

sprechendes bezeichnet. Fraenkel hat sich in erneuten Versuchen¹⁾ davon überzeugen können, dass meine Behauptung nicht unrichtig war, denn unter 6 Malen, in denen er bei Hunden durch reichlichen Wassergenuss die Harnmenge absichtlich steigerte, sah er die Harnstoffmenge 5 Male trotz Verringerung der Procentzahl absolut ansteigen. Zwar gestehe ich gerne zu, dass ich in meiner ersten Mittheilung diesem Factor vielleicht ein zu grosses Gewicht beigelegt habe, ihn aber direct negiren zu wollen, wie das Fraenkel gethan hat, dürfte namentlich bei solchen Versuchen unzulässig sein, in denen es sich bei sehr starker Steigerung der Harnmenge nur um eine geringe Zunahme des Harnstoffs handelt. Dass damit übrigens der zuerst behandelte Einwand in keiner Weise beeinflusst wird, dürfte der Leser mit Leichtigkeit erkannt haben.

X.

(Aus dem pharmakologischen Institute.)

Ueber die Veränderungen des Natriumsulfantimoniats im thierischen Organismus, und die Einwirkung des Schwefelwasserstoffs auf das lebende Blut.

Von Dr. L. Lewin,

Assistenten am pharmakologischen Institut zu Berlin.

Seitdem Liebreich in der berühmten Einleitung zu seiner Monographie über die Wirkungen des Chloralhydrats den Satz aussprach, „dass keine Untersuchung für die Erklärung des Wesens der Wirkung mehr beitragen kann als die Verfolgung des chemischen Verhaltens der eingeführten Substanzen im Organismus“, hat sich das Interesse eines grossen Theiles der Pharmakologen auf dieses Gebiet concentrirt, und man war bemüht, neben dem Studium der Elementareinwirkung toxischer Substanzen auf die Bestandtheile des Thierkörpers, das Schicksal der in die Säftemasse eingeführten Substanzen zu verfolgen. Die Forschung auf diesem neu erschlossenen Wege hat jedoch grosse Schwierigkeiten durch die

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 71. S. 119.

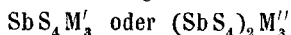
complicirten biochemischen Vorgänge im Thierkörper zu überwinden, und deswegen sind die Errungenschaften bisher nur spärlich gewesen.

Auch von physiologischer Seite ist besonders in letzter Zeit den Veränderungen gewisser Substanzen im Thierkörper Aufmerksamkeit geschenkt worden, und zwar denjenigen die als synthetische oder Additionsprozesse bezeichnet werden. Indessen, so wichtig auch gewisse hierauf bezügliche Thatsachen für das Verständniss einer Reihe von chemischen Vorgängen sind, so werthvoll die Kenntniss des Bildungsprozesses der Hippursäure, des Harnstoffs, der Phenolschwefelsäure für die Physiologie sind, so wenig Nutzen hat die Pharmakologie daraus ziehen können, weil es sich hierbei fast ausschliesslich um Substanzen handelt, die für den thierischen Organismus indifferent sind, oder in demselben präexistirend vorkommen.

Die folgende Untersuchung verfolgt den Zweck, die Umsetzung eines bekannten chemischen Körpers, des Natriumsulfantimoniats, und seine Wirkung durch eine neu entstandene Substanz klar zu legen.

Chemie des Natriumsulfantimoniats.

Das Natriumsulfantimoniat, das erste der dargestellten Sulfantimoniate, die entweder die allgemeine Formel:



haben, wo M ein Metall bedeutet, wurde von Schlippe¹⁾ entdeckt, und vorzüglich durch Rammelsberg²⁾ zu einer genaueren Kenntniss gebracht. Dasselbe hat die Zusammensetzung $\text{Na}_3\text{SbS}_4 + 9\text{H}_2\text{O}$, und bildet leicht gelblich gefärbte, regulär tetraëdrische Krystalle. Gleich den Verbindungen des Antimons mit anderen Schwefelmetallen der Alkali- oder Erdmetalle ist es sehr leicht in Wasser löslich, unlöslich in Alkohol, und wird deswegen aus der wässrigen Lösung durch Alkohol gefällt.

Für die Darstellung derselben sind verschiedene Vorschriften vorhanden. Schlippe schmolz 8 Theile wasserfreies Glaubersalz, 4 Theile Schwefelantimon und 2 Theile Kohle zusammen, löste die Schmelze in Wasser und kochte dieses mit 1 Theil Schwefel, filtrirte und verdampfte die Lösung, aus der dann die Krystalle anschossen.

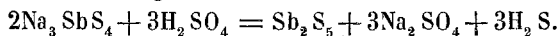
¹⁾ Schlippe, Schweigger's Journ. für Phys. u. Chemie. Bd. XXXIII. S. 320.

²⁾ Rammelsberg, Poggendorff's Annalen. Bd. LII.

Tromsdorff und Buchholz stellen das analoge Kaliumsalz dar, indem sie 6 Theile Schwefelantimon, 16 Theile schwefelsaures Kali und 3 Theile Kohle zusammenschmolzen, die Schmelze nach dem Erkalten lösten und mit 1 Theil Schwefel kochten. Durch die Einwirkung der Kohle auf das schwefelsaure Kali wird Einfach-Schwefelkalium gebildet, welches sich mit dem Antimontrisulfid zu Kaliumsulfantimoniit verbindet. Durch Kochen mit Schwefel wird das Kaliumsulfantimoniit in Kaliumsulfantimoniat verwandelt, das man durch Filtration und Abdampfen krystallinisch erhält.

Das Schlippe'sche Salz hat, so viel mir bekannt ist, keine medicinische Anwendung gefunden. Um so werthvoller war es dagegen früher, als der Goldschwefel noch eine gewisse Rolle in der Therapie spielte, zur Reindarstellung desselben, und auch heute noch wird aller Goldschwefel aus demselben fabricirt.

