

(MEDDELELSE FRA UNIVERSITETETS FARMAKOLOGISKE INSTITUT)

## OM VIRKNINGEN AF HEXAMMINKOBOLTCHLORID PAA DE MOTORISKE NERVER

AF

JOHANNES BOCK

Jeg har i min Afhandling<sup>1</sup>: „Om Virkningen af Kobolt-, Rhodium- og Chromammoniakforbindelser paa den dyriske Organisme“ anført, at en af de undersøgte Koboltforbindelser, Hexamminforbindelsen (jeg har til mine Undersøgelser anvendt Chloridet  $[Co(NH_3)_6]Cl_3$ ) injiceret paa Frøer fremkalder et ejendommeligt og vistnok enestaaende Forgiftningsbillede, idet der først fremkommer en Lammelse af de motoriske Nerveendelser som ved Curare, men at der derpaa, naar denne Virkning svinder, optræder hæftige Trækninger i de tværstribede Muskler. Da den nævnte Afhandling væsentlig er af komparativ Natur, er jeg ikke der gaaet nærmere ind paa, hvad Aarsagen til denne ejendommelige Virkning, som ikke findes hos nogen af de andre undersøgte Koboltammoniakforbindelser, kan være, men har ønsket i en særskilt Afhandling at behandle disse Forhold. Jeg skal først give en Beskrivelse af Forgiftningsbilledet hos Frøer ved forskellige Doser af Hexamminkoboltchlorid.

Efter 20 Ctgr. pr. Kilo (1:5000) indtræder efter 15—20 Minutters Forløb fuldstændig „Curarisering“. Den følgende

<sup>1</sup> Oversigt over Det kgl. danske Videnskab. Selsk. Skrf. 1904. Pg. 159.

Dag er Respirationen ret livlig, men Dyrene ere ude af Stand til at bevæge sig, og Reflexerne ere meget træge. Muskeltrækningerne optræde oftest først paa 3die Dag. Dyrene dø i Reglen efter 5—6 Dage.

Efter 10 Ctgr. pr. Kilo (1 : 10,000) blive Dyrene fuldstændig slappe. Hudirritationen besvares oftest ikke med Muskelbevægelser. Respirationen bliver meget svag, men svinder ikke helt. Efter ca. 24 Timer optræder der Muskeltrækninger, som kunne vedvare mere end 14 Dage efter Injektionen.

Efter 5 Ctgr. pr. Kilo (1 : 20,000) er Lammelsen endnu meget stærkt udtalt. Trækningerne optræde ca. 12 Timer efter Injektionen.

Efter 2.5 Ctgr. pr. Kilo (1 : 40,000) er Lammelsen oftest ikke stærkt udtalt, men man kan ved Træthedsrækker efter BOEHM konstatere en tydelig Curarevirkning. Muskeltrækninger kunne iagttages 2—6 Timer efter Injektionen og blive efter 10—15 Timers Forløb meget hæftige. Efter 4—5 Dage svinde Trækningerne igen.

Efter 13 Mgr. pr. Kilo (1 : 75,000) ses ingen Tegn paa en Curarevirkning, og Træthedsrækkerne forholde sig som hos normale Dyr. Muskeltrækningerne optræde faa Timer efter Injektionen og svinde efter et Par Dage.

Efter 1 Ctgr. pr. Kilo (1 : 100,000) viste der sig efter faa Timers Forløb svage Muskeltrækninger, som næste Dag vare forsvundne.

Muskeltrækningerne optræde i alle tværstribede Muskler, men vise sig hæftigst i Extremiteternes Muskler. Trækningerne ere til Begyndelse fascikulære, hvad der navnlig viser sig tydeligt, naar Musklerne blottes; senere antage de en klonisk Karakter, dog kan man ogsaa paa dette Stadium stadig observere fascikulære Trækninger. Ved passende Doser, f. Ex. 1 : 40,000, blive Trækningerne overordentlig hæftige, og man kan se hele Muskulaturen i uafbrudt, stærk Zitren.

Det ejendommelige ved Hexamminkoboltchlorids Virkning

er altsaa at dette Stof først fremkalder en Lammelse af de motoriske Nerveendelser og derpaa Muskeltrækninger, og det adskiller sig, saa vidt jeg véd, herved fra alle andre Stoffer med Curarevirkning. Vi ville nu nærmere undersøge, hvad der er Aarsagen til de omtalte Muskeltrækninger.

Da der længere hen i Forgiftningen viser sig Tegn paa en Irritation af Dele af Centralnervesystemet (se den tidligere Afhandling, S. 166), laa det vel nærmest at antage, at ogsaa Muskeltrækningerne skyldtes en Irritation af Centralnervesystemet, og at de først kunde gøre sig gældende, naar Curarevirkningen delvis var svunden. Dette er imidlertid ikke Tilfældet, som følgende Undersøgelser vise:

Overskærer man paa en Frø plexus lumbo-sacralis paa den ene Side og injicerer derpaa Hexaminkoboltchlorid i Buglymfesækken, ville Trækningerne optræde samtidig og med samme Styrke i den lammede og i den normale Extremitet; de ville ogsaa svinde samtidig paa begge Sider. Hos Kontrol dyr har jeg efter Overskæring af plexus lumbo-sacralis aldrig set Muskeltrækninger optræde.

Overskærer man paa en Frø, som efter Injektion af Hexamminkoboltchlorid udviser de omtalte Trækninger, n. ischiadicus, ophøre Trækningerne undertiden i kort Tid — 10 Minuter til 1 Time — i det nedenforliggende Parti, men optræde da atter med uforandret Styrke. Ofte ses ikke denne kortvarige Standsning, og Muskeltrækningerne vedvare uforandrede strax efter Overskæringen.

Afskærer man paa en Frø, som udviser de nævnte Trækninger, det ene Ben og anbringer dette i fysiologisk Kogsaltopløsning, vil man i Timevis kunne iagttage Trækninger i den afskaarne Extremitet.

Muskeltrækningerne skyldes altsaa ikke en Virkning paa Centralnervesystemet, men maa bero paa en Virkning paa de motoriske Nervestammer, paa de motoriske Nerveendelser eller paa selve Musklerne. At dette sidste ikke er Tilfældet, kan

let vises, thi injicerer man paa en Frø, som viser de omtalte Trækninger, en lille Dosis Curare, svinde de strax. Forsøg 2, S. 197, viser saaledes dette Forhold. Højest ejendommeligt er det, at man i Stedet for Curare kan benytte *Hexamminkoboltchlorid*, og med en lille Dosis af dette Stof bringe de Trækninger, som en tidligere Injektion af Stoffet har fremkaldt til Ophør. Jeg skal anføre et saadant Forsøg:

*Forsøg 1.*

- <sup>19</sup>/<sub>9</sub>. Paa en Esculenta injiceres Hexamminkoboltchlorid 1:10,000.  
<sup>23</sup>/<sub>9</sub>. 2<sup>h</sup> 50' Dyret viser hæftige Muskeltrækninger. Injektion af Hexamminkoboltchlorid 1:100,000.  
 3<sup>h</sup> 25' Trækningerne uforandrede. Dosis (1:100,000) gentages.  
 3<sup>h</sup> 47' Der ses kun svage Spor af Trækninger.  
 4<sup>h</sup> Trækningerne fuldstændig svundne.  
 5<sup>h</sup> Trækningerne ere igen til Stede, men ere meget svage.

De omtalte Muskeltrækninger blive altsaa fremkaldt enten ved en Virkning paa de motoriske Nerve-stammer eller paa de motoriske Nerveendelser. At en Metalforbindelse injiceret i ganske smaa Doser skulde fremkalde en universel Irritation af de motoriske Nerve-stammer maatte imidlertid, efter hvad der ellers foreligger, betragtes som meget usandsynligt. Jeg undersøgte derfor først, om det kunde antages, at Trækningerne beroede paa en Virkning paa de motoriske Nerveendelser.

Dog ogsaa paa denne Maade lader Sagen sig vanskelig forklare. Vi kende Stoffer som Guanidin, der fremkalde en Irritation af de motoriske Nerveendelser og som Følge heraf Muskeltrækninger, som meget ligne de, der fremkaldes af Hexamminkoboltchlorid. Vi kende Stoffer, som først fremkalde en Irritation og derpaa en Lammelse af de motoriske Nerveendelser og som Følge heraf først giver Muskeltrækninger, derefter „Curarisering“, saaledes virker f. Ex. Nikotin og Tetraæthylammoniumsaltene. Men en Forbindelse, som først fremkalder en Lammelse og derpaa en længe varende Irritation af de motoriske Nerveendelser, kende vi ikke, og vi kunne efter vore nuværende Forestillinger vanskelig tænke os et Stof, som er i Besiddelse af en saadan Virkning. Det

lykkedes for øvrigt ogsaa direkte at vise, at Sagen ikke forholder sig saaledes: Injicerer man paa en Frø en passende Dosis Hexamminkoboltchlorid, vil Dyret næste Dag udvise kraftige Muskeltrækninger. Injicerer man nu en ringe Dosis Curare, f. Ex.  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{6}$  Normaldosis (TILLIE<sup>1</sup>), vil man se, at dette Dyr bliver langt stærkere curariseret end et Kontrol dyr, som har faaet samme Curaredosis. Jeg skal af en større Forsøgsrække anføre et Exempel:

*Forsøg 2.*

- $\frac{2}{9}$ . Paa en Esculenta injiceres Hexamminkoboltchlorid 1:40,000.  
 $\frac{3}{9}$ . Dyret udviser yderst hæftige Muskeltrækninger.  
 12h 40' Inj. Curare  $\frac{1}{6}$  Normaldosis.  
 1h 10' Trækningerne fuldstændig svundne, Dyret udfører ikke spontane Bevægelser.  
 2h 40' Fuldstændig slap, kun Spor af Reflexer, Respirationen svag.  
 7h 30' Kan ikke bevæge Extremiterne spontant, men kan løfte Hovedet lidt. Ingen Muskeltrækninger.  
 $\frac{4}{9}$ . Som før Injektionen af Curare. Livlige Muskeltrækninger.

*Forsøg 3 (Kontrolforsøg).*

- $\frac{3}{9}$ . 12h 35' Paa en Esculenta af samme Størrelse som i forrige Forsøg inj. Curare  $\frac{1}{6}$  Normaldosis.  
 1h 10' Næppe paavirket.  
 2h Ubetydelig træg, men udfører lange Spring.  
 7h 30' Fuldstændig normal.

Undersøgelser ved Hjælp af Træthedsrækker efter BOEHM gav ganske lignende Resultater. Som Eksempel anføres

*Forsøg 4.*

- 9h 55' Esculenta. Injekt. af Hexamminkoboltchlorid 1 : 75,000.  
 12h 25' Injekt. af Curare,  $\frac{1}{10}$  Normaldosis.  
 2h 55' Slap, kan dog udføre Spring. Der ses tydelige fascikulære Trækninger. Dyret dræbes.  
 Den optegnede Træthedsrække var meget kort — 169 Trækninger (Fig. 1).



Fig. 1.

<sup>1</sup> Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 27, pg. 1. Normaldosis Curare er den mindste Curaredosis, som er i Stand til at lamme alle Bevægelser.

*Forsøg 5.*

Til Kontrol indsprøjtedes paa en anden Esculenta samme Curaredosis, og Dyret dræbtes  $2\frac{1}{4}$  Time senere.

Den optegnede Træthedsrække (Fig. 2) viste ganske normale Forhold.

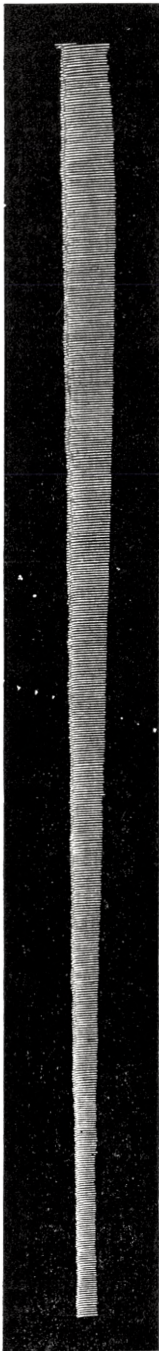
Disse Forsøg vise med Sikkerhed, at der paa det Tidspunkt, hvor der efter Injektion af Hexamminkoboltchlorid optræder Muskeltrækninger, endnu findes en Rest af dette Stofs lammende Virkning paa de motoriske Nerveendelser, som summeres med Virkningen af den injicerede lille Curaredosis. Beroede Trækningerne paa en Irritation af *de* motoriske Nerveendelser, som lammes af Curare, maatte Hexamminkoboltchlorid paa dette Stadium snarest virke antagonistisk overfor Curare. Paa denne Maade virke nemlig andre Stoffer, som fremkalde fascikulære Muskeltrækninger paa Grund af en Irritation af disse Nerveendelser, som det ved Frøforsøg er vist af PUTZEYS og SWAEN<sup>1</sup> for Guanidin (som i høj Grad forsinker Indtrædelsen af Curarevirkningen) og ved Forsøg paa varmblodige Dyr er vist af ROTHBERGER<sup>2</sup> for Physostigmin, Nikotin og andre Stoffer. Muskeltrækningerne maa altsaa bero enten paa en Virkning paa et andet Sted af de motoriske Nerveendelser end det, paa hvilket Curare virker, eller paa en Virkning paa de motoriske Nervestammer.

Den sidste Antagelse var a priori meget usandsynlig. De fleste Gifte, og navnlig saadanne, der have Karakter af Salte, virke kun paa Nervestammerne ved direkte Applikation

<sup>1</sup> Pflügers Archiv. Bd. 12. pg. 597.

<sup>2</sup> Plügers Archiv. Bd. 87, pg. 117, og Bd. 92, pg. 202.

Fig. 2.



og stærk Koncentration. Den sidste, der har givet en større samlet Fremstilling af disse Forhold, Professor HANS MEYER<sup>2</sup>, skriver saaledes: Die markhaltigen Nervenstämme sind durch ihre Scheide isoliert und im allgemeinen gegen den Angriff von Giften geschützt; aber keineswegs vollständig. Flüchtige und manche in Fetten lösliche Stoffe dringen mehr oder weniger leicht, Salze- und Alkaloidlösungen meist nur bei genügender Konzentration sowie langer und extensiver Einwirkung merklich ein und verändern dann die Funktion der Nerven.“ Det var herefter ikke meget sandsynligt, at de af Hexamminkoboltchlorid fremkaldte Muskeltrækninger, som kunne fremkomme efter subkutan Injektion af ganske smaa Doser, der ikke give andre Forgiftningssymptomer, skulde skyldes en Irritation af de motoriske Nervestammer, dette maatte i saa Fald betragtes som et ganske isoleret Fænomen. Fortsatte Forsøg viste imidlertid, at Hexamminkoboltchlorids Virkning maa tydes paa denne Maade.

For at undersøge dette Forhold, maatte man anlægge Forsøgene saaledes, at de motoriske Nerveendelser vare beskyttede for Giftens Indvirkning, medens paa den anden Side de motoriske Nerver ikke fra Centralnervesystemet kunde faa nogen Impuls til Muskelbevægelse. Jeg har benyttet følgende simple Forsøgsanordning:

Paa en Frø bliver paa den ene Side plexus lumbo-sacralis gennemskaaret i Bækkenet. Derpaa bliver paa samme Side kort ovenover Knæet Karrene underbundne, og Huden her cirkulært gennemskaaret ved Hjælp af en glødende Metaltraad. Herpaa injiceres Giften f. Ex. i Buglymfesækken. Jeg skal som Exempel anføre nogle Forsøg af en større Forsøgsrække:

#### *Forsøg 6.*

Paa en Esculenta præpareres venstre Underextremitet som ovenfor fremstillet.

11<sup>h</sup> 5' a. m. Inj. Hexamminkoboltchlorid 1 : 40,000.

<sup>1</sup> Ergebnisse der Physiologi. 1902. pg. 202.

- 12<sup>h</sup> 15' p. m. Tydelige Trækninger i alle Tærne paa v. Side, ikke Trækninger paa h. Side.
- 2<sup>h</sup> 30' p. m. Meget livlige Trækninger i alle Muskler nedenfor Underbindingsstedet paa v. Side; svage Muskeltrækninger paa h. Side.
- 11<sup>h</sup> 30' p. m. Meget livlige Trækninger i alle Muskler. *N. ischiadicus overskæres paa v. Side* lidt ovenfor Underbindingsstedet. *Muskeltrækningerne forsvinde øjeblikkelig* i det nedenfor liggende Parti. Næste Morgen ses ikke heller i dette Parti Muskeltrækninger, derimod hæftige Trækninger i alle andre Muskler.

*Forsøg 7.*

Paa en Esculenta præpareres v. Underextremitet som ovenfor.

5<sup>h</sup> p. m. Inj. Hexamminkoboltchlorid 1 : 40,000.

10<sup>h</sup> 30' p. m. Trækninger i Musklerne paa det underbundne Parti, ellers ingen Trækninger.

Næste Morgen 10<sup>h</sup>. Meget livlige Trækninger i alle Muskler. *N. ischiadicus gennemskæres paa v. Side* lidt ovenover Underbindingsstedet. *Trækningerne bortfalde strax* i det nedenfor liggende Parti og vise sig ikke senere. Dernæst *gennemskæres n. ischiadicus paa det tilsvarende Sted paa h. Side. 10 Minutter senere ses livlige Trækninger* i det nedenfor liggende Parti. Trækningerne vedvare her uforandrede flere Dage.

I en anden Række Forsøg gennemskar jeg paa den ene Side plexus lumbo-sacralis i Bækkenet, underbandt Karrene kort ovenover Knæet og gennemskar her med Termokauter alle Bløddele med Undtagelse af Nerven, saa at det paagældende Parti kun ved Knoglen og Nerven stod i Forbindelse med den øvrige Del af Dyret. Jeg skal som Exempel anføre nogle Forsøg.

*Forsøg 8.*

Paa en Esculenta præpareres v. Underextremitet som ovenfor beskrevet.

1<sup>h</sup> 45' Inj. Hexamminkoboltchlorid 1 : 40,000 i Buglymfesækken.

3<sup>h</sup> 50' Livlige Trækninger i den afskaarne Del af v. Ben, ellers ses ingen Trækninger.

11<sup>h</sup> Livlige Trækninger saavel i den afskaarne Extremitet som i den øvrige Del af Dyret.

*Forsøg 9.*

Esculenta. V. Underextremitet præpareres som ovenfor.

11<sup>h</sup> 20' a. m. Inj. Hexamminkoboltchlorid 1 : 25,000.

12<sup>h</sup> 25' p. m. Svage Trækninger i Tærne paa v. Side.

1<sup>h</sup> 50' p. m. Stærke Trækninger i Tærne paa v. Side, ellers ingen Trækninger.

2<sup>h</sup> 20 p. m. Livlige Muskeltrækninger i den afskaarne Extremitet, ellers ingen Muskeltrækninger.



7<sup>h</sup> p. m. Trækningerne i den afskaarne Extremitet uforandrede, begyndende Trækninger i den øvrige Del af Dyret.

Den følgende Dag var der livlige Muskeltrækninger i begge Underextremiteter. *N. ischiadicus gennemskæres paa v. Side* kort ovenfor Præparationsstedet. *Trækningerne svinde øjeblikkelig* i den afskaarne Extremitet. Senere *gennemskæres n. ischiadicus i samme Højde paa h. Side. Trækningerne vedblive uforandrede* i det nedenfor liggende Parti.

Der optræder altsaa i disse Forsøg Muskeltrækninger i Dele, som ved Underbinding eller ved Gennemskæring af samtlige Bløddele — med Undtagelse af den tilførende motoriske Nerve — ere beskyttede mod den undersøgte Gifts Indvirkning. Efter den anvendte Forsøgsanordning kunne disse Trækninger kun bero paa en Indvirkning af Hexamminkoboltchlorid paa Stammen af *n. ischiadicus*, der af de Elementer, som her kunne spille en Rolle, er det eneste, som har været udsat for Giftens Indvirkning. I Overensstemmelse hermed ophørte ogsaa Trækningerne i den paagældende Extremitet strax, naar man overskar *n. ischiadicus* ved Grænsen af det Parti, som kunde paavirkes af Giften, hvorimod de i den anden ikke underbundne Extremitet vedblev uforandrede efter Gennemskæringen af Nerven paa det tilsvarende Sted. Jeg har udført de omtalte Operationer paa en Række Kontrolfrøer, der fremkom aldrig hos disse Muskeltrækninger.

At Trækningerne først vise sig i det underbundne Ben, staar i Forbindelse med, at Giften jo ogsaa har en curariserende Virkning. Nervestammerne i hele Legemet paavirkes sikkert samtidig af Hexamminkoboltchlorid, men først naar Curarevirkningen til en vis Grad er svunden, vil Irritationen af Nervestammerne kunne fremkalde Trækninger i de øvrige Legemsmuskler.

Ogsaa paa en anden Maade kan man eftervise, at Muskeltrækningerne skyldes en Irritation af de motoriske Nervestammer: Man gennemskærer paa en Frø lidt over Knæet alle Dele med Undtagelse af *n. ischiadicus*, som præpareres fri til Hvirvelsøjlen og her løsnes. Man dykker nu Nerven

ned i en svag Opløsning af Hexamminkoboltchlorid i fysiologisk Kogsaltopløsning og bedækker Præparatet med et fugtigt Kammer. Efter nogen Tids Forløb optræde da karakteristiske Muskeltrækninger i den afskaarne Extremitet.

*Hexamminkoboltchlorid injiceret subkutant paa en Frø fremkalder altsaa — selv i ganske smaa Doser, som ellers ikke fremkalde noget Forgiftningssymptom — universelle fascikulære-kloniske Muskeltrækninger paa Grund af en Irritation af de motoriske Nervestammer. En Virkning af denne Art kendes næppe for noget andet Stofs Vedkommende.*

Sluttelig skal jeg bemærke, at den omtalte Virkning er — ligesom jeg har paavist det i min tidligere Afhandling for andre Virkninger af Koboltammoniakforbindelserne — en Følge af Forbindelsens kemiske Konfiguration og ganske uafhængig af det i Forbindelsen indgaaende Metal. Rhodium og Chrom danne ganske analoge Hexamminforbindelser. Jeg har undersøgt Virkningen af *Hexamminrhodiumnitrat*  $[Rh(NH_3)_6](NO_3)_3$  og *Hexamminchromnitrat*  $[Cr(NH_3)_6](NO_3)_3$ ; disse Stoffer fremkalde ligeledes, injicerede i meget smaa Mængder paa en Frø, Muskeltrækninger af ganske samme Karakter, som de omtalte, og den nærmere Undersøgelse viste, at disse Stoffer virke ganske paa samme Maade paa de motoriske Nervestammer som *Hexamminkoboltchlorid*.