

recht wenig geeignet, subtile Fragen zu entscheiden. Die Entleerung des Harns war ganz der Willkür überlassen: eine Abgrenzung der 24stündigen Periode fand nicht statt: so sehen wir denn in derselben Reihe enorme Schwankungen der täglichen N-Ausscheidung: von 9,935 g bis 25,695 g! Da ausserdem nicht nachgewiesen ist, dass die Stickstoffausfuhr der Einfuhr entsprach, so fehlt auch die Controle dafür, dass die Aufsammlung des Harns ohne Verlust geschah. Wir können diesen Versuch also nicht als beweisend anerkennen. — Es bleibt noch zu untersuchen, ob auch alle anderen Narcotica denselben ungünstigen Einfluss haben.

## VII.

### Ueber die Giftigkeit des Creolins und seinen Einfluss auf den Stoffwechsel.

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

Von Dr. Otto Mugdan, Arzt in Berlin.

In den drei Jahren, in denen das, von der Hamburger Firma William Pearson & Co. unter dem Namen „Creolin“ eingeführte Präparat, in dem medicinischen Gebrauch sich eingebürgert hat, sind nur wenige Mittheilungen bekannt geworden, die mit der Behauptung der Fabrikanten und der ersten Empfehler des Mittels im Widerspruch stehen, dass das Creolin neben seiner grossen desinficirenden und desodorirenden Kraft, die es vor allen anderen antiparasitären Mitteln auszeichnende Eigenschaft der vollständigsten Ungiftigkeit habe.

Tödliche Wirkung wiederholter Uterus- und Scheidenausspülungen mittelst 2procentiger Creolinlösungen will Rosin<sup>1)</sup> gesehen haben. Indess scheint mir sein Fall wenig beweiskräftig: Bei einer Gebärenden wird in einem bei Breslau liegenden Dorfe die Embryotomie begonnen, aber ungenügender localer Verhältnisse halber nicht vollendet; die Patientin wird in das städtische Hospital gefahren, und dort etwa 12 Stunden nach Beginn der Entbindung der letzte Rest des zerstückelten Kindes, wie Kopf, Rumpf

<sup>1)</sup> Therap. Monatshefte. 1888. S. 450.

und eine Niere, extrahirt; sofort nach vollendeter Entbindung werden die Geburtswege mit etwa 4 Liter 2procentiger Creolinlösung ausgespült, und in den nächsten 2 Tagen, da die Temperatur bei sonstigem subjectiven Wohlbefinden febrile Steigerung zeigte, noch 3 Ausspülungen mit je 1 Liter 1procentiger Creolinlösung gemacht. 2½ Stunden nach der letzten Ausspülung wird die Patientin blass, ihre Haut kühl und mit leichtem Schweiß bedeckt, es stellt sich Erbrechen ein, das bis zu dem, 2 Stunden nach Beginn dieser Erscheinungen erfolgenden Tode nicht mehr aufhörte. Wenn auch das Erbrochene nach Creolin roch, und der Harn reichliche (?) Niederschläge von Tribromphenol zeigte, so ist es doch höchst unsicher, ob es sich hier um Creolinvergiftung handelte oder um gewöhnliches Puerperalfieber, besonders da die Section einen gelblichen Belag auf den bei der Entbindung entstandenen Excoriationen der Vulva und der Vagina zeigte, und auch die Placentarstelle einen weichen, leicht abkratzbaren, dunkelbräunlichen Belag aufwies.

Intoxicationen, leichter Art und mit günstigem Ausgang, nach chirurgischer Anwendung von Creolin beschreiben Cramer (Wittenberge)<sup>1)</sup>, Cramer (Lauenburg)<sup>2)</sup> und Wackez<sup>3)</sup>. Charakterisirt werden diese Fälle durch das Auftreten scharlachartiger Exantheme, braungefärbten, dem Carbolharn ähnlichen Harn, der mehr oder weniger phenolhaltig war, in einem Falle sogar Eiweiss enthielt, und dadurch, dass sich alle diese Erscheinungen verloren, sowie man zu Verbänden oder Ausspülungen nicht mehr Creolinlösungen gebrauchte.

Häufiger sind die Mittheilungen über die Giftigkeit des Creolins bei Hunden und kleineren Thieren. Der erste, der das Mittel für die menschliche Chirurgie ausserordentlich warm empfahl, Neudörfer, war auch der erste, der seine Ungiftigkeit läugnete<sup>4)</sup>. Er sah nach Einspritzung von 1 g unverdünnten Creolins in die Vena jugularis bezw. cruralis eines Hundes heftige Vergiftungssymptome: schmerzliches Geheul, schaumbedeckte Schnauze, Schüttelkrämpfe und starke Blutdruckschwankungen seines Versuchstieres. Bei wiederholter Einspritzung starb das Thier plötzlich, nachdem der Blutdruck auffallend gesunken war. Gegen die Deutung dieses Versuches wendet Fröhner<sup>5)</sup>, ohne Zweifel mit Recht, ein, dass die Hunde eines rein mechanischen Todes, an der Verstopfung der Lungencapillaren durch das Creolin gestorben wären, und dass Neudörfer dieselben Symptome bei intravenöser Injection von indifferentem Oel oder Emulsionen hätte beobachten können. Einwandsfreier sind die Experimente von Behring<sup>6)</sup>, Washburn<sup>7)</sup>, Pen-

<sup>1)</sup> Therap. Monatshefte. 1888. S. 573.

