

XIII.

Aus der zweiten inneren Abteilung und dem chemisch-physiologischen
Laboratorium des Krankenhauses am Friedrichshain, Berlin.

Experimentelles über Alkalithérapie.

Von

Dr. Ludwig Czapski.

Einleitung.

In meiner Dissertation vom Oktober 1913¹⁾ berichtete ich über eine neue Modifikation der subkutanen und intravenösen Alkalizufuhr, wie sie seit etwa 1½ Jahren auf der Abteilung von Professor Magnus-Levy im Coma diabeticum angewandt wird; in dieser Arbeit findet sich eine genaue Darstellung der praktischen Erfahrungen und der theoretischen Erwägungen, die zu dieser neuen Therapie geführt haben.

Die früheren Infusionen hatten in der gebrauchsfertigen, sterilisierten Lösung entweder ausschließlich oder (neben wenigem Bikarbonat) überwiegend Soda enthalten. Die Modifikation besteht in einem Ersatz der Soda durch Natriumbikarbonat.

Zum besseren Verständnis setze ich eine Übersicht der Synonyma dieser Salze und der Reaktionen ihrer Lösungen hierher.

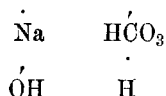
Synonyma und Reaktion der Natriumkarbonate.

NaHCO_3	Na_2CO_3
Natriumbikarbonat	Natriumkarbonat
Doppeltkohlensaures Natron	Einfachkohlensaures Natron
Mononatriumkarbonat	Dinatriumkarbonat
Einbasisches Natriumkarbonat	Zweibasisches Natriumkarbonat
Bullrichs Salz	Soda

1) Beitrag zur Kenntnis und Behandlung des Coma diabetic. Berlin 1913.

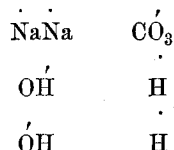
Reaktion der wässerigen Lösungen.

In wässeriger Lösung wenig hydrolytisch gespalten, reagiert schwach alkalisch infolge der geringen Anzahl freier OH-Ionen. Die Ionen der Lösung sind:



Die Lösung bläut Lackmus, auf Phenolphthalein wirkt sie nicht. (Lösung bleibt farblos.)

In wässeriger Lösung stark hydrolytisch gespalten, reagiert stark alkalisch infolge der großen Anzahl freier OH-Ionen. Die Ionen der Lösung sind:



Die Lösung bläut Lackmus stark, rötet Phenolphthalein.

Mol.-Gewichte.

1 Mol NaHCO_3 (+ 0 aqu.) = 84

1 Mol Na_2CO_3 (+ 10 aqu.) = 286
1 Äquivalent 10 » = 143

1 g NaHCO_3 entspricht im Na-Gehalt, der für die Neutralisation maßgebend ist, rd. 1,7 g Na_2CO_3 (+ 10 aqu.).

1 g Na_2CO_3 (+ 10 aqu.) entspricht im Na-Gehalt 0,587 g NaHCO_3 .

Am empfehlenswertesten sind für den Gebrauch die Bezeichnungen Mononatriumkarbonat und Dinatriumkarbonat.

Bezüglich der Technik der Herstellung der Lösung verweise ich auf meine Dissertation und auf die letzte Arbeit von Professor Magnus-Levy¹⁾.

Die früher bei der subkutanen Alkaliinfusion fast regelmäßig auftretenden Nekrosen fehlen bei der Injektion der Lösungen, die nur Mononatriumkarbonat enthalten, stets. Auch bei der intravenösen Infusion fallen gewisse, früher beobachtete Schwierigkeiten beim Einlauf der neuen Lösung fort.

Die hier folgenden Untersuchungen sollten die experimentelle Erklärung für das verschiedene Verhalten des menschlichen Gewebes gegenüber NaHCO_3 - und Na_2CO_3 -Lösungen geben und folgende Fragen beantworten:

1. Verhält sich der tierische Organismus subkutanen Injektionen von NaHCO_3 - und Na_2CO_3 -Lösungen gegenüber wie der menschliche?
2. Besteht auch eine Verschiedenheit der Reaktion bei intravenöser Zufuhr?

1) Magnus-Levy, »Über subkut. Infusionen von Mononatriumkarbonat«. Therapeut. Monatshefte, 27. Jahrg., Dezember 1913.

Übersicht über frühere Versuche.

Bei der Wirkung eines Salzes auf die lebende Substanz haben wir zweierlei zu unterscheiden: die allgemeine Salzwirkung und die besondere spezifische Wirkung (Schmiedeberg 1888).

Bei den vergleichenden Studien der verschiedenen Salze am höheren Tiere wurde in erster Reihe die Diurese studiert und als Kriterium angesehen.

