

Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose in den Organen bei gestörter Circulation und bei der Blausäurevergiftung.

Von

Hermann Zillessen, prakt. Arzt.

(Der Redaction zugegangen am 10. März 1891.)

Ueber die Spaltungen, welche die Kohlehydrate und Fette im thierischen Organismus erleiden, über die Bildung und das Schicksal der dadurch entstehenden stickstofffreien Spaltungs- und Oxydationsproducte des Stoffwechsels ist bisher noch wenig Sicheres und Bestimmtes bekannt geworden. Nur Hypothesen sind über die Bildung dieser intermediären Stoffwechselproducte, der Milchsäure, Glykuronsäure und flüchtigen Fettsäuren etc., aufgestellt worden. Allerdings behauptete Liebig¹⁾ auf Grund seiner Analysen, bei denen er im normalen Harn, selbst nicht nach dem Genuss grosser Mengen milchsauren Natrons, nie Milchsäure nachweisen konnte, «dass die Milchsäure im Organismus zur Unterhaltung des Respirationsprocesses verwendet wird und die Rolle, welche Zucker, Amylon, überhaupt alle Stoffe spielen, welche in Berührung mit Thiersubstanzen in Milchsäure überzugehen vermögen, hört jetzt auf, eine Hypothese zu sein: sie verwandeln sich im Blute in milchsaure Salze, die ebenso schnell wieder zerstört werden, wie sie sich bilden, und die sich nur da anhäufen, wo die Menge des Sauerstoffs kleiner wird, oder wo sich seiner Wirkung eine andere Thätigkeit entgegensetzt». Diese Ansicht Liebig's fand jedoch wenig Anklang und wurde bis in die neueste Zeit als eine ganz hypothetische

¹⁾ Ann. Chem. Pharm., Bd. 62, S. 338, 1847.

angesehen, wie dies besonders von H. Meyer¹⁾ ausgesprochen ist, «da wir weder über den Ort, noch über die Art von der Zerstörung der in's Blut aufgenommenen Kohlehydrate sicher unterrichtet sind».

Ganz kürzlich ist nun unter Herrn Prof. Hoppe-Seyler's Leitung von Araki²⁾ festgestellt worden, dass in der That, in Folge von O-Mangel in der Athmungsluft, bei gesunden Hunden und Kaninchen in dem Urin ausser coagulirbarem Eiweiss, auch Milchsäure und Zucker in sicher zu bestimmenden Mengen auftreten. Während die Ausscheidung des Eiweisses bei diesen Versuchen als eine durch den O-Mangel hervorgerufene Abnormität in der Function der Nieren angesehen werden muss, so war in Betreff der Milchsäure und des Zuckers die Frage aufzuwerfen, in welchen Organen des thierischen Organismus diese abnormen Ausscheidungsproducte ihre Entstehung finden.

Es ist schon lange bekannt, dass beim Tode der Organe Milchsäure und Zucker im Muskel und in der Leber gebildet werden; wahrscheinlich gilt dasselbe auch von der Niere und der grauen Substanz des Gehirns, aus weleher letzterer Gscheidlen Milchsäure zuerst dargestellt hat.

Durch die angeführten Untersuchungen Araki's war die Annahme sehr nahe gelegt, dass ebenso wie beim Tode, so auch während des Lebens in den Organen die Bildung von Glykose und Milchsäure stattfindet, wenn denselben auf die eine oder andere Weise der O entzogen wird, welcher normaler Weise zur Umwandlung jener Stoffe zu den letzten Oxydationsproducten CO_2 und H_2O erforderlich ist. Wahrscheinlich werden unter denselben Bedingungen ausser Glykose und Milchsäure noch andere Spaltungsproducte in den Organen entstehen können. So ist es möglich, dass von Eiweissstoffen stickstoffhaltige Umwandlungsproducte gebildet werden, und würde es sich da zunächst darum handeln,

¹⁾ Studien über die Alkaleszenz des Blutes, Archiv f. experim. Path. u. Pharmak., XVII. Bd., S. 304, XI.

²⁾ Ueber die Bildung von Milchsäure u. Glykose im Organismus bei Sauerstoffmangel, Inaug.-Diss., Strassburg 1891.

Pepton, Leucin und Tyrosin im Harn solcher Thiere, welche längere Zeit an O-Mangel gelitten haben, nachzuweisen.

Von Fränkel¹⁾ ist bereits festgestellt worden, dass bei Hindernissen in den Athmungsorganen (zu enge Trachealfistel bei Hunden) in der Zeiteinheit mehr Harnstoff gebildet wird, als dies bei genügendem O-Zutritt der Fall ist. Nach den Versuchen Araki's muss jedoch die Zersetzung der stickstoffhaltigen Substanzen noch grösser sein, als es nach der Fränkel'schen Angabe erscheint, weil die bei O-Mangel ausgeschiedene Milchsäure mit NH_3 gesättigt in den Harn übergeht und demnach neben dem vermehrten Harnstoff noch weitere Stickstoffmengen zur Ausscheidung gelangen.

