

Die physiologische Wirkung des Ammonium bromatum auf den thierischen Organismus.

Von

DR. NICOLAUS BISTROFF

aus St. Petersburg.

Es sind vorzüglich die Engländer, die über die therapeutische Anwendung des Ammonium bromatum gearbeitet haben und dasselbe als nützlich in verschiedenen Nervenleiden preisen. (Gibb, Ritchie, Harley, Belgrave). Wir benutzten dasselbe auch vielfach in der Kinderklinik in Petersburg und besonders beim Keuchhusten, aber wenn wir auch einigermaassen die Krankheits-Anfälle abnehmen sahen, so trat diese Abnahme doch lange nicht in dem Grade ein, wie sie Gibb beobachtet haben will, und wonach er das Präparat als Radicalmittel gegen den Keuchhusten empfehlen zu können glaubt. Die Meinungen über die Art der Wirkung dieses Mittels sind getheilt. Belgrave¹⁾ will demselben die Wirkung des Kalium bromatum zuschreiben, nur in etwas geringerem Grade; Gibb²⁾ vindicirt für dasselbe eine besondere Einwirkung auf die Empfindungsnerven des Schlundes; Binz,³⁾ der es in einer Keuchhusten-

¹⁾ Canstatt's Jahresbericht 1865. Leistungen in der Pharmakodynamik und Toxikologie, S. 97.

²⁾ Gibb, British Med. Journal 1862.

³⁾ Binz, Centralblatt für die med. Wissenschaften 1867, No 26.

Epidemie viel benutzte, behauptet, dass dasselbe gar keine Vorzüge vor dem Salmiak haben soll. Wir sahen uns daher veranlasst, um die Wirkung dieses Mittels genauer zu ermitteln, eine Reihe von Untersuchungen an verschiedenen Thieren anzustellen, und wir wollen hier kurz die Resultate dieser Untersuchungen mittheilen.

A. Versuche an Fröschen.

2 Decigramme des Ammonium bromatum werden in Lösung unter die Haut eines Frosches injicirt. In der ersten Minute stellen sich alle Zeichen einer übermässigen Reizung ein. Der Frosch springt plötzlich und weit, dann tritt einige Ruhe ein, die Bewegungen werden schwächer, langsamer, das Thier bleibt endlich unbeweglich. Die Athmung ist beschleunigt, die Reizbarkeit und Erregbarkeit bedeutend gesunken. Nach 15 — 20 Minuten treten heftige allgemeine klonische Krämpfe ein, welche bald in Tetanus übergehen. Später verschwindet alle Reizbarkeit des Thieres. Man kann dasselbe kneipen, brennen, schneiden, stechen, ohne den mindesten Reflex hervorzurufen; die Athmung wird immer seltener, die Krämpfe heftiger, das Thier verändert nicht mehr die ihm beliebig gegebene anomale Lage, die Augen sind nicht mehr reizbar und der Frosch stirbt dann eine halbe Stunde und noch früher nach der Einspritzung. Das Herz schlägt etwas beschleunigt, aber immer gleichmässig noch lange Zeit später (gegen 2 Stunden). Nach Einspritzung einiger Tropfen einer 20procentigen Lösung von Ammonium bromatum in das entblösste Herz eines Frosches, sahen wir nur einen Augenblick die Kammer still stehen, die Vorkammern aber fuhren fort, sich zusammen zu ziehen, und nach einer Minute sahen wir wieder das ganze Herz in seiner normalen Thätigkeit ganze Stunden lang fortfahren. Das lebendig ausgeschnittene Herz eines Frosches in eine 10procentige Auflösung von Ammonium bromatum gelegt, büsst seine normale Thätigkeit gar nicht ein. Nach Unterbindung der Arterien an einer Extremität vor der Einspritzung, sahen wir immer die Reizbarkeit in dieser Extremität nach geschehener Einspritzung ebenso wie die Reflexerregbarkeit sinken, wiewohl in etwas geringerem Grade, als in der nicht unterbundenen Extremität.

