

## Erklärung der Abbildungen.

## Tafel VII.

- Fig. 1. a Aufstrichpräparat. Eiter des Leberabscesses von Fall 3. Mit Carbolfuchsin gefärbt. Amöben verschiedener Grösse mit vielen Vacuolen.  
 b Cultur der obigen Amöben im sterilen Bouillon-Gelatine-Wasser.  
 III. Umzüchtung. Schwärmerform mit lebhaften Bewegungen und vielen Vacuolen. Gefärbt mit Carbolfuchsin. (Ocul. 3, Obj. CC. Zeiss.)
- Fig. 2. Leberschnitt aus dem Falle 5 (Sefulis). Ein Gefäss mit Fibrin und 3 vacuolenthaltigen Amöben. Leberzellenreihen gedrückt. In den Zwischenräumen Blut. Nach Loeffler gefärbt. (Ocul. 3, Obj. CC. Zeiss.)
- Fig. 3. Leberschnitt (Detrituszone) aus dem Abscess Fall 2. Einige Gefässer noch intact mit Amöben. Amöben befinden sich gleichfalls zwischen den Detrituskörnchen. Nach Loeffler gefärbt. (Ocul. 3, Obj. CC. Zeiss.)

## IX.

## Narkotische Wirkungen von Hydroxylamin und Natriumnitrit.

Von Prof. C. Binz in Bonn.

Was ich bisher Experimentelles über Hydroxylamin und Natriumnitrit veröffentlicht habe, steht in Zusammenhang mit dem, was man therapeutisch und toxikologisch über einige Halogenverbindungen weiß. Die Zahl der letzteren, welche lähmend auf die Nervencentren des Warmblüters wirken, ohne dass sie eine Kohlenstoffverbindung enthalten, ist in neuester Zeit vermehrt worden durch das Fluornatrium. Aus diesem Jahre liegen drei experimentelle Arbeiten darüber vor<sup>1)</sup>. Andere ähnliche Körper habe ich früher als narkotisirend erwiesen und in Bd. 113 dieses Archivs S. 6 zusammengestellt und besprochen.

Das Fluornatrium bringt nach Tappeiner beim Frosch das ganze centrale Nervensystem, die Nervenfasern und die motorischen Endplatten zur Lähmung, und zwar direct, ohne weiteren

<sup>1)</sup> Siehe das Literaturverzeichniss am Schluss,

Umweg. Auch beim Warmblüter geschieht in der Hauptsache dasselbe — Schwäche, Somnolenz, Sopor — aber hier ist nach Tappeiner die Lähmung der vasomotorischen Centralorgane an diesen Symptomen „hauptsächlich“ Schuld. Das wird von ihm nicht aus eigens darauf gerichteten Versuchen erschlossen, sondern einfach aus dem zeitlichen Zusammenfallen der sensoriellen und der vasomotorischen Depression. Schwerlich dürfte man das als einen zureichenden Grund ansehen. Die von Tappeiner zugestandene directe Wirkung beim Kaltblüter und die offenbar vorhandene Depression der Ganglienzellen der vasomotorischen Centren beim Warmblüter lassen es, meines Erachtens, näherliegend und ungezwungener erscheinen, auch bei ihm eine unmittelbare Einwirkung des Fluornatriums auf die sensoriellen Ganglienzellen festzustellen.

Hugo Schulz zieht dann auch diesen kurzen und klaren Weg vor. Nach ihm wirkt das Fluornatrium unter Anderem deutlich lähmend auf das centrale Nervensystem selbst; die Lähmung erstreckt sich auf das Gehirn und das Rückenmark und geht von dort auf die peripherischen Nerven über.

O. Nasse und Frese<sup>1)</sup> sagen das Gleiche. Sie fanden als Wirkung von Fluornatrium bei Fröschen reine Lähmung, bei Kaninchen unter Anderem „zunehmende Schlafsucht und Schwäche“, und beziehen die Lähmung des Gehirns auf die Fluorwasserstoffsäure, welche frei werde nach der Formel:  $2\text{NaFl} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = 2\text{FIH} + \text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Es ist das die nämliche Erklärung, welche ich für die Hypochlorite (von  $\text{HClO}$ ), die Bromide und Jodide seit lange gegeben habe. Ob man sich vorzustellen hat, dass es dabei zur ganz vorübergehenden Entbindung der freien Elemente kommt oder nur zu der der Säure, ist nebensächlich und wird für die meisten Fälle mit Sicherheit wohl nie bestimmt werden, weil man sich den Vorgang der etwaigen Spaltung zwar als einen anhaltenden, aber im Einzelnen doch ungemein rasch und minimal ablaufenden zu denken hat. Die Wirkung auf das Protoplasma der Gehirnganglien wird dieselbe sein in beiden Fällen,

<sup>1)</sup> Vergl. des Letztern Doctordissertation im Literaturverzeichnisse. Ich gehe ein auf den Inhalt, weil ich ihren Besitz O. Nasse verdanke und weil er ihre Ausarbeitung geleitet hat.

nur mit dem Unterschied, dass dieses von dem gelockerten freien Elemente viel weniger als von der Säure bedarf, um in Lähmung zu verfallen. Für den Fluorwasserstoff ist an ein Gespaltenwerden nicht gut zu denken, dagegen ist es ebenso schwer, sich vorzustellen, der Jodwasserstoff gebe an das lebende Eiweiss sein Jod nicht ab. Zwischen diesen beiden Endpunkten der viergliedrigen Reihe liegt wohl dieselbe Abstufung, welche auch in allem Uebrigen den vier Halogenen eigen ist.

