

## VI.

## Ueber die physiologische Wirkung des Bromkalium.

Von Dr. Albert Eulenburg und Dr. Paul Guttman,  
Privatdozenten an der Universität zu Berlin.

Das Bromkalium, vor noch nicht so langer Zeit als Heilmittel kaum beachtet, hat in den letzten Jahren in der Neuropathologie eine therapeutische Berühmtheit erlangt. Fast über keines der älteren Mittel liegt ein so umfangreiches Beobachtungsmaterial vor und noch gegenwärtig dringt namentlich aus England und Frankreich eine Fluth casuistischer Literatur zu uns herüber. Die Resultate jedoch, zu denen die einzelnen Beobachter gelangten, sind mitunter sehr ungleich: während die Einen dem Bromkalium als Heilmittel bei den verschiedenartigsten Krankheiten des Nervensystems die weitgehendsten Indicationen vindiciren, zeigen sich Andere nichts weniger als enthusiasmirt von den damit erzielten Erfolgen. An eine derartige Divergenz der Ansichten sind wir freilich in therapeutischen Dingen längst gewöhnt, und wir werden uns um so weniger darüber wundern, wenn die nothwendige Basis therapeutischer Beurtheilung, die Kenntniss der physiologischen Wirkungen eines Mittels, nach den verschiedensten Seiten hin noch so wenig erschöpft ist, wie beim Bromkalium.

Allerdings fehlt es nicht an älteren Experimentaluntersuchungen über dieses Mittel, die in Verbindung mit dem Studium anderer Brompräparate, namentlich von Höring und von A. v. Gräfe, in grosser Zahl, mit theilweise sehr interessanten Ergebnissen, ange stellt wurden.

Höring beobachtete bei Hunden nach Dosen von 1—2 Scrupeln Apathie, Erweiterung der Pupillen und Vermehrung der Secretionen, namentlich Diarrhoe und reichliche Diurese, nach 1—2 Drachmen blutige Ausleerungen, Erbrechen, Puls- und RespirationsBeschleunigung; doch erholteten sich die Thiere auch nach letzteren Dosen noch wieder, weil, wie Höring meint, ein grosser Theil des Giftes durch die profusen Ausleerungen aus dem Organismus eliminiert wird. Junge Katzen blieben, nachdem sie allmälig 1

Drachme bis 4 Scrupel bekommen, 2 Monate am Leben, ein älterer Hund nach Darreichung von 6 Drachmen noch 4 Monate; die Thiere starben zuletzt unter Verdauungsstörungen, allmälicher Abmagerung und schliesslicher Dyspnoe. Injection von 4—5 Gran (in 2 Drachm. Wasser) in die Jugularvene erzeugte Erweiterung der Pupillen, Convulsionen, Opisthotonus und allgemeinen Tetanus; die Section ergab nur Ueberfüllung der Venen und des Herzens mit geronnenem Blut, welches im linken Ventrikel sehr lange seine arterielle Färbung bewahrte.

A. v. Gräfe (De Bromo ejusque praecipuis praeparatis. Dissert. inaug. Berol. 1847) stellte an Kaninchen Versuche an, deren wesentliche Ergebnisse er in Folgendem zusammenfasst: Die Wirkungen des Bromkalium sind theils örtliche, theils von seinem Uebergange in das Blut und die Secrete (Harn, u. s. w.) abhängig. Die örtliche Wirkung ist eine irritirende, durch chemische Zersetzung der damit in Berührung kommenden organischen Gewebe (Magenschleimhaut) bei längerem Contacte des Mittels; diese Wirkung ähnelt der des reinen Brom, ist aber weit schwächer, dagegen stärker als die des Jodkalium. Während ein kleiner Theil des eingeführten Bromkaliums im Magen (namentlich bei Gegenwart freier Säuren) zersetzt wird und dadurch entzündliche oder ätzende Wirkungen hervorbringt, geht der grössere Theil unverändert in Blut und Harn über, und kann hier direkt durch chemische Reaction nachgewiesen werden. Die allgemeinen Wirkungen des Mittels sind: Vermehrung der Se- und Excretionen (besonders Diurese und Diarrhoe), Vermehrung der Resorption, bei kleinen Dosen Beförderung der Verdauung, bei grossen stärkere Erregung des Gefässystems und Neigung zu Congestionen und entzündlichen Affectionen innerer Organe: der Leber, Lungen u. s. w. — Auf die Nerven wirkt das Bromkalium direct nicht ein, schwächt dagegen die Muskelthätigkeit und erregt spastische Symptome „aus reizbarer Schwäche“. — Hiernach empfiehlt sich denn das Bromkalium therapeutisch vorzugsweise zur Diurese, zur Beförderung der Resorption von Exsudaten; es ist contraindizirt durch vorhandene Irritation des Gefässsystems (Fiebererscheinungen), Neigung zur Diarrhoe, geschwächte Verdauung, allgemeine Atrophie und Muskel-schwäche. Seine glänzendsten Wirkungen zeigt es bei Dyskrasien (Syphilis und Scrophulose).

Zu ganz analogen Resultaten kamen auch diejenigen Autoren, welche damals und bald darauf mit dem Mittel an Menschen experimentirten, wie Pourché, Williams, Graf, Priefer und Andere.

Von einer physiologischen Einwirkung auf das Nervensystem, einer therapeutischen Anwendung bei Nervenkrankheiten ist hier überall nicht die Rede, sondern man betrachtete das Bromkalium wesentlich als ein resorptions- und secretions-beförderndes und als anti-dyskrasisches Mittel, gleich dem reinen Brom, dem Jod und seinen Präparaten. Erst die letzten Jahre haben in dieser Beziehung auf therapeutischem Gebiete einen vollständigen Umschwung hervorgerufen; während jene Indicationen ganz in den Hintergrund gedrängt wurden, erlangte das Mittel als Antispasticum und Anticonvulsivum, als allgemeines oder örtliches Anästheticum bei Hyperkinesen und Hyperästhesien der mannigfaltigsten Art eine grosse Verbreitung. Nach dieser Seite hin sind also auch die physiologischen und toxischen Wirkungen des Mittels besonders zu verfolgen. Dazu aber reichten Versuche an warmblütigen Thieren allein, wie sie die oben genannten Autoren anstellten, begreiflicherweise nicht aus. Zu einer erneuerten Bearbeitung des Gegenstandes lag übrigens um so mehr Veranlassung vor, als die inzwischen veröffentlichten Untersuchungen des Einen von uns\*) gezeigt haben, dass den verschiedensten Kalisalzen im Allgemeinen gewisse übereinstimmende spezifische Wirkungen auf Herz- und Nerventhätigkeit zukommen, und also die Vermuthung nahe lag, dass ein ähnliches Verhalten sich auch in Bezug auf das Bromkalium werde beobachten lassen.

