

**XVI.****Die tödtliche Nachwirkung des Chloroforms.**

(Aus dem Pathologischen Institut in Berlin.)

**Experimentelle Untersuchungen**

von Robert Ostertag, städt. Thierarzt in Berlin.

„Seit langer Zeit“, schreibt Sabarth<sup>1)</sup>), „hat kein Mittel sich so schnell die Welt erobert als das Chloroform, das so hoch gepriesene und so sehr geschmähte.“ Mit einem kühnen Griff hat sich die praktische Heilkunde der unschätzbaren Vortheile des im Jahre 1831 durch Soubeiran entdeckten Mittels bemächtigt, nachdem 16 Jahre später Simpson die anästhesirende Wirkung desselben in der Edinburgher medicinisch-chirurgischen Gesellschaft bekannt gegeben hatte. Abweichend von dem üblichen Verfahren, die Wirkung neuer Mittel zuerst bei Thieren zu beobachten, ist das Chloroform unmittelbar beim Menschen in Anwendung gebracht worden. Und es ist zweifelhaft, ob das Chloroform so rasch und so allgemein in der Medicin Verwerthung gefunden hätte, wenn diese Thierexperimente vorher angestellt worden wären. Sehen wir doch, dass die Thierheilkunde von der Chloroformnarkose bei gewissen Thieren, z. B. den Katzen, so gut wie gar keinen und bei den Hunden einen nur sehr beschränkten Gebrauch macht, trotzdem gerade bei diesen Thieren wegen ihres energischen Widerstandes bei der Vornahme schmerzhafter oder langwieriger Operationen die Herbeiführung einer tiefen Anästhesie, wie sie das Chloroform erzeugt, dringend angezeigt wäre. Fröhner<sup>2)</sup>), sagt: „Katzen sind gegen Chloroform so empfindlich, dass sie sehr leicht daran in Folge von Athmungslähmung zu Grunde gehen.“ Und dabei ist bekanntermaassen die Katze bei Weitem nicht so empfindlich gegen Chloroformnarkosen, wie das beliebteste der Versuchsthiere,

<sup>1)</sup> Sabarth, Das Chloroform. Würzburg 1866.<sup>2)</sup> Fröhner, Lehrbuch der thierärztlichen Arzneimittellehre. S. 96.

das Kaninchen. Umfangreiche Thierexperimente hätten demnach schwerlich zur Anwendung des Medicaments beim Menschen aufgemuntert; um so mehr müssen wir den Umstand preisen, dass die Frage der praktischen Verwerthung des Chloroforms durch Tausende gelungener Narkosen bereits entschieden war, als man daran ging, gewisse Einzelheiten der Wirkung durch Thierversuche zu erforschen.

Indessen hat es auch dem Formylchlorid an heftigen Gegnern nicht gefehlt. Bereits im Jahre 1849 eiferten Diday und Pétrequin auf Grund zahlreicher in Lyon beobachteter Todesfälle gegen das neue Mittel [vgl. Kappeler<sup>1)</sup>], und Berend<sup>2)</sup> führt als leidenschaftliche Gegner des Chloroforms Grean in London und John Warren auf, welche es sich angelegen seien liessen, „die Opfer der Simpson'schen Entdeckung“ mit möglichst wenig kritischer Untersuchung zu sammeln und als Warnung vor der weiteren Anwendung des neuen Anästheticum zu veröffentlichen. Diese Opposition blieb jedoch ohne Erfolg. Den Gegnern der Chloroformnarkose wurde erwidert, dass auch ohne Anwendung der Narkose plötzlicher Tod bei einer Reihe von Operationen beobachtet worden sei (siehe Sabarth, a. a. O. S. 112), und ausserdem seien die Vortheile des Chloroforms so grosse, dass, so bedauerlich auch der noch so seltene Verlust eines Menschenlebens in Folge Anwendung desselben sei, dieser Umstand nicht von entscheidendem Belang sein könne. Die Angaben über die Häufigkeit des Chloroformtodes wechseln sehr. Sansom schätzt die Zahl der Todesfälle auf 1 : 14000, Richardson dagegen auf 1 : 3500 (vgl. Caspar-Liman<sup>3)</sup>). Interessanter als diese Statistik erscheinen mir die Zahlenverhältnisse, welche Kappeler (a. a. O. S. 124) angiebt: „Billroth hat erst nach 12500 Chloroformirungen den ersten Todesfall beobachtet. Nussbaum erlebte bei 15000 Chloroformirungen kein Unglück. König verlor bei 7000 Narkosen keinen Kranken.“ Und Kappeler selbst hat bei 5000 Chloroformnarkosen einen Todesfall erlebt. Bardeleben<sup>4)</sup> giebt an, dass er unter 30000 Chloro-

<sup>1)</sup> Kappeler, Deutsche Chirurgie. Liefgr. 20. S. 9.

<sup>2)</sup> Berend, Zur Chloroformcasuistik. Hannover 1850. S. X.

<sup>3)</sup> Casper-Liman, Gerichtliche Medicin. II. S. 581.

<sup>4)</sup> Bardeleben, Lehrbuch der Chirurgie u. Operationslehre. S. 47.

formbetäubungen vom Jahre 1849—1875 keinen, im Jahre 1876 aber 4 Fälle von Chloroformtod erlebt habe.

Eine geraume Zeit sah man in dem während der Narkose eintretenden Tode die einzige Gefahr der Anwendung des Chloroforms. Es hatte zwar schon Casper<sup>1)</sup> die Aerzte darauf aufmerksam gemacht, dass nach seiner Ansicht eine „sozusagen chronische Vergiftung durch Chloroform“ vorkomme, bei welcher unter Beihilfe des Chloroforms Operirte nicht während der Operation, wohl aber kürzere oder längere Zeit nach derselben unter Erscheinungen starben, die etwas Fremdartiges hatten und unzweifelhaft einer anhaltenden Nachwirkung des Chloroforms zuschreiben seien. Er stützte seine Anschauung auf einen persönlich beobachteten Fall, bei welchem nach einer in der Chloroformnarkose vorgenommenen Unterschenkelamputation der Tod nach 9 Tagen eingetreten sei; während dieser Zeit habe Patient Gehirnerscheinungen gezeigt, und bei der Obdunction sei das Herz schlaff, und in der Brusthöhle Exsudat gefunden worden. Casper erwähnt hierbei jedoch ausdrücklich, dass dieser Fall nicht ganz rein sei. Kurze Zeit darauf operirte v. Langenbeck (Berend a. a. O. S. 112) einen 36 Jahre alten Mann (Potator), bei welchem 17 Stunden nach beendigter Narkose der Tod eintrat. Die Operation-Exstirpation des Schulterblattes — dauerte  $\frac{3}{4}$  Stunden, der Patient verlor 10 Unzen Blut, die Chloroformirung wurde jedesmal unterbrochen, sobald völlige Narkose eingetreten war. Nach der Operation völliges Bewusstsein, gegen Abend Erbrechen, am andern Morgen Pulslosigkeit, kaum wahrnehmbare Herzthätigkeit und Tod. Aus dem Sectionsergebniss ist hervorzuheben, dass das Herz zwar blass, aber keineswegs schlaff und welk gewesen sei v. Langenbeck entscheidet sich bei der Erklärung dieses Todesfalles für die Annahme einer „tödtlichen Nachwirkung des Chloroforms (chronischen Chloroformvergiftung)“. Solche Fälle, bei welchen der Tod erst mehrere Stunden nach der Narkose eintrat, finden sich nun in der Literatur die ersten Jahre nach Einführung des Chloroforms noch verschiedene. Berend beschreibt z. B. noch Fälle, in welchen der Tod  $\frac{3}{4}$  Stunden (S. 63), 2—3 Stunden (S. 98), 8 Stunden

<sup>1)</sup> Casper's Wochenschrift. 1850. S. 49.

(S. 71), 15 Stunden (S. 67) und selbst etwa 60 Stunden (S. 615) eingetreten ist, ohne dass sich ein bestimmter Anhaltspunkt für die Todesursache ergeben hätte. Wegen des mangelhaften Sectionsbefundes verzichte ich auf Wiedergabe dieser Fälle. Trotz des Gewichts der Ansicht eines Mannes wie v. Langenbeck hat die Lehre von der tödtlichen Nachwirkung des Chloroforms keine allgemeine Anerkennung gefunden. Der einzige, welcher in jener Zeit ihrer noch gedenkt, ist Stanelli<sup>1)</sup>, und zwar findet er eine Bestätigung der Casper'schen Hypothese durch den Tod eines Kaninchens 3 Tage nach beendigter, zweistündiger Narkose. Berend (a. a. O. S. 32) dagegen bezeichnet die Annahme Casper's als eine Willkür, da kein unbestreitbares Beispiel von chronischer Chloroformvergiftung bekannt sei. „Es thut wahrlich Noth, durch Hinweisung auf die Vieldeutigkeit der Thatsachen, denen die Annahme einer chronischen Chloroformvergiftung ihren Ursprung verdankt, an die Fraglichkeit der Realität eines solchen Vorganges zu erinnern.“ Man hätte glauben sollen, dass bald versucht worden sei, diese Frage durch weitere Experimente an Thieren zu lösen. Dem ist aber nicht so. Denn im Jahre 1860 stellt sich Sabarth (a. a. O. S. 144) ganz auf Seite Berend's, und noch im Jahre 1874 sagt W. Koch<sup>2)</sup> bei Besprechung des protrahirten Chloroformtodes: „Ein Blick in die Literatur genügt darzuthun, dass es sich hierbei vorwiegend um sehr schwere, durch hochgradiges, pyämisches Fieber lethal endende chirurgische Eingriffe oder um Erschöpfungszustände handelte, deren schliesslicher Ausgang durch das Chloroform in keiner Weise beeinflusst oder gar beschleunigt wurde.“ Uebrigens führt Koch in seiner Statistik (a. a. O. S. 595) 18 Fälle von protrahirtem Chloroformtod an. In den neueren Lehrbüchern der Operationslehre, Arzneimittellehre und Toxikologie findet man gar keine oder äusserst spärliche und wenig genaue Angaben über die Möglichkeit eines nachträglichen, durch Chloroformeinathmungen bedingten Todes. Eine Ausnahme macht das Lehrbuch von Caper-Liman (a. a. O. II. S. 578),

<sup>1)</sup> Stanelli, Was ist der Chloroformtod und wie ist er zu verhüten? Berlin 1850. S. 6.

<sup>2)</sup> W. Koch, Ueber das Chloroform und seine Anwendung in der Chirurgie. Volkmann's Vorträge No. 80.

in welchem es als zweifellos bezeichnet wird, dass es eine protrahirte Chloroformwirkung giebt, „dass Stunden, Tage, ja selbst Wochen vergehen können, während welcher die Anästhesirten fortwährend unter dem Einflusse des Giftes bleiben und demselben schliesslich erliegen“. In Ziemssen's specieller Pathologie und Therapie (XV, S. 139) ist auch die chronische Chloroformintoxication erwähnt; meistens handle es sich jedoch dabei um gewohnheitsmässigen Verbrauch grösserer Chloroformmengen.

Es ist ein unbestrittenes und nicht zu unterschätzendes Verdienst von E. Ungar<sup>1)</sup>, dass er die Lehre von der tödtlichen Nachwirkung des Chloroforms nicht nur wieder in Erinnerung brachte, sondern auch durch seine, gemeinschaftlich mit Junkers<sup>2)</sup> unternommenen, umfassenden Versuche die Berechtigung derselben nachwies. Nach mehreren erfolglosen Versuchen bei Kaninchen verwandte er zu seinen Experimenten Hunde, welche er bis 5 Stunden an einem Tage chloroformiren konnte. Wurden diese Thiere nach Ablauf einer gewissen Zeit getötet, so fanden sich mehr oder weniger erhebliche Veränderungen der Parenchyme vor. In mehreren Fällen trat eine gewisse Zeit nach Beendigung der Narkose, und zwar nachdem die Thiere sich anscheinend wieder erholt hatten, der Tod ein, ohne dass eine andere Todesursache als die Anwendung des Chloroforms hätte gefunden werden können. In der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle waren die Veränderungen der verschiedenen Organe — fettige Degeneration nach Ungar — besonders am Herzen so ausgeprägt, dass der nachträglich auftretende Tod hierauf zurückgeführt wurde. Ungar zieht aus seinen Versuchen den Schluss, dass durch Inhalation des Chloroforms eine starke fette Degeneration für den Fortbestand des Lebens wichtiger Organe herbeigeführt werden könne; die fettige Degeneration sei nicht die Folge einer durch das Chloroform bedingten Blutveränderung — denn es würde weder durch die mikroskopische Untersuchung des Blutes, noch durch die chemische Analyse des Harnes ein Anhaltspunkt für eine Veränderung des Blutes gefunden —,

<sup>1)</sup> Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medicin. 47. Jahrgang.

<sup>2)</sup> Junkers, Ueber fettige Entartung in Folge von Chloroforminhalationen.  
I.-D. Bonn 1883.

sondern vielmehr der Effect einer unmittelbaren Einwirkung des Giftes oder eines Spaltproductes desselben auf die Gewebe.

Diese hochinteressanten Versuche Ungar's werden von F. Strassmann<sup>1)</sup> einer Nachprüfung unterzogen und im Allgemeinen bestätigt. Fortgesetzte Chloroformnarkosen ergaben bei Kaninchen sich widersprechende Resultate, bei Hunden starke, bei Katzen schwächere „fettige Degeneration“ der Epithelien, bezw. der Fibrillen der Drüsen und Muskeln. Auch nachträglich, ohne intercurrente Einwirkungen sich einstellender Tod wurde constatirt. Strassmann suchte die Frage der tödtlichen Nachwirkung des Chloroforms nach verschiedenen Richtungen zu klären; er untersuchte den Einfluss schwächerer Momente, speziell des Blutverlustes auf das Eintreten der fettigen Degeneration nach Chloroformnarkosen, ferner die Wirkungen der gemischten Narkose — Aether und Chloroform, Chloroformäther mit vorausgegangenen Morphiuminjectionen —: die Blutentziehung (1,5 pCt. des Körpergewichts) hatte einen stärkeren Fettreichtum der Leber im Gefolge, als bei den ebensolange chloroformirten Controlthieren. Die Versuche über gemischte Narkose wurden grössttheils gestört durch gleichzeitige Erkrankung der Versuchsthiere an Bronchitis und Bronchopneumonie. Im Uebrigen wurden nach reinen Aethernarkosen nennenswerthe Veränderungen innerer Organe nicht vorgefunden. Bei einem Hunde ferner, welcher 3 Stunden lang chloroformirt worden war, fand Strassmann nach Verfluss von 16 Tagen, bei einem anderen, welcher 5 Stunden der Chloroformnarkose ausgesetzt war, nach Ablauf von 14 Tagen die Organe vollkommen fettfrei.

Hinsichtlich der Entstehung der Organverfettungen schliesst sich Strassmann der Ansicht Ungar's vollkommen an, da es auch ihm nicht möglich war, Blutveränderungen direct oder indirect festzustellen.

Besonderes Interesse erregt in der Abhandlung von Strassmann die Beantwortung der Frage, ob die Verfettungen der Organe als blosse Fettanhäufungen — Fettinfiltration — oder als fettiger Zerfall — Fettmetamorphose — zu betrachten seien.

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 115.

Zur Entscheidung über diese Frage untersuchte Strassmann den Stoffwechsel bei Anwendung mehrstündiger Chloroformnarkose und fand hierbei, dass die Stickstoffausscheidung nach der Narkose zwei Tage lang eine erhebliche Steigerung erfahre. Diesen Befund erklärt Strassmann für einen unwiderleglichen Beweis dafür, dass die constatirten Verfettungen zu der Kategorie der fettigen Metamorphosen zu rechnen seien.

Dass das Chloroform im Stande sei, neben der Betäubung eine schädigende Wirkung auf den Organismus auszuüben, hatte Nothnagel<sup>1)</sup> schon vor mehr als 20 Jahren aus einem Versuche mit subcutaner Anwendung des Chloroforms und aus drei weiteren Experimenten geschlossen, bei welchen er Kaninchen 4, bezw. 9 ccm.  $\text{CHCl}_3$  in den Magen spritzte. Die Thiere starben in Folge dieser Einspritzung und zeigten bei der Autopsie eine verschieden starke, aus Fett bestehende Trübung der Leber, des Herzens und der Nieren.

Gegen die weitere Verwerthung der Ergebnisse, welche Nothnagel erzielte, wurde jedoch der Einwand erhoben, dass die gewählte Applicationsweise von der üblichen per inhalationem ganz verschieden sei. Ausserdem wurden die Resultate, welche Nothnagel erhalten hatte, in Frage gestellt durch die Untersuchungen von Gading<sup>2)</sup>, welcher nach subcutaner Injection des Chloroforms bei Kaninchen durchaus keine Abweichungen von der Norm feststellen konnte. Gading fand nicht einmal das normal in verschiedenen Organen sich vorfindende Fett bei seinen Versuchsthieren. Nothnagel und Gading hatten bei ihren Versuchen nur die Frage des plötzlichen, während der Narkose eintretenden Todes im Auge; der Casper'schen Annahme einer protrahirten Chloroformwirkung wird mit keinem Worte gedacht.

Die Experimentaluntersuchungen von Ungar und Strassmann sind die Grundlagen für die Lehre, dass das Chloroform auch bei Inhalationen im Stande sei, die Thätigkeit lebenswichtiger Organe zu stören und unter Umständen gänzlich aufzuheben. Diese Annahme ist jedenfalls für Hunde und Katzen

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1866. S. 32.

<sup>2)</sup> Gading, Ueber die Ursachen und Leichenerscheinungen des Chloroformtodes. I.-D. Berlin 1879.

erwiesen. Strassmann unterlässt es aber nicht hervorzuheben, dass diese Resultate nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden dürften.

Nicht uninteressant hielt ich es deshalb, die Wirkung des eingehathmeten Chloroforms bei verschiedenen anderen Thiergattungen zu prüfen, um hierdurch genauere Anhaltspunkte über die schädliche Nebenwirkung des Chloroforms überhaupt zu gewinnen und daraus zu ersehen, inwieweit sich das von Ungar und Strassmann erzielte Resultat verallgemeinern lasse. Denn die Möglichkeit, dass die Hunde, an welchen die am meisten beweisenden Ergebnisse gewonnen worden waren, eine besondere Empfänglichkeit für die Nachwirkung des Chloroforms besitzen, erschien nach dem sonstigen, von den anderen Thieren und vom Menschen abweichenden Verhalten des Hundes gegen Chloroform-anästhesirung keineswegs ausgeschlossen. Außerdem aber schienen mir gewisse Einzelheiten der vorliegenden Versuche, z. B. die Deutung des Zustandekommens der „Verfettungen“, ferner die Betheiligung des Blutes bei demselben theils nach den anatomischen Beschreibungen, theils nach anderweitigen Erfahrungen nicht ganz widerspruchsfrei zu sein und zu einer genaueren Untersuchung aufzufordern.

Die Versuche selbst stellte ich in der Weise an, dass ich die Thiere chloroformgeschwängerte Luft bis zum Eintritt vollkommener Unempfindlichkeit einathmen liess. War diese eingetreten, so wurde das Chloroformvehikel — ein zusammengefaltetes Handtuch, ein Wattebausch, Reagenzrohr — entfernt und erst dann wieder vor die Nasenöffnungen gebracht, wenn auf Schütteln einer Extremität sich Bewegungserscheinungen wieder einstellten. Besonderes Augenmerk wurde darauf verwendet, dass die Chloroformdämpfe nicht zu concentrirt eingehathmet wurden. Das zur Anwendung gekommene Chloroform wurde jedesmal auf seine Reinheit nach den Vorschriften des Pharmacopoea Germanica geprüft, und die Restvorräthe in dunklen Gläsern bis zur nächsten Verwendung aufbewahrt. Die Autopsie erstreckte sich in allen Fällen auf sämmtliche Organe; in den Protokollen sind aber nur die pathologischen Befunde verzeichnet. Die Diagnose auf Fett wurde durch Anwendung der Essigsäure- und Kalilaugenreaction, sowie in zweifelhaften

Fällen durch Osniumsäure gestellt. Bemerken möchte ich noch, dass ich die Versuche nicht chronologisch, sondern nach ihrer Zusammengehörigkeit aufführe, und dass die angegebene Zeit sich nicht auf die Dauer der Narkose, sondern auf die Dauer der Chloroformeinathmungen bezieht. Denn letztere Angabe dürfte eher als die in ihrem Eintritt nicht unerheblichen Schwankungen unterworfsene Narkosendauer einen Maassstab für die Vergleichung der Resultate abgeben. Die Chloroformeinathmungen suchte ich bei einem und demselben Thiere so oft als thunlich zu wiederholen, um ein möglichst prägnantes Wirkungsbild zu erzielen.

### A. Kaninchen.

Zur Controle wurden zwei Thiere untersucht:

a) halberwachsen, männlich, durch Genickstich getödtet.

Blassrothe Schleimhäute, starker Panniculus adiposus, Blut der grossen Venenstämmen dunkelroth, fest geronnen. Herz contrahirt, rechter Ventrikel nur schwach mit Gerinnseln gefüllt, Myocardium braunroth, fest. Leber dunkelbraun, glänzend mit regelmässigen, kleinen trüben Ringen, mässig fest, scharfe Ränder, blutreich; Gallenblase prall mit dünner Galle gefüllt. Milz blassroth, scharfe Ränder. Magen und Darmkanal stark gefüllt. Nieren rothbraun, glänzend, Glomeruli deutlich, Markschicht blassroth. Harn ohne abnorme Bestandtheile, insbesondere ohne Gallenfarbstoff.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt Folgendes: Herz, Fibrillen fleckige, aus Fett bestehende Körnung. Leber, die Zellen der Randzone der Acini reichlich mit grösseren Fettkügelchen gefüllt. Zellengrenzen und Kerne unversehrt.

b) Graues, erwachsenes Kaninchen, männlich, stirbt nach 5 Minuten langer Narkose. Das Sectionsergebniss ist fast dasselbe, wie bei Kaninchen a, nur finden sich hier noch in vereinzelten Epithelien des Nierenlabyrinths spärliche Fettkügelchen.

Man findet also beim anscheinend ganz gesunden Kaninchen eine ziemlich starke Fettinfiltration der Leber, ferner Fetttröpfchen wie bei der pathologischen Fettmetamorphose in den Muskelfibrillen des Herzens; außerdem können die Epithelien der Nieren leicht getrübt sein.

Am leichtesten und ungefährlichsten wurde die Narkose bei Kaninchen durch Vorhalten eines mit Chloroform gefüllten Reagenzgläschens herbeigeführt. Durch besondere Vorsicht beim Eintritt des Excitationsstadiums — Aussetzen mit den Einatmungen während des Beginns desselben — gelang es mir bei

zwei Thieren die Chloroforminhalationen ziemlich oft zu wiederholen.

I. Halberwachsenes Kaninchen weiblichen Geschlechts.

18. Jan.  $1\frac{1}{2}$  Stunden.

19. -  $2\frac{1}{2}$  - grosse Mattigkeit noch 2 Stunden nach Beendigung der Narkose.

20. -  $4\frac{1}{2}$  -

21. - Stirbt in einer erneuten Narkose.

