

Die physiologischen Wirkungen des Paraxanthins.

Von

Dr. Georg Salomon, Privatdocenten in Berlin.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Institutes zu Berlin.)
(Der Redaction zugegangen am 21. Juli 1888.)

Zu der toxikologischen Prüfung des Paraxanthins wurde ich durch Filehne's Mittheilungen¹⁾ über die giftigen Eigenschaften des Theobromins veranlasst. Filehne berichtet über diesen von den neueren Forschern noch wenig beachteten Körper, dass er auf den Organismus des Frosches ähnlich wirke wie das Caffein, nämlich die Functionen des Centralnervensystems störe und unabhängig davon durch periphere Einwirkung die Skelettmusculatur starr und gebrauchsunfähig mache. Die centrale Läsion, die sich beim Caffein bekanntlich als Tetanus äussert, erscheint beim Theobromin als primäre, mit motorischen Lähmungen verbundene Herabsetzung der Reflexerregbarkeit; die Muskelveränderung ist genau dieselbe wie beim Caffein. Die gleichen Giftwirkungen wie durch Theobromin erzielt man durch Xanthin, und zwar kommen diesem bei gleicher Dosis noch stärkere Effecte zu wie dem Theobromin, während das Caffein in dieser Beziehung hinter beiden Körpern zurücksteht. Da nun nach Emil Fischer's Untersuchungen²⁾, an die Filehne's Arbeit sich anschliesst,

1) « Ueber einige Wirkungen des Xanthins, des Caffeins und mehrerer mit ihnen verwandter Körper. » Arch. f. Anat. u. Physiol., Phys. Abth., S. 72—91, 1886.

2) Annalen der Chemie, Bd. 215, H. 3. « Ueber Caffein, Theobromin, Xanthin und Guanin. »

das Theobromin als Dimethylxanthin, das Caffein als Trimethylxanthin aufzufassen ist, so glaubt Filehne dem Eintritt der Methylgruppen in das Xanthinmolecül eine entsprechende Verminderung seiner toxischen Eigenschaften zuschreiben zu müssen. Dem widersprechen allerdings die Erfahrungen von Paschkis und Pal¹⁾, die den Ablauf der Zuckungcurve des Froschschenkels bei Weitem am stärksten durch Caffein, weniger durch Theobromin und noch weniger durch Xanthin beeinflusst fanden.

In erster Linie bestimmte mich die Isomerie des Theobromins und Paraxanthins, letzteres am Organismus des Frosches zu versuchen. Nebenbei kam aber noch in Betracht, dass von gut charakterisirten basischen Producten des normalen Stoffwechsels bisher nur zwei als giftig erkannt worden sind, nämlich das Xanthin und das von A. Gautier²⁾ im Rindfleisch entdeckte Xanthokreatinin. Auch von diesem Standpunkt aus schien das Paraxanthin, als ein krystallisirender Bestandtheil des normalen menschlichen Urins, bezüglich seiner physiologischen Wirkung Beachtung zu verdienen.

In der Zahl und Mannichfaltigkeit der Experimente musste ich mir eine gewisse Beschränkung auferlegen, weil mein Vorrath an Paraxanthin nur spärlich und eine neue Darstellung nicht ohne Weiteres zu ermöglichen war. Insbesondere musste ich es mir versagen, auf die Unterschiede im Verhalten der *R. esculenta* und *R. temporaria* einzugehen, die von Schmiedeberg³⁾ zuerst bei der Caffeinvergiftung beobachtet und von Filehne auch für das Theobromin bestätigt worden sind. Immerhin habe ich eine hinlängliche Anzahl von Versuchen angestellt, um wenigstens für die *Esculenta* das Bild der Paraxanthinvergiftung mit ziemlicher Sicherheit entwerfen zu können.

1) Wiener med. Jahrbücher, 1886.

2) Sur les alcaloïdes dérivés de la destruction bactérienne ou physiologique des tissus animaux. Extrait du Bull. de l'acad. de méd., 12 et 19 janvier 1886.

3) Arch. f. exp. Pathol., Bd. II, S. 62.

Wie beim Xanthin, Theobromin und Caffein kann man auch beim Paraxanthin eine centrale und eine periphere (musculäre) Wirkung unterscheiden. Beide gehen neben einander her, gestalten sich aber je nach der Applicationsweise des Giftes verschieden. Kommt die Muskelsubstanz mit dem Paraxanthin in unmittelbare Berührung, so erstarrt sie fast sofort zu bedeutender Härte. Wenn man z. B. 1—2 mgr. Paraxanthin, mit einer Spur Natronlauge in Wasser gelöst, in die Oberschenkelmuskulatur einer Esculenta einspritzt, so stellt sich das verletzte Bein je nach der Muskelgruppe, die getroffen ist, in Abduction, in Extension oder auch rechtwinklig zur Längsaxe des Körpers. In solcher abnormen Stellung wird das Bein nachgeschleppt; höchstens betheilt sich der Unterschenkel, der wenigstens anfänglich ganz weich bleibt, an der Fortbewegung. Frühzeitig untersucht zeigen die getroffenen Muskeln ein trübes, weissliches Aussehen und eine stark verminderte Erregbarkeit, die sehr bald auf Null herabsinkt.