<sup>2)</sup> Therap. Monatshefte. 1889. S. 434.

<sup>3)</sup> Therap. Monatshefte. 1889. S. 264.

<sup>4)</sup> Internat. klin. Rundschau. 1888. No. 17, 18.

<sup>5)</sup> Ebenda. 1888. No. 20.

<sup>6)</sup> Deutsche militär-ärztliche Zeitschr. 1888. S. 337.

<sup>7)</sup> Centralbl. f. Bakteriologie, V, 113, berichtet durch Baumgarten.

zoldt<sup>1)</sup> und Weyl<sup>2)</sup>. Diese injicirten Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen das Creolin subcutan und tödteten die Thiere mit einer, dem Körpergewicht entsprechenden Dosis immer, Penzoldt sah auch dann das Leben schwer bedrohende Erscheinungen auftreten, wenn er Kaninchen in die Bauchhöhle oder Pleura 0,025 g Creolin (pro Kilogramm Kaninchen) brachte.

Ganz im Gegensatz zu diesen Versuchsergebnissen scheinen selbst grosse Dosen Creolin bei Hunden und grösseren Thieren vom Magen aus gar keine schädliche Wirkung hervorbringen zu können. Fröhner, dem überhaupt zumeist die Einführung des Creolins in die Therapie zu verdanken ist, gab einem Hunde 50 g unverdünnten Creolins und einem Rinde sogar 250 g auf einmal, ohne bei den Thieren auch nur eine Verdauungsstörung nachfolgen zu sehen<sup>3)</sup>, Angaben, die von anderen nachgeprüft, vollständig bestätigt werden konnten. So hält es auch Albrecht<sup>4)</sup> für absolut gefahrlos, Hunden auf einmal 30 bis 50 g Creolin zu geben; mehr, glaubt er, wirke giftig, wie auch sein eigener Hund nach Einnahme von 65 g Vergiftungserscheinungen gezeigt, die aber den nächsten Tag, ohne dem Hunde für die Folge zu schaden, vollständig verschwunden waren. Es ist hiernach nicht zu verwundern, dass es einer Patientin Kortüm's durchaus nichts schadete, als sie versehentlich auf einmal ungefähr 60 g Creolin trank<sup>5)</sup>, und dass Späth 14 Tage hindurch 2 bis 8 g Creolin täglich ohne jeden Schaden zu sich nahm<sup>6)</sup>.

Während nun so viele Untersuchungen über den therapeutischen Werth des Creolins existiren, so viele Arbeiten über seine chemische Zusammensetzung, ist mir noch keine bekannt, die einen sicheren Aufschluss gäbe, wie denn das Creolin den Stoffwechsel der Thiere, denen es eingegeben, beeinflusst. Denn die Angabe fast aller erwähnten Autoren, dass nach Creolingegebrauch der Phenolgehalt des Harns zunehme, das Verhältniss der Aetherschwefelsäuren zur präformirten sich anders gestalte, wie in der Norm, diese Angabe beweist so lange gar nichts, bis alle Mo-

<sup>1)</sup> Therap. Monatshefte. 1888. S. 434.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. Hygiene. 1889. S. 151.

<sup>3)</sup> Internat. klin. Rundschau. 1888. No. 20.

<sup>4)</sup> Mittheilungen über Creolin. Hamburg 1888.

<sup>5)</sup> Therap. Monatshefte. 1888. S. 572.

<sup>6)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1888. No. 15,

mente ausgeschlossen sind, die dasselbe zur Wirkung haben könnten. Dies ist aber nur dann möglich, wenn die Lebensbedingungen der Versuchsthiere vor, während und nach dem Versuche dieselben sind.

Im November 1888 habe ich einen diesbezüglichen Versuch auf Anregung von Herrn Professor E. Salkowski begonnen und dann später meine Untersuchung auch auf die Giftigkeit des Croolins bei Hunden und Kaninchen ausgedehnt.

Für die ausserordentlich gütige Unterstützung bei Anstellung dieser Versuche sage ich Herrn Professor E. Salkowski meinen aufrichtigsten und wärmsten Dank.