Ausgehend von den Untersuchungen de Vries' über Plasmolyse pflanzlicher Zellen und Hamburgers über die Auflösung von roten Blutkörperchen in Salzlösungen fand v. Limbeck ¹⁾, daß die diuretische Wirkung bei intravenöser Infusion verschiedener Salze die gleiche ist, wofern sie dem Blut isotonisch sind. Bei hypertoni- schen Lösungen sah er dagegen Unterschiede; eine 5%ige Mononatriumkarbonatlösung hatte etwa denselben diuretischen Effekt wie eine gleichprozentige Kochsalzlösung, obwohl ihr osmotischer Druck geringer ist.

Münzer ²⁾ untersuchte 10%ige Lösungen verschiedener Salze (NaCl, NaNO₃, JNa, NaHCO₃ usw.) auf ihre diuretische und blut-eindickende Wirkung. Hierbei fiel ihm auf, daß eine 10%ige NaHCO₃-Lösung bei intravenöser Infusion schon frühzeitig Krämpfe macht. Die tödliche Dosis betrug pro Kilogramm 2,23 g.

Zum Vergleich der Dosis letalis verschiedener Salze stellte er die am Schluß jeden Versuchs im Körper zurückgebliebene Salzmenge (zugeführtes Salz minus ausgeführtem) fest.

In voller Bedeutung für die Diurese sowie die gesamte Salzwirkung wurden die osmotischen Vorgänge erst von Magnus ³⁾ gewürdigt, der sie in seinen Arbeiten in den Vordergrund rückte. Zum »Vergleich der diuretischen Wirksamkeit isotonischer Salzlösungen« verwandte er eine 4,9%ige NaCl- und eine 7,85%ige Na₂SO₄-Lösung ⁴⁾.

Aus den Versuchen von Magnus ging klar hervor, daß der gleiche osmotische Druck von NaCl- und Na₂SO₄-Lösungen nicht der einzige bei der Diurese wirkende Faktor ist. Vielmehr erwies

1) v. Limbeck, »Zur Lehre von der Wirkung der Salze«. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 25, S. 69.

2) E. Münzer, dasselbe. Ebenda 41, S. 74.

3) Wie v. Limbeck und Münzer ließ er die Versuchstiere 2 Tage hungern und verabreichte ihnen dann gleiche Kost mit gleichem Wassergehalt, um so einen möglichst gleichen Wassergehalt pro Kilogramm Tier zu erzeugen.

4) Magnus, »Über Diurese«. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 396.

sich Glaubersalz stärker harnfähig und wassertreibend als Kochsalz. Hierbei konnten rein physikalische Verschiedenheiten in der Wirkung ausgeschlossen werden (wie Blutverdünnung, Kreislaufverhältnisse, Kapillardruck); vielmehr mußte Magnus die Verschiedenartigkeit der NaCl - und Na_2SO_4 -Wirkung auf verschiedenartige elektive Beeinflussung der Nierenelemente beziehen¹⁾.

Die Kreislaufwirkungen der Alkalien sind wenig erforscht; die viel aktuellere Frage ihrer entgiftenden Wirkung gegenüber Säuren drängte jenes Problem in den Hintergrund (Coma diabetic. und Urämie).

Rusch²⁾ konnte ein nach Langendorff durchspültes Katzenherz, das mit einfacher 0,8 %iger Kochsalzlösung bis zum Stillstand erschöpft war, durch Zusatz von 0,01 %iger NaHCO_3 -Lösung wieder beleben, was ihm durch eine Na_2CO_3 -Lösung gleicher Konzentration nicht gelang.

Bei geringer Konzentration (0,015—0,02 %) konnte Groß³⁾ in Durchspülungsversuchen am isolierten, nicht erschöpften Säugetierherzen zwischen beiden Salzen keine Differenz erkennen. Bei etwas höherer Konzentration (0,03 %) beobachtete er deutliche Unterschiede: »Bei Na_2CO_3 erfolgt zunächst eine Zunahme der Ausschläge; im weiteren Verlauf folgt dieser Verstärkung eine Störung der Herztätigkeit, Ausfallen einzelner Ventrikelschläge und schließlich Abnahme der Ausschläge; die betreffende Lösung wirkt also nach längerer Anwendung schädlich.« NaHCO_3 hatte in entsprechender Konzentration diese schädigende Wirkung nicht. Bei hohen Konzentrationen endlich wirkten beide Salze schädigend.

Wir sehen also bei Rusch und Groß eine deutliche Differenz schon bei einer minimalen Konzentration: bei beiden ist das NaHCO_3 viel günstiger als Na_2CO_3 .

Von Bedeutung ist schließlich eine Arbeit von van Westenrijk und Friedenthal⁴⁾. Sie haben freilich nicht das einfache und das

1) Auf die individuellen Schwankungen der Urinmenge bei Diureseversuchen wies neuerdings Douglas-Cow hin. Seine einzelnen Hunde reagierten auf Wasserzufuhr ganz verschieden, was er auf einen verschiedenen Wassergehalt ihrer Gewebe bezieht. »Einige Studien über Diurese«. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 393.

