

V.

(Aus dem pharmakologischen Institute der Universität.)

Ueber das Verhalten der Xanthogensäure und der xanthogensauren Alkalien im thierischen Organismus und die Giftwirkung des Schwefelkohlenstoffs.

Von Dr. L. Lewin,

Assistenten am pharmakologischen Institute zu Berlin.

Im Verfolge meiner Untersuchungen über die Differenz in der Wirkung mancher Substanzen, die im Körper erst zur Abspaltung gelangen, oder fertig gebildet in denselben eingeführt werden, trat an mich die Nothwendigkeit heran Stoffe zu finden, die nach zwei Seiten hin der Untersuchung zugänglich sind, d. h. deren Umsetzungsart genau bekannt ist, und von denen das eine oder das andere Umsetzungsproduct eine erkennbare Einwirkung auf gewisse Bestandtheile des Thierkörpers, insbesondere auf das Blut zu äussern vermag. Nur wenn diese Bedingungen erfüllt sind, kann man im Stande sein den Einfluss, resp. eine elementare Einwirkung leicht zersetzlicher Substanzen oder deren Componenten auf den thierischen Organismus zu verfolgen. Ich hege ausserdem die Ueberzeugung, dass die Forschung auf diesem Wege zur Aufklärung der Wirkungsweise einer Reihe von Arzneimitteln gelangen wird, die sich bisher der Erkenntniss entzogen haben. Für die Einleitung und Beförderung gewisser Umsetzungsvorgänge von Substanzen besitzt der Thierkörper vielfache Mittel. So hat Liebreich den Einfluss des Alkalis von Blut und Geweben zur Erklärung der Wirkungsweise des Chlorals herangezogen, Binz¹⁾ wies nach, dass höchst wahrscheinlich die Kohlensäure des thierischen Organismus für die Umsetzung und die Wirkungsweise der Jodide und Jodate nothwendig ist, längst bekannt ist der Werth des Sauerstoffs für die

¹⁾ Binz, Ueber Jodoform und Jodsäure. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1878. S. 327.

Umwandlung vieler in den Thierkörper eingeführter Substanzen, und ich habe dargethan, dass gewisse geschwefelte Körper in Verbindung mit der Kohlensäure des Körpers in demselben Schwefelwasserstoff bilden, der eine erkennbare Elementareinwirkung auf das lebende Blut ausübt.

Die folgende Mittheilung hat nun einen doppelten Zweck zu erfüllen. Einmal soll sie zeigen, wie eine Substanz nur durch die Körperwärme zur Zerlegung kommt, und andererseits wie ein Spaltungsproduct derselben eine Elementareinwirkung auf das lebende Blut zu Wege bringt, die durch Einführung dieses fertig gebildeten Stoffes nicht erreicht werden kann. Es handelt sich um

Die xanthogensauren Salze und die Xanthogensäure.

Das Studium der Wirkungsweise der Sulfocarbonate, speciell der trisulfocarbonsauren Alkalien¹⁾ führte mich darauf, die von der Disulfocarbonsäure sich ableitenden Xanthogenate in den Bereich der Untersuchung zu ziehen. Um den Zusammenhang dieser Körper übersichtlich darzustellen, will ich deren chemische Zusammensetzung hier kurz anführen. Dem bekannten Kohlensäureanhydrid entspricht, wenn an Stelle des Sauerstoffs Schwefel tritt, der Schwefelkohlenstoff:



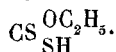
der hypothetischen Kohlensäure entspricht, wenn dieselbe Substitution vorgenommen wird, die darstellbare Trisulfocarbonsäure:



ist nur ein Sauerstoffatom der beiden Hydroxylgruppen in der hypothetischen Kohlensäure durch Schwefel ersetzt, so entsteht die Disulfocarbonsäure:

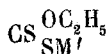


und wenn in dieser dem Wasserstoff des Hydroxyls das Radical C_2H_5 substituirt wird, so drückt die Formel die Zusammensetzung der Xanthogensäure oder Aethyldisulfokohlensäure aus:



¹⁾ Dieses Archiv Bd. 76.

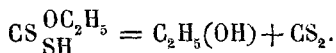
Die Salze dieser Säure entstehen durch Eintritt eines Metalls an Stelle des noch vorhandenen Wasserstoffs:



wo M' ein einwerthiges Metall bedeutet.

Die xanthogensauren Salze sowie die Xanthogensäure wurden zuerst von Zeise¹⁾ dargestellt, und die ersteren später von Hlasiwetz²⁾ in ihrer Zusammensetzung genauer erforscht. Das xanthogensaure Kali entsteht mit grosser Leichtigkeit beim Zusammenbringen einer gesättigten alkoholischen Lösung von Kalihydrat mit Schwefelkohlenstoff. Es erstarrt das Gemisch sofort zu einem Krystallbrei von feinen, glänzenden, leicht gelblichen Nadeln. Durch Abtrocknen derselben auf Thonplatten und öfteres Waschen mit Aether, in dem sie fast unlöslich sind, können sie von dem überschüssigen Schwefelkohlenstoff befreit und rein erhalten werden. Das xanthogensaure Natrium habe ich durch Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf Natriumalkoholat in gelben Krystallen erhalten. Beide Salze sind in Wasser sehr leicht löslich, weniger gut in Alkohol.

Die Xanthogensäure erhält man nun aus einem dieser Alkalisalze durch Zusatz einer verdünnten Säure, am besten verdünnter Schwefelsäure (1:4 Wasser). Das Gemisch wird milchig trübe, und wenn man dasselbe genügend mit Wasser verdünnt und umrührt, so scheiden sich am Boden des Gefässes gelbbraun gefärbte Oeltropfen ab. Man wäscht die letzteren so lange mit Wasser nach bis letzteres sich nicht mehr bei der Prüfung mit Baryt als schwefelsäurehaltig erweist. Die Xanthogensäure röthet und bleicht Lackmuspapier, hat einen scharfen an frische Zwiebeln erinnernden Geruch und schmeckt intensiv brennend. Sie lässt sich selbst in der Kälte nicht lange unzersetzt erhalten. In der Wärme zerlegt sie sich schon bei 25° C. grad auf in Alkohol und Schwefelkohlenstoff:



¹⁾ Zeise, Die Xanthogensäure nebst einigen Producten und Verbindungen derselben. Jahrb. der Chemie und Physik von Schweigger. Bd. VI. S. 1 und Bd. XIII. S. 160.

²⁾ Hlasiwetz, Ueber einige Xanthinverbindungen. Liebigs Annalen d. Chemie. N. R. Bd. XLVI. 1862. S. 87.

Als charakteristisches Reagens auf Xanthogensäure ist der hellgelbe Niederschlag, den dieselbe mit Kupfersalzen giebt, zu verwenden.

Das eben geschilderte chemische Verhalten der Xanthogensäure und der Xanthogenate legten mir eine Reihe von Fragen zur Beantwortung nahe. Es war zu constatiren, ob die eingeführte Xanthogensäure auch im Thierkörper einer Spaltung in Alkohol und Schwefelkohlenstoff unterläge, und wenn dieser Fall eintrat, so war die Möglichkeit vorhanden, dadurch eine energischere Einwirkung des einen oder anderen Spaltungsproductes auf Bestandtheile des Thierkörpers zu erreichen, als es durch diese fertig eingeführten Substanzen möglich ist. Ausserdem war es denkbar, dass die xanthogensauren Alkalien, die unter dem Einflusse verdünnter Säuren Xanthogensäure bilden, durch die Kohlensäure des Körpers, oder die freie Säure des Magens die gleiche Veränderung erlitten.

Die Wirkung der Xanthogensäure auf Thiere.

