

3.

Zur Kenntniss der Wirkungen des Chloroforms.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin.)

Von Prof. E. Salkowski.

Die interessante Abhandlung von Fritz Strassmann „Die tödtliche Nachwirkung des Chloroforms“ im Januarheft dieses Archivs (Bd. 115. S. 1) veranlasst mich, eine Versuchsreihe mitzutheilen, welche schon im November 1887 von mir angestellt worden ist, deren Mittheilung ich mir aber für eine ausführlichere Publication über die antiseptischen Wirkungen des Chloroforms aufgespart hatte.

Meine Versuchsreihe hatte den Zweck, festzustellen, ob sich die hervorragende antiseptische Eigenschaft des Chloroformwassers, auf welche ich vor einiger Zeit aufmerksam gemacht habe¹⁾, zur Desinfection des Darmkanals verwerthen lasse. Der Versuch ist an einem grossen Hunde angestellt und zwar im Stickstoffgleichgewicht.

Zur Beurtheilung über stattgehabte oder nicht stattgehabte Desinfection bezw. Verminderung der Fäulnissvorgänge im Darm diene einerseits die Zählung der mit den Fäces entleerten Bakterienkeime, andererseits die quantitative Bestimmung der im Harn enthaltenen Aetherschwefelsäure. Beide Operationen erfordern eine nach allen Richtungen hin gleichmässige Ernährung als Bedingung für einwandfreie Schlüsse. Wollte man irgendwelche, nach dem Eingeben von Chloroformwasser eingetretene Veränderungen mit Sicherheit auf dieses beziehen, so musste man vor Allem dafür sorgen, dass im Uebrigen alle Bedingungen des Versuches möglichst unverändert bleiben. Dieses ist am leichtesten zu erreichen durch Versuche im Stickstoffgleichgewicht bei Fütterung mit Fleisch und Fett. Ich will nicht sagen, dass diese Versuchsform die einzig mögliche in dem gedachten Falle ist, aber sie ist ohne Zweifel die bequemste und möglichst einwandfrei.

Die Ausführung des Versuches war im Uebrigen sehr einfach. Der Hund von 36,8 kg Körpergewicht erhielt täglich 500 g Fleisch = 17 g Stickstoff und 70 g Speck, bei welcher Nahrung bald N-Gleichgewicht eintrat. An 4 Tagen erhielt er mit dem Futter 200 ccm Chloroformwasser (5 ccm Chloroform auf 1 Liter Wasser durch starkes Schütteln gelöst) = 1,5 g Chloroform p. d. — Im Harn wurde der Stickstoff nach Kjeldahl und die Aetherschwefelsäure bestimmt. Die Fäces dienten ausschliesslich zur Bestimmung der Zahl der ausgeschiedenen Bakterienkeime nach einem für diesen Zweck von mir ausgebildeten, bereits von Kumagawa in diesem Archiv (Bd. 113. S. 184) angegebenen Verfahren. Von einer Angabe aller der bei Stoffwechseluntersuchungen erforderlichen und auch hier eingehalte-

¹⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1888. No. 16.

nen Maassnahmen, sowie der angewendeten Methoden kann ich hier wohl unsomehr absehen, als sie in diesem Archiv wiederholt und erst kürzlich von Kumagawa¹⁾ zum Gegenstand der Besprechung gemacht worden sind.

Ich lasse nunmehr zunächst die am Harn gewonnenen Versuchsergebnisse tabellarisch geordnet folgen.

Datum.	Chloroform- wasser im Futter.	N-Ein- nahme im Futter.	N-Aus- gabe im Harn.	Aether- schwefelsäure als SO ₃ .	Harn- menge in ccm.	Specifi- sches Ge- wicht.
2. Nov. 1887	0	17,0	16,60	0,065	930	1019
3. - -	0	17,0	17,13	0,075	760	1025
4. - -	200 ccm	17,0	18,35	0,080	695	1030
5. - -	200 -	17,0	22,09	0,079	860	1028
6. - -	200 -	17,0	20,07	0,041	700	1033
7. - -	200 -	17,0	25,29	0,072	880	1032
8. - -	0	17,0	21,88	0,076	925	1025
9. - -	0	17,0	15,65	0,085	745	1023
10. - -	0	17,0	15,54	0,095	755	1021