### I. Versuche an warmblütigen Thieren.

Die Versuche dieser Reihe wurden an Kaninchen angestellt; es wurde dazu meist eine 25 pCt. Lösung (1 Theil KBr. auf 3 Theile Aq. destill.) — selten eine 10 pCt. oder noch schwächere Lösung — benutzt. Als Applicationsmethoden dienten entweder die hypodermatische Injection, oder die Einführung des Mittels in den Magen, in einzelnen Fällen auch die Injection in den Pleurasack. Die Resultate waren bei allen drei Applicationsweisen in allen wesentlichen Punkten durchaus übereinstimmend.

\*) Guttmann, Berl. klinische Wochenschrift 1865. No. 34 ff. u. dieses Archiv Bd. XXXV. S. 450.

Analog dem Verhalten gegen verschiedene Narcotica (Opium-alkaloide, Atropin) zeigen Kaninchen im Allgemeinen auch für das KBr. eine relativ grosse Toleranz. 1—2 Gramme auf einmal subcutan injiziert oder in den Magen gebracht, tödten fast niemals, auch Dosen über 2 Gramme ziemlich inconstant, erst annähernd 4 Gramme sicher, und zwar durchschnittlich bei subcutaner Injection in 10—40 Minuten. Thiere, welchen die letztgenannte Dosis auf einmal unter die Haut gespritzt wurde, zeigten keine auf einen heftigen örtlichen Schmerz hindeutenden Erscheinungen. Dagegen entwickelten sich bei diesen Thieren sehr rasch Phänomene, welche auf eine intensive Alteration der Herzthätigkeit hinwiesen. Der Herzstoss wurde bedeutend schwächer, die Zahl der Herzschläge geringer, unregelmässig, oft mit längeren Intermissionen; die einzelnen Herzcontraktionen kamen langsam zu Stande, und die etwas stärkeren Elevationen wurden durch eingeschaltete, kaum als Pulsationen fühlbare Bewegungen der Herzspitze (von gleichsam abortiven Ventrikel-Contraktionen herrührend) unterbrochen. Der verminderten Energie und Frequenz der Ventrikel-Contraktionen entsprechend erfolgte die Füllung der peripherischen Arterien nur schwach und langsam, wie man diess namentlich an den grösseren Stämmen der Ohrarterien unmittelbar beobachten konnte. Diese blieben leer, collabirt, und füllten sich nur bei jeder Ventrikelsystole mit einer geringen Blutwelle; in Folge dessen würden die Ohren anämisch, kalt, ihre Temperatur sank um 1—2° C. unter die normale, ebenso zeigte auch die Temperatur der inneren Theile (Rectum) eine zum Theil über 1° C. betragende Abnahme von der Normaltemperatur. Mit der immer wachsenden Schwäche der Herz-Action stellte sich schliesslich Dyspnoe ein, welche rasch zunahm, so dass alsbald krampfhaftre Thätigkeit aller accessorischen Inspiratoren, namentlich der Gesichtsmuskeln, weites Oeffnen der Mundspalte, der Nasenflügel u. s. w. hinzutrat, dann kam Orthopnoe, Erweiterung der Pupillen, starke Hervortreibung der Bulbi (Exophthalmus); endlich klonische Convulsionen, auf die der Tod folgte. Bei sofortiger Eröffnung der Thoraxhöhle fanden wir das Herz nicht mehr schlagend, auch auf direkte Reize in keiner Weise mehr reagirend, stark dilatirt, blutreich; das im linken Ventrikel enthaltene Blut von hellrother Farbe, rechts dunkler, flüssig und ohne Gernissel; die grösseren parenchymatösen Organe meist sehr blut-

reich, die venösen Gefässe (besonders am Mesenterium) stark injiziert, die Blase in der Regel ausgedehnt und reichlich mit Harn gefüllt, in welchem man die Gegenwart von KBr. gewöhnlich bereits nachweisen konnte\*).

Dieselben Erscheinungen der geschwächten Herzaction und tödtlicher Ausgang unter zunehmender Dyspnoe zeigten sich auch bei Einführung einer gleichen Bromkaliummenge in den Magen, zum Theil noch rapider als bei der hypodermatischen Injection. Der Grund dieser raschen Wirkung liegt in der corrodirenden Wirkung, welche concentrirte Bromkaliumlösungen auf die Magenschleimhaut ausüben, und welche sich in der Abstossung des Epithelialüberzuges und der diffusen hämorrhagischen Infiltration kundgibt. In Folge dieser örtlichen, sehr rasch erzeugten Anästzung wird das Mittel von den erodirten Gefässen der Magenwandungen unmittelbar aufgenommen und gelangt in grösseren Mengen unverdünnt auf einmal in die Blutmasse, so dass hier fast ebenso rapide Wirkungen, wie bei directer Infusion in die Venen zu Stande kommen.

