

Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.

Bd. CXIII. (Elfte Folge Bd. III.) Hft. 1.

I.

Toxikologisches über das Hydroxylamin.

Von Prof. C. Binz in Bonn.

W. Lossen stellte 1865 durch Reduciren der Salpetersäure eine neue ammoniakähnliche Base dar¹⁾, welche die Zusammensetzung NH_2OH hat und wesentlich entsteht nach dieser Gleichung: $\text{HNO}_3 + 6\text{H} = 2\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_2\text{OH}$. Er nannte sie Hydroxylamin. Dasselbe bildet gut krystallisirende Salze und ist ausgezeichnet durch die Eigenschaft, mit Aldhyden und Ketonen eigenthümliche Verbindungen (Aldoxime und Ketoxime) zu liefern und gewisse Metalloxydsalze, z. B. Fehling'sche Lösung, ohne Erwärmung sofort zu reduciren.

In biologischer Hinsicht ist es ebenfalls ein interessanter Körper. Man kann mit dem Hydroxylamin in kürzester Zeit ohne Gefährdung für das Thier bei diesem Methämoglobin machen²⁾; es ist eins der energischsten Gifte für niedere Organismen³⁾ und es erzeugt unter Umständen und unabhängig von der Wirkung auf das Blutroth eine tiefe Narkose der Nervencentren. Letzteres genauer darzuthun und in Verbindung zu bringen mit anderen bereits gewonnenen Thatsachen ist der Hauptzweck dieser Mittheilung.

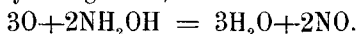
¹⁾ Journal f. prakt. Chemie. Bd. 96. S. 462.

²⁾ C. Raimondi und G. Bertoni, Sull' azione tossica dell' idrossilamina. Annali universali di med. 1882. Bd. 259. S. 97.

³⁾ O. Loew, Arch. f. d. ges. Physiol. 1885. Bd. 35. S. 516.

Die erstcitirte italienische Arbeit liegt mir im Referate¹⁾ vor. Was die beiden Forscher über die Bildung von Methämoglobin durch das Hydroxylamin sagen, lässt sich leicht bestätigen. Selbst an Kaninchen, dessen bezügliche Widerstandsfähigkeit gegen das chlórsaure Kalium die irrthümlichen Schlüsse von Stokvis²⁾ veranlasst hat, gelingt es leicht, das Methämoglobin zu erzielen. Am besten, etwa zur Demonstration in der Vorlesung, nimmt man einen Albino und spritzt ihm 0,01 des neutralgemachten salzsauren Salzes auf 1 kg Körpergewicht unter die Haut. Nach spätestens 10 Minuten hat der hellrothe Reflex der Netzhaut einen bräunlichen, die rosaroth Iris einen grauen und die helle Conjunctiva einen schmutzigen Ton angenommen; ebenso zeigen sich die Schleimhaut der ersten Wege und die Farbe der Ohren bei durchfallendem Licht. Entleertes Blut hat einen Stich in's Chokoladenfarbene und giebt bei genügender Concentration den Streifen des Methämoglobins im Roth des Spectrums. Bei höheren Gaben kann der Harn blutig werden in Folge des Zerfalles rother Körperchen.

Ausserhalb der Gefässe sieht man die Entstehung von Methämoglobin beim Zusetzen von ein wenig neutralisirtem Hydroxylamin fast augenblicklich. Die genannten Forscher beziehen die Wirkung innerhalb wie ausserhalb der Blutbahn auf die Bildung von Salpetersäure und von salpetriger Säure, weil sie diese darin gefunden haben. Uebereinstimmend mit der schon von Lossen erkannten Thatsache, dass das Hydroxylamin die Oxyde der edlen Metalle reducirt und dabei unter Umständen Stickoxyd bildet³⁾, dürfte der Vorgang, welcher sich abspielt zwischen dem Hydroxylamin und dem lose gebundenen Sauerstoff des Oxyhämoglobins, wahrscheinlich folgender sein:



¹⁾ Jahresberichte von Hirsch und Virchow über die Fortschr. in d. ges. Med. Berlin 1883. I. 393.

²⁾ Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 21. S. 169. — Der Herr Verfasser hat dort S. 214 Versuche, die von Kobert gelegentlich eines Referates etwas rasch angestellt und ebenso weiterreferirt wurden, gemäss diesem Referat gegen mich citirt. Ich kann ihm versichern, dass sie unrichtig sind in ihrer Ausführung und in ihren Schlüssen.