Hat man die Dosis des Paraxanthins gering gewählt, so sieht man bei kräftigen Thieren die Starre des Beins langsam abnehmen und die Körperhaltung, sowie die Bewegungen allmählich zur Norm zurückkehren. Anders, wenn man grössere Mengen (etwa 6—8 mgr. bei einem Thier von 40 gr.) anwendet und diese, mit Natronlauge gelöst, unter Schonung der Muskulatur in einen Rückenlymphsack injicirt. Ganz ohne locale Wirkungen auf die Extremitäten der Injectionsseite geht es zwar auch dann nicht ab; aber unabhängig von diesen entwickelt sich bald ein Bild allgemeiner, tödtlicher Vergiftung.

5—15 Minuten nach der Einspritzung fängt das bis dahin muntere Thier an krötenartig zu kriechen; alle Extremitäten, auch die der gesunden Seite, scheinen nur mit Mühe, gleichsam unter Ueberwindung eines zähen Widerstandes bewegt zu werden. Allmählich werden die spontanen Bewegungen seltener und hören schliesslich ganz auf. Das Thier lässt sich in diesem Stadium, 30—40 Minuten nach der Injection, willenlos umherschoben und in jede beliebige Stellung, z. B. in

Rückenlage, in Seitenlage bringen, ohne mehr als eine schwache Anstrengung zur Wiedergewinnung seiner Normalstellung zu machen. Wenn man das Hinterbein vorsichtig streckt oder die Vorderpfote unter den Rumpf schiebt, so lässt der Frosch sie lange Zeit liegen, ehe er sich anschickt, sie langsam wieder in ihre gewöhnliche Lage zu bringen. Zwar genügt anfangs ein Stich, ein leichter Druck auf das Fussgelenk, um ein paar energische Bewegungen hervorzurufen. Aber sehr bald, $\frac{3}{4}$ —1 Stunde nach der Einführung des Giftes, beginnt die Reflexerregbarkeit rapide zu sinken. Fast immer zeigt sich, abgesehen vom Cornealreflex, der sehr lange erhalten bleibt, die Abnahme früher am Vorderkörper als an den Hinterbeinen. Zuletzt sinkt das Thier vornüber, die Lider schliessen sich, jede Lebensäusserung hört auf. Nichtsdestoweniger findet man das freigelegte Herz noch kräftig, 40—50 mal in der Minute, pulsirend.

Ein vollständiges Erstarren der gesammten Extremitäten während des Lebens habe ich bei der *Temporaria* hie und da, bei der *Esculenta* nie gesehen. Vielmehr beschränkt sich die Starre auf die Vorderbeine, die man in den späteren Stadien der Vergiftung zuweilen holzhart, häufiger in einem Zustand wachsartiger Consistenz findet. Oft liegen sie, wohl in Folge passiver Verschiebungen, die willkürlich nicht wieder ausgeglichen werden konnten, über der Brust gekreuzt oder längs des Rumpfes ausgestreckt und verharren in dieser Stellung auch, während der Frosch Sprünge ausführt. Die Hinterextremitäten bleiben trotz der unverkennbaren Schwerfälligkeit ihrer Bewegungen weich und biegsam. Verläuft die Vergiftung sehr rapide, so kann während des Lebens jede Spur von Starre fehlen; um so rascher und intensiver pflegt sich aber dann die Todtenstarre einzustellen. Auch bei tagelang protrahirtem Verlauf, den man nach mittleren Dosen öfter beobachtet, macht sich die Wirkung des Paraxanthins weniger durch eine tastbare Muskelstarre, als durch die Trägheit der Bewegungen und Reflexe bemerkbar.

Das Sinken der letzteren stellt sich ohne vorherige gröbere Steigerung der Erregbarkeit ein. Nur ein einziges

Mal habe ich (bei der Esculenta) Tetanus als Folge der Paraxanthinvergiftung gesehen.