Bewirkt man die Vergiftung auf die eine oder andere Weise (am besten wegen der raschen Wirkung durch die Injection in den Pleurasack) bei tracheotomirten Thieren, an welchen die künstliche Respiration vor der Vergiftung eingeleitet und nach derselben in ganz gleicher Weise

\*) Die Reactionen auf KBr. sind für den Nachweis minimaler Quantitäten in den Se- und Excreten (Speichel, Harn u. s. w.) durchaus nicht genügend, wie wir uns durch Versuche an Menschen und Thieren überzeugt haben; sie erreichen auch nicht anähernd die Genauigkeit der Jodkaliumproben. Bei einmaliger Einführung einer grösseren Menge in den Organismus oder wiederholter Application kleinerer Dosen ist der Nachweis dagegen öfters sehr leicht; so konnten wir z. B. bei einer Kranken, welche seit längerer Zeit täglich 9 Gran nahm, das Brom durch Behandlung des Harns mit Salpetersäure und Chloroform (durch röthliche Färbung des letzteren) unmittelbar nachweisen, — während bei einem Menschen, der 16 Gran auf einmal bekommen hatte, die zu verschiedenen Zeiten vorgenommene Prüfung des Harns und Speichels ein negatives Resultat lieferte. Die sicherste Probe ist übrigens die mit Schwefelkohlenstoff und Chlorwasser, doch muss man das Chlorwasser zuletzt und in sehr geringer Quantität zusetzen (da sich sonst farbloses ClBr. bildet); bei stark gefärbtem Harn ist vorheriges Abdampfen, Glühen oder Extrahiren mit starkem Alkohol und Verdunsten des letzteren nothwendig.

unterhalten wird, so werden hierdurch das Versuchs-Resultat und die Vergiftungssymptome in keiner Weise verändert, der tödtliche Ausgang selbst nicht verzögert. Dieser Umstand ist für die Deutung der physiologischen Wirkung des KBr. von besonderem Gewicht; wir lassen daher einen solchen Versuch folgen.

Einem grossen Albino-Kaninchen wird die Trachea geöffnet und durch die Kanüle mit dem Blasebalg so viel Luft zugeführt, dass das Thier selbständige Athembewegungen gar nicht mehr macht, — ganz apnoisch ist. (40 Einblasungen in der Minute.)

Puls regelmässig, 240 in der Minute.

Darauf 5 Ccm. einer 25prozentigen KBr.-Lösung ( $\equiv 1\frac{1}{4}$  Grm. KBr.) in den linken Pleurasack injicirt (4 Uhr 30 Min.).

4 Uhr 31 Min. Herzaction schwächer, Puls 180.

4 Uhr 32 Min. Herz pulsirt sehr schwach, nur noch vereinzelte Contractionen; grosse Dyspnoe, obwohl durch Beschleunigung und Verstärkung der Einblasungen Luft im Ueberschusse zugeführt wird. Pupillen reagiren.

4 Uhr 34 Min. Starke Kopfdyspnoe, weites Oeffnen des Mundes etc. Pupillen sehr weit, Exophthalmus.

4 Uhr 37 Min. Convulsionen, Tod.

Bei sofortigem Eröffnen des Thorax findet sich das Herz stillstehend in Diastole, ausgedehnt und mit Blut überfüllt; dasselbe ist auch für die stärksten elektrischen Inductionsströme nicht mehr erregbar. Peripherische Nerven und Muskeln für den elektrischen Strom gut erregbar.

Dasselbe Resultat lieferte ein Versuch, welcher am tracheotomirten Kaninchen und bei eingeleiteter künstlicher Respiration nach Eröffnung des Thorax und Blösslegung des Herzens angestellt wurde, so dass das Erlahmen der Herzaction bei gleichbleibender Zahl und Stärke der Einblasungen deutlich controlirt werden konnte.

Diese Versuche lehren ohne Zweifel, dass die Schwächung der Herzthäigkeit und die endlich eintretende Herzparalyse nicht etwa secundär durch Wirkung des Giftes auf die Respiration bedingt sein können, da genau dieselben Erscheinungen auch bei gleichbleibender künstlicher Respiration eintreten und bei im Ueberschuss zugeführter atmosphärischer Luft. Im Gegentheil ist (wie diess schon in früheren Aufsätzen\*) über die Herzirkulation der Kalisalze erwähnt wurde) die Dyspnoe offenbar erst eine Folge der gestörten Herz-

\*) Guttmann, l. c.

thäigkeit und der in Folge dessen darniederliegenden Circulation. Es wird nämlich dem Respirationsapparat wegen der selteneren und unvollständigen Entleerung des rechten Ventrikels nur noch in verminderter Quantität und in grösseren Abständen Blut zugeführt, es findet also die Decarbonisirung des im Körper circulirenden Blutes langsamer und mangelhaft statt, es kommt zu den bekannten Erscheinungen der Ueberladung mit  $\text{CO}_2$ , und der Sauerstoffverarmung des Blutes, wodurch das respiratorische Centralorgan im verlängerten Mark erregt, Dyspnoe und die terminalen klonischen Convulsionen bedingt werden.

Die Schwächung der Herzaction, die Verringerung der Pulsfrequenz, der endliche diastolische Herzstillstand sind also nicht von der veränderten Respiration abhängig, sondern das Product einer directen Einwirkung auf die bei der Herzaction betheiligten Factoren. Hier sind zwei Annahmen möglich: entweder die besprochenen Erscheinungen sind das Resultat einer heftigen (vorübergehenden) Erregung des regulatorischen Herznervensystems, — oder einer allmählich zu Stande kommenden Lähmung der excitomotorischen Herzganglien resp. des Herzmuskels. Den directen Beweis dafür, dass Letzteres der Fall ist, liefern die später zu beschreibenden Versuche an Fröschen. Hier wollen wir jedoch bereits zwei Momente hervorheben, welche sich aus den Kaninchenversuchen ergeben und der Annahme, dass es sich um eine vorübergehend gesteigerte Reizung des regulatorischen Nervensystems handle, entschieden widersprechen. Einmal müsste dem Stadium der abnorm erhöhten Vagus-Reizung ein Stadium der Ermüdung folgen und somit die gesunkene Pulsfrequenz vorübergehend steigen, aus dem gleichen Grunde müsste das zum Stillstand gekommene Herz wieder zu pulsiren anfangen. Es müsste zweitens das stillstehende Herz auf directe (mechanische oder elektrische) Reizung, wodurch die excitomotorischen Herzganglien erregt werden, mit Contraction antworten. Beides ist nicht der Fall.

Wir haben bisher ausschliesslich die Wirkung des Bromkalium auf den Circulationsapparat in's Auge gefasst, und in der That tritt diese Wirkung bei den bisher besprochenen grossen Dosen so sehr in den Vordergrund, dass es nach diesen Versuchen nicht

möglich ist, über den Einfluss des Giftes auf das Centralnervensystem, die peripherischen Nerven und Muskeln eine Vorstellung zu gewinnen.