Bei der Betrachtung der Zahlenergebnisse für die N-Ausscheidung im Harn springt sofort die ansehnliche Steigerung in's Auge, welche dieselbe an den Tagen der Darreichung des Chloroformwassers erfahren hat. Sie erreicht ihr Maximum am letzten Tage der Medication und überschreitet hier die dem Thier an sich bei der gewählten Nahrung zukommende N-Ausscheidung durch den Harn von 16,5 bis 16,8 g um 8,5 bis 8,8 g, entsprechend dem Verlust von etwa 250 g Muskelfleisch. Setzt man die normale Ausscheidung = 100, so ist die am letzten Tage der Chloroformwasserdarreichung unter dem Einfluss derselben stattfindende = 153. Weiterhin ist zu bemerken, dass diese Wirkung des Chloroformwassers seine Verabreichung um einen Tag überdauert, sowie, dass der Verlust von Körper-eiweiss in den nächsten Tagen durch Zurückhaltung von Eiweiss aus der Nahrung wieder eingebracht wird, jedoch ist die Versuchsreihe vor der völligen restitutio in integrum abgebrochen, da es nicht im Plan derselben lag, diesen Vorgang zu verfolgen.

Irgend eine Wirkung des verabreichten Chloroformwassers habe ich nicht beobachten können. Mitunter schien es mir allerdings, als ob der Hund nach der Aufnahme des Futters, die bereitwillig erfolgte, etwas Schlafneigung hatte, indessen tritt diese Erscheinung auch sonst öfters bei den Stoffwechselhunden ein und erklärt sich hinreichend, wenn man die Aufregung und sehnüchtige Spannung der Thiere in Betracht zieht, mit welcher sie der Fütterung entgegensehen: die nachfolgende Schlafneigung ist die naturgemässe Reaction dagegen.

Wir sehen also, dass nicht allein, wie in den Versuchen von F. Strassmann, langdauernde Chloroformnarkose den Eiweisszerfall steigert, sondern auch die Einverleibung von 1,5 g Chloroform in wässriger Lösung in den

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 113. S. 138 u. ff.

Magendarmkanal, welche keinerlei narkotisirende Wirkung gäussert und wir sehen diese Wirkung bei einem grossen und ausreichend und gut genährten Thier auftreten. Ob die Wirkung auf den Eiweisszerfall in den vorliegenden Versuchsreihen stärker war, als in den beiden von Strassmann mitgetheilten (die erste fällt fort, da hier das Thier zu früh starb) lässt sich bei der Verschiedenheit der Versuchsanordnung nicht sagen, jedenfalls war die Wirkung in meiner Versuchsreihe erheblich und es scheint mir aus derselben hervorzugehen, dass die Narkose an sich nichts mit der Erhöhung des Eiweisszerfalles zu thun hat, dieses vielmehr eine dem Chloroform specifisch zukommende Wirkung ist, welche auch dann eintritt, wenn seine Quantität zu gering ist, um Narkose hervorzubringen oder, präziser ausgedrückt, wenn die im gegebenen Moment im Blut kreisende Quantität zu gering ist, um Narkose zu erzeugen. Selbstverständlich hat mir, nachdem ich diese Beobachtung bei der internen Darreichung des Chloroforms gemacht hatte, auch der Gedanke nahe gelegen, die Wirkung der Chloroformeinathmung beim Hund im N-Gleichgewicht zu erforschen, vielfache andere Aufgaben haben mich aber noch nicht dazu kommen lassen.

Gehen wir nun zur Erörterung der Frage über, zu deren Beantwortung der Versuch eigentlich angestellt war, nemlich, ob sich eine Desinfection des Darmkanals durch Chloroformwasser erreichen lässt, so stimmt, wie ich hier vorweg nehmen will, sowohl der chemische, wie der bakteriologische Befund dahin überein, dass eine Desinfection in diesem Versuch nicht erreicht worden ist. Fragen wir weiter, in welchem Grade etwa der Umfang des Fäulnisprozesses vermindert ist, so fällt die Antwort etwas verschieden aus, je nachdem man sie auf die Quantität der Fäulnisproducte oder auf die Zahl der Bakterien begründet.

Zur Beurtheilung der Quantität der Fäulnisproducte wurde, wie früher schon vielfach von anderen Autoren (Röhm ann, Baumann u. A.) und auch von mir, die Bestimmung der Aetherschwefelsäure gewählt. Schon bei einer früheren Gelegenheit¹⁾ habe ich darauf hingewiesen, dass, und warum die Ausscheidungsgrösse der Aetherschwefelsäure (gebundene oder gepaarte Schwefelsäure) kein absolut genauer Maassstab für den Umfang des Fäulnisprozesses im Darm ist, immer aber ist er noch der beste, den wir besitzen.