Das auf diese Weise gewonnene Präparat hat eine vollkommen constante Zusammensetzung, und ist besonders frei von möglicher Weise in dem Schwefelantimon vorkommenden Arsenverbindungen. Der Prozess der Umwandlung des Schlippe'schen Salzes in Antimonpentasulfid ist ein höchst einfacher. Setzt man zu einer Lösung des Salzes irgend eine Säure, z. B. Schwefelsäure, so verläuft die Reaction nach folgendem Schema:



Es bildet sich also neben Goldschwefel noch schwefelsaures Natron und freier Schwefelwasserstoff, der, von den mit dieser Operation beschäftigten Arbeitern eingeathmet, oftmals zu plötzlichen Todesfällen Veranlassung gegeben hat.

Die chemischen Eigenschaften des Schlippe'schen Salzes legten mir die Frage nahe, wie sich dasselbe wohl in den Organismus eingeführt, verhalten würde, da gewisse, bald auseinanderzusetzende Bedingungen für eine analoge Umwandlung desselben im Thierkörper gegeben sind.

Ich bespreche zuerst die

Toxikologie des Natriumsulfantimoniats.

Injicirt man Kaltblütern subcutan 0,05—0,1 Grm. gelösten Schlippe'schen Salzes, so sieht man bereits nach wenigen Minuten höchster Unruhe, die Athmung sistiren, das Thier legt den Kopf

auf den Tisch, und macht nur Fluchtbewegungen auf directe Reize, die von allen Theilen des Körpers prompt zur Empfindung gelangen. Von der Injectionsstelle gehen constant, und besonders gut an den Extremitäten zu beobachten, fibrilläre Zuckungen aus, die fast bis zum Tode des Thieres anhalten. Legt man 10—15 Minuten nach der Injection das Herz frei, so sieht man meist die Contractionen des dunkelfarbigen Ventrikels im Verhältniss zu denen des Atriums arhythmisch verlaufen, die Frequenz der Herzpulsationen überhaupt geringer als gewöhnlich, und bei genauerer Untersuchung stellt sich heraus, dass mit den Contractionen des Herzens keine Fortbewegung von Blut mehr verbunden ist. Nach 3—4 Stunden tritt gewöhnlich auch der Herzstillstand ein.

Ich lasse als Belege einige Versuchsprotocolle folgen:

I.

Einem Frosche wird 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz subcutan injicirt. Nach 2 Minuten wird er unruhig, krümmt sich, lässt den Kopf auf den Tisch auffallen, und macht ab und zu schnappende Bewegungen. Nach 10 Minuten macht er beim Versuch ihn auf den Rücken zu legen noch energische Wehrbewegungen. Nach 15 Minuten bleibt er auf dem Rücken liegen. Reflexbewegungen antworten prompt auf Reize. Nach 5 Stunden tritt Herzstillstand ein. Die Körperhöhlen des Thieres riechen nach Schwefelwasserstoff.

II.

Ein Frosch erhält 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz subcutan in den rechten Oberschenkel injicirt.

4 Uhr 14 Min. Aufgebunden. Herz freigelegt. Herzfrequenz 60 p. M.

4 - 16 - Injection.

4 - 17 - Puls 60. Fibrilläre Zuckungen am rechten Oberschenkel.

4 - 18 - - 48. Athmung regelmässig.

4 - 19 - - 42, arhythmisch. Athmung sistirt.

4 - 21 - - 36. Der Ventrikel bleibt in der Diastole, die Herzspitze nach oben gerichtet, circa 8 Secunden stehen.

4 - 26 - - 24.

4 - 32 - - 24. Das Herz sieht missfarbig aus. Es findet keine Blut-circulation mehr statt.

8 - 35 - Herzstillstand.

III.

Ein Frosch wird so befestigt, dass seine Schwimmhaut unter dem Mikroskope beobachtet werden kann. Herz freigelegt.

11 Uhr 28 Min. Operation beendet. Herzfrequenz 36 p. M.

11 - 29 - Herzfrequenz 36. Der Blutstrom in den Capillaren zeigt das gewöhnliche Bild seiner Fortbewegung.

- 11 Uhr 31 Min. Injection von 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz unter die Bauchhaut.
 11 - 39 - Die Stromgeschwindigkeit des Blutes ist verlangsamt.
 11 - 48 - Die Blutcirculation hat aufgehört. Puls 36 p. M.
 12 - — - Die Herzpulsationen dauern fort, sind aber arhythmisch.
 4 - 30 - Herzstillstand. Der Frosch riecht nach Schwefelwasserstoff.

Die Symptome, die sich bei Warmblütern (Kaninchen und Hunden) nach subcutaner oder intravenöser Darreichung des Natriumsulfantimoniats zeigen, sind hinsichtlich der Respirations- und Circulationsthätigkeit wegen der grösseren Abhängigkeit dieser Prozesse von einander ausgeprägter als bei Kaltblütern. Kurze Zeit nach der Injection von 0,1—0,3 Grm. stellt sich bei Kaninchen Unruhe ein, die bald von Dyspnoe gefolgt ist, das Thier hebt sich auf den Vorderpfoten in die Höhe, bleibt mehrere Secunden in dieser Stellung, legt sich dann wieder hin, streckt die Hinterpfoten aus, sperrt das Maul bei jeder Inspiration weit auf, die Respirationsbewegungen werden immer seltener, die Hinterextremitäten werden paretisch, und je nach der Dosis tritt der Tod unter Erstickungserscheinungen meist ohne ausgeprägte convulsivische Bewegungen in 1—2 Stunden nach subcutaner, nach intravenöser während oder bald nach der Injection ein.

Das Thier kann durch künstliche Respiration nicht am Leben erhalten werden.

Enthält die Harnblase Harn, so kann in demselben nach Zerstörung der organischen Substanz stets Antimon nachgewiesen werden.

Etwas anders gestalten sich die Vergiftungserscheinungen bei Hunden. Hier tritt zu den dyspnoëtischen Erscheinungen noch die Antimonwirkung hinzu, die sich in heftigem Erbrechen und wässrig-diarrhoischen Entleerungen documentirt. Waren die eingeführten Dosen im Verhältniss zum Körpergewicht gering, so sind die Antimonwirkungen die am meisten in den Vordergrund tretenden Folgen der Einführung des Natriumsulfantimoniats.