Um hierüber zu entscheiden, experimentirten wir mit kleinen Dosen (1—2 Grm. subcutan), wobei die Thiere entweder sich vollständig wieder erholen und am Leben bleiben, oder jedenfalls erst nach längerer Zeit (2, 3 und mehr Tagen) resp. unter wiederholter Injection gleicher Quantitäten zu Grunde gehen. Auch diese Dosen bewirken eine aber wieder vorübergehende Schwächung der Herzaction und Verminderung der Pulsfrequenz, demgemäß kommt es auch nicht zu der vorhin erwähnten Dyspnoe. Dagegen zeigen sich ungefähr gleichzeitig mit dem Eintritt der Herzirkulation besondere Erscheinungen in der motorischen Sphäre. Die Thiere sitzen nach der Injection träge und apathisch da, zeigen mitunter eigenthümliche, anfallsweise auftretende Zuckungen im Gebiete der willkürlichen Muskeln, machen nur selten spontane Locomotionsbewegungen. Allmählich (nach mehreren Stunden oder selbst erst einem Tag) kommt es zu immer mehr wachsender Muskelschwäche; die Thiere konnten durch ihre Nackenmuskeln das Gewicht des Kopfes nicht mehr in gewohnter Weise balanciren, liessen denselben schlaff nach vorn über sinken, vermochten auch in aufrechtsitzender Stellung nicht mehr dauernd zu verharren, sondern fielen sehr bald kraftlos auf die eine oder andere Seite; spontane Ortsbewegungen wurden nicht mehr ausgeführt. Angestossen versuchten die Thiere noch zu laufen, wobei die eigenthümlichsten Erscheinungen gestörter Muskelaction hervortraten. In einzelnen Fällen vermochten sie nicht sich überhaupt zu erheben, sondern fielen beim Versuche dazu sogleich wieder hältlos zusammen oder brachten es nur zu Drehungen um ihre horizontale Axe, ohne mit der aufliegenden Seite den Boden zu verlassen; in anderen Fällen liefen sie einige Schritte, jedoch mit nachgeschleppten Hinterbeinen und ausgesprochener Parese des Hinterkörpers. Noch andere zeigten bei den Laufversuchen statt der deutlichen Parese mehr die Erscheinungen der Ataxie, der mangelnden Coordination und Synergie in den cooperirenden Muskeln: der Gang hatte daher etwas Taumelndes, Schwerfälliges und nach einigen Schritten sanken die Thiere ebenfalls wieder zu-

sammen mit vornüberhängendem Kopfe, geneigtem Vorderkörper und angezogenen Hinterextremitäten — oder sie fielen auf die Seite und verharren, nach einigen fruchtlosen Versuchen sich aufzurichten, in dieser Lage. In einigen Fällen erholten sich die Thiere innerhalb weniger Stunden oder noch früher und liefen wie vorher; in anderen Fällen dagegen erfolgte der Tod im Stadium der Paralyse; öfters bestand der schleppende Gang unverändert oder allmählich abnehmend noch mehrere Tage. Offenbar übt demnach das KBr, auch bei warmblütigen Thieren einen bedeutenden Einfluss auf die Motilität aus; ob dieses ein centraler oder peripherischer ist, entscheiden am besten die dann zu beschreibenden Versuche an kaltblütigen Thieren. Doch sei hier schon erwähnt, dass bei Kaninchen, die unter den Erscheinungen der Bromkaliumvergiftung zu Grunde gegangen sind, unmittelbar nach dem Tode die Nervenstämme und Muskeln auf elektrischen Reiz ganz normal reagiren. Sämtliche quergestreifte Muskeln verhalten sich also hier ganz abweichend vom Herzmuskel, der unmittelbar nach dem Tode seine Erregbarkeit selbst für sehr starke Ströme eingebüßt hat.

Die Prüfungen über die Sensibilität ergaben bei Kaninchen unsichere Resultate, bisweilen war sie gar nicht, bisweilen erheblich herabgesetzt, so dass in letzterem Falle selbst Berührung der Haut mit einem glühenden Drahte keine Reaction hervorrief. Auch hierüber entscheiden am sichersten die Experimente am Frosch.

Das Verhalten der Secretionen ist bereits von früheren Beobachtern (z. B. v. Graefe) erörtert worden. Auch wir fanden stets erhebliche Vermehrung der Diurese und in einzelnen Fällen vermehrte Peristaltik mit häufigen jedoch nicht diarrhoischen Darm-entleerungen. Der untersuchte Harn enthielt öfters Spuren von Eiweiss, aber weder Blutkörperchen noch Cylinder. Das Brom liess sich nach subcutaner Injection von 1—2 Grm. noch am 2. Tage nachweisen. Offenbar wird die oft überraschend schnelle und vollständige Restitutio in integrum, welche man bei den vergifteten Thieren beobachtet, dadurch begünstigt, dass das Bromkalium relativ rasch aus dem Körper eliminiert und damit das Gesamtkontinguum des im Blut circulirenden KBr. unter das zur lethalen Verbindung nothwendige Minimum herabgesetzt wird. Wie oben bemerkt, kann man bei Anwendung grosser Dosen schon wenige Minuten

nach der Injection das Brom im Harn nachweisen. Der cumulative Effekt wiederholter Injectionen ist, selbst wenn die Gesamtmenge des auf diese Weise applicirten KBr. die lethal wirkende Dosis bedeutend übersteigt, ein relativ unbeträchtlicher, — ebenfalls ein Beweis dafür, dass durch rasche Elimination ein immerhin erheblicher aliquoter Theil des injicirten KBr. für den Organismus unschädlich gemacht wird.

Die Sectionen der mit Bromkalium vergifteten Thiere ergaben nichts Wesentliches ausser der durch die Circulationsstörungen bedingten Ueberfüllung gewisser Organe. In keinem derselben liessen sich die Erscheinungen der acuten Fettdegeneration nachweisen, wie sie bereits für verschiedene Gifte bekannt sind.