³⁾ a. a. O. S. 464.

Die Oxydation des Stickoxyds zu den beiden genannten Säuren würde sich in der bekannten Weise vollziehen.

Stickoxydul kann bei der Oxydation des Hydroxylamins ebenfalls auftreten ¹⁾ nach der Formel: $O_2 + 2NH_2OH = 3H_2O + N_2O$. Es ist das der Fall beim Reduciren der Fehling'schen Lösung. Im Thierkörper geschieht diese Zersetzung, wenn überhaupt dann sicherlich nicht allein, denn das Stickoxydul lässt den Blutfarbstoff unverändert, macht wenigstens kein Methämoglobin. Die regelmässige Gegenwart des letztern und die experimentell festgestellten Bedingungen zu dessen Entstehen weisen darauf hin, dass bei dem stürmischen Ergriffenwerden des Oxyhämoglobins durch das Hydroxylamin stets mehr als gerade dessen zwei gebundenen Atome zur Thätigkeit gelangen. Darum liegt jedenfalls die erstere der eben citirten Formeln den Vorgängen im Blute näher.

Nicht alle Gewebe reagiren so rasch wie das Blut auf das Hydroxylamin. Weder bei Tödtung eines Thieres vom Magen noch von der Haut aus fand ich die Magenschleimhaut angegriffen. Einige Tropfen einer 10 procentigen Lösung in den Bindehautsack des Auges vom Kaninchen gebracht erzeugten nur vorübergehende Röthung und Thränenströfen. Die Einstichstellen der Haut sind durch das ringsumher zerstörte Blutroth geschwärzt; Anätzung fehlt.

Die energische Bildung von Methämoglobin liess mich vermuthen, dass dem Hydroxylamin in vorsichtiger Gabe rein lähmende Wirkungen auf die Nervencentren ²⁾ zukommen müssten, denn sie habe ich bei einer Reihe von Verbindungen festgestellt, welche ähnlich wie dasselbe den Sauerstoff activiren oder bereits activirten an sich tragen. Die angestellten Versuche bestätigten meine Voraussetzung.

Ich will keine eingehenden Protocolle geben, weil die Versuche sehr leicht zu wiederholen sind. Das benutzte Präparat bestand aus grösseren Krystallen, war chemisch rein, reagirte sauer und kam stets neutralisirt durch Soda zur Verwendung.

¹⁾ J. Donath, Berichte d. Berliner Chem. Ges. 1877. X. 1. S. 770.

²⁾ In dem vorher citirten, von Th. Husemann herrührenden Referat heisst es in Bezug auf diesen Punkt nur: „An Hunden machten bei Subcutaninjection die Symptome langsamer Asphyxie sich geltend.“

Gesunde Winterfrösche von etwa 60 g Gewicht bedurften gegen 0,005 des Salzes in 0,1 Wasser, um binnen 30 Minuten so stumpf zu werden, dass sie die Rückenlage einige Zeit ertrugen, dann aber mit anscheinend ungeschwächter Motilität sich wieder erhoben und aufrecht sassen. Die Reflexe waren vermindert, die Athmung war nicht gestört. Das dauerte wenige Stunden; die Thiere erschienen alsdann äusserlich wieder vollkommen normal. Krämpfe sah ich bei ihnen nie. Ging ich in der Gabe bis auf 0,05, so trat die allgemeine Lähmung ohne Krämpfe nur um so rascher hervor, während ähnliche Gaben Salmiak, zur Controle gegeben, zuerst Krämpfe und dann Lähmung machten.

Kaninchen von etwa 1000 g bekamen 0,01 in 0,2 Wasser subcutan. Die Lähmung der Nervencentren war bei ihnen meistens erst nach einer Stunde gut ersichtlich. Das Thier liess sich ausgestreckt auf den Bauch legen, die Augen waren halb geschlossen, der Kopf nickte zur Seite, Futter wurde nicht angenommen. Drei bis vier Stunden später war das alles verschwunden. Ein Wiederholen derselben Gabe am folgenden Tag führte die Depression in viel geringerer Zeit herbei. Während derselben im Allgemeinen konnte die Athmung anscheinend unverändert sein. Bekamen Kaninchen auf einmal etwa die zehnfache Gabe, so traten meist heftige Krämpfe auf, die in Lähmung endigten. Sie erfolgten, während die Athmung zwar vermindert aber noch ausreichend war, müssen also auf directe Reizung motorischer Centren oder Lähmung von Hemmungscentren bezogen werden. Dass das Methämoglobin und eine daraus hervorgehende Störung der Oxydationen nicht die Ursache der Krämpfe war, habe ich weiter unten zu erörtern.