Von allen diesen Fragen suchte ich auf Anregung Herrn Prof. Hoppe-Seyler's zunächst über die eine Aufschluss zu erlangen, ob es möglich ist, durch künstlich hervorgerufenen O-Mangel in den Organen des lebenden normalen Thieres die Bildung von Milchsäure und Zucker nachzuweisen. Um O-Mangel in den Organen hervorrufen zu können, müssen denselben die zuführenden Arterien unterbunden werden. Während sich nun für die Absperrung der Blutzufuhr zum Gehirn und der Niere schwierigere Momente geltend machen, erscheint dies bei den Muskeln und der Leber verhältnissmässig leicht ausführbar zu sein. Es wurden daher die zur Beantwortung der aufgeworfenen Frage nöthigen Versuche zuerst bei den Muskeln und der Leber vorgenommen.

I. Versuche am Muskel.

Der bei diesen Versuchen am Muskel leitende Gedanke war folgender: Um O-Mangel in einem bestimmten Muskelgebiet — am geeignetsten erschien dazu die untere Extremität — hervorzurufen, wird die zuführende Arterie unterbunden. Nach einiger Zeit wird diese Unterbindung wieder gelöst, das Blut strömt jetzt durch die bis dahin unter O-Mangel stehenden Muskeln, schwemmt die in denselben währenddessen ent-

¹⁾ Fränkel, Centralbl. für die med. Wiss., 1875, No. 44; Archiv f. path. Anat., Bd. LXII, S. 1, Bd. LXXI, S. 117.

standenen Stoffe aus, wird nun aus der entsprechenden Vene aufgefangen und auf ihren Gehalt an Milchsäure und Zucker geprüft. Zu gleicher Zeit wird auch der seit der Unterbindung der Arterie gelassene Urin auf etwa in ihn übergegangene Milchsäure und Zucker untersucht. Die Methode der Milchsäure-Untersuchung richtete sich nach dem Drechsel-Werther'schen¹⁾ Verfahren, welches sich bei den Untersuchungen Araki's als das genaueste erwiesen hatte. Der Nachweis von Zucker geschah durch die Trommer'sche, die Phenylhydrazin- und Gährungsprobe, sowie quantitativ durch den Polarisationsapparat. Eiweiss wurde durch Kochen und nachherigen Zusatz von Essigsäure coagulirt.

Als Versuchsthiere wurden Hunde benutzt und zwar wurde die Operation in den ersten beiden Fällen ohne Chloroformnarkose vorgenommen, weil durch die Untersuchungen Otto's²⁾ nachgewiesen ist, dass der Zuckergehalt des Blutes bei der Chloroformnarkose deutlich vermehrt ist.

Bei den ersten beiden Versuchen wurde die Arteria femoralis hoch oben direct nach ihrem Durchtritt unter dem Poupart'schen Bande unterbunden, um dadurch vor der Herstellung eines Collateralkreislaufes möglichst sicher zu sein. Die Unterbindung der kurz unterhalb der Unterbindungsstelle abgehenden kleinen Arteriae epigastricae, pudendae externae und circumflexae ilei wurde unterlassen, weil für die verhältnissmässig kurze Zeit des Arterienverschlusses die Entstehung eines ausgebildeten Collateralkreislaufes durch diese kleinen Zweige nicht erwartet wurde.)

Nachdem die Ligatur um die Arterie auf einem kleinen dünnen Stäbchen fest geschlossen war, wurde um die Schenkelvene eine lose Schleife herumgelegt, diese in die Tiefe versenkt und nun die äussere Hautwunde geschlossen. Diese Vorsicht erwies sich als sehr zweckmässig, da bei der nach ca. 6 Stunden erfolgten Lösung der Ligatur die Umgebung der Unterbindungsstelle dermassen geschwollen und infiltrirt

1) Pflüger's Archiv f. die gesammte Phys., Bd. 46, S. 68, 1889.

2) Archiv f. d. gesammte Phys., Bd. XXXV, S. 489.

war, dass jetzt ein Auffinden der Vene ohne Leitung der früher herumgelegten Schleife erheblich schwieriger gewesen wäre. So wurde die Vene leicht hervorgezogen und aus ihr ein sofort beim Ausfliessen gerinnendes, stark venös gefärbtes Blut aufgefangen. Vor der Lösung der Ligatur hatte in beiden Fällen eine mechanische Reizung der Beinmuskeln noch deutliche Zuckungen zur Folge, so dass trotz der hohen Unterbindungsstelle eine völlige Absperrung der Blutzufuhr jedenfalls nicht erzielt war, sondern ein geringer Collateralkreislauf bestanden hatte.

Der von beiden Hunden nach der Unterbindung der Arterie bis zum nächsten Morgen secernirte Urin wurde ebenso wie das aufgefangene Blut auf Milchsäure und Zucker untersucht.