Injicirt man kleinen Thieren, z. B. Meerschweinchen, $\frac{1}{2}$ —1 Grm. Xanthogensäure in das Unterhautzellgewebe, so tritt nach etwa 15 bis 20 Minuten eine Einwirkung auf. Die Thiere athmen schneller, taumeln hin und her, legen sich nach einiger Zeit hin, sind gegen jeden äusseren Reiz unempfindlich, und selbst durch Berührung der Cornea können dann keine Reflexbewegungen mehr ausgelöst werden. Je nach der Grösse der Dosis hält diese Anästhesirung und Hypnotisirung von 1 bis 4 Stunden an. Alsdann erwacht das Thier und allmählich stellt sich Motilität und Sensibilität, wenngleich nicht in ganz vollkommener Weise wieder her. Einige der so behandelten Thiere bleiben am Leben, andere gehen schon nach einem Tage zu Grunde. Bei Kaninchen ist das Bild im Grossen und Ganzen dasselbe. Dosen von 1— $1\frac{1}{2}$ Grm. bewirken nach etwa $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden Motilitätsstörungen. Hierauf bildet sich eine complete Anästhesie des ganzen Körpers aus und das Thier liegt, selten athmend, auf einer Seite da. Berührung der Injectionsstelle ist, so lange die Anästhesie noch nicht eingetreten ist, schmerzhaft, und ruft lautes Schreien hervor. Nach 3—4 Stunden — wenn die Dosis grösser war noch früher — tritt Dyspnoe auf, die nach und nach zunimmt, das Maul wird bei jedem Athemzuge weit aufgesperrt, und nachdem dieser Zustand einige Zeit gewährt hat, tritt

unter ganz bedeutender Abkühlung der Körpertemperatur der Tod ein. Grössere Dosen von 2—3 Grm. beschleunigen entsprechend den Eintritt dieser Giftwirkung, während solche von 0,2—0,5 Grm. ohne weitere Benachtheiligung ertragen werden.

Ich lasse hier einige derartige Versuchsprotocolle folgen:

I.

Ein kleines Kaninchen erhält 1 Grm. Xanthogensäure subcutan injicirt. Nach $3\frac{1}{2}$ Stunden tritt unter den Erscheinungen der Erstickung der Tod ein. Das Herz vollführte nach dem Tode noch circa 20 Minuten lang spontane Bewegungen.

II.

Einem kleinen Kaninchen wird 1 Grm. Xanthogensäure subcutan injicirt. Nach 1 Stunde tritt leichte Parese der Extremitäten ein, nach 2 Stunden Anästhesie des Rumpfes und nach $2\frac{1}{2}$ Stunden stirbt das Thier unter Symptomen der Dyspnoe.

III.

Ein mittelgrosses Kaninchen erhält um

10 Uhr 30 Min. $1\frac{1}{2}$ Grm. Xanthogensäure subcutan injicirt.

11 - — - Das Thier legt sich auf die Seite; beschleunigte Athmung. Zittern des Körpers; Parese der Extremitäten; leichte Anästhesie des ganzen Rumpfes; von der Cornea aus werden jedoch noch Reflexbewegungen ausgelöst.

11 - 30 - Lähmung der Extremitäten.

12 - 30 - Complete Anästhesie. Auch die Berührung der Cornea ist ohne Effect.

1 - 15 - Tiefe, schnappende Respiration. Pupillen erweitert.

2 - 15 - Eintritt des Todes. Das Herz pulsirt noch etwa 15 Minuten nach erfolgtem Respirationsstillstand. Die Erregbarkeit desselben für electrische Ströme ist noch zu constatiren, nachdem die der Musculatur geschwunden ist.

IV.

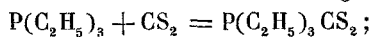
Einem mittelgrossen Kaninchen werden $2\frac{1}{2}$ Grm. Xanthogensäure subcutan injicirt. Nach 14 Minuten tritt Parese der hinteren Extremitäten ein, nach 20 Minuten Anästhesie sämmtlicher Extremitäten, so dass man sie mit der Zange kneifen kann, ohne Reflexbewegungen dadurch auszulösen. Nach 26 Minuten sind alle Extremitäten gelähmt. Die bis dahin sehr frequente Respiration ist sehr verlangsamt. Nach 45 Minuten stellt sich vollkommene Anästhesie des ganzen Rumpfes ein. Nach 1 Stunde 15 Minuten erfolgt der Tod unter klonischen, nicht lange andauernden Zuckungen und bedeutender Athemnoth.

In diesen Versuchen machten sich ausser den eben geschilderten Symptomen noch besonders zwei Erscheinungen bemerkbar, die eine wesentliche Bedeutung beanspruchen. Es trat nemlich etwa

4—6 Minuten nach erfolgter Injection der Xanthogensäure die Ausscheidung eines übelriechenden, Bleipapier nicht schwärzenden Gases aus den Lungen auf, die fast bis zum Tode anhielt. Ausserdem zeigte sich bei allen Thieren in der nach dem Tode vorgenommenen spectroscopischen Untersuchung des dunklen Blutes ein Absorptionsstreifen im Roth, der in meinem Apparat ($D = 47$) auf 33—35 der Millimeterscala lag. Derselbe verhält sich genau so wie der durch Nitrobenzol im Blute hervorgerufene und von mir¹⁾ näher untersuchte Absorptionsstreifen.

Was die erstgenannte Erscheinung, die Ausscheidung eines übelriechenden Gases aus den Lungen anlangt, so konnte dieses nach dem oben über die Zersetzung der Xanthogensäure Angeführten nichts Anderes sein als Schwefelkohlenstoff. Es war jedoch nothwendig denselben objectiv nachzuweisen. Zu diesem Zwecke liess ich die Thiere durch Müller'sche Ventile athmen, und zwar derart, dass die Expirationsluft auf ihrem Wege bis zum Ventil nirgends mit Kautschuk, der ja den Schwefelkohlenstoff für seine Lösung in Beschlag nimmt, in Berührung kam. Die Trachealcantile stand durch ein Schliffstück in luftdichter Verbindung mit einem langen Gabelrohr, dessen Schenkel rechtwinklig nach oben gebogen waren. Der längere, für die Expirationsluft bestimmte Schenkel passte gleichfalls durch ein Schliffstück in ein Rohr, das zu dem Expirationsventile ging. Letzteres hatte als Verschluss ein eingeschliffenes, in der Mitte für das zum Boden des Gefässes gehende Rohr durchbohrtes Glasstück.

Als Sperrflüssigkeit für das Ventil wählte ich das Triäthylphosphin in alkoholischer Lösung. Das farblose Triäthylphosphin verbindet sich direct mit dem Schwefelkohlenstoff zu einer in rubinrothen Krystallen sich darstellenden Verbindung:



wenn demnach nach Einverleibung von Xanthogensäure durch die Exhalationsluft eine Rothfärbung der Triäthylphosphinlösung eintrat, so war mit Sicherheit dadurch der Nachweis des Schwefelkohlenstoffs, und andererseits der Zerfall der Xanthogensäure durch die thierische Wärme in Schwefelkohlenstoff und Alkohol geliefert.

¹⁾ Verhandlungen der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin, 1879. No. 8.

V.

Ein grosses Kaninchen wird auf dem Halter befestigt, die Tracheotomie gemacht, und die Trachealkanüle mit dem Gabelrohr und dieses mit den Ventilen in Verbindung gesetzt. Subcutane Injection von 2 Grm. Xanthogensäure. Nach 8 Minuten beginnt eine leichte Röthung des Triäthylphosphin, die gradatim zunimmt. Nach 24 Minuten wird das Thier losgebunden. Die Respiration ist sehr frequent. Anästhesie des ganzen Körpers. Nach 34 Minuten hat die Respiration an Frequenz abgenommen. Nach 40 Minuten beginnt sich Dyspnoe einzustellen, die nach 58 Minuten zum Tode führt. Das freigelegte Herz pulsirt noch 24 Minuten. Die spectroskopische Untersuchung des Blutes zeigt einen Absorptionsstreifen zwischen 34—35 der Scala.

VI.

Ein kleines Kaninchen wird tracheotomirt, und die Trachealkanüle wie vorher mit den Ventilen in Verbindung gesetzt. Subcutane Injection von $1\frac{1}{2}$ Grm. Xanthogensäure. Nach 10 Minuten beginnt sich die Triäthylphosphinlösung ganz leicht zu röthen. Nach 40 Minuten wird das roth gewordene Triäthylphosphin entfernt und durch eine frische Lösung ersetzt. Nach 54 Minuten ist vollkommene Anästhesie des ganzen Körpers eingetreten. Das Thier respirirt tief und selten. Nach 2 Stunden hat sich auch die frische Triäthylphosphinlösung geröthet. Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden wird das Thier losgebunden. Es liegt selten athmend und absolut gefühllos auf der Seite. Ab und zu treten drehende Bewegungen des Kopfes um seine Längsaxe ein. Nach 5 Stunden stirbt das Thier unter heftiger Dyspnoe. Das Blut zeigt ausser den beiden Oxyhämoglobinstreifen noch einen Streifen im Roth des Spectrums zwischen 34—36 der Scala.

Es konnte nach diesen Versuchen nicht mehr zweifelhaft sein, dass sich in der That aus der Xanthogensäure im Thierkörper Schwefelkohlenstoff abspalte, und hieraus folgte, dass das andere Spaltungsproduct Alkohol sein musste. Ich habe denselben durch Einschalten eines zweiten Expirationsventils mittelst der Chromsäure- und auch der Lieben'schen Jodoformreaction nachgewiesen.