Die Ausführung des Versuches war dieselbe, wie sie vor Kurzem Kumagawa<sup>1)</sup> als eine in diesem Laboratorium übliche beschrieben hat. Der Versuch wurde an einem weiblichen Hunde angestellt, der vorher in das Stickstoffgleichgewicht gebracht worden war; derselbe wurde täglich fast genau zu derselben Zeit katheterisirt, alsdann gewogen und gefüttert. Im Allgemeinen hielt der Hund den Harn 24 Stunden; aber wenn er ihn auch an einem oder anderen Tage in den Käfig entleerte, so verhinderte die im Laboratorium gebräuchliche Construction des Käfigs fast jeden Verlust: Die Seitenwände des Käfigs sind im Innern mit Zinkblech bekleidet, er selbst nur oben zu öffnen. Die Hunde liegen auf einem aus parallel verlaufenden Eisenstäben bestehenden Rost; der Harn der Hunde kann wegen der Lage ihrer Harnröhre nicht an die Wände des Käfigs spritzen und auch wegen der Grösse der Thiere nicht in die Ecken oder in die Nähe der Seitenwände entleert werden, sondern fliesst ungefähr in der Mitte des Rostes in einem unter diesem befindlichen Zinkkasten ab, aus dem er sich in Folge einer doppelten Neigung sehr schnell und recht genau in eine darunter befindliche Schale ergiesst.

Sofort nach dem Catheterisiren wurde in die Blase mittelst eines über den Catheter gezogenen, mit einem Gummischlauch versehenen Trichters 200 ccm lauwarmen, destillirten Wassers eingeführt, um auf diese Weise die letzten Reste des Harns zu entfernen und die Blase ausserordentlich sorgfältig auszuspülen. Dieses Spülwasser wurde besonders aufgefangen und zum genauen Spülen des erwähnten Rostes und Schubkastens, falls eine Harnentleerung im Käfig stattgefunden, mit verwendet. Das Volumen des direct entleerten Harns wurde zuerst für sich bestimmt, dann mit allem Spülwasser vereinigt, sorgfältigst gemischt, auf 1000 ccm aufgefüllt, filtrirt und nun erst untersucht. Da die Untersuchung sich nicht nur auf die Stickstoffausscheidung erstrecken sollte, sondern auch auf die Ausscheidung des Phenols, des Indicans und der Schwefelsäure, und dies Alles von mir an einem Tage nicht

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 113, S. 133

gemacht werden konnte, so wurde der filtrirte Harn, nachdem seine Reaction und specifisches Gewicht bestimmt war und nach Abzug der zur Stickstoffbestimmung (nach Kjeldahl) nothwendigen Menge, in eine gut verschliessbare Flasche gegossen, mit 5 ccm Chloroform vermischt, stark durchgeschüttelt und aufbewahrt. Bei diesem von E. Salkowski angegebenen Verfahren<sup>1)</sup> hält sich der Harn nicht nur für eine so kurze Zeit, wie ich es brauchte, vollständig unverändert, sondern selbst viele Jahre hindurch. Der Versuch wurde erst begonnen, nachdem das Thier spontan Fäces gelassen, dann wurden die Fäces (den 2. Tag des Versuchs ausgenommen) dadurch gewonnen, dass das Thier in's Freie geführt, und der Koth in eine untergehaltene Abdampfschale aufgefangen wurde.

Die Nabrung des Thieres bestand in Pferdefleisch und Schweinefett, das mit einem abgemessenen Volumen Wassers zusammen gekocht wurde. 5 kg Fleisch wurden sorgfältig von Sehnen, Bindegewebe, Blutgefässen und Fettpartien befreit, durch eine Fleischmühle getrieben und darauf in einer weithalsigen, mit eingeschliffenem Stöpsel versehenen Glasflasche im Eisschranke aufbewahrt. Zum Abwägen der jedesmaligen Futterration wurde die ganze Fleischmasse aus der Flasche in eine grosse Porzallanschale gebracht und zur Vertheilung des ausgeschiedenen Saftes möglichst schnell und sorgfältig durchgerührt. Natürlich wurde die zum Kochen verwendete, sowie auch die ausserdem von dem Hunde getrunkene Wassermenge genau gemessen.

Der Stickstoffgehalt des Fleisches wurde aus Zeitmangel nicht bestimmt, sondern nach Angaben Voit's und Kumagawa's = 3,49 pCt. angenommen.

Der Stickstoffgehalt des Harns wurde aus je 5 ccm nach Kjeldahl in doppelter Ausführung festgestellt. Zum Zurücktitriren der Säure diente Einviertelnormalnatronlauge, als Indicator einige Tropfen alkoholischer Rosollösung. Der Stickstoffgehalt der Fäces wurde nach Trocknen und Pulvern derselben an derjenigen Menge (ebenfalls nach Kjeldahl) festgestellt, die etwa einem Tage entsprach.

Gesamtschwefelsäure und gebundene Schwefelsäure wurde nach Bauman mit der Modification von E. Salkowski bestimmt, wobei man durch Differenz beider Werthe die präformirte Schwefelsäure erhält.