Einem Hunde von 5200 g wurden 1,5 g mit etwas Wasser in den ziemlich leeren Magen gebracht. Nach dreiviertel Stunden ist der Gang träge. Weitere 1,0 g werden gegeben. Darauf wird der Gang schwankend wie bei einem Trunkenen, die ganze Haltung schläfrig, genau so wie Bodländer und H. Mayer in meinem Laboratorium es von dem trichloressigsäuren Natrium beobachtet haben¹⁾ und wie man es mit einer mässigen

¹⁾ Centralbl. f. klin. Med. 1884, S. 249 und 1885, S. 105. — Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1886. Bd. 21. S. 97.

Gabe Chloralhydrat erreicht. Am folgenden Tag war das Thier wieder munter.

Bei subcutaner Anwendung genügten schon 0,1 auf 1000 Körpergewicht, um neben der Parese auch Krämpfe zu veranlassen. Erbrechen fehlte dann nie als erstes Symptom. Die Erholung trat in einigen Stunden ein, wenn die Thiere jung waren.

Einmal bekam ein Hund von 3380 g in den mässig gefüllten Magen 2,5 g in 20 g Wasser. Nach 5 Minuten Erbrechen, nach 8 Minuten Umfallen und nach 20 Minuten, von der Beibringung des Salzes an gerechnet, Tod in Narkose ohne Spur von Krampf.

Das Herz wurde stets erst durch die grössern Gaben mit in die Lähmung gezogen.

Von principieller Bedeutung ist, dass kein ursächlicher Zusammenhang sich zeigte zwischen dem Entstehen des Methämoglobins und der centralen Lähmung. Jenes trat allerdings zuerst auf, aber es bestand regelmässig noch, wenn die letzte Spur der Narkose geschwunden war, die Thiere munter umherliefen und wie gewohnt frassen. Wiederholt habe ich denselben ein und zwei Tage nach dem Anfang des Versuches Blut entnommen, dieses auf das Deutlichste bräunlich gefunden, mit dem bekannten Streifen im Roth des Spectrums, aber im Allgemeinbefinden war nichts Krankhaftes zu gewahren. Diese Toleranz des Organismus — wenigstens beim Thier — gegen sehr merkbare Mengen Methämoglobin wurde schon von Andern beschrieben¹⁾.

Das Betrachten der chemischen Eigenschaften des Hydroxylamins berechtigt, dasselbe den Körpern zuzuzählen, welche — wie ich in einer grossen Zahl von Versuchen am Thier und am Menschen gezeigt habe — durch Disponibelmachen von activem Sauerstoff oder von einem der drei Halogene innerhalb des Thieres die Veranlassung geben zur centralen Zellenlähmung. Praktische Verwerthung als inneres Arzneimittel wird ihm schwerlich zukommen, weil es ungleich anderen solchen Körpern das Blutroth zu heftig angreift. Ob seine enorm antimykotische Kraft (nach Loew) am Menschen etwas leisten kann, ist eine andere Frage.

¹⁾ v. Mering, Das chloresaurer Kali. 1885. S. 125.

Von jenen Körpern hatte ich bis jetzt als gute Anhaltspunkte für eine principielle Uebereinstimmung darbietend zu nennen: das Jodoform¹⁾, das jodsaure Natrium²⁾, das salpetrigsaure Natrium³⁾, die Dämpfe von Chlor, Brom und Jod⁴⁾, ozonisirte Luft⁵⁾ und das Wasserstoffsuperoxyd⁶⁾.