Aus diesen Thatfachen erklären sich eine Reihe von Symptomen, die in dem Thierversuche zu Tage treten. Zuvörderst die nach kürzerer oder längerer Zeit, je nach der Grösse der Dosis, eintretende Anästhesie und Analgesie. Dieselbe kann das Product aus beiden Spaltungsfactoren sein, und deswegen ist es nicht leicht zu entscheiden ob der eine oder der andere von beiden mehr zum Zustandekommen derselben beiträgt. Indess ein Anhalt hierfür er giebt sich doch aus den Mengenverhältnissen der beiden sich entwickelnden Substanzen. Denn 1 Grm. Xanthogensäure liefert nach ihrer vollkommenen Zersetzung 0,62 Grm. Schwefelkohlenstoff und 0,37 Grm. Alkohol. Da nun nach den bisher vorliegenden Unter-

suchungen die Wirkungsweise des Schwefelkohlenstoffs symptomatologisch mit der des Alkohols sehr viele Punkte gemeinsam hat, so ist ein Ueberwiegen des ersteren mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Es erhält diese Annahme noch eine Stütze durch das Auftreten einer so complete Anästhesie des ganzen Körpers inclusive der Cornea, dass selbst durch Berührung der letzteren keine Reflexbewegung mehr ausgelöst werden kann. Es tritt diese Erscheinung bei dem Alkohol und anderen anästhesirend resp. hypnotisirend wirkenden Substanzen erst ein, wenn das Thier sich in tiefem Schläfe befindet, bei der Vergiftung mit Xanthogensäure indess, und wie ich später zeigen werde, auch bei der mit reinem Schwefelkohlenstoff, schon bei noch zum Theil erhaltenem Sensorium. Es ist deswegen wohl der Schluss erlaubt, dass das wesentliche Organ für die Symptomatologie der Xanthogensäurevergiftung der Schwefelkohlenstoff ausmacht.

Ausser diesen während des Lebens auftretenden Symptomen habe ich bereits eines Befundes Erwähnung gethan, welcher im Blute der durch Xanthogensäure zu Grunde gegangenen Thiere auftritt. Es ist dies ein neben den beiden Oxyhämoglobinstreifen bestehender Absorptionsstreifen, der sich zwischen 33—35 der Millimeterscala befindet, wenn D auf 47, der α -Streifen des Oxyhämoglobin zwischen 46—50, der β -Streifen zwischen 57—64 liegt. Dieser Absorptionsstreifen rückt durch Zusatz von Alkalien näher an α heran, und verschwindet, wenn man das betreffende Blut mit Ammoniak und Schwefelammonium behandelt. Zugleich treten dann im letzteren Falle statt der beiden Oxyhämoglobinstreifen die Absorptionsstreifen des Hämochromogen (Hoppe-Seyler) oder des reducirten Hämatins (Stokes) auf. Auf Grund dieser Lageverhältnisse und des Verhaltens gegen die besagten Reagentien muss dieser Streifen als dem Hämatin angehörig betrachtet werden, und ist somit identisch mit dem durch Nitrobenzol im lebenden Blute erhaltenen. Welchem der beiden aus der Xanthogensäure sich absplattend Körper ist nun diese Einwirkung zuzuschreiben? Wir wissen aus den Untersuchungen von Preyer¹⁾, dass durch Einwirkung kleiner Mengen von absolutem Alkohol auf Blut, das optische Verhalten des letzteren sich nicht ändert, selbst

¹⁾ Preyer, Die Blutkrystalle. 1871. S. 102.

wenn man soviel hinzusetzt, dass eine Trübung durch Ausfällen von Eiweiss stattfindet. Auf Zusatz von Wasser kann man diese Trübung zum Verschwinden bringen, und erhält dann im Spectrum nur das Bild des Sauerstoffhämoglobin. Coagulirt man jedoch durch Zusatz von mehr Alkohol und gelindes Erwärmen das Eiweiss von Blutlösungen oder frischen Blutkrystallen vollständig, dann tritt natürlich eine Hämatinbildung ein. Dass derartige Verhältnisse jedoch nicht in der Blutbahn vor sich gehen können, ist eigentlich selbstverständlich. Denn einmal entwickelt sich z. B. aus 2 Grm. Xanthogensäure — einer für Kaninchen tödtlichen Dosis — nur 0,74 Grm. Alkohol, die nicht die Fähigkeit haben, die Totalität des Blutes durch Spaltung des Hämoglobins zu verändern, andererseits aber ist es bekannt, dass man selbst durch grosse Dosen von Substanzen, die Eiweiss aus Blutlösungen fällen, bisher nicht im Stande gewesen ist, im lebenden Blute Hämatin zu erzeugen. Es bleibt deswegen nur der Schwefelkohlenstoff als Ursache für das Auftreten des Absorptionsstreifens im Roth nach der Xanthogensäurevergiftung übrig.

Dieser Umstand, sowie die Nothwendigkeit die Wirkungsweise des fertig eingeführten Schwefelkohlenstoffs im Vergleich zu dem aus der Xanthogensäure entwickelten, kennen zu lernen, legten es mir nahe, den Schwefelkohlenstoff einer besonderen experimentellen Prüfung zu unterziehen, zumal die bisherigen Angaben über die toxikologischen Eigenschaften desselben nicht übereinstimmen.

Die Einwirkung des Schwefelkohlenstoffs auf Blut und den Thierkörper.

Setzt man zu einer Blutlösung einige Tropfen Schwefelkohlenstoff, so tritt nach 2—3 Stunden bei Zimmertemperatur — beim gelinden Erwärmen schon nach 15—20 Minuten — eine Dunkelfärbung des Blutes ein, die durch Schütteln mit Luft nicht mehr verschwindet, und man sieht dann bei der spectroscopischen Untersuchung des Blutes ausser den beiden Oxyhämoglobinstreifen einen Absorptionsstreifen im Roth, der je nach der Concentration der angewandten Blutlösung zwischen 33—36 der Millimeterscala liegt. Derselbe rückt durch Zusatz eines Alkalis als breiter Schatten an α heran, bei geeigneter Verdünnung ist er jedoch als feine Linie

zwischen 41—42 zu erkennen. Durch Behandeln derartigen Blutes mit Ammoniak und Schwefelammonium in geeigneter Verdünnung verschwindet dieser Streifen, und statt des Oxyhämoglobinstreifens erscheint das Spectrum des Hämochromogen. Auch Preyer¹⁾ sah schon einen Absorptionsstreifen zwischen C und D des Spectrum's als er Schwefelkohlenstoff mit Blut gemischt 5—6 Tage bei 11° stehen liess.

Man erkennt, dass dieses Resultat der Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf todtcs Blut vollkommen übereinstimmt mit dem durch Xanthogensäure im Thierkörper erhaltenen. Da nun bei der Xanthogensäure ein derartiger Einfluss des mitentstehenden Alkohols ausgeschlossen werden kann, so bleibt nur übrig, den sich abspaltenden Schwefelkohlenstoff als ätiologisches Moment für die Entstehung des eben beschriebenen Absorptionsstreifens, und andererseits diesen Streifen nach seinem physikalischen und chemischen Verhalten als dem Hämatin angehörig zu betrachten.

Es entsteht nun die Frage, welchem Umstande der Schwefelkohlenstoff diese Fähigkeit der Hämatinbildung verdanke. Die Antwort hierauf habe ich bereits in meiner Untersuchung über Nitrobenzol gegeben. Ich wies nach, dass eine Reihe von organischen Substanzen, den verschiedensten Gruppen angehörig, wie Aether, Petroleumäther, Binitrobenzol, Aceton u. A. in Folge ihrer gemeinsamen Eigenschaft die rothen Blutkörperchen aufzulösen, beim Zusammenbringen mit Blut den oben gekennzeichneten Absorptionsstreifen des Hämatin zu erzeugen im Stande sind. Der Schwefelkohlenstoff ist einer dieser Körper. Hermann²⁾ zeigte durch Versuche mit Blut, das sich in einer feuchten Kammer befand, und auf das er durch eine sinnreiche Vorrichtung verschiedene Substanzen einwirken lassen konnte, dass wenn Methylchlorür oder Schwefelkohlenstoff mit den Blutkörperchen in Berührung kam, diese am Rande nach und nach anschwellen, kuglig werden, dann an Lichtbrechungsvermögen verlieren, immer mehr verblassen und schliesslich meist spurlos verschwinden.