Es mögen auch hier einige diesbezügliche Versuchsdaten ihren Platz haben.

I.

Ein grosses, trächtiges Kaninchen erhält 0,3 Grm. Schlippe'sches Salz subcutan unter die Rückenhaut injicirt.

Kurze Zeit nach der Injection kann in der Expirationsluft des Thieres Schwefelwasserstoff nachgewiesen werden. Nach 20 Minuten legt es sich auf die Seite.

Reflexbewegungen werden noch ausgelöst. Nach 32 Minuten tritt ein kurz andauerndes Zittern des ganzen Körpers ein, die Respiration, die bisher mühsam und tief war, cessirt ganz.

Nach 38 Minuten wird der Thorax geöffnet. Das Herz schlägt in allen seinen Theilen fort; indessen macht die linke Herzhälfte nicht so ausgiebige Contractionen wie die rechte. 10 Minuten nach Eröffnung des Thorax contrahirt sich nur noch der rechte Ventrikel und der rechte Vorhof spontan, der linke nur auf Reize. Die Körpermusculatur ist durch Reize unerregbar. 30 Minuten nach der Eröffnung ist der linke Ventrikel bretthart contrahirt und durch keinen Reiz erregbar. 64 Minuten nach der Eröffnung contrahirt sich noch der rechte Vorhof spontan, und auf 4 Contractionen derselben erfolgt eine des rechten Ventrikels, während nach $3\frac{1}{2}$ Stunden nur noch der rechte Vorhof allein pulsirt, um nach 4 Stunden seine Bewegungen ganz einzustellen.

Im Fruchtwasser wird nach Zerstörung der organischen Substanz durch chloresaures Kali und Salzsäure durch Schwefelwasserstoff Schwefelantimon gefäht.

II.

Ein grosses weisses Kaninchen erhält um

- | | |
|---------------|---|
| 8 Uhr 40 Min. | 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz in Lösung subcutan injicirt. |
| 8 - 44 - | Das Thier streckt sich auf die Seite hin. Die Respiration wird sehr frequent. |
| 9 - — - | Die Unruhe hält an. Die Respiration ist bedeutend verlangsamt. |
| 9 - 6 - | Starke Dyspnoe. Das Thier hebt sich auf den Vorderläufen in die Höhe, sperrt bei jeder Inspiration das Maul auf. |
| 9 - 12 - | Respiration 28 p. M. |
| 9 - 24 - | - 34. Fibrilläre Zuckungen am Rumpfe. |
| 9 - 30 - | - 28. Zittern des ganzen Körpers. |
| 9 - 40 - | - 32. |
| 9 - 50 - | - 32. |
| 10 - 6 - | Injection von 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz. |
| 10 - 10 - | Respiration so flach, dass sie kaum wahrgenommen werden kann. |
| 10 - 15 - | Respiration wird wieder frequenter. |
| 12 - — - | An dem Thiere ist nichts Abnormes wahrzunehmen. |
| 12 - 46 - | Injection von 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz unter die Rückenhaul. Die vorher beschriebenen Erscheinungen wiederholen sich. |
| 3 - — - | Das Thier wird todt gefunden. |

Bei der Section zeigte die unter der Injectionsstelle liegende Musculatur eine gelbbraune Verfärbung. Die Untersuchung derselben ergab einen Gehalt an Antimon.

III.

Grosses, graues Kaninchen.

- | | |
|---------------|---|
| 9 Uhr 18 Min. | Injection von 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz unter die Rückenhaul. |
| 9 - 40 - | Respirationsfrequenz wegen der enormen Grösse nicht zu bestimmen. Unruhe. |

- 10 Uhr 45 Min. Die Respirationsfrequenz hat abgenommen. Der Rhythmus der Athembewegungen wechselt fortwährend.
- 12 - 30 - Injection von 0,3 Grm. Schlippe'sches Salz.
- 1 - 10 - Das Thier liegt ausgestreckt da. Respirationsfrequenz 34 p. M.
- 1 - 15 - Die Hinterextremitäten leicht paretisch. Das Thier macht den Eindruck eines tief narkotisirten. Respir. 24 p. M.
- 1 - 30 - Die Respir. wird tiefer, mühsamer, sinkt an Frequenz bis auf 8 p. M. Tracheotomie; Einleitung der künstl. Respiration.
- 1 - 45 - Das Thier stirbt trotz fortgesetzter künstlicher Respiration.
- 1 - 55 - Das Herz wird freigelegt. Alle Theile desselben contrahiren sich.
- 3 - 10 - Seit dem Tode des Thieres sind 2 Stunden 25 Minuten verflossen. Der rechte Vorhof contrahirt sich noch regelmässig, der rechte Ventrikel seltner spontan, aber jederzeit auf mechanische Reize. Die linke Herzhälfte ist für jede Art von Reiz gleich der Körpermusculatur unerregbar.
- In dem in der Blase vorgefundenen Harn lässt sich Antimon nachweisen.

IV.

Grosses, weisses Kaninchen.