G. Rose fand bei einer Frau, welcher er einen Ovarialtumor ausgeschält und der er in die Operationswunde eine ziemliche Quantität Jodtinctur eingespritzt hatte, die Magenschleimhaut, die Darmschleimhaut und die Nieren braun, „wie mit Jodtinctur bestrichen“ und, nachdem diese Theile eine Nacht an der Luft gelegen, farblos; ferner gab das frisch Erbrochene mit Chloroform geschüttelt sogleich die bekannte Purpurfärbung. Cameron constatirte den „Chlorgeruch“ deutlich beim Einschneiden in die Gehirnventrikel eines Menschen, der durch die Ausdünstungen einer grossen Menge Chlorkalk unter den Erscheinungen der Lähmung gestorben war. Ich fand den Chlorgeruch, ebenso wie Cameron unter Vermeidung aller Möglichkeiten einer Täuschung, zweimal auf dem Durchschnitt des Gehirns von Kaninchen, welche ich längere Zeit den Einwirkungen von Chlordämpfen ausgesetzt hatte. Noch einige andere Beispiele habe ich früher aus der Literatur mitgetheilt.

Wenn O. Nasse diesen Dingen gegenüber seinen Schüler sagen lässt, die Anschauung, dass Chlor und Brom im Körper Wirkungen entfalten könnten, sei durchaus nicht allgemein anerkannt, so wird das richtig sein. Neue Thatsachen und Anschauungen werden, auch wenn sie bewiesen sind, entsprechend den verschiedensten Motiven und Ursachen, stets angezweifelt. Aus den gedruckten Aeußerungen von hervorragenden Fachgenossen, deren älteste nur bis 1874 zurückreichte, habe ich nachgewiesen, dass man in pharmakologischen Kreisen fast allgemein des Glaubens war, jene beiden Halogene, in eine Sodalösung eingeführt, würden darin sofort fest gebunden, Chlor also zu harmlosem Kochsalz, und damit sei seine Rolle ausgespielt; das müsse auch in dem Blutserum gerade so sein. Wie grundfalsch jene Voraussetzung ist, das haben schon die von mir da-

mals citirten<sup>1</sup>), in Liebig's Laboratorium entstandenen Untersuchungen des englischen Chemikers A. W. Williamson von 1845 kennen gelehrt und davon kann man durch das Experiment sich leicht überzeugen. Es verläuft nach der Formel:  $\text{NaHCO}_3 + \text{Cl}_2 = \text{NaCl} + \text{CO}_2 + \text{HClO}$ , und lehrt auch, dass bei einem Ueberschuss von doppelkohlensaurem Natrium die entstandene unterchlorige Säure lange genug Bestand hat und dass vorhandenes Eiweiss dabei nicht zur Gerinnung gebracht wird.

„Disponibles“ Chlor könne in den Geweben des thierischen Körpers aus dem eingeaethmeten Chlor entstehen und darin zum Entfalten von Wirkungen auf die Nervencentren lange genug verweilen, habe ich auf Grund meiner Untersuchungen am Thier und fremder Erfahrungen am Menschen behauptet und dasselbe für Brom und Jod hervorgehoben. Niemals habe ich etwas angedeutet, was auf ein Verweilen von freien Halogenen hätte schliessen lassen können<sup>2</sup>). Die Beachtung des Unterschiedes, welchen der chemische Sprachgebrauch macht zwischen freiem und disponiblem Chlor, habe ich dabei seitens meiner Leser vorausgesetzt; wie ich mehrfach erfuhr, allerdings mit Unrecht.

Meine Versuche und deren Bestätigung in einer Hauptsache durch K. B. Lehmann im Hygienischen Institut zu München haben das dann auch am lebenden Thier erwiesen, und es bleibt daher für mich ohne sonderlichen Belang, ob einzelne Fachgenossen sich von der früheren falschen Anschauung nicht trennen wollen.

So gab die Einwirkung des freien Broms auf das Thier ganz ähnliche Erscheinungen, wie der Arzt sie von der Darreichung des Bromnatriums beim nervös erregten Menschen ge-

<sup>1</sup>) Ueber die Zersetzung einiger Metalloxyde und Salze durch Chlor. Annalen d. Chemie u. Pharm. Bd. 54 S. 133. — In meiner Publication von 1881 im Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 13 S. 148 steht in Folge eines Schreib- oder Druckfehlers Bd. 53.