2) Rusch, »Experimentelle Studien über die Ernährung des isolierten Säugetierherzens«. Pflügers Archiv Bd. 73, S. 535.

3) Groß, »Die Bedeutung der Salze der Ringerschen Lösung für das isolierte Säugetierherz«. Pflügers Archiv Bd. 99, S. 264.

4) van Westenrijk und Friedenthal, »Über Veränderungen der Blutreaktion bei intravenöser Einführung von Säure und Alkali«. Zeitschr. f. exper. Pathol. und Therapie Bd. 5, S. 764.

doppeltkohlensaure Salz verglichen, sondern nur das alkalische Karbonat (im Vergleich zu Säuren gleicher Stärke) untersucht¹⁾. Bei Injektionen einer 6,9%igen Na_2CO_3 -Lösung in die Blutbahn von Kaninchen fanden sie die Dosis letalis pro Kilogramm Tier bei maximal 1,6 g Na_2CO_3 ; die Einlaufgeschwindigkeit pro Kilogramm und Minute betrug in allen Fällen 0,25 ccm. Es entspricht dies einer Zufuhr von 1,7 mg Na pro Kilogramm und Minute. Als Beispiel zitiere ich aus dem Versuchsprotokoll S. 768: »Die Herztätigkeit vor der Injektion war regelmäßig, die Pulsschläge klein. Nach Einführung von im ganzen 35 ccm der Lösung wurde das Kaninchen unruhig. Reichlich Urin wurde spontan entleert. Der Puls, welcher schon nach Einführung von etwa 29 ccm der Lösung eine bedeutende Vergrößerung gezeigt hatte, wurde außerordentlich kräftig. Im ganzen war die Kurve unregelmäßig und zeigte Arrhythmie. Schon nach 39,6 ccm im ganzen trat der Tod ein.«

Die beobachteten »erheblichen Verstärkungen des Pulses« deuten van Westenrijk und Friedenthal als Vaguswirkung und sehen in dieser, übrigens ebenso auch bei ihren Säureversuchen auftretenden Erscheinung das für die Vermehrung wie für die Verminderung der H-Ionen gleich charakteristische Symptom.

Eigene Versuche.

Zunächst wurde zu subkutanen wie intravenösen Infusionen eine 4%ige NaHCO_3 -Lösung verwandt (dieselbe Lösung, die auf der Krankenabteilung bisher benutzt wurde) und eine ihr im Natriumgehalt gleiche Na_2CO_3 -Lösung mit 2,5% wasserfreiem Na_2CO_3 .

$$\begin{aligned}\text{NaHCO}_3 &= 84, \\ \frac{1}{2} \text{Na}_2\text{CO}_3 &= 53, \\ 4 \frac{0}{100} \text{NaHCO}_3 &= 40 : 84 = 0,476 \text{ Normal}, \\ 2,5 \frac{0}{100} \text{Na}_2\text{CO}_3 &= 25 : 53 = 0,472 \quad \text{»}\end{aligned}$$

Eine 4%ige Lösung von NaHCO_3 wird nach Zusatz einiger Tropfen Phenolphthalein durch längeres Kochen in eine Lösung von 2,5% Na_2CO_3 verwandelt. Die eine Hälfte wird als solche verwandt, die andere durch Einleiten von CO_2 bis zum Verschwinden der Rotfärbung in eine 4%ige NaHCO_3 -Lösung zurückverwandelt. Diese beiden Lösungen sind bei gleichem Na-Gehalt physikalisch und chemisch verschieden: die Na_2CO_3 -Lösung enthält als zweiwertiges Salz bei gleicher Normalität nur halb so viel Moleküle wie die NaHCO_3 -Lösung im Liter:

die NaHCO_3 -Lösung enthält $40 : 84 = 0,572$ Gramm-Moleküle (Lösung I),
» Na_2CO_3 - » » $25 : 106 = 0,236$ » » » II).

1) Das Na_2CO_3 ist dort ebenso wie in meinen Versuchen wasserfrei berechnet

Bei gleicher Dissoziation wäre also \mathcal{A} für Lösung II halb so groß wie für Lösung I. Da aber Lösung II stärker dissoziiert ist, die osmotische Konzentration (Hamburger), die Anzahl Moleküle plus Ionen, anscheinend größer ist, ist \mathcal{A} für Lösung II nicht $= \frac{\mathcal{A}}{2}$ von Lösung I, sondern größer¹⁾.

Lösung I (4% NaHCO_3) $\mathcal{A} = 1,64$,

» II (2,5% Na_2CO_3) $\mathcal{A} = 1,18$.