Ein auffälliges Symptom, dessen ich bisher nicht Erwähnung gethan habe, ist die frühzeitig auftretende Dyspnöe. Fast unmittelbar nach der Injection nimmt die Zahl der Athemzüge beträchtlich zu und steigert sich auf das Doppelte, ja Dreifache der Anfangsziffer. Nachdem sie einige Zeit, etwa bis zum Eintritt ausgesprochener Muskelträgheit, auf dieser Höhe verblieben ist, sinkt sie ziemlich plötzlich bis weit unter die Norm herab, so dass nicht selten innerhalb einer bis drei Minuten gar kein Athemzug erfolgt, während nur ab und zu schnappende Bewegungen mit dem Unterkiefer ausgeführt werden. In allen Fällen vermisst man die Athmung lange vor Eintritt des Todes. Häufig, aber durchaus nicht immer, findet man bei der Obduction die Lungen enorm aufgebläht, eine Erscheinung, die übrigens schon von A. Mitscherlich¹⁾ vor drei Jahrzehnten bei der Theobrominvergiftung beobachtet worden ist. Man kann sie nicht selten schon bei Lebzeiten an der bedeutenden Zunahme des Leibesumfanges erkennen.

Bei der inneren Darreichung erweist sich das Paraxanthin, als trockenes Krystallpulver gegeben, in Folge seiner Schwerlöslichkeit wenig wirksam. Dosen, deren vierter Theil bei subcutaner Anwendung schon den Tod herbeiführt, rufen höchstens vorübergehende Trägheit hervor, von der sich das Thier bis zum folgenden Tage völlig erholt. Doch giebt es, wie die nachfolgende Beobachtung lehrt, auch Ausnahmen von der Regel.

Eine grosse Esculenta von 70 gr. hatte 40 mgr. reines Paraxanthin erhalten und die danach eingetretene Muskelträgheit im Lauf von 6 Stunden völlig überwunden; die einzige noch sichtbare Spur der Vergiftung bestand in einer mässigen Auftreibung des Leibes. 18 Stunden später aus dem Behälter genommen machte das Thier anfangs kräftige Abwehrversuche. Schon nach 5 Minuten fing es jedoch an

1) Der Cacao und die Chocolate. Berlin 1859.

matt zu werden und mit sichtlicher Anstrengung herumzukriechen. (Die Lungenblähung hatte seit dem vorhergehenden Tage noch beträchtlich zugenommen.) 15 Minuten nach Wiederaufnahme des Versuches waren die Vorderbeine ausgesprochen krummstarr, die Hinterbeine bei mässiger Steifigkeit völlig gelähmt; wenige Minuten später erlosch, erst am Vorderkörper, dann an den Hinterbeinen, die Reflexerregbarkeit, und nach weiteren 20 Minuten war kein Lebenszeichen mehr zu bemerken. Die sofort ausgeführte Section ergab: Enorme Aufblähung der Lungen. Herz 50 mal in der Minute kräftig pulsirend. Vorderbeine holzhart, Schenkel wenig härter als normal; Musculatur der letzteren nicht trübe. Im oberen Theil des sonst leeren Darms und im Rectum einige spärliche in Schleim eingebettete Paraxanthinkrystalle. Aus der zerhackten Musculatur der Beine konnte kein Paraxanthin wiedergewonnen werden.

Rascher und energischer scheint das innerlich gegebene Paraxanthin zu wirken, wenn man es mit Natronlauge in Lösung bringt; doch habe ich derartige Versuche bisher zu selten angestellt, um ein bestimmtes Urtheil abgeben zu können. Mittlerweile mag eine hierher gehörige Beobachtung, wiewohl sie nicht ganz eindeutig ist, Erwähnung finden.

Eine 54 gr. schwere Esculenta erhielt 20 mgr. reines Paraxanthin. Die bekannten Wirkungen gingen so rasch vorüber, dass das Thier sich schon nach 40 Minuten wieder in normaler Weise bewegte und während des folgenden Tages sogar ungewöhnlich lebhaft umhersprang. 23 Stunden nach der ersten Fütterung wurden wiederum 20 mgr. Paraxanthin, diesmal mit Natronlauge gelöst, verabreicht, und sofort traten frappante Veränderungen ein. Bereits nach 10 Minuten war der Frosch völlig apathisch und bewegungslos, gleich darauf erloschen die Reflexe und mit ihnen alle übrigen Zeichen des Lebens. Das Herz pulsirte noch lebhaft; die Extremitäten, die während dieses raschen Krankheitsverlaufes ganz weich geblieben waren, verfielen äusserst schnell der Todtenstarre (vgl. oben S. 190). Man kann in diesem Falle eine cumulative Wirkung des Giftes nicht mit Sicherheit ausschliessen;

indessen schien mir die Acuität der Vergiftung auch abgesehen von der Deutung, die man ihr unterlegen will, beachtenswerth.

Die tödtliche Dosis des Paraxanthins beträgt für Esculenten von normalem Kräftezustande bei subcutaner Anwendung 0,15—0,2‰ des Körpergewichts. Für die Vergiftung per os lässt sich vor der Hand eine Mittelzahl nicht aufstellen.