Betrachtet man nun die Zahlen für die Aetherschwefelsäure in der Tabelle, so kann man an einer geringen Abnahme der Aetherschwefelsäure unter dem Einfluss des Chloroformwassers wohl nicht zweifeln. Addirt man die Aetherschwefelsäure der Chloroformtage einerseits und des 2., 3., 9., 10. November andererseits (den 8. November lasse ich als zum Theil noch unter dem Einfluss des Chloroforms stehend, bei dieser Berechnung fort), so erhält man

Ausscheidung an den Chloroformtagen	0,272	SO ₃ als Aetherschwefelsäure
-	-	Normaltagen
	0,320	-

Setzt man den Werth der Normaltage = 100, so ist er an den Chloroformtagen = 85. Eine geringe Abnahme ist also ohne Zweifel vorhanden. Ihr

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 105. S. 56.

Maximum erreicht die Abnahme am 3. Chloroformtage: an diesem beträgt die Ausscheidung der Aetherschweifelsäure nur die Hälfte der normalen.

Mit diesem Schlusse, dass das Chloroformwasser eine geringe Abnahme der Fäulnisvorgänge im Darm bewirkt habe, steht auch die Indicanausscheidung im Einklang. Da ich den Harn dieser Versuchsreihe durch Zusatz von Chloroform zu demselben conservirt hatte, war ich in der Lage, die ganze Reihe der Harne neben einander durch möglichst gleichmässig angestellte Proben vergleichend auf Indicangehalt zu untersuchen (Zusatz des gleichen Volumen Salzsäure, einige Tropfen auf $\frac{1}{10}$ verdünntes Bromwasser oder Chlorkalklösung, Durchschütteln mit Chloroform, welches das gebildete Indigoblau aufnimmt). Es ergab sich dabei für den 3. und 4. Tag eine deutliche Abnahme des Indicangehaltes — für den 3. Tag der Chloroformdarreichung eine stärkere, wie für den 4. — an keinem Tage jedoch war das Indican ganz verschwunden.

Man könnte es vielleicht befremdlich finden, dass ich nicht auch die präformirte Schwefelsäure bestimmt, die Relation zwischen Aetherschweifelsäure (b) und präformirter Schwefelsäure (a) berechnet und diese Zahl, wie es in der Regel üblich, als Maassstab für die Intensität des Fäulnisprozesses benutzt habe. Ich habe das absichtlich nicht gethan, weil von diesem Verfahren in diesem Falle nur ein irriger Schluss zu erwarten war. Selbstverständlich ist in dem Harn nicht allein der Stickstoff an den Chloroformtagen vermehrt, sondern auch die präformirte Schwefelsäure.

Es betrug am 3. November

die präformirte Schwefelsäure (a) 2,0728 g,

die Aetherschweifelsäure (b) 0,075 g.

Verhältniss von b : a = 1 : 27,6.

Am 7. November (letzter Chloroformtag):

die präformirte Schwefelsäure (a) 3,005 g,

die Aetherschweifelsäure (b) 0,072 g.

Verhältniss von b : a = 1 : 42,2.

Nach dieser Rechnung wäre also eine ganz ansehnliche Abnahme des Fäulnisprozesses im Darm eingetreten, welche sich aus dem Weiterwerden der Relation a : b ausdrückt. Diese Betrachtungsweise ist aber im vorliegenden Fall — und so auch in vielen pathologischen — durchaus irrig. Man darf nicht vergessen, dass die Abnahme der Aetherschweifelsäure nicht das einzige Moment ist, welches auf die Relation a : b erweiternd wirkt, sondern dass genau denselben Einfluss auf dieses Verhältniss auch die Steigerung der präformirten Schwefelsäure hat. Bei Benutzung dieser Relation kann man also leicht dazu kommen, eine Abnahme der Fäulnisvorgänge im Darm anzunehmen, wo sie in Wirklichkeit nicht vorhanden ist. In Uebereinstimmung mit Fr. Müller¹⁾ habe ich²⁾ dieses Sachverhältniss schon einmal klargelegt, betone es hier aber nochmals, weil diese Relation immer noch ohne die nöthige Kritik angewendet wird. —

¹⁾ Zeitschr. f. klin. Med. XII. S. 19.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. XII. S. 225.

Wesentlich anders lautet die Beantwortung der Frage, wenn man sich auf den bakteriologischen Standpunkt stellt, wenn man den Umfang der Fäulniss nicht beurtheilt nach der Quantität der Producte, sondern nach der Zahl der Bakterien bezw. Bakterienkeime.