Autopsie eine Stunde p. m. Schleimhäute cyanotisch, Fettpolster unter der Haut gut entwickelt, Venenblut dunkelbraunroth, flüssig, Herzblut locker geronnen. Leber grauroth, im Allgemeinen trübe, von kakaobutterähnlicher Consistenz. Der Harn zeigt mit durch Sonnenlicht zersetzer Salpetersäure deutlichen grünen, hierauf violetten Ring.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: die Fibrillen zeigen bei gut erhaltenen Querstreifung eine nur geringe, feinkörnige Trübung, welche auf Essigsäurezusatz bestehen bleibt. Leber: die Zellen der Randzone der Leberinseln prall mit grösseren und kleineren Fetttröpfchen gefüllt; die central gelegenen Zellen fast ganz intact. Nieren: Spärliche Fettkörnchen in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen.

Befund: Mittelstarke Fettinfiltration der Leber, sehr geringe Trübung des Myocardium und der Nieren, Gallenfarbstoffgehalt des Urins.

II. Erwachsenes, männliches Kaninchen.

12. Februar  $\frac{1}{2}$  Stunde,

13. -  $1\frac{1}{2}$  Stunden,

14. -  $1\frac{3}{4}$  -

15. -  $1\frac{1}{2}$  -

16. -  $1\frac{1}{2}$  -

17. - 1 Stunde,

18. - 2 Stunden,

19. - 1 Stunde,

20. -  $2\frac{1}{4}$  Stunden,

21. - wird ausgesetzt.

22. - Tod in der erneuten Narkose. Das

Thier hatte eine nennenswerthe Beeinflussung des Allgemeinbefindens nicht gezeigt.

Section  $1\frac{1}{2}$  Stunden p. m.

Unterhautvenenblut flüssig, Fettpolster fehlt. Herzmuskel braunroth, fest. Leber rothbraun, Acini deutlich abgegrenzt mit schmalen trüben Rändern, Gallenblase mit dünner Galle gefüllt. Magen und Darm zeigen reichlichen Inhalt. Nieren sind makroskopisch nicht verändert. Harn zeigt starke Eiweissreaction (Spermatozoen!); die Gmelin'sche Reaction fällt negativ aus.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: die Fibrillen weisen bei deutlicher Querstreifung eine sehr spärliche, aber gleichmässig vertheilte Körnung auf, welche aus Fett besteht. Die Skeletmuskeln sind intact. Leber: die Epi-

thelien der Randzone der Acini sind stark mit grösseren Fetttröpfchen gefüllt, während die übrigen entweder spärliches oder gar kein Fett enthalten. Nieren und Magen ohne Veränderung.

Befund: Fettinfiltration mittleren Grades in der Leber, spärliche Körnung des Myocardium.

Mit Ausnahme des Gallenfarbstoffgehalts des Urins bei dem 1. Versuche lässt sich ein positiver Schluss aus beiden Versuchen nicht ziehen. Wenn wir von der Fettinfiltration der Leber abssehen, welche, obwohl auch bei gesunden Thieren in ziemlicher Stärke gefunden, bei den beiden Versuchstieren stärker als gewöhnlich betroffen wurde, so fehlen andere Veränderungen vollkommen. Die Trübung des Herzmuskels ist eine derartige, wie sie sich auch bei den Controlkaninchen findet. Der Befund musste überraschen, weil die Zeitdauer der Chloroformeinnahmungen in beiden Fällen eine recht lange gewesen war (8, bezw. 13 Stunden), und ausserdem der Einwand nicht erhoben werden konnte, die Thiere hätten zu kurze Zeit nach Vornahme der Versuche gelebt, als dass es zu sichtbaren Veränderungen hätte kommen können. Dieser Einwand war bei den Kaninchenversuchen, welche Ungar anstellte — 1—2stündige Narkose und Tötung am folgenden Tage — nicht von der Hand zu weisen. Dass indessen aber auch bei Kaninchen der Tod nach Chloroform inhalationen nachträglich ohne andere nachweisbare Ursache eintreten kann, lehren die Versuche von Stanelli, Ungar und Strassmann. Trotzdem ist aus den beiden vorliegenden Experimenten der Schluss gerechtfertigt, dass das Chloroform bei Kaninchen per respirationem selbst ungewöhnlich lange Zeit und jedesmal bis zum Eintritt der Narkose zugeführt, erheblichere pathologische Veränderungen nicht zu erzeugen pflegt.

### B. Meerschweinchen.

Dieselben lassen sich ohne besondere Schwierigkeiten vermittelst eines vorgehaltenen chloroformgetränkten Tuches narkotisiren. Als Controlthiere dienten ein absichtlich getötetes und ein nach  $\frac{1}{2}$  stündiger Narkose plötzlich gestorbenes Meerschweinchen.

a) Erwachsenes, männliches Meerschweinchen. Genickstich. Schwach entwickelter Panniculus. Herz braunroth, derb. Leber rothbraun, glänzend, mit eingesprengten trüben Punkten. Nieren: Rindenschicht dunkelbraun, glänzend, Markschicht blass. Harn ohne Gallenfarbstoff.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: Querstreifung etwas undeutlich; nach Essigsäurezusatz tritt zwischen den Querstreifen eine mittlere Zahl feiner Körnchen hervor. Die Leberzellen sind ziemlich gleichmässig mit einer geringen Menge mittelgrosser Fetttröpfchen gefüllt. Nieren: in den Epithelien finden sich stellenweise feinste Fettkörnchen in mässiger Zahl.

b) Erwachsenes, männliches Meerschweinchen, stirbt nach 1½stündiger Narkose.

Der makroskopische Befund stimmt mit a vollkommen überein. Mikroskopisch wird Fett in den Muskelfasern des Herzens vermisst, dagegen ziemlich stark im muskulösen Theil des Zwerchfells vorgefunden; außerdem mässige Fettinfiltration der Leber.

Bei gesunden Meerschweinchen kann sich mithin eine mässige, aus Fett bestehende Trübung des Myocardium, des muskulösen Theiles des Zwerchfells, ferner der Nieren, sowie eine stärkere Trübung der Leberzellen vorfinden. Hierauf hat theilweise schon Litten<sup>1)</sup> hingewiesen.

Versuch I. Erwachsenes, männliches Meerschweinchen.

15. Februar 1½ Stunden.

16. - 1½ - Zeigt sich hierauf sehr matt, nimmt aber Nahrung zu sich.

17. - 1 Stunde.

18. - 1½ Stunden.

19. - 1½ -

20. - 2 - Sehr grosse Schlaffheit, mangelnde Fresslust.

21. - wird ausgesetzt.

22. - 4½ Stunden. Stirbt in der Nacht vom 22. zum 23. Februar.

Section am 23. Februar, Abends 4 Uhr.

Sichtbare Schleimhäute blassroth, Todtentstarre sehr stark, die grossen Venenstämmen mit lockeren dunklen Blute gefüllt. Herz contrahirt, rechte Kammer stark mit losen Gerinnseln gefüllt; Myocard hellbraun, mässig fest. Leber gelbbraun, leicht gerundete Ränder, trübe, blutreich; Gallenblase mit dünner Galle gefüllt. Magen mässig, Dünndarm stark mit gelbem Speisebrei gefüllt. Nieren rothbraun, Rinde leicht getrübt, Markschicht blass. Harn zeigt mit Salpetersäure einen violetten Ring ohne grünes Vorstadium (Indican).

Mikroskopische Untersuchung. Herz: die Muskelfasern erscheinen im Allgemeinen getrübt; nach Essigsäurezusatz bemerkt man eine nicht ganz gleichmässig verbreitete, ziemlich starke Anhäufung feinster Körnchen in den Fibrillen. Die Skeletmuskeln zeigen mit Ausnahme des Zwerchfells, welches dieselben Veränderungen wie das Herz aufweist, eine erheblich schwächere Trübung (Fett). Leber: gleichmässige Anhäufung von Fetttröpfchen in den

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 70. S. 10.

Zellen mit nur geringer Bevorzugung der Randzone. Zellgrenzen und Kerne deutlich. Nieren: die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen zeigen ziemlich regelmässig eine geringe Zahl feinster Fettkörnchen.

Befund. Fettmetamorphose des Herzens und der Skeletmusculatur, sowie der Nieren, Fettinfiltration der Leber.

Versuch II. Männliches, erwachsenes Meerschweinchen.

23. Februar 4½ Stunden. Hierauf grosse und anhaltende Depression.

24. - - - 2 -

Stirbt ungefähr 24 Stunden nach der letzten Narkose.

Section 5 Stunden p. m.

Hochgradige Todtenstarre, Panniculus mittelmässig, Venenblut dunkel, lose geronnen. Herz zusammengezogen, mit flüssigem Blute schwach gefüllt, Myokard graubraun, etwas weicher als normal. Leber rothgelb, trübe, ziemlich feste Consistenz, Gallenblase stark gefüllt. Niere: Rinde braunroth, glänzend, fest. Harn enthält viel Eiweiss.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: Querstreifung an den meisten Stellen undeutlich; die Muskelfasern sind durchweg mit auf Essigsäure deutlich hervortretenden, reihenweis angeordneten Fettkörnchen dicht gefüllt. Leber: ein breiter, etwa  $\frac{1}{3}$  des Acinus ausmachender Rand ist ganz dunkel, die Restpartie erheblich getrübt. Die Zellen der letzteren Zone sind gleichmässig mit zahlreichen feinen Körnchen bei gut erhaltenen Zellcontouren und weniger deutlichem Zellkerne gefüllt. Die Randzellen sind vollkommen mit Fettröpfchen angefüllt; Kerne nur vereinzelt und anscheinend blass zu sehen. Nieren: gleichmässige, feinkörnige Trübung des Labyrinths und der geraden Harnkanälchen. Zellgrenzen sind verwischt. Der Magen zeigt spärliches Fett in den Epithelien. Das Zwerchfell, die Zwischenrippenmuskeln mit Fettröpfchen reichlich gefüllt; die übrigen Muskeln zeigen nur fleckige Trübung.

Befund: Starke Fettmetamorphose des Herzens und des Zwerchfells, schwächere Fettmetamorphose der Extremitätenmusculatur, der Nieren und des Magens, starke Fettinfiltration der Leber.

In beiden Versuchen hat die fortgesetzte Inhalation von Chloroform während einer Reihe von Tagen zum Tode der Thiere geführt. Die Meerschweinchen zeigten schon während des Lebens ein anderes Verhalten als die Kaninchen, insofern als sie sehr spät nach Beendigung der Narkose ihr volles Bewusstsein wieder erlangten und sich hierauf noch in hohem Grade traurig zeigten. Bei dem einen Thiere waren 13½ Stunden Inhalation in einem Zeitraum von 8 Tagen nötig, um den Tod herbeizuführen, während er bei dem zweiten Falle bereits nach 6½ stündiger Einathmung während zweier Tage erfolgte. Bei dem letzten Versuche war die erste Narkose sogleich auf 4½ Stunden aus-

gedehnt worden. Die Sectionsergebnisse sind bei beiden Thieren ziemlich übereinstimmend. Gemeinsam war die Fettinfiltration der Leber, die Fettmetamorphose der Nieren, eines Theiles der Skelet- und der Herzmusculatur. Ob der Grad der fettigen Metamorphose des Herzens ein so hoher genannt werden kann, dass dadurch der Eintritt des Todes erklärt würde, wollen wir vorerst unerörtert lassen.

Ein dritter Versuch an einem Meerschweinchen wurde nach 12 stündiger Chloroformeinathmung innerhalb 6 Tagen durch Tötung unterbrochen.

Versuch III. Weibliches, sehr kräftiges Meerschweinchen wird vom 18. bis 23. Mai täglich je 2 Stunden chloroformirt. Das Allgemeinbefinden zeigte sich verhältnissmässig wenig getrübt, insbesondere war immer noch Appetit vorhanden. Die makroskopische Untersuchung des Cadavers ergiebt keine besonderen Abweichungen, dagegen findet man mikroskopisch Folgendes: Herz und Zwerchfell verbreitete mittelstarke, aus Fett bestehende Körnung. Leber: stark getrübte Peripherie der Acini. Nieren: verbreitete, aber mässige feinkörnige Trübung (Fett).

Der Urin zeigte deutliche Gallenfarbstoffreaction.

Die Organdestructionen sind in diesem Falle, wenn auch qualitativ weniger erheblich, doch dieselben wie in den beiden anderen Versuchen, welche mit nachträglichem Tode endigten.

### C. Ratten.

Zu den Versuchen fanden theils herangezüchtete weisse, theils eingefangene graue Ratten Verwendung. Die Inhalationen wurden unter einer Glasglocke vorgenommen, welche an ihrer Kuppel mit einem Loch versehen war und zur Ermöglichung des ungehinderten Luftdurchtritts auf eine kleine Leiste gestellt wurde. Chloroform wurde tropfenweise durch die Oeffnung an der Kuppel gegossen; es genügten schon wenige Tropfen, um eine 10—20 Minuten währende Narkose herbeizuführen. Traten asphyktische Zustände auf, so wurde die Glasglocke entfernt und frische Luft zugeführt.

Controlthier a. Weisse Ratte, männlich, stirbt nach 5 Minuten dauerner Narkose.

Autopsie unmittelbar nach dem Tode.

Schleimhäute cyanotisch, Panniculus adiposus fehlt, dagegen ist Fett im retroperitonealen Gewebe reichlich zugegen. Blut in den Unterhautvenen

dunkel, nicht geronnen. Herz braunroth, schlaff; rechte Kammer mit viel, linke Kammer mit einer geringen Menge dunklen Blutes gefüllt. Leber hellbraunroth, mit bläulichem Schimmer, mässig fest, blutreich. Milz bläulichroth, scharfgerändert. Magen und Darm stark gefüllt. Nieren: Rindenschicht braunroth, glänzend, Markschicht bläulichroth. Blase ist stark contrahirt und leer.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt nur in den Leberzellen eine mässige Menge von Fettkügelchen. Die anderen Organe vollkommen unversehrt.

Controlthier b. Graue männliche Ratte, stirbt 20 Minuten nach begonnener Chloroformeinathmung.

Dieses Thier lässt eine stärkere Fettinfiltration der Leber erkennen, als a, bietet aber sonst auch keine Abweichung.

Versuch I. Graue männliche Ratte, wird Morgens 1 Stunde chloroformirt und stirbt bei dem 4 Stunden später unternommenen Versuch einer Erneuerung.

Weder makroskopisch, noch mikroskopisch eine Abweichung von der Norm.

Versuch II. Weisse männliche Ratte.

19. Januar 1 Stunde, ist nachher etwas matt, frisst aber gut.

20. - 3 Stunden, stirbt asphyktisch.

Die Autopsie ergiebt einen vollkommen normalen Befund mit Ausnahme der flüssigen Beschaffenheit des Blutes in den grossen Venenstämmen.

Versuch III. Weisse männliche Ratte.

18. Januar 2 Stunden.

19. -  $1\frac{1}{2}$  - ; Tod während der Narkose.

Die Leber erscheint makroskopisch gelbroth, trübe, mässig fest und blutreich. Mikroskopisch bemerkt man am Herzen, dass die Fibrillen stellenweise feinste Körnchen in spärlicher Zahl enthalten, welche auf Essigsäurezusatz bestehen bleiben. Die sonst gut erhaltenen Leberzellen beherbergen ziemlich gleichmässig mehr oder weniger Fettkügelchen.

Befund: Vermehrte Fettinfiltration der Leber, geringe Fettmetamorphose des Herzens.

Der Tod erfolgte 25 Stunden nach der ersten Narkose.

Versuch IV. Weisse weibliche Ratte.

19. Januar 2 Stunden.

20. - Tod in der erneuten Narkose, und zwar 19 Stunden nach der ersten Chloroformirung.

Befund: Mittelstarke Fettinfiltration der Leber.

Versuch V. Weisse männliche Ratte.

1. Februar 3 Stunden.

2. - Tod nach  $2\frac{1}{2}$  stündiger, erneuter Narkose,  $25\frac{1}{2}$  Stunden nach Beendigung der ersten Betäubung.

## Section 3 Stunden p. m.

Starke Todtentstarre, mässige Fettanhäufung unter der Haut, Herz contrahirt, rothbraun, fest. Leber rothgelb, fleckweise getrübt, leicht gerundete Ränder, festweiche Consistenz. Magen und Darm ziemlich stark mit Futterbrei und Kothmassen gefüllt. An den übrigen Organen nichts Bemerkenswerthes. Harn ergiebt deutlich die Gmelin'sche Reaction auf Gallenfarbstoffe.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: fleckige Körnung, welche auf Essigsäure nicht verschwindet. Leber erscheint durchaus getrübt, am Rande jedoch stärker als nach dem Centrum hin.

Befund: Partielle Fettmetamorphose des Herzens, starke Fettinfiltration der Leber, Gallenfarbstoffgehalt des Urins.

## Versuch VI. Graue weibliche Ratte.

7. Februar 3 Stunden. Erholt sich sehr spät.

8. -  $2\frac{1}{4}$  -

9. - 2 -

Das Thier ist 6 Stunden nach Beendigung der Narkose noch ziemlich munter, stirbt während der Nacht, ist aber am Morgen des 10. Februar noch nicht vollkommen todtenstarr.

Section: Starke Todtentstarre; Schleimhäute cyanotisch, Venen prall mit dunklem, ungeronnenem Blute gefüllt. Herz besitzt rundliche Gestalt, rechter Ventrikel reichlich mit lockeren Gerinnseln gefüllt, Herzmuskel rothbraun und fest. Leber grauroth, getrübt, ziemlich fest. Nieren ohne makroskopische Veränderung. Harnblase leer.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: Querstreifung durch feinere Körner stellenweise verdeckt; nach Essigsäurezusatz treten sowohl die Körnchen als auch die Querstreifung deutlicher hervor. Die Leberzellen sind vornehmlich am Acinusrande mit Fettkörnchen gefüllt. Nieren: geringe, auf Kalilaugen-zusatz persistirende, feinkörnige Trübung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen.

Das Zwerchfell und die Zwischenrippenmuskeln zeigen sich ähnlich verändert, wie das Myocardium. Die Extremitätenmuskeln sind unversehrt.

Befund: Mässige Fettmetamorphose des Herzens, des Zwerchfells und Zwischenrippenmuskeln, der Nieren, geringe Fettinfiltration der Leber.

## Versuch VII. Weisse weibliche Ratte.

26. Januar  $\frac{3}{4}$  Stunden.

27. -  $1\frac{1}{4}$  -

28. - 2 - Ist hierauf sehr traurig.

29. -  $2\frac{1}{2}$  -

30. - Tod in der erneuten Narkose.

Makroskopisch fällt nur die graugelbe, stark getrübte Beschaffenheit der Leber auf.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: fleckige, feinkörnige Trübung, welche auf Essigsäure nicht verschwindet. Leber; die Acini besitzen einen

ganz undurchsichtigen Rand, während der Rest gleichmässig getrübt erscheint. Die Randzellen sind mit grossen Fetttropfen vollkommen, die übrigen mit kleineren und grösseren Tröpfchen bis zur Hälfte gefüllt. Die Nieren zeigen eine spärliche Körnung der epithelialen Auskleidung der gewundenen Harnkanälchen.

Befund: Geringe Fettmetamorphose des Herzens und der Nieren, starke Fettinfiltration der Leber.

**Versuch VIII. Graue männliche Ratte.**

23. Februar 2 Stunden.

24. - 2 -

25. - 1 Stunde.

26. - 1 -

27. - 1 -

28. - / 1 - Stirbt in der Narkose.

Section 28 Stunden nach dem Tode.

Todtenstarre mässig, Panniculus fehlt, Venenblut dunkelroth, ungeronnen. Herz ist mit dunklen, weichen Gerinnseln gefüllt; Myocard braunroth, fest. Leber gelblichroth, leicht getrübt, Ränder scharf, Consistenz festweich. Nieren rothbraun, glänzend, fest. Harnblase ist leer.

Mikroskopische Untersuchung. Herz, Skeletmuskeln, Nieren vollkommen unversehrt. Die Leber dagegen zeigt lauter mit kleinen Fettkügelchen gefüllte Zellen; Kerne und Zellgrenzen deutlich.

Befund: Starke Fettinfiltration der Leber.

**Versuch IX. Weisse männliche Ratte.**

6. Februar 1½ Stunden.

7. - 2 -

8. - 2½ -

9. - 2 -

10. - 2 -

11. - Tod nach versuchter Wiederholung der Narkose.

Section 24 Stunden p. m.

Starke Todtenstarre, cyanotische Schleimhäute, starke Abmagerung. Herz gross, rundlich, beide Kammern enthalten festgeronnenes Blut; Herzmuskel braunroth, fest. Leber braunroth, trübe, mässig fest. Nieren hellbraun, Rinde schwach getrübt. Harnblase leer.

Mikroskopische Untersuchung. Im Herzen ist die Querstreifung der Muskelfasern durch feinere Körnchen verdeckt, welche auf Essigsäurezusatz als Fleckchen bestehen bleiben. Die Leber besitzt am Rande der Acini vollkommen mit Fetttröpfchen erfüllte Zellen, während die überwiegende Mehrzahl spärlicher mit solchen angefüllt ist. Nieren: stellenweise bemerkt man ganze gewundene Harnkanälchen durch reichliche Fettkörnchenlagerung getrübt; die Zellcontouren sind dabei ganz verschwommen und die Kerne undeutlich. Nebenbei bemerkt man gelbe Schollen und Gelbfärbung der Körnchenzellen.

Befund: Partielle Fettmetamorphose des Herzens und der Nieren, Gallenfarbstoff in diesen, mittelstarke Fettinfiltration der Leber.

Versuch X. Weisse Ratte, weiblich.

9.	Februar	$\frac{1}{2}$	Stunde.
10.	-	2	Stunden.
11.	-	$2\frac{1}{4}$	- Ist hierauf sehr matt.
12.	-	2	-
13.	-	1	Stunde.
14.	-	1	-
15.	-	$\frac{1}{2}$	-
16.	-	1	-
17.	-		Stirbt nach $\frac{3}{4}$ stündiger Narkose plötzlich.

Section 36 Stunden nach dem Tode.

Der Cadaver ist gefroren. Fett in der Unterhaut mässig zugegen, Blut in den Venenstämmen der Extremitäten locker geronnen, Herz prall mit Blut gefüllt; Myocard rothbraun, fest. Leber grauroth, Zeichnung etwas verwischt, trübe, brüchig. Nieren: Corticalis rothbraun, glänzend; Markschicht blass. Harnblase leer.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: Querstreifung durchweg getrübt, nach Essigsäurezusatz wird sie deutlicher, gleichzeitig treten aber feinkörnige Flecken von mässiger Ausdehnung deutlicher hervor. Leber erscheint durchaus trübe: die Zellen sind mindestens zur Hälfte, an der Peripherie aber prall mit grösseren und kleineren Fetttröpfchen gefüllt. In den Nieren sind die Epithelien des Labyrinths gleichmässig, aber nicht besonders stark mit feinsten Fettkügelchen gefüllt.

Befund: Mässige Fettmetamorphose des Herzens und der Nieren, starke Fettinfiltration der Leber.

Bei den an Ratten angestellten Versuchen ist zuvörderst hervorzuheben, dass sich dieselben vor anderen Versuchsthieren dadurch auszeichnen, dass die Parenchyme mit Ausnahme einer geringeren oder stärkeren Fettinfiltration der Leber kein Fett aufweisen; namentlich sind die Fibrillen des Herzens normal frei von Fetttröpfchen. Uebersieht man die Versuchsergebnisse, so fällt vor Allem der Umstand auf, dass nur in einem Falle auf die Inhalationen von Chloroform mehrere Stunden nach Beendigung der Narkose der Tod eingetreten ist. Die Untersuchung dieses Thieres (VI), welches am 1. Versuchstage 3 Stunden, am zweiten  $2\frac{1}{4}$  und am dritten 2 Stunden lang betäubt wurde, ergab nur eine geringe Fettmetamorphose des Herzens und Zwerchfells und der Nieren, sowie eine ebenfalls nicht bedeutende Fettinfiltration der Leber. Andere Veränderungen waren nicht nach-

zuweisen. Wenn wir uns die Frage vorlegen, ob die festgestellte sichtbare Herzveränderung hätte hinreichen können, den Tod des Thieres herbeizuführen, so muss dieses entschieden verneint werden. Ob wir gleich nichts Genaueres darüber wissen, welcher Grad von Fettmetamorphose ein Rattenherz functionsunfähig macht, so lassen doch die übrigen Befunde, bei welchen Verfettungen höheren Grades constatirt wurden, ohne dass nachträglicher Tod eingetreten oder zu erwarten gewesen wäre, diese Verneinung rechtfertigen. Wichtig aber ist es, dass nach der Autopsie eine andere Todesursache als die vorausgegangenen Chloroformeinathmungen nicht angenommen werden kann.