<sup>2</sup>) Der Schüler von O. Nasse lässt S. 54 unterstellen, H. Schulz meine, sogar Fluor könne als solches im Organismus kreisen; und zwar, weil dieser eine, wenn man durchaus will, so deutbare Redewendung gebraucht. Dieselbe hat aber offenbar keinen anderen Sinn, als wenn Jemand von dem „in unserem Blute kreisenden Eisen“ spricht. Es wird doch Niemandem einfallen, zu glauben, der Andere denke dabei an leibhaftige, unsere Adern durchjagende Feilspäne.

wahrt. Die Schlüsse über die wahrscheinliche Wirkungsweise des in unzerlegtem Zustande für die Componenten unseres Körpers gleichgültigen Salzes lagen nicht zu fern. O. Nasse hat sie durch die Arbeit seines Schülers über das Fluornatrium und durch deren Schlussfolgerungen selbst anerkannt. Die Formel, welche er für die Zerlegung dieses Salzes im Thierkörper aufstellt, habe ich für das Jodkalium bereits vor 14 Jahren in diesem Archiv Bd. 62, S. 128 genau so gegeben und in meinen „Vorlesungen über Pharmakologie“, 1884, S. 202 wiederholt. Hier habe ich sie S. 107 auch für das Bromkalium ausgesprochen. Bei O. Nasse als Resultat also Fluorwasserstoff, bei mir Jod- und Bromwasserstoff; bei ihm die Ueberzeugung, dass die genannte Halogensäure die zellenlähmende Substanz ist, bei mir die Vermuthung, dass noch eine weitere Zerlegung der beiden letztgenannten Halogensäuren durch das lebende Eiweiss möglich sei, wie ich das für Jodwasserstoff<sup>1)</sup> und Pflanzenprotoplasma und frischen verdünnten Eiter im Versuch gezeigt hatte. Das ist der ganze Unterschied zwischen O. Nasse und mir. Ich kann nur zufrieden damit sein, dass meine Anschauungen bereits so weit Eingang bei ihm gefunden haben; auf den Rest lege ich wenig Werth.

Um einen weiteren kleinen Schritt in der Sache zu thun, zog ich im vorigen Jahr das chemisch interessante und in seinem chemischen Verhalten durchsichtige Hydroxylamin in den Bereich solcher Untersuchungen. Es zeigte sich an ihm das Erwartete, nehmlich ebenfalls eine ausgesprochen lähmende Wirkung auf die Centren, auch wenn das Präparat ganz neutralisiert eingeführt worden war. Sie konnte mit Wahrscheinlichkeit nur von entstehender salpetriger Säure herrühren, und es gelang in der That leicht, diese im Blut der Thiere nachzuweisen. Das stimmte mit dem, was ich betreffs des salpetrigsauren Natriums 1881 gezeigt hatte.

Gegen meine Schlüsse aus diesen Versuchen hat nun

<sup>1)</sup> Bromkalium, Bromnatrium und Jodkalium werden beim Erhitzen mit starker Salzsäure nicht in die betreffenden Säuren übergeführt, wohl aber durch den lebenden Magen des Hundes. Die entstandene Jodwasserstoffsäure scheint dabei leicht zersetzt und das freigewordene Jod an das Eiweiss der Schleimhaut gebunden zu werden (E. Külz).

L. Lewin Einsprache erhoben. Er giebt das Entstehen der salpetrigen Säuren im Organismus aus dem Hydroxylamin zu, ist aber der Meinung, wahrscheinlich bestehe gar keine directe Einwirkung des Hydroxylamins auf Organe, zumal das Gehirn, sondern alles hänge ab von der Blutveränderung, welche durch dasselbe bezw. durch die daraus entstehende salpetrige Säure geschaffen werde. In Folge des Entstehens grosser Mengen von Methämoglobin und Hämatin werde das Gehirn nur unvollkommen ernährt, und daraus resultire alles, was ich beschrieben und was er im Wesentlichen ebenso gefunden habe. Es liege keine Veranlassung vor, einen directen Angriff auf das Gehirn anzunehmen, da die gesammten Vergiftungerscheinungen, die das Hydroxylamin oder die Nitrite erzeugten, auch bei weissblütigen Thieren ungezwungen durch die Veränderungen des Blutes im Momente der Abspaltung der salpetrigen Säure sich erklären liessen.

Um das Irrige dieser Anschauungen darzuthun, reichte eigentlich schon eine kurze Zusammenstellung der bisherigen experimentellen Ergebnisse aus. Ich ziehe jedoch vor, über neue Versuche zu berichten, welche auf meine Veranlassung und unter meiner unmittelbaren Leitung der Cand. med. Jungeblodt an rothblütigen Thieren angestellt hat.

Es galt, aus kräftigen Kaltblütern das rothe Blut ganz zu entfernen, es durch eine indifferente Kochsalzlösung zu ersetzen, die Thiere sich erholen zu lassen und dann zuzusehen, was das Hydroxylamin und die Nitrite in dem Nervensystem eines solchen Thieres anrichteten. Jenes gelingt bekanntlich sehr gut in der von Cohnheim angegebenen Weise. Ich benutzte indess nicht wie er die in der Medianlinie liegende Bauchvene, sondern die Femoralvene, welche bei manchen einheimischen Esculenten für die allerdings nicht ganz leichte Operation gross genug ist. Es hat das, wie mir schien, den Vortheil, dass die Thiere weniger davon erschöpft werden als von dem Manipuliren an ihren empfindlichen Eingeweiden, dass sie ferner so, weil nicht in der Rückenlage, leichter ruhig zu halten sind, was eine unumgängliche Vorbedingung des Gelingens der Operation ist.

