

MITTHEILUNGEN AUS DEM INSTITUTE FÜR EXPERIMENTELLE
PATHOLOGIE UND PHARMACOLOGIE ZU KLAUSENBURG.

BEITRÄGE ZUR PHARMACODYNAMIK DES ANTIFEBRIN.*)

Von Prof. A. Bókai.

(Autorreferat). Siehe H. I. S. 46.

1. Das Antifebrin tödtet die Infusorien. Eine 0.5%-ige wässrige Lösung setzt schon nach einigen Minuten die Flimmerbewegungen der Balantidien und Opalinen, sowie auch der Flagellaten (alle aus der Kloake des Frosches) herab, nach 15—30 Minuten hört die Bewegungsfähigkeit dieser Organismen ganz auf. Die Infusorien eines einwöchentlichen Heuinfuses werden noch rascher getödtet; die Flagellaten sind auch hier die letzten die zu Grunde gehen. Das Antipyriin wirkt nicht stärker auf die Infusorien, wohl aber die Thallinsalze die energischste Wirkung äussert aber unter den neuen Fiebermitteln das Kairin.

2. Die sich bewegenden Bakterien (Spirillen, Bacillen) eines Heuinfuses bewegen sich selbst noch 3 Stunden in einer 0.5%-igen Antifebrin-Lösung ebenso lebhaft wie wenn sie mit dem Mittel gar nicht in Berührung gekommen wären. Die von Krieger, Cahn, und Hepp so sehr betonte antizymotische Wirkung des Antifebrins dürfte demnach nicht sehr energisch sein.

3. Eine 0.5%-ige, ja auch eine 0.25%-ige Antifebrin-Lösung sistirt rasch (nach 4—5 Minuten) die protoplasmatische Bewegung der Amöben eines Heuinfuses.

4. Eine mit 0.6%-igen Kochsalzwasser bereitete 0.5%-ige Antifebrin-Lösung sistirt die amöboiden Bewegungen der farblosen Blutzellen des Kaninchens in 4—6 Minuten; dieselbe Wirkung erzielt man auch mit einer 0.25%-igen Lösung.

5. Eine mit 0.6%-igem Kochsalzwasser bereitete 0.5 und 0.25%-

*) Vorgetragen in der. medic. Section. 1887. den. 29. ten März.

ige Antifebrin-Lösung löst die rothen Blutkörperchen des Menschen, der Kaninchen, des Hundes, und des Frosches auf. Untersuchte ich einen aus gelösten Blutkörperchen bestehenden, sonst lebhaft rothen Bluttröpfen mit dem Microspectroskop, so vermochte ich selbst nach $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden die charakteristischen Absorptionsstreifen des Oxyhaemoglobins sehr deutlich wahrzunehmen, während der charakteristische Absorptionsstreifen des Methaemoglobins im rothen Felde des Spectrums nicht beobachtet werden konnte.

6 Eine mit 0.6% -igem Kochsalzwasser bereitete 0.5% -ige Antifebrin-Lösung lähmt die motorischen Nervenendigungen des Froschmuskels gerade so, wie Curarin; nach längerer Einwirkung hebt sie auch die Contractionsfähigkeit der quergestreiften Muskelfasern vollkommen auf. Die Erregbarkeit des Nervenstammes wird durch die oben genannte Antifebrin-Lösung nicht beeinträchtigt. Ein mit einer tödtlichen Dosis Antifebrin vom Magen aus vergiftetes Kaninchen liegt schon nach 5 Minuten kraftlos hingestreckt, nach 15—20 Minuten zeigen sich am ganzen Körper desselben fibrilläre Zuckungen, das Athmen wird immer seltener und beschwerlicher. Reizte ich $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden nach der Vergiftung die Muskeln solcher Thiere direct mit dem faradischen Strome, dann konnte ich lebhaft Contraktionen auslösen, während auf Reizung der motorischen Nerven mit einem gleich starken Strome die Contraktionen nur sehr träge waren; im Momente des Todes zeigten die Muskeln auf directe Reizung noch immer eine lebhaft Reaction, während auf Reizung durch den Nerven keine Reaction mehr zu bemerken war.