Die bei den ersten beiden Versuchen erhaltenen Resultate waren folgende:

	Blutmenge.	Milchsaures Zink.	Zucker.		
1. Hund	40 cbcm.	0,079 ‰	0,2 ‰		
2. Hund	115 cbcm.	0,055 ‰	0,15 ‰		

	Urinmenge.	Milchsaures Zink.	Zucker.	Eiweiss.	Reaction.
1. Hund	204 cbcm.	Spur	—	—	sauer
2. Hund	275 cbcm.	0,004 ‰ ?	—	—	do.

Da die aufgefundenen Mengen von milchsaurem Zink, welche übrigens mit Eisenchlorid deutlich die Uffelmannsche¹⁾ Reaction ergaben, zu gering waren, als dass sich damit eine Analyse hätte ausführen lassen, so wurde zu einem radikaleren Operationsverfahren geschritten, welches die Mängel der beiden früheren Versuche vermeiden sollte. Zu diesem Zwecke wurden, um die Bildung eines Collateralkreislaufes zu vermeiden und dabei auch ein grösseres Blutquantum zu erhalten, an zwei gut genährten Hunden nach Eröffnung der

¹⁾ Ueber die Methode des Nachweises freier Säuren im Mageninhalt, Archiv f. klin. Med., Bd. 8.

Bauchhöhle mit einem Schnitt, der vom Nabel bis gegen die Symphyse geführt war, beide Arteriae ilacae unterbunden, die Unterbindungsfäden in die Bauchhöhle versenkt und letztere dann mit zahlreichen Nähten gut verschlossen. Die äussere Wunde wurde mit Jodoformcollodium bestrichen.

Die Hunde wurden bei dieser Operation, ebenso wie nachher bei der Entnahme des Blutes, tief chloroformirt. Bei dem ersten der beiden Hunde wurde nach Verlauf von $3\frac{1}{2}$ Stunden, obwohl die Beinmuskeln auf mechanische Reizung noch mit schwachen Zuckungen antworteten, nach Oeffnung der Naht die Vena cava inferior unterbunden, darauf die Ligatur der beiden Arteriae iliacae gelöst und aus der Vene 231 ccm. dunkel venöses, sehr leicht gerinnendes Blut aufgefangen. Als kein Blut mehr aus der Vene abfloss, wurde die Aorta abdominalis geöffnet und aus ihr bis zum Verblutungstode noch 105 ccm. arterielles Blut gewonnen. Der seit der Unterbindung der Arteriae ilacae gelassene Urin wurde gleichfalls gesammelt und untersucht.

Bei dem zweiten Hunde wurde nach Unterbindung der Arteriae iliacae bis zum Auffangen des Blutes aus der Vene 6 Stunden gewartet. Die Beinmuskeln reagierten nach dieser Zeit nicht mehr auf mechanische Reizung. Es wurde nun hier ebenso wie bei dem ersten Hunde verfahren und das gewonnene Blut wie Urin auf Milchsäure und Zucker verarbeitet. Das Ergebniss dieser beiden Versuche enthält die folgende kleine Tabelle.

	Blutmenge aus der Vene.	Blutmenge aus der Arterie.	Milchsaures Zink.		Zucker.	
			Vene.	Arterie.	Vene.	Arterie.
1. Hund .	231 ccm.	105 ccm.	0,086 ‰	0,047 ‰	0,15 ‰	0,1 ‰
2. Hund .	108 ccm.	114 ccm.	0,126 ‰	0,08 ‰	0,277 ‰	0,175 ‰

	Urinmenge.	Reaction.	Milchsaures Zink.	Zucker.	Eiweiss.
1. Hund .	72 ccm.	sauer	0,051 ‰	—	geringe
2. Hund .	40 ccm.	sauer	0,098 ‰	—	Mengen.

Der Krystallwassergehalt des milchsauren Zinkes aus dem venösen Blute des zweiten Hundes betrug 11,6%.

0,104 wasserfreies Zinklactat ergaben bei der Zinkbestimmung $0,0418 \text{ ZnS} = 0,028 \text{ Zn}$.

Für $(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2 \text{ Zn}$ berechnet 26,75% Zn, gefunden wurde für 0,104 $(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2 \text{ Zn}$ 26,92% Zn.

Die angestellte angestellte kleine Versuchsreihe, welche im Wesentlichen übereinstimmende Resultate ergeben hat und deshalb auch nicht durch weitere Versuche vergrößert wurde, zeigt, dass, entsprechend der vorher gestellten Annahme, im O-armen Muskel mehr Milchsäure und Zucker zur Ausscheidung gelangt, als dies bei normaler O-Zufuhr der Fall ist, und zwar richtet sich die Mehrausscheidung dieser Spaltungsproducte nach dem Grade der Absperrung der arteriellen Zufuhr. Dementsprechend war bei Versuch 4, wo die Muskeln bei Entnahme des Blutes auf mechanische Reizung nicht mehr antworteten, die Menge der ausgeschiedenen Milchsäure resp. Zucker am grössten; am kleinsten war sie bei den ersten beiden Versuchen, bei welchen der Collateralkreislauf am wenigsten behindert war. Das Auftreten der Milchsäure im Urin bei den beiden letzten Versuchen ist sehr erklärlich, da hier ja die ganze untere Körperhälfte durch die Unterbindung der beiden Iliacae in einen Zustand von O-Mangel versetzt war. Zucker wurde in keinem Falle im Urin nachgewiesen, was bei dem nur wenig vermehrten Gehalt des Blutes an reducirender Substanz nicht Wunder nehmen kann.