Thiere, welche nicht gross genug waren, um bei ihnen die Canüle in einer Vene fixiren zu können, liess ich folgender-

maassen herrichten: In den knorpeligen Fortsatz des Brustbeins wurde eine möglichst kleine Oeffnung gemacht und durch sie das Herz langsam hervorgedrängt. Eine sehr feine Nadel, welche durch einen Schlauch mit der kochsalzwasserhaltigen (0,7 pCt.) Bürette in Verbindung stand, wurde dann in nicht der ganzen Länge des Ventrikels von der Spitzte aus in diesen eingeführt, nachdem an der Beinvene eine Ausflussöffnung gemacht worden war. Das Herz pulsirte ruhig weiter, während allmählich das Blut sich entfernte, und die Herzwunde schloss sich vollkommen, sobald die Nadel herausgezogen war. Beidemal ward die Durchleitung des Salzwassers so lange fortgesetzt, bis es ganz klar aus der geöffneten Vene abfloss. So wurden (damit ich ein concretes Beispiel hier anführe) bei einem Thier von 50 g Gewicht 34 ccm Salzwasser ohne Verlust durch sein Gefässsystem hindurchgeführt. Schätzt man den physiologischen Untersuchungen<sup>1)</sup> gemäss dessen Blut zu 3 ccm, so wird man diese Durchspülung eine gründliche nennen dürfen.

12 Versuche wurden so angestellt, davon 5 mit Hydroxylamin, 7 mit Natriumnitrit. Der Erfolg war regelmässig derselbe. Bei Thieren im Gewicht bis zu 90 g bedurften wir von 0,0025 bis 0,01 eines der beiden Salze, neutral oder schwach basisch reagirend, um in wenigen Minuten alle Zeichen einer reinen Narkose herbeizuführen. Die Wirkung des Hydroxylamins ist stärker und zieht rascher heran als die des Natriumnitrits, aus Gründen, die ich später zu erörtern haben werde. Das entblutete Thier, welches unmittelbar vor der Einspritzung beider Gifte in einen Wasserbehälter gesetzt darin mit kräftigen Stössen umherschwamm, welches herausgenommen und auf den Rücken gelegt augenblicklich mit kräftigem Ruck sich aufrecht setzte, wurde stumpf, sass apathisch da, senkte den Kopf, schloss die Augenlider und kroch vorwärts, wenn man es reizte. Die Rückenlage ward anfangs in der Narkose noch nicht ertragen, sondern unter heftigen Anstrengungen überwunden; bald hörte auch die Möglichkeit dazu auf, das Thier blieb liegen nach einigen vergeblichen Anstrengungen. Alles genau so, wie ich es früher für unversehrte Thiere beschrieben habe; nur mit dem einen Unter-

<sup>1)</sup> Landois' Lehrbuch der Physiologie. 3. Aufl. S. 71.

schiede, dass bei den entbluteten Thieren die wirksame Gabe kleiner ist. Das war zu erwarten, denn erstens sind sie, wenn auch äusserlich ganz munter, doch weniger widerstandsfähig gegen irgend welchen Eingriff, und zweitens ist zu unterstellen, dass das vorhandene Blut der unversehrten Thiere einen guten Theil der sich bildenden oder sich abspaltenden salpetrigen Säure festhält, verändert und so nicht an das Gehirn heranlässt.

Das Beibringen sehr vorsichtiger Gaben ermöglichte es, eine vollständige Erholung des entbluteten Frosches von der Vergiftung eintreten zu sehen, ähnlich als wäre er vorsichtig chloroformirt gewesen. Das ist beim unversehrten Thier wegen der Parallele mit dem Chloroform schon wichtig genug; beim entbluteten documentirt es die Uebereinstimmung der Wirkungsweise der genannten Substanzen noch besser.

Die Athmung und die Herzthätigkeit blieben regelmässig in gutem Gange, wenn das Thier bereits in tiefster Narkose da lag. Natürlich nahmen bei ausreichender Gabe auch sie allmählich bis zum vollkommenen Erlöschen ab, ebenso wie sämmtliche Reflexe, in derselben Weise, wie ich das früher für unversehrte Thiere beschrieben habe. Das Herz war auch bei den Salzfröschen das zuletzt lebende Organ.

Selbstverständlich überzeugten wir uns durch Zerstückeln des ganzen Körpers, dass die Blutleere eine vollkommene war. Ausser dem normalen Pigment der Organe war nirgendwo in 11 Versuchen eine Spur von Färbung zu gewahren. Beim Abtrennen des Kopfes starrten uns sämmtliche Gebilde gleich entgegen und die grossen Muskeln der Beine waren von weissem Wachs kaum zu unterscheiden. Nur einmal fanden wir grössere Andeutungen von Blut in einzelnen Theilen; der Versuch hatte aber hier zeitlich und qualitativ nicht den geringsten veränderten Lauf genommen im Vergleich mit den übrigen 11 Fällen.