- 10 Uhr 40 Min. Aufgebunden. Tracheotomie. Künstliche Respiration.
- 10 - 46 - Injection von 0,05 Grm. Schlippe'sches Salz in die Vena jugul. ext. dextr.
- Kaum ist die Injection beendet, so überfällt das Thier ein Zittern. Aus dem Maule entströmt Schwefelwasserstoff. Trotz künstlicher Respiration stirbt das Thier.
- 10 - 51 - Herz freigelegt. Dasselbe contrahirt sich in allen seinen Theilen vollkommen regelmässig.
- 11 - 8 - Die Herzcontractionen dauern fort. Die linke Herzhälfte hat in der Frequenz nachgelassen.
- 11 - 11 - Das ganze Herz wird kurz oberhalb der Atrien abgebunden und herausgenommen. Die rechte Herzhälfte contrahirt sich weiter fort.
- 11 - 20 - Der linke Ventrikel ist fest contrahirt, für jede Art von Reiz unempfindlich.
- 11 - 25 - Ab und zu erfolgen auch, unabhängig von den Contractionen des rechten Atriums, Contractionen des rechten Ventrikels. Die Wandungen desselben sind schlaff.
- 11 - 52 - Der rechte Vorhof wird im Sulcus atrio-ventricularis abgebunden und hört sofort auf sich zu contrahiren. Der rechte Ventrikel pulsirt regelmässig weiter.
- 12 - — - Auch das Abbinden der Spitze des rechten Ventrikels durch eine tiefe Ligatur hat auf seine Contractionen keinen Einfluss. Die Contractionswelle beginnt an der Einmündungsstelle der Arteria pulmonal., und pflanzt sich nach unten längs des Sulcus longitudinal. anterior fort.
- 1 - 5 - Herzstillstand.

V.

Grosses Kaninchen.

- 8 Uhr 6 Min. Aufgebunden. Tracheotomie gemacht. Canüle in die Vena jug. ext. dextr. eingebunden. Einleitung der künstl. Respiration.
- 8 - 8 - Injection von 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz in die Vene.
Während der Injection tritt eine Exhalation von Schwefelwasserstoff ein, der an seiner Reaction auf Bleipapier erkannt wird.
Nach einigen Augenblicken tritt der Tod ein.
Die postmortalen Erscheinungen am Herzen sind den oben geschilderten ähnlich.

VI.

Grosses Kaninchen.

- 9 Uhr 32 Min. Aufgebunden. Tracheotomie gemacht. Die Trachealcanüle wird durch ein Gabelrohr mit zwei Müller'schen Ventilen verbunden, von denen das Expirationsventil durch eine ammoniakalische Silberchloridlösung gesperrt ist. Vena und Arteria cruralis dextr. behufs Auffangen von Blutproben freigelegt und mit Klemmen versehen.
- 9 - 36 - Injection von 0,2 Grm. Schlippe'sches Salz subcutan unter die Bauchhaut.
Geringe Abscheidung von Schwefelsilber in dem Expirationsventil.
- 10 - — - Injection von 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz.
- 10 - 10 - Die Abscheidung von Schwefelwasserstoff hat nur wenig zugenommen.
- 10 - 23 - Respiration wird unregelmässig.
- 10 - 31 - Tod.
- 2 - 15 - Der rechte Vorhof pulsirt noch spontan, der rechte Ventrikel nicht mehr, auch nicht bei Berührung. Electricische Reizung des linken Ventrikels ist selbst bei übereinanderstehenden Rollen ohne Erfolg, der rechte contrahirt sich schon bei 18 Cm. Rollenabstand.
- 4 - 15 - Die rechte Herzhälfte ist noch durch relativ schwache Ströme zur Contraction zu bringen, während der ganze übrige Körper unerregbar ist.
- 5 - — - Auch die rechte Herzhälfte ist unerregbar.

VII.

Kleiner, schwarzer Hund.

- 8 Uhr 30 Min. Aufgebunden. Vena crural. dextr. freigelegt. Canüle eingebunden.
- 8 - 31 - Injection von 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz in die Vene.
Schon während der Injection macht das Thier einige tiefe In- und Expirationen, und stösst dabei Schwefelwasserstoff aus den Lungen aus. Erweiterung der Pupillen.
- 8 - 35 - Tod.

Das aus dem Körper genommene Herz zeigt noch 25 Minuten lang an seiner rechten Hälfte die beschriebenen Erscheinungen des Ueberlebens.

VIII.

Grosse, gelbe Dogge.

Sonnabend 12 Uhr 50 Min. Subcutane Injection von 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz. Das früher muntere Thier heult, legt sich flach auf die Erde, wirft sich von einer Seite zur anderen. Leckbewegungen.

- 2 - 50 - Das Thier hat sich scheinbar erholt.
- 3 - 45 - Injection von 0,2 Grm. Schlippe'sches Salz.
- 3 - 50 - Leck- und Würgbewegungen. Tiefe schnaubende Inspiration.
- 4 - — - Zittern des ganzen Körpers. Pupillen sind erweitert.
- 5 - — - Heftiges Erbrechen. Respiration keuchend. Alle Hilfsathemmuskeln sind in Thätigkeit.
- 7 - — - Die Brechbewegungen dauern fort. Zugleich beginnen gallig gefärbte, wässrige Stuhlentleerungen. Das Thier liegt zusammengekauert da, vermag sich nicht von selbst zu erheben.
- 8 - — - Zittern des ganzen Rumpfes. Die Extremitäten sind paretisch.

Sonntag. Das Thier macht während des ganzen Tages noch Würgbewegungen ohne etwas hervorzubringen. Es verschmäht jede Nahrung.

Montag. Das Thier ist äusserst collabirt. Nimmt am Abend Nahrung zu sich.

Dienstag 7 Uhr 30 Min. Aufgebunden. Vena dorsalis pedis sinistr. freigelegt. Canüle eingebunden.

- 7 - 32 - Injection von 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz in die Vene. Schon während der Injection entweicht aus den Lungen explosionsartig Schwefelwasserstoff.
- 7 - 36 - Losgebunden, läuft das Thier herum.
- 9 - 30 - Erbrechen. Häufige Entleerung wässriger Fäcalsmassen. Das Thier liegt kraftlos da.
- 3 - Nachm. Das Erbrechen dauert fort.

Mittwoch. Nachm. 5 Uhr 25 Min. Aufgebunden. Arteria crural. dextr. freigelegt. Canüle eingebunden.

5 Uhr 27 Min. Injection von 0,1 Grm. Schlippe'sches Salz in die Arterie. Während der Injection Ausstossen von H_2S durch die Lungen.

- 5 - 30 - Das Thier wird losgebunden. Legt sich sofort hin.
- 6 - 30 - Erbrechen, Salivation.
- 7 - 30 - Krampfartige Athembewegungen. Die Schnauze wird bei jeder Inspiration weit geöffnet.
- 8 - 5 - Tod.