II. Versuche an der Leber.

Um in der Leber O-Mangel hervorzurufen, wurde die Arteria hepatica bei Kaninchen und Hunden unterbunden. Allerdings musste man hierbei die Befürchtung hegen, dass einmal trotz der Unterbindung der Arterie durch das Blut der Pfortader noch hinreichend O der Leber zugeführt werde, und dass zweitens auch hier wieder durch die Entstehung eines Collateralkreislaufes die Hauptbedingung zum Gelingen

des Versuches, die Absperrung der O-Zufuhr, vereitelt werden könnte. Die Entstehung eines Collateralkreislaufes wäre wohl nach dem Vorgehen von Slosse¹⁾, welcher die Arteria coeliaca und die Arteria mesentericae zur Bestimmung der Athemgrösse des Darms und seiner Drüsen unterbunden hat, dadurch zu vermeiden gewesen, dass man die Arteria coeliaca direct bei ihrem Austritt aus der Aorta unterbunden hätte. Es wurde jedoch auf dieses Verfahren verzichtet und nur die Arteria hepatica selbst unterbunden, um ein möglichst reines Resultat über das Verhalten der Leber allein im Zustande des O-Mangels zu erhalten, während im andern Falle auch andere grosse Theile der Baueingeweide unter dem Einflusse des O-Mangels sich befunden hätten und ausserdem die Thiere bei jener Operation schwerlich am Leben geblieben wären. Die Operation wurde an 3 gut genährten Kaninchen und 3 Hunden nach je eintägigem Hungern in tiefer Chloroformnarkose ausgeführt.

Es wurde in der Linea alba vom Processus ensiformis bis herab zum Nabel die Bauchhöhle eröffnet, darauf das Netz bei Seite geschoben, das Duodenum nach links herüber gelegt und nun von der Leberpforte aus sich orientirend die Arteria hepatica aufgesucht und unterbunden. Bei Kaninchen verlief die Arterie direct auf der Vena portarum und theilte sich auf ihr bereits in mehrere Zweige; bei Hunden wurde sie neben und oberhalb des Ductus cysticus aufgefunden, beide Male in das zähe und sehr schwer von ihr zu isolirende Ligamentum hepatoduodenale fest eingeschlossen.

Nach der Unterbindung der Arterie wurden die Gedärme, welche bei Kaninchen sich stets aus der Bauchwunde hervor-drängten — bei Hunden war dies nicht der Fall —, zurückgedrängt, die Bauchwände durch zahlreiche Nähte gut geschlossen und mit Jodoformcollodium bestrichen, da sich das Anlegen eines Verbandes als zwecklos erwiesen hatte. Die Thiere wurden darauf in warmem Zimmer in einen Kasten gesetzt, welcher das getrennte Auffangen des Urins ermög-

¹⁾ A. Slosse, Die Athemgrösse des Darms und seiner Drüsen, Archiv f. Anat. u. Physiol., Phys. Abth., Supplementband 1890.

lichte, der ja bei dieser Versuchsreihe allein auf Milchsäure und Zucker untersucht werden konnte. Die 3 operirten Kaninchen gingen nach 2—3 Tagen an Peritonitis zu Grunde, während die Hunde die Operation alle sehr gut überstanden und ausser einem, der einige Tage an Durchfall litt, durchaus kein regelwidriges Verhalten zeigten. Die äussere Bauchwunde, welche öfters gereinigt und frisch mit Jodoformcollodium bestrichen wurde, heilte unter geringer Eiterung in ca. 14 Tagen mit guter fester Narbenbildung. Die folgenden Tabellen zeigen die Untersuchungsergebnisse der aufgefangenen Urinmengen.

	Urinmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Milchs. Zink.	Zucker.
1. Kaninchen, operirt am 5. XII. 90 + am 7. XII.	35 cbcm. am 6. XII.	alkalisch	viel	0,085%	2%
2. Kaninchen, operirt am 20. XII. 90 + am 23. XII.	85 cbcm. am 22. XII. 30 cbcm. am 23. XII.	sauer sauer	viel viel	0,067% 0,063%	— —
3. Kaninchen, operirt am 20. XII. 90 + am 24. XII.	70 cbcm. am 22. XII. 32 cbcm. am 23. XII.	neutral sauer	viel viel	0,032% 0,052%	— —
1. Hund, operirt am 13. XII. 90. Section am 14. I. 91. Vom 17.-20. XII. Urin durch Koth verunreinigt.	330 cbcm. am 14. XII. 290 cbcm. am 15. XII. 120 cbcm. am 16. XII. 90 cbcm. am 21. XII.	sauer sauer sauer sauer	— — — —	0,027% 0,018% 0,019% 0,004%	— — — —
2. Hund, operirt am 22. XII. 90. Section am 24. I. 91.	150 cbcm. am 23. XII. 356 cbcm. am 24. XII. 600 cbcm. am 25.-26. XII. am 27.-30. XII.	sauer sauer sauer sauer	— — — —	0,032% 0,019% 0,015% 0,013%	— — — —

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 395.

	Urinmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Milchs. Zink.	Zucker.
3. Hund, operirt am 8. I. 91.	145 cbcm. am 9. I.	sauer	—	0,054 ‰	—
Section am 6. II. 91.	174 cbcm. am 10. I.	sauer	—	0,049 ‰	—
	90 cbcm. am 11. I.	sauer	—	0,047 ‰	—
	76 cbcm. am 12. I.	sauer	—	0,039 ‰	—
	509 cbcm. am 12.—15. I.	sauer	—	0,041 ‰	—
	188 cbcm. am 20. I.	sauer	—	Spur?	—

Der Krystallwassergehalt von $0,1258 (C_3H_5O_3)_2 Zn$, welches aus dem Urin vom 9.—11. I. 91 des dritten Hundes gewonnen war, betrug $11,4\%$.

Aus $0,113$ wasserfreiem Zinklactat wurde $0,0463 ZnS = 0,031 Zn$ dargestellt = $27,4\% Zn$; dagegen berechnet $26,75\% Zn$.

Aus obiger Tabelle folgt, dass auch in der Leber bei O-Mangel Milchsäure gebildet wird, oder vielmehr die sauerstoffarme Leber vermag nicht, wie dies nach Minkowsky's¹⁾ Versuchen bei Gänsen sonst der Fall ist, die Milchsäure zu ihren normalen Ausscheidungsproducten CO_2 und H_2O zu oxydiren, sondern lässt einen Theil der Milchsäure unzersetzt in das Blut übergehen. Zu gleicher Zeit ist aus der Tabelle ersichtlich, dass der Milchsäuregehalt des Urins von der Operation an stetig abnimmt, dass also der Leber wahrscheinlich auf collateralen Bahnen allmählig wieder mehr O zugeführt worden ist. Und in der That haben die Sectionen der 3 Hunde ergeben, dass sich auch hier ein deutlicher Collateralkreislauf ausgebildet hatte. Es zeigte sich nämlich in allen Fällen, dass der nach der Leber hinführende Hauptstamm der Arterie bei der Section verödet war und in seinem Lumen nur ganz wenig schleimig gelbliche Flüssigkeit

¹⁾ Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. XXI, S. 71 u. 72.

enthielt, dass jedoch von der Arteria gastroduodenalis und der coronaria ventriculi dextra eine Menge kleiner Aestchen nach der Leber hinzogen. Es stimmte also dieser Befund völlig mit der Folgerung überein, welche man aus dem Resultate der Urinuntersuchungen zu ziehen berechtigt war.

Zucker konnte nur in einem einzigen Falle nachgewiesen werden; warum er bei diesem Kaninchen auftrat, darüber vermag ich nicht zu entscheiden, da leider eine Untersuchung des Urins vor der Operation unterblieben war.

Wenn es auch nach der geringen Anzahl der oben beschriebenen Versuche etwas gewagt erscheint, daraus allgemeine Schlüsse zu ziehen, so ist es doch nach den Versuchen Araki's und mir sehr wahrscheinlich, dass der bei vielen Krankheiten, welche einen O-Mangel der Organe zur Folge haben, gefundene verminderte Alkaleszenzgehalt des Blutes auf der Bildung von Milchsäure und einer dadurch bedingten Verarmung des Blutes an basischen Salzen beruht. H. Meyer¹⁾ und v. Jaksch²⁾ haben diese Vermuthung bereits ausgesprochen, jedoch bisher keine Versuche nach dieser Richtung hin angestellt. Araki hat nun in seiner oben citirten Arbeit bewiesen, dass nicht nur beim Athmen im O-armen Raume Milchsäure und Zucker im Urin auftritt, sondern dass auch bei der CO-Vergiftung, wie nach der Strychninvergiftung und nach epileptischen Anfällen derselbe Befund im Harn gemacht wird. Diese Thatsachen legen die Annahme sehr nahe, dass auch die Verminderung der Blutalkalescenz im Fieber, welche bereits von Senator³⁾, C. A. Ewald⁴⁾ und Andern nachgewiesen ist, auf der durch den gleichzeitigen O-Mangel bedingten Bildung von Milchsäure im Blut beruhen wird. In gleicher Weise würde sich dann auch die Verminderung der Blutalkalescenz bei den anderen Krankheiten erklären, bei denen sie von v. Jaksch

¹⁾ A. a. O.

²⁾ Ueber die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten, Zeitschrift für klin. Medic., Bd. XIII.

³⁾ Ueber den fieberhaften Process und seine Behandlung.

