

XXIV.**Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Breslau.**

**Ueber die tödtliche Nachwirkung der durch Kaffein erzeugten
Muskelstarre.**

Von Dr. Sackur.

Mit einer Untersuchung über die Beeinflussung von Muskelgeschwüsten durch Medicamente beschäftigt, gelangte ich gelegentlich einiger auf Veranlassung und unter Leitung des Herrn Professor Filehne mit Kaffein angestellten Thierversuche zu Nebenresultaten, die interessant genug erscheinen, um eine kurze Schilderung zu rechtfertigen.

Aus den Arbeiten von Voit¹⁾, Pratt²⁾, Johannsen³⁾, Schmiedeberg⁴⁾, Alexander Schmidt, Filehne⁵⁾, ist bekannt, dass Kaffein, in die Blutbahn gebracht, die Muskeln durch Myosingerinnung zur Erstarrung bringen kann. Um nun das Schicksal der so erstarrten Muskeln im lebenden Thierkörper beobachten zu können, leiteten wir durch die Beinmusculatur eines Kaninchens eine Kaffeinlösung hindurch. Durch geeignete Anordnung des Versuches wurde das Zustandekommen einer allgemeinen Kaffein-Vergiftung mit Sicherheit vermieden. Wir erreichten zwar immer eine völlige Starre der betreffenden Muskeln, mussten aber darauf verzichten, auf diesem Wege zu dem angegebenen Ziele zu kommen, weil alle so behandelten Thiere

- ¹⁾ Untersuchungen über den Einfluss des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel. München 1860.
- ²⁾ Boston medic. and surgic. Journ. 1868. Virchow und Hirsch, Jahresb. 1868.
- ³⁾ Ueber die Wirkungen des Kaffeins. Diss. Dorpat 1869.
- ⁴⁾ Ueber die Verschiedenheit der Kaffeinwirkung an Rana temporaria L. und Rana esculenta L. Archiv für experim. Pathol. II. S. 62.
- ⁵⁾ Ueber einige Wirkungen des Xanthins, des Kaffeins und mehrerer mit ihnen verwandter Körper. Du Bois-Reymond's Archiv. 1886.

einige (4—15) Stunden nach dem Eintreten der Muskelstarre verendeten. Es lag hier ein gesetzmässiges Sterben vor, welches sicher von der Muskelstarre als solcher veranlasst wurde. Denn etwa im Muskel zurückgehaltenes Kaffein konnte dieses Bild nicht hervorrufen, in welchem alle bekannten typischen Symptome der Kaffein-Intoxication, vor allem die Krämpfe fehlten.

Die Versuchsanordnung glich vollkommen derjenigen, welche Ragotzy¹⁾) im hiesigen pharmakologischen Institut für die Durchleitung von Schlangengift durch eine Extremität angewendet hat.

An einem in Rückenlage gefesselten Kaninchen werden die rechte A. und V. femoralis frei präparirt. Die Arterie wird central vom Abgange der A. profunda femoris, die Vene central von einem starken Venenaste abgeklemmt. Darauf wird die Arterie 2 cm peripherisch vom Abgange der A. profunda femoris unterbunden. In das 2 cm lange Stück der Arterie wird eine Spritzenanüle centralwärts eingeführt und 25 ccm einer erwärmten 2 procentigen Kaffeinlösung injiziert. Gleichzeitig wird der Venenast angeschnitten. Aus diesem fliesst nach kurzer Zeit bei wieder eröffnetem arteriellem Zufluss und comprimirt gehaltener V. femoralis ein Theil des offenbar Kaffein enthaltenden Blutes heraus und wird dadurch dem allgemeinen Kreislauf vorenthalten. Vorsichtshalber wurde meist auch die zwischen den Glutaeen verlaufende V. ischiadica derselben Extremität isolirt und vor Beginn der Injection bis einige Minuten nach der Beendigung abgeklemmt. Nach der Injection wird die Canüle entfernt, der blutende Venenast unterbunden, die Klemme vom Venenstamme abgenommen und die Wunde durch Nähte geschlossen.