Was ich für das Jodoform am Thier beschrieben hatte, wurde gar bald von den Chirurgen, mehr als ihnen lieb war, am Menschen bestätigt; die Versuche mit den beiden genannten Natriumsalzen sind so leicht anzustellen, dass sie wohl kaum einem Widerspruch begegnen dürften. Widerspruch, besonders in Redensarten, fanden die von mir eingehend beschriebenen und auch nicht schwer anzustellenden Versuche mit den freien Halogenen. Wahrscheinlich können noch heute einige Fachgenossen sich von der chemisch falschen Vorstellung nicht trennen, dass die Halogene in das sodahaltige Blutserum eintretend nur die indifferenten Salze NaCl, NaBr und NaJ entstehen liessen. Man übersah das nothwendig gleichzeitige Entstehen des Hypochlorits NaClO, des Hypobromits NaBrO bzw. Bromats NaBrO₃ und Jodats NaJO₃. Ich zeigte für das energischste von ihnen, dass die Anwesenheit von gelöstem Eiweiss diesen Vorgang nicht hindert und dass dieses chlorabspaltende Salz bis in's Gehirn gelangen kann.

Gerade gegenüber dem stattgehabten Widerspruch war es mir von besonderem Werth, dass meine Befunde in allen Hauptdingen vor Kurzem von K. B. Lehmann⁷⁾ im Hygienischen In-

¹⁾ Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 8. S. 309. Bd. 13. S. 113.

²⁾ Daselbst Bd. 8. S. 320.

³⁾ Daselbst Bd. 13. S. 133.

⁴⁾ Daselbst Bd. 13. S. 139.

⁵⁾ Berliner klin. Wochenschr. 1882. S. 6, 17 und 645.

⁶⁾ G. Bodländer, Centralbl. f. klin. Med. 1884. S. 249.

Auch die beiden Beobachtungen am Menschen über den Verlauf der Vergiftung durch Einathmen von rauchender Salpetersäure (A. Schmitz, Berl. klin. Wochenschr. 1884. No. 27) gehören hierhin, geradeso wie die Fälle von Cameron, Simonson und Eulenberg, welche ich in einer meiner Arbeiten referirt habe.

⁷⁾ Experimentelle Studien über den Einfluss technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus. Archiv f. Hygiene. 1887. Bd. 7. S. 265 ff.

stitut zu München am Warmblüter bestätigt und weiterverfolgt worden sind.

Die Versuche mit ozonisirter Luft sind am Menschen mit vielen Schwierigkeiten verknüpft. Ich habe diese im einzelnen geschildert und für Nachuntersucher hervorgehoben. Filipow¹⁾ in Kasan hat unter Dogiel's Leitung die Versuche wiederholt und ohne irgendwelche Einschränkung oder Reservation betreffs der Wirkung eingeathmeter ozonisirter Luft auf den Menschen dieses ausgesagt:

„Subjectiv trat nach längerem Einathmen verdünnten Ozons ein Wärmegefühl in der Brust auf, eine geringe Abstumpfung und Schläfrigkeit und unbedeutender Hustenreiz.“

Das ist der wesentliche Antheil dessen, was ich gefunden habe. Hätte Dogiel seine Nachuntersuchung auf eine grössere Reihe von Personen ausgedehnt, hätte er vor allem für eine fehlerfreie Anordnung gesorgt, so wäre aus seiner „Abstumpfung und Schläfrigkeit“ auch kurzer gelinder Schlaf entstanden, ganz so wie ich ihn bei 3 Versuchspersonen unter 12 deutlich und bei 5 theilweise, d. h. ebenfalls nur als Abstumpfung und Schläfrigkeit, erreicht habe. Und selbst dann, wenn es jedesmal bei der Schläfrigkeit bleiben sollte, so bringt das keinen Widerspruch, denn sie und der Schlaf sind nur verschiedene Stufen derselben Sache. Principiell würde dadurch an meiner Erfahrung nichts geändert, und praktisch ist es mir nie eingefallen, das Ozon unter das Stickoxydul und die anderen Schlafmittel überhaupt einzureihen. Ich habe im Gegentheil eine solche Möglichkeit ausdrücklich schon in der ersten Abhandlung über die Wirkung des Ozons verneint.

Das Wasserstoffsuperoxyd liess sich mit Sicherheit nur am Kaltblüter als reines Narcoticum erweisen; am Warmblüter stören die Embolien des sich entwickelnden molecularen Sauerstoffs zu bald.