Absolut blutleer freilich scheint man den sogenannten Salzfrosch nicht darstellen zu können. Selbst da, wo mit blossem Auge keine Spur von Blutroth zu entdecken war, zeigte das Mikroskop noch einzelne rothe Zellen, wenn wir den Objectträger auf den Durchschnitt der dicken Musculatur oder des Gehirns gedrückt hatten und nun mit Hartnack No. 7 untersuchten. Ihre Zahl war von 1 bis 5 im Gesichtsfelde, während allerdings die

meisten Gesichtsfelder keine darboten. Dieses Verhalten finde ich in der Literatur beim Benutzen entbluteter Frösche mehrfach erwähnt; ich finde aber nirgends, dass Jemand aus der Anwesenheit so spärlicher Blutreste einen Einwand hergeleitet hätte gegen die Schlüsse, welche aus solchen Untersuchungen gezogen worden waren.

Also auch beim entbluteten lebenden Thier erzeugt die salpetrige Säure, stamme sie her aus dem Nitrit oder aus dem Hydroxylamin, bei vorsichtiger Anwendung eine Narkose, welche sich von der durch Chloroform erzeugten, nicht unterscheidet: Vorübergehende Lähmung des Sensoriums mit Erhaltensein der Reflexe, der Beweglichkeit, der Athmung und der Herzthätigkeit; daraus sich entwickelnde allgemeine Lähmung bei wiederholter oder schon zu Anfang stärkerer Anwendung.

Das alte biblische Wort wird hier hinfällig, des Leibes Leben liege in seinem Blut; und dasselbe ist auf diesem Gebiete die moderne Anschauung geworden, es liege in seinen Blutgefässen. Letzteres hat man nicht gerade so ausgesprochen, aber in pharmakologischen Dingen doch gedacht. Bis in die neueste Zeit hinein suchte man den durch Morphin bewirkten Schlaf und zahlreiche andere therapeutische und toxikologische Thatsachen lediglich durch Verengerung oder Erweiterung der Gefässe, durch Reizung oder Lähmung der Vasomotoren zu deuten. Ich beharre bei der Ueberzeugung, obwohl sie einigen meiner Fachgenossen nicht gefällt, die chemische, unmittelbare, vorübergehende Lähmung des Protoplasmas der Hirnrinde sei das, was wir künstlichen Schlaf oder Narkose nennen; ähnlich wie wir auch andere lebende Zellen auf dem Mikroskop unter unseren Augen durch chemische Mittel zum vorübergehenden Einstellen ihrer specifischen Thätigkeit zwingen können; und ganz so, wie wir das direct und örtlich thun können an den Endigungen des Herzvagus durch Atropin, an den Endigungen der motorischen Nerven durch Curare, der sensiblen durch Cocain.

Für die praktische Brauchbarkeit kommt es bei einem chemischen Schlafmittel in erster Reihe darauf an, dass wir seinen wirkenden Theil ohne Schädigung der Einführungs- und Transportorgane an das Gehirn heranbringen, und dass bis zu einer gewissen Grenze das Gehirn allein empfindlich darauf reagire.

Hydroxylamin und Natriumnitrit besitzen diese Eigenschaften nicht in genügendem Grade und deshalb haben sie nur theoretisches Interesse. Letzteres aber ist wegen des durchsichtigen chemischen Verhaltens um so grösser.

Das Vorübergehende der Gehirnlähmung, welches mir für das Natriumnitrit und das Hydroxylamin besonders interessant erschien, habe ich eigens abermals prüfen lassen, und zwar an unversehrten Thieren, nachdem es uns an entbluteten sehr gut gelungen war. Es zeigte sich deutlich, wenn wir frischgefangenen Esculenten von etwa 50 g Körpergewicht nur 0,012 Natriumnitrit einspritzten. Die Narkose zog in etwa 90 Minuten heran, dauerte ungefähr ebenso lang, worauf die Thiere bald zum normalen Zustand zurückkamen und gesund wie die anderen blieben. Vom Hydroxylamin habe ich es bereits in meiner vorigjährigen Abhandlung für den Kaltblüter und für den Warmblüter gezeigt.

Für eine ganze Reihe arzneilicher und toxikologischer Körper hat Lewisson vor mehreren Jahren an entbluteten Fröschen den Nachweis erbracht, dass ihre lähmende Wirkung vom Blute und von den Blutgefässen unabhängig ist. Ich nenne von ihnen den Arsenik, die Blausäure, das Chloroform. Für die beiden ersten haben die mittlerweile aus meinem Laboratorium erschienenen Arbeiten (Binz und H. Schulz, Geppert) dasselbe am Warmblüter gezeigt, natürlich auf ganz anderem Wege.