Zum Nachweis des Indicans wurden an einem Tage von sämmtlichen in Betracht kommenden Harnen je 5 ccm mit 5 ccm officineller Salzsäure und 3 ccm Chloroform vermischt, darauf mit 6 Tropfen zehnfach verdünnten Bromwassers versetzt, stark ge-

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1888. No. 16.

schüttelt und stehen gelassen. Stellt man nun die Proben neben einander, so fällt auch die kleinste Verschiedenheit der Farbenüancen stark in das Auge, und bei der vollständig gleichmässigen Beschaffenheit der Proben ist auch eine quantitative Schätzung weit leichter.

Zur Bestimmung der Phenole wurden immer 250 ccm Harn mit 50 ccm Salzsäure vermischt und destillirt, das Destillat mit Bromwasser versetzt. Indess erhielt man bei diesem einfachen Verfahren einen kaum wägbaren Niederschlag von Tribromphenol, so dass ich folgendes Verfahren einschlug: „Die Destillate wurden bis zur stark alkalischen Reaction mit Aetznatron versetzt und mit Aether geschüttelt. Da Phenol in alkalischer Lösung nicht in den Aether übergeht, so enthielt der Aether nur die in ihm löslichen Kohlenwasserstoffe. Der alkalische Rückstand wurde gelinde erwärmt, um jede Spur Aether daraus zu entfernen, nach dem Erkalten mit Salzsäure angesäuert und erst darauf mit Bromwasser gefällt. Der Aether, der die Kohlenwasserstoffe enthielt, wurde der Verdunstung überlassen und die Kohlenwasserstoffe gewogen<sup>1)</sup>).

Der Harn, der am 31. October durch den Katheter entleert wurde, schien anzuzeigen, dass der Hund sich im Stickstoffgleichgewicht befände. Er hatte zu diesem Zwecke schon einige Zeit hindurch 450 g Fett und 100 g Fett als Nahrung erhalten.

Am 1. November wurden ihm sofort nach seiner Mahlzeit, durch die Schlundsonde 4 g Creolin eingegeben, das vorher mit 20 ccm Wasser sorgfältig in einer Schale vermischt worden war. Der Hund hatte hierauf gar keine Beschwerden, verhielt sich genau so, wie früher; als ich aber den nächsten Tag dieselbe Procedur wiederholte, brach er etwa eine Stunde darauf fast alles, was er gefressen, — darunter natürlich auch das Creolin — aus und hatte ausserordentlich reichlichen, dünnflüssigen Durchfall. Ich dachte damals nicht an eine etwaige Intoxication. Die Dosen, die Fröhner und Andere ihren Hunden gegeben, ohne irgend eine üble Nachwirkung zu sehen, waren so unverhältnissmässig grösser, als die meinigen, dass ich eine solche Vermuthung gar nicht aufkommen lassen konnte. Ich schob das Vorkommen

<sup>1)</sup> Die Harne vom 2. bis 9. November incl. enthielten zusammen 0,0302 g Kohlenwasserstoffe.

vielmehr auf eine Reizung der Speiseröhre durch die Sonde, wodurch bei Hunden ja leicht Erbrechen einzutreten pflegt und setzte in Folge dessen am nächsten Tage das wiederum mit Wasser sorgfältig gemischte Creolin (aber nur 2 g) der Nahrung zu. Auf dieselbe Weise bekam der Hund nun die nächsten Tage täglich 2 g, am 6., 7., 8. November 3 g, ohne dass an ihm auch nur die geringste Störung äusserlich wahrzunehmen gewesen wäre. Er hatte die ganze Zeit hindurch vorzüglichen Appetit und frass die Nahrung trotz ihres starken Creolingeruches ebenso schnell, wie sonst.

Es sind somit die Harne, die vom 2. bis 9. Novbr. (incl.) entleert wurden, durch Creolingebruch beeinflusst, und ich will sie der Kürze wegen in der Folge als Creolinharne bezeichnen, denen die Harne vom 31. October und 1. November, sowie die vom 10., 11., 12., 13. November, an welchem Tage, für diesen Zweck wenigstens, der Versuch abgebrochen wurde, als Normalharne gegenüber stehen.

Da der Hund, wie oben erwähnt, täglich 450 g Fleisch und 100 g Fett erhielt, so betrug der Stickstoffgehalt seiner täglichen Nahrung etwa 15,3 g, er hat also während der acht Tage dauernden Fütterung unter Zugabe mit Creolin im Ganzen 122,4 g N aufgenommen. Ausgeschieden hat er während dieser Zeit im Harn 123,528 g und im Koth etwa 3,158, also im Ganzen 126,756 g N. (Am 30. October hatte der Hund Fäces, so dass ich für 3 Tage, da mich sein Durchfall am 2. November verhinderte, Stickstoffbestimmungen anzustellen, Durchschnittswerthe annehme, ebenso wie für den Stickstoffgehalt des Harns, den er am 3. November gelassen.) Während der Creolintage hat der Hund also etwa 4,356 g N verloren, also pro Tag 0,544 g N.