## 2. Versuche an kaltblütigen Thieren.

Subcutane Injection von 1—2 Gran KBr. (in 25 pCt. Lösung) bei Fröschen erregt zunächst an der Injectionsstelle Schmerz und fibrilläre Zuckungen, die sich auf andere Muskeln verbreiten. Nach mehreren Minuten hören die spontanen Ortsbewegungen gewöhnlich auf, der Frosch sitzt regungslos, — schwach aber frequent athmend — nach und nach erfolgt vollständiger Verlust der Empfindung, Reactionslosigkeit auf mechanische und chemische Reize, Toleranz gegen Rückenlage, Unempfindlichkeit der Cornea, endlich Sistirung der Athembewegungen und diastolischer Herzstillstand, — durchschnittlich in 10—20 Minuten aber auch schon viel früher, ohne dass je wieder Erholung eintritt.

Diess das allgemeine Bild der Vergiftung.

Analysiren wir nun dasselbe in seinen einzelnen Hauptzügen, so finden wir vor Allem auch bei Fröschen die lähmende Wirkung auf die Herzthätigkeit in der exquisitesten Weise ausgesprochen. Am blossgelegten Froschherzen zeigt sich nach der Injection sehr bald eine Frequenzabnahme und zugleich verminderte Energie der Ventrikelpulsationen; während die Arterien rhythmisch fortpulsiren, werden die Ventrikelcontraktionen immer langsamer unter stets wachsenden Widerständen; es kommt dadurch zu einer Arhythmie der Herzbewegungen, oft folgt auf 2, ja selbst 3 Vorhofscontraktionen erst eine des Ventrikels. Der während der langen Diastole mit Blut überfüllte Ventrikel entleert auch in der

Systole seinen Inhalt nicht mehr vollständig. Wegen der verminderten Propulsivkraft des Herzens stockt der Blutlauf in den peripherischen Bahnen des Gefäßsystems, wie diess die mikroskopische Beobachtung an der Schwimmhaut zeigt. — Sobald das Herz dauernd stillsteht, ist es auch für Reize jeder Art nicht mehr erregbar. Schon letzterer Umstand spricht, wie bei den Kaninchenversuchen, für die direct lähmende Wirkung des KBr. auf den Herzmuskel und die excitomotorischen Ventrikelganglien. Weitere Beweise dafür sind folgende: Einem kräftigen unvergifteten Frosche wird der blossgelegte normal pulsirende Herzventrikel mit der feinen Stiletkanüle einer Pravaz'schen Spritze angestochen und ein minimales Quantum (2—3 Tropfen) einer 2 pCt. Lösung von KBr. auf die innere Herzfläche injicirt. Es erfolgt augenblicklich Stillstand des Herzens in der Diastole, — während der Frosch übrigens athmet, berumbüpft, wie ein gesunder. Vergiftungsercheinungen bleiben ganz aus, weil das Mittel (selbst abgesehen von der minimalen Dosis) gar nicht in den Kreislauf hat gelangen können. Ebenso steht das Herz nach einiger Zeit still, wenn man nur seine Oberfläche mit einer Bromkaliumlösung benetzt, oder wenn man das einem gesunden Frosche ausgeschnittene Herz in eine nur 2 pCt. Lösung bringt. Nach 5 Minuten hört es gewöhnlich zu pulsiren auf und ist, aus der Lösung herausgenommen, nicht mehr erregbar. Wir finden demnach die Wirkung des KBr. auf die Herzthätigkeit bei Fröschen vollkommen identisch der bei Warmblütern.

Auch in der Wirkung auf das Nervensystem, auf Motilität und Sensibilität ergeben die Froschversuche im Wesentlichen die gleichen Resultate wie bei den Versuchen an Kaninchen; es gehören dahin die Oscillationen und fibrillären Zuckungen, die darauf folgende Paralyse, das Erlöschen der spontanen Bewegungen.

Weitere Versuche an Fröschen ergaben, dass die Fähigkeit zu spontanen Bewegungen und ebenso auch die Sensibilität bereits gänzlich aufgehört hatten zu einer Zeit, wo dennoch das Vermögen auf Reize von bestimmter Art (reflectorisch) zu reagiren, noch bestand.

Wir führen einen solchen Versuch hier an, zugleich auch als einen Beweis dafür, dass das KBr. auch bei Fröschen vom Magen

aus ganz dieselben Erscheinungen hervorruft, wie bei subcutaner Injection.\*)

Einem kräftigen Frosch wurde  $\frac{1}{5}$  Ccm. einer  $12\frac{1}{2}$  prozentigen KBr.-Lösung in den Magen gespritzt. (4 Uhr 30 Min.)

Nach den irritirenden Wirkungen (Schmerz, fibrilläre Zuckungen) folgen die lähmenden, wie sie bereits beschrieben sind, allmäßlicher Verlust der Empfindung und Bewegung, Sistirung der Respiration, Reactionslosigkeit der Cornea, Verlangsamung der Herzthätigkeit.

Um 4 Uhr 45 Min. Keine Reaction auf mechanische und chemische Reize.

Schlägt man beide Beine des auf dem Rücken liegenden Frosches in gestreckter Stellung aufwärts in die Höhe, so dass die Zehen jederseits neben dem Kopf zu liegen kommen: so wird diese Position einige Zeit hindurch ruhig beibehalten, dann jedoch (nach circa 1 Minute) werden beide Beine auf einmal mit einem kräftigen Stoss in ihre frühere Lage nach abwärts geschleudert.

4 Uhr 55 Min. Nachdem die beschriebene Probe wiederholt stets mit demselben Erfolge gemacht worden ist, wird die Med. oblong. an der Stelle des 4. Ventrikels mit einer drehend herumgeführten feinen Staarnadel durchbohrt (wobei keine Zuckung erfolgt). Gleich darauf wird der obige Versuch wiederholt: die heraufgezogenen Extremitäten werden nicht mehr abwärts geschleudert.