⁴⁾ Archiv von Reichert und du Bois-Reymond, 1879.

nachgewiesen worden ist, wie bei der Urämie, schwerer Pneu-
monie, Erkrankungen der Leber, welche zu einer Destruction
des Gewebes führen, Leukämie, perniciöser Anämie etc.

III. Versuche bei der Blausäurevergiftung.

Um über die Berechtigung dieser Annahme Aufschluss
zu gewinnen, unternahm ich es, auf Anregung Herrn Prof.
Hoppe-Seyler's, wie Araki es für die CO-Vergiftung
bereits nachgewiesen hatte, die von Geppert¹⁾ ausge-
sprochene Behauptung, «dass die CO₂-Menge des Blutes unter
dem Einfluss der Blausäurevergiftung sehr erheblich sinkt
und dass das Sinken der Gewebsalkalescenz eine spezifische
Wirkung der Blausäure sei», daraufhin zu prüfen, ob die
Verminderung der Blutalkalescenz nicht durch das vermehrte
Auftreten von Milchsäure veranlasst sein könne. Vermuthungs-
weise hat Geppert diese Möglichkeit auch ausgesprochen
und sie dabei als abhängig von der Minderaufnahme des O
gedacht, ohne jedoch darüber Versuche zu veröffentlichen.

Um die Minderaufnahme von O in den anzustellenden
Thierexperimenten in möglichster Ausdehnung zu erreichen,
war es nöthig, die Thiere so stark zu vergiften, dass das
zweite und dritte Stadium der Blausäurevergiftung, welche
sich über die Zeit der Krämpfe, höchsten Athemnoth und
der Lähmung erstrecken, recht lange unterhalten wurde. Die
Menge des zur Erreichung dieses Zweckes anzuwendenden
Giftes wurde durch einige Vorversuche festgestellt. Die Thiere
wurden dann mehrere Male am Tage vergiftet und schliess-
lich bei der letzten Vergiftung getödtet, resp. die letzte Dosis
so hoch genommen, dass sie daran zu Grunde gehen mussten.
Es wurde nun aus dem Herzen und den grossen Gefässen
das stets sehr dunkel venös gefärbte Blut aufgefangen und
dieses, sowie der während der Vergiftungsdauer secernirte
Urin auf Milchsäure und Glykose untersucht.

Die Methode der Untersuchung war dieselbe, wie sie
oben angewandt worden war.

¹⁾ Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung, 1889.

Als Versuchsthiere wurden hauptsächlich Kaninchen benutzt, da sich bei diesen der während der Vergiftung gelassene Urin leicht rein auffangen liess, während dies bei Hunden wegen des Erbrechens und starken Speichelflusses nicht möglich war, wenn man nicht den Hund nach jeder Vergiftung katheterisiren wollte.

Zur Vergiftung wurde eine 0,64% resp. 3,2% Blausäurelösung benutzt und wurde dieselbe theils in den Mund der Thiere, theils unter die Haut gebracht. Hierbei schien bei Anwendung der verdünnten Blausäurelösung die Wirkung vom Munde aus schneller einzutreten als bei der subcutanen Injection, während die concentrirtere Lösung keinen Unterschied in der Schnelligkeit Wirkung bei der einen oder andern Anwendungsweise erkennen liess. Auf eine Anwendung von Cyankaliumlösung wurde verzichtet, da dieselbe sich bekanntermassen sehr bald zersetzt und man also dabei stets zum Anfertigen erneuter Lösungen gezwungen ist. Eine Gewöhnung an die Giftdosis, wie sie Geppert bei Einspritzungen direct in's Blut beobachtet zu haben glaubt, haben wir nicht bemerkt, vielmehr schien bei einer erneuten Vergiftung mit ganz gleicher Dosis nach völligem Ablauf der ersten Vergiftungserscheinungen die dann eintretende Vergiftung viel intensiver zu sein als die abgelaufene.

Die in der Folge beschriebenen 6 ersten Versuche sind an Kaninchen, die beiden letzten an Hunden angestellt.

1. Versuch.

4, 5,7, 6,10 je 10 Tropfen der 0,64% Blausäurelösung in den Mund gebracht. Nach den beiden ersten Gaben Dyspnöe, Zuckungen, Krämpfe, Lähmung; das Thier erholt sich ziemlich langsam. Nach der dritten Gabe sehr schwere Vergiftung, welche um 7,13 den Tod zur Folge hat.

21 ccm. Urin, alkalisch, ohne Eiweiss- oder Zuckergehalt, enthält 0,1217% milchsaures Zink.

Krystallwassergehalt 12,7%.

32 ccm. Blut ergaben 0,0905% milchsaures Zink und 0,24% Zucker.

2. Versuch.

0,64% Blausäurelösung.

3,45 Uhr 8 Tropfen in den Mund gebracht; schwache Vergiftung.

4,22 Uhr 9 Tropfen in den Mund gebracht; starke Vergiftung.

5,35 Uhr 7 Tropfen in den Mund gebracht; starke Vergiftung.

Am nächsten Morgen 64 cbcm. Urin ohne Eiweiss und Zucker. 0,065% milchsaures Zink.

10¹/₄ 8 Tropfen subcutan; leichte Vergiftung.

11,7 7 Tropfen subcutan; leichte Vergiftung.

12,15 7 Tropfen subcutan; leichte Vergiftung.

3,30 7 Tropfen subcutan; Dyspnöe, Krämpfe.

4,15 8 Tropfen in den Mund; schwere Vergiftung.

5,22 8 Tropfen in den Mund; schwere Vergiftung.

Das Thier wurde im Zustand der höchsten Athemnoth getödtet.

29 cbcm. Urin; alkalisch; kein Eiweiss; kein Zucker. 0,0947% milchsaures Zink.

46 cbcm. Blut ergaben 0,1315% milchsaures Zink und 0,17% Zucker.

3. Versuch.

0,64% Blausäurelösung.

10,15 7 Tropfen subcutan; Dyspnöe, keine Krämpfe.

11,07 7 Tropfen subcutan; schwache Krämpfe.

11,45 7 Tropfen subcutan; starke Krämpfe, Lähmung.

4,20 8 Tropfen subcutan; schwache Krämpfe.

5,12 8 Tropfen subcutan; schwache Krämpfe.

5,50 9 Tropfen subcutan; sehr schwere Vergiftung.

6,25 Tod.

Sofort nach dem Tode wurde Blut und Urin gewonnen.

61 cbcm. Urin; alkalisch; geringe Mengen Eiweiss; kein Zucker; 0,2146% milchsaures Zink.

20 cbcm. Blut, 0,1999% milchsaures Zink und 0,16% Zucker.

4. Versuch.

0,64% Blausäurelösung.

3,52 9 Tropfen subcutan; Krämpfe, Lähmung.

4,34 10 Tropfen subcutan; sehr schwere Vergiftung.

6,12 Tod.

27 ccm. Urin; alkalisch; kein Eiweiss; kein Zucker;
Spur milchsaures Zink.

56 ccm. Blut; 0,3087% milchsaures Zink; 0,14% Zucker.

5. Versuch.

0,64% Blausäurelösung.

11,10 9 Tropfen subcutan; starke Vergiftung.

12,32 8 Tropfen in den Mund; starke Vergiftung.

3,44 8 Tropfen subcutan; Krämpfe, Lähmung.

5,16 10 Tropfen subcutan; sehr schwere Vergiftung.

6,43 Tod.

83 ccm. Urin; alkalisch; Spur Eiweiss; kein Zucker;
0,1156% milchsaures Zink.

60 ccm. Blut; 0,1293% milchsaures Zink; 0,4% Zucker.

Der Krystallwassergehalt von 0,1988 $(C_3H_5O_3)_2Zn$ ergab
11,3%.

Aus 0,1279 wasserfreiem $(C_3H_5O_3)_2Zn$ wurde 0,0507 ZnS
= 0,034 Zn dargestellt.

Für Zinklactat berechnet 26,75% Zn, für 0,127 des Zink-
salzes fand man 26,61% Zn.

6. Versuch.

0,64% Blausäurelösung.

11,4 9 Tropfen subcutan; schwere Vergiftung.

3,32 8 Tropfen in den Mund; schwere Vergiftung.

5,13 9 Tropfen in den Mund; schwere Vergiftung.

6,15 Tod.

38 ccm. Urin; alkalisch; viel Eiweiss; kein Zucker;
0,1495% milchsaures Zink.

45 ccm. Blut; 0,2481% milchsaures Zink; 0,21% Zucker.

7. Versuch.

3,2% Blausäurelösung.

9,43 5 Tropfen subcutan; geringe Vergiftung.

10,24 6 Tropfen subcutan; geringe Vergiftung.

3,47 12 Tropfen subcutan; nach 2 Minuten Tod.

65 cbcm. Urin; sauer; kein Eiweiss; Spur Zucker; milchsaures Zink nicht vorhanden.

364 cbcm. Blut; 0,142% milchs. Zink; 0,125% Zucker.

Der Krystallwassergehalt von 0,2572 $(C_3H_5O_3)_2Zn$ wurde auf 12,52% bestimmt.

Aus 0,225 wasserfreiem $(C_3H_5O_3)_2Zn$ wurde 0,0922 ZnS = 0,0618 Zn dargestellt.

Für Zinklactat berechnet 26,75% Zn; für 0,225 des Zinksalzes wurde 27,1% Zn erhalten.

8. Versuch.

3,2% Blausäurelösung.

11,46 6 Tropfen in den Mund; leichte Krämpfe.

12,31 7 Tropfen subcutan; leichte Krämpfe.

4,27 7 Tropfen in den Mund; leichte Krämpfe.

5,13 10 Tropfen subcutan; sehr schwere Vergiftung.

5,49 Tod.

15 cbcm. Urin; sauer; kein Eiweiss; Spur Zucker; Spur milchsaures Zink.

275 cbcm. Blut; 0,496% milchsaures Zink und 0,18% Zucker.

Aus den angestellten Versuchen ergibt sich, dass bei der Blausäurevergiftung die Milchsäure im Blute bedeutend vermehrt ist, und dass also der verminderte Alkaleszenzgehalt des Blutes durch das in Folge des O-Mangels erfolgte Auftreten der Milchsäure bedingt sein wird und nicht auf einer specifischen Wirkung der Blausäure beruht. Weiter folgt, dass auch der Zuckergehalt des Blutes in Folge der Blausäurevergiftung steigt, jedoch nicht in dem Masse, dass Glykose in den Urin übertreten könnte. In den letzten beiden Versuchen war zwar eine deutliche Reduction des Kupfer-

oxyduls in alkalischer Lösung zu sehen, doch war eine quantitative Bestimmung der Glykose im Urin nicht möglich.

Noch eine Beobachtung habe ich zu erwähnen, welche bei Gelegenheit obiger Versuche gemacht wurde. Durch Claude Bernard¹⁾ und W. Preyer²⁾ ist bekannt, dass bei mit Blausäure vergifteten Fröschen das venöse Blut eine hellrothe Farbe annimmt, aber dieselbe nicht, wie bei Säugethieren, bald wieder verliert, sondern während der Dauer der Vergiftung beibehält. Eine Erklärung dieser Erscheinung ist bisher nicht bekannt geworden, und so legte mir Herr Prof. Hoppe-Seyler die Frage zur Untersuchung vor, ob jener Unterschied in der Wirkung der Blausäure auf die Farbe des Blutes der Warm- und Kaltblüter etwa auf der Verschiedenheit der Temperatur des Blutes beruhen möge?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden Frösche in einen halb mit 0,7% Kochsalzlösung gefüllten Topf gebracht, welcher oben mit einer Glasplatte verschlossen werden konnte; sodann wurde der Topf auf ein Wasserbad gestellt und das Wasser ganz allmähig auf ca. 37° erwärmt. Bei dieser Temperatur ging ein Theil der Frösche zu Grunde, während ein anderer Theil zwar regungslos dalag, aber noch ziemlich gut athmete. Letztere wurden herausgenommen, auf einem Brettchen ausgespannt und schnell bei ihnen das Herz blosgelegt. Das Blut im Herzen zeigte sich jetzt unter dem Einfluss der erhöhten Temperatur dunkel venös gefärbt; wurden nun diese Frösche mit einem Tropfen Blausäure vergiftet und auf dem Brettchen liegend wieder in die erwärmte Kochsalzlösung gebracht, so konnte man beobachten, wie nach einiger Zeit das Blut eine hellere kirschrothe Farbe annahm, wie diese Färbung aber bald einer dunkel venösen Platz machte, welche nun fortbestehen blieb. Vergiftete man später zum zweiten Male, so wiederholte sich dieselbe Erscheinung. Nahm man einen der so vergifteten noch lebenden Frösche aus der

¹⁾ Leçons sur les substances toxique et médicamenteuses.

²⁾ Die Ursache der Giftigkeit des Cyankalium und der Blausäure, Virchow's Archiv f. path. Anat. u. Phys., Bd. XL.

erwärmten Kochsalzlösung heraus und liess ihn sich langsam an der Luft abkühlen, so wurde die Farbe des Blutes allmählig hellroth und blieb so bis zum Ablauf der Vergiftung bestehen.

Nach diesen öfters mit demselben Resultate wiederholten Versuchen scheint der Unterschied in der Giftwirkung der Blausäure auf die Farbe des Venenblutes bei Kalt- und Warmblütern in der That auf der Verschiedenheit der Bluttemperatur zu beruhen.

Fasse ich die Resultate der von mir angestellten Versuche zusammen, so komme ich zu folgendem Ergebniss:

1. Bei künstlicher Absperrung der O-Zufuhr zu Muskel und Leber wird in diesen Organen während des Lebens Milchsäure in vermehrter Menge gebildet.
2. Der verminderte Alkaleszenzgehalt des Blutes bei der Blausäurevergiftung ist durch das vermehrte Auftreten von Milchsäure im Blute bedingt.
3. Der Zuckergehalt des Blutes ist bei der Blausäurevergiftung etwas erhöht.
4. Die Verschiedenheit der Blausäure-Wirkung auf die Verfärbung des Venenblutes bei Warm- und Kaltblütern beruht auf dem Unterschied der Bluttemperatur.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Hoppe-Seyler für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die äusserst liebenswürdige Unterstützung bei den Versuchen meinen ganz gehorsamsten Dank abzustatten.

Anmerkung. In der Dissertations-Ausgabe dieser Arbeit sind folgende Aenderungen nöthig. Es ist auf Seite 11 derselben Zeile 4 statt 0,031 zu setzen 0,0418, auf Seite 14 Zeile 12 statt 0,064 zu setzen 0,0463 und auf Seite 20 Zeile 11 statt 0,0931 zu setzen 0,0922 ZnS.