Trotz doppelter molarer Konzentration (Ostwald) ist die Gefrierpunktsniedrigung der NaHCO_3 -Lösung nur $1,64 : 1,18 = 1,4$ mal so groß als die der Na_2CO_3 -Lösung. Mit anderen Worten: Na_2CO_3 ist viel stärker ionisiert als NaHCO_3 . Außerdem ist es, wie aus Zusammenstellung S. 2 hervorgeht, viel stärker hydrolytisch gespalten, d. h. es enthält viel mehr OH-Ionen²⁾. — Um unter gleichen physikalischen Bedingungen zu arbeiten, benutzte ich außerdem in weiteren Versuchen eine Na_2CO_3 -Lösung, deren osmotischer Druck ungefähr dem unserer Lösung I entsprach. Es war dies

Lösung III (Na_2CO_3) = 3,56%; $\mathcal{A} = 1,80$;

Normalität $3,56 : 5,3 = 0,67$ N.

Schließlich wandte ich noch zur Beantwortung der Frage, inwieweit die Wirkungen auf den Organismus eine bloße Salz- oder eine spezifische seien, eine NaCl -Lösung an; ihr osmotischer Druck entsprach ungefähr dem unserer Lösung I.

Lösung IV (NaCl) = 2,6%; $\mathcal{A} = 1,64$;

Normalität $2,6 : 5,846 = 0,44$ N.

Lösung	Gehalt in %	\mathcal{A}	Normalität
I	4% NaHCO_3	1,64	0,48
II	2,5% Na_2CO_3	1,14	0,48
III	3,56% Na_2CO_3	1,80	0,67
IV	2,6% NaCl	1,60	0,44

Tierversuche.

1. Versuche mit subkutaner Injektion.

Als Versuchstiere wurden Ratten von 115—235 g Gewicht benutzt. Die Lösungen wurden bei Zimmertemperatur³⁾ in die Bauch- oder Rückenhaut injiziert.

1) Für alle Werte am Beckmannschen Kyroskop abgelesen!

2) Bei der folgenden Betrachtung lassen wir das physikalische Verhalten der in Lösung I absorbierten CO_2 außer acht. Ihre geringe Menge sowie ihre geringe Dissoziation spielt beim osmotischen Druck eine sehr geringe Rolle; allerdings steigt ihre Dissoziation mit sinkender Menge (siehe hierzu Abeggs Handbuch d. anorg. Chemie 1908, Bd. 2, Abt. 1, S. 301).

3) Sämtliche Lösungen der folgenden Versuche hatten Zimmertemperatur. Eine leichte Erwärmung unterließ ich deshalb, weil hierbei in der NaHCO_3 -Lösung schon eine Umsetzung des Salzes stattfinden konnte; die anderen Lösungen wurden nicht erwärmt, weil sie unter denselben Bedingungen wie die NaHCO_3 -Lösung beigebracht werden mußten.

Die erste Untersuchungsreihe galt dem Studium der lokalen Veränderungen beider Lösungen auf das Unterhautzellgewebe.

Die 4%ige NaHCO_3 -Lösung (Lösung I) machte in Dosen von 6,5 ccm pro 100 g außer vortübergehendem Juckreiz (Quaddel) keine Störungen, weder lokaler noch allgemeiner Natur. Alle Tiere blieben am Leben. Eine geringe Beimengung von Na_2CO_3 (leichte Rosafärbung der leicht erwärmten Lösung) änderte hieran nichts. Die Versuche konnten wiederholt am gleichen Tier in Abständen von 24 Stunden ausgeführt werden.

Die 2,5%ige Na_2CO_3 -Lösung (Lösung II) erzeugte in Dosen von 7,3 ccm pro 100 g an der Injektionsstelle zunächst Haarausfall und dann schwere Nekrosen. Diese waren bereits 10—24 Stunden nach der Injektion voll entwickelt, wenn die Tiere nicht vorher starben. Bei den überlebenden heilten die Defekte unter Schorfbildung aus.

In einer zweiten Serie wurden die tödlichen Dosen der Lösungen ermittelt. Sie betrugen für die NaHCO_3 -Lösung 16 ccm pro 100 g. Die Tiere starben 3—12 Stunden nach der Injektion. Der Sektionsbefund war an der Injektionsstelle und an den inneren Organen minimal.

Na_2CO_3 -Lösungen töteten in Dosen von nur 7,8 ccm pro 100 g. Im Anschluß an die Injektionen wurden die Tiere matt und kauerten regungslos in einem Winkel des Käfigs; sie starben 1—30 Stunden nach der Einspritzung. Krämpfe wurden niemals bemerkt. Die Sektion, bei der mir Herr Dr. Budde von der pathologischen Abteilung freundlichst half, zeigte ausnahmslos schwere Veränderungen der Injektionsstelle und der inneren Organe, bestehend in Blutungen der serösen Häute und parenchymatösen Organe. Als Beispiel füge ich folgendes Protokoll hier ein:

Ratte 6. Gewicht 170 g.