Ich habe nun schon früher darauf hingewiesen, dass es möglich sein würde, durch die eine oder die andere der angeführten

¹⁾ Preyer, l. c. S. 105.

²⁾ Hermann, Ueber die Wirkungsweise einer Gruppe von Giften. Arch. f. Anat. u. Physiologie. 1866. S. 31 u. 32.

Substanzen auch im lebenden Blute gleichwie durch Nitrobenzol den Hämatingstreifen zu erzeugen, wenn die geeigneten Bedingungen hierzu vorhanden wären. Als solche bezeichnete ich entweder eine möglichst langsame Resorption und ein langes Verweilen der betreffenden Substanz im Blute oder die Abspaltung derselben innerhalb der Blutbahn. Die vorher berichteten Versuche zeigen, dass der Schwefelkohlenstoff diese Einwirkung bei seinem Freiwerden aus der Xanthogensäure zu Wege bringt. Es war nun zu entscheiden ob der fertig gebildete Schwefelkohlenstoff, der ziemlich schnell resorbiert und ausgeschieden wird, diesen Einfluss vermissen lässt. Hierzu, und um zugleich die Symptomatologie der Schwefelkohlenstoffvergiftung kennen zu lernen, dienten die folgenden Versuche.

VII.

Einem mittelgrossen Kaninchen werden 2 Grm. reinsten Schwefelkohlenstoffs subcutan injicirt. Anhaltendes Schreien kurz nach der Injection. Nach 6 Minuten beginnt eine Ausscheidung von Schwefelkohlenstoff aus den Lungen. Die Respiration ist frequenter geworden. Nach 1 Stunde taumelt das Thier hin und her, fällt dann schliesslich auf die Seite. Vollkommene Anästhesie gegen mechanische Reize. Cornea noch empfindlich. Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden dauert noch immer die Ausscheidung von CS_2 fort. Nach 4 Stunden treten bei dem, bisher regungslos daliegenden Thiere tiefe, schnappende Respirationen ein, begleitet von klonischen Zuckungen der Extremitäten. Die Temperatur des Thieres in ano gemessen beträgt $23,8^\circ \text{C}$. Nach $6\frac{1}{2}$ Stunden tritt der Tod ein. Die Blutuntersuchung ergiebt einen negativen Befund. Es sind nur die beiden Oxyhämoglobin-streifen sichtbar.

VIII.

Ein kleines Kaninchen erhält um

- 10 Uhr 37 Min. 2 Grm. Schwefelkohlenstoff subcutan injicirt.
 10 - 40 - Das Thier schreit, liegt mit ausgestreckten Hinterextremitäten da. Ausscheidung von Schwefelkohlenstoff aus den Lungen.
 10 - 44 - Vollkommene Anästhesie des Körpers mit Ausnahme der Cornea. Respiration sehr frequent.
 10 - 48 - Das Thier sitzt ruhig athmend da; die Anästhesie besteht fort. Berührung der Cornea wird empfunden.
 10 - 52 - Das Gefühl ist an allen Körpertheilen wiedergekehrt. Die Ausscheidung von Schwefelkohlenstoff dauert fort.
 10 - 53 - Injection von 2 Grm. Schwefelkohlenstoff.
 10 - 56 - Aeusserst frequente Respiration.
 11 - — - Zittern des ganzen Körpers. Das Thier legt sich hin. Klonische Zuckungen der Extremitäten. Keine Anästhesie.

- 11 Uhr 20 Min. Die Respiration hat an Frequenz nachgelassen. Empfindungslosigkeit des ganzen Körpers, einschliesslich der Cornea gegen jeden Reiz.
- 11 - 54 - Das Thier liegt empfindungs- und regungslos da.
- 12 - 30 - Die Ausscheidung von Schwefelkohlenstoff dauert fort. Respiration verlangsamt, 5 Athemzüge in 1 Minute.
- 12 - 45 - Das Thier stirbt. Das Herz pulsirt noch spontan 26 Minuten nach dem Tode. Auf Reiz contrahirt sich der rechte Ventrikel noch 45 Minuten. Der in der Harnblase befindliche Harn ist bluthaltig. Das Blut, spectroscopisch untersucht, zeigt nur die beiden Oxyhämoglobinstreifen.

IX.

Ein Kaninchen erhält 4 Grm. Schwefelkohlenstoff subcutan injicirt. Zwei Minuten nach der Injection taumelt es hin und her, sitzt aber dann nach einiger Zeit ruhig und tief athmend da. Nach 20 Minuten Parese der hinteren Extremitäten; der Kopf wird nach hinten übergebengt. Vollkommene Anästhesie des ganzen Körpers. Die tiefsten Nadelstiche werden nicht mehr empfunden. Die Cornea ist noch empfindlich. Ausscheidung von Schwefelkohlenstoff aus den Lungen. Nach 25 Minuten legt sich das Thier auf die Seite. Anhaltendes Augenthrauen. Die Extremitäten sind gelähmt. Nach 28 Minuten sind durch Berührung der Cornea keine Reflexbewegungen mehr auslösbar. Die Respiration ist mühsam. Nach 32 Minuten tritt unter Begleitung vereinzelter Zuckungen der Tod ein.

Die optische Untersuchung des Blutes lässt nur die normalen Blutstreifen erkennen.

X.

Einer grossen Dogge werden 9 Grm. Schwefelkohlenstoff unter die Rückenhaut injicirt.

Kurz nach der Injection tritt grosse Unruhe ein, das Thier heult und winselt. Nach 1 Stunde ist noch kein anderes Symptom als eine scheinbare Müdigkeit der Beine eingetreten. Der Gang ist langsam und etwas schleppend geworden. Die ganze Körperoberfläche ist gegen Reize empfindlich. Nach 1 Stunde 15 Minuten werden noch 9 Grm. Schwefelkohlenstoff injicirt. 10 Minuten nach dieser letzten Injection schwankt das Thier hin und her, wirft sich hin, folgt nicht mehr auf Anrufen. 30 Minuten später tritt Anästhesie des Körpers, und nach 34 Minuten auch die der Cornea ein. Dieselbe hält noch zwei Stunden vor, verschwindet dann früher als die des übrigen Körpers, und macht einer colossalen Dyspnoe Platz, unter welcher das Thier mit klonischen Zuckungen stirbt.

Die spectroscopische Blutuntersuchung zeigt nur die beiden Oxyhämoglobinstreifen.

Zwei weitere Versuche an Kaninchen, die je 2 und 4 Grm. Schwefelkohlenstoff subcutan injicirt erhielten, und bei denen kurz nach der Injection die künstliche Respiration eingeleitet wurde, ergaben in Bezug auf den Eintritt des Todes, sowie die Vergiftungssymptome dasselbe Resultat wie die vorübergehenden.

Analyse der Vergiftungserscheinungen durch Schwefelkohlenstoff.

Das Ergebniss der vorstehenden Versuche hinsichtlich einer elementaren Einwirkung von fertigem Schwefelkohlenstoff auf das lebende Blut, ist, wie die Protocolle zeigen, negativ ausgefallen. Es gelang mir nicht, selbst durch Dosen, die den in einem tödtlichen Quantum von Xanthogensäure enthaltenen Schwefelkohlenstoff um das Vierfache übertrafen, den Hämatinstreifen im Blute hervorzurufen. Hiermit ist zugleich meine Annahme bewiesen, dass der im Körper aus einer complexeren Verbindung sich abspaltende Schwefelkohlenstoff eine intensivere Einwirkung auf das lebende Blut auszuüben im Stande ist als der fertig eingeführte. Hat nun diese Elementareinwirkung auf das Blut einen Zusammenhang mit der Todesursache, und wie ist die Todesursache durch Schwefelkohlenstoff da zu erklären, wo diese Elementareinwirkung nicht zu Tage tritt? Ich stehe nicht an, die Blutveränderungen in erster Reihe in beiden Fällen als causales, wenngleich indirectes Moment für den Eintritt des Todes anzusehen.

Die Veränderungen, die durch den Schwefelkohlenstoff der Xanthogensäure im Blute entstehen, habe ich als Hämatinbildung erwiesen. Es ist klar, dass wenn einmal diese Einwirkung sichtbar geworden ist, d. h. wenn sich soviel Hämatin gebildet hat, dass jede aus den verschiedensten Körpertheilen entnommene Blutprobe das Spectrum desselben giebt, die Totalität aller rothen Blutkörperchen, an denen sich ja diese Veränderungen abspielen, nicht mehr ihre Functionen des Gasaustausches in dem Maasse auszuüben im Stande sind, wie früher, da das Hämatin für diese Zwecke nicht dienen kann. Es wird nothwendiger Weise — und dies tritt ja in allen Versuchen deutlich zu Tage — die Respiration Störungen erleiden, die schliesslich, da die eingetretenen Blutveränderungen stabil sind, zum Tode führen müssen.