IX.

Ein Kaninchen erhält 0,3 Grm. gelöstes Schlippe'sches Salz in den Magen injicirt.

Es athmet sodann in ein mit Bleipapier ausgelegtes Becherglas hinein. Kurze Zeit nach der Injection beginnt eine reichliche Ausscheidung von Schwefelwasserstoff aus dem Maule des Thieres. Zugleich wird die Respiration überaus frequent, verlangsamt dann, es tritt Dyspnoe ein, und 11 Minuten nach erfolgter Einverleibung des Salzes geht das Thier zu Grunde.

Bei der Section zeigt sich fast die ganze Magenwand mit hellrothem Goldschwefel belegt.

Resumé der Vergiftungserscheinungen.

Es sind, wie die vorstehenden Versuche zeigen, besonders drei bei der Vergiftung mit grösseren Dosen Schlippe'schen Salzes auftretende Erscheinungen, die Interesse verdienen.

1) Bei allen Thieren macht sich bei interner, subcutaner, oder bei directer Einführung in ein Gefäss eine Ausscheidung von Schwefelwasserstoff aus den Lungen bemerkbar, die sich am deutlichsten bei Darreichung durch Venen oder Arterien offenbart.

2) In allen tödtlich verlaufenden Vergiftungen zeigt das Blut der Thiere bei der spectroscopischen Untersuchung gewisse, bald näher auseinanderzusetzende, durch Schwefelwasserstoff veranlasste Veränderungen.

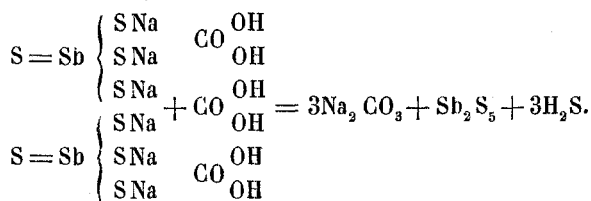
3) Alle Thiere gehen bei Einführung von Schlippe'schem Salze, durch Dosen die zwischen 0,1—0,5 Grm., entsprechend 0,032 bis 0,08 Grm. Schwefelwasserstoff, liegen, am schnellsten durch Einverleibung in die Gefässe unter dyspnoetischen Erscheinungen, meist ohne epileptoide Symptome zu Grunde. Dieselben zeigen dann eine mehr oder minder ausgeprägte bis zu mehreren Stunden anhaltende Erregbarkeit ihrer rechten Herzhälfte, selbst dann noch, wenn die Körpermusculatur längst für jede Art von Reiz unempfindlich geworden ist.

Erklärung der Umsetzung die das Schlippe'sche Salz im Organismus erleidet.

Ich habe bereits erwähnt, dass unter gewissen Verhältnissen ausserhalb des Körpers das Schlippe'sche Salz eine in ihren Einzelheiten wohl bekannte Umsetzung erleidet. Ein Product dieser Umsetzung sehen wir in allen Versuchen zu Tage treten, nemlich den Schwefelwasserstoff, und es tritt die Frage an uns heran, ob

im Thierkörper die Bedingungen zu einem analogen Zerfalle des Natriumsulfantimoniats vorhanden sind. Dieselbe muss bejaht werden. Denn nicht nur stärkere Mineralsäuren, sondern, wie Rammeisberg¹⁾ fand, schon die Kohlensäure hat die Fähigkeit eine solche Umsetzung zu Wege zu bringen.

Leitet man einen Kohlensäurestrom durch eine Lösung des Schlippe'schen Salzes und verbindet das Gefäss in dem sich das letztere befindet, mit einem, essigsaures Bleioxyd oder ammoniakalische Silberchloridlösung enthaltenden Kölbchen, so bemerkt man sehr bald — am besten wenn man die Lösung des Schlippe'schen Salzes auf 30—40° erwärmt hat — in der Blei- resp. Silberlösung eine Ausscheidung der betreffenden Schwefelmetalle und statt des Schlippe'schen Salzes erhält man einen hellrothen Niederschlag von Antimonpentasulfid. Der Prozess lässt sich durch folgendes Schema veranschaulichen:



Derselbe Umsetzungsvorgang spielt sich im Thierkörper ab. Ueberall im Organismus, im Blute und den Geweben stossen wir auf Kohlensäure, und demzufolge hat auch das eingeführte Schlippe'sche Salz überall Gelegenheit zum Zerfalle. Der Index hierfür ist das Auftreten des Schwefelwasserstoffs, und die toxische Eigenschaft des Schlippe'schen Salzes ist auf die Wirkung des Schwefelwasserstoffs zurückzuführen.

Hiermit soll die in obigen Versuchen gleichfalls zu Tage tretende Nebenwirkung des Antimon nicht in Abrede gestellt werden. Es kann diese um so leichter zu Stande kommen, als das bei der Zersetzung gebildete, in Wasser unlösliche, Antimonpentasulfid, über dessen Resorptionsverhältnisse wir bisher noch nichts Genaueres wissen, bei seinem Freiwerden in der Säftemasse durch das gleichzeitig aus dem Schlippe'schen Salze sich abspaltende Natriumcarbonat gewiss theilweise in Lösung, und so zur Resorption kommt. Indessen wenn man bedenkt, dass das Natriumsulfantimoniat nur 25,3 pCt.,

¹⁾ l. c.

dagegen z. B. der Brechweinstein 36,3 pCt. Antimon enthält, dass demnach in 0,3 Grm. unserer Substanz nur 0,075 Grm. Antimon vorhanden sind, dass ferner für kleinere Thiere tödtliche Dosen Brechweinstein ungefähr 0,4—0,7 Grm., entsprechend 0,144 bis 0,252 Grm. Antimon entfalten, so wird man wohl die Antimonwirkung hinsichtlich der Todesursache bei Darreichung von Schlippe'schem Salze vollkommen ausser Acht lassen können, und allein den Schwefelwasserstoff dafür verantwortlich zu machen haben.