Eine einstündige Narkose zeigte weder bei dem 4 Stunden (I), noch bei dem 21 Stunden (II) später herbeigeführten Tode irgend welchen Effect. Nach zweistündiger Narkose bemerkt man in einem Falle (III) geringe Fettmetamorphose des Herzens und vermehrte Fettinfiltration der Leber, während bei einem Thiere gleichen Wurfes (IV) unter denselben Bedingungen nur eine stärkere Fettanhäufung in der Leber sich zeigte. Indessen war der Tod im erstenen Falle nach 25 Stunden, im zweiten schon nach 19 Stunden erfolgt. Eine 3 stündige Narkose (V) erzeugte eine etwas erheblichere Veränderung des Herzens als bei III, ausserdem eine starke Fettleber und Gallenfarbstoffgehalt des Urins. Hier war der Tod 25 Stunden nach Beendigung der Narkose eingetreten. Aehnliche Veränderungen fanden sich bei VII; hier wurde in 4 Tagen zusammen 8 Stunden inhalirt. Dagegen zeigte Ratte VIII, welche in 5 Tagen im Ganzen 7 Stunden eingeathmet hatte, lediglich eine starke Fettinfiltration der Leber. X war in einem Zeitraume von 8 Tagen  $10\frac{1}{4}$  Stunden den Chloroformdämpfen bis zur Betäubung ausgesetzt und liess neben einer starken Infiltration der Leber mit Fett nur eine geringe Metamorphose des Herzens und der Nieren erkennen.

Die erheblichsten Veränderungen, welche bei den Versuchen mit Ratten erzielt wurden, fanden sich bei IX. Die Inhalation dauerte 5 Tage lang je circa 2 Stunden. Ausser den Organveränderungen liess sich Gallenfarbstoff in den Nieren nachweisen. Eine hochgradige Läsion der Gewebe resultirt demnach selbst bei langer Einwirkung des Chloroforms bei Ratten nicht. Es unterliegt aber keinem Zweifel, dass auch bei Ratten im Gefolge

der Chloroformeinathmungen fettige Metamorphose an verschiedenen Organen auftreten kann. Wenn dieselbe nur einen bescheidenen Grad erreicht, so ist hierbei vielleicht in Betracht zu ziehen, dass zur Herbeiführung der Narkose bei den Ratten eine unverhältnismässig kleine Menge Chloroforms nothwendig ist, so dass das Gesamtquantum des dem Körper zugeführten auch in den am längsten durchgeführten Versuchen nur als ein ganz geringes bezeichnet werden muss.

#### D. Tauben.

Die Tauben wurden durch Vorhalten eines mit Chloroform gefüllten Reagenzrohres leicht und anhaltend chloroformirt. Die zu den Versuchen verwendeten Tauben waren schon seit längerer Zeit in Gefangenschaft gehalten.

Als Controlthier diente eine Taube, bei welcher der Tod eingetreten war, ehe Narkose erzielt wurde.

Blut der grossen Gefässtämme fest geronnen; das Herz ist zusammengezogen, braunroth und fest. Die Leber besitzt eine blossbraune, mit gelben Punkten untermischte Farbe, Consistenz mässig fest. Die Nieren sind hellbraun, glänzend, ziemlich fest.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt: mässige Fettinfiltration der Leber, sowie aus Fett bestehende Trübung der Brustmuskeln und in geringem Grade der Nieren.

Versuch I. Graue junge Taube. Wird vom 1.—4. Mai je 2 Stunden chloroformirt. Absichtlich herbeigeführter Tod am 5. Mai.

Autopsie unmittelbar nach dem Tode.

Herz zusammengezogen, vordere Kammern mit wenig Blut gefüllt. Der Magen enthält eine geringe Menge Haferkörner. Leber grauroth, leicht getrübt. Nieren hellbraun, glänzend.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich eine mittelstarke Fettmetamorphose des Herzens und eine vermehrte Fettinfiltration der Leber. Ausserdem waren die Brustmuskeln stark gekörnt.

Versuch II. Graue junge Taube.

Chloroformeinathmungen vom 13.—20. April je 2 Stunden täglich. Tod am 21. April während einer neuen Narkose.

Section 3 Stunden später.

Makroskopisch lässt sich an den Eingeweiden eine Veränderung nicht nachweisen.

Mikroskopische Untersuchung. Herz und Brustmuskeln zeigen eine mässige Fettkörnchenansammlung in den Fibrillen. Die Leberzellen enthalten gleichmässig spärliche Fetttröpfchen.

Befund: Fettmetamorphose des Herzens und Fettinfiltration der Leber, beides in geringem Grade.

Versuch III. Weisse Taube, wird vom 2.—12. März täglich je 2 Stunden chloroformirt; der Tod erfolgt am 13. März während der Narkose.

Section 24 Stunden p. m.

Makroskopisch durchaus nichts Abweichendes an den Organen; mikroskopisch dagegen sieht man, dass die Muskelfasern des Herzens mit einer grossen Menge feinsten Körnchen gefüllt sind. Dieselbe Trübung zeigen die Fibrillen der Körpermuskeln. Die Leber enthält nur wenig Fett in ihren Zellen. Die übrigen Organe sind intact.

Befund: Fettmetamorphose der Herz- und Skelettmusculatur.

Versuch IV. Graue junge Taube, sehr munter, zeigt guten Appetit. Chloroformeinathmung von  $1\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$  Uhr, erholte sich sehr spät, ist hierauf sehr traurig, hockt am Boden des Käfigs und verweigert die Aufnahme von Nahrung. Der Tod erfolgt am 13. April Morgens 9 Uhr ( $19\frac{1}{2}$  Stunden nach Beginn der Narkose).

Section 5 Stunden später.

Todtenstarre mässig, Haut bläulichroth, Blut lose geronnen, Herz rothbraun, fest, zusammengezogen. Leber gelblichroth, trübe, weich. Nieren graubraun, mässig fest.

Mikroskopische Untersuchung. In sämtlichen Muskelfasern des Herzens ist eine reichliche, aus Fett bestehende Körnung in reibenförmiger Anordnung vorhanden. Dasselbe Bild findet sich am Brustmuskel. Sämtliche Leberzellen sind mit grösseren und kleineren Fetttröpfchen prall gefüllt. Die Zellgrenzen sind sehr deutlich. Die Nieren zeigen nur eine mässige Fettanhäufung in den Epithelien.

Befund: Starke Fettmetamorphose der quergestreiften Musculatur, besonders des Herzens, starke Fettinfiltration der Leber, mässige Fettmetamorphose der Nieren.

Die Taubenversuche sind von den an Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten angestellten etwas abweichend ausgefallen. Bei der Beurtheilung der Sectionsdaten war zu berücksichtigen, dass bei anscheinend ganz gesunden Tauben außer in der Leber auch in den Nieren und in den Skelettmuskeln Fett sich vorfinden kann. Im Versuche I war nach einer 8stündigen Chloroformeinathmung, die sich auf 4 Tage vertheilte, eine mittelstarke Fettmetamorphose des Myocardium zu constatiren. Das Allgemeinbefinden war nach den beiden letzten Versuchen noch mehrere Stunden nach Beendigung der Narkose in ziemlich hohem Grade gestört, jedoch erholte sich das Thier immer wieder soweit, dass es Futter zu sich nahm.

Eine doppelt solange Narkotisirung — 16 Stunden in 8 Tagen bei II — hatte nun keineswegs, wie zu erwarten gewesen wäre, einen gesteigerten Effect. Im Gegentheil fand sich bei diesem Thiere, dessen Allgemeinbefinden nur nach den ersten Narkosen längere Zeit gestört erschien, lediglich eine mässige Fettmetamorphose im Herzen, während die übrigen Organe eine nennenswerthe Abweichung von der Norm gleichwie bei I nicht darboten. Versuch III, bei welchen 22 Stunden lang Chloroform eingeathmet worden war, ergab eine ausgeprägte Fettmetamorphose des Herzens und der Skeletmuskeln bei vollkommener Integrität der Leber und Nieren. Zu bemerken ist, dass dieses Thier vom 7. Versuchstage an bedeutend verminderten Appetit und ziemlich grosse Traurigkeit in der Zeit zwischen den Versuchen an den Tag legte.

Nach diesen Befunden war der Versuch IV im höchsten Grade überraschend. Nach einer nur zweistündigen Narkose tritt im Gegensatz zu den übrigen Tauben eine auffallende Depression nach Beendigung des Versuches und  $19\frac{1}{2}$  Stunden später der Tod ein. Das Thier sass noch 3 Stunden, nachdem die Einathmungen aufgehört hatten, traurig im Käfig, ohne zu fressen und beim Ergreifen Fluchtversuche zu machen. Die Fettmetamorphose des Herzens war in diesem Falle so stark ausgeprägt, wie nach 22 stündiger Narkose bei III. Ausserdem aber zeigte dieser mit nachträglichem Tod endigende Versuch eine starke Fettinfiltration der Leber und geringe Fettmetamorphose der Nieren.

Nicht unerwähnt will ich lassen, dass bei der Taube die Leber nicht wie bei den bisher behandelten Versuchstieren die erste und auffälligste Veränderung darbot, sondern trotz bestehender Destructionen des Herzens sich meistens beinahe unverändert zeigte.

Insoweit also aus diesen Versuchen ein Schluss gezogen werden kann, muss für die Tauben die Behauptung aufgestellt werden, dass in der Empfindlichkeit gegen die Nachwirkung des Chloroforms ganz ungewöhnliche individuelle Verschiedenheiten bestehen. Eine anatomische Grundlage, auf welche diese Verschiedenheiten zurückgeführt werden könnten, wurde nicht festgestellt.

## E. Katzen.

Die Katzen wurden ebenso wie die Hunde durch Vorhalten eines mit einer mässigen Menge Chloroforms getränkten, zusammengelegten Handtuches betäubt. Bei sämmtlichen Thieren wurde bei der erstmaligen Vornahme der Inhalation ein sehr starkes und langandauerndes Excitationsstadium wie bei Potatothen beobachtet, welches indessen bei Wiederholungen sich erheblich schwächer gestaltete. War die Narkose eingetreten, so wurde mit den Einathmungen des Chloroforms vollkommen ausgesetzt; die Narkosen hielten bei den Katzen lange an und wurden bei beginnendem Erwachen durch wenig Chloroform wiederhergestellt. Bei Hunden war die Dauer einer Narkose erheblich kürzer, trotzdem mehr  $\text{CHCl}_3$  verbraucht wurde. Im Gegensatz zu den Angaben in der thierärztlichen Literatur habe ich bei meinen Versuchen gefunden, dass nach Ueberwindung des ersten Excitationsstadiums die tiefste Narkose jedesmal leicht herbeigeführt und lange unterhalten werden konnte. So sagt z. B. Vogel<sup>1)</sup>: „bei Katzen riskirt man fast regelmässig den Eintritt des Todes unter der Hand“. Bei meinen Versuchen trat der Tod während der ersten Narkose in keinem Falle ein; es gelang sogar, an zwei Thieren die Narkose eine ganze Reihe (bis zu 17 Tagen) bei Beobachtung der angedeuteten Vorsichtsmaassregeln zu wiederholen, ohne dass der Tod während derselben eingetreten wäre. Nur in einem Falle erfolgte derselbe bei der zweiten Wiederholung, nachdem Tags zuvor eine 3 stündige Narkose bewerkstelligt worden war. Diesen Punkt hebe ich beiläufig besonders hervor, weil derselbe eine gewisse Wichtigkeit für die thierärztliche Praxis besitzt.

Controlthier a. Männliches Kätzchen, 8 Wochen alt, hat am 1. Februar trichinenhaltiges Schweinefleisch als Futter erhalten und wird am 3. Februar durch Genickfang geföldtet.

Autopsie. Wenig Fett unter der Haut. Herz zusammengezogen, rechter Ventrikel mit festen Gerinnseln gefüllt; Myocard rothbraun, fest. Dünndarm mit Trichinen enthaltendem Schleim gefüllt. Leber bläulichbraun, deutlich gezeichnet, glänzend, fest, blutreich. Nieren: Rinde hellbraun, glänzend, Markschicht dunkelroth. Harn ohne Gallenfarbstoff.

<sup>1)</sup> Vogel, Specielle Arzneimittellehre für Thierärzte. S. 563.

Mikroskopisch finden sich in der Leber in wenigen Zellen vereinzelte Fettkörnchen. Die Nieren enthalten in den gewundenen Harnkanälchen spärliche Fettkörnchen, in mehreren geraden aber reichlichere grosse Fetttropfen. Die übrigen Organe sind fettfrei.

Controlthier b. Derselbe Befund ergiebt sich bei einer zweiten,  $\frac{3}{4}$ jährigen, gut genährten Katze.

Wir sind nach diesen beiden Controleuntersuchungen zu der Annahme berechtigt, dass der Fettreichtum der Parenchymzellen bei Katzen normal ein sehr geringer ist und sich auf die Leber- und Nierenepithelien beschränkt, dass aber die übrigen Organe, in erster Linie das Herz davon frei sind.

Versuch I. Sehr muntere Katze,  $\frac{3}{4}$ jährig, wird den 16. April 3 Stunden chloroformirt (1—4 Uhr), am 17. April von 9—10 $\frac{1}{2}$  Uhr, stirbt aber während der Narkose.

Section um 4 Uhr desselben Tages.

Sehr starke Todtentstarre, Paanicus gut entwickelt, Blut locker geronnen. Herz rundlich, gut zusammengezogen, enthält viel lockere Gerinnsel, ist rothbraun und fest. Leber gelblichbraun, trübe, Acini deutlich, Consistenz fest, Gallenblase gut gefüllt. Nieren: äussere Rindenschicht rothbraun, innere grauroth, trübe, Markschicht bläulichroth. Harnblase mit grünlich schimmerndem, saurem, klarem Harne gefüllt; derselbe lässt keinen Gallenfarbstoffgehalt erkennen.

Mikroskopische Untersuchung. Die Lunge zeigt Fettembolien in Form hinter einander liegender Tropfen und wurstförmiger Massen. Herz: unbedeutende feinkörnige Trübung, welche auf Essigsäurezusatz bestehen bleibt. Zwerchfell unversehrt, dagegen der Kriescheibenstrecker und Unterschluterblattmuskel wie das Herz verändert. Leber: sämmtliche Zellen in ihren Contouren gut erhalten, aber mit grösseren und kleineren Fetttröpfchen prall gefüllt. Nieren: ungemein starke Fettinfiltration der geraden Harnkanälchen.

Befund: Mässige Fettmetamorphose der Herz- und theilweise der Skelet-muskulatur, starke Fettinfiltration der Leber, Fettembolien der Lungen (letzt aufgeföhrte Veränderung ist höchstwahrscheinlich auf die energisch ausgeführte künstliche Athmung zurückzuführen).

Versuch II. Schwarzer, alter Kater, sehr lebhaft, wohlgenährt.

Das Thier wird vom 26. Januar bis 4. Februar täglich 2 Stunden chloroformirt. Hierbei war zu beobachten, dass dasselbe zu den ersten Narkosen bedeutend mehr Chloroform verbrauchte, als zu den späteren; außerdem war die Katze in der Zeit zwischen den Inhalationen sehr matt und liess alles willig mit sich geschehen. Die Futteraufnahme war im Anfange erheblich verringert, vom 1. Februar an wurde nur mehr Wasser aufgenommen. Der Tod wurde durch Genickstich herbeigeführt.

Section 1 Stunde p. m.

Fett in ziemlich grosser Menge vorhanden, gelblich gefärbt. Myocard braunroth, fest. Leber rothgelb, trübe, weich, leicht gerundete Ränder, Gallenblase stark gefüllt. Der Magen enthält eine graue, schaumige Flüssigkeit, der Dünndarm eine gelbe, schleimähnliche Masse. Nieren grauroth, leicht getrübt, Markschicht hellroth, mit gelblichem Schimmer. Harnblase enthält ziemlich viel Harn mit deutlicher Gallenfarbstoffreaction.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: die Muskelfasern sind gleichmässig feinkörnig geträubt, Querstreifung undeutlich. Nach Essigsäurezusatz tritt diese deutlicher hervor und man bemerkt zwischen den Querstreifen feinste Körnchen ziemlich dicht eingesprengt. Leber enthält durchweg stark getrübte Zellen, ausserdem vereinzelte gelbe Schollen. Die Leberzellen sind vollkommen mit grösseren Fetttröpfchen gefüllt, die Zellgrenzen deutlich erhalten. Nieren zeigen in den gewundenen Harnkanälchen eine sehr grosse Menge kleinerer Fettkügelchen. Magen ist durchaus feinkörnig (Fett) geträubt. Zwerchfell zeigt eine mässige feinkörnige Trübung, andere untersuchte Muskeln (Psoas, Gracilis, Longissimus dorsi) erwiesen sich als intact.

Befund: Leichter Icterus, mittelstarke Fettmetamorphose des Herzens und Zwerchfells, geringer in den Nieren und im Magen, starke Fettinfiltration der Leber.

Versuch III. Schwarz- und weissgescheckte Katze, weiblich,  $\frac{3}{4}$  Jahre alt, wird vom 4.—18. Februar täglich 2 Stunden chloroformirt, zeigt im Allgemeinen dasselbe Verhalten, wie Versuch II, nur hält bei diesem Thiere die Fresslust bis zu dem absichtlich herbeigeführten Tode, wenn auch in geringem Grade, an.

#### Section 6 Stunden p. m.

Todtentstarre ist an den Vorderextremitäten stark, hinten nur mässig ausgeprägt. Fettpolster in der Subcutis fehlt. Herz von rundlicher Gestalt, rechte Kammer zeigt starke Füllung mit lockeren Gerinnseln; Myocardium blassbraun, schlaff. Leber gelb, mit eingesprengten rothen Punkten, vollkommen trübe, festweich, Ränder leicht gerundet; Gallenblase voll. Magen stark zusammengezogen, enthält graugrünen Schleim, der Dünndarm eine schleimige Masse von gelber Farbe. Nieren: Rinde grauroth, trübe, Marksicht blass und glänzend, Consistenz fest. Harnblase ist leer.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: nur in spärlichen Muskelfasern ist die Querstreifung deutlich sichtbar, die überwiegende Zahl erscheint wie bestäubt und bei genauerer Untersuchung mit reihenweise angeordneten feinsten Fettkörnchen gefüllt. Nieren: die gewundenen Harnkanälchen sind ziemlich gleichmässig und dicht mit Fettkügelchen kleinster Grösse gefüllt, zwischen welchen die Kerne noch ziemlich deutlich erscheinen, während die Zellcontouren verschwunden sind. Die Schaltstücke und geraden Kanälchen sind mit grösseren Fettropfen erfüllt. Leber: die Leberzellen erscheinen trübe, die Ueberzahl vergrössert; mittelgrosse Fettropfen erfüllen prall die Zellen, deren Abgrenzungen sehr deutlich sind, Bevorzugung der peripherischen Zone. Magen: die Drüsenepithelien sind durchaus feinkörnig geträubt. Die

Musculatur des Zwerchfells ist wie das Herz, die übrige quergestreifte Musculatur in geringerem Grade getrübt.

Befund: Bedeutende Abmagerung, sehr starke Fettmetamorphose des Myocardium und Zwerchfells, geringere der übrigen Musculatur, der Nieren, des Magens, starke Fettinfiltration der Leber.

Versuch II und III bieten im Vergleich zu den nachfolgenden Experimenten einen sehr bemerkenswerthen Gegensatz. Wenn auch diese beiden Thiere die chronischen Chloroforminhalaitionen nicht reactionslos ertrugen, sondern wie schon erwähnt in Folge der Narkose verminderte oder aufgehobene Fresslust und grosse Mattigkeit zeigten, überhaupt den Eindruck von kranken Thieren gewährten, so ist doch hervorzuheben, dass es bei ihnen gelang eine zweistündige Chloroformirung 10 bezw. 15 Mal zu wiederholen. Empfindlichkeit und Bewusstsein kehrten bald nach Beendigung der Chloroformeinathmungen zurück; die Bethägigung des Willens dagegen schien bedeutend länger vermindert. Nahm man die Thiere aus dem Käfig, so suchten sie nicht mehr wie vorher zu entweichen, sondern blieben zusammengekauert am Boden sitzen oder verkrochen sich langsam in eine Ecke. Die Herabsetzung der Willensäußerung hielt in der Regel bis zur Erneuerung der Narkose am andern Tage an. Sämmtliche beschriebenen 3 Thiere liessen fettige Metamorphose der quergestreiften Musculatur, hauptsächlich des Herzens wahrnehmen, daneben immer eine sehr bedeutende Fettinfiltration der Leber. Ausserdem waren im 2. und 3. Versuche die Epithelien der Nieren und des Magens durch Fett getrübt.

Versuch IV. Gestromte weibliche Katze, 1 Jahr alt.

15. Februar 1½ Stunden Chloroformirung; frisst hierauf nicht.

16. - 1 Stunde (von 11 — 12 Uhr), erwacht hierauf, ist jedoch sehr apathisch. Abends 6 Uhr lebt sie noch, wird aber des anderen Morgens todt, und zwar mit ausgeprägter Starre im Käfig gefunden.

Section am 16. Februar, Mittags 12 Uhr.

Panniculus adiposus mässig entwickelt; die grossen Venenstämmen mit dunklem, ungeronnenem Blute gefüllt. Herz von rundlicher Gestalt, zusammengezogen, die Kammern mit losen Gerinnseln gefüllt; Herzmuskel hellbraun, etwas schlaff. Leber gelbroth, trübe, blutreich, Gallenblase stark gefüllt; Magen leer, der Darmtractus stark gefüllt. Nieren: Rindenschicht grauroth, leicht trübe. Harn intensiv gelb, sauer, ohne Gallenfarbstoffreaction.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: an allen Fasern ist die Querstreifung durch reichliche feine Körnung undeutlich; die Körnchen treten auf

Essigsäure deutlicher hervor. Besonders starke Häufung dieser Körnchen an den Papillarmuskeln. Leber: sämmtliche Zellen, am stärksten diejenigen der Randzone mit Fetttröpfchen mittlerer Grösse gefüllt, Kerne verdeckt, Zellgrenzen scharf. Nieren: Labyrinth mässige, feinkörnige Trübung. Das Zwerchfell beinahe so stark wie das Herz verändert, die übrigen Muskeln ohne Abweichungen von der Norm.

Befund: Starke Fettmetamorphose des Herzens und Zwerchfells, geringe Fettmetamorphose der Nieren, starke Fettinfiltration der Leber.

Bei dieser Katze genügte schon eine zweimalige Anwendung der Chloroformeinathmungen ( $2\frac{1}{2}$  Stunden in 2 Tagen) zur Erzeugung von Veränderungen, welche das Fortbestehen des Lebens unmöglich machten.

Versuch V. Katze, schwarzbraun, weiblich,  $\frac{2}{3}$  Jahre alt, sehr munter, entwickelt guten Appetit. Der aufgefangene Harn ist hellgelb und ohne abnorme Bestandtheile.

11. April 2 Stunden, hierauf sehr niedergeschlagen, nimmt aber Futter zu sich.

12. - 2 - frisst hierauf nichts, ist sehr traurig und schlaff, wird am 13. April Morgens 7 Uhr mit vollkommener Todtentstarre aufgefunden.

Section um 12 Uhr desselben Tages.

Todtentstarre sehr stark. Panniculus sehr schwach entwickelt, Blut nicht geronnen. Herz hellbraun, ziemlich fest zusammengezogen, enthält eine mittlere Menge ungeronnenes Blut. Leber rothgelb, Peripherie der Acini ganz gelb und trübe, Consistenz mässig fest, Gallenblase stark gefüllt. Magen ziemlich stark mit Speisebrei versehen. Seine Schleimhaut zeigt in der Portio pylorica punkt- und strichförmige Hämorrhagien. Nieren hellbraun. Harnblase leer.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: sämmtliche Muskelfasern zeigen bei gut erhaltener Querstreifung eine reichliche, aus Fett bestehende Körnung. Zwerchfell, Psoas, Kniestiebenstrecker in gleicher Weise, beide letztere aber in geringerem Grade verändert. In der Leber tritt mikroskopisch mehr Fett zu Tage, als makroskopisch anzunehmen war. Die in ihren Contouren gut erhaltenen Zellen sind besonders am Rande der Acini prall mit grösseren und kleineren Fetttröpfchen gefüllt. Nieren: ganz mässige Ansammlung von Fettkügelchen in den Epithelien des Labryinths.

Befund: Starke Fettmetamorphose des Myocardium und des Zwerchfells, ferner geringere der Skeletmuskeln und Nieren, sehr starke Fettinfiltration der Leber.

Dieser Versuch zeigt mit IV die grösste Uebereinstimmung; nach verhältnismässig kurzer Anwendung des Chloroforms tritt nachträglicher Tod mit starker Fettmetamorphose des Herzens, des Zwerchfells und der übrigen quergestreiften Musculatur ein.

Versuch VI. Gestromte weibliche Katze,  $\frac{2}{3}$  Jahre alt, sehr munter, frisst gut. Der aufgefangene Harn ist hell und ohne pathologische Abweichungen.

16. Januar 2 Stunden tiefe Narkose; gelingt sehr leicht.  
 17. - 2 - ist hierauf sehr matt.  
 18. - 3 - frisst hierauf nichts, starke Depression.  
 19. -  $3\frac{1}{2}$  - Das Thier liegt 2 Stunden nach Ablauf der Narkose  
       (Abends 8 Uhr) theilnahmslos im Käfig und wird  
       des anderen Morgens 8 Uhr tot vorgefunden.

Section 20. Januar, Vormittags 11 Uhr.

Unterhautvenen mit dunklem, nicht geronnenem Blute gefüllt. Fettpolster fehlt. Herz enthält in beiden Kammern viel Blut; Myocard ist braunroth, ziemlich fest. Leber besitzt eine gelbe mit rothen Punkten durchsetzte Grundfarbe. Schnittfläche trübe, blutreich, Consistenz kakao-butterähnlich. Gallenblase gefüllt. Nieren: Rindenschicht grauroth, Zeichnung etwas undeutlich, Markschicht bläulichroth. Harnblase mit Urin prall gefüllt; derselbe gibt mit zersetzter Salpetersäure einen deutlichen grünen und hierauf violetten u. s. w. Ring.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: die Querstreifung ist fleckweise undeutlich; nach Essigsäurezusatz treten dort Anhäufungen feinster Körnchen scharf hervor. Diese Flecken nehmen ungefähr den 4. Theil der Muskelfasern ein. Das Zwerchfell zeigt sich wie das Herz verändert, die Extremitätenmuskeln dagegen lassen nur spärliche Fettkörnchen zwischen den Querstreifen erkennen. Leber: manche Acini wenig getrübt, andere besitzen einen breiten dunklen Ring an der Peripherie, nur wenige sind durchaus trübe. Kerne und Zellgrenzen deutlich. Nieren: grosse Fettropfen in den Epithelien der Tubuli recti; außerdem enthalten die gewundenen Kanälchen feinste Körnchen (Fett) in mittlerer Zahl.

Befund: Partielle Fettmetamorphose der Herz- und Skelettmusculatur, der Nieren, starke Fettinfiltration der Leber, Gallenfarbstoffgehalt des Urins.

Die Destruction des Herzens war in diesem Falle keineswegs so ausgeprägt, wie bei IV und V. Wenn man bedenkt, dass die Fettmetamorphose des Herzens in den durch absichtlich herbeigeführten Tod beendigten Versuchen II und III eine viel stärkere war, so erscheint es nicht gerechtfertigt, in diesem Falle den Tod auf die zu Tage tretenden Veränderungen des Herzens zurückzuführen.

Versuch VII. 8 Wochen altes, männliches Kätzchen,

Den 27. Februar 1 Stunde.

28. -  $2\frac{1}{2}$  Stunden, frisst hierauf wenig.  
 1. März  $3\frac{1}{2}$  -  
 2. - 5 - Erwacht zwar wieder, kauert aber apathisch in einer Ecke des Käfigs. Stirbt in der Nacht vom 2./3. März. Todtentstarre ist Morgens 8 Uhr erst an den Vorderextremitäten eingetreten.

Autopsie am 3. März, Nachmittags 4 Uhr. Sehr magerer Leichnam. Das Blut der grossen Venenstämmen dunkelroth, locker geronnen. Herz zusammengezogen, vordere Kammer prall mit Blut gefüllt; Myocard hellbraun und fest. Leber grauroth, trübe, ziemlich fest, Blutgehalt mässig, Gallenblase

ziemlich stark gefüllt. Magen enthält nichts als grünlich gefärbten Schleim. Nieren sind hellbraun, Rindendurchschnitt leicht getrübt. Harnblase leer.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: die Muskelfasern sind stellenweise ganz unversehrt, an den meisten Stellen aber feinkörnig getrübt. Die Körnung besteht aus Fett; die Fettkörnchen sind auffallend klein. Die Skelet-musculatur ist unverändert. Leber: gleichmässige Ansammlung von Fett-körnchen in den Leberzellen, und zwar in grosser Menge. Zellen scharf von einander abgegrenzt. Nieren: im Epithelbeläge des Labyrinths werden bei gut erhaltenner Structur spärliche Fettkörnchen in gleichmässiger Vertheilung angetroffen.

Befund: Partielle, mässige Fettmetamorphose des Herzens, geringe fettige Metamorphose der Nieren, starke Fettinfiltration der Leber.

Für Katzen stellt mithin das Chloroform ein Gift vor, welches auch nur etliche Stunden eingeathmet den Tod nach kürzerer oder längerer Zeit herbeiführen kann. Die genaue Zeit des Eintritts des Todes kann in unseren Fällen nicht angegeben werden, weil der Tod ausnahmslos in der Nacht eintrat; No. IV und V lebten noch 6 bzw. 8 Stunden, nachdem die Einathmungen beendigt waren, und bei VI und VII lässt die beim Auffinden des Cadavers constatierte unvollkommene Todtenstarre — denn dieselbe tritt auch bei der tödtlichen Nachwirkung des Chloroforms früher ein, als bei anderen Todesarten — den Schluss gerechtfertigt erscheinen, dass der Tod annähernd 12 Stunden nach der letzten Narkose erfolgt war. Die Katzen bieten ebenfalls ein sprechendes Beispiel für die Verschiedenheit des Individuum in Bezug auf die Nachwirkung des eingeathmeten Chloroforms. Die Extreme dieses verschiedenen Verhaltens sind No. IV und III. Während das erstere Thier schon nach  $2\frac{1}{2}$  stündiger Narkose nachträglich stirbt, erträgt III eine 15 ma-lige Wiederholung der Chloroformeinathmungen von je 2 stündiger Dauer. Dazwischen liegen die mannigfachsten Uebergänge: V stirbt nach 4 Stunden, VI nach  $10\frac{1}{2}$  Stunden und VII nach 12 Stunden. Aeussere Umstände, Alter, Geschlecht, ferner das theilweise Hungern während der Versuche erklärt die aufgetretenen Differenzen nicht. Denn wenn man auch in der verminderten Fresslust einen unterstützenden Factor für die Intensität der Nachwirkung des Chloroforms erblickt, so ist doch dieses Moment bei sämmtlichen Katzen ziemlich gleichmässig zu Tage getreten und höchstens als generelle, nicht aber als individuelle

Besonderheit aufzufassen, welche sich sogar bei denjenigen Thieren, die schon nach etlichen Tagen starben, erheblich geringer werthiger geltend machen musste, als bei den übrigen, eine — zwei Wochen unter dem Einfluss der Chloroform einathmung stehenden Thieren. Dies in Betracht gezogen, stellt sich die Empfindlichkeit derjenigen Katzen, welche nach wenigen Inhalationen starben, noch weit grösser heraus als ohne Würdigung des Hungerzustandes.

Als Endergebniss sämmtlicher an Katzen angestellter Versuche kann zunächst bezeichnet werden, dass nach Chloroform einathmungen neben einer ziemlich starken Fettinfiltration der Leber regelmässig Fettmetamorphose des Herzens und der übrigen quergestreiften Musculatur, allenfalls auch des Nieren- und Magenparenchyms auftrete. Es ist jedoch die Intensität der constatirten Organveränderungen keineswegs der Dauer der Inhalationen entsprechend und es muss als besonders auffallend bezeichnet werden, dass bei den 4 Thieren, welche der schädigenden Nachwirkung des Chloroforms erlagen, erhebliche Unterschiede in den Sectionsbefunden sich herausstellten. Bei IV und V fand sich eine ziemlich starke Fettmetamorphose des Herzens, bei VI und VII dagegen war dieselbe bedeutend schwächer, trotzdem die Inhalationen länger gedauert und eine längere Zeit vom Beginn der Versuche bis zum Tode verstrichen war. Bei den beiden letzten Versuchen, VI und VII, waren, was berücksichtigt werden muss, allerdings die letzten Einathmungen von ungewöhnlich langer Dauer ( $3\frac{1}{2}$  und 5 Stunden) gewesen, während kürzere Sitzungen die Versuche eingeleitet hatten. Die Fettinfiltration der Leber war in sämmtlichen 4 Fällen gleichstark.

#### F. Hunde.

Als Controlthier diente ein vor 10 Wochen mit *Echinococcus polymorphus* gefütterter Hund, welcher vor der Tötung vollkommen den Eindruck eines gesunden Thieres machte und auch bei genauerer Untersuchung kein Symptom einer Erkrankung zeigte.

Section 3 Stunden nach dem durch Genickstich herbeigeführten Tode. Panniculus adiposus sehr gut entwickelt, Blut der grossen Venenstämmen dunkelroth, geronnen. Herz stark mit Gerinnseln gefüllt, Myocard rothbraun, fest. Leber braunroth glänzend, Acini deutlich gezeichnet, blutreich, fest,

Gallenblase voll. Magen und Darm zeigen reichlichen Inhalt. Im Darme finden sich etwa 30 Exemplare der *Tænia Echinococcus*. Nieren braun, äussere Rindenschicht glänzend, innere streifenförmig getrübt. Harn hellgelb, sauer ohne abnorme Stoffe.

Die mikroskopische Untersuchung ergab: ganz geringe, aus feinsten Fettkörnchen bestehende Trübung der Fibrillen des Herzmuskels und des muskulösen Theiles des Zwerchfells, geringe Fettinfiltration der Leber — nur der äusserste Acinusrand weist reichlichere Fettröpfchen auf —, starke Fettinfiltration der geraden Harnkanälchen.

b) Ebenfalls zum Vergleiche kann der Befund des folgenden Thieres dienen:

Weiblicher Dachsbastard, 1 Jahr alt, sehr munter, mit gutem Appetit (Mastdarmtemp. 38,5° C.), wird eine Stunde Chloroformdämpfen ausgesetzt, sträubt sich jedoch ganz ungemein und stirbt plötzlich bei dem Versuche, endlich durch concentrirtere Dämpfe eine Narkose herbeizuführen.

Autopsie 18 Stunden p. m.

Panniculus gut entwickelt, Herz gross, beide Kammern mit mässig geronnenem, dunklem Blute gefüllt, Myocard braunroth und fest. Leber rothbraun, glänzend, mit eingesprengten kleinsten trüben Punkten, blutreich, fest, Gallenblase gefüllt. Magen und Darm nur wenig gefüllt. Nieren dunkelbraun, glänzend, auf der Schnittfläche bemerkt man die Corticalis strichweise getrübt; Markschicht blass. Harn von heller Farbe, sauer, ohne abnorme Bestandtheile.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: an dem äussersten Rande der Acini enthalten die Zellen zahlreiche grössere und kleinere Fettkügelchen, der Rest der Zellen nur vereinzelte Fettröpfchen. Die Tubuli recti der Nieren zeigen in ihren Epithelien grosse Fettkugeln.

Der Befund ist mit Ausnahme der Veränderung des Myocardium derselbe wie bei a). Bei Hund b) ist diejenige Be schaffenheit der Organe gefunden worden, welche wir in der Regel bei gesunden Hunden antreffen: ganz geringe Fettinfiltration der Leber und hochgradige Fettanhäufung der geraden Harnkanälchen. Letzteres Vorkommniss ist eine den Thierärzten allgemein bekannte Thatsache, auf welche u. a. auch Cohnheim<sup>1)</sup>, sowie Ungar und Strässmann (a. a. O.) aufmerksam gemacht haben. Dagegen dürfte die Annahme, dass das Hundeherz [vgl. Ungar a. a. O. S. 108 und Perl<sup>2)</sup>] eine durch Fettröpfchen bedingte Trübung nie zeige, keineswegs als vollkommen zutreffend bezeichnet werden. Der Controlehund a), auf

<sup>1)</sup> Cohnheim, Vorlesungen über allg. Pathologie. I. S. 638.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 59. S. 43.

dessen Gesundheitszustand die Bandwurminvasion keinen nachweisbaren Einfluss ausgeübt hatte — die meisten Hunde beherbergen Bandwürmer — wies eine zwar mässige, aber deutliche fettige Körnung auf, welche von der bei sämmtlichen Thieren vorkommenden Ansammlung kleinster Fetttröpfchen in der Nähe der Muskelkerne wohl zu unterscheiden ist. Bei ganz jungen Thieren findet man eine Trübung der Herzmuskelfibrillen wie bei a) nicht, dagegen kann sie vorkommen bei älteren und dabei sehr fetten Thieren, welche im Uebrigen gesund erscheinen. Diesen Punkt muss ich für meine Versuche ausdrücklich hervorheben, weil ich nicht wie Strassmann Gelegenheit hatte, Thiere desselben Wurfes zu benützen, wobei das Sectionsbild eines desselben einen ziemlich sicheren Rückschluss auf die Beschaffenheit der Organe der Geschwister vor den Versuchen zulässt.

Bei der Chloroformirung der Hunde ist mehr als bei allen übrigen Thieren das Augenmerk darauf zu richten, dass die eingethmeten Dämpfe niemals zu concentrirt sind. Diese anscheinend selbstverständliche Maassregel stösst bei Hunden auf grosse Schwierigkeiten. Viele Hunde sträubten sich mit aller Gewalt gegen die Einathmung des Chloroforms, indem sie bei vergeblichen Versuchen, durch Kratzen und Beissen das vorgehaltene Chloroformvehikel von der Schnauze zu entfernen, die Respiration sehr lange anhalten; bei der endlich doch erfolgenden Inspiration, welche naturgemäss eine sehr tiefe ist, gelangt nun plötzlich eine grosse Menge Chloroforms zur Aufnahme und kann unter Umständen durch Asphyxie zum Tode führen. Einer Fesselung der Thiere behufs Vornahme der Chloroformirung ist zu widerrathen, weil hierbei am ehesten asphyktische Zufälle sich ereignen, und Thiere, welche sich in hohem Grade gegen die Einathmung des Chloroforms ohne Anwendung dieser Gewaltmaassregel sträuben, werden am besten gar nicht chloroformirt, da bei diesen, wie bei b) plötzlicher Tod sehr leicht eintritt. Geringeres Sträuben zeigen alle Hunde gleichwie die Katzen vor der ersten Narkose; die Wiederholung dagegen wird willig ertragen.

Zum Schlusse erübrigत noch hervorzuheben, dass die Hunde zu einer tiefen Narkose grosser Chloroformmengen benötigen

Eine annähernde Vorstellung hiervon dürfte die Angabe gewähren, dass ein etwa 25 Kilo schwerer Hund zu einer zweistündigen Narkose jedesmal 200 g CHCl<sub>3</sub> verbrauchte. Hierbei ist aber selbstverständlich ein grosser Theil bei der von mir gewählten Applicationsart verloren gegangen.

Versuch I. Schwarzer weiblicher Rattenfänger, 1 Jahr alt, munter (Temp. 38,7°).

27. Februar bis 6. März beobachtet, ergiebt keine krankhaften Erscheinungen.

7. März 2 Stunden.

8. - Tod nach wiederholter, 1½ stündiger Narkose (25 Stunden nach Beginn des ersten Versuches).

Autopsie 26 Stunden p. m. Starke Todtentstarre. Mässiges Fettpolster unter der Haut. Blut der grossen Venenstämme dunkel, locker geronnen. Herz besitzt rundliche Gestalt, ist mit lockeren Gerinneln stark gefüllt, Myocard braunroth und fest. Der Magen enthält nur wenig Futterbrei. Leber graubraun, getrübt, blutreich, fest. Die übrigen Organe sind makroskopisch ohne Abweichung. Harnblase ist mässig mit hellgelbem, saurem Urin gefüllt, welcher deutlich Gallenfarbstoffreaction giebt (die näheren Details dieser und der späteren Harnuntersuchungen sollen vorläufig noch nicht berücksichtigt werden).

Mikroskopische Untersuchung. Herz weist gut erhaltene Querstreifung und auf Essigsäurezusatz hervortretende Spuren von Fett auf. Zwerchfell: in einem geringen Theile der Muskelfasern sind feinste Fettkörnchen eingelagert. Leber: ziemlich gleichmässige Trübung der Zellen durch Einlagerung verschieden grosser Fettkügelchen; Bevorzugung der Randzone der Acini. Kerne und Zellcontouren deutlich.

Befund: Ganz geringe Fettmetamorphose des Herzens, mässige Fettinfiltration der Leber, Gallenfarbstoff im Urin.

Versuch II. Pinscherbastard, 1 Jahr alt, weiblich (Temp. 37,9°).

6. April 1½ Stunden. Erbricht sich.

7. - 2 - Sauft viel Wasser.

8. - 2 - 3 Stunden später grosse Apathie, ganz kühle Extremitäten, schwacher und unterdrückter Puls, wird durch Verblutenlassen getötet.

Autopsie sofort. Schwacher Panniculus. Herz braunroth, fest; Aortenwand leicht gelblich gefärbt. Leber rothgelb, trübe, kakaobutterähnliche Consistenz, Ränder leicht gerundet. Magen mit schwärzlichem Schleim mässig gefüllt; Inhalt des Dünndarms gelb gefärbt. Nieren: Corticalis wie normal, Markschicht blass, mit gelblichem Schimmer. Harn sehr deutliche Gallenfarbstoffreaction.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: Fibrillen gut erhalten; nach Essigsäurezusatz bemerkt man eine geringgradige, fleckige Körnung. Leber:

Randzellen ganz mit Fetttröpfchen vollgepfropft, die übrigen in ziemlichem Grade gefüllt. Zellcontouren und Kerne gut erhalten.

Befund: Ganz geringe Fettmetamorphose des Herzens, ziemlich starke Fettleber, schwacher Icterus.

Versuch III. Weiblicher Schäferhund, 5 Jahre alt, etwas schlecht gehärt, aber mit gutem Appetit (Temp. 38,4°), wird vom 12.—19. Januar täglich 2½ Stunden chloroformirt und stirbt am 20. Januar bei dem Versuch, die Inhalation zu wiederholen. In den ersten Tagen zeigt das Thier aufgehobene Fresslust, welche sich später jedoch wieder einstellt. Im Allgemeinen war das Allgemeinbefinden durch die Chloroformarkosen wenig alterirt, ausser dass das Thier in seinem Ernährungszustand zusehends zurückging.

Autopsie sofort nach dem Tode.

Sehr stark abgemagerter Cadaver; die Unterhaut enthält nur noch Fettreste. Herz ist zusammengezogen, der rechte Ventrikel mit Gerinnseln lockerer Art gefüllt; Myocard braunroth, fest. Die Leber erscheint hellgelb, ganz trübe, mässig blutreich, festweich. Magen mässig gefüllt; der Leerdarm enthält mehrere Exemplare der *Taenia cucumerina*. Nieren: Rindendurchschnitt braunroth glänzend, mit trüben Streifen. Harnblase enthält braungelben Harn mit sehr starkem Gallenfarbstoffgehalt.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: an den Muskelfasern bemerkt man allenthalben hervortretende Trübungen in Folge Einlagerung feinster Körnchen (Fett) in fleckiger und langer reihenförmiger Anordnung. Die Leberzellen sind bis zur intralobulären Vene mit grösseren und kleineren Fettkügelchen gefüllt, so dass die Kerne vollkommen verdeckt werden. Die Leberzellen selbst sind deutlich gegen einander abgegrenzt. Nieren nichts Abnormes.

Befund: Mässig starke Fettmetamorphose des Myocardium, sehr starke Fettinfiltration der Leber, Gallenfarbstoffgehalt des Urins.

Trotz der unverhältnismässig langen Fortsetzung der Chloroformeinathmungen (zusammen 20 Stunden in 8 Tagen) trat der nachträgliche Tod nicht ein. Das Thier schien sich vielmehr, der allmählich wiederkehrenden Fresslust und der Munterkeit in der Zeit zwischen den Versuchen nach zu schliessen, einigermaassen an die Wirkungen des Mittels zu gewöhnen. Diesem entsprechend fand sich auch bei der Autopsie ausser einer starken Fettleber und Gallenfarbstoffgehalt des Urins nur eine mässig starke Fettmetamorphose des Herzens. Wenn nun auch diese 3 Versuche gleich den von Ungar und Strassmann geschilderten das Vorkommen von „fettiger Degeneration“ bestätigen, so kann doch nicht behauptet werden, dass aus diesen — No. II ist auszunehmen! — eine Stütze für die Annahme

einer tödtlichen Nachwirkung des Chloroforms gewonnen werden könnte. Allein diese 3 Versuche sind auch die einzigen, bei welchen es mir möglich war, die Veränderungen festzustellen, welche bei der künstlich, entweder während einer Narkose oder kurz nach derselben herbeigeführten Tödtung zugegen waren. In der Mehrzahl der Versuche von Hunden trat der Tod nachträglich ein.

Versuch IV. Männlicher Dachshund,  $\frac{3}{4}$  Jahre alt, gut genährt (Temp. 38,0°).

25. Januar 2 Stunden. Erbricht sich, ist hierauf sehr matt.

26. -  $2\frac{3}{4}$  - Abends 8 Uhr (2 Stunden nach Beendigung der Narkotisirung) ist das Thier wieder vollkommen wach, aber sehr matt. Am anderen Morgen wird das Thier mit ausgesprochener Starre an den Vorderfüßen todt gefunden.

Section am 27. Januar.

Panniculus adiposus ziemlich gut entwickelt. Herz zusammengezogen; die rechte Kammer enthält viel lose geronnenes Blut. Myocard hellbraun, mässig fest. Leber gelbroth, trübe, Ränder leicht gerundet, festweich, Gallenblase voll. Magen ist leer, der Dünndarm ziemlich stark mit flüssigem, gelb gefärbtem Inhalte gefüllt. Die übrigen Organe ohne Abweichungen. Harn giebt mit Salpetersäure keine Reaction, trotzdem mikroskopisch gelb gefärbte Cylinder und gelbe Schollen nachzuweisen sind (feste Bindung des Gallenfarbstoffs an das Eiweiss!). Der vor dem Tode aufgefangene Urin hatte deutliche Gmelin'sche Reaction gegeben.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: der grössere Theil der Muskelfasern zeigt sich ziemlich hochgradig getrübt; nach Essigsäurezusatz bemerkt man reichliche feine Körner in denselben. Leber: die Peripherie der Acini ist sehr stark getrübt; nach der Centralvene zu nimmt die Trübung gradatim ab. Die Nieren zeigen ausser in den geraden Harnkanälchen eine mittelstarke feinkörnige Trübung des Labyrinths. Die Skeletmusculatur weist eine nach den einzelnen Körpergegenden wechselnde Trübung auf. Am geringsten sind die Extremitätenmuskeln ergriffen, während das Zwerchfell ziemlich stark verändert ist.

Befund: Mittelstarke Fettmetamorphose des Herzens und Zwerchfells, geringere an den übrigen Muskeln und den Nieren, starke Fettinfiltration der Leber.

Versuch V. Weisser Pudel, weiblich, 2 Jahre alt (Temp. 38,2°).

Den 2. Februar  $1\frac{3}{4}$  Stunden. Erholt sich rasch.

3. -  $1\frac{1}{2}$  - Säuft viel Wasser.

4. - 2 - Frisst bierauf gar nichts.

5. -  $3\frac{1}{2}$  - Erwacht aus der Narkose, ist aber 3 Stunden nach derselben noch sehr traurig und stirbt während der Nacht.

Section am 6. Februar Mittags 12 Uhr.

Sehr starke Leichenstarre. Fett in der Subcutis ziemlich reichlich, besitzt einen schwach gelblichen Schimmer. Herz leicht gerundete Form, beide Höhlen mit Blut gefüllt; Myocard hellbraun, fest. Leber ist ganz gelb gefärbt, Consistenz brüchig, Durchschnitt trübe, mässig blutreich, Ränder leicht gerundet, Gallenblase voll. Der Magen enthält nur wenig dünnen Brei, der Dünndarm grünlich schimmernde Flüssigkeit. Harnblase mit 5 ccm saurem, dunkelgelbem Harn gefüllt, welcher prompte Gmelin'sche Reaction zeigt.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: die Querstreifung ist in Form kleiner Flecken getrübt (Fett). Diese Flecken betreffen im Allgemeinen nur Bruchtheile (etwa den 4. Theil) der Fibrillen. Das Zwerchfell, der Gracilis und Extensor cubiti zeigen eine ebenso beschaffene Trübung der Muskelfasern. Leber: beim Anfertigen des Schnittes bleibt reichlich Fett am Messer hängen. Man bemerkt mikroskopisch nichts als grosse Fettropfen dicht neben einander, ähnlich wie bei der Betrachtung des Unterhautfettgewebes. Nach Entfernung des Fettes durch Aether und Alkohol und nach Zusatz von Essigsäure sieht man die Kerne randständig; dieselben sind von einer halbmondförmigen Protoplasmamasse umgeben. Nieren: Tubuli recti reichlich mit Fettropfen gefüllt, außerdem etwa der 5. Theil des Labyrinths feinkörnig (Fett) getrübt. Zellgrenzen hier stellenweise verwischt.

Befund: Mittelstarke Fettmetamorphose des Herzens und der übrigen quergestreiften Musculatur, der Nieren, sehr starke Fettinfiltration der Leber, Icterus.

Versuch VI. Schwarze Rattenhündin,  $1\frac{1}{2}$  Jahr alt, sehr munter, ungestörte Fresslust (Temp. 37,9°). Harn ohne abnorme Bestandtheile.

19. Februar 1 Stunde.

20.	-	$1\frac{1}{4}$	Stunden.	Grosse Schlaffheit, Gallenfarbstoff im Urin.
21.	-	2	-	
22.	-	$2\frac{1}{4}$	-	
23.	-	$4\frac{1}{2}$	-	Erholt sich sehr spät und stirbt in der Nacht vom 23.—24. Februar.

Section am 24. Februar Mittags 2 Uhr.

Die sichtbaren Schleimbäute und der Panniculus gelb gefärbt. Herz ist von rundlicher Gestalt, aber gut zusammengezogen, beide Höhlen sind mit flüssigem Blute gefüllt, Myocard grauroth, von verminderter Consistenz. Leber orangegelb, mit rothen Punkten, festweich, Ränder leicht gerundet, Gallenblase prall gefüllt. Magen und Dünndarm enthalten schwarzgrünen, zähnen Schleim. Nierenkapsel gelb gefärbt, Niere selbst ohne grobe Abweichung. Harn ist dunkelbraun, sauer, enthält sehr viel Gallenfarbstoff, außerdem auch Gallensäuren.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: die Muskelfasern sind gleichmässig und ziemlich dicht mit feinen, auf Essigsäurezusatz persistirenden Körnchen gefüllt. Querstreifung undeutlich. Das Zwerchfell ist sehr stark. Psoas, Gracilis und Extensor cubiti erheblich geringer verändert (fettige Körnung).

Leber: die Läppchen sind in hohem Grade getrübt. Sämmtliche Zellen sind mit Fettkügelchen überaus wechselnder Grösse gefüllt. Zwischen den Leberzellen finden sich zahlreiche gelbe Schollen. Nieren: das Labyrinth ist nicht durchscheinend, sondern durch dicht eingelagerte Fettkügelchen trübe. Kerne treten auch auf Essigsäurezusatz nur vereinzelt hervor. Die Drüsenepithelien des Magens enthalten in spärlicher Menge Fettkörnchen.

Befund: Sehr starke Fettmetamorphose der Herzmusculatur, geringere der Skeletmusculatur, der Nieren und des Magens, sehr starke Fettinfiltration der Leber, Resorptionsicterus.

Versuch VII. Gelbe, 4 Jahre alte Mopshündin, sehr munter (Temp. 37,8°). Harn normal.

25. Februar 2½ Stunden. Erholt sich rasch.

26. - 2 - Hierauf sehr traurig, frisst nichts.

27. - 2 -

28. - 2 -

1. März 2¾ - Gelbfärbung der Conunctiva.

2. - 4½ - Erholt sich sehr spät, ist am 3. März sehr niedergeschlagen, lebt Abends 7 Uhr noch; am 4. März Morgens 8 Uhr ist das Thier todt, Muskelstarre ist aber noch nicht eingetreten.

Section am 4. März, Vormittags 11 Uhr.

Die sichtbaren Schleimhäute und die allgemeine Decke intensiv gelb gefärbt. Herz ziemlich stark gefüllt, zusammengezogen, Herzmuskel braunroth, fest. Leber citronengelb, trübe, Consistenz festweich, Blutgehalt mässig, Ränder leicht gerundet. Gallenblase schwach gefüllt; die Galle ergiesst sich leicht in das Duodenum. Der Magen enthält graugrünen, der Dünndarm gelben Schleim. Nieren: äussere Rindenhälfte rothbraun, glänzend, innere Hälfte mit gelben trüben Strichen durchsetzt. Harnblase mit saurem, grünlichgelbem Harn gefüllt. Sehr deutliche Gallenfarbstoff-, schwache Gallensäurerreaction.

Mikroskopische Untersuchung. Die Fibrillen erscheinen so gut wie unversehrt. Nach Essigsäurezusatz bemerkt man kleinere Striche und Flecken, welche aus feinsten Körnchen bestehend, einen geringen Theil der Gesamtmasse der Fibrillen einnehmen. Ebenso verändert ist das Zwerchfell; Psoas, Gracilis und Ellenbogenstrekker intact. Leber: sämmtliche Zellen prall mit grossen Fettropfen gefüllt. Das Nierenlabyrinth enthält nur spärliche Fetttröpfchen.

Befund: Icterus, mässige Fettmetamorphose des Herzens und Zwerchfells, der Nieren, sehr starke Fettinfiltration der Leber.

Bei diesem Versuche ist mindestens 27 Stunden nach Beendigung der letzten Narkose der Tod eingetreten, nachdem 15¾ Stunden in 6 Tagen Chloroform inhalationen gemacht worden waren. Der Fall bietet u. a. als merkwürdigen Befund die nahezu

optisch unveränderte Beschaffenheit der Musculatur im Herzen und am Skelete.

Zum Schlusse theile ich noch einen Versuch mit, welcher ein von den übrigen Versuchen dermaassen abweichendes Ergebniss lieferte, dass er eine gesonderte Besprechung erfordert.

Versuch VIII. Schwarz und weiss gescheckter, auffallend fetter Schäferhund, befindet sich bereits seit einem Jahre im Institute, ist munter und entwickelt guten Appetit. Harn ist hellgelb, sauer, klar, ohne Eiweiss und Gallenfarbstoff.

8. April. Von 3—5 Uhr tiefe Narkose; dieselbe gelingt sehr bald, das Thier ist hierauf sehr traurig, frisst und säuft nicht.

9. - Von 9½—12 Uhr tiefe Narkose, sehr späte Erholung.

Abends 6 Uhr liegt das Thier matt im Käfig, aus demselben herausgeholt, läuft es wackelnd etliche Schritte und legt sich alsbald wieder nieder. Behufs Catheterisation wird der Hund einige Minuten narkotisiert, bleibt aber nach dieser kurzen Narkose eine halbe Stunde regungslos auf dem Platze liegen, bis er sich einigermaassen wieder erholt. Der Harn ergab Eiweiss- und Gallenfarbstoffreaction. Abends 8 Uhr lebt das Versuchsthier noch, am darauffolgenden Morgen (7 Uhr) wird es todt gefunden.

Section um 10 Uhr desselben Tages. Nasenöffnungen mit blutigem Schaum bedeckt. Panniculus 3,5 cm dick. Blut ist in den grossen Venenstämmen ungeronnen und von dunkelrother Farbe. Die Lunge ist mässig retrahirt, elastisch, knisternd, von der Schnittfläche fliest viel rothgefärbter Schaum ab, und der Bronchialbaum ist mit blutigem Schaum gefüllt. Das Herz ist rundlich, zusammengezogen, enthält wenig leicht geronnenes Rlut; unter dem Endocard befinden sich zahlreiche, längliche rothe Streifen (Hämorrhagien). Der Herzmuskel ist grauroth, trübe, aber ziemlich fest. Die Leber ist rothgelb, die Ränder der Acini sind vollkommen getrübt, Consistenz wie Cacaobutter, reichlicher Blutgehalt, Gallenblase stark gefüllt. Der Magen ist leer, der Dünndarm besitzt gelbgefärbten Inhalt; im Vater'schen Diverikel sitzt ein gelbes, leicht zerdrückbares Pfröpfchen, welches ebenfalls leicht entferntbar ist. Die Magenschleimhaut zeigt rothe Streifen auf der Höhe der Falten. Die Milz ist rothbraun und hat scharfe Ränder. Die Nierenoberfläche ist grauroth, zeigt punktförmige Blutungen; Rindendurchschnitt ist braunroth, innere Hälfte getrübt, Markschicht verwaschen rothgefärbt. Die Harnblase enthält etwa 30 ccm röthlichen Harnes. Mikroskopisch sieht man in demselben spärliche rothe Blutkörperchen und grünlich schimmernden, feinkörnigen Niederschlag (amorphes Hämoglobin). Nach der Huppert'schen Methode tritt deutliche Gallenfarbstoffreaction ein. Filtrirt zeigt der Harn durch das Spectroskop die Absorptionsstreifen des Hämoglobins.

Das Blutserum ist rothgefärbt. Weder die mikroskopische noch spectroscopische Untersuchung des Blutes ergiebt eine Abweichung von der Norm.

Mikroskopische Untersuchung der Gewebe. Herz: sämmtliche Muskel-

fasern sind getrübt; nach Zusatz von Essigsäure bemerkt man ziemlich dicht sitzende Körnchen in den Muskelschlüuchen. Zwerchfell und Psoas erheblich weniger als das Herz, Kniescheiben- und Ellenbogenstrekker dagegen stark fettgekörnt; Querstreifung gut erhalten. Sämtliche Leberzellen bei guter Abgrenzung gegen einander stark mit grösseren Fetttröpfchen gefüllt. Nieren: fleckige, feinkörnige Trübung des Labyrinths, ausserdem aber rothbraune structurlose und körnige Cylinder in den gewundenen Harnkanälchen.

Befund: Hämoglobinämie und Hämoglobinurie neben Gallenfarbstoffgehalt des Urins, Fettmetamorphose der quergestreiften Musculatur und der Nieren, starke Fettinfiltration der Leber.

Dieser Hund zeigte klinisch und anatomisch wesentliche Verschiedenheiten von allen anderen Versuchsthieren. Derselbe erholtete sich sehr spät und unvollkommen, nicht blos nach den Hauptnarkosen, sondern er brauchte eine volle halbe Stunde, um nach einer Inhalation von der Dauer einer Minute einigermaassen wieder das Bewusstsein zu erlangen. Futter hatte das Thier sogleich nach der ersten Narkose vollkommen verschmäht. Anatomisch wurde neben anderen nach Chloroforminhalationen auftretenden Veränderungen der Parenchyme eine ungewöhnliche Erscheinung beobachtet, nehmlich Hämoglobinämie mit ihren Folgen.

Fassen wir die Resultate der Hundevereuche zusammen, bei welchen wir No. VIII vorläufig ausser Acht lassen wollen, so können wir eine grosse Uebereinstimmung der Ergebnisse an Hunden mit den Wirkungen des Chloroforms bei Katzen feststellen. Auch hier sind die Veränderungen keine einheitlichen, schematisch zu rubricirenden, sondern dieselben bieten grosse Verschiedenheiten dar. Hervorhebenswerth ist die Thatsache, dass auch bei Hunden in einer auffallend grossen Zahl der Versuche der Tod nachträglich eingetreten ist, ohne dass ausser den Chloroformeinathmungen ein anderer Todesgrund hätte gefunden werden können.

Bei Hunden beobachteten wir regelmässig nach den Einathmungen von Chloroform

- 1) eine starke Fettinfiltration der Leber,
- 2) einen durchaus wechselnden Grad von Fettmetamorphose der Herz- und Skeletmusculatur, der Nieren und des Magens,
- 3) Gallenfarbstoffgehalt des Urins und unter Umständen icterische Färbung der Gewebe.

Von diesen Veränderungen nimmt hinsichtlich der Dignität auf den Fortbestand des Lebens die erste Stelle diejenige des Herzens ein und beansprucht deshalb auch das hervorragendste praktische Interesse. Diejenigen Versuche, welche nicht durch natürlichen, oder besser gesagt, nachträglich eintretenden Tod endigten, bestätigten das Vorkommen von Fettmetamorphose des Myocardium, lieferten aber selbst in einem Falle von sehr langer Anwendung des Formylchlorids (20 Stunden bei III) nur einen mässigen Grad von Fettmetamorphose. Während dieses nun keineswegs weiter auffällt, musste es überraschen, dass in dieser Hinsicht bei den nachträglich gestorbenen Thieren nicht unbedeutende Abweichungen festgestellt wurden. Bei IV und VI war die Degeneration des Herzens eine starke, bei V eine mittelstarke und bei VII eine recht mässige. Es kann hiernach die Fettmetamorphose des Herzens wohl als ein constanter Befund bei der tödtlichen Nachwirkung des Chloroforms bezeichnet werden. In der Intensität derselben bestehen aber grosse Verschiedenheiten.

---

In der Wirkung des Chloroforms auf den Organismus bestehen ausgeprägte Unterschiede je nach der Thierart und innerhalb derselben nach dem Individuum. Die Angabe<sup>1)</sup>), dass das Verhalten der verschiedenen Thierarten gegen Chloroform im Ganzen ziemlich das Gleiche sei, steht mit unseren Versuchen in Widerspruch, sowohl was den Eintritt der narkotisirenden Wirkung als das Auftreten von Organdestructionen anbelangt. Hier interessiren uns nur die letzteren. Ungar und Strassmann haben bei je einem Kaninchen nach 3 bzw. 2 stündiger Narkose den Tod eintreten sehen. Bei meinen beiden Versuchen, in denen es gelang, ein Kaninchen 13 Stunden zu chloroformiren, trat das nicht ein, ausserdem fehlten bei der Autopsie dieser Thiere Veränderungen, welche den Schluss gerechtfertigt hätten, dass die tödtliche Nachwirkung bei noch längerer Anwendung des Chloroforms zu erwarten gewesen wäre.

Viel grösser scheint die Gefahr der Nebenwirkung des Chloroforms bei dem Meerschweinchen zu sein. Von drei Versuchen

<sup>1)</sup> Nothnagel-Rossbach, Handbuch der Arzneimittellehre. S. 404.

endigten zwei durch nachträglichen Tod, während der dritte durch absichtliche Tödtung unterbrochen eine starke Veränderung des Herzens nachweisen liess.

Bei Ratten trat unter 10 Versuchen nur einmal der Tod nach Beendigung der Narkose ein. Allerdings erreichte bei diesen Thieren die Gesamtdauer der Inhalation nur die Höchstsumme von 10 Stunden. Indessen waren die Organveränderungen selbst nach 7, 8 und 10stündiger Narkose nicht erheblicher Natur.

Auch bei Tauben beobachtete ich einmal nachträglichen Eintritt des Todes unter 4 Versuchen, und zwar nach einer zweistündigen Narkose. Die übrigen 3 boten ganz verschiedene Befunde dar.

Unter 7 Fällen chronischer Chloroform inhalationen bei Katzen war 4 Mal eine tödtliche Nachwirkung eingetreten, wobei noch hervorzuheben ist, dass dieselbe in 2 Fällen bereits durch eine  $2\frac{1}{2}$  bzw. 4stündige Inhalation bedingt worden ist.

Bei den Hunden trat unter 8 Versuchen 5 Mal der Tod nachträglich ein; die übrigen 3 Versuche enthalten ausserdem noch einen Fall, bei welchem nach den klinischen Symptomen zu urtheilen höchstwahrscheinlich auch eine tödtliche Nachwirkung eingetreten wäre, wenn das Thier nicht vorzeitig getötet worden wäre.

Diese Zahlen können selbstverständlich keinen Anspruch darauf erheben, als sichere Vergleichswertes zu gelten. Sie liefern vielmehr lediglich den positiven Beleg dafür, dass die tödtliche Nachwirkung des Chloroforms bei vielen Thiergattungen eintreten kann und gewähren andererseits einen ungefähren Anhaltspunkt über die Häufigkeit derselben bei der Art unserer Versuchsweise, die Thiere mehrere Tage hindurch je 1—3 Stunden Chloroform einathmen zu lassen. Ganz überraschend trat in unseren Fällen die tödtliche Nachwirkung des Chloroforms ein bei einer Taube nach 2stündiger, bei 2 Katzen nach  $2\frac{1}{2}$  und 4stündiger und bei 2 Hunden nach  $4\frac{1}{2}$  und  $4\frac{3}{4}$  stündiger Anwendung des Mittels. Die Mehrzahl der Thiere jedoch, welche der tödtlichen Nachwirkung des Chloroforms erlagen, hatten eine ziemlich lange Zeit, nehmlich die beiden Meerschweinchen  $6\frac{1}{2}$  und  $13\frac{1}{4}$ , die Ratte  $7\frac{1}{4}$ , zwei Katzen  $10\frac{1}{2}$  und 12 und 3 Hunde

$7\frac{1}{4}$ , 11 und  $15\frac{3}{4}$  Stunden lang Chloroform während einer Reihe von Tagen eingeaathmet.

Ebenso wie der nachträgliche Tod nicht die unausbleibliche Folge der Chloroformeinathmungen ist, ergibt auch die Section keineswegs immer übereinstimmende Befunde, sondern dieselben zeigen generelle und individuelle Verschiedenheiten.

Bei Kaninchen war nach 8 bzw. 13 stündiger Narkose nur eine abnorme Fettinfiltration der Leber sicher festzustellen, bei Meerschweinchen dagegen nach  $6\frac{1}{4}$  und  $13\frac{1}{4}$  Stunden Fettmetamorphose der Musculatur, der Nieren und des Magens und eine sehr starke Fettinfiltration der Leber. Nach einer 12 stündigen Narkose beim Meerschweinchen fand sich neben der Fettleber fettige Metamorphose des Herzens und der Nieren. Bei Ratten in sämmtlichen Fällen Fettinfiltration der Leber, in einem Theile der Fälle ausserdem Fettmetamorphose des Herzens und der Nieren. Die Tauben zeigen im Gegensatz zu den übrigen Versuchstieren keine constante Fettleber. Dieselbe war nur in dem einen Falle ausgeprägt, in welchem der Tod nachträglich eintrat. Fettmetamorphose der Herz- und Skeletmusculatur kann auch bei Tauben auftreten und hier schon nach kurzer Einathmungsdauer einen hohen Grad erreichen. Bei Katzen wird in allen Fällen eine starke Fettleber und ein wechselnder Grad von Fettmetamorphose der Musculatur angetroffen; damit kann eine unbedeutende fettige Metamorphose der Nieren, seltener des Magens einhergehen.

Für Hunde gilt dasselbe, was von den Katzen gesagt ist.

In der Reihenfolge des Auftretens der Veränderungen bemerkte man eine auffallende Regelmässigkeit. Zuerst pflegt man eine pathologische Fettinfiltration der Leber, dann neben derselben Fettmetamorphose des Myocardium und Zwerchfells, später auch der Skeletmuskeln und nur in den höchsten Graden der Chloroformintoxication nach Inhalation ausserdem fettige Umwandlung der Nieren und des Magens zu beobachten. Der Grad der Veränderungen ist bei keinem der untersuchten Thiergattungen regelmässig der Einathmungsdauer des Chloroforms proportional entsprechend.

Mit Fug und Recht hat Strassmann am Schlusse seiner Arbeit die Frage aufgeworfen, ob die vorgefundenen Verfettungen

als reine Fettanhäufungen oder als fettiger Zerfall zu betrachten seien. Die Beschaffenheit der Leber schien ihm nicht ganz zweifellos für Metamorphose zu sprechen, ebenso wie auch das Auftreten von Fettkörnchen in den Herzmuskelfasern nach Radziejewski und J. Munk kein absoluter Gegenbeweis gegen Infiltration sei. Ungar hatte die Verfettungen, welche er nach Chloroform inhalationen erzielte, gemeinhin als fettige Degeneration bezeichnet. Und Strassmann schloss sich dieser Annahme an, nachdem er sich durch einen Stoffwechselversuch davon überzeugt hatte, dass der Stickstoffzerfall nach Chloroform einathmungen im Hungerzustande ein erhöhter ist. So hochinteressant diese Feststellung für die Lehre von der Nachwirkung des Chloroforms ist, so ist es andererseits auffallend, dass darüber die anatomische Untersuchung und Unterscheidung in den Hintergrund gedrängt wurde. Denn, wenn es auch keineswegs in allen Fällen leicht, ja z. B. im Beginn der Prozesse nicht möglich sein dürfte, mit Sicherheit die Natur einer Verfettung festzustellen, so giebt es immerhin gewisse Kriterien, welche unter Umständen den einwandsfreien Beweis dafür liefern, ob es sich im gegebenen Falle um eine Infiltration oder um einen nekrotischen Prozess handelt.

Für die quergestreifte Musculatur gilt der Sitz des Fettes als ausschlaggebend für die Natur desselben. Fettkörnchen in den Fibrillen sollten der Ausdruck einer Metamorphose, Fettkugeln zwischen den Muskelfasern das Zeichen einer Infiltration sein. So sicher letzteres anzunehmen ist, so ist doch umgekehrt nicht unter allen Umständen das Auftreten von Fett in den Fibrillen als pathologischer Vorgang zu deuten. Denn ganz abgesehen von dem physiologischen Untergange einzelner Muskelfasern unter dem Bilde der fettigen Metamorphose, beobachtet man bei anscheinend ganz gesunden Thieren, wie z. B. bei einem Theile unserer Controlthiere (Kaninchen, Meerschweinchen, Taube, ein Hund), dass sie in den Fibrillen des Herzens oder der Körpermuskeln Fettkörnchen beherbergen können. Bei Kaninchen scheint die fettige Trübung der Herzmuskelfasern ein fast regelmässiger Befund zu sein. Dasselbe kann sich auch in den höheren Graden der Obesitas beim Menschen ohne weitere krankhafte Zustände als eben der massenhaften Fettanhäufung finden.

Das Zustandekommen einer derartigen Trübung der Muskelfasern erklärt Cohnheim (a. a. O. I S. 642) dadurch, dass das Fett, welches auch die Muskelfasern abzuspalten vermögen, in Folge einer Veränderung „des Säftestroms“ nicht in die Fettreservoirs (Leber, Subcutis, Knochenmark) abgeführt werde, sondern an Ort und Stelle liegen bleibe. Wenn also, wie es scheint, in der Musculatur der Sitz des Fettes für die Beurtheilung desselben nicht vollkommen entscheidend ist, so geben uns doch die vorgenommenen Controluntersuchungen und der Umstand, dass die nicht pathologische fettige Trübung der Fibrillen nur in den höchsten Graden der Fettsucht und auch bei dieser nur in geringer Stärke beobachtet wird, genügende Anhaltspunkte für die Diagnose der Verfettungen der Musculatur. Unter diesem Gesichtspunkte müssen wir das Auftreten von Fett in den Muskelfasern in unseren Versuchen als den Effect einer Zersetzung der contractilen Substanz, als fettige Metamorphose betrachten, weil dieselbe ganz bedeutende Grade erreichte und ausserdem auch bei schlecht genährten Thieren und bei theilweise oder vollkommen aufgehobener Nahrungsaufnahme zu Stande kam.

Etwas anders gestaltet sich die Beurtheilung des Fettes in epithelialen Gebilden. Die fettige Infiltration der Epithelien ist dadurch gekennzeichnet, dass der Zellenleib durch Fettkörnchen oder -kügelchen ausgedehnt wird, ohne dass dieser selbst zu Grunde geht. In den höchsten Graden der Fettinfiltration, wie in den Zellen des Fettgewebes ist immer noch die Membran und der Kern vorhanden (Virchow)<sup>1)</sup>. „Es ist äusserst wichtig und ich halte es für die Auffassung dieser Form (Infiltration) in hohem Maasse entscheidend, dass eine Persistenz der histologischen Bestandtheile statthat und dass, wenn ihre Zellen auch noch so sehr mit Fett erfüllt sind, sie doch immer noch als Elemente existiren (Virchow).

Die fettige Metamorphose dagegen ist ein nekrobiotischer Prozess und bedeutet den Untergang der histologischen Componenten der Zelle, welcher optisch dadurch sich auszeichnet, dass der Zellkörper und der Kern verschwinden und an Stelle der Zellen „Körnchenkugeln“ und Fett in freien Tropfen sich vorfin-

<sup>1)</sup> Cellularpathologie. S. 416.

den. Makroskopisch trifft man deshalb mürbe, erweichte Stellen „gewissermaassen fettige Abscesse“ (Virchow a. a. O. S. 416). Mikroskopisch können die Anfänge der Infiltration und Metamorphose ziemlich übereinstimmende Bilder bieten, da bei beiden Vorgängen zuerst kleinste Fettträpfchen am Rande der Zellen auftreten können. Bei der Metamorphose bleiben aber die Fettkügelchen gewöhnlich klein, während sie bei der Fettinfiltration zu grossen Tropfen zusammenfliessen.

Dieses in Betracht gezogen, kann es nicht zweifelhaft sein, dass das im Nierenlabyrinth und im Magen aufgefundene Fett bei der Chloroformintoxication seinen Ursprung einer fettigen Metamorphose verdankt. Wenn auch in der Regel nur geringere Grade dieses Prozesses in beiden Organen beobachtet wurden, so fehlte es doch auch nicht an solchen, bei welchen in der Niere die Kerne undeutlich und nicht mehr sichtbar, ferner die Zellgrenzen vollkommen verwischt waren, dass man innerhalb der Kanälchen oft gar nichts weiter erkannte als Fettkörnchen. Die Niere des Hundes und der Katze bot hierbei noch ein besonders interessantes Bild: Hier combinierte sich die normale Fettinfiltration der geraden Harnkanälchen mit nachfolgender fettiger Metamorphose des Labyrinths, und das grosstropfige Infiltrationsfett der Tubuli recti bildete einen auffallenden Contrast gegen die feinen Körner des metamorphosirten Labyrinths.

Ganz anders als die Nieren und der Magen verhält sich die Leber in unseren Versuchen. Liess schon die makroskopische Beschaffenheit (Massenzunahme [Abrundung der Ränder], mehr oder weniger feste Consistenz, das Fehlen erweichter Stellen), sowie die Fortdauer der physiologischen Thätigkeit (gefüllte Gallenblase) die Annahme gerechtfertigt erscheinen, dass es sich in der Leber um eine blosse Anhäufung von Fett handle, so wurde diese Annahme durch die genauere Untersuchung zur vollen Gewissheit. In den niederen Graden der Leberveränderung bemerkte man lediglich Vermehrung des Fettes in der Randzone der Acini, wie bei der Fettleber gemästeter Thiere oder nach der Digestion [vgl. O. Israel<sup>1)</sup>] und in den höchsten Graden keineswegs fettigen Detritus, sondern überall die fett-

<sup>1)</sup> O. Israel, Practicum der patholog. Histologie. S. 326.

führenden Zellen deutlich abgegrenzt — Persistenz der Membran —, und bei Zusatz von Essigsäure sah man die Kerne zwischen die Fettkugeln und die Zellenmembran gepresst. Besonders die Leber bei Hund V zeigte den Zustand, welchen Virchow (a. a. O. S. 416) die Fettleber im eigentlichen Sinne des Wortes nennt. Die Leberzellen boten denselben Habitus, wie die Zellen des Unterhautfettgewebes. Genauer, als durch Essigsäure gelang es, durch Entfettung der Lebern vermittelst kochenden Aethers und nachherige Doppelfärbung (Hämatoxylin-Eosin) den Nachweis zu liefern, dass in der Chloroformleber die histologischen Elemente erhalten waren.

Dieser Untersuchungsbefund wird durch das Ergebniss des mehrfach erwähnten Stoffwechselversuchs nicht erschüttert. Denn dieser beweist nur, dass im Thierkörper unter dem Einfluss des Chloroforms Zersetzung von Eiweiss mit Fettabscheidung statthabe; dass dieses aber in sämmtlichen Organen, in welchen Fett gefunden wurde, der Fall sein müsse, dürfte hieraus nicht ohne Weiteres geschlossen werden. Die mikroskopische Untersuchung belehrte uns vielmehr in ganz unzweideutiger Weise darüber, dass das Eiweiss der Leber so gut wie unversehrt war, dass also das Fett der Leber von aussen zugeführt sein musste. Man wird entgegnen, dass die Thiere gehungert haben, und dass deshalb die Fettanhäufung in der Leber auf dem gewöhnlichen Wege, Fettzufuhr durch die Nahrung auszuschliessen sei. Dieser Einwand ist aber nicht stichhaltig. Denn nachdem wir den Nachweis dafür erbracht haben, dass das Lebereiweiss unter der Einwirkung des eingearbeiteten Chloroforms nicht zerfällt, müssen wir gerade nach dem Resultate des Stoffwechselversuches von Strassmann annehmen, dass der Eiweisszerfall und Fettbildung in den anderen Organen, hauptsächlich in der Musculatur um so grösser ist, und wenn wir es in diesen Organen in den ersten Stadien nicht, sondern in der Leber vorfinden, so ist dies durchaus nichts Unerklärliches, sondern nur ein Zeichen dafür, dass „der Säftestrom noch soweit ungeschwächt war“, um das abgespaltene Fett in die natürlichen Depots, hier in die Leber abzuführen. Erst mit der zunehmenden Störung des Säftestroms unterbleibt diese Wegschaffung des Fettes und dasselbe bleibt am Orte seiner Entstehung als sichtbares Zeichen

des vorausgegangenen Zerfalles liegen. Dass die Anhäufung des abgeföhrten Fettes gerade in der Leber stattfindet, befremdet uns auch nicht. Denn seit alter Zeit weiss man, dass die Leber dasjenige Organ ist, welches auffallend leicht in einen Zustand der fettigen Infiltration gerath (Virchow, a. a. O. S. 413).

Hier nach müssen wir die Fettleber als secundäres Symptom der Chloroformvergiftung ansehen, während die ersten und wesentlichen Veränderungen in einer fettigen Metamorphose der rothen Musculatur und allenfalls der Nieren und des Magens beruhen. Eine Frage von bohem Interesse ist es nun, in welcher Weise das eingeathmete Chloroform besagte Veränderungen zu Stande bringt.

Fettmetamorphose der Parenchyme findet man als regelmässigen Begleiter solcher Infectionen und Intoxications, welche nicht übermässig schnell zum Tode führen. Ein typisches Bild einer verbreiteten fettigen Metamorphose der Organe findet man bei der Vergiftung mit Phosphor. Ebenso findet sich die schönste fettige Umwandlung der Organe bei Thieren, welche mehrere Tage lang im Brütofen in einer Atmosphäre von 36—38° zugebracht haben [Litten<sup>1)</sup>]. Die exacten Untersuchungen Bauer's<sup>2)</sup> haben nun den sehr interessanten Nachweis erbracht, dass unter dem Einflusse des Phosphors die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung ganz beträchtlich sinkt. Bei der Wirkung der Brütfentemperatur hat Litten ganz ähnliche Resultate gefunden. Ausserdem spricht das Vorkommen von Verfettungen bei chronischer Anämie, ferner die fettige Degeneration bei localer Anämie für die Wichtigkeit der gehemmten Sauerstoffaufnahme bei der Entstehung der Verfettungen. Da nach den Untersuchungen von A. Fränkel<sup>3)</sup> es im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht ist, dass mit der Verringerung der Sauerstoffzufuhr der Eiweisszerfall im Körper immer zunehme, so wird uns dadurch das Auftreten von fettiger Metamorphose — mangelnde Verbrennung des aus dem Organeiweiss abgespaltenen Fettes in ungemein einleuchtender Weise erklärt. Von

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 70. S. 10.

<sup>2)</sup> Zeitschrift für Biologie. VII. S. 53.

<sup>3)</sup> Dieses Archiv Bd. 67. S. 273.

vornherein möchte man deshalb auch für die Chloroformintoxication, welche eine gewisse Aehnlichkeit mit der Phosphorvergiftung, die vollendetste Aehnlichkeit aber mit der durch Litten ermittelten Giftwirkung hoher Aussentemperaturen auf den thierischen Organismus besitzt, einen ähnlichen Modus der Entstehung der fettigen Metamorphose annehmen.

Ungar hat aber die vorgefundene Veränderungen für eine directe Wirkung des Chloroforms oder des sich aus ihm abspaltenden Chlors erklärt, und dieser Annahme pflichtete Strassmann aus den schon entwickelten Gründen vollkommen bei. Beide Forscher vermissten bei ihren Versuchen die Zeichen einer Veränderung des Blutes unter dem Einfluss der Chloroform-einathmungen.

Vor mehreren Decennien schon war die Frage der Wirkung des Chloroforms auf das Blut und die Gewebe der Gegenstand eifrigster Untersuchungen gewesen, ohne dass der Zweck dieser Untersuchungen, welche nur auf eine Erklärung des Zustandekommens der Narkose gerichtet waren, erreicht worden wäre.

Böttcher<sup>1)</sup> liess Chloroformdämpfe in der feuchten Kammer auf Blut einwirken und bemerkte hierbei, dass die rothen Blutkörperchen zuerst am Rande aufschwellen, kuglig werden, hierauf ablassen und zu kleinen Körnchen schrumpfen, während gleichzeitig die Flüssigkeit roth wird.

Schmiedeberg<sup>2)</sup> stellte auf Grund seiner Untersuchungen, welche er an mit Chloroform gemischtem Blute mache, die Annahme auf, dass das Chloroform von dem Blute in Folge einer chemischen Verbindung desselben mit dem Hämoglobin der rothen Blutkörperchen hartnäckig zurückgehalten werde. Mit vollem Rechte wurden aber die Schlussfolgerungen zurückgewiesen, dass diese oder ähnliche Veränderungen den Grund der Anästhesie vorstellen. Denn es gelang Bernstein<sup>3)</sup> der experimentelle Nachweis, dass auch Frösche, deren Blut vollkommen entzogen und durch Kochsalzlösung ersetzt worden war, durch Chloroform betäubt werden können. Wenn also hieraus unwiderleglich hervorgeht, dass zum Zustandekommen der Narkose

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 32. S. 126.

<sup>2)</sup> Schmiedeberg, I.-D. Dorpat 1867.

<sup>3)</sup> Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre. X. S. 298.

weder das Blut, noch Veränderungen desselben vonnöthen sind, so ist doch der weitere Schluss, dass Blutveränderungen unter dem Einfluss des Chloroforms vollkommen fehlen, nicht ohne Weiteres zulässig. Die von Böttcher und Schmiedeberg ermittelten Thatsachen hielt man für cadaveröse Erscheinungen und stellte die Behauptung auf, dass das im Körper kreisende Blut sich den Chloroformdämpfen gegenüber ganz anders verhalte, als das der Ader entnommene. Denn bei der Beobachtung des Mesenteriums eines in tiefste Narkose versetzten Thieres waren keinerlei Formveränderungen der Blutscheiben nachzuweisen, selbst dann nicht, wenn man auf das Mesenterium selbst Chloroformdämpfe einwirken liess (Schenk)<sup>1)</sup>.

Diese Beobachtung scheint mir nun keineswegs beweisend; denn 1) wäre es denkbar, dass das Chloroform, ohne sichtbare Formveränderungen zu erzeugen, die innere Beschaffenheit der rothen Blutkörperchen und damit ihre Functionstüchtigkeit veränderte, wie wir dieses bei der Vergiftung mit Arsenwasserstoff, Blausäure, Kohlenoxydgas sehen;

2) können bekanntermaasse Formveränderungen der rothen Blutkörperchen im Körper bestehen, ohne dass es gelingt, dieselben durch die mikroskopische Untersuchung nachzuweisen. So ist es bei der Hämoglobinämie, einer Krankheit, bei welcher unbestreitbare Veränderungen an den rothen Blutkörperchen sich vollziehen, nicht möglich, an den in gewöhnlicher Weise entnommenen Blutproben eine Abnormität festzustellen. Eine Erklärung für diese Erscheinung finden wir in der Annahme, dass die Zerfallsproducte der Blutkörperchen sehr rasch aus dem allgemeinen Kreislaufe eliminiert und dadurch der directen Beobachtung entzogen werden (Ziegler)<sup>2)</sup>.

Wir sehen also, dass die mikroskopische Untersuchung des Blutes nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse einen Aufschluss über eine Reihe von Veränderungen nicht zu geben vermag. Indessen stehen uns andere Mittel zu Gebote, Blutveränderungen festzustellen und zwar 1) durch die spectroskopische Beobachtung;

2) durch die Untersuchung des Harnes.

<sup>1)</sup> Wiener akad. Sitzungsberichte, Math.-naturwiss. Classe. LVIII. 1868.

<sup>2)</sup> Ziegler, Lehrbuch der patholog. Anatomie. II. S. 19 u. 25.

Die spectroskopische Untersuchung ist ein wichtiges und scharfes diagnostisches Hülfsmittel für die Erkenntniss gewisser Vergiftungen des Blutes, bei welchen die mikroskopische Untersuchung keine Abweichung erkennen lässt, z. B. bei der Blausäure- und Kohlenoxydgasvergiftung. Eine Reihe von Spectralanalysen des Blutes chloroformirter Thiere während und nach der Narkose, welche ich unter der gütigen Controle des Herrn Professor Salkowski in dessen Laboratorium anstellte, ergaben jedoch keinerlei Abweichungen von der Norm. Selbst das Blut eines Thieres (Hund II), welches mehrere Stunden nach Beendigung der Narkose in der Agone betroffen wurde und bei welchem am ehesten eine Veränderung des Blutes zu erwarten gewesen wäre, zeigte die gewöhnlichen Absorptionsstreifen des Hämoglobins.

Zur Eruirung von Blutveränderungen nach der Anwendung des Chloroforms blieb uns daher nichts als die Untersuchung des Harnes übrig. Das Auftreten von gelöstem Blutfarbstoff ist unter allen Umständen, der Nachweis von Bilirubin unter gewissen Umständen als ein Zeichen dafür anzusehen, dass Blutveränderungen stattgehabt haben. Das mit Gallenfarbstoff identische Bilirubin tritt im Harne auf, wenn der Zerfall der rothen Blutkörperchen mehr oder weniger über die Norm gesteigert ist. Die Bilirubinurie, wie ich diesen Vorgang der Kürze halber im Gegensatze zur Cholurie nennen möchte, ist aber kein ausschliessliches Symptom gesteigerten Untergangs der rothen Blutkörperchen, sondern dieselbe kann auch als Theilerscheinung der Cholurie auftreten, wenn das Secret der Leber, die Galle am Abflusse verhindert und deshalb aufgesaugt wird. Blutfarbstoff im Harn ist immer ein Zeichen dafür, dass ein schneller und massenhafter Untergang der rothen Blutkörperchen stattgehabt hat. Nach Ponfick<sup>1)</sup>) wird Hämoglobin mit dem Harne ausgeschieden, wenn die Menge des im Blute frei circulirenden Hämoglobins  $\frac{1}{60}$  der Gesamtsumme des Körperhämoglobins übersteigt. Wird dieser Werth nicht erreicht, so ist die Leber im Stande, den freien Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff umzuwandeln. Der im Uebermaass gebildete Gallenfarbstoff wird zum Theil durch die Leberlymphgefässe resorbirt und gelangt so in das Blut. Den auf

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1883. S. 389 ff.

diese Weise entstehenden Icterus nennt Ziegler (a. a. O. S. 32) einen hämohepatogenen.

Entgegen den Angaben von Ungar und Strassmann fand ich bei der Untersuchung des Harnes, welcher zufällig aufgefangen oder bei der Section der Blase entnommen wurde, in vielen Fällen Gallenfarbstoff, und zwar bei einem Kaninchen, bei zwei Ratten, bei zwei Katzen und bei sämmtlichen Hunden. Wenn man hierbei auch in Betracht zieht, dass der grössere Theil der kleineren Versuchstiere entweder gar keine oder eine für eine genaue Untersuchung zu geringe Menge Harnes aufwies, so bleiben doch noch Widersprüche bezüglich des Auftretens des Gallenfarbstoffes im Harne dieser Thiere bestehen, weil, wie aus den Protocollen ersichtlich, der bei einem anderen Theile der Versuchstiere aufgefundene Harn trotz längerer Einwirkungs-dauer des Chloroforms sich als gallenfarbstofffrei erwies, wie z. B. bei dem Kaninchen II, bei welchem nach zusammen 13-stündiger Narkose der Harn bei der Section normal befunden wurde. Allerdings waren bei diesem Thiere die Organdestruc-tionen auch nur mässige zu nennen, und man könnte annehmen, dass das Chloroform auch dem Blute gegenüber individuell ver-schieden sich verhalte, wie wir dieses hinsichtlich des Eintrittes sichtbarer Gewebsveränderungen und der tödtlichen Nachwirkung bereits constatirt haben.

Andererseits könnte es nicht als ausgeschlossen betrachtet werden, dass der Gallenfarbstoff im Urin und der Icterus, wel-chen wir beobachtet haben, trotzdem die Section keine Gallen-stauung nachweisen liess, eine secundäre Erscheinung sei, viel-leicht eine Folge des Hungers, weil wir wissen, dass nach mehr-tätigem Hungern wenigstens die Hunde ausnahmslos etwas ic-te-risch werden (Cohnheim, a. a. O. II S. 75). Die Deutung des Auftretens des Gallenfarbstoffes im Harne des Hundes stösst überhaupt auf gewisse Schwierigkeiten. Naunyn<sup>1)</sup> und C. Voit<sup>2)</sup> betrachten den Gallenfarbstoff als normalen Bestandtheil des Hundeharnes. Hoppe-Seyler<sup>3)</sup> führt diese Angaben auf Ver-

<sup>1)</sup> Archiv f. Anatomie, Physiol. u. s. w. IV. S. 401 ff.

<sup>2)</sup> Citirt nach Fröhner, Ueber den Gehalt des Hundeharns an Gallen-farbstoffen. Deutsche Zeitschrift f. Thier medicin. 1882. S. 61.

<sup>3)</sup> Handbuch der physiol. u. path. chem. Analyse. S. 212.

wechselungen der Gallenfarbstoff- und Indigoreaction zurück, während andererseits<sup>1)</sup> bestätigt wird, dass im Hundeharn mitunter Gallenfarbstoff gefunden werden, namentlich im hohen Sommer ohne merkliche Störung der Gesundheit. In diese widerspruchsvollen Angaben hat Fröhner<sup>2)</sup> durch umfangreiche Harnuntersuchungen beim Hunde Klarheit gebracht; er kam zu dem Schlusse, dass der Gallenfarbstoff kein normaler Harnbestandtheil des Hundes sei, sondern immer als die Folge einer Gallenresorption — Nachweis von Gallensäuren — angesehen werden müsse. Allerdings zeige der Hund insofern ein abweichendes Verhalten im Vergleich zu anderen Thieren, als die Bedingungen zu Gallenstauungen und Gallenresorption auch bei anscheinend gesunden Hunden häufig gegeben seien (Magendarmkatarrhe in Folge von Helminthiasis) und ausserdem, wo sie fehlen, leicht hervorgerufen werden können. Es genüge schon ein Futterwechsel, die Verabreichung von Abführmitteln, um Cholurie auszulösen. Ohne auf die Erklärung dieser Erscheinung näher einzugehen, hebe ich nur hervor, dass für unsere Fälle hauptsächlich der Hungericterus in Betracht kommt, weil nach fortgesetzter Chloroforminhalation bei Hunden ein Hungerzustand in Folge von Appetitlosigkeit eintritt. Cohnheim hat die Ansicht ausgesprochen, dass der Hungericterus durch eine Verlegung des Ductus cholecdochus in Folge der anhaltenden Contraction des Zwölffingerdarmes herbeigeführt werde. Die Wirkung dieser Darmcontraction wird erhöht durch die Eigenthümlichkeit der Hungergalle, Flocken auszuscheiden [Kunkel<sup>3)</sup>], denn die flockigen Niederschläge bilden sich mit Vorliebe an engen Stellen und besonders häufig an der Mündung des Gallenganges. Auf diese Weise können wir uns leicht erklären, warum bei hungernden Thieren der Vater'sche Divertikel durch einen Gallenniederschlag verstopft erscheint, ohne dass, wie man erwarten sollte, die umgebende Schleimhaut geschwollen ist.

Ein sehr einfaches Mittel, um die Differentialdiagnose zwischen einer, durch massenhaften Untergang rother Blutkörperchen

<sup>1)</sup> Salkowski-Leube, Die Lehre vom Harn. S. 246.

<sup>2)</sup> Fröhner, Ueber den Gehalt des Hundeharns an Gallefarbstoffen. Deutsche Zeitschrift f. Thier medicin. 1882. S. 60.

<sup>3)</sup> Pflüger's Archiv. XIV. S. 367.

bedingter Bilirubinurie und der durch Gallenresorption hervorgerufenen Cholurie zu stellen, wäre der Nachweis von Gallensäuren, wenn derselbe constant gelänge. Allein es ist in Fällen von unzweifelhaftem Stauungssicterus nicht immer möglich, mit Sicherheit Gallensäuren festzustellen (Salkowski-Leube, a. a. O. S. 242). Auf den negativen Ausfall meiner diesbezüglichen Untersuchungen lege ich deshalb auch nur geringeren Werth, ebenso wie ich den positiven Nachweis von Gallensäuren im Falle VI und VII vermittelst des Pettenkofer-Strassburg'schen Verfahrens (vergl. Salkowski-Leube a. a. O. S. 241) für bedeutungslos halte, weil beide Thiere nachweislich mehrere Tage gehungert hatten.

Alle diese Umstände nöthigten zur exacten Prüfung der Frage, ob nach Chloroforminhalationen Gallenfarbstoff im Harn auftrete; bei den ad hoc unternommenen Versuchen, bei welchen eine 8tägige Beobachtung mit täglicher Harnuntersuchung vorausging, wurde bei mangelndem Appetit während des Versuches Milch — dasselbe Nahrungsmittel wurde vorher verabreicht — durch die Schlundsonde eingeführt, um den störenden Einfluss des Hungerzustandes auszuschalten.

I. Schwarzer Rattenfänger, welcher bereits als Versuch I unter der Rubrik Hunde aufgeführt ist.

Die Harnuntersuchung vom 27. Februar bis 6. März ergibt keine abnormen Bestandtheile. Der Harn ist hellgelb, klar, sauer, zeigt sehr starke Indicanreaction.

Den 7. März 2 Stunden Chloroformirung und zwar von  $10\frac{1}{2}$  —  $12\frac{1}{4}$  Uhr. Erholt sich sehr rasch und entwickelt bald wieder guten Appetit.

Den 8. März. Von 10—11 Uhr 30 Min. Narkose; Tod.

Harnuntersuchung. 1) Den 7. März, 10 Uhr 45 Min. Harn ist hellgelb, klar, sauer, ohne Gallenfarbstoff und Eiweiss.

2) 11 Uhr 45 Min. Ebenso.

3) 6 Uhr Abends. Harn zeigt ausser einer gesättigten Farbe keine Abweichung.

4) Den 8. März um 10 Uhr 6 Min. Harn ist citronengelb, giebt mit  $\text{HNO}_3$  einen zwar schwachen, aber deutlichen grünen und bierauf violetten Ring. Keine Gallensäuren.

5)  $11\frac{1}{2}$  Uhr (bei der Section der Blase entnommen) gesättigt gelb, deutliche Gallenfarbstoffreaction. Keine Gallensäuren.

Die Obdunction ergab die Passage des Gallenganges unbehindert. Mithin trat nach 2stündiger Narkose nach Verfluss von

etwa 24 Stunden eine zwar schwache, aber deutliche Gallenfarbstoffreaction im Harne auf.

## II. (Versuch VIII) der ersten Abtheilung.)

Der Harn war während der vorausgegangenen Beobachtungszeit hellgelb, sauer, klar und ohne abnorme Bestandtheile.

8. April 2 Stunden, von 3—5 Uhr tiefe Narkose. Ist nachher traurig, bekommt um 6 Uhr Milch eingeflösst.

9. April 1½ Stunden, von 9½—12 Uhr tiefe Narkose. Sehr späte Erholung, Milchinfusion, wird um 1 Uhr ertragen, Abends 6 Uhr wird die Milch wieder erbrochen, Tod in der Nacht vom 9./10. April.

Harn: 1) 8. April, Abends 6 Uhr: hellgelb, klar, sauer.

2) 9. April, Morgens 9½ Uhr: honiggelb, Gallenfarbstoff nicht nachzuweisen.

3) Mittags 1 Uhr (22 Stunden nach Beginn der ersten Narkose): honiggelb mit grünlichem Schimmer, schwache Gallenfarbstoffreaction.

5) Nach dem Tode: röthlichgelb, trübe, sauer. Wenig Gallenfarbstoff, rothe Blutkörperchen, viel Hämoglobin (amorphe Niederschläge, spectroskopische Untersuchung).

Gallensäuren wurden nicht nachgewiesen.

Hier trat nach 22 Stunden die erste Reaction auf Gallenfarbstoffe ein, nachdem das Thier 2 Stunden chloroformirt worden war.

III. Schwarzer, weiblicher Rattenfänger, sehr munter, frisst gut (Temp. 37,8°).

Vom 16.—22. März Harn: hellgelb, sauer, ohne pathologische Bestandtheile.

Den 23. März 2 Stunden Narkose, und zwar von 2—4 Uhr, ist hierauf bald wieder munter.

Harn: 1) Den 24. März, Morgens 9 Uhr (17 Stunden nach Beginn der Narkose): honiggelb, ohne Gallenfarbstoff.

2) Den 25. März, 1 Uhr (45 Stdn. n. B.): grünlich schimmernd, kein Gallenfarbstoff.

3) Den 26. März, Morgens 10 Uhr: heller gelb, ohne Abweichung.

Erneute Narkose den 26. März, von 1—4 Uhr.

Harn: 1) Den 27. März, Morgens 10 Uhr (21 Stdn. n. B.): dunkelgelb, mit grünlichem Schimmer, kein Gallenfarbstoff.

2) Den 28. März, Morgens 10 Uhr (45 Stdn. n. B.): grünlichgelb, sehr intensive Gallenfarbstoffreaction. Keine Gallensäuren.

3) Den 29. März, Mittags 12 Uhr (71 Stdn. n. B.): honiggelb, keine Gallenfarbstoffreaction.

5) Den 30. März, Morgens 10 Uhr: hellgelb.

Das Thier hatte während der Versuchsdauer wie zuvor gefressen. Das Versuchsergebniss weicht einigermaassen von den beiden zuerst aufgeföhrten ab; denn nach einer 2ständigen Nar-

kose trat lediglich eine dunklere Färbung des Harnes ein, Gallenfarbstoffgehalt dagegen nicht. Nach einer erneuten Narkose, welche indessen 3 Stunden andauerte, war der Harn 21 Stunden später dunkler gefärbt und zeigte nach 45 Stunden sehr starke Gallenfarbstoffreaction. 26 Stunden später war der Harn noch honiggelb gefärbt, Gallenfarbstoff aber fehlte; einen Tag später erhielt der Urin wieder seine frühere, hellgelbe Beschaffenheit.

IV. Gestromter, weiblicher Pintscherbastard, leidet an Acarusräude am Kopfe, ist nicht sehr gut genährt, aber fieberlos (38,4°) und besitzt guten Appetit.

Harn vom 1.—8. März ist hellgelb, sauer, ohne abnorme Bestandtheile.

Den 9. März, Chloroformirung von 11—12½ und von 2—2½ Uhr, zusammen 2 Stunden.

Harn: 1) Den 9. März um 2½ Uhr: hellgelb, sauer, ohne Abweichung.

2) Den 10. März, Morgens 10 Uhr (22½ Stdn. n. B.): honiggelb, ohne Gallenfarbstoff.

3) Den 11. März, Mittags 1 Uhr (49½ Stdn. n. B.): dunkelgelb, schwache, aber unverkennbare Gallenfarbstoffreaction. Keine Gallensäuren.

4) Den 12. März, Morgens 8 Uhr (68½ Stdn. n. B.): gesättigt gelb, ohne nachweisbaren Gallenfarbstoff.

5) Den 13. März, Mittags 12 Uhr: hellgelb.

Den 15. März, von 2—4 Uhr tiefe Narkose.

Harn: 1) Den 15. März, Abends 6 Uhr: normal.

2) Den 16. März, Morgens 11 Uhr (21 Stdn. n. B.): dunkelgelb, ohne nachweisbare Gallenbestandtheile.

3) Den 17. März, Morgens 8 Uhr (42 Stdn. n. B.): goldgelb, prompte und deutliche Gallenfarbstoffreaction. Keine Gallensäuren.

4) Den 18. März, Morgens 8 Uhr (66 Stdn. n. B.): dunkelgelb, keine Gallenfarbstoffreaction.

Bei diesem Versuchsthiere wurde 22½ Stunden nach Beginn der ersten Narkose honiggelbe Farbe des Urins und nach 49½ Stunden deutlicher Gallenfarbstoffgehalt desselben constatirt. Der Gallenfarbstoff konnte einen Tag später nicht mehr nachgewiesen werden. Die Chloroformeinathmung wurde bei demselben Thiere 2 Stunden lang wiederholt; 21 Stunden hierauf findet man noch keine, nach 42 Stunden dagegen eine ausgesprochene Bilirubinurie.

Durch diese Versuche glaube ich den Nachweis geliefert zu haben, dass bei Hunden nach mehrstündigem Chloroformiren eine gewisse Zeit später Gallenfarbstoff im Harn auftritt und dass das Auftreten dieses abnormen Harnbestandtheiles die unmittelbare Folge der Chloroformeinathmungen ist. Es herrscht jedoch auch

bei diesem Symptome der Chloroformwirkung keine absolute Gleichmässigkeit, sondern man bemerkt ähnliche individuelle Verschiedenheiten, wie beim Eintritt der Verfettungen und der tödtlichen Nachwirkung. Bei I trat nach 2stündiger Narkose 24 Stunden später, bei II nach 2stündiger Narkose 22 Stunden später schwache Gallenfarbstoffreaction auf, während III nach 2stündiger Narkose keinen, nach 3stündiger jedoch 45 Stunden später intensive Reaction auf Gallenfarbstoff nachweisen liess. IV zeigte 49½ Stunden nach einer ebenfalls 2 Stunden dauernden Narkose eine schwache, nach erneuter 2stündiger Narkose hingegen schon 42 Stunden später eine prompte und deutliche Reaction.

Nothnagel (a. a. O.) hatte bereits bei zwei Versuchen nachgewiesen, dass nach subcutaner Injection von Chloroform bei Kaninchen Gallenfarbstoff im Harn auftrete. Zum Vergleiche mit den durch Inhalation von Chloroform gewonnenen Resultaten studirte ich nun selbst durch mehrere Versuche die Wirkung des unter die Haut gebrachten Mittels und fand dabei Folgendes:

I. Erwachsenes Meerschweinchen, weiblich, erhält um 4, 4½ und 5 Uhr je 1 ccm Chloroform unter die Haut, schlält kurze Zeit, aber nicht tief und stirbt um 8 Uhr Abends.

Die Autopsie liess ausser an den Nieren keine makroskopische Abweichung erkennen. Die Nieren hatten dunkelrothbraune Rinde und zeigten in der Markschieht radiäre Röthung. Der Harn war blutigroth gefärbt, enthält braungelbe Schollen und Cylinder, sowie amorphe, grünlich schimmernde Niederschläge. Es gelingt, nach der Teichmann'schen Methode aus dem Harn Häminkristalle herzustellen, ebenso wie die spectroskopische Untersuchung die Anwesenheit von Hämoglobin ergiebt.

Auch die mikroskopische Untersuchung wies nur in der Niere ein abnormes Verhalten nach: in den gewundenen und geraden Harnkanälchen sind grössere und kleinere braungelbe, feinkörnige und aus zusammengebackenen Schollen bestehende Cylinder.

Ergebniss: Nach der Injection von 3 ccm Chloroform Tod; bei der Section wird Hämoglobinurie gefunden.

II. Weibliche, ausgewachsene Ratte, bekommt den 12. März, Mittags 12 Uhr 1 ccm Chloroform in die Subcutis der Kruppe injicirt, zeigt keine Betäubung, stirbt aber den 13. März, Vormittags 11 Uhr (23 Stdn. später).

Autopsie: Leber rothgelb, geträubt, festweich. Milz dunkelroth, leicht geschwollen. Nieren: dunkelrothbraune Rinde, schmutzigrothe Markschieht, schlaffe Consistenz. Harn schwarzroth, flockig geträubt, enthält ausser rothen Blutkörperchen braungelbes Sediment und ebensolche Cylinder.

Das Serum des Blutes ist rothgefärbt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung sieht man, dass das Herz und die Skeletmuskeln in ihren Fibrillen eine mittelstarke Ansammlung von Fettkörnchen und die Leberzellen durchweg reichliche Fettkügelchen enthalten. Nieren: in den gewundenen und geraden Harnkanälchen kürzere und längere röthlichgelbe und gelbe Cylinder.

Die spectroskopische Untersuchung des Harnes zeigt die Absorptionsstreifen des Hämoglobins, während die gelbgefärbten Cylinder bei Behandlung der mikroskopischen Schnitte mit Salpetersäure Gallenfarbstoffreaction geben.

Befund: Hämoglobinämie mit Hämoglobinurie, ferner Gallenfarbstoff in den Nieren.

III. Einer 8 Wochen alten Katze wird Mittags um 12 Uhr eine subcutane Injection von 5 cem Chloroform applicirt; sie ist hierauf sehr deprimirt, jedoch nicht betäubt, nimmt Abends noch Futter zu sich und wird am anderen Morgen 8 Uhr tott vorgefunden.

Die makroskopische und mikroskopische Untersuchung ausser am Harnapparate ohne positives Ergebniss. Der Harn ist braunroth, trübe, enthält spärliche rothe Blutkörperchen, dagegen reichlichen, grünlich schimmernden, körnigen Niederschlag und braunrothe Cylinder; vermittelst des Spectroskops wird Hämoglobin nachgewiesen. In den Harnkanälchen finden sich zahlreiche braungelbe Cylinder.

Befund: Hämoglobinämie und Hämoglobinurie.

IV. Der gestromte Pinscherbastard, welcher bereits als Versuchsthier IV bei den Untersuchungen des Urins nach Chloroformeinathmungen gedient hatte, bekommt am 20. März, als sein Harn wieder vollkommen gallenfarbstofffrei und hellgelb geworden war, Abends 4 Uhr eine subcutane Injection von 3 cem Chloroform. Das Thier ist hierauf nicht betäubt, aber sehr niedergeschlagen und nimmt freiwillig keine Nahrung zu sich. Den 21. März ist das Allgemeinbefinden noch in derselben Weise gestört. Der Harn, welcher 21 Stunden nach der Einspritzung durch den Katheter gewonnen wird, zeigt Gallenfarbstoffreaction. Mittags 1 Uhr werden weitere 6 cem Chloroform unter die Haut gespritzt, worauf das Thier bei ziemlich freiem Sensorium sich sehr matt und schlaff zeigte. Den 22. März, Morgens 9 Uhr stirbt der Hund.

Der bei der Section der Blase entnommene Harn ist röthlichgelb, sedimentirend; mikroskopisch bemerkt man gelbgefärbte Cylinder. Spectroskopisch ist Hämoglobin und durch die Huppert'sche Methode Gallenfarbstoff nachweisbar.

Ausserdem findet man ziemlich starke Fettmetamorphose des Herzens, geringere der Skeletmuskeln und der Nieren, starke Fettinfiltration der Leber.

V. 2 Jahre alter, wohlgenährter Schäferhund, sehr munter (Temp. 37,9°); Harn ohne abnorme Bestandtheile.

Den 2. April, 11½ Uhr Mittags 9½ cem Chloroform unter die Haut des

Rückens, ist hierauf sehr stark aufgereggt, dann wieder munter, erbricht sich während der Nacht. 27 Stunden später wird Harn durch den Katheter gewonnen; derselbe zeigt eine sehr ausgeprägte Gmelin'sche Reaction. Zu derselben Zeit erhält das Versuchsthier 20 ccm Chloroform unter die Rückenhaut, ist hierauf sehr apathisch und hockt in der Ecke. Der 2½ Stunden später künstlich entleerte Harn ist blutigroth, sedimentirend, mit deutlichem Gallenfarbstoffgehalt und spectroskopisch nachzuweisenden Absorptionsstreifen des Hämoglobins (nachdem der Harn filtrirt worden war). Mikroskopisch bemerkt man in demselben eine mässige Zahl rother Blutscheiben, ausserdem feinkörnige, gelbe Cylinder in gerader und geschlängelter Form. Am 4. April, Morgens 9 Uhr (18½ Stunden nach der zweiten Injection) wird chocoladenfarbiger Urin abgesetzt, welcher mikroskopisch wenig rothe Blutkörperchen und viele gelbe Schollen und Cylinder aufweist. Die spectroskopische Untersuchung ergiebt imfiltrirten Harn die Streifen des Hämoglobins und Metahämoglobins. Die Gallenfarbstoffprobe gelingt durch die Huppert'sche Methode.

An anatomischen Veränderungen fanden sich ziemlich starke Fettmetamorphose des Herzens, spärliche Fettmetamorphose der Skeletmusculatur und Nieren, sehr starke Fettinfiltration der Leber.

Neben den Organdestructionen, welche uns hier in geringerem Grade interessiren, ergaben sich nach der subcutanen Injection des Chloroforms Veränderungen des Harnes, welche mit einwandsfreier Sicherheit auf eine vorausgegangene mehr oder weniger massenhafte Zerstörung der rothen Blutkörperchen schliessen lassen. Nach grossen Dosen tritt schneller Tod unter den Erscheinungen der Hämoglobinurie ein, nach kleineren späterer Tod unter den Erscheinungen der Bilirubinurie, allenfalls vermischt mit Blutfarbstoffharnen. Hierbei ist es in hohem Grade bemerkenswerth, dass in der Mehrzahl der Versuche, trotzdem die Menge des Chloroforms ausreichend war, den Tod herbeizuführen, doch jeweilig kein solches Quantum Chloroform im Blute kreiste, dass Betäubung auftrat. Man beobachtete vielmehr denjenigen Zustand, welcher bei den Inhalationsversuchen an den Thieren nach Beendigung der Narkose beobachtet wurde. Sensorium verhältnissmässig wenig benommen, dagegen grosse Mattigkeit, welche sich dadurch aussprach, dass die Thiere an dem Orte, an welchen man sie verbrachte, hocken blieben. Wir haben es also hier im Vergleich mit der Inhalation, welche bis zur Narkose fortgeführt wird, mit einem verminderden Gehalt des Blutes an Chloroform zu thun, welcher aber dennoch schädlich wirken kann,

weil die Zeitdauer der Einwirkung eine lange ist. Fragt man sich, warum trotz des geringeren Chloroformgehaltes des Blutes bei der subcutanen Injection die zerstörende Wirkung des Chloroforms eine grössere ist, als bei den Inhalationen, so dürfte hierfür nach meiner Ansicht in Betracht kommen, dass an der Injectionsstelle eine verhältnissmässig grosse Chloroformmenge dem vorüberfliessenden Blute beigemischt wird, welche aber beim Weiterströmen vertheilt und durch die breite Athmungsfläche der Lungen rascher ausgeschieden wird, als der Ersatz durch Resorption nachfolgt. Es besteht also bei der subcutanen Injection geringer, aber trotzdem tödtlicher Gaben ein Missverhältniss zwischen Resorption und Eliminirung, welche den Eintritt der Narkose verhindert, die Zerstörung der rothen Blutkörperchen aber mehr begünstigt, als die Inhalation, denn bei der Inhalation werden nur Chloroformdämpfe, welche mit respirablen Gasen vermengt sind, in einem gewissen Verhältniss der grossen Menge des Lungenblutes zugeführt. Die Injectionsversuche sind aus den entwickelten Gründen in gewissem Sinne für die Lehre von der tödtlichen Nachwirkung des Chloroforms verwerthbar, weil der Tod nicht durch die narkotisirende, sondern durch die destruierende Wirkung des Chloroforms herbeigeführt wird. Die Injectionen stellen im Allgemeinen eine für den Fortbestand des Lebens gefährlichere Applicationsart dar, weil schon geringe Mengen zur Tötung genügen. Koch (a. a. O. S. 575) hat gegen den Nothnagel'schen Versuch, bei welchem nach 5 Pravaz'schen Spritzen Chloroform bluthaltiger Urin auftrat, geltend gemacht, dass „bei dieser Versuchsanordnung an einem doch kleinen Thiere eine erhebliche Blutextravasation um die Stichstelle herum stattfinden muss und dass die injicirte Masse zusammen mit dem Extravasat die Circulation theils aufheben, theils in dem Maasse abschwächen muss, dass sich das Blut daselbst unter ähnlichen Verhältnissen befindet, wie dasjenige, welches im Reagenzglase der directen Einwirkung des Chloroforms ausgesetzt wurde“. Dieser Einwand trifft für meine Versuche nicht zu. Der Blutaustritt in der Nachbarschaft des Einstiches war in allen meinen Fällen ein äusserst geringer und der Druck des injicirten Chloroforms konnte unmöglich einen solchen Werth erreichen, dass er die Circulation hätte aufheben oder überhaupt stören können, weil die Injectionen

nur an solchen Körperstellen gemacht wurden, über welchen die Haut lose aufsitzt.

Der Obductionsbefund und die klinischen Symptome, welche die Harnuntersuchung gewährt, bieten bei beiden Applicationsarten, bei der subcutanen und derjenigen per inhalationem fast vollkommen übereinstimmende Befunde, nehmlich Verfettungen in den verschiedenen Organen und Gallenfarbstoff im Urin. Das einzige, was bei der subcutanen Anwendung abweichend festgestellt wurde, war das Auftreten von freiem Hämoglobin im Harn. Indessen wissen wir, dass die Hämoglobinurie nur ein graduell, nicht principiell von Bilirubinurie verschiedenes Symptom des selben pathologischen Vorganges darstellt und so sehen wir auch bei verschiedenen Injectionsversuchen zuerst Gallenfarbstoff und hierauf, diesen äusserlich verdeckend, Blutfarbstoff im Harn. Wenn bei der Inhalation Hämoglobinurie nicht zu Stande kommt, so entspricht dies nur der schon begründeten mildereren Einwirkung des eingeathmeten Chloroforms auf das Blut. Allein, wie der Einathmungsversuch Hund VIII zeigt, kann es selbst hier zu einer ähnlichen starken Zerstörung der rothen Blutkörperchen kommen, denn wir fanden bei diesem Thiere — es ist allerdings das einzige unter einer grossen Zahl — genau wie bei Hund V der letzten Versuchsreihe nach vorausgegangenem Gallenfarbstoffharnen zweifellose Hämoglobinurie. Ich bin mir wohl bewusst, dass ein einzig dastehendes Versuchsergebniss mit der grössten Vorsicht zu beurtheilen ist. Allein, wenn wir uns vergegenwärtigen, dass die rothen Blutkörperchen auch anderen Einflüssen gegenüber bei vereinzelten Individuen ein ganz abnormes Verhalten zeigen, dass z. B. bei einem Kranken massenhafte Lösung des Hämoglobins in Folge eines kalten Fussbades hervorgerufen werden konnte<sup>1)</sup>), so verliert der fragliche Befund das Unerklärliche und wir lernen vielmehr aus demselben, dass es Individuen giebt, welche gegen Chloroform „überempfindliche Blutkörperchen“ besitzen, wie dieses für die paroxysmale Hämoglobinurie angenommen werden muss.

Es erübrigt noch mit wenigen Worten auf die Zeit des Auftretens des Gallenfarbstoffes im Harne bei unseren Versuchen

<sup>1)</sup> Rosenbach, Berl. klin. Wochenschrift, 1880, No. 10.

zurückzukommen. Es gelang nach den Inhalationen oft erst etwa 2 Tage später diesen Farbstoff nachzuweisen, während derselbe nach den Injectionen regelmässig früher deutlich zugegen war. Wir wissen, dass man eine gewisse Menge Bilirubin direct in's Blut einspritzen kann, ohne dass eine Spur davon im Harne erscheint [Tarchanoff<sup>1</sup>]. Es muss deshalb angenommen werden, dass die Menge des unter dem Einfluss des injicirten Chloroforms gebildeten Gallenfarbstoffes schon eher als bei einer mehrstündigen Inhalation eine grössere ist, als dass sie vom Organismus auf andere Weise beseitigt werden könnte. Dass die Masse des bei der Chloroformanwendung entstehenden Bilirubins überhaupt eine recht beträchtliche sein muss, schliessen wir daraus, dass nach der Unterbindung des Ductus choledochus beim Hunde der resorbirte Gallenfarbstoff erst 2 Tage später im Harne zum Vorschein kommt [Tiedemann und Gmelin<sup>2</sup>]. Es kann also immerhin eine starke Anhäufung von Bilirubin im Blute statthaben, ohne dass es im Harne nachweisbar wäre. Die dunklere Farbe, welche der Urin vor dem Auftreten des Bilirubins oder beim Fehlen desselben in unseren Versuchen zeigte, ist ein Beweis dafür, dass im Organismus die physiologische Umwandlung des Bilirubins in die gewöhnlichen Harnfarbstoffe möglich gewesen ist.

Von gewissem Interesse schien es mir, die Art der Blutveränderung im Thierkörper, deren thatsächliches Bestehen nach den angeführten Ergebnissen nicht mehr bezweifelt werden kann, durch weitere Untersuchung festzustellen. Wie bereits ausgeführt, vermögen uns in der gewöhnlichen Weise angestellte Blutuntersuchungen, ferner selbst der von Schenk eingeschlagene Weg hierüber keinen Aufschluss zu geben. Dagegen mussten die Veränderungen wahrgenommen werden können, wenn es gelang, Chloroform auf einen Körpertheil einwirken zu lassen und durch Umschnürung desselben das Blut, welches unter dem Einflusse des Chloroforms gestanden hatte, in loco festzuhalten. Zu einem derartigen Versuche schien mir das Ohr des Kaninchens von Natur wie geschaffen, weil die dünne Hautbekleidung desselben das Einbringen des Chloroforms sehr erleichtert, und

<sup>1)</sup> Tarchanoff, Pflüger's Archiv Bd. IX. S. 329.

<sup>2)</sup> Tiedemann und Gmelin, Die Verdauung nach Versuchen. II. S. 5.  
1827.

ausserdem der Unterbindung keine Schwierigkeit bereitet wird. Hierbei fand ich, dass wenn man ein am Grunde umschnürtes Kaninchenohr 1 Minute in eine mit  $\text{CHCl}_3$  gefüllte Schale legte, hierauf sämmtliches Chloroform verdunsten liess und einen Tropfen Blut oberhalb der Umschnürungsstelle zur mikroskopischen Untersuchung entnahm, dass neben morphologisch nicht veränderten auffallend viele rothe Blutkörperchen von kleinerer kugelrunder Gestalt und ausserdem vereinzelte Häufchen grünlich schimmernden, feinen Sediments vorhanden waren. Eine Blutprobe aus dem gleichzeitig abgebundenen anderen Ohr zeigte, dass die Umschnürung allein einen Einfluss auf die rothen Blutkörperchen nicht ausübt.

Lässt man das Chloroform länger, 2, 3 und 4 Minuten, auf das abgebundene Ohr einwirken, dann treten noch viel augenscheinlichere Veränderungen hervor, z. B. nach 4 Minuten langer Einwirkung: die rothen Blutscheiben erscheinen durchweg kleiner, bis  $\frac{1}{3}$  der Grösse im Controlohr, von äusserst unregelmässiger Form, Delle sehr gering oder gar nicht mehr wahrzunehmen, viele ganz verblasst, keine geldrollenartige Aneinanderlagerung, sondern regellos daliegend und von dichten Haufen feinen grün schimmernden Sediments umgeben. Nach 5 Minuten langer Einwirkung sind nur noch wenige ihrer Form und Farbe nach als Blutkörperchen erkennbare Gebilde vorhanden; man bemerkt fast ausschliesslich unregelmässige Conglomerate verschieden grosser, blasser Körner, welche mit lebhaft grünem Sédimente umgeben sind.

Aus diesen Versuchen ersehen wir, dass auch das unter dem schützenden Einfluss der Gefäßwand befindliche Blut der Einwirkung des Chloroforms unterliegt, indem seine rothen Scheiben sich zuerst verkleinern und schliesslich ihren Farbstoff an das Serum abgeben. Dieser Befund befindet sich in vollkommener Uebereinstimmung mit den bei der Chloroformeinathmung und Chloroformeinspritzung thatsächlich durch die Harnuntersuchung festgestellten Blutveränderungen. Diese Ohrversuche sind aber auch noch nach einer anderen Richtung hin lehrreich. Lässt man auf ein abgebundenes Ohr flüssiges Chloroform länger als 3 Minuten einwirken, so treten an denselben mit seröser Flüssigkeit gefüllte Blasen auf, und nach mehreren Tagen ist es

bis zur Unterbindungsstelle vollkommen mumifizirt. Dieselbe Einwirkungsdauer auf ein nicht abgebundenes Ohr dagegen hat den Tod desselben nicht zur Folge. An nicht abgebundenen Ohren tritt totales Absterben erst ein, wenn die Einwirkungsdauer mindestens 5—8 Minuten gedauert hat. Welch intensive Wirkung das Chloroform hierbei ausübt, springt recht in die Augen, wenn man sich vergegenwärtigt, dass derselbe Effect, den ein kurzer Contact mit Chloroform hervorruft, erst durch eine zwei volle Tage währende Unterbindung ausgelöst wird (Cohnheim, a. a. O. I. S. 118). Demnach ist das Chloroform im Stande, sowohl auf das Blut als die fixen Gewebsteile des Körpers schädlich im Sinne einer Herabsetzung der vitalen Eigenschaften zu wirken; diese schädliche Wirkung ist am grössten, wenn die Zufuhr unversehrten Blutes gehindert ist.

Bei den angestellten Ohrversuchen, welche ein zwar anschauliches, aber sehr drastisches Beweismaterial vorstellen, darf nicht vergessen werden, dass dieselben mutatis mutandis nur mit Vorsicht auf die Verhältnisse bei der Inhalation des Chloroforms übertragen werden dürfen.

Die beobachteten Veränderungen am Blute geben uns ein klares Verständniss für die schädigende Wirkung des Formylchlorids auf den Thierkörper. Das Chloroform stört das Respirationsgeschäft, weil es die rothen Blutkörperchen zu vernichten im Stande ist; die Vernichtung muss aber so umfangreich sein, dass der Ausfall der respiratorischen Substanz durch die compensatorische Leistung der übrigen rothen Blutscheiben nicht mehr ausgeglichen werden kann. Mit der Verringerung der Sauerstoffzufuhr ist erhöhter Eiweisszerfall verbunden und dieser Zerfall wird begünstigt durch eine gleichzeitige directe Einwirkung des Chloroforms auf die festen Zellen der Gewebe.

Eine nicht unwichtige Frage ist es nun, wodurch der Tod der Thiere nach der Anwendung des Chloroforms herbeigeführt werde. Ungar und Strassmann führen denselben auf die Fettmetamorphose des Herzens zurück, und in der That spricht das klinisch beobachtete allmähliche Erlahmen des Herzens bei Thieren, welche der Nachwirkung des Chloroforms erlagen, dafür, dass der Tod durch Lähmung des Herzens erfolgt. Indessen reichen die sichtbaren Veränderungen am Herzen in mehreren

Versuchen, bei Katze VI und VII, ferner bei Hund V, namentlich aber bei Ratte VI und Hund VII nicht aus, um hieraus den Tod zu erklären. Ungar hatte 2 ähnliche Versuchsergebnisse erhalten und er stellte zur Deutung derselben die Annahme auf, dass es sich in diesen Fällen vielleicht um ein Vorstadium der fettigen Degeneration, welches gelegentlich auch Functionsunfähigkeit bewirken könne, handle. Diese Erklärung ist durchaus einleuchtend, da die Fettmetamorphose nur den sichtbaren Effect des Todes der Zellen vorstellt. Wenn nun die „molekuläre Störung“ der Gewebszellen eine so starke war, dass der Tod innerhalb kurzer Zeit eintrat, so darf es nicht Wunder nehmen, wenn wir keine optischen Abweichungen bemerken. Bei meinen Versuchen habe ich gefunden, dass nach 2—3 stündiger Narkose im Allgemeinen etwa 20 Stunden vergehen müssen, ehe die Veränderungen zu Tage treten. Bei den beiden Ungar'schen Versuchen ist der Tod innerhalb dieser Zeit eingetreten, so dass ein negativer Ausfall der Untersuchung nichts Ueberraschendes besitzt. Nicht so bei meinen Versuchen. Bei den einzeln aufgeföhrten Thieren fand sich nach dem Tode keine starke Fettmetamorphose, trotzdem die Chloroformanwendung durch mehrere Tage hindurch erfolgt war, und trotzdem zwischen der letzten Narkose und dem Exitus bei Hund VII z. B. 27 Stunden verflossen waren. Hier ist es mehr als fraglich, ob eine unsichtbare, molekuläre Alteration der Herzmuskelfibrillen zum Tode geführt hat, weil die Zeit lang genug war, dass die der Herabsetzung der specifischen Energie entsprechende Veränderung der Muskelfasern äusserlich zum Ausdruck hätte kommen können.

Was für andere Umstände bei dem Eintritt des Todes in diesem und ähnlichen Fällen in Betracht gekommen sein mögen, ist durch den übrigen Sectionsbefund nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Bei der Autopsie wurde regelmässig Oedem des Gehirns und der Lungen festgestellt. Beide Veränderungen können aber eine eigentliche Bedeutung nicht beanspruchen, weil dieselben als eine Folge der absoluten oder relativen Herzschwäche und als Product der Agone aufzufassen sind. Die Veränderungen an der Leber, den Nieren und am Magen sind quoad vitam als wenig bedeutend zu betrachten, wogegen die fettige Metamorphose der Skeletmuskeln unter Umständen nicht ganz

ohne Belang ist. Die fettige Metamorphose der Muskelfasern bedingt eine verminderte Leistungsfähigkeit derselben und diese verringerte Leistungsfähigkeit führt bei den Muskeln des Respirationsapparates zu einer mangelhaften Ausführung des Athemgeschäfts. Hierzu kommt noch Folgendes: Es ist eine bekannte Thatsache, dass bei Krankheiten, welche mit allgemeiner Benommenheit und Beeinträchtigung des Sensorium einhergehen, auch das in der Medulla oblongata gelegene Athmungscentrum verminderte Erregbarkeit zeigt (Cohnheim, a. a. O. II. S. 267). Fehlerhafter Gasgehalt des Blutes führt bei unversehrter Erregbarkeit des verlängerten Markes zu verstärkten Athembewegungen, welche einen Ausgleich in der Gasmischung herbeizuführen im Stande sind. Bei verminderter Erregbarkeit des Athmungscentrums dagegen fehlen diese regulirenden Erscheinungen, die unabsehbare Folge hiervon ist eine zunehmende Verschlechterung der Gasmischung im Blute.

Bei sämmtlichen Thieren, welche nach der Einathmung des Chloroforms nachträglich starben, bemerkte ich eine anhaltende sensorielle Depression, und es ist die Annahme nicht von der Hand zu weisen, dass durch die Läsion der Athmungsmuskeln und Verminderung der reflectorischen Erregung eine Störung des Respirationsgeschäftes eintrat. Denn thatsächlich fehlte nach den Chloroformeinathmungen vermehrte Athemfrequenz, trotzdem diese nach dem immerhin beträchtlichen Ausfall von rothen Blutkörperchen hätte erwartet werden müssen; im Gegentheil geschahen die Athemzüge langsam und dabei nicht besonders tief. Die verminderte Leistungsfähigkeit des Respirationsapparates vermag nun jedenfalls schon bei einem geringen Grade einer Herzschwäche den Grund zu einer bedrohlichen Circulationsstörung zu geben, weil Kohlensäureüberhäufung für den Herzmuskel ein lähmendes Moment darstellt. Leider giebt uns die Section keine positiven Anhaltspunkte für die Annahme einer allmählichen Suffocation; denn die Ecchymosen, welche den raschen Erstickungstod stets begleiten, fehlen bekanntermaassen bei der allmählichen Kohlensäureüberladung des Blutes.

Diese Erwägungen drängen zu der Annahme, dass bei der tödtlichen Nachwirkung des Chloroforms nicht die fettige Metamorphose des Herzens allein, sondern ausserdem noch andere

Factoren wirksam sind, und zwar nicht blos in denjenigen Fällen, bei welchen die Herzveränderung auffallend gering erschien, sondern mit grösster Wahrscheinlichkeit auch in allen übrigen Fällen. Denn selbst die stärksten Grade der Herzmetamorphose, welche zur Beobachtung kamen, fielen, wie Ungar bereits hervorhob, dadurch auf, dass das Herz makroskopisch nur wenig verändert erschien; in fast sämmtlichen Fällen habe ich das Herz noch gut zusammengezogen gefunden, während man bei einer reinen, lediglich durch organische Destructionen bedingten Herzlähmung ein welkes, schlaffes Herz erwarten sollte. Kein einziger Fall erreichte jene Intensität der fettigen Metamorphose, wie wir sie bei gewissen infectiösen Erkrankungen des Menschen und der Thiere am Herzen zu beobachten pflegen. Und es stimmt mit unserer Erklärungsweise vollkommen überein, dass bei diesen Infectionskrankheiten die Athemfrequenz immer eine sehr hohe und dadurch im Stande ist, die Kohlensäureintoxication hintanzuhalten, während, wie schon erwähnt, bei der tödtlichen Nachwirkung des Chloroforms die Athmung auffallend flach und langsam geschieht. Gerade der Umstand, dass in unseren Fällen das Herz immer noch gut zusammengezogen gefunden wurde, scheint mir der zwingende Beweis dafür zu sein, dass bei dem nach Chloroforminhalaitionen auftretenden Tode die schliessliche Lähmung des mehr oder weniger destruirten Herzens durch eine allmähliche Kohlensäureüberladung des Blutes herbeigeführt wird.

Nach diesen Erörterungen, welche sich an die Versuche bei Thieren anknüpften, muss zum Schlusse die Frage aufgeworfen werden, ob das Chloroform beim Menschen ähnliche Erscheinungen hervorrufen könne, wie bei den von uns untersuchten Thierarten. In der Natur der Sache liegt es, dass unsere Kenntnisse über die Nebenwirkung des Chloroforms beim Menschen nicht ganz vollkommen sind, da dieselben nur durch zufällige Beobachtungen gewonnen werden können. Ausserdem haben sämmtliche Befunde an Menschen, welche chloroformirt wurden, nur einen bedingten Werth, weil das Chloroformire nicht Selbstzweck, sondern nur Mittel zum Zwecke vorstellt; alle Ergebnisse sind mehr oder weniger unrein, weil ausser den schon vor der

Anwendung des Chloroforms möglicherweise bestehenden Organveränderungen noch die Einflüsse der Operation und der Wundheilung in Betracht kommen.

Unseren Befunden entsprechend wird auch beim Menschen Bilirubin im Harn Chloroformirter gefunden (Koch, a. a. O. S. 575). Von Nothnagel-Rossbach (a. a. O. S. 405) wird angegeben, dass nach der Narkose manchmal Gallenfarbstoff und sogar Icterus auftrete. Diesen Behauptungen tritt Kappeler (a. a. O. S. 40) entgegen; er hat in 25 Fällen den nach der Chloroformirung entleerten Harn untersucht und nie eine Spur von Gallenfarbstoff gefunden. Hieraus einen Schluss auf das Auftreten von Bilirubin nach Chloroformnarkose zu ziehen, wie dieses Kappeler gethan hat, scheint mir nun nicht ganz zulässig. Denn erstlich vermissen wir die Angabe, wann der Urin untersucht wurde; der Zeitpunkt ist aber von der grössten Wichtigkeit, weil der unmittelbar nach der Narkose entleerte Urin auch bei unseren Versuchsthieren kein Bilirubin enthielt. Dieser pathologische Harnbestandtheil trat vielmehr constant erst nach 1—2 Tagen nachweisbar auf. Zweitens wäre selbst der unter Würdigung des angeführten Umstandes erzielte negative Erfolg kein absoluter Gegenbeweis gegen das Auftreten von Gallenfarbstoff im Harn nach Chloroforminhalaitionen, weil nur umfangreiche Zerstörung rother Blutkörperchen hierzu führt und diese für die Regel erst nach langdauernden Chloroformirungen erwartet werden kann. Kappeler giebt aber nicht an, wie lange jedesmal die Narkose in seinen 25 Fällen gedauert hat.

Die Verwerthung der anatomischen Befunde bei Menschen nach Chloroformeinathmung muss mit grösster Vorsicht geschehen, weil die meisten Menschen, welche chloroformirt werden, nicht ganz normale Verhältnisse bieten. Es wird angegeben, dass bei den eine gewisse Zeit nach der Chloroformnarkose gestorbenen Menschen fettige Metamorphose des Herzens gefunden werde und dieses ist nach den Versuchen an Thieren durchaus wahrscheinlich. Mit welchem Skepticismus aber die Fettmetamorphose des Herzens beim Menschen beurtheilt werden muss, lehrt die That-sache, dass auch bei dem plötzlichen, während der Narkose eintretenden Tode ungemein häufig „Fettherz“ gefunden wird (Koch, a. a. O. S. 591), trotzdem diese Veränderung hier mit

der Chloroformanwendung in keinem ätiologischen Zusammenhang steht.

Auch die tödtliche Nachwirkung selbst dürfte wohl beim Menschen selten rein zu beobachten sein; die schon angeführten Momente, vorher bestehende Organdestructionen, Blutverluste während der Operation, Wundinfectionen, Intoxication durch angewandte antiseptische Flüssigkeiten können begleitend und unterstützend nebenhergehen. Deswegen ist es auch nicht immer möglich, zu entscheiden, welchen ursächlichen Antheil das Chloroform bei dem allenfallsigen Eintritt des Todes gehabt hat. Volkmann (citirt nach Ungar, a. a. O.) sagt, er habe eine Reihe von Todesfällen, namentlich bei Kindern unter den Erscheinungen des Shocks beobachtet, die er ausschliesslich auf das Chloroform beziehe, während sie von Anderen sicher ohne Weiteres auf Carbolintoxications zurückgeführt würden. Ein sehr reiner Fall von tödtlicher Nachwirkung des Chloroforms scheint mir der bereits angeführte, denkwürdige v. Langenbeck'sche zu sein, weil dieser klinisch die grösste Aehnlichkeit mit den bei den Thieren beobachteten Erscheinungen besitzt; außerdem wurden bei der Section, die allerdings eine genauere histologische Untersuchung nicht miteinschloss, keine Veränderungen gefunden, welche auf eine andere Todesursache hätten schliessen lassen. Welchem Thiere der Mensch in seinem Verhalten gegen die Nachwirkung des Chloroforms am nächsten steht, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen. Im Allgemeinen scheint, die besonderen Umstände bei der Chloroformanwendung beim Menschen in Betracht gezogen, die Empfindlichkeit bei Weitem nicht so gross zu sein, wie die des Hundes und der Katze. Denn sonst müsste die Zahl der Todesfälle nach Chloroformirungen viel grösser sein, als sie nach den in der Literatur niedergelegten Angaben angenommen werden muss. Allem Anschein nach giebt es auch bei gewissen Menschen, wie bei sämmtlichen von uns untersuchten Thierarten, eine individuelle Schwäche für die schädliche Nachwirkung des Chloroforms; denn so ist es nur erklärlich, dass manche Menschen schon nach Narkosen zu Grunde gehen, welche von vielen anderen ceteris paribus ohne grösseren Nachtheil ertragen werden. Auch beim Menschen beobachtet man im Gegensatz zu dieser verminderten Widerstandsfähigkeit

Individuen, welche ebenso wie ein Theil unserer Versuchsthiere durch Chloroform, um mich vulgär auszudrücken, gar nicht umzubringen sind. So hat Wurm [citirt nach Husemann<sup>1)</sup>] eine Hysterische in 6 Jahren 1305 mal chloroformirt und stets über 30 g Chloroform verbraucht. Gaillard (citirt nach Sabarth, a. a. O. S. 183) verbrauchte innerhalb 14 Tagen bei einem Tenantiker 1 kg Chloroform und zwar 14 g innerlich, den Rest auf Inhalationen; der Krauke genas. Weitere Beispiele von ungewöhnlicher Toleranz gegen Chloroform finden sich bei Ziemssen (a. a. O. S. 139), lauter Beweise für die aufgestellte Behauptung, dass die destruierende Wirkung des Chloroforms auch beim Menschen grosse individuelle Verschiedenheit zeigt.

Der Grad der gewöhnlichen Empfänglichkeit für die Nebenwirkung des Chloroforms liegt wahrscheinlich in der Mitte zwischen diesen Extremen abnormaler Schwäche und der auffallenden Toleranz. Dass das Chloroform auch beim Menschen diese Nebenwirkung ausübe, muss nach den bei unseren Versuchen an verschiedenen Thiergattungen gewonnenen Resultaten und den schon angeführten Beobachtungen beim Menschen selbst sicher angenommen werden. Und wenn auch die Zahl derjenigen Individuen, welche einer langdauernden Chloroformirung nachträglich erliegen, im Vergleich zu der Gesamtzahl der Chloroformirten noch so verschwindend sich herausstellt, so muss doch die von vielen Seiten aufgestellte Mahnung, die reine Chloroformarkose bei langwierigen Operationen zu vermeiden, als vollkommen begründet bezeichnet werden.

Als Hauptergebniss meiner Untersuchungen über die Nachwirkung des Chloroforms möchte ich folgende Grundsätze aufstellen.

1) Nach langdauernder Chloroformeinathmung können bei den verschiedensten Thieren Verfettungen der Organe auftreten, und zwar Fettinfiltration der Leber, Fettmetamorphose der Herz- und Skeletmusculatur, der Nieren und des Magens.

2) Die Fettmetamorphose der angeführten Organe ist die Folge einer Einwirkung des Chloroforms auf das Blut (Zerstörung rother Blutkörperchen) und auf die Gewebszellen selbst.

<sup>1)</sup> Husemann, Handbuch der gesammten Arzneimittellehre. S. 1026.

3) Gewisse Individuen zeigen eine so grosse Empfänglichkeit für die Nebenwirkungen des eingetauchten Chloroforms, dass sie denselben kürzere oder längere Zeit nach der Anwendung desselben erliegen.

4) Die tödtliche Nachwirkung des Chloroforms äussert sich in einer Lähmung des Herzens, welche durch eine bisweilen nur wenig bemerkbare anatomische Schädigung des Myocardium und eine allmähliche Kohlensäureüberladung des Blutes herbeigeführt wird.

---

Vorstehende Untersuchungen wurden im pathologischen Institute zu Berlin ausgeführt. Herrn Geheimrath Rudolf Virchow spreche ich für die gütige Erlaubniss hierzu und für das wohlwollende Interesse an dieser Arbeit meinen ehrerbietigsten Dank aus. Gleichzeitig sage ich Herrn Dr. O. Israel, erstem anatomischen Assistenten am pathologischen Institute für die mannigfache Anregung und jederzeit freundlichst gewährte Unterstützung meinen aufrichtigsten Dank.

---