Führt man nun reinen Schwefelkohlenstoff ein, so wird der Effect desselben auf die Blutkörperchen, nemlich die Auflösung derselben, im Grossen und Ganzen der gleiche sein müssen, wie wenn sich derselbe aus der Xanthogensäure abspaltet. Indess, wenn man diesen Vorgang der Auflösung der rothen Blutkörperchen, wie

ihn Hermann beschreibt, genauer betrachtet, und denselben auf die Verhältnisse im Thierkörper überträgt, so wird man sich nicht der Einsicht verschliessen können, dass es gar nicht bis zu einer sichtbaren Hämatinbildung im Organismus zu kommen braucht, um den Tod des mit Schwefelkohlenstoff vergifteten Thieres herbeizuführen. Denn das circulirende Gift greift gleichmässig überall das Blut an, und mit dem Augenblicke, wo dieser Fall eintritt, beginnen auch Functionsstörungen der rothen Blutkörperchen, die sich summiren, und wenn die Leistungsfähigkeit der letzteren für den Gaswechsel nicht mehr ausreicht, Sauerstoffverarmung des Blutes, Anhäufung von Kohlensäure in demselben, und dadurch Erstickung des Thieres bedingen müssen. Auf diese Weise erklärt sich, wie ich glaube, der Eintritt des Todes durch Schwefelkohlenstoffvergiftung in den Fällen wo der Absorptionsstreifen des Hämatins nicht nachweisbar ist. Würden die Thiere durch die Respirationsbehinderung nicht afficirt werden und das Gift in Folge dessen länger circuliren können, so würde auch wahrscheinlich durch weitere Einwirkung desselben auf das Blut, die Erscheinung des späteren Stadiums der Auflösung, nemlich die Hämatinbildung, sicherlich zu Tage treten. Als Grund, weswegen diese in der gleichen Zeit bei der Einwirkung des aus der Xanthogensäure sich bildenden Schwefelkohlenstoffs auftritt, können wir nur den Vorgang der Abspaltung in der Blutbahn angeben.

Die directe und symptomatologisch erkennbare Todesursache ist die Erstickung, die, wie ich gezeigt habe, sowohl bei der Xanthogensäure als auch bei fertigem Schwefelkohlenstoff mit einer bedeutenden Temperaturerniedrigung einhergeht, und hierdurch eine gewisse Analogie mit der bei Kohlenoxydvergiftung beobachteten Herabsetzung der Temperatur darbietet. Es gelingt nicht bei letalen Dosen durch die künstliche Respiration die Erstickung aufzuhalten. Dieselbe geht je nach der Menge des angewandten Giftes langsamer oder schneller vor sich, aber immerhin doch meist so langsam, dass excessive Erscheinungen seitens des Nervensystems, wie Convulsionen, nur in sehr beschränktem Maasse auftreten.

Die Erstickung kann nicht abhängig sein von einer Herzlähmung, da, wie die berichteten Versuche beweisen, die Erregbarkeit des Herzens noch ungemein lange nach erfolgtem Tode vorhanden ist, ja selbst die spontanen Pulsationen derselben noch den Tod

geraume Zeit überdauern. Es bleibt deswegen nur übrig, die gesteigerte Venosität des Blutes für dieselbe verantwortlich zu machen, die zuerst eine Erregung mit darauf folgender Lähmung des Athmungscentrums bedingt. Zu diesem Resultate kam auch Hirt¹⁾ bei seinen Versuchen mit Schwefelkohlenstoff. Derselbe beobachtete eine zuerst eintretende bedeutende Steigerung der Athemfrequenz, auf die alsbald Athmungsstillstand bis zu 16 Secunden Dauer, und dann allmählich tiefer und langsamer werdende Athemzüge folgten. Vorhergegangene Vagusdurchschneidung änderte an diesem Ergebnisse nur soviel, dass die Steigerung der Athemfrequenz später begann und sich langsamer vollzog als vorher. Er glaubt, aus der letzteren Thatsache auch auf eine Erregung der peripherischen Ausbreitung der Vagi in den Lungen schliessen zu können.

Anders verhält es sich mit einem Symptom, das in den bereits vorliegenden Untersuchungen über den Schwefelkohlenstoff zu Controversen geführt hat, nemlich die auch von mir geschilderte Anästhesie und Analgesie der damit vergifteten Thiere.

Schon Delpech²⁾ hatte bei Arbeitern, die Schwefelkohlenstoffdämpfen in Kautschukfabriken ausgesetzt waren, ab und zu Gefühllosigkeit aller oder einzelner Extremitäten, ja selbst eng begrenzter Stellen der Extremitäten beobachtet, die so vollkommen war, dass man die Kranken mit Nadeln stechen konnte bis Blut floss, ohne dass eine Schmerzempfindung geäußert wurde. Es wurde dies in anderen Fällen von Komorowski³⁾, sowie von Bergeron und Lévy⁴⁾ bestätigt. Die letzteren machten ausserdem an einem Kranken, und später dadurch angeregt, an Thieren die Beobachtung, dass vor Eintritt der allgemeinen Anästhesie schon die Cornea gegen Berührung unempfindlich sei. Eulenberg⁵⁾ be-

1) Hirt, Gewerbekrankheiten in Ziemssen's Handbuch der speciellen Pathologie. Bd. I. S. 439.

2) Delpech, Mémoire sur les accidents que développe chez les ouvriers en caoutchouc l'inhalation du sulfure de carbone en vapeur. L'Union. 1856. 66. — Ann. d'hygiène 2. série. t. XIX. — Gazette hebdomad. 1856. III. 22.

3) Komorowski, beschrieben in A. Marche, De l'intoxication par le sulfure de carbone. Thèse. 1876. S. 64.

4) Bergeron et Lévy. Gaz. des Hôpit. 1864. No. 111 und Comptes rend. des séances de la soc. de Biologie 1864. S. 49.

5) Eulenberg, Die schädlichen Gase. 1865. S. 531.

stritt die Richtigkeit dieser Behauptung, da er in einem Versuche an einem ganz kleinen Kaninchen, welches verdunstenden Schwefelkohlenstoff einathmete, dieses Symptom überhaupt vermisste. Dagegen liegen neuere klinische Beobachtungen vor, welche die von Bergeron und Lévy behauptete Anästhesie der Cornea vollkommen bestätigen. Tavéra¹⁾ constatirte dieselbe an einem Kranken, der einige Zeit bei der Vulcanisation des Kautschuks beschäftigt wurde, und bei dem sie so ausgeprägt war, dass man längere Zeit mit einem Stecknadelkopf oder mit der Fingerspitze die Cornea berühren konnte, ohne dadurch reflectorisch Bewegungen auszulösen. Ebenso wies Bernhard²⁾ an einer Frau, die sich durch Arbeiten in einer Kautschukfabrik eine Schwefelkohlenstoff-intoxication zugezogen hatte, sowohl eine Unempfindlichkeit der ganzen Körperhaut und der Schleimhäute, als auch Anästhesie der Cornea nach.

In allen von mir angestellten Versuchen sowohl mit Xanthogensäure, als mit reinem Schwefelkohlenstoff war ich im Stande, sobald die Dosis eine genügende war, diese Anästhesie des gesammten Körpers einschliesslich der Cornea darthun zu können. Indessen vermochte ich nicht, das Fröhhereintreten der Corneaanästhesie vor der des übrigen Körpers zu beobachten. Entweder traten beide Erscheinungen gleichzeitig ein, oder die Unempfindlichkeit der Cornea später als die der Körperoberfläche.

Was ist nun die Ursache dieser Anästhesie? Ist sie Folge der durch den Schwefelkohlenstoff bedingten Athmungsbehinderung, oder ist sie als eine directe dem Gifte zukommende Wirkung, in der Weise, wie sie auch anderen Anästheticis eigenthümlich ist, aufzufassen? Das erstere kann mit Sicherheit sowohl nach den Resultaten der experimentellen Belege, als nach den klinischen Beobachtungen ausgeschlossen werden. Es ist ja bekannt, dass meist bei langsam eintretender Suffocation Störungen der Empfindung sich in beträchtlichem Grade zeigen, die Richardson³⁾ aus einer Lähmung des Nervensystems in Folge von Kohlensäureüberfüllung des Blutes herleitet. Indess ist eine so complete Anästhesie,

¹⁾ Tavéra, Thèse. Paris 1865.