7. Nicht tödtliche, jedoch toxische Dosen des Antifebrins wirken reizend auf das vasoconstrictorische Centrum des verlängerten Markes, tödtliche Dosen lähmen dieses Centrum.

8. Die Cyanose, die bei mit tödtlicher Dosis vergifteten Kaninchen eine sehr hochgradige ist; ist die Folge einer Athmungsstörung, die einerseits aus der auf die motorischen Nervenendigungen der Athmungsmuskeln ausgeübten lähmenden Wirkung des Antifebrins zu erklären ist, andererseits aus der wahrscheinlich lähmenden Wirkung desselben auf das Athmungscentrum der Medulla oblongata her stammt. Die Ursache der Cyanose darf bei diesen Thieren keines Falls in der Bildung von Methaemoglobin gesucht werden, denn eine wie grosse Dosis auch den Thieren zugeführt wurde, vermochte ich in ihrem Blute weder im Verlaufe der Intoxication,

noch nach dem Tode derselben Methaemoglobin nachzuweisen. Im Anschlusse hieran ist es interessant, dass ich im Blute der Hunde, selbst dann Methaemoglobin vorfand, wenn dieselben nicht mit tödtlicher Dosis vergiftet wurden. Es ist bei diesen Thieren (Hunden) also nicht unwahrscheinlich, dass zur Entwicklung der Cyanose auch die Bildung von Methaemoglobin beiträgt jedoch nur beiträgt, da sich auch bei diesen Thieren Athmungsstörungen einstellen, selbst nach Darreichung von nicht lethalen, sondern nur schwach toxischen Dosen Antifebrin. Bezüglich der Erklärung der bei dem Menschen auftretenden Cyanose pflichte ich ganz der Ansicht Dr. Matusovszky's bei wonach dieselbe zumeist aus einem Gefässkrampf entsteht (Siehe dieses Heft. Art. des Dr. Matusovszky).

9. Das Antifebrin wirkt auf das Gehirn nachweisbar nicht ein, es scheint jedoch, dass es auf die sensitiven Elemente des Rückenmarkes lähmend wirkt; dies schliesse ich daraus, dass es bei vergifteten Kaninchen, zur Zeit wo sie ihre Extremitäten noch willkürlich zu bewegen vermögen, nicht mehr gelingt Reflexbewegungen auszulösen; das Thier flüchtet nicht, wenn man seinen besonders empfindlichen Schweif mit dem Nagel kneipt, es schreit nicht, wenn man seinen N. ischiadicus durchschneidet.

10. Die wärmeherabsetzende Wirkung nicht tödtlicher Antifebrin-Dosen beruht auf der die Wärmeproduction verringernden Wirkung des Antifebrins; bei tödtlichen Dosen gesellt sich zu diesem Umstand auch noch die aus der Gefässlähmung stammende gesteigerte Wärmeausstrahlung: bei dem Menschen wirkt freilich noch auch der eventuell auftretende Schweiss mit. Zur Annahme, dass das Antifebrin die Wärmeproduction verringert, zwingt mich die auf die motor. Nervenendigungen der Muskeln, und auch auf die Muskeln selbst ausgeübte lähmende Wirkung des Antifebrins. Es ist meiner Meinung nach nicht nöthig, dass das Antifebrin eine vollkommene Paralyse der motorischen Nervenendigungen herbei führe, auch deren Parese genügt die Wärmeproduction herabzusetzen. Eine solche Parese der motor. Nervenendigungen müssen wir auch beim Menschen voraussetzen, wenn auf die gehörigen medizinischen Dosen des Antifebrins die Temperatur sinkt. Diese Parese drückt sich im übrigen auch in der Trägheit, Adynamie, sowie in dem Müdigkeitsgefühl aus, worüber sich die meisten Patienten die Antifebrin ge-

brauchen beklagen. In jenen Fällen, von Antifebrin-Intoxication, wo sich im Blute des Menschen oder des Hundes Methaemoglobin bildet, trägt unzweifelhaft auch dieses Moment zur Verringerung der Wärmeproduction bei, ebenso auch die die rothen Blutkörperchen lösende Eigenschaft des Antifebrins, wenn, — was nicht unwahrscheinlich ist — diese ihre Wirkung auch im lebenden Blute zur Geltung kommt.