In den 6 Normaltagen erhielt der Hund 91,8 g N. Er schied aus im Harn 92,29 g N und in den Fäces 2,622 g N, also im Ganzen 94,912 g N. Er hatte also in diesen 6 Tagen einen Verlust von 3,112 g N oder pro Tag von 0,519 g N.

Mein Hund befand sich also während des gesammten Versuches nicht ganz genau im Stickstoffgleichgewicht, er erlangte dasselbe bei genau demselben Stickstoffgehalt seiner Nahrung erst ein Paar Tage später, als er einem anderen Versuche diente. Trotzdem geht aber aus meinen Resultaten deutlich hervor, dass

durch die Gaben Creolin, wie ich sie gab, bei Hunden der Eiweisszerfall weder gesteigert noch verringert wird.

Der Harn von Hunden, die mit Fleisch und Fett gefüttert werden, ist fast ganz frei von Phenol (d. h. Carbolsäure und Kresol), wenigstens ist normaler Weise die Menge des aus dem Destillate des angesäuerten Harns durch Bromwasser fällbaren Niederschlages zur Wägung zu gering. Die Destillate der Creolin-harne waren sämmtlich trübe, hatten einen theerartigen Geruch, aus dem manchmal ein schwacher, aber deutlich wahrnehmbarer Geruch nach Carbolsäure hervortrat. Mit Bromwasser entstand zwar im alkalischen Rückstande des mit Aether geschüttelten Destillates ein Niederschlag, aber nur aller geringster Art, das fast für alle Tage eine Wägung unmöglich machte. Zudem lagen die wenigen Krystalle in einer schmierigen, zähen, gummiartigen Masse eingebettet (wohl bromirte Kohlenwasserstoffe und höhere Kresole), die durch die Klebrigkeit es verhinderten, den Niederschlag auf einen Filter zu bringen. Nur am 5., 6. und 8. November konnte ich Wägungen anstellen, die als Durchschnittswerth für die tägliche Ausscheidung 0,002 g Phenol ergaben. Von einer nennenswerthen Zunahme des Phenols wird man daher nicht sprechen dürfen; merkwürdiger Weise geben fast alle Autoren, die leichtere oder schwerere Creolin-Intoxicationen beobachtet haben, an, dass das Destillat des Harns mit Bromwasser einen sehr reichlichen Niederschlag gab; quantitative Bestimmung dieses sehr reichlichen Niederschlages finde ich aber nirgends. Immer imponirt, sofort nach der Fällung, der Niederschlag als ein weit grösserer, als er wirklich ist; auch bei mir war dies der Fall. Man muss, um richtige Werthschätzung zu erhalten, das mit Bromwasser versetzte Destillat unbedingt 2 bis 3 Tage stehen lassen, bevor man filtrirt und den Niederschlag trocknet. Es erscheint mir übrigens bei der Zusammensetzung des Creolins, über die ich später sprechen werde, höchst unwahrscheinlich, dass nach Creolingebrauch (diese Dosen vorausgesetzt) jemals grosser Phenolgehalt des Harns gefunden werden wird.

Alle Beobachter sahen nach Creolingebrauch den specifischen Geruch der Fäces abgeschwächt; dies liess darauf schliessen, dass auch die Darmfäulniss verringert und in Folge dessen auch



der Indicangehalt des Harns gesunken sein würde. In der That rochen die Fäces meines Versuchsthieres während der Creolintage anders, als in den Normaltagen, durchaus etwa nicht angenehmer, sondern im Gegentheil entsetzlich widerlich süsslich. Was das Ergebniss der Prüfung auf Indican betrifft, so war das Resultat folgendes: An den Tagen der Vor- und Nachperiode trat deutliche Blaufärbung des Chloroforms ein, die stärker in den Tagen der Vorperiode war. An den ersten 4 Creolintagen war die Blaufärbung sehr schwach, stieg am fünften Tage, ohne dass ich dafür einen Grund anzugeben vermöchte, und war in den letzten 3 Creolintagen und auch in dem ersten der Nachperiode fast vollständig verschwunden. Danach scheint durch das Creolin sicher eine Abnahme des Indicangehaltes des Harns bewirkt worden zu sein.

Höchst auffällig war das Resultat, das ich bei Bestimmung der Schwefelsäureausscheidung erhielt.

In den 6 Normaltagen betrug die Gesamtausscheidung auf  $\text{SO}^3$  berechnet: 7,944 g, davon kamen 7,159 g auf Rechnung der präformirten und 0,785 g auf Rechnung der gebundenen Schwefelsäure. In den 8 Creolintagen betrug die Gesamtausscheidung 8,337 g, davon waren 5,981 g präformirte und 2,356 g gepaarte Schwefelsäure.