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiologie. 1884. Bd. 34. S. 359 und Berliner klin. Wochenschr. 1884. S. 633. — In den numerirten „Schlussfolgerungen“ von Dogiel und Filipow steht das positive Ergebniss nicht, sondern höher oben verborgen im Text. Die „Schlussfolgerungen“ enthalten nur, was die beiden Forscher nicht zu demonstriren vermochten, und ferner altbekannte und nie bestrittene Dinge. Das hat, wie vorauszu-sehen war, manchen Leser irreführt und wird es noch ferner thun.

Wie die Narkose oder Schläfrigkeit durch das Hydroxylamin im Einzelnen zu Stande kommt, ob es nach Loew auf Zellen überhaupt wirkt durch Reduction¹⁾ des lebenden Eiweisses (was H. Schulz und ich für die arsenige Säure wahrscheinlich machten)²⁾ oder weil, nach Raimondo und Bertoni, aus dem Hydroxylamin im Kreislauf Nitrit entsteht, oder weil, wie bei der Reduction gewisser Metalloxyde durch dasselbe Stickoxyd auftritt und dieses das primär zellenlähmende Agens ist: das hoffe ich durch weitere Untersuchungen näher zu bringen. Einstweilen möchte ich Folgendes sagen:

O. Loew hält zu gunsten seiner Aldehydtheorie des lebenden Eiweisses die Erklärung, welche die beiden italienischen Forscher für die Giftwirkung des Hydroxylamins auf das Blutroth geben, dass es nemlich in Nitrit übergehe, für irrig³⁾. Ich habe die Sache geprüft. Einem Hunde von 4000 g injicirte ich 0,4 g salzsaures Hydroxylamin in 4 g Wasser unter die Haut. Nach fünf Minuten erbrach das Thier, taumelte, fiel um, bekam allgemeine Krämpfe und verendete in tiefer Betäubung etwa zehn Minuten später. Das Blut war stark braun. Es wurde defibrinirt und dialysirt, das Dialysat auf dem Wasserbade eingeeengt und unter allen Controlen vermittelt Jodkalium und Phosphorsäure auf die Anwesenheit von Nitrit geprüft. Die gesuchte Kleisterbläuung trat augenblicklich ein. Durch Reagiren vermittelt Eisensulfat und Schwefelsäure bekam ich auch eine Andeutung von Nitrat.

In 200 ccm Ochsenblut löste ich 1,0 g neutral gemachtes

¹⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. 1884. Bd. 32. S. 113.

²⁾ Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1879. Bd. 11. S. 200 und 1881. Bd. 14. S. 345. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1879. S. 17.

³⁾ a. a. O. S. 517. Loew thut das deductiv auf Grund von Versuchen an niedersten und höhern Pflanzen. Ganz ebenso hat er auch die Erklärung, welche ich und H. Schulz auf Grund einer grossen Zahl von Versuchen an höhern Thieren über die Wirkungsweise des Arsens gegeben haben, als nicht haltbar erachtet (Arch. f. d. ges. Physiol. 1887. Bd. 40. S. 444). Ich bin überzeugt, dass er darin nicht weniger fehlgriff.

Die experimentelle Widerlegung der Einwände, welche Dogiel und Filehne in derselben Angelegenheit uns gemacht haben, steht Arch. f. exper. Path. 1881. Bd. 14. S. 345.

salzsaures Hydroxylamin. Das stark gebräunte Blut wurde dialysirt. Das Dialysat gab, schon ohne Einengung auf dem Wasserbad, die Kleisterbläuung sofort. Eine unversetzt gebliebene Portion des Blutes ebenso behandelt gab sie auch nach dem Einengen nicht.

Die Wirkung des Hydroxylamins auf das Oxyhämoglobin und auf die Nervencentren hat also gezeigt, dass dasselbe zu den Substanzen gehört, deren Studium am Thierkörper beiträgt zum Verständniss der Beziehungen von chemischer Constitution und toxikologischem Verhalten. Das Hydroxylamin bestätigt und vermehrt das, was ich in gleicher Richtung für die vorher genannten Verbindungen der drei Halogene und des Sauerstoffs an Thatsachen bereits veröffentlicht und auf rein pharmakologische Dinge, als vorläufig theoretisch denkbar, bezogen habe.

Therapeutisch dürfte das Hydroxylamin wohl die Pyrogallussäure und das Chrysarobin in der Dermatologie zu ersetzen vermögen. Es ist stark reducirend wie sie und hat den Vorzug, die Haut, die Wäsche und das Verbandmaterial unverfärbt zu lassen.