²⁾ Bernhardt, Ueber einen Fall von Schwefelkohlenstoffvergiftung. Berl. klinische Wochenschr. 1871. No. 2. S. 14.

³⁾ Richardson, Brit. and foreign med. chir. rev. 1863.

wie sie in den berichteten Versuchen zu einer Zeit auftrat, wo freilich die Respiration keine normale mehr war, aber doch noch keinerlei Suffocationssymptome zu beobachten waren, unmöglich von einer Respirationsstörung abzuleiten. Denn diese muss, um allein eine solche Anästhesie hervorzurufen, sehr hochgradig sein, und ist dann zugleich begleitet von Störungen des Bewusstseins, Somnolenz u. s. w. In den klinischen Vergiftungsfällen sehen wir aber trotz des Bestehens vollkommener Empfindungslosigkeit eine normale Respirationsthätigkeit, neben der Anästhesie der Cornea ein intactes Sehvermögen, und bei erhaltenem Geruchssinn eine Gefühlslosigkeit der Nasenschleimhaut, so dass die Anästhesie aus einer anderen Ursache hergeleitet werden muss. Es bleibt als solche nur eine specifisch anästhesirende Wirkungsweise des Schwefelkohlenstoffs übrig, und ich möchte mich nach den Resultaten meiner Versuche der von Gallard¹⁾ und auch von Hermann²⁾ geäußerten Ansicht anschliessen, dass der Schwefelkohlenstoff in dieser Beziehung dem Chloroform sehr nahe stehe. Diese anästhesirende Wirkung aber zu erklären, halte ich nach dem jetzigen Stande unseres Wissens über diese Frage für unmöglich. Hermann³⁾ hat bereits mit Recht darauf hingewiesen, dass die allen von ihm untersuchten Anästheticis gemeinsame Fähigkeit, die rothen Blutkörperchen aufzulösen — so nahe auch diese Annahme liegt — in keiner Weise geeignet ist, eine Erklärung für deren anästhesirende Eigenschaft abzugeben. Ob jedoch ein immerhin möglicher directer physikalischer oder chemischer Einfluss der Anästhetica auf das Centralnervensystem resp. dessen chemische Bestandtheile stattfindet, wodurch die Empfindungslosigkeit erklärt wurde, das lässt sich mit den Hilfsmitteln, die wir bis jetzt für derartige Untersuchungen besitzen, nicht entscheiden. Aus diesem Grunde müssen wir uns mit Hypothesen begnügen, die ja vielfach aufgestellt sind, und von denen ich nur die von Binz⁴⁾ über die Wirkungsweise der eigentlichen Hypnotica, wie Morphin, Aether, Chloal und Chloroform, erwähnen will. Er glaubt, auf Grund mikroskopischer Beobachtungen, die hypnotisi-

1) Gallard, Union médic. 1866. S. 358.

2) Hermann, Lehrbuch der Toxikologie. 1874. S. 258.

3) Hermann, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1866. S. 32.

4) Binz, Zur Wirkungsweise schlafmachender Stoffe, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. VI. 1877. S. 317.

rende Wirkung dieser Stoffe in einer Bindung derselben durch die Substanz der Grosshirnrinde, und der dadurch bedingten Aenderung des Stoffwechsels der letzteren sehen zu können.

Was die Einwirkung des Schwefelkohlenstoffs auf den Circulationsapparat anlangt, so beobachtet Hirt (l. c.) in seinen Versuchen an Warmblütern eine vorübergehende Steigerung des Blutdrucks mit einer gleichzeitig vorhandenen Erhöhung der Pulsfrequenz, während von jeder Verbindung mit den Centralorganen isolirte Froschherzen zuerst erregt, dann gelähmt wurden. Aus diesem Grunde sieht er den Schwefelkohlenstoff als Herzgift an, und erklärt das Nichtauftreten dieser speciellen Giftwirkung bei Warmblütern aus der zu schnell erfolgenden Lähmung des Athmungscentrums. Die Beobachtung bei der therapeutischen Verwendung des Schwefelkohlenstoffs lehrt¹⁾, dass derselbe die Circulationsthätigkeit anregt, und sich nach dem Gebrauche desselben ein vollerer, kräftigerer und etwas beschleunigter Puls einstellt. Hierdurch gewinnt die Beobachtung von Hirt eine gewisse Stütze. Indessen kann ich mich der Auffassung desselben, dass der Schwefelkohlenstoff ein Herzgift sei, insofern dieselbe auch Bezug auf Warmblüther haben soll, nicht anschliessen, und zwar aus dem bereits oben angeführten Grunde der Integrität der Herzerregbarkeit nach subcutaner Darreichung selbst übermässiger Dosen von Schwefelkohlenstoff und weil weder Abnahme des Blutdrucks, noch ein Abfall in der Frequenz der Herzpulsationen zu beobachten ist. Diese Integrität, die sich nach dem Tode des Thieres noch durch anhaltende spontane Contractionen documentirt, ist selbst dann zu constatiren, wenn die Vergiftung eine möglichst protrahirte war, und das Gift in Folge dessen Zeit hatte, seine deletären Wirkungen auf das Herz auszuüben. Man kann hiergegen einwenden, dass eine ähnliche Erscheinung bei einem ausgesprochenen Herzgifte, nemlich den Kalisalzen, sowie bei der arsenigen Säure gleichfalls beobachtet wird²⁾. Indess, wenn man diese nicht subcutan, sondern intravenös einführt, und dadurch das Thier tödtet, so findet man das Herz für jeden Reiz

¹⁾ Wutzer, Abh. und Beobacht. der ärztl. Gesellschaft zu Münster. I. 302. Refer. in Strumpf Handbuch der Arzneimittellehre. Bd. 2. S. 533.

²⁾ R. Böhm, Ueber Wiederbelebung nach Vergiftungen und Asphyxie. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 8. 1878. S. 70. — Cunze, Zeitschr. für rationelle Medicin. 1866. XXVIII. 33.

absolut unerregbar. Dies ist bei der Injection von Schwefelkohlenstoff in die Venen nicht zu beobachten. Das Herz zeigt dann immer noch, wie auch Tiedemann¹⁾ fand, für mechanische, elektrische und chemische Reize eine länger oder kürzer andauernde Erregbarkeit. Aus diesen Gründen kann ich den Schwefelkohlenstoff nicht als ein Herzgift ansehen. Dies schliesst natürlich nicht aus, dass trotzdem Veränderungen am Circulationsapparat durch denselben eintreten können. Diese sind jedoch als Folgeerscheinungen der durch Alteration des Blutes bedingten Dyspnoe aufzufassen.

Es ist nunmehr noch die Angabe von Eulenberg²⁾ zu besprechen, dass die Giftwirkung des Schwefelkohlenstoffs, wie sie sich auf die Arbeiter in Kautschukfabriken äussert, zum grössten Theile dem Schwefelwasserstoff zuzuschreiben ist, welcher sich in derartigem Schwefelkohlenstoff findet. Gegen diese Annahme sprechen sowohl die Versuche mit Xanthogensäure als mit reinem Schwefelkohlenstoff, die hinsichtlich der Symptomatologie der Vergiftung — soweit hierbei Vergleiche mit dem Thierexperiment gezogen werden können — genau das von Delpech zuerst gezeichnete Bild ergeben haben.

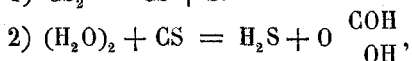
Anders verhält es sich mit der Frage, ob der Schwefelkohlenstoff als solcher im Körper zur Wirkung gelangt, oder ob mit demselben gewisse chemische Veränderungen vorgehen, die seine Wirkungsweise erklären lassen. In einer älteren Mittheilung wird von Mansfeld³⁾ angegeben, dass nach der innerlichen Darreichung von Schwefelkohlenstoff noch nach acht Tagen „Aufstossen einer nach faulen Eiern riechenden Luft bemerkbar gewesen sei, dié er also für Schwefelwasserstoff hält. Andreerseits aber giebt er an, dass sich der Geruch des Mittels in der Hautausdünstung des Patienten erkennen liess. Dass bei der Aehnlichkeit des Schwefelwasserstoffs und des Schwefelkohlenstoffs im Geruche, durch die sinnliche Beobachtung allein eine differentielle Diagnose sehr schwer ist, und dass es hierzu eines objectiven chemischen Nachweises

¹⁾ Tiedemann, Zeitschr. f. Physiologie. V. S. 221. Refer. in Strumpf Handbuch der Arzneimittellehre, Bd. 2. S. 533.

²⁾ Eulenberg, l. c. S. 393.

