Dr. Kimmyser. Stokvis leugnet, dass Kali chloricum im lebenden Organismus reducirt wird, leugnet ferner, dass in demselben Methämoglobin

sich bildet. Methämoglobin bildet sich nach Stokvis bei Vergiftung mit Kali chloricum nach dem Tode des Blutes, hauptsächlich dann, wenn das Blut schon im Faulen begriffen ist. Meiner Ansicht nach sind die Untersuchungen Stokvis' zwar genügend, um die von Marchand verfochtene Theorie zu erschüttern, aber es fehlt doch der stärkste Beweis, die direkte spectroscopische Untersuchung des lebenden Blutes. Diesen Beweis will ich eben liefern zur Bekräftigung der Ausführungen Stokvis'.

Ich habe die spectroscopische Untersuchung des lebenden Blutes nach der, etwas modificirten Methode ausgeführt, welche von Prof. J. Belky in Klausenburg für andere Zwecke empfohlen wurde (S. Virchows Archiv Bd. 106 p. 148). Ich habe die Haare des Ohres eines Kaninchens abrasirt und liess dasselbe durch einen Assistenten ausgespreizt vor dem Spalt des Spectroskops halten; hinter dem Ohre stand die Lichtquelle, eine Gaslampe, oder Petroleumlampe, oder, was das Zweckmässigste ist, eine kleine elektrische Glühlampe. Auf diese Weise konnten wir die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins bei scharfer Einstellung schön und leicht sehen, wenn eine mehr vascularisirte Stelle des Ohres vor dem Spalte war, oder, wenn wir das Ohr einige Zeit rieben, um dadurch Hyperämie hervorzurufen. Noch deutlicher zeigten sich die Absorptionsstreifen, wenn wir auf das Ohr mit einem kleinen Hammer einen leichten Schlag ausübten, und jene Stelle, wohin der Schlag fiel, und wo subcutan ein Blutextravasat zu Stande kam, vor dem Spalte halten liessen. Das Extravasat zeigte freilich nach einigen Minuten das Spectrum des reducirten Hämoglobins. Auf diese Weise untersuchte ich das lebende Blut solcher Kaninchen, die theils per os, theils subcutan mit chloresurem Kali vergiftet waren. Wenn man mittelst dieser Methode bis zum Momente des Todes im lebenden Blute den charakteristischen, wenn auch blassen Absorptionsstreifen des Methämoglobins zwischen C und D im rothen Felde des Spectrums wahrnehmen würde, so könnte man zweifelsohne positiv behaupten, dass Methämoglobin in dem Blute der mit Kali chloricum vergifteten Thiere schon während des Lebens sich bildet, wenn aber der genannte Streif nicht sichtbar wäre, so hätte Stokvis Recht, dessen Meinung wir oben schon angeführt haben.

Vor Allem musste ich mir aber darüber Sicherheit verschaffen, ob man mittelst meiner Untersuchungsmethode das Vorhandensein des Methämoglobins im lebenden Blute wirklich nachweisen könne. Aus diesem Grunde habe ich Kaninchen mit Untersalpetersäuredämpfen vergiftet, da ich die Erfahrung gemacht habe, dass das Methämoglobin bei dieser Intoxication am sichersten und schärfsten nach dem Tode im Blute nachzuweisen ist. Während der Dauer der Vergiftung untersuchte ich das Ohr des Thieres öfters mit dem Spectroskop und fand, dass einige Zeit vor dem Tode, als sich die Dyspnoe schon stark entwickelte, der blasser Absorptionsstreifen des Methämoglobins im rothen Felde des Spectrums deutlich erschien, von Minute zu Minute dunkler wurde, und als die terminalen Athembewegungen sich zeigten, so deutlich wurde, dass es auch selbst Ungeübte leicht wahrnehmen konnten, während die Oxyhämoglobin-streifen zu dieser Zeit schon sehr erblassten.

Giacosa hatte das Methämoglobin im todtten Blute der mit Untersalpetersäure vergifteten Thiere zum ersten Male gesehen, ich glaube aber der erste zu sein, der im lebenden Blute seine Anwesenheit constatirte.

Die Versuche mit Vergiftung durch Untersalpetersäuredämpfen haben also erwiesen, dass, wenn Methämoglobin sich im lebenden Blute des Kaninchens bildet, sein Absorptionsstreifen in den frischen subcutanen Blutextravasaten des Kaninchenohres mittelst des Spectroskopes leicht nachzuweisen ist.

Als ich dies wusste, unternahm ich die Versuche mit chloresurem Kali. Das Resultat meiner an zahlreichen Kaninchen ausgeführten Untersuchungen war, dass sowohl bei Thieren, die per os, als auch bei solchen, die subcutan mit tödtlichen Dosen Kali chloricum vergiftet wurden, nicht nur im lebenden Blute bis zum Momente des Todes nie Methämoglobin nachzuweisen war, sondern, dass ich auch nach dem Tode mindestens 1½ Stunden warten musste, bis der charakteristische Methämoglobin-streifen in dem entnommenen Blute erschien. Im lebenden Blute waren die Oxyhämoglobin-streifen bis zum Tode fortwährend gut sichtbar.

Ich bin also gezwungen, anzunehmen, dass in dem lebenden Blute des Kaninchens bei tödtlicher Vergiftung mit chloresurem Kali Methämoglobinbildung nicht nachweisbar ist, oder wenn es sich auch bildet, dies in so geringer Quantität geschieht, dass es auf keinen Fall genügend ist, als Todesursache angenommen zu werden.