Noch eines Umstandes muss erwähnt werden, der auch zu der Annahme zwingt, dass das Antifebrin die Wärmeproduction zu verringern vermag. Ich erwähnte schon, dass nicht tödtliche aber toxische Dosen von Antifebrin bei Kaninchen Hautgefäßskampf herbeiführen (medicinale Dosen auch bei dem Menschen, wie dies Dr. Matusovszky beobachtete) demnach die Wärmeabgabe durch die Haut verringern, und dennoch setzen dieselben in kurzer Zeit bei Kaninchen (und Menschen) die centrale Temperatur beträchtlich — um einige Grade — herab; ziehen wir nun noch in Betracht, dass das Antifebrin auf das Herz nur minimal einwirkt, so muss man in diesem Falle den Temperaturabfall auf eine Verringerung der Wärmeproduction zurückführen. Dass dies wirklich so ist, beweist genügend, wenn ich die Resultate zweier meiner Versuche hier kurz anführe. Einen Hund betäubte ich mit Opiumtinctur per venam, fixirte ihn an den 4 Extremitäten in einem gut gewärmten Zimmer (20—23°C) und legte unter die Unterschenkelhaut der einen hinteren Extremität, dann zwischen die *M. glutaei* der anderen hinteren Extremität, sowie auch in den Mastdarm zur Controlle mit Normalthermometer verglichene Thermometer ein. Nachdem die Temperaturen dieser Körperstellen bestimmt wurden, führte ich in den Magen des Thieres eine beträchtliche, wenn auch nicht tödtliche Menge (auf 6 Kilogm. Thiergewicht 1.5 Gm.) Antifebrin ein und las vier Stunden hindurch den jeweiligen Stand der drei Thermometer ab. Die so gewonnene Tabelle verglich ich dann mit einer ähnlich gefertigten Tabelle eines Controllversuches, in welchem der 6 $\frac{1}{2}$ Kgm. schwere Hund ebenfalls mit Opiumtinctur betäubt, mit den Extremitäten fixirt, ohne Antifebrin bekommen zu haben, beobachtet wurde. Die Vergleichung der 2 Tabellen (S. ungarischer Theil dieses Bandes P. 52 u. 53.) ergab, dass bei dem Controllthiere die Temperatur unter der Haut in 4 Stunden um 4.2°C, jene zwischen den Muskeln um 2.3°C, jene

im Rectum um 2.1°C sank; bei dem mit Antifebrin behandelten Thiere sank die Temperatur in 4 Stunden unter der Haut um 4.4°C , in den Muskeln um 4.5°C , im Rectum um 4.6°C . Hieraus ist ersichtlich, dass während in beiden Versuchen die Hauttemperatur sich nahezu gleichförmig verhält, die Muskeltemperatur bei dem mit Antifebrin behandelten Thiere in demselben Zeitraume um 2.2°C , die Rectaltemperatur aber um 2.5°C niedriger sank, als bei dem Controllthiere. Würde die Hauttemperatur des Antifebrinthieres längere Zeit hindurch eine Steigerung zeigen, dann liesse sich ein so beträchtlicher Abfall der centralen Temperatur aus der gesteigerten Wärmestrahlung erklären, unter den gegebenen Verhältnissen jedoch, insbesondere, weil auch die Temperatur der Muskulatur so rapid sank, muss ein so hochgradiges Sinken der centralen Temperatur aus der gesunkenen Wärmeproduction der Muskulatur erklärt werden.

Schliesslich will ich noch erwähnen, dass Herr Stud. medic. Emanuel Deutsch in meinem Institute Untersuchungen über den Einfluss des Antifebrins auf den Stickstoffgehalt des Harns unternahm, und fand, was übrigens vorauszusehen war, dass das Antifebrin den Stickstoffgehalt des Urins mächtig herabzusetzen im Stande ist. Herr E. Deutsch arbeitet nach der Kjeldahl-schen Methode; seine Beobachtungen werden demnächst in dieser Zeitschrift publicirt werden.