Datum	Injektionsflüssigkeit	ccm
19. IX.	Na_2CO_3 2,5 %	10
22. IX.	Na_2CO_3 2,5 %	15

+ 1 Stunde nach der letzten Injektion.

Sektion: Nekrose und blutiger Schorf an der Injektionsstelle, gut 5 Pfennigstückgroß, unregelmäßig. Frische Blutung in den Bauchmuskeln; blutige Flüssigkeit im Abdomen und beiden Pleuraräumen. Blutige Tinktion des Netzes und einzelner Partien des Mesenteriums. Kleine Blutungen auf der Serosa der Leber-Ober- und -Unterseite. Lungen hyperämisch, kleinste subpleurale Blutungen. Hyperämie der Nieren.

Mikroskopischer Befund: Sehr starke Hyperämie der Leber, insbesondere der Kapillaren mit diapedetischem Austritt von Erythrocyten: Form der Erythrocyten nicht verändert. An der Lunge der gleiche Befund.

Tödliche Dosen.

Versuchs-Nr.	Gewicht in g	Na ₂ CO ₃ 2,5 ⁰ / ₀ ig	
		im ganzen ccm	pro 100 g ccm
1	170	10	6
2	115	15	13
3	125	5	4
5	205	15	7
6	170	15	9
Im Durchschnitt:			7,8

Versuchs-Nr.	Gewicht in g	NaHCO ₃ 4 ⁰ / ₀ ig	
		im ganzen ccm	pro 100 g ccm
7	235	30	13
8	215	25	11
9	125	25	20
10	130	25	20
Im Durchschnitt:			16

Versuchs-Nr.	Gewicht in g	NaCl 2,6 ⁰ / ₀ ig	
		im ganzen ccm	pro 100 g ccm
11	145	25	17
12	180	30	17
Im Durchschnitt:			17

Für die NaCl-Lösung lag die tödliche Dosis bei 17 ccm pro 100 g Gewicht. Lokale und allgemeine Schädigungen der Gewebe waren hier ebensowenig zu sehen wie bei der ihr isosmotischen NaHCO₃-Lösung. — Nach diesen Versuchen ist es kein Zweifel, daß die Hautnekrosen und die schweren Veränderungen der inneren Organe nach Na₂CO₃-Infusionen ausschließlich auf dem OH-Gehalt dieser Lösungen beruhen. In genügend großen Mengen wirken auch NaCl- und Na₂CO₃-Lösungen tödlich (allgemeine Salz- oder spezifische Natriumwirkung?); aber beim Na₂CO₃ genügt die halbe Menge zur Herbeiführung des Todes, obwohl die primäre osmotische Wirkung der benutzten Lösung II kleiner ist als die der NaHCO₃-Lösung.

Etwas anders sind die Versuche am Kaninchen ausgefallen. Zwar zeigte sich die lokal nekrotisierende Wirkung des Na_2CO_3 in der Subcutis ebenso stark wie bei den Ratten, aber die Veränderungen in den inneren Organen fehlten hier fast völlig. Diese sind es offenbar, die bei Ratten den Tod schon in kleineren Dosen herbeiführen; beim Kaninchen fehlen sie, und daher ist auch die tödliche Dosis des Na_2CO_3 hier nicht kleiner, sondern annähernd ebenso groß wie die des NaHCO_3 .

Versuche mit intravenösen Injektionen.

Methodik.

Versuchstiere waren Kaninchen. Die jeweils austitrierten Lösungen¹⁾ wurden aus einer Bürette in die freigelegte Vena jugularis gelassen, der Einlauf durch eine Klemmschraube reguliert.

van Westenrijk und Friedenthal ließen in ihren Versuchen (a. a. O.) 0,25 ccm ihrer 1,3 N-Lösung pro Kilogramm und Minute einlaufen. Ich wandte, um unter möglichst gleichen Bedingungen zu arbeiten, dieselbe Menge Na pro Kilogramm und Minute an, allerdings in Lösungen anderer Konzentration. Untersucht wurde die Wirkung auf Herz- und Gefäßsystem und Atmung; meist wurde auch die Diurese und die Rektaltemperatur kontrolliert.

Der Puls wurde durch eine in die Carotis eingeführte Kanüle auf ein elastisches Manometer übertragen, die Respiration durch ein in die Trachea eingeführtes T-Rohr auf einen Mareyschen Tambour. In den Schreibpausen atmeten die Tiere aus freier Luft, während der Atemschreibung aus einer vorgelegten 5 l-Flasche. Elektrische Zeitmarkierung.