Es berechnet sich daher die tägliche Ausscheidung der Gesamtschwefelsäure für die Normaltage auf 1,304 g, und für die Creolintage auf 1,042 g; während an Aetherschwefelsäuren täglich in der Normalperiode 0,130, in der Creolinperiode 0,295 ausgeschieden wurden. (Ich will hier gleich bemerken, dass das Creolin auch hierbei, genau so wie wir es schon bei der Indicanbestimmung sahen, noch am ersten Tage der Nachperiode seine Wirkung ausübte.) Dass also unter dem Einfluss des Creolins die Aetherschwefelsäuren sehr zugenommen haben, ist sicher, worauf aber die Abnahme der Gesamtschwefelsäure des Harns beruht, unerklärlich. Dass in Form unterschwefliger Säure auch nur wenig entwichen sei, ist unmöglich, da ja der Harn täglich destillirt wurde und dabei auch nur Spuren unterschwefliger Säure zu erkennen gewesen wären. Es ist denkbar und muss einer späteren Untersuchung zur Entscheidung gelassen werden, dass unter dem Einfluss des Creolins schwefelhaltige Verbindun-

gen entstanden sind, die als „neutraler Schwefel“ ausgeschieden und auf diese Weise der Bestimmung der Schwefelsäuren entgangen sind.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass die Menge des Harns durch das Creolin nicht beeinflusst wurde; es war dazu auch kein Grund, da der Hund durchaus nicht mehr trank, wie sonst. Eiweiss und Zucker war niemals im Harn nachzuweisen. Dagegen veränderte sich unter dem Einfluss des Creolins die Farbe des Harns sofort. Gleich die erste Portion nach dem Creolingebrauch war viel dunkler, bierähnlich; diese Farbe behielt der Harn, so lange Creolin gegeben wurde, und verlor sie sofort, schon bei dem ersten Harn der Nachperiode, als man damit aufhörte, entschieden ein Beweis, dass der Hund das Mittel schnell resorbierte und ausschied.

Fasse ich nun meine Versuchsergebnisse zusammen, so ergibt sich:

1) Tägliche Dosen von 2—3 g Creolin beeinflussen den Eiweisszerfall beim Hunde in keiner Weise.

2) Carbolsäure ist nach Creolingebrauch in dieser Dosis nur in minimalster Menge im Harne aufzufinden.

3) Der Indicangehalt des Harns sinkt bis fast zum Verschwinden, ein Zeichen der Herabsetzung der Darmfäulniss.

4) Die Aetherschweifelsäuren im Harn nehmen bedeutend zu, die Gesamtschwefelsäure dagegen ab, was wohl (dies bleibt späterer Untersuchung vorbehalten) einer Vermehrung des neutralen Schwefels zuzuschreiben ist.

Diese Resultate sind in folgender Tabelle veranschaulicht:

Im Anschluss an diesen Versuch hatte ich die Absicht gehabt, einen anderen anzustellen, der über die Einwirkung des Creolins auf die Darmbakterien einigen Aufschluss geben sollte. Nicht ohne Grund hatte ich dies bei dem Stoffwechselversuch unterlassen. Denn hätte sich hier, wie nach den meisten Angaben und auch nach den von mir gewonnenen Resultaten über den Gehalt des Creolinharns an Indican und Phenol, zu erwarten war, eine Verminderung der Bakterien ergeben, so konnte man den Einwand erheben, dass ich durch das Hinzufügen und sorgsame Vermischen der 2 oder 3 g Creolin mit der Nahrung, die

Einfluss des Creolins auf den Stoffwechsel des Hundes<sup>1)</sup>.

Datum.	Körper- gewicht in kg.	Aufgenomm. Wassermenge in ccm.	Harnmenge in 24 Stdn. in ccm.	Spec. Gew. d. Harns.	Stickstoff im		Schwefelsäure auf SO <sub>3</sub> berechnet		Phenol.	Farbe des Chloro- forms bei der Indi- canprobe.	Bemerkungen.
					Harn.	Koth.	gesamt.	präform. gebund.			
1888.											
31. Oct.	22,380	430	520	1017	15,29	0,437	1,360	1,291	nicht wägbare	tiefblau	4 g Creolin.
1. Nov.	22,170	450	490	1016	15,82	0,437	1,428	1,364	dito	dito	4 g Creolin. Hund
2. -	22,000	450	600	1017	15,12	0,392	1,084	0,773	dito	sehr schwache Blaufärb.	briecht u. hat Durch- fall.
3. -	22,000	430	—	—	15,42	0,392	1,042	0,747	—	dito	2 g Creolin. Die Wer- the sind berechnet.
4. -	22,000	400	400	1018	15,3	0,392	1,064	0,876	nicht wägbare	dito	2 g Creolin.
5. -	21,950	400	600	1017	15,45	0,392	1,078	0,803	0,002	dito	2 g Creolin.
6. -	22,100	480	550	1016	16,1	0,392	1,212	1,047	0,002	etwas ge- steigert	3 g Creolin.
7. -	21,950	300	370	1015	15,45	0,392	0,878	0,558	nicht wägbare	fast gar keine Fär- bung	3 g Creolin. Fäces.
8. -	21,890	400	390	1013	15,12	0,403	1,029	0,691	0,002	dito	3 g Creolin.
9. -	21,700	440	380	1015	15,6	0,403	0,947	0,586	nicht wägbare	dito	Fäces.
10. -	21,950	450	420	1015	15,4	0,437	0,954	0,620	dito	dito	—
11. -	21,900	370	400	1015	15,23	0,437	1,338	1,219	dito	Blaufär- bung, aber schwächer	—
12. -	21,850	450	400	1015	15,19	0,437	1,455	1,357	dito	als am 31. Oct. u. 1. Nov.	—
13. -	21,700	400	400	1017	15,36	0,437	1,407	1,307	dito		Fäces.