Ich muss hier etwas näher auf die Einzelheiten eingehen, um eine kritische Beurtheilung meines Verfahrens zu ermöglichen.

Der Hund entleerte Fäces in eine untergehaltene Porzellanschale (stets nach dem Catheterisiren) am 4.¹⁾ und 8. November (es ist beiläufig bemerkt, leicht ersichtlich, dass ich mich bezüglich der Verabreichung des Chloroformwassers nach dem Eintritt der Fäcalentleerungen gerichtet habe), dann folgten dünne Entleerungen am 9. und 10. und eine ziemlich dünne am 11. November. Davon sind untersucht die Entleerungen am 4., 8. und 11.; von der Untersuchung der Entleerungen am 9. und 10. musste Abstand genommen werden, da sie in den Käfig entleert waren. Die untersuchten Fäces mögen mit I, II und III bezeichnet werden. Die Verarbeitung und die Verdünnungen erfolgten in folgenden durch frühere Versuche ausgeprobten Verhältnissen.

Die gesammte Fäcalentleerung I wurde unter Anwendung von sterilisirtem Wasser in einer gleichfalls sterilisirten Reibschale verrieben und durch ein vorher erhitztes Metallsieb gegossen. Mit erneuten Mengen sterilisirtem Wasser gelang es, eine ganz gleichmässige Vertheilung der Fäces zu erzielen. Das Gesamtvolumen der Aufschwemmung wurde auf 2 Liter gebracht. — Vorher waren 3 Kölbchen A, B, C vorbereitet, A mit 99 ccm Wasser, B und C mit je 95 ccm Wasser beschickt und sterilisirt.

A erhielt einen Zusatz von 1 ccm der obigen Mischung,

B 5 ccm des Inhaltes von Kolben A,

C 5 - - - - - B.

Natürlich wurde durch Schütteln für gleichmässige Vertheilung gesorgt. Das Gesamtvolum des Inhaltes aller Kolben betrug somit 100 ccm. Von jedem Kolben wurde 1 ccm zur Plattencultur verwendet.

Nach 2 Tagen Platte aus A zu stark entwickelt,

- 2 - - - B 2840 Colonien,

- 2 - - - C 360 -

Genau ebenso wurde mit den Fäces II verfahren.

Nach 2 Tagen Platte aus A zu stark,

- 2 - - - B 854 Colonien,

- 2 - - - C schwach entwickelt,

- 3 - - - C 42 Colonien,

- 4 - - - C 42 -

Die Fäces III wurden ebenso behandelt, jedoch zur Verreibung nur 500 ccm Wasser verwendet, da sie ja nur einem Tage entsprachen.

Nach 3 Tagen Platte aus B 1206 Colonien,

- 3 - - - C 62 -

- 8 (!) - - - C 67 -

¹⁾ Diese Entleerung entspricht 5 Tagen.

Aus diesen Zahlen berechnen sich die Anzahl der Bakterienkeime in Millionen (vorausgesetzt, dass alle vorhandenen Keime in der Nährgelatine entwicklungsfähig sind, was ja nicht streng richtig ist):

berechnet aus

	Verdünnung II	Verdünnung III
Fäces I	11360	28800
- II	3316	3360
- III	1206	1240.

Berechnet man hiernach die auf einen Tag entfallenden Bakterienkeime in den Fäces, so erhält man in Millionen

berechnet aus

	Verdünnung II	Verdünnung III
in Periode I . .	2272	5160
- - II . .	829	820
- - III . .	1206	1240.

Die Berechnungen aus Verdünnung II und III stimmen, wie man sieht, für Periode II und III sehr gut überein, dagegen nicht für I. Einen Grund für diese Abweichung vermag ich nicht anzugeben, vermuthlich ist das höhere, aus Verdünnung III erhaltene Resultat das richtigere.

Welches Resultat man aber auch für das richtigere halten mag, jedenfalls folgt aus dem Versuch eine recht beträchtliche Abnahme der Bakterienkeime in der Chloroformperiode, welche mit dem Resultat der chemischen Untersuchung wenig harmonirt. Eine gleich mangelnde Uebereinstimmung hat auch Kumagawa beim Antifebrin beobachtet (a. a. O. S. 186).

Un erklärlich ist diese Incongruenz nicht. Erstens ist es sehr leicht möglich, dass gerade die Erreger der Fäulniss des Eiweiss am wenigsten von der Chloroformwirkung betroffen werden, andererseits liegt dem Vergleich des chemischen Befundes mit dem bakteriologischen eine stillschweigend gemachte, aber nicht bewiesene Voraussetzung zu Grunde; die Voraussetzung nemlich, dass der Umfang der Zersetzung des Eiweiss ceteris paribus in directer Proportion steht zur Zahl der Einzelindividuen der Bakterien. Noch liegt, meines Wissens, kein thatsächliches Material zur Entscheidung dieser Frage vor; ich habe vor einigen Jahren derartige Versuche begonnen, bin aber nicht dazu gekommen, sie fortzusetzen. Es ist denkbar, dass eine solche Uebereinstimmung nicht besteht.

Erwägen wir, dass die Schädigung des Organismus, den sich Bakterien zur Wohnstätte ausersehen, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht auf mechanischem Wege erfolgt, sondern durch die Stoffwechselproducte der betreffenden Mikroorganismen, so werden wir für die Beurtheilung der Frage nach der Wirksamkeit irgend eines Mittels gegen diese Bakterien den chemischen Standpunkt voranstellen müssen. Noch sind wir freilich nicht soweit, die Stoffwechselproducte pathogener Bakterien, wenn sie im menschlichen Körper vegetiren, in den Ausscheidungen des Körpers quantitativ bestimmen zu können, aber es liegt theoretisch kein Grund zu der Annahme vor, dass dieses nicht absehbarer Zeit ebenso möglich sein werde, wie es jetzt bis

zu einem gewissen Grade für die Fäulnisbakterien möglich ist, die im Darmkanal hausen. Wird dieses einmal möglich, so werden wir auch den Einfluss von Arzneimitteln auf Infectiouskrankheiten auf diesem Wege quantitativ feststellen können, sicherer vielleicht, als es jetzt auf statistischem Wege durch Mortalitätstabellen oder gar durch den persönlichen Eindruck möglich ist, den der einzelne Beobachter von der Wirkung eines Mittels gewinnt.

4.

Ueber eine physiologische Abweichung bei dem unter den Tropen lebenden Europäer.

Von Dr. M. Glogner,

z. Z. Militärarzt in der niederl.-ind. Armee in Kota Radja.

Die Untersuchungen von Lavoisier, Vierordt und Anderen über die Ausscheidung der Kohlensäure in einem Organismus mit constanter Eigenwärme haben den Beweis geliefert, dass bei wechselnder Umgebungstemperatur die Oxydationsprozesse und damit die Ausscheidung der CO_2 gewissen Schwankungen unterworfen sind, dass nemlich bei abnehmender Umgebungstemperatur die CO_2 -Ausscheidung steigt, bei zunehmender dagegen sinkt. Was den Stickstoff betrifft, so haben andere Versuche ergeben, dass der Eiweissconsum nicht in nennenswerthem Grade von der Höhe der Umgebungstemperatur abhängig ist. Dommer hat jedoch in einer Reihe von Versuchen¹⁾ bei Anwendung stark wärmeentziehender Bäder ($6-11^\circ \text{R.}$) eine Erhöhung der N-Ausscheidung um 12 pCt. nachgewiesen, während er bei warmen Bädern (27°R.) keine Steigerung der Stickstoffausscheidung constatiren konnte. Nichtsdestoweniger war die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass in einer anhaltend höheren Umgebungstemperatur, bei dauernder Verminderung der thermischen Reize, ein Organismus, der an niedrigere Kältegrade gewöhnt ist, eine Verminderung der Eiweisszersetzung zeigen könne. Diese Möglichkeit war um so weniger ausgeschlossen, als man sich vorstellen konnte, dass die kurze Dauer der Versuche nicht im Stande sei, eine derartige Herabsetzung der Lebensthätigkeit unserer Gewebszellen hervorzubringen. Verminderung der Eiweisszersetzung oder geringere Resorption der Eiweisskörper in einem gesunden Organismus, der gleiche Eiweissmengen erhält, wie früher, bedeutet ja, allgemein ausgedrückt, nichts Anderes, als eine verminderte Lebensthätigkeit der Körperzellen. Im Folgenden theile ich die Ergebnisse einer Reihe von Untersuchungen mit, welche ich bei 25 seit einiger Zeit unter den Tropen lebenden Europäern gemacht habe. Die Versuchspersonen waren Soldaten, die einige Zeit eine bestimmte Nahrung genossen hatten und bei denen Stickstoffgleichgewicht vorausgesetzt werden konnte.

Sie befanden sich alle in Ruhe. Bei den meisten wurde der 24stündige

¹⁾ Zeitschrift f. klin. Medicin. XI. 1886.