Jedenfalls ist die letale Gabe des Paraxanthins etwas niedriger als die des Theobromins und Xanthins. 12 mgr. Theobromin subcutan applicirt führten nach Filehne¹⁾ bei einer 35 gr. schweren Esculenta erst nach 18 Stunden den Tod herbei; die ersten 7 mgr. hatten nur verhältnissmässig unbedeutende Erscheinungen zur Folge gehabt. Vom Xanthin «genügen 15 mgr. (subcutan) bei Esculenten von 25—30 gr. zur Herbeiführung des Todes»²⁾. Von den einzelnen Symptomen ist es besonders das Verhalten der Musculatur, welches die Paraxanthinwirkung von der der beiden anderen Körper unterscheidet. Theobromin ruft bei Esculenten «eine ziemlich schnell sich entwickelnde Starre der gesammten Körpermusculatur unter allmählicher Streckung des ganzen Thieres», Xanthin «eine extreme Starre und Verkürzung der gesammten vergifteten Körpermusculatur»³⁾ hervor. So starke und allgemeine Wirkungen auf die Musculatur übt das Paraxanthin selbst in grosser Dosis nicht aus. Deswegen gelingt es bei diesem Körper auch nicht so leicht wie bei den anderen, den peripheren Charakter der Muskelerstarrung nachzuweisen. Bei Theobromin- oder Xanthinvergiftung bleibt nach Unterbindung einer Iliaca die Starre in dem betreffenden Bein aus, und damit ist die Frage in befriedigender Weise gelöst. Beim Paraxanthin dagegen ist das Resultat meist zweifelhaft, weil eine wirkliche Starre der Hinterbeine nicht zu Stande kommt, am wenigsten nach innerer Application, die natürlich für diesen Fall allein zulässig ist. Doch kann

1) L. c., S. 77.

2) Ibid., S. 81.

3) Ibid., S. 77 u. 81.

ich wenigstens eine indirect beweisende Beobachtung mittheilen. Eine Esculenta, die nach Ligatur einer Iliaca innerlich Paraxanthin erhalten hatte, contrahirte bei leichten Nadelstichen in den Oberkörper das ligirte Bein mit normaler Raschheit und Energie, das andere dagegen langsam und sehr unvollkommen. Dies berechtigt wohl dazu, für die Muskelstarre auch beim Paraxanthin eine locale Ursache anzunehmen.

Trotzdem ist das Gesamtbild der Paraxanthinvergiftung dem der Theobromin- und Xanthinwirkung sehr ähnlich. Allen dreien gemeinsam sind die trägen, kriechenden Bewegungen, späterhin das Aufhören jeder spontanen Muskelthätigkeit, die vollständige Vernichtung der Reflexerregbarkeit ohne vorhergehende Steigerung, endlich das Intactbleiben der Herzaction bis zu den spätesten Stadien der Vergiftung. Auch die Aufblähung der Lungen ist kein neues Symptom, sondern, wie oben bemerkt, bereits bei Theobrominvergiftungen beobachtet worden.

Ueber die Wirkungen des Paraxanthins bei Warmblütern habe ich mehrere Versuche angestellt, von denen der folgende als Beispiel dienen möge:

Versuch vom 28. Februar 1888.

Kleine weisse Maus von 15 gr. Gewicht.

12 h. 58'. 10 mgr. Paraxanthin, mit Natronlauge gelöst, unter die Rückenhaut gespritzt.

1 h. 2'. Läuft unruhig umher.

1 h. 4'. Unruhe zunehmend. Setzt die Hinterbeine ungeschickt, tappend auf.

1 h. 6'. Reflexerregbarkeit bei leisen Geräuschen deutlich erhöht.

1 h. 10'. Läuft umher. Leichte Zuckungen an Rumpf und Extremitäten. Sehr erhöhte Reflexerregbarkeit.

1 h. 16'. Breitbeiniger, schwerfälliger Gang, Körper niedergeduckt. Zuckungen im rechten Hinterbein.

1 h. 22'. Zuckungen, die den ganzen Körper erschüttern.

1 h. 30'. Linkes Hinterbein starr ausgestreckt, Musculatur vibrirend. Die allgemeinen Zuckungen dauern fort.

- 1 h. 38'. Die Steigerung der Reflexerregbarkeit hat in den letzten 15 Minuten den höchsten Grad erreicht. Schon beim blossen Anhauchen wird der ganze Körper des Thieres in die Höhe geschnellt.
- 1 h. 50'. Derselbe Zustand.
- 2 h. 10'. Tod im Opisthotonus.

Paresen der Hinterbeine und bedeutende Steigerung der Reflexerregbarkeit bis zum Tetanus bilden die charakteristischen Züge in diesem wie in den übrigen Protocollen. Die Dosis des Giftes muss 2—4 mal so hoch gewählt werden wie beim Frosch.