Die vorstehend mitgetheilten Dinge bestätigen, was bereits aus sonstigen Gründen mit genügender Klarheit erschlossen war, während die Lewin'sche Deutung an die alte, längst vergessene Erklärung erinnert, welche von einigen Autoren dem damaligen Stand unseres Wissens entsprechend für die narkotische Wirkung des Chloroforms gegeben ward. L. Lewin anerkennt selber anderweitige Thatsachen, welche auch für das Hydroxylamin auf die Nervencentren direct hinweisen. Sie seien hier kurz angeführt:

1) Die Nervencentren des Frosches sind von Zuständen seines Blutes ziemlich lange Zeit unabhängig, dennoch zeigt er (auch nach Lewin) auf Hydroxylamin „nach vorübergehender Excitation Herabsetzung der Reflexerregbarkeit und einen soporösen Zustand, der auf Rütteln und den Versuch, ihn auf den Rücken zu legen, für kurze Zeit schwindet, um alsbald wiederzukehren“.

2) Die vom Hydroxylamin bewirkte Veränderung des Blutes, nehmlich das Vorhandensein des Methämoglobins, besteht beim Warmblüter fast regelmässig noch, wenn die letzte Spur der Narkose geschwunden ist. Die nämliche Erscheinung hat v. Mering bei Vergiftungen durch chlorsaures Natrium beobachtet, und J. Cahn fand das Methämoglobin „in sehr reichlicher Menge ohne Schaden“ für Warmblüter. Dem allen gegenüber kann man unmöglich von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen der Veränderung des Blutes und dem Zustandekommen der Narkose reden. Greift L. Lewin zur Erklärung „besonders“ auf das entstandene Hämatin zurück, so liegt darin keinerlei Beweis, denn das Methämoglobin ist ebenso wenig wie das Hämatin befähigt, dem Gehirn „eine volle, normale Ernährung“ (gemäss L. Lewin ist deren Abwesenheit die Ursache der Narkose nach Beibringung der Nitrite und des Hydroxylamins) zu geben.

3) Diese Beobachtungen an Warmblütern machen den Einwand unmöglich, unsere Versuche am Frosch hätten keine Bedeutung für das Verhalten jener zu den in Rede stehenden chemischen Substanzen, und sind die Ergänzung der am entbluteten Kaltblüter erhaltenen Resultate. Dort Wachwerden aus der Narkose bei Fortbestand der veränderten Blutbeschaffenheit, hier Eintritt der Narkose bei voller Abwesenheit des Blutes.

4) Die vom Natriumnitrit, welches wie das Hydroxylamin im Organismus salpetrige Säure abspaltet, bewirkte Lähmung der Nervencentren kann experimentell bequem so eingerichtet werden, dass sie vorhanden ist zu einer Zeit, wo am Blut mit den jetzigen Hülfsmitteln noch keinerlei Veränderung wahrgenommen wird.

Das letztere habe ich früher schon festgestellt. L. Lewin übergeht die betreffende Abhandlung mit Stillschweigen; weshalb, weiss ich nicht. Am Menschen hat das Natriumnitrit dieselbe Eigenschaft gezeigt. Wiederholt wurde es bei ihm angewendet zum Zwecke depressorischer Wirkungen auf Nervencentren; aber ich habe nie gehört, dass, mässige Gaben vorausgesetzt, ein Therapeut dabei zerstörende Wirkungen auf das Blut beabsichtigt oder wahrgenommen hätte.

Ich will die aus bekannten Thatsachen hervorgehenden Gründe nicht weiter häufen, welche die Lewin'sche Deutung gänzlich

unbegründet erscheinen lassen auch ohne meine neuen Versuche. Nur noch einige Worte über seinen Schluss, dass es der Status nascendi der salpetrigen Säure sei, der für „die zeitliche und quantitative Wirkungsdifferenz“ zwischen eingeführtem salpetrigsaurem Salz und dem Hydroxylamin verantwortlich gemacht werden müsse.

Erstens, ob die salpetrige Säure abgespalten wird aus dem Hydroxylamin nach der von L. Lewin aufgestellten Formel oder aus dem salpetrigsauren Kalium oder Natrium, jedesmal ist es eben freie salpetrige Säure im Entstehungszustande. Das salpetrigsaure Natrium enthält ebensowenig salpetrige Säure wie das Kochsalz Salzsäure; beide müssen erst durch Spaltung dieser Salze unter Hinzutritt von Wasserstoff zu einem Theil dieser Salze entstehen. Eine Differenz in der zeitlichen und quantitativen Wirkung zwischen Hydroxylamin und Natriumnitrit kann also unmöglich davon abhängig sein, dass bei jenem salpetrige Säure im Entstehungszustande auftrate, bei diesem nicht. In beiden Fällen haben wir den Status nascendi dieser Säure vor uns.