Aus diesem Versuche geht zweierlei hervor: 1) Zu einer Zeit, wo Motilität und Sensibilität erloschen sind, gelingt es noch auf reflectorischem Wege, durch Lageveränderungen in einem bestimmten Sinne Bewegungen zu erzielen. 2) Die Möglichkeit dieser Bewegungen ist an die Integrität der Medulla oblongata als reflexvermittelnden Organes geknüpft. Sie hört bei Zerstörung der letzteren sofort auf. Man kann also hieraus schliessen, dass das KBr. auf die Centra der Motilität und Sensibilität, demnächst auf

\* ) Wir glauben auf diesen Umstand und namentlich auf das schnelle Zustandekommen der Respirations- und Muskellähmung bei interner Vergiftung um so mehr aufmerksam machen zu müssen, als neuerdings Jolyet in der Pariser Soc. de biol. bei Gelegenheit analoger Versuche mit Chin. sulph. die merkwürdige Behauptung aufgestellt hat, die Versuche mit subcutaner Injection unter die Rückenhaut bei Fröschen bewiesen überhaupt nichts, weil das Gift hierbei gar nicht durch Hineingelangen in die Circulation, sondern durch Imbibition der Gewebe lähmend auf den Respirationsapparat und das Herz wirke. Die weiteren Argumentationen dieses Autors, welcher sich u. A. äussert, die Frösche wären gewissermaassen Schwämme („les grenouilles sont en quelque sorte des éponges —“), bedürfen keiner ernstlichen Widerlegung.

die medullären Centralapparate der Reflexbewegung herabstimmend und paralysirend einwirkt. Für diese centrale Wirkung, bei der also die peripherischen Nerven und Muskeln ausgeschlossen sind, sprechen zahlreiche experimentelle Thatsachen.

Zunächst stellte sich bei allen Versuchen an Fröschen, wie auch schon an Warmblütern constant heraus, dass nach Eintritt der motorischen und sensoriellen Paralyse, selbst nach dauerndem Respirations- und Herzstillstand die Erregbarkeit der peripherischen Nerven und der quergestreiften Muskeln vollkommen intact war.

Ein Versuch mag als Beleg dienen, zugleich als Beispiel, dass die Erregbarkeit der peripherischen Nerven und Muskeln noch unversehrt war zu einer Zeit, wo die des Rückenmarks selbst schon in hohem Grade vermindert oder fast aufgehoben war.

Ein mit  $\frac{1}{2}$  Ccm. einer 25prozentigen Lösung subcutan (am Rücken) vergifteter Frosch ist 5 Minuten nach der Injection (4 Uhr 35 Min.) tolerant gegen Rückenlage; Aufhören der spontanen Bewegungen, Sensibilität erloschen u. s. w.

Beide Nervi ischiadici zeigen sich noch auf sehr schwache elektrische Ströme (über 300 Mm. Rollenentfernung der secundären Spirale des du Bois-Reymond'schen Schlittenmagnetelektromotors) gut reizbar, ebenso die blossgelegten Hinterextremitätenmuskeln.

5 Uhr. Decapitation des Thieres ruft keine Zuckungen hervor, ebenso wenig die Durchschneidung des Rückenmarks von oben nach unten absteigend in der Höhe der einzelnen Wirbel, während die mechanische Reizung oder Durchschneidung der peripherischen Nerven (femoralis) an jeder Stelle Zuckung hervorrufen; ebenso entsteht dieselbe bei Application einer ClNa-Lösung auf die Muskeln, bei Anlegung frischer Muskelquerschnitte und isolirter elektrischer Reizung der Muskeln.

Weitere Beweise für die centrale Wirkung des KBr. liefern Versuche, welche nach der bekannten Methode unilateraler Vergiftung angestellt wurden, indem durch Unterbindung der einen Art. iliaca (vor der Vergiftung) die arterielle Blutzufuhr zu der betreffenden Extremität aufgehoben und Nerven und Muskeln derselben somit dem Einflusse des Giftes entzogen wurden. Es ergab sich aus diesen und analogen\*) Versuchen, dass

\*) Wird statt der einen Art. iliaca der Stamm der Aorta dicht oberhalb der Theilungsstelle vor der Vergiftung unterbunden, so dass beide hintere Extremitäten der örtlichen Einwirkung des Giftes entzogen werden, so erfolgt auch in beiden Extremitäten Anästhesie und Paralyse, fast ziemlich gleichzeitig mit der der vorderen Extremitäten und des Rumpfes.

die Störungen der Motilität an dem unvergifteten Bein fast zu derselben Zeit eintraten und in derselben Weise verliefen, wie an dem vergifteten. Dass die Abschneidung der arteriellen Blutzufuhr als solche keine Störungen in der Sensibilität und Motilität des Beines, wenigstens nicht vor Ablauf einer längeren Zeit hervorruft, bedarf keiner weiteren Ausführung.

Wir müssen also auf Grund aller dieser Thatsachen annehmen, dass das KBr. ein vorzugsweise auf das Centralnervensystem wirkendes Gift ist; dass dasselbe abnorme Widerstände sowohl in den centripetal als in den centrifugal leitenden Fasern des Cerebrospinalsystems einschaltet und dadurch sowohl die Fortpflanzung motorischer Willensimpulse zu den quergestreiften Muskelgebieten als auch die bewusste Perception sensibler Erregung und die dadurch ausgelösten Reactionen, als auch endlich das Zustandekommen von Reflexbewegungen successiv aufhebt. Wahrscheinlich schreiten diese Widerstände centrifugal fort oder wächst die Intensität derselben in den einzelnen Abschnitten des Cerebrospinalsystems proportional der Annäherung zum Gehirn: so erklärt es sich wenigstens, dass einzelne reflectorische durch die Thätigkeit der Med. obl. vermittelte Akte (vergl. oben) noch möglich sind, nachdem willkürliche Bewegung und Sensibilität bereits aufgehört haben; so erklärt sich ferner das nunmehr zu erwähnende Factum, dass auch die Erregbarkeit der peripherischen Nerven und Muskeln allerdings erst später und secundär durch das KBr. herabgesetzt wird.

Diese Wirkung wurde aus Parallelversuchen deutlich, welche einerseits mit vergifteten, andererseits mit unvergifteten, decapitirten Fröschen angestellt wurden und bei denen die Reizbarkeit der peripherischen Nerven und Muskeln in gleichen Zeiteinheiten mit Inductionsströmen geprüft wurde. In der Jahreszeit, in welcher wir unsere Versuche vornahmen, März und April, bewahrten decapitirte Frösche ihre Nerven- und Muskelerregbarkeit, ausnahmslos mindestens 48 Stunden, in der Regel 3—4 Tage. Dagegen war bei Fröschen, welche mittelst subcutaner Injection von KBr. vergiftet waren, die elektrische Erregbarkeit schon nach spätestens 24 Stunden erloschen, so dass selbst die stärksten Inductionsströme

keine Reaction mehr an den blossgelegten Plexus, Nervenstämmen und Muskeln auslösten.