³⁾ Mansfeld, Zeitschr. f. Natur- u. Heilkunde. Dresden 1828. S. 454. Citirt in Strumpf (l. c.) S. 533.

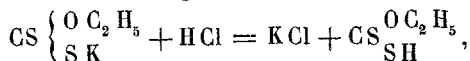
bedarf, ist selbstverständlich. Wir wissen nun freilich, dass der Schwefelkohlenstoff ausserhalb des Körpers bei Gegenwart von Wasser, oder in der Wärme eine Zerlegung erleidet, die vielleicht nach folgendem Schema verläuft¹⁾:



wobei sich also neben Ameisensäure noch freier Schwefelwasserstoff entwickelt. Ginge jedoch eine solche Zersetzung im Thierkörper wirklich vor sich, so müsste sich in irgend einem Stadium der Vergiftung Schwefelwasserstoff nachweisen lassen. Ich habe jedoch gezeigt, dass wenn man Thieren Schwefelkohlenstoff injicirt, von dem Momente der Injection an, bis zum Tode nur Schwefelkohlenstoff aus den Lungen ausgeschieden wird, und niemals Schwefelwasserstoff nachgewiesen werden kann. Hieraus ergibt sich, dass der eingeführte Schwefelkohlenstoff als solcher im Thierkörper bestehen und zur Wirkung gelangen kann, ohne einer Zersetzung in der angeführten Weise zu unterliegen.

Ueber die Wirkung der xanthogensauren Alkalien auf den Thierkörper und als Conservierungsmittel.

Es erübrigt nunmehr noch auf die Frage einzugehen, die ich mir nach Erkenntniss der Wirkungsart der Xanthogensäure gestellt habe, nemlich, ob die xanthogensauren Alkalien, die durch Behandeln mit Säuren Xanthogensäure liefern:



diese Umsetzung nicht auch schon unter dem Einflusse von Kohlensäure erleiden. Der Versuch zeigte nun, dass eine Lösung von xanthogensaurem Kali, durch welche ein Strom von Kohlensäure längere Zeit hindurchgeleitet wird, keine nachweisbare derartige Veränderung erleidet. •

Das Thierexperiment fiel in gleichem Sinne aus. Ich vermochte nicht nach subcutaner Injection von $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Grm. xanthogen-

¹⁾ J. H. van't Hoff, Ansichten über die organische Chemie. 1878. Liefer. 2. S. 186.

saurem Kali eine Ausscheidung von Schwefelkohlenstoff aus den Lungen zu beobachten. Nach ein bis zwei Tagen indess gingen die meisten Thiere, ohne dass eine Todesursache nachweisbar gewesen wäre, zu Grunde. Der Tod trat dagegen nicht ein, wenn das xanthogensaure Natron in gleicher Menge verabfolgt wurde, so dass vielleicht die Giftwirkung des Kalium im ersteren Falle eine Rolle spielte.

Nach subcutaner Einführung von 1,0—2,0 Grm. xanthogens. Natron tritt bei Hunden stets im Verlaufe von etwa 30—45 Minuten öfteres Erbrechen ein. Um vom Magen aus denselben Zweck zu erreichen sind grössere Dosen von 2—3 Grm. nöthig. Bei Kaninchen dagegen zeigen sich 15—20 Minuten nach der Injection ergiebige Kothentleerungen. Für grosse Kaninchen genügen schon 0,2—0,3 Grm.

Zuerst werden die vorhandenen geformten Fäces ausgestossen, später erfolgen noch eine oder mehrere breiige, stinkende Entleerungen, ohne dass das Thier anderweitige pathologische Erscheinungen darbietet.

War so die Unfähigkeit der Kohlensäure des Körpers für die Umsetzung der xanthogensauren Alkalien in der oben angegebenen Weise dargethan, so musste voraussichtlich die Einführung derselben in den Magen wegen seiner freien Säure das gewünschte Resultat ergeben. In der That zeigt sich einige Zeit nach der Injection von xanthogensaurem Kali in den Magen eine Ausscheidung von Schwefelkohlenstoff aus den Lungen, und wenn man die Dosen so hoch steigert, dass der Schwefelkohlenstoff, welcher sich aus der entstandenen Xanthogensäure bildet, eine letale Menge repräsentirt, so sieht man häufig die Thiere unter den Erscheinungen der Schwefelkohlenstoffvergiftung, wie sie früher geschildert wurden, zu Grunde gehen. Dosen von $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Grm. xanthogensaurem Kali, die nach der Rechnung nach ihrer vollkommenen Umsetzung mit der Salzsäure des Magens 0,23 resp. 0,47 Grm. Schwefelkohlenstoff liefern müssen, werden ohne Benachtheiligung ertragen, während 3—4 Grm. bei Kaninchen letal wirken.

Diese Zerlegung der xanthogensauren Salze im Magen hat nun auch nach einer anderen Beziehung eine gewisse Bedeutung. Es wurde nemlich von Zöller¹⁾ das Kalium-, resp. Natrium-

¹⁾ Zöller, Berichte der Deutsch. chem. Gesellschaft. 1877. S. 52.

xanthogenat als Conservierungsmittel für die verschiedensten organischen Substanzen, wie Pflanzensäfte, Traubenmost u. s. w. empfohlen, nachdem er in einer früheren Mittheilung¹⁾ bereits auf die ausserordentlich desinficirenden und conservirenden Eigenschaften des Schwefelkohlenstoffs hingewiesen hatte. In letzterer Beziehung zeigte er, dass Fleischstücke von 250—300 Grm. Gewicht in einer Schwefelkohlenstoffatmosphäre der Fäulniss über vier Wochen lang widerstehen, ohne ihre Elasticität und ihr frisches Aussehen im Inneren zu verlieren. Aehnliches ist mit anderen organischen Materien der Fall, und selbst Erd- und Baumfrüchte blassen unter dieser Behandlung nur ein wenig ab, ohne an Wohlgeschmack einzubüssen. Diese Beobachtungen wurden auch von Schiff²⁾ bestätigt, der z. B. eine Eidechse 7 Jahre lang in einer mit Schwefelkohlenstoffdampf erfüllten Glasflasche gegen Verwesung schützte.

Ich habe mir selbst über den Werth dieses Mittels ein Urtheil zu verschaffen gesucht, und habe die Angaben Zöllner's in jeder Beziehung bestätigt gefunden. Ich habe Fleischstücke von 70—200 Grm. Gewicht $2\frac{1}{4}$ Monate lang in einer $2\frac{1}{2}$ procentigen Lösung von xanthogensaurem Natron vollkommen frisch erhalten können. Die Veränderungen, die ich an denselben beobachtete, bestanden nur in einem Blasswerden und einem leichten Zerfall des Muskels in Bündel. Der Geruch solcher Fleischstücke ist der des xanthogensauren Natrons. Auch andere organische Substanzen wie Harn etc. erhalten sich ohne sichtbare Veränderung durch dieses Salz, und es genügt schon ein Zusatz von 10 Ccm. einer 5 procentigen Lösung von xanthogensaurem Natron zu 200 Ccm. Harn um diesen 6—8 Wochen zu conserviren.

Es fragt sich nun, ob dieses Conservierungsverfahren für Nahrungs- und Genussmittel der Menschen und Thiere ohne Benachtheiligung der Gesundheit und des Wohlbefindens in Gebrauch gezogen werden kann, nachdem ich vorher nachgewiesen habe, dass die xanthogensauren Alkalien durch die freie Säure des Magens in Xanthogensäure, und diese durch die Körperwärme in Schwefelkohlenstoff und Alkohol umgesetzt wird. Es kann diese Frage

¹⁾ Zöllner, Ibid. 1876. S. 707 u. 1080.

²⁾ Schiff, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1876. S. 828.

nicht direct bejaht werden. Es ist zwar einleuchtend, dass, da nur relativ geringe Mengen des Salzes zur Conservirung gebraucht werden, auch nur geringe Mengen von Schwefelkohlenstoff im Magen zur Entwicklung gelangen, die keine nachtheiligen Folgen bewirken. Denn wir wissen aus der früher ziemlich umfangreichen therapeutischen Verwendung des Schwefelkohlenstoffs, dass 0,2—0,4 Grm. entsprechend 4—8 Tropfen ohne Schädigung des Befindens vertragen werden. Indess sind trotzdem bei dem Gebrauche desselben, wie die klinischen Erfahrungen lehren, gewisse Inconvenienzen unvermeidlich, die ein Kranker zwar, wenn er durch das Mittel Heilung erwartet, mit in den Kauf nimmt, die zu ertragen aber einem gesunden Menschen nicht zugemuthet werden können. Hierher ist besonders zu rechnen das constante Auftreten von Ructus mit dem Geruch und Geschmack des Mittels selbst nach sehr kleinen Dosen desselben, ferner ein Gefühl des Brennens im Magen u. a. m. Das letztere wird vielleicht in noch höherem Grade der Fall sein, wenn sich erst im Magen die Xanthogensäure, die an und für sich reizend wirkt, entwickelt.