Der Urin wurde durch einen in die Blase geführten Dauerkatheter im Meßzylinder aufgefangen, die nach Injektion von je 50 ccm entleerten Harnmengen auf der Kurve vermerkt. In dem während der Versuche entleerten Urin wurde die Asche quantitativ bestimmt, in ihr das Alkali titrimetrisch nach Zusatz überschüssiger $\frac{n}{10} \text{H}_2\text{SO}_4$ und Phenolphthalein, Erhitzen, Abkühlen und Zurücktiteren mit $\frac{n}{10} \text{NaOH}$ bestimmt; in den NaCl-Versuchen wurde das Cl ebenfalls titrimetrisch bestimmt.

Ich bespreche nacheinander:

1. die Wirkung auf den Kreislauf und die Atmung;
2. die Dosis letalis;
3. die Ausscheidung der Salze und ihre Wirkung auf die Diurese sowie die beim Tode im Körper verbliebene Salzmenge.

1) Kleine Abweichungen im Titer wurden zwar bei der Berechnung berücksichtigt, dagegen nicht bei der Einreihung der Versuche in die betreffenden Gruppen.

1. Wirkung auf den Kreislauf und die Atmung.

Bei den intravenösen Infusionen sind wesentliche qualitative Unterschiede zwischen der Wirkung des Mono- und Dinatriumkarbonats nicht beobachtet worden; die Differenzen sind nur quantitativ und nicht sehr groß. Ich gebe zunächst zwei Beobachtungen in Form von Protokollen wieder.

a) Versuche mit 4%iger NaHCO_3 -Lösung $\Delta = 1,64$.

Versuch 10. 2. X. 13.

Kaninchen, weiblich, 2400 g, 4,3%ige NaHCO_3 -Lösung (Lösung I).
Einlaufgeschwindigkeit pro Kilogramm und Minute $0,25 \times 2,5 \times 2,4 = 1,5$ ccm pro Minute.

Minuten	Eingelaufene Flüssigkeit	
0—66	0—100	Keine wesentliche Reaktion.
66	100	Systolischer Druck unverändert; Pulsamplitude größer; diastolischer Druck sinkt.
130	190	Langsames Sinken des systolischen Druckes. Bis hierher Pulsfrequenz und Atmung unverändert.
231	347	Weiteres Sinken des Blutdruckes. Puls unregelmäßig; verlangsamt.
234	351	Puls wieder von normaler Frequenz und Regelmäßigkeit.
243	364	Starkes Sinken des Blutdruckes. Atmung unregelmäßig, große expirat. Pausen. Gestorben an Herz- und Gefäßlähmung. Keine Krämpfe.

Versuch 11. 6. X. 13.

Kaninchen, weiblich, 2400 g, 4,17%ige NaHCO_3 -Lösung (Lösung I).
Einlaufgeschwindigkeit pro Kilogramm und Minute $0,25 \times 26 \times 2,4 = 1,5$ ccm pro Minute.

Minuten	Eingelaufene Flüssigkeit	
0—66	0—100	Keine wesentliche Reaktion.
66	100	Verlängerung der expirat. Atempausen, Atmung aber regelmäßig. Gering ansteigender systolischer Blutdruck.
166	250	Große expirat. Atempausen, Blutdruck normal.
170	255	Nur 15 Atemzüge in der Minute (zu Anfang des Versuchs 60!). Leichtes Sinken des systolischen, starkes Sinken des diastolischen Blutdruckes.
207	310	Atmung unregelmäßig, nur noch wenige Atemzüge. Blutdruck sinkt stark, Puls verlangsamt.
214	322	Gestorben an Atemlähmung. Keine Krämpfe.

Die folgende Tabelle orientiert über die Ergebnisse der verschiedenen Versuche.

Tabelle.

	Versuchs-Nr.	Die erste Störung tritt ein nach Minuten	Zuerst wird befallen
I. 4,0% NaHCO_3 -Lösung $\Delta = -1,64^\circ$	9	82	Zirkulation
	10	66	»
	11	66	Atmung
II. 2,50% Na_2CO_3 -Lösung $\Delta = -1,14^\circ$	5	90	Atmung
	6	85	»
	7	117	»
III. 3,65% Na_2CO_3 -Lösung $\Delta = -1,80^\circ$	13	139	Zirkulation
	15	103	»
	16	171	»
IV. 2,60% NaCl -Lösung $\Delta = -1,64^\circ$	12	136	Atmung
	17	286	Zirkulation
	18	376	»

Als erste Schädigung tritt entweder eine solche der Atmung oder der Zirkulation ein; die letztere beruht auf einer Störung der Gefäße, die Spannung läßt nach. Der diastolische Blutdruck sinkt, der systolische Blutdruck wird anscheinend durch Zunahme der Herzkontraktion noch eine zeitlang aufrecht erhalten. Die Herzkraft läßt in allen diesen Versuchen erst ganz zum Schlusse nach. In jedem einzelnen Falle scheint die Schädigung des Systems, dessen Funktionen zuerst eine Störung gezeigt haben, auch schließlich zum Tode geführt zu haben. Bei der Kochsalzlösung treten die ersten Störungen wesentlich später auf als bei den Karbonatlösungen. van Westenrijk und Friedenthal hatten bei einer 6,9%igen Na_2CO_3 -Lösung eine starke Zunahme der Herzkraft mit Pulsverlangsamung beobachtet und sie als Vaguswirkung gedeutet. Diese habe ich nicht gefunden. Es kann das auf der schwächeren Konzentration meiner Lösungen und auf der stärkeren Abkühlung meiner Tiere beruhen. van Westenrijk und Friedenthal hatten körpertemperatur, ich stubenwarme Lösungen benutzt, die Temperatur war bei einigen meiner Tiere um $4-5^\circ$ gesunken. Es ist möglich, daß dieser Umstand die Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Salze etwas verwischte.