Zweitens, die Lehre vom Status nascendi und seiner verstärkt wirkenden Kraft kann hier überhaupt nicht in Betracht kommen. Die Chemie hat sie aufgestellt zum sachgemässen Erklären der Wirkungsdifferenz, welche sich dem Beobachter aufdrängt, je nachdem er fertigen Sauerstoff und fertigen Wasserstoff vor sich hat oder aber beide Gase einer Quelle entspringend, in welcher sie eben erst aus festen Verbindungen sich loslösen. In dieser Gestalt sind sie zu Wirkungen befähigt, welche den fertigen Gasen nicht zukommen: der nascirende Sauerstoff oxydirt energisch, ähnlich dem Ozon, der nascirende Wasserstoff reducirt ebenso, unähnlich dem Wasserstoff, wie er in einem Behälter vorräthig gehalten wird. Ja, der nascirende Wasserstoff vermag sogar durch die ihm mögliche Spaltung gewöhnlicher Sauerstoffmoleküle indirect höchst unerwartete Oxydationen zu vollziehen (Hoppe-Seyler).

Diese merkwürdige, nur in den ersten Augenblicken des Entstehens vorhandene Activität jener Elemente erklärt man heute wohl allgemein durch den Unterschied von Molekül und Atom. Der gewöhnliche fertige Wasserstoff und ebenso der

Sauerstoff sind  $H_2$  und  $O_2$ , der nascirende Wasserstoff und Sauerstoff sind H und O; dort jedesmal zwei Atome zusammengethan mit gegenseitig gebundenen Affinitäten, hier je ein Atom frei mit einer ungesättigten Affinität (beim Wasserstoff) oder mit zweien (beim Sauerstoff). Wo die Atome frisch ihrer Quelle entströmen, ist ein Theil von ihnen noch frei, ungeordnet, ungebunden, d. h. im Status nascendi, und damit in einem energisch wirkungsfähigen Zustand; wo die Atome Zeit hatten, sich an einander zu lagern, sich zu ordnen, zu sättigen, da hat diese energische Wirkungsfähigkeit ein Ende. Der Sauerstoff beispielsweise erscheint uns dann in dem nämlichen trägen Zustande, wie wir ihn in unserer Atmosphäre haben, und nicht wie im Ozon; es dauert stets einige Zeit, bis er das vollbringt, was der ozonisirte Sauerstoff oder auch der nascirende augenblicklich vermag. Der atmosphärische Sauerstoff muss durch die oxydablen Substanzen seine Moleküle erst lockern lassen, während der nascirende dessen nicht bedarf, denn er hat freie Atome genug.

Es ist klar, dass diese Erklärung nicht anwendbar ist auf fertige Moleküle wie die salpetrige Säure, die stets der nämliche Körper ist, gleichviel, ob sie aus dem Natriumnitrit oder aus dem salzsäuren Hydroxylamin hervorgeht. Und wenn man auch annehmen sollte, es sei das aus beiden Verbindungen entstehende Stickoxyd der wirkende Bestandtheil, so bleibt aus gleichem Grunde der Vorgang und seine vom Status nascendi unabhängige Deutung genau so wie bei der salpetrigen Säure.

F. Falk (Berlin) hat gegen die Lewin'sche Auslegung dieses Theiles der Frage anderweitige Gründe bereits geltend gemacht. Ich möchte dies hinzufügen: Nur bei den Halogenen kann man noch von einem Status nascendi im Sinne einer auffallenden stärkeren und rascheren Wirkung reden, denn auch sie sind als Molekül  $Cl_2$ ,  $Br_2$  und  $J_2$ ; und manche Thatsache lässt darauf schliessen, dass sie im Entstehen aus einer festen Verbindung als anfänglich freie Atome energischer an andere Körper herantreten denn später als fertige Moleküle. Aber der Unterschied ist meistens bei weitem nicht so auffallend wie beim Sauerstoff und Wasserstoff.

Der Status nascendi hat demnach mit der rascher und

heftiger auftretenden Wirkung des Hydroxylamins, wie L. Lewin meint, nichts zu thun. Ich erkläre mir „die zeitliche und quantitative Wirkungsdifferenz“ zwischen Hydroxylamin und Natriumnitrit lediglich durch die viel raschere Umsetzung des ersteren in Berührung mit den organischen Geweben.

Natriumnitrit und salzaures Hydroxylamin haben zwar fast dasselbe Molekulargewicht, jenes 69, dieses 69,5; sie liefern beide bei demselben absoluten Gewicht fast die gleiche Menge salpetrige Säure; aber das Hydroxylamin ist viel weniger beständig als das Natriumnitrit. Dieses aktivirt den Sauerstoff rasch erst dann, wenn durch Gegenwart einer trennenden Säure die salpetrige Säure frei geworden ist, denn sie hat keinen Bestand und zerfällt sofort unter Entstehen von Stickoxyd; als Salz ist das Natriumnitrit sehr beständig. Das salzaure Hydroxylamin dagegen aktivirt den Sauerstoff ohne Rücksicht auf die Reaction der Umgebung, wenn nur eine reducirebare Substanz in der Nähe ist. Ein einfacher Versuch demonstriert den für diesen Theil der Frage entscheidenden Unterschied auch an einem Bestandtheil des Thierkörpers:

Frisches Kalbsblut wurde bei Zimmerwärme zu gleichen Theilen in zwei offnen Kolben mit je 3000:1 salpetrigsaurem Natrium und salzaurem Hydroxylamin versetzt, beides schwach basisch und gelöst in der gleichen geringen Menge Wasser. Nach einer halben Minute begann das Hydroxylaminblut zu dunkeln, nach weiter derselben Zeit enthielt es deutlich Methämoglobin und war am Ende der nächsten Minute chokoladenbraun. Das Nitritblut blieb während dessen hellrot und erst nach Verlauf von etwa einer halben Stunde war Methämoglobin darin zu erkennen. Im Verlauf erst von einer Stunde ward es braun wie jenes.