Zur Erzielung der erwünschten Muskelstarre erwies sich die erwähnte Menge Kaffeins stets als ausreichend. Nach Beendigung der Operation setzte ich das Thier in Freiheit und beobachtete es. Es schleppte stets das starre Bein in gestreckter Haltung hinter sich her, bot aber sonst zunächst nichts Abnormes. Im Verlaufe weniger Stunden (2—5) wurde die Atmung deutlich mühsam und frequenter. Das Thier verlor endlich seine gute Haltung und starb dann ziemlich plötzlich, zuweilen unter Erscheinungen, als ob es sich etwa um eine Embolie in den Lungen oder eine Insufficienz der Circulation handeln möchte. Oft war kurz vorher Schleimrasseln in der Trachea zu hören. Die Muskeln des operirten Beines begannen stets schon etwa 1 Stunde nach der Injection den erreichten hohen Grad von Härte zu verlieren:

¹⁾ Ueber die Wirkung des Giftes der *Naja tripudians*. Breslauer Dissert.
Berlin 1890.

sie wurden allmählich wieder etwas weicher, fühlten sich aber auch zuletzt noch bedeutend fester an, als die normalen.

Der Sectionsbefund war fast stets derselbe und zeigte:

1. An den Lungen: Das Vorhandensein verschieden zahlreicher und ausgedehnter Blutungen in das Gewebe.

2. Am Herzen: In der rechten Kammer wurden meist, aber nicht immer, ausser flüssigem Blute und postmortalen Gerinnseln auch solche älteren Datums gefunden, welche mit der Kammerwand und den Trabekeln eng verfilzt waren.

3. Am Magen: Constant frische Blutungen in der Schleimhaut. Dieselben erreichten manchmal Linsen- oder Zehnpfennigstückgrösse, waren aber meist punktförmig zerstreut und schnupftabakähnlich in der Farbe. Sie lagen hauptsächlich in der Umgebung der Cardia und im Fundus, aber auch im Pylorustheil.

4. Am Dünndarm: Häufig zerstreute kleine Suggillationen in der Schleimhaut.

5. An den Nieren: Starke Röthung der Grenzschicht zwischen Mark- und Rindengewebe.

Die Gehirnsection wurde leider in den meisten Fällen verabsäumt; da, wo sie gemacht wurde, fand sich nichts Pathologisches.

Zupfpräparate der starren Muskeln zeigen, dass sich die Muskelfasern nicht so gut, wie beim normalen Muskel, langhin isoliren lassen. Sie erscheinen unter dem Mikroskop brüchig und schollig zerfallen (Artifact?). Sie zeigen Seidenglanz und lassen grossentheils eine deutliche Querstreifung vermissen.

Die Section zeigte also, dass multiple Blutungen in die Gewebe lebenswichtiger Organe stattgefunden hatten und dass bei einem grossen Theil der Fälle im rechten Herzen intravitale Gerinnungen zu Stande gekommen waren. Auch die Blutungen in Magen und Lunge und das Aussehen der Grenzschicht in den Nieren waren offenbar die Folge von Gefässthrombosen; es war also wohl durch abnorme Gerinnungsvorgänge zu mehrfacher Gefässverlegung beim lebenden Thiere gekommen. Es gelang mir, die Richtigkeit dieser Ansicht direct nachzuweisen. Wir besitzen in der im Breslauer pharmakologischen Institute üblichen Methode der Selbstfärbung des lebenden Thieres durch intravenöse Infusion von Indigcarminlösung ein sicheres Mittel, Gefässverlegungen deutlich sichtbar zu machen. Die zu verlegten

Gefässbezirken gehörigen Gewebspartien bleiben bei dieser Methode ungefärbt. Es resultirt daraus im Gegensatz zu der gleichmässigen Blaufärbung des gesunden Thieres ein je nach Zahl und Ausdehnung der Gefässverlegungen mehr oder minder marmorirtes Aussehen.

Ich wiederholte nun die oben beschriebenen Versuche, liess jedoch die Thiere, sobald die Athmung schlecht wurde, und der Tod bevorzustehen schien, sich selbst in der angegebenen Weise färben. In der That fanden sich bei allen diesen Versuchen die unzweifelhaften Bilder intravitaler Gefässverlegungen. Das folgende Versuchsprotocoll möge als typisch für diese Versuchsreihe hier Platz finden.

Grosses weisses Kaninchen. Gewicht 2300 g. Um 7 Uhr Morgens wird das Thier in der oben beschriebenen Weise operirt. Injection von 25 ccm 2 procentiger erwärmer Kaffeinlösung. Nachmittags gegen 4 Uhr war die Athmung stark dyspnoisch geworden. Das Thier liess den Kopf hängen und war in seiner ganzen Haltung zusammengesunken. Selbstfärbung mit Indigecarmin. Section: Haut und Muskeln an Brust und Bauch sind gleichmässig blau gefärbt. An den Lungen finden sich mehrere kleine rosafarbene Stellen (Blutungen) und zahlreiche, verschieden grosse, ungefärbte weisse Partien; fast ein Drittel des linken unteren Lungenlappens ist gänzlich ungefärbt. An beiden Nieren ist die Grenzschicht zwischen Mark und Rinde ungefärbt, ebenso je ein keilförmiges Parenchymstück, dessen Basis auf der Nierenoberfläche gelegen ist und sich bereits bei der äusseren Betrachtung nach Abziehen der fibrösen Kapsel deutlich abhebt. Im Magen zahlreiche, weiss oder rosa scheinende, ungefärbte Schleimhautpartien, daneben auffallend dunkelblau gefärbte Stellen (durch gefärbtes Blut verursachte Blutungen); erstere sind hauptsächlich in der Umgebung der Cardia, letztere im Fundus zu finden. Der Darm erscheint dadurch, dass er theilweise und unregelmässig gefärbt ist, scheekig und marmorirt. Die erstarnte Musculatur des rechten Oberschenkels ist gar nicht, die des linken vollständig blau gefärbt. Die mikroskopische Untersuchung der Muskeln von beiden Extremitäten (Gefrierschnitte) ergiebt links normale Bilder, rechts schollig zerfallene, brüchige Muskelfasern, zum grossen Theil ohne deutliche Querstreifung.

Die Versuche bestätigten sämmtlich die Annahme, dass zu Lebzeiten des Thieres Thrombosirungen eintreten. Der Umfang der durch die Gefässverlegungen gesetzten Blutungen und Infarktbildungen, welche am noch lebenden Thiere nachgewiesen werden konnten, rechtfertigt wohl den Schluss, dass diese Dinge, wenn man ihnen Zeit gelassen hätte, sich weiter zu entwickeln, zum Tode des Thieres hätten führen müssen.

Wodurch werden nun diese verhängnissvollen Gefässverlegungen veranlasst?

Als Folge der Kaffeinjection schlechthin dürfen sie nicht aufgefasst werden; denn die acute Kaffein-Intoxication liefert andere Bilder und zeigt einen anderen Verlauf. Ueberdies war sie durch die Anordnung der Versuche ausgeschlossen. Dagegen konnte man an eine Art subacuter Vergiftung denken, die vielleicht durch allmähliche Resorption des zuerst in der Beinmusculatur festgehaltenen Kaffeins entstanden war. Ich versuchte deshalb, diesen Modus der Vergiftung nachzuahmen, indem ich dieselbe Menge Kaffein (etwa 0,26 g pro kg Kaninchen), welche bei der ersten Versuchsreihe angewendet worden war, gesunden Thieren subcutan während weniger Stunden in refracta dosi injicirte. Der Erfolg war ein absolut negativer, indem es mir auf diese Weise überhaupt nicht gelang, ein Thier deutlich zu vergiften oder gar zu tödten. Erwägt man nun, dass das Kaffein vom subcutanen Gewebe aus sicher besser resorbirt wird, als aus dem Muskel, dass ferner bei diesen letzten Versuchen dem Thierkörper bedeutend grössere Mengen Kaffein einverleibt wurden, weil ja hier nicht, wie in der ersten Versuchsreihe, der grösste Theil des Giftes den Körper alsbald wieder verliess, so muss man die Annahme, dass die beobachteten Gefässverlegungen die Folge einer durch langsame Resorption entstandenen subacuten Kaffein-Vergiftung sei, von der Hand weisen.

Es bleibt also nur die Muskelstarre als solche übrig, die man als Veranlassung für die Gefässverlegungen in Anspruch nehmen kann. In der That sind wir durch die Untersuchungen Alexander Schmidt's und seiner Schüler dem Verständniss dieser Vorgänge ziemlich nahe gerückt.

Kügler¹⁾ zeigte in einer unter A. Schmidt's Leitung ausgeführten Experimentalarbeit, dass Blutplasma, welchem man den Saft eines mit Kaffein starr gemachten Muskels zusetzt, schneller gerinnt, als wenn man den Saft eines normalen Muskels zufügt. Er schloss daraus, dass bei der Myosingerinnung reichlich „Fibrinferment“ gebildet werde.

Ich lasse hier die Frage unerörtert, mit welchem Rechte Schmidt der von ihm gefundenen Substanz den Namen „Fibrin-

¹⁾ Ueber die Starre des Säugethiermuskels. Inaug.-Diss. Dorpat 1883.

ferment“ giebt, und berücksichtige lediglich die Thatsache, dass dieser Substanz offenbar starke Gerinnung erregende Wirkung zugesprochen werden muss. Wenn nun der todtenstarre Muskel reich an „Fibrin ferment“ ist, so lassen sich die Thrombosen in anderen Körpertheilen sehr ungezwungen durch Aufnahme jenes sogenannten „Fibrin fermentes“ in die Circulation erklären. Hierfür sprach auch die Erscheinung, dass die durch Kaffein-Injection starr gemachte Beinmusculatur regelmässig mit der Zeit wieder weicher wurde. Es musste also Myosin aus dem starren Muskel vom Blute hinweggeführt worden sein, gleichwie man aus einem todtenstarren Muskel durch Durchleitung einer mässig concentrirten Kochsalzlösung das Myosin auflösen kann. Welches nun auch die Natur des sogenannten „Fibrin fermentes“ sein mag, es konnte natürlich nicht ausbleiben, dass es ebenfalls in die Circulation gelangte.

Ein anderer Umstand schien dieser Annahme zu widersprechen. In dem obigen Beispiel-Protocoll wie auch in anderen Fällen, zeigt sich nehmlich die Musculatur des todtenstarren Beines stets ungefärbt. Es schien also in dieser Extremität gar keine Circulation zu geben. Es muss ja aber eine Zeit lang nach der Injection noch eine Circulation bestanden haben, da ja das Myosin zum Theil aus dem Muskel verschwunden war. Als ich deshalb die Färbung bei verschiedenen Thieren verschieden lange Zeit nach der Kaffein-Injection anwandte, konnte ich feststellen, dass im Durchschnitt die Blaufärbung im operirten Beine bis zu einer Zeit von $\frac{3}{4}$ —1 Stunde nach der Injection zu erzielen war, später aber theilweise und schliesslich ganz ausblieb. Im kaffeinstarren Muskel existirt also zunächst noch eine Circulation, mithin auch ein venöser Abfluss vom Muskel nach dem Herzen zu.

Es steht somit nichts der Annahme entgegen, dass die tödtlichen Gefässverlegungen durch aus dem starren Muskel verschleppte Mengen von „Fibrin ferment“ (im Sinne Alexander Schmidt's) verursacht werden. Im Uebrigen stimmt sowohl der klinische Verlauf wie der Sectionsbefund mit den von der Dorpater Schule geschilderten Befunden bei „Fibrin ferment“-Intoxication völlig überein.