2. Die Dosis letalis.

Vers.-Nr.	NaHCO_3 4%	Vers.-Nr.	NaHCO_3 2,5%	Vers.-Nr.	Na_2CO_3 3,56%	Vers.-Nr.	NaCl 2,6%
9	5,93 g = 1,63 g Na	5	2,85 g = 1,24 g Na	13	3,22 g = 1,44 g Na	12	5,20 g = 2,03 g Na
10	6,58 g = 1,80 g »	6	3,00 g = 1,30 g »	15	3,11 g = 1,35 g »	17	6,55 g = 2,56 g »
11	5,59 g = 1,53 g »	7	2,60 g = 1,13 g »	16	3,25 g = 1,46 g »	18	7,19 g = 2,77 g »
Durchschn.: 1,63 g Na		1,22 g Na		1,42 g Na		2,45 g Na	

Die Dosis letalis ist, auf Natrium berechnet, beim Karbonat¹⁾ kleiner als beim Bikarbonat, es ist also etwas giftiger. Am ungiftigsten ist das Kochsalz.

3. Die Ausscheidung der Salze.

Tabelle:

a) Es wurden ausgeschieden nach Analysen des Harns in Prozenten der Einfuhr.

Vers.-Nr.	NaHCO_3 4% (L. I)	Vers.-Nr.	Na_2CO_3 3,56% (L. III)	Vers.-Nr.	NaCl 2,6% (L. IV)
10	50,0	13	29,0	18	51,6
9	35,1	16	23,4	17	52,3
11	24,5	15	21,4		

b) Es verblieben im Körper beim Tod der Tiere in Prozenten der Einfuhr (Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr).

Vers.-Nr.		Vers.-Nr.		Vers.-Nr.	
10	50,0	13	71,0	18	48,4
9	64,9	16	76,6	17	47,7
11	75,5	15	78,6		

c) Es verblieben im Körper beim Tod der Tiere in g pro kg.

Vers.-Nr.		Vers.-Nr.		Vers.-Nr.	
10	3,3 g NaHCO_3 = 0,90 Na	13	2,7 g Na_2CO_3 = 1,03 Na	18	3,43 g NaCl = 1,34 Na
9	3,8 g » = 1,06 »	16	2,5 g » = 1,07 »	17	3,13 g » = 1,22 »
11	4,2 g » = 1,14 »	15	2,4 g » = 1,03 »		
Durchschnittlich 1,03 Na		1,24 Na		1,28 Na	

1) Stadelmann fand beim Hund das $1\frac{1}{2}$ fach kohlensaure Salz (Na_2CO_3 + NaHCO_3) in 7,5%iger Lösung (berechnet auf wasserfreies Na_2CO_3) tödlich in einer Dosis von 4,4 g Na_2CO_3 pro Kilogramm = 1,91 g Na. Deutsche medicin. Wochenschr. 1889, Nr. 46, S. 938.

Ich habe nach dem Vorgange Münzers die beim Tode der Tiere im Körper verbliebene Salzmenge berechnet. Dabei gleichen sich die Differenzen zwischen Mono- und Dinatriumkarbonat aus. Kochsalz tötet erst bei größerer Konzentration. (Einfluß der Anionen Cl , HCO_3 und CO_3 ?)

Die Diurese schwankt innerhalb der einzelnen Gruppen so stark, daß ein sicherer Vergleich nicht möglich ist. Zum Teil mag das von dem ungleichen Wassergehalt der einzelnen Tiere herrühren (Douglas, Cow). Die Diurese setzte meist eine halbe Stunde nach dem Beginn der Infusion ein. Da es sich um hypertonische Lösungen handelte, war die Wasserausfuhr stärker als die Wassereinfuhr.