Viel stärker tritt diese Wirkung des KBr. auf die ausgeschnittenen Nerven und Muskeln des Frosches hervor. Letztere verhalten sich hier ganz wie der Herzmuskel: in einer 2 pCt. Lösung von KBr. werden sie in sehr kurzer Zeit (Sartorius in 5 Minuten) vollkommen unerregbar selbst auf die stärksten Inductionsströme. Schwächer und langsamer ist diese Wirkung auf den eingetauchten Nerven (Ischiadicus); erst nachdem derselbe  $1\frac{1}{4}$  Stunden in der Lösung eingetaucht war, hatte er seine Erregbarkeit verloren (der andere, nicht eingetauchte, Ischiadicus desselben Frosches hatte zu dieser Zeit fast noch die gleich starke Erregbarkeit wie unmittelbar nach der Tödtung des Thieres und zuckte noch sehr lebhaft bei den weitesten nicht mehr mit der Scala bezeichneten Rollenabständen eines du Bois-Reymond'schen Schlittenmagneteklomotors — über 300 Mm. hinaus). — Legt man Frösche in eine 2 pCt. KBr.-Lösung, so findet man sie nach 24 Stunden stets todt, d. h. es erfolgt spätestens innerhalb dieser Zeit dauernder diastolischer Herzstillstand, nachdem willkürliche Bewegung und Empfindung schon lange vorher gänzlich aufgehört haben. In einer 1 pCt. Lösung bleiben sie mindestens 3—4 Tage hindurch unversehrt.

In allen den vorstehend ermittelten Beziehungen verhält sich das KBr. durchaus übereinstimmend mit den anderen bezüglich ihrer physiologischen und toxischen Wirkungen geprüften Kalisalzen. Dieser Umstand veranlasste uns zur Erörterung einer theoretisch sehr interessanten und wichtigen Frage, welche in den früheren Experimenten mit KBr. nicht berücksichtigt worden ist: kommen die wesentlichen (und auch therapeutisch wichtigsten) Wirkungen des KBr. auf Herz- und Nervensystem seinem Gehalte an Brom, somit auch der letzteren Substanz ansich zu, — oder beruhen dieselben eben nur auf den allgemeinen Eigenschaften der Kalisalze, wobei also das Brom als solches durchaus unwirksam ist? Man pflegt gewöhnlich die erstere Annahme halb und halb als selbstverständlich vorauszusetzen und die Wirkungen des KBr. demnach mehr oder weniger

mit denen des reinen Brom zu identificiren. Dass diese Ansicht aber keineswegs die richtige sei, ergaben die Experimente, welche wir theils mit reinem Brom, theils mit Bromnatrium und Bromammonium angestellt haben.

a) Versuche mit Brom in Substanz.

Wie wir gesehen, ist die tödtliche Dosis des Bromkalium für den Frosch 1—2 Gran; der Gehalt derselben an reinem Brom ist also kaum mehr als 1 Gran\*). Experimentirt man nun mit reinem Brom (in beliebiger Verdünnung mit destillirtem Wasser), so kann man das Vier- und Fünffache dieser Maximaldosis, 4—5 Tropfen reines Brom (welche bei dem sehr hohen specifischen Gewichte des Brom mindestens der gleichen Anzahl von Granen entsprechen) subcutan injiciren, ohne toxische Wirkungen zu erzeugen; von der charakteristischen Wirkung auf Herz und Nervensystem ist nichts zu beobachten. Von verschiedenen Versuchen mag der folgende zur Veranschaulichung dienen.

- 4 Uhr 30 Min. Zwei Tropfen reines Brom werden (in 1 Ccm. Aq. destill. gelöst) einem grossen Frosche unter die Rückenhaut injicirt. Das Thier hüpf't unter sichtbarer Schmerzempfindung herum.
- 4 Uhr 40 Min. Der Frosch sitzt aufrecht unter der Glocke; auf Reize jeder Art unverminderte Reaction, die ausgestreckten Beine werden kräftig wieder angezogen u. s. w.
- 4 Uhr 45 Min. Noch 3 Tropfen reines Brom (in  $1\frac{1}{2}$  Ccm. Aq. dest.) werden dem Thiere an einer anderen Stelle der Rückenhaut subcutan injicirt. Lebhafte Schmerzempfindung.
- 4 Uhr 55 Min. Das Thier springt unter der Glocke herum, respirirt normal, reagirt auf Reize ganz unverändert.
- 5 Uhr. Noch einmal wird eine gleiche Dosis wie die letzte (Gtt. iii reines Brom) an derselben Stelle subcutan injicirt.
- 5 Uhr 35 Min. Kein wahrnehmbarer toxischer Effect.  
24 Stunden später sass das Thier aufrecht unter der Glocke, reagirte und respirirte wie ein normales Thier. Das blossgelegte Herz pulsirte regelmässig und ziemlich kräftig. (Die Haut hatte von dem injicirten Brom eine gelbbräunliche Be- schaffenheit angenommen.)

Selbst grössere Dosen, als in diesem Versuch, 4—5 Gtt. auf einmal injicirt erzeugten noch keine auffallenden Wirkungen; wurde

\*) Das Aequivalent des Brom ist = 978,8; das des Kali = 490, also fast genau die Hälfte. Der Gehalt an Krystallwasser ist beim KBr. ein relativ geringer.

die Dosis noch höher gesteigert oder wiederholt injicirt, so wurde der Frosch allmählich apathisch und nach längerer Zeit, selbst erst am anderen Tage wurde er ohne Reaction gefunden. Aber selbst die tödtliche Dosis von Brom erzeugt nicht die für das Bromkalium charakteristischen Wirkungen.

Relativ ebenso indifferent zeigten sich Frösche, die in einer Glasglocke dem Einathmen von Bromdämpfen ausgesetzt wurden, welche sich aus einem mit Brom gefüllten, offenstehenden Gefässe entwickelten. Die Thiere ertrugen diese Inhalationen 5—10 Minuten, ohne irgend welche Alterationen ihres allgemeinen Verhaltens, namentlich ohne irgend welche Störungen der Respiration, der willkürlichen Motilität und der Herzthätigkeit wahrnehmen zu lassen.