Die Versuche, bei denen das Schlippe'sche Salz direct in die Blutbahn eingeführt wird, zeigen, dass die Bildung des Schwefelwasserstoffs explosionsartig vor sich geht. Durch einige tiefe Expirationsstösse wird eine bedeutende Quantität des Gases exhalirt. Andererseits sehen wir aber auch, dass Thiere, denen grössere Dosen der Salzlösung auf einmal subcutan beigebracht werden, auch, wenngleich weniger Schwefelwasserstoff nach einiger Zeit durch die Athmungsorgane verlieren.

Wenn man dagegen in längeren Intervallen kleine Dosen von 0,05—0,1 Grm. Schlippe'sches Salz, entsprechend 0,008—0,016 Grm. H_2S subcutan einführt, so macht sich nur eine minimale Abscheidung des Gases bemerklich.

Da hiermit die Bildung des Schwefelwasserstoffs aus dem Natriumsulfantimoniat im Thierkörper sicher gestellt ist, so kann die Ausscheidung eines aliquoten, von der Art der Einführung abhängigen Theiles desselben durch die Lungen nicht Wunder nehmen, da das Gleiche in allen Versuchen früherer Experimentatoren, die fertig gebildeten Schwefelwasserstoff anwandten, beobachtet worden ist¹⁾. Cl. Bernard²⁾ giebt an, dass das Einbringen selbst grösserer Mengen von Schwefelwasserstoff in die Jugularvene eines Hundes ohne nachtheilige Folgen für denselben sein kann, da das Gas sofort durch die Lungen ausgeschieden werde, und ist deshalb der Meinung, dass dasselbe nur vom arteriellen Systeme aus toxisch zu wirken vermag. Dagegen nehmen Kaufmann und Rosenthal³⁾, die gleichfalls eine Ausscheidung von Schwefelwasserstoff durch die

¹⁾ Demarquay, Notes sur l'hydrogène sulphuré. Comptes rend. LX. p. 724.

²⁾ Cl. Bernard, Leçons sur les substances toxiques. p. 57.

³⁾ Kaufmann und Rosenthal, Ueber die Wirkungen des Schwefelwasserstoffgases auf den thierischen Organismus. Arch. f. Anatom. u. Physiol. 1865. S. 659.

Lungen beobachteten, dessen Wirkungsfähigkeit auch vom venösen Gefässsysteme an.

Für die Erklärung dieser Schwefelwasserstoffausscheidung bietet sich in unseren Versuchen ein Anhaltspunkt. Dieselbe hängt, wie wir gezeigt haben, von der Menge des mit einem Male in das Blut eintretenden Gases ab. Gelangt plötzlich eine grössere Quantität von diesem in die Blutbahn, so kann in Folge von Verhältnissen, die später auseinandergesetzt werden sollen, eine vollständige Bindung desselben durch das Blut nicht stattfinden; das Gas gelangt in den Lungenkreislauf und wird hier ausgeschieden. Unter allen Umständen bleibt jedoch ein Rest desselben im Blute und bewirkt toxische Erscheinungen.

Einwirkung des Schwefelwasserstoffs auf den Thierkörper, insbesondere auf das Blut.

Es ist unschwer einzusehen, dass die Art der Einwirkung des Schwefelwasserstoffs in den vorstehenden Versuchen eine ganz andere ist, als wenn dem Thierkörper diese Substanz in wässriger Lösung oder als Gas einverleibt wird. Es kommt hier ein Factor zur Geltung, der auch ausserhalb des Thierkörpers auf den Gang einer grossen Reihe chemischer Reactionen von Erfolg bedingendem Einfluss ist, und der in letzter Zeit von Moleschott¹⁾ gleichfalls zur Erklärung einer Arzneimittelwirkung herbeigezogen ist, nemlich der Status nascendi. Es war deshalb wohl zu vermuthen, dass, da einmal das Wesen der Wirkung des Natriumsulfantimonjats als eine Wirkung des Schwefelwasserstoffs erkannt war, nunmehr auch vielleicht fassbare Elementarwirkungen des letzteren in dem Medium, in welchem er hauptsächlich zur Entstehung gelangt, dem Blute, aufzufinden wären. Der Versuch bestätigte diese Vermuthung.

Es ist bekannt, dass wenn man Blut mit Schwefelwasserstoffwasser mischt, oder einen Schwefelwasserstrom durch sauerstoffhaltiges Blut leitet, in demselben gewisse Veränderungen eintreten, die von Hoppe-Seyler²⁾, dem wir ja auf diesem Gebiete so

¹⁾ J. Moleschott, Ueber die Heilwirkungen des Jodoforms. Wiener Medic. Wochenschr. 1878. No. 24, 25, 26.

²⁾ Hoppe-Seyler, Einwirkung des Schwefelwasserstoffgases auf das Blut. Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1863. S. 433, und Medicinisch-chemische Untersuchungen. Heft 1. S. 151.

Vieles verdanken, entdeckt und von Kaufmann und Rosenthal (l. c.), sowie von Lewisson¹⁾ bestätigt wurden. Das so behandelte Blut nimmt eine schmutzig-grüne, in dicken Schichten schmutzig-braune Farbe an, und bei spectrokopischer Beobachtung sieht man statt der beiden Absorptionsstreifen des Sauerstoffhämoglobin das breite Band des reducirten Hämoglobin auftreten. Bevor jedoch die Reduction beendet ist, tritt ein neuer schmaler Absorptionsstreifen im Roth, zwischen den Frauenhofer'schen Linien C und D näher an D liegend auf. Derselbe ist nach Hoppe-Seyler nicht als ein Hämatinstreifen, sondern als von einer Schwefelverbindung des Hämatin oder Hämoglobin herrührend anzusprechen. Er begründet dies dadurch, dass dieser Streifen nicht die Lage im Spectrum hat wie der Hämatinstreifen, und dass derselbe, wenn man das betreffende Blut erst mit Ammoniak und Wasser passend verdünnt und dann Schwefelammonium zusetzt, unverändert seine ursprüngliche Lage beibehält, während ebenso behandelte Hämatinlösungen bald die von Stokes beschriebenen, im Grün liegenden Streifen des reducirten Hämatins zeigen. Die geschilderte Zersetzung des Blutes oder einer Hämoglobinlösung durch Schwefelwasserstoff findet nicht statt, wenn dieselben sauerstofffrei gemacht oder mit Aetzammoniak versetzt werden. Durch weitere Einwirkung von Schwefelwasserstoff wird die neu entstandene Modification des Blutfarbstoffs zersetzt, unter Bildung eines, in dünnen Schichten olivengrünen, in dickeren Schichten dunkelrothbraunen Körpers, der keinen Absorptionsstreifen mehr zeigt. Hierbei scheidet sich Schwefel ab.