Die mitgetheilten Versuche am blutleeren Frosch entsprechen durchaus diesem Befund. Wie hier das Blut von derselben Gewichtsmenge Hydroxylamin so viel energischer angegriffen wurde als vom Natriumnitrit, so reichten dort etwa 0,0025 Hydroxylamin eben so weit in der Lähmung der blutleeren Nervencentren wie 0,01 Natriumnitrit. Die Veränderung des Blutes hat nichts Wesentliches zu thun mit dieser Lähmung — wie ich gezeigt habe — allein sie ist sehr geeignet, uns die raschere

Zersetzung des Hydroxylamins, wenn es mit leicht veränderlichen Bestandtheilen des Thierkörpers zusammengeräth, klar zu machen. Diese Raschheit ist wenigstens ein zureichender, naheliegender Grund und deshalb verwerthbar, so lange nähere Einzelheiten des Vorganges nicht bekannt sind; während die Erklärung mittelst des Status nascendi der thatsächlichen Unterlage entbehrt.

Das raschere Zerlegtwerden des Hydroxylamins macht auch verständlich, weshalb dieses neben der Narkose beim Warmblüter heftige Reizerscheinungen in Gaben hervorrufen kann, in denen das Natriumnitrit sie nicht hervorruft. Hier kommt zwischen Hydroxylamin und Natriumnitrit der gleiche Unterschied zur Geltung wie zwischen grossen und kleinen Gaben des ersten allein.

#### L i t e r a t u r.

- C. Binz, Die Zerlegung des Jodkaliums im Organismus. Dieses Archiv Bd. 62, S. 124.
- Ueber einige neue Wirkungen des Natriumnitrits. — Ueber narkotische Wirkungen von Jod, Brom und Chlor. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 13, S. 133.
- Toxikologisches über das Hydroxylamin. Dieses Archiv Bd. 113. S. 1.
- E. Külz, Können von der Magenschleimhaut (d. h. unabhängig von deren Salzsäure) auch Bromide und Jodide zerlegt werden? — Zeitschr. f. Biologie. Bd. 23, S. 460.
- L. Lewin, Ueber das Hydroxylamin. Ein Beitrag zur Kenntniß der Blutgifte. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 25, S. 306.
- Lewisson, Toxikologische Beobachtungen an entbluteten Fröschen. Arch. f. Anat., Physiol. u. wissenschaftl. Med. 1870. S. 346.
- C. Frese, Ueber die Wirkung der Monochloressigsäure und verwandter Körper. Dissertation. Rostock 1889.
- H. Tappeiner, Zur Kenntniß der Wirkung des Fluornatriums. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 25, S. 203.
- H. Schulz, Untersuchungen über die Wirkung des Fluornatriums und der Flusssäure. Dasselbst Bd. 25, S. 326.
- Die Zerlegung der Chloride durch Kohlensäure. Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 27, S. 454.
- F. Falk, Ueber die Wirkung einiger Körper im sogenannten Status nascendi. Dieses Archiv Bd. 99, S. 164, und Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 25, S. 456.

M. Hay, Nitrite of Sodium in the treatment of angina pectoris. Practitioner. London. T. 30, p. 179.

Reichert und Weir Mitchell, On the physiological action of Potassium Nitrite. American Journal of med. science. T. 80. p. 158. (Ungeachtet des störenden Kaliumcomponenten doch deutliche Uebereinstimmung für die Schlüsse mit dem beim Natriumnitrit von mir Gefundenen.)

P. Fuchs, Ueber die therapeutische Wirksamkeit des Natriumnitrits. Dissertation 1884. Berlin. Aus der Poliklinik des Prof. J. Meyer.

Th. R. Fraser, The influence of Nitrites upon dyspnoea of asthma and bronchitis. Transactions of the Edinburgh Medico-Chirurgical Society. T. 6. (S.-A.) 1888.

W. T. Law, Sodium Nitrite in the treatment of epilepsy. Practitioner. London. T. 28, p. 420.

A. Schmitz, Vergiftung durch Einathmen von rauchender Salpetersäure. Berliner med. Wochenschr. 1884. No. 27.

J. Cahn, Beiträge zur Wirkung der chlorsauren Salze. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 24, S. 180.

J. v. Mering, Das chlorsaure Kali, seine physiologischen, toxischen und therapeutischen Wirkungen. Berlin 1885.

O. Hewelke in Warschau, Fluornatrium als nervenlähmend erwiesen. Referat in Schmidt's Jahrbüchern der Med. 1889. Bd. 222, S. 129. Ich konnte diese Arbeit nicht mehr benutzen, da sie mir zu spät bekannt wurde.

Der Inhalt der Klammer bei dem Titel der Abhandlung von E. Külz ist von mir hinzugefügt.