#### b) Versuche mit Bromnatrium.

Aus früheren Versuchen des Einen von uns\*) ging die wesentliche Differenz in der physiologischen Wirkung der Kali- und Natronsalze hervor; letztere wirken nicht nur viel schwächer als erstere, sondern sie tödten überhaupt nicht unter den charakteristischen Symptomen der Kaliwirkung. Auch das Bromnatrium verhält sich hierin wie alle übrigen Natronsalze. Das Brom im Bromnatrium hat also an der Wirkung gar keinen Anteil, es beeinflusst auch nicht einmal die Intensität der Wirkung, denn es wirkt z. B. nicht stärker, als kohlensaures oder schwefelsaures Natron.

Die tödtliche Dosis des Bromnatrium für den Frosch ist 4 bis 5 mal grösser als die des Bromkalium, ungefähr  $\frac{1}{2}$  Gramm. Die Erscheinungen, unter denen die Thiere sterben, sind denen der anderen Natronsalze analog, allmähliche Apathie, Aufblähen des Körpers, schwächere Reaction. Sie haben aber nichts Pränantes. Das Herz schlägt gewöhnlich nach dem Aufhören spontaner Bewegungen noch längere Zeit fort, niemals sieht man die für das Bromkalium charakteristischen Herzwirkungen. Nie tritt auch der Tod so rasch ein, wie beim Bromkalium; während man durch eine grössere Dose des letzteren Salzes in wenigen Minuten einen Frosch tödten, d. h. seine Reaction, Respiration aufheben und sein Herz zum Stillstand bringen kann, dauert es bei noch so grossen Dosen

\*) Guttmann, l. c.

des Bromnatrium viel länger, eine Beobachtung, die in den früheren Versuchen über die Wirkung der Natronsalze stets gemacht wurde. Eine interessante Wirkung des Bromnatrium bei Fröschen ist die Erzeugung von Cataract, der (bei grossen Dosen) noch vor dem allgemeinen Tode auftritt. Bekanntlich ist der Cataract eine constante Wirkung des Chlornatrium und auch anderer Natronsalze; er fehlt bei den Kalisalzen. Auch hier verhält sich also das Bromnatrium vollkommen analog den anderen Natronsalzen.

Wir haben eine Reihe von Fröschen der Einwirkung verschiedener Dosen des Bromnatrium (subcutan injicirt) ausgesetzt; eine 2—3 Mal so grosse Dosis, wie sie vom Bromkalium schon tödtlich ist, erzeugt noch keine allgemeine Wirkungen, die Frösche blieben gewöhnlich vollkommen munter, selbst nach grösseren Dosen erholen sie sich wieder. Die örtlichen Wirkungen concentrirterer Lösungen sind flimmernde Zuckungen, Wirkungen jeder concentrirteren Salzlösung überhaupt; ist die Injection unter die Haut des Oberschenkels gemacht, so wird das Bein vorübergehend nachgeschleppt, nach einiger Zeit aber wieder angezogen.

#### c) Versuche mit Bromammonium.

Es bedarf nach dem bisher Angeführten keines Beweises mehr, dass das Brom im Bromkalium nicht die Wirkung beeinflusst, und nur des physiologischen Interesses halber erwähnen wir noch die Wirkung des Bromammonium. Schon aus früheren Versuchen, die der Eine von uns vor mehreren Jahren über die Wirkung der Ammoniaksalze bei Kaninchen und Fröschen angestellt hat, ging hervor, dass dieselben Convulsionen erzeugen.

Auch das Bromammonium verhält sich, wie wir von vornherein voraussetzen mussten, ganz so wie die anderen Ammoniaksalze. Injicirt man einem Frosch 1—2 Gran Bromammonium, so treten nach einigen Minuten Zuckungen und dann klonische mit tonischen Convulsionen abwechselnde Paroxysmen auf, zugleich mit einer so gesteigerten Reflexerregbarkeit des Thieres, dass bei jeder stärkeren Berührung des Frosches, Klopfen auf den Tisch u. s. w. tetanische Zuckungen erfolgen. Ein solcher Frosch verhält sich äusserst ähnlich einem mit Strychnin vergifteten. Unter diesen Convulsionen stirbt das Thier, während das Herz noch fortschlagen kann, oft aber

auch bald in der Diastole still steht. Injicirt man grössere Dosen, so sind die Convulsionen nur schwach, weil das Rückenmark zu rasch gelähmt wird.

Nach diesen Thatsachen ist es also nicht möglich, dieses Salz sowie auch das NaBr. hinsichtlich ihrer Wirkungen auf den Organismus als dem Bromkalium nahe verwandt, ja identisch zu betrachten, und dem letzteren therapeutisch in zahlreichen Fällen zu substituiren, wie diess namentlich von Seiten amerikanischer und englischer Aerzte häufig geschehen ist.

---

Die physiologischen Wirkungen des Bromkalium stimmen nach dieser Auseinandersetzung mit den bisherigen therapeutischen Beobachtungen im Wesentlichen ganz überein. Vor allem fällt die Wirkung desselben auf das Centralnervensystem ins Gewicht und es wird daher das Mittel indicirt sein bei allen Zuständen gesteigerter Reflexerregbarkeit, bei der krankhaft erregten Reizbarkeit in den verschiedenen Theilen des Centralnervensystems, Epilepsie, Chorea u. s. w., wie es ja auch bisher bei solchen Zuständen angewendet worden ist. Als Hypnoticum dagegen, von verschiedenen Seiten empfohlen, hat es nach den Versuchen an Thieren wenigstens keinen Werth; narcotisirende Wirkungen haben wir nie beobachtet können.

Die Dosen des Mittels müssen grösser sein, als sie bisher zur Anwendung gekommen sind, erst ganz enorme Gaben würden (auf der Basis der Thierversuche gestützt) beim Menschen toxische Wirkungen hervorrufen.

In der letzten Zeit haben auch einzelne englische Aerzte viel grössere Dosen als früher ohne Schaden angewendet. Die Lösungen müssen natürlich sehr diluirt sein, weil die Magenverdauung sonst leiden würde.

Herrn Prof. du Bois-Reymond, in dessen Laboratorium wir die Experimente unternommen, sprechen wir hiermit unseren herzlichen Dank aus.

Berlin, im Juni 1867.

---