Preyer²⁾, der sich gleichfalls mit diesem Gegenstande beschäftigte, und auch gute Lagebestimmungen der betreffenden Absorptionsstreifen giebt, kommt zu dem Resultate, dass bei der Einwirkung des Schwefelwasserstoffs auf das Blut der Reihe nach drei Verbindungen entstünden, und zwar 1) ein Schwefel-Sauerstoffhämoglobin (sauerstoffhaltiges Schwefelhämoglobin), 2) ein sauerstoffreies Schwefelhämoglobin, und 3) ein Schwefelwasserstoffhämoglobin ohne charakteristisches Spectrum.

Wenngleich er diese Verbindungen nicht darzustellen vermochte, so hat die Annahme des Entstehens derselben doch aus

¹⁾ Lewisson, Zur Frage über Ozon im Blute. Dieses Archiv 1866. S. 15.

²⁾ Preyer, Die Blutkrystalle. Jena 1871. S. 157.

dem ganz constanten Auftreten der drei spectroscopischen Bilder, des Schwefelwasserstoffstreifens neben den beiden Sauerstoffhämoglobinstreifen, des H_2S -Streifens neben dem Streifen des reducirten Hämoglobin, und schliesslich eines von Absorptionsstreifen freien Bildes viel Wahrscheinlichkeit für sich.

Trotz vielfacher, direct darauf gerichteter Untersuchungen ist es bisher nicht möglich gewesen bei Thieren, die toxische Dosen von Schwefelwasserstoff in irgend einer Form erhielten, derartige Veränderungen des Blutes nachzuweisen. Kaufmann und Rosenthal (l. c.) vermochten nur bei Fröschen eine schmutzig-grüne Verfärbung des Blutes, und in demselben den Streifen des reducirten Hämoglobin nachzuweisen, während die Blutuntersuchung auf gleiche Weise behandelter Kaninchen stets nur die normalen Streifen des Sauerstoffhämoglobin ergaben, welches jedoch schon durch einen geringeren Zusatz von Schwefelammonium reducirt wurde.

Es ist nun leicht zu zeigen, dass bei Einführung von Schlippe'schem Salze, der aus demselben sich bildende Schwefelwasserstoff die charakteristische elementare Veränderung des Blutes, nemlich das Auftreten des Absorptionsstreifens bei D, den ich von jetzt ab nach dem Vorschlage von Lankester ¹⁾ Sulfhämoglobinstreifen nennen werde, hervorruft.

Es genügen für Frösche schon 0,025 — 0,05 Grm. Schlippe'sches Salz, subcutan injicirt, um nach etwa 10—15 Minuten denselben im Blute nachweisen zu können. Er tritt als ausgeprägtes Band hervor, das besonders in etwas concentrirten Blutlösungen einen feinen Saum bis zur Linie D heran sendet. Je mehr man die Blutlösung verdünnt, um so heller wird der Streifen, indem zugleich die Absorptionsstreifen des Sauerstoffhämoglobin schärfer sichtbar werden. Auch bei Warmblütern, die mit Schlippe'schem Salze vergiftet sind, lässt sich der Sulfhämoglobinstreifen nach dem Tode, und schon während des Lebens zeigen, gleichgültig ob die Vergiftung durch subcutane Einführung oder durch directe Injection in ein Gefäss oder in den Magen zu Stande kommt. Legt man Thieren eine Körperarterie und -Vene derart frei, dass aus denselben jederzeit Blut zur Untersuchung genommen werden kann,

¹⁾ Bei Preyer (l. c.) S. 158.

und injicirt ihnen dann 0,2—0,4 Grm. Schlippe'sches Salz, so kann man nach einiger Zeit in den dem Gefässe entnommenen Blute den Sulfhämoglobinstreifen neben den Absorptionsstreifen des Sauerstoffhämoglobin wahrnehmen, und zwar früher im venösen als arteriellen Blute.

Ganz besonders heftig und schnell geht die Einwirkung des nascirenden Schwefelwasserstoffs auf das Blut vor sich, wenn man das Schlippe'sche Salz direct in ein Gefäss einführt. Trotzdem hierbei ein beträchtlicher Theil des Gases durch die Lungen exhalirt wird, so erkennt man schon bei Darreichung von 0,05 bis 0,1 Grm. des Salzes kurz nach der Injection den Sulfhämoglobinstreifen, während grössere subcutan beigebrachte Dosen ihn, wie bereits angegeben, erst nach einiger Zeit erscheinen lassen. Derselbe tritt jedoch unter allen Umständen bei toxischen Dosen ein, und deswegen beobachtet man auch nie eine Entgiftung des Thieres durch Elimination von Schwefelwasserstoff durch die Lungen. Wäre dies der Fall, so würden dieselben nicht zu Grunde gehen, und wir wären nicht im Stande das pathognostische Zeichen der Schwefelwasserstoffvergiftung nachzuweisen.

Der Sulfhämoglobinstreifen ist ungemein constant und lässt sich aus dem Blute weder durch Hindurchleiten von Sauerstoff noch von Kohlenoxyd zum Verschwinden bringen. Noch 14 Tage nach stattgehabter Vergiftung durch Schlippe'sches Salz ist er deutlich erkennbar.