Es betrug der Wasserverlust (= Urinmenge minus Wasserzufuhr):

Lösung	Versuchs-Nr.	
NaHCO_3 4,0%	9	125 ccm
»	10	245 »
»	11	3 »
Na_2CO_3 3,56%	17	150 »
»	15	233 »
»	16	168 »
NaCl 2,6%	17	81 »
»	18	35 »

Der Harn wurde, um Kohlensäureabduftung zu vermeiden, durch einen Katheder unter Öl aufgefangen. In den Dinatriumkarbonatversuchen zeigte der Urin auf Phenolphthaleinzusatz eine starke Rötung, bei den Mononatriumkarbonatlösungen nur eine geringe, die sich natürlich beim Kochen wesentlich verstärkte. Die gleichen Erscheinungen traten aber auch bei der subkutanen Einführung beider Lösungen beim Kaninchen ein. Das heißt, auch hier war das Karbonat zum Teil als solches im Urin ausgeschieden, obgleich man anscheinend bei der langsamen Resorption eine vollständige Absättigung zu Bikarbonat hätte erwarten können.

Dieser Umstand zwingt zu einer Erörterung, wie sich parastomachal eingebrachtes Mono- und Binatriumkarbonat im Organismus verhalten.

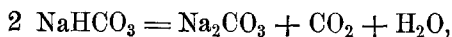
Die überall im Organismus gebildete und in den Kapillaren in die Blutbahn eintretende Kohlensäure wird einverleibte Soda in Bikarbonat umzuwandeln suchen. Im subkutanen Gewebe ist die Kohlensäureproduktion viel zu gering, um hier eingespritzte Sodalösung vollständig in Mononatriumkarbonat überzuführen. Ratten starben

1) Durchfälle wurden in keinem Versuch beobachtet.

schon nach subkutaner Infusion von 10 ccm einer 2,5%igen Na_2CO_3 -Lösung; das sind 0,25 g Soda, die 0,106 g Kohlensäure zur Überführung in Bikarbonat verlangen. Die stündliche Kohlensäureproduktion des ganzen Tieres beträgt nur 0,4—0,5 g. So sind die lokalen Nekrosen hier verständlich. Man sollte aber erwarten, daß bei dem langsamen Übertritt aus der Unterhaut in die Blutbahn eine vollständige Überführung in Monokarbonat stattfände, so daß also entfernte Organe nicht geschädigt werden. So ist es auch beim Kaninchen, bei dem immerhin der Harn Phenolphthalein leicht rötet, also Spuren Soda enthält. Wenn im Gegensatz dazu bei Ratten schwerste Veränderungen der meisten inneren Organe auftreten, so muß man annehmen, daß daran nicht das Natriumkarbonat mit den Hydroxylionen schuld ist, sondern sekundäre Giftstoffe, die in dem geschädigten Unterhautzellgewebe entstehen.

Bei der intravenösen Infusion liegen die Bedingungen für die Überführung von Binatrium in Mononatriumkarbonat wesentlich günstiger. Beim Kaninchen flossen pro Kilogramm und Minute 0,7 ccm einer 2,5%igen Sodalösung ein, das sind 17,5 mg Na_2CO_3 , die zur Überführung in 2 NaHCO_3 7 mg CO_2 brauchen. Ein Kaninchen produziert in der Minute pro Kilogramm etwa 15 mg Kohlensäure, ein aufgebundenes Tier, dessen Temperatur sinkt, jedenfalls weniger. Diese Kohlensäureabgabe aus den Geweben in das Blut wird nicht an allen Stellen des Körpers gleich sein; wenn also Soda aus den Kapillaren an Stellen diffundiert, wo die Kohlensäureproduktion nur schwach ist, wird dort eine Schädigung eintreten können, und so werden gewisse Anteile der Soda in die Niere gelangen und dort als solche abgesondert werden müssen.

Etwas schwieriger scheint es zu verstehen, daß nach Mononatriumkarbonatinjektionen kleine Mengen Soda im Harn erscheinen, und daß dieses Salz annähernd ebenso giftig ist wie die stark alkalische Soda. Hier ist zunächst auf die Kohlensäureabundung in den Lungen zu rekurrieren. Wenn das normalerweise zu etwa 2% im Blut enthaltene Mononatriumkarbonat einen Teil seiner Kohlensäure in die Lunge abgibt, so entsteht dabei nicht, wie man früher glaubte, Dinatriumkarbonat



sondern das Natrium verbindet sich, wie Zuntz und andere gezeigt haben, zum Teil mit dem Eiweiß. Zwar wird das zuerst einfließende Mononatriumkarbonat (0,7 ccm einer 4%igen Lösung auf 1 kg Tier,

entsprechend 60—70 ccm Blut) zunächst stark verdünnt, aber bei dem kontinuierlichen weiteren Einfließen steigt allmählich die Konzentration an Dikarbonat im Blut, und das daraus in der Lunge freier werdende Na_2CO_3 wird schließlich nicht genug Eiweiß im Serum zur Verbindung vorfinden, so daß allmählich auch Soda in der Blutbahn auftreten wird. Und diese wird ebenso wie die direkt infundierte in den Körperkapillaren nicht überall genug Kohlensäure vorfinden und darum zum Teil als solche in den Nieren ausgeschieden werden.