Ich glaube, dass sich aus diesem Grunde die Xanthogenate nicht für die Conservirung von Lebensmitteln eignen. Dagegen habe ich die Ueberzeugung, dass dieselben für sonstige technische und auch sanitäts-polizeiliche Zwecke, besonders jedoch für die Conservirung zoologischer und anatomischer Präparate und als Verbandmittel eine vielversprechende Zukunft haben, zumal der Preis derselben bei der Fabrication in grossem Maassstabe sich äusserst billig stellen würde.

Theoretisches über die therapeutische Verwendung der xanthogensauren Alkalien.

Es sind in dem bisher über das Verhalten der Xanthogensäure resp. der xanthogensauren Salze Mitgetheilten, wie ich glaube, einzelne Punkte insoweit bemerkenswerth, als sie einen Anhalt für einen vielleicht zu verwendenden therapeutischen Nutzen derselben abgeben.

Intern angewandt, könnten die Xanthogenate in kleinen Dosen vorzüglich in allen Fällen von Helminthiasis versucht werden. Da von Dumas und vielen Anderen der Schwefelkohlenstoff als ein

souveränes Gift für niedere Organismen erwiesen ist, die dadurch nicht nur in ihrer Entwicklung, sondern auch in ihrem Fortpflanzungsvermögen gehindert werden, so liegt es nahe — zumal derselbe die Gewebe leicht durchdringt —, diese Eigenschaft für die Abtreibung von Eingeweidewürmern zu verwerthen. Es würden sich die Xanthogenate vielleicht umsomehr hierzu eignen, da sie ausser dem Schwefelkohlenstoff gleichzeitig noch den in dieser Beziehung ebenfalls nicht ganz unwirksamen Alkohol liefern. Local angewandt, wäre von den Xanthogenaten vielleicht auch bei Hautkrankheiten, die auf parasitärer Basis beruhen, ein Erfolg zu erwarten.

Es wäre ferner durch den klinischen Versuch festzustellen, ob die xanthogensauren Alkalien in geeigneter Dosis einen Einfluss auf abnorm erhöhte Körpertemperatur auszuüben im Stande sind. Es hätte dieser Versuch insofern eine gewisse Berechtigung, als für die besten unserer Febrifuga auch eine conservirende resp. desinficirende Fähigkeit dargethan ist, und den Xanthogenaten in letzterer Beziehung eine hohe Stelle eingeräumt werden muss¹⁾. Die brechenenerregende Wirkung der Xanthogenate käme hierbei nicht in Betracht, da sich dieselben, wie die Thierversuche ergeben haben, nur in relativ grossen Dosen entfaltet, und schwieriger vom Magen aus, als durch subcutane Anwendung zu Stande kommt. Immerhin wären auch hierüber Versuche am Menschen indicirt.

Für sonstige auf Bildung von Schwefelkohlenstoff begründete interne Verwendbarkeit der Xanthogenate lässt sich theoretisch nichts Bestimmtes sagen. Es hat sich im Laufe der letzten Decennien der wirklich im Gebrauch befindliche Arzneischatz sehr vereinfacht, und deswegen sind eine Reihe früher sehr häufig angewandter, zum Theil noch officineller Mittel ausser Gebrauch gesetzt worden. Hierzu gehört auch der Schwefelkohlenstoff, der seit seiner Darstellung durch Lampadius²⁾ von diesem selbst und von Anderen gegen die heterogensten Leiden, besonders jedoch gegen rheumatische Affectionen empfohlen wurde. In der Form, in der er früher verwandt wurde, entweder rein, oder in Alkohol, Aether oder fetten

¹⁾ Ich mache besonders darauf aufmerksam, dass das zu verwendende Salz keinen freien, von der Bereitung herstammenden Schwefelkohlenstoff enthält. Derselbe lässt sich leicht durch Ausschütteln mit Aether entfernen.

²⁾ Lampadius, Ueber den Schwefelalkohol besonders über dessen Anwendung in der Arzneikunde. Freyberg 1826. S. 33 u. ff.

Oelen gelöst, ist er jedenfalls entbehrlich, und seine Weiterführung unter den officinellen Präparaten, wenn man nicht aus seiner Eigenschaft Kautschuk zu lösen, eine Berechtigung hierzu herleitet, aufzuheben. Die in neuerer Zeit von einigen französischen Autoren¹⁾ gerühmte heilende Kraft des Schwefelkohlenstoffs für chronische, selbst syphilitische Geschwüre, sowie die Anwendung desselben zur Erzeugung localer Anästhesie können keine Bedeutung für die Beibehaltung dieses Mittels haben, da wir für die besagten Zwecke mindestens ebenso wirksame und in ihren physikalischen Eigenschaften weniger unangenehme Mittel besitzen. Dagegen wird es nothwendig sein, die xanthogensauren Alkalien auf Grund der vorhandenen Versuche einer Prüfung hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei chirurgischen, antiseptischen Verbänden zu unterziehen.

Resumé.

Es ist in der vorstehenden Untersuchung, wenn ich in kurzem deren Resultate zusammenfasse, Folgendes nachgewiesen worden: Die Xanthogensäure wird im thierischen Organismus gradauf in nachweisbaren Schwefelkohlenstoff und Alkohol gespalten. Hierbei kommt, wenn man letale Dosen anwendet, eine Einwirkung auf das lebende Blut zu Stande, die in dem Auftreten eines Absorptionsstreifens zwischen den Frauenhofer'schen Linien C und D besteht. Derselbe erwies sich als dem Hämatin angehörig, und kommt zu Stande durch Auflösung von rothen Blutkörperchen.

Die Fähigkeit, diesen Streifen im Blute ausserhalb des Körpers hervorzubringen, besitzt von den beiden Componenten der Xanthogensäure nur der Schwefelkohlenstoff. Ihm ist also diese Wirkung der Säure zuzuschreiben.

Indess vermag der Schwefelkohlenstoff nur wenn er sich, wie im vorliegenden Fall, in den Geweben aus einer complexeren Verbindung abspaltet, diese Wirkung hervorzurufen, da es nicht gelingt den besagten Absorptionsstreifen durch Einführung von fertigem Schwefelkohlenstoff im lebenden Blute zu erzeugen.

¹⁾ Guillaumet, Note sur l'emploi du sulfure de carbone dans le traitement externe des ulcérations chroniques ... Journ. de thérapeut. 1874. No. 2. Refer. in Jahresber. f. d. gesammte Medicin. 1875. I. S. 307. — E. Michel, Ibid. No. 2.

Nach Einführung von Xanthogensäure in geeigneter Dosis tritt eine vollständige Anästhesie des ganzen Körpers ein, wie sie bereits früher nach Vergiftung mit Schwefelkohlenstoff beim Menschen beobachtet wurde.

Die mit Xanthogensäure vergifteten Thiere gehen an Erstickung zu Grunde, deren directe Ursache in einer Lähmung des Athmungscentrums, deren indirecte in der durch den Schwefelkohlenstoff herbeigeführten Blutveränderung zu suchen ist.

Bei Vergiftung mit fertig gebildetem Schwefelkohlenstoff gehen die Thiere unter denselben Symptomen zu Grunde, wie durch Vergiftung mit Xanthogensäure. Der Schwefelkohlenstoff wirkt hierbei im Körper als solcher ohne eine Zersetzung in Schwefelwasserstoff und Ameisensäure zu erleiden.

Die xanthogensauren Alkalien bewirken subcutan oder in den Magen eingeführt, bei Kaninchen Diarrhöen, bei Thieren, die erbrechen können, in Dosen von 1 Grm. und darüber Erbrechen, ohne nachweisbare sonstige pathologische Erscheinungen. In den Magen gebracht zersetzen sie sich ganz allmählich durch die freie Säure des Magens in Kaliumchlorid und Xanthogensäure, worauf die letztere durch die Körperwärme sich sofort in Schwefelkohlenstoff und Alkohol spaltet.

Die xanthogensauren Alkalien sind vorzügliche Conservirungs- und Desinfectionsmittel.

Sie können in jeder Beziehung den für eine medicamentöse Verwendung ungeeigneten Schwefelkohlenstoff ersetzen.