<sup>1)</sup> An den fettgedruckten Tagen lieferte der Hund Creolinharn.

letztere, wenn auch vielleicht nicht steril, so doch sehr bakterienarm gemacht hätte. Nun hängt in erster Linie der Bakteriengehalt der Fäces sicher von dem Bakteriengehalt der Nahrung ab: ist die Nahrung steril, so sind auch in den Fäces keine Bakterien, wie z. B. Escherich das sofort nach der Geburt untersuchte Meconium Neugeborner von jedem Pilzkeim frei fand<sup>1)</sup>. Ebenso wird aber auch der Bakteriengehalt der Fäces wachsen, wenn die Nahrung bakterienreicher wird. Will man also darüber Untersuchungen anstellen, ob eine gewisse Substanz die Anzahl der Bakterien des Darms vermindert oder nicht, so scheint es mir zum mindesten sehr erwünscht, in der, dem Versuch vorausgehenden und nachfolgenden Periode eine Nahrung zu geben, deren Bakteriengehalt sich nicht allzu sehr von der während des eigentlichen Versuchs gegebenen unterscheidet. Diese Bedingung ist mit Fleischnahrung gar nicht zu erfüllen. Man kann beliebige Mengen Fleisch steril machen, und es so Monate lang halten; das aber kann man nicht verhindern, dass keimbaltiges Fleisch von Tag zu Tag bakterienreicher wird, wenn es verboten ist, seine Bakterien zu vernichten.

Es erschien deshalb am besten, als Futter eine Mischung von frischem Brod und Schweinespeck mit Milch zu geben; denn die beiden ersteren Nahrungsmittel sind im frischen Zustande fast steril und die Milch enthält zwar sehr viele Bakterien, aber diese in ziemlicher Constanz.

Die Anzahl der Bakterien der Fäces wurde durch Anlegen von Culturen aus ihnen und Zählung der entwickelten Colonien festgestellt. Die Methode, die zuerst von E. Salkowski<sup>2)</sup> benutzt und in der erwähnten Arbeit Kumagawa's auf das genaueste beschrieben ist, ist folgende: die gesammte Kothentleerung wird in einer sterilisirten Porzellanschale aufgefangen, in einer sterilisirten Reibschale mit sterilem destillirten Wasser zerrieben, durch ein sterilisirtes Metallsieb in einen vorher sterilisirten Literkolben durchgeseibt und darauf die Flüssigkeit bis zur Marke aufgefüllt und recht tüchtig durchgeschüttelt. 1 ccm dieser Lösung wird in einen Kolben A gegossen, der 99 ccm

<sup>1)</sup> Fortschritte der Medicin. Bd. 3. 1885.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 115. S. 339: Zur Kenntniss der Wirkungen des Chloroforms.

sterilisirtes Wasser enthält und durch Schütteln gleichmässig vertheilt. 5 ccm dieser Mischung I werden aus dem Kolben A in einen anderen, nur 95 ccm steriles Wasser enthaltenden Kolben B gegossen und wiederum gleichmässig vertheilt, endlich werden 5 ccm dieser Mischung II in einen dritten Kolben C, der gleichfalls 95 ccm steriles Wasser enthält, gegossen und ebenfalls gleichmässig vertheilt. Je 1 Tropfen dieser Mischungen I, II und III kommen auf je eine Platte, nachdem sie in Gelatine vertheilt sind, und man beobachtet nun die Entwicklung.

Auf diese Weise gewinnt man einen bestimmten Zahlenausdruck für die Quantität der Colonien aus den Fäces einer Anzahl Tage; das kann man nicht, wenn man, wie es vielfach üblich ist, von einer beliebig entnommenen, abgewogenen kleinen Quantität Fäces ausgeht; dabei macht man die ganz willkürliche Voraussetzung, dass frische Fäces ihre Bakterien in jedem Gramm ganz gleichmässig enthalten, abgesehen davon, dass man bei dem Wiegen frischer Fäces den verschiedenen Wassergehalt der einzelnen Partien gar nicht berücksichtigen kann. Dies alles fällt bei dem beschriebenen Verfahren weg. In jedem Cubikcentimeter unseres Literkolbens wird, wenn man genau gearbeitet, vor allem tüchtig durchgeschüttelt hat, annähernd dieselbe Menge Bakterien sein. In einem recht genauen Resultat für die Gesamtmenge der Colonien hat man nur nöthig, die Zahl der aus den Verdünnungen gewonnenen Colonien entsprechend zu multipliciren (bei I mit  $100 \times 1000$ , bei II mit  $20 \times 100 \times 1000$ , bei III mit  $20 \times 20 \times 100 \times 1000$ ).