Die elektrische Reizbarkeit der Muskeln zeigte in beiden Extremitäten keinen Unterschied, Der beim lebendigen Frosche ausgeschnittene Muskel (M. sartorius), 5 Minuten in eine 10procentige Lösung des Ammonium bromatum gelegt, behält seine normale Reizbarkeit für Elektrizität. Nach Einspritzungen kleinerer Mengen dieses Mittels (gegen 1 Decigramm) tritt ebenso eine Abnahme der Bewegungen, der Reflexthätigkeit und Reizbarkeit ein, aber in viel geringerem Grade, und manchmal sahen wir die Frösche sich wieder erholen und die normale Reizbarkeit zurückkehren. Das Wasser, in dem die Frösche sich befanden, chemisch untersucht, zeigte die Gegenwart von Brom an. Hält man die eine Extremität eines gesunden Frosches gegen 5 Minuten lang in einer 20procentigen Lösung des Ammonium bromatum versenkt, so lässt sich keine Verminderung der Reizbarkeit an dieser Extremität beobachten. Dieselben Erscheinungen sahen wir auch nach Einführung des Ammonium bromatum in den Magen des Frosches in der Menge von 1 — 2 Decigrammen, nur stellen sich alle Erscheinungen etwas später ein. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes und der Muskeln der vergifteten Frösche zeigt keine Veränderung. Bei innerlichem Gebrauch dieses Mittels zeigt die Magenschleimhaut stellenweise starke Hyperämie und hämorrhagische Ekchymosen. Zur parallelen Ermittlung der Wirkung des Ammonium bromatum und Ammonium chloratum stellten wir Versuche an zwei Fröschen an, indem wir einem jeden unter die Haut bis 2 Decigramme der entsprechenden Stoffe in 20procentiger Lösung injicirten. Die Erscheinungen des Ammonium chloratum waren genau dieselben, wie nach Ammonium bromatum, es waren nämlich die Gehirn-Centren besonders afficirt; es stellten sich starke allgemeine klonische Krämpfe ein, die bald in tonische übergingen, bedeutende Verminderung der Reflexthätigkeit und der Reizbarkeit, völlige Lähmung mit bald folgendem Tode. Dem Herzen gegenüber verhält sich das Ammonium chloratum genau so, wie das Ammonium bromatum, und die parallelen eben beschriebenen angestellten Versuche mit einer 20procentigen Lösung des Ammonium chloratum zeigten, dass diese

beiden Mittel durchaus nicht zu den Herzgiften zu zählen sind. Im Ganzen zeigten alle parallelen Versuche mit diesen beiden genannten Mitteln die völlige Identität ihrer Wirkung. Der einzige Unterschied wäre denn in der Schnelligkeit, mit der die Wirkung bei diesen beiden Mitteln sich einstellt, indem das Ammonium chloratum manchmal seine Wirkung erst später zum Vorschein kommen liess.

B. Versuche an Kaninchen.

Einem mittelgrossen Kaninchen werden mittels eines elastischen Katheters in den Magen 3 Gramm Ammonium bromatum in Lösung eingeführt. Nach 20 Minuten zeigen sich die Bewegungen des Thieres geschwächt, der Kopf ist seitwärts geneigt, das Thier vermag nicht den Kopf in der natürlichen Lage zu erhalten; die Pupille reagirt auf Licht, das Auge zeigt sich aber weniger empfindlich gegen Berührung; die Reizbarkeit und Reflexthätigkeit sind gesunken, Kneipen, Stechen bleiben ohne Reaction; die Herzschläge sind beschleunigt, das Athmen ist anfangs beschleunigt, wird aber später immer verlangsamt und tiefer; nach einer halben Stunde treten klonische Krämpfe im Gesicht, den vorderen und hinteren Extremitäten ein, welche allmählich sich verstärken und von Ruhepausen unterbrochen einen tonischen Charakter gewinnen, der Kopf wird nach hinten geworfen, die Zähne knirschen, man hat die Erscheinungen des Opisthotonus vor sich, die Augen treten stark hervor, das Thier wird cyanotisch, die Temperatur sinkt, und endlich tritt der Tod unter Erstickungs-Erscheinungen ein. Wird dann die Tracheotomie gemacht und künstliche Athmung eingeleitet, so lässt sich das Leben eine Stunde und noch mehr erhalten. Bei Eröffnung des Thieres erscheint das Blut stark dunkel, das Herz vom Blut ausgedehnt, die Hirnhäute hyperämisch, ebenso die Lungen und die Trachea, welche letztere von einem schaumigen Schleim erfüllt ist. Die Schleimhaut des Magens zeigt an vielen Stellen Ekchymosen und hämorrhagische Infiltrationen. Die Harnblase war bald leer, bald mit Brom enthaltendem Urin gefüllt.

Grössere Kaninchen bedürfen einer grösseren Dosis; im Allgemeinen sind 5 Gramm hinreichend, um ein starkes grosses

Kaninchen tödtlich zu vergiften. Um die Wirkung mittlerer und kleinerer Dosen zu ermitteln, brauchten wir solche von beziehlich 1—2 Gramm und von 1—5 Decigramm. Wir beobachteten hierbei, dass mittlere Dosen, weit entfernt das Thier zu tödten, auch keine Krämpfe hervorrufen, bloss Schwäche und schwankende Bewegung zum Vorschein bringen. Bei lange fortgesetztem Gebrauch dieses Mittels (bis 2 Wochen) zeigen sich die Thiere bedeutend abgemagert und nehmen an Gewicht ab. Zwei Kaninchen starben in Folge davon, und bei der Section fanden sich bei dem einen derselben Tuberkeln in den Lungen und in der Leber; natürlich ist damit nicht gesagt, dass diese Tuberkeln im causalen Zusammenhang mit dem Gebrauch unseres Mittels ständen. Die meisten Thiere erholten sich nach kleineren Dosen desselben und kehrten allmählich zum völlig normalen Zustande wieder. Subcutan injicirt verursacht dies Mittel heftigen Schmerz, indem die Thiere stark aufschreien und sehr unruhig sich bewegen. An der Umgebung der Stichstelle zeigt sich bald starke Schwellung, die später auch in Eiterung übergeht, wobei sich in der Folge auch Narbengewebe bildet.

Es wurde auch eine Reihe von Vergleichsversuchen an möglichst gleich grossen Kaninchen mit Ammonium bromatum und Ammonium chloratum angestellt, wobei jedesmal in beiden zu Vergleichsversuchen dienenden Thieren je 3 Gramm der genannten Mittel in den Magen eingeführt wurden. Die Vergiftungs-Erscheinungen zeigten sich jedesmal nach Anwendung der genannten beiden Mittel genau dieselben, auch in der Intensität der Wirkung, es traten genau die nämlichen Krämpfe und im Allgemeinen dasselbe Bild der centralen Gehirnlähmung ein.

C. Versuche an Katzen.

Wir bezweckten mit diesen Versuchen den Einfluss des Ammonium bromatum auf die Reizbarkeit des Laryngeus superior zu ermitteln, da im Allgemeinen von allen Seiten ausgesprochen war, dass das genannte Mittel einen specifischen Einfluss auf

die Herabsetzung der Reizbarkeit der Schleimhaut des Schlundes habe (Gibb). Am Halse eines jungen Katers wurde der Kehlkopf blossgelegt, die Membrana hyothyreoidea durchschnitten, die Epiglottis durch einen Faden hervorgezogen und die Reizbarkeit der Schleimhaut untersucht, indem wir jedesmal gewisse Stellen¹⁾ der Schleimhaut mit einer Federfahne berührten. Diese Berührungen wurden jedesmal von sehr heftigen Husten-Anfällen begleitet. Nachdem wir so eine sichere Vorstellung von den Graden der normalen Reizbarkeit der Schleimhaut gewonnen haben, führten wir dann 1 Gramm Ammonium bromatum in den Magen ein, worauf wir sodann nach Verlauf von drei Stunden auf genannte Weise die Reizbarkeit der Schleimhaut wieder prüften. Es stellte sich dann heraus, dass diese Reizbarkeit durch Einwirkung des genannten Mittels nicht im Mindesten gelitten hatte, indem leichte Berührung an bestimmten Stellen von den ganz gewöhnlich auftretenden heftigen krampfhaften Hustenanfällen begleitet waren.

Wir versuchten dann acht Tage lang täglich kleine Dosen zu je $\frac{1}{2}$ Gramm zu verabreichen. Die am letzten Tage vorgenommene Untersuchung der Reizbarkeit der Schleimhaut zeigte gar keine Abweichung, keine Herabsetzung der Reizbarkeit. Endlich bei fortgesetzten Versuchen mit immer gesteigerten Dosen gelang es uns, eine Herabsetzung der Reizbarkeit der Schleimhaut zu beobachten, die aber nicht eher eintrat, als zugleich mit der sich einstellenden Herabsetzung der allgemeinen Reizbarkeit aller Nerven, worauf dann auch der Tod eintritt.

Aus diesen kurz mitgetheilten Versuchen glauben wir folgendes schliesslich ableiten zu können.

1. Das Ammonium bromatum ist wegen seiner Unwirksamkeit gegen das Herz nicht mit Kalium bromatum zu vergleichen, indem letzteres ähnlich anderen Kalisalzen ein stark wirkendes Herzgift darstellt, da es direct die Musculatur und die excitomotorischen Ganglien des Herzens lähmt. Nach den Untersuchungen von Eulenburg und Guttman über die

¹⁾ Die Empfindlichkeit verschiedener Stellen der Kehlkopfschleimhaut bei Katzen ist besonders von Blumberg untersucht worden.

physiologische Wirkung des Bromkalium. (Centralbl. für die medic. Wissenschaften, 1867. No. 22) genügt es, das ausgeschnittene Froschherz höchstens fünf Minuten lang in einer 2 procentigen Lösung von Kalium bromatum liegen zu lassen, um einen länger dauernden Stillstand des Herzens zu bewirken, mit gleichzeitigem Verlust aller Reizbarkeit. Dasselbe beobachteten wir nach Einspritzung einiger Tropfen der genannten Lösung in das Innere des Froschherzens. Indessen bringt eine fünf Mal concentrirtere Lösung von Ammonium bromatum, bei längerem Aufenthalt eines ausgeschnittenen Froschherzens darin, keine dergleichen Erscheinungen hervor, die Herzthätigkeit dauert nach wie vor in ganz normaler Weise fort. Eine 20procentige Lösung des Ammonium bromatum in das blossgelegte Herz eines Frosches eingespritzt, lähmt die Bewegungen desselben während einer ganzen Stunde und noch mehr, nicht. In Bezug auf das Herz also sind das Ammonium bromatum und das Kalium bromatum ganz verschieden wirkende Stoffe.

2. Das Ammonium bromatum ist ein stark wirkendes Gift, das die Nervencentra, d. h. Gehirn und Rückenmark, stark lähmt. Diese Affection der Nervencentra äussert sich in der Störung der Bewegung, Verminderung der allgemeinen Reizbarkeit und der Reflexfähigkeit.

3. Die Athemveränderungen und die Beschleunigung der Herzthätigkeit möchten vielleicht durch eine Affection des verlängerten Markes zu erklären sein.

4. Von einer specifischen Wirkung des Ammonium bromatum auf die Reizbarkeit des Laryngeus superior kann nicht die Rede sein.

5. Das Ammonium bromatum wirkt ganz ähnlich dem Ammonium chloratum. Der hier und da bei unseren Versuchen zum Vorschein gekommene unbedeutende Unterschied bezog sich nur auf die Eintrittszeit der Wirkung, nicht aber auf die Wirkungsweise selbst.

6. Auf die Muskeln und peripherischen Nerven-Endigungen scheint das Ammonium bromatum keine Wirkung zu haben. Ein Muskelstück in einer 10procentigen Lösung dieses Mittels

einige Zeit aufbewahrt, zeigt gar keine Functions-Veränderungen.

Die beschriebenen Versuche wurden im physiologischen Laboratorium der Berliner Universität ausgeführt. Eine eingehendere Abhandlung dieses Gegenstandes hoffen wir später an einer anderen Stelle mitzutheilen.

Am Schlusse können wir nicht umhin, dem Prof. Rosenthal für seine Unterstützung bei diesen Versuchen den besten Dank zu sagen.