Die bisher mitgetheilten Thatsachen involviren bereits eine Erklärung der heftigen toxischen Einwirkung des Schwefelwasserstoffs in unseren Versuchen. Derselbe geht, sobald er in nascentem Zustande mit dem lebenden Blute in Berührung kommt, eine feste Verbindung mit demselben ein, und zwar auf Kosten des Sauerstoffs des Blutes. Die Folge hiervon ist, dass er je nach seiner Menge substituierend für diesen eintritt, und so die rothen Blutkörperchen eines Theiles ihres Sauerstoffes beraubt. Ist dieser Theil nur klein, so treten an dem vergifteten Thiere nur die Symptome der behinderten Athmung auf, wächst er jedoch, so erfolgt in dem Augenblicke, wo die Gesammtheit der rothen Blutkörperchen so wenig Sauerstoff besitzt, dass der zur Erhaltung des Lebens nothwendige Gaswechsel nicht mehr stattfinden kann, der Tod. Zu einer totalen Substitution des Schwefels oder des Schwefel-

wasserstoffs für den Sauerstoff des Hämoglobins *intra vitam* kann es gar nicht kommen, weil das Thier schon viel früher an Sauerstoffmangel zu Grunde geht. Hiermit steht im Einklange, dass es mir bei keinem Versuche gelungen ist, im Blute der Thiere den Streifen des reducirten Hämoglobins nachzuweisen.

Schon Hoppe-Seyler¹⁾ war es aufgefallen, dass Thiere, welche durch Schwefelwasserstoff zu Grunde gegangen sind, noch Sauerstoff im Blute enthalten, und er führt diesen Umstand gegen die Ansicht von Kaufmann und Rosenthal, dass der Schwefelwasserstofftod ein Erstickungstod sei, als Einwand an, da ja gewöhnlich bei Entziehung des Sauerstoffs in der Athmungsluft das Blut kurz nach dem Tode schwarz und fast frei von Sauerstoff erscheine. Er stellte deswegen einen Versuch an, um zu zeigen, dass Thiere durch H_2S vergiftet werden, selbst wenn sie soviel Sauerstoff neben H_2S athmen, dass man annehmen sollte, dass nicht allein der Schwefelwasserstoff oxydirt, sondern auch noch hinreichend Sauerstoff geboten würde, um das Leben des Thieres zu erhalten. In der That starb ein Thier in dessen Athmungsluft sich mehr als das Doppelte des Sauerstoffvolumens befand, welches zur Oxydation des H_2S erforderlich war, unter den bekannten Symptomen.

Aus unseren Versuchen ergibt sich, dass eine gleichzeitige Zufuhr von Sauerstoff neben dem sich entwickelnden Schwefelwasserstoff auf die toxische Wirkung des letzteren ohne Einfluss sein muss, weil der Schwefelwasserstoff, sobald er in hinreichender Quantität entsteht, eine feste Bindung mit dem Blute eingeht, die durch die gewöhnlichen Gase nicht mehr aufgehoben werden kann, und als deren Index der Sulfhämoglobinstreifen auftritt. Aus dem gleichen Grunde sehen wir auch die künstliche Respiration, gleichgültig ob sie vor der Injection des Giftes oder nachher eingeleitet wird, bei toxischen Dosen von keinem Erfolge begleitet.

Trotzdem gehen die Thiere, wie es Kaufmann und Rosenthal annehmen, an Erstickung zu Grunde, die aber wahrscheinlich die Folge des Eintritts des Schwefelwasserstoffs in das Hämoglobin, und der Unfähigkeit dieser neuen Verbindung, sich an dem Gasaustausch zu betheiligen, ist, nicht aber von einer einfachen Sauerstoffentziehung herrührt. —

¹⁾ l. c. S. 157.

Es versteht sich von selbst, dass Blut ausserhalb des Körpers mit Schlippe'schem Salze versetzt, gleichfalls eine Entwicklung von Schwefelwasserstoff veranlasst, und letzterer die bereits beschriebenen Veränderungen hervorruft. Der Sulfhämoglobinstreifen tritt auch in Kohlenoxyd-Blut nach Einbringen von Schlippe'schem Salze zu Tage.

Es erübrigt nunmehr noch, die einigermaassen befremdende Thatsache der Erhaltung der Erregbarkeit der rechten Herzhälfte im Vergleiche zu der des linken Herzens und der ganzen übrigen Körpermusculatur zu erwähnen. Ob diese Wirkung, die von den Forschern, die mit fertigem Schwefelwasserstoff experimentirten, nicht beobachtet wurde, eine Wirkung des nascirenden Schwefelwasserstoffs oder des Antimon, oder einer Combination beider zugeschrieben werden muss, und welches die Ursache der localisirten Erhaltung der Erregbarkeit sei, vermochte ich bisher nicht zu entscheiden. Eine ähnliche, wenngleich bei weitem nicht so auffällige Beobachtung machte Böhm¹⁾ bei der Untersuchung der Wirkung der Kalisalze auf das Herz.

Die bisher mitgetheilten Thatsachen über die Zerlegung des Natriumsulfantimoniats im Thierkörper, sind, wie ich glaube, nach zwei Richtungen hin beweisend. Einmal widerlegen sie den schon von Liebreich bekämpften Ausspruch Pereira's, „dass wir nicht hoffen dürfen die Einwirkung der einzelnen Agentien auf den Organismus mit so grosser Genauigkeit bestimmen zu können, wie dies bei den meisten chemischen Prozessen ausserhalb des Körpers der Fall ist“, andererseits zeigen sie, wie eine für den Organismus differente Substanz in dem Momente ihres Entstehens im Thierkörper aus einer anderen, zu einer elementaren Wirkung gelangen kann, die dieselbe, fertig gebildet in den Körper eingeführt, nicht zu zeigen vermag.

¹⁾ Böhm, Ueber Wiederbelebungen nach Vergiftungen und Asphyxie. Archiv f. experim. Pathologie und Pharmakologie. Bd. VIII. S. 70.