Am 14. Februar 1889 erhielt derselbe Hund, der zu dem ersten Versuch gedient hatte, 750 ccm Milch mit 50 g Speck und 250 g Brod, dazu 10 g Mannit. Das letztere wurde gegeben, um eine gründliche Darmentleerung zu erzielen, welche auch erfolgte. Brod und Speck wurden klein geschnitten und mit der etwas angewärmten Milch übergossen.

Vom nächsten Tage ab erhielt das Thier dieselbe Nahrung (ohne Mannit) eine ganze Zeit hindurch. Er vertrug sie recht gut, nahm sie gern, entleerte nur die ersten Tage fast täglich Fäces und konnte auch später nicht häufig dazu gebracht werden, mit seiner Kothentleerung bis zur festgesetzten Zeit zu warten, sondern liess seine Fäces in den Käfig.

Am 18. Februar konnte ich annehmen, dass jeder Rest anderer Nahrung aus dem Darm entfernt war, ich catheterisirte daher den Hund (wieder um die Mittagszeit) und brachte ihn nach dem Füttern in den erwähnten Käfig. Es sollte nun ab und zu der Harn auf seinen Gehalt an Phenol und Indican, der Koth auf seinen Bakterienreichthum und Gehalt an Phenol und Indol untersucht werden. Zu dem letzteren Zwecke wurden 500 ccm der Mischung der Fäces mit Wasser stark mit Salzsäure angesäuert und destillirt, das Destillat (wegen etwa übergeführter Fettsäuren) filtrirt und nun zuerst im klaren Destillat die Proben auf Phenol (mit Bromwasser und Millons reagens) und Indol (mit Salpetersäure + Kaliumnitrit und Schwefelsäure + Kaliumnitrit) angestellt, bei negativem Resultate dieselben Proben im ätherischen Auszug des Destillates nach dem Verdunsten.

In der vorhin beschriebenen Weise untersuchte ich die Fäces vom 20. Februar (2 Tagen entsprechend), vom 23. Februar (3 Tagen entsprechend) und vom 4. März (wiederum 2 Tagen entsprechend). Die Colonien kamen in allen drei Fällen erst 48 Stunden nach dem Giessen der Platten zur vollen Entfaltung (bei Zimmertemperatur). Am dritten Tage trat eine mehr oder minder grosse Verflüssigung ein.

Fäces vom 20. Februar.

Nach 48 Stunden aus Mischung	I	840 Colonien.
- 48 - - -	II	43 -
- 48 - - -	III	0 -

Fäces vom 23. Februar.

Nach 48 Stunden aus Mischung	I	109 Colonien.
- 48 - - -	II	5 -
- 48 - - -	III	0 -

Fäces vom 4. März.

Nach 48 Stunden aus Mischung	I	105 Colonien.
- 48 - - -	II	4 -
- 48 - - -	III	0 -

Aus diesen Zahlen berechnen sich die Anzahl der Bakterienkeime in Millionen:

	Berechnet aus	
	Mischung I.	Mischung II.
In den Fäces vom 20. Februar .	84	86
- - - - 23. - .	10,9	10
- - - - 4. März . .	10,5	8.

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

	Berechnet aus	
	Mischung I.	Mischung II.
In den Fäces vom 20. Februar .	42	43
- - - - 23. - .	3,63	3,33
- - - - 4. März . .	5,255	4,0.

Bedenkt man nun, dass Escherich und Cnopf in je 1 ccm frischer Marktmilch oft 7 Millionen Keime fanden<sup>1)</sup>, so wird man die von mir, die Anzahl der Colonien in den gesammten Fäces eines Tages repräsentirende Zahl 3 bis 4 Millionen auffallend gering finden.

Ebenso wie durch Zählen der Colonien kann man die Zahl der Eiweiss-spaltenden Bakterien nach dem Gehalt der Secrete an Phenol und Indican bzw. Indol schätzen. Dass beide Werthe nicht übereinzustimmen brauchen, ist schon bekannt. So fand Kumagawa nach Antifebringebruch den Indicangehalt des Harns unverändert, während die Zahl der Bakterien der unter dem Einfluss des Antifebrins entleerten Fäces, zu der Zahl der Bakterien normaler Fäces sich verhielt, wie 1:37<sup>2)</sup>; und ebenso sah Salkowski, der zum Futter seines Versuchsthiere Chloroformwasser zufügte, eine recht beträchtliche Abnahme der Bakterienkeime, welche mit dem Resultate der chemischen Untersuchung gar nicht im Einklang stand<sup>3)</sup>. Meistens sind von der Unzahl der Darmbakterien diejenigen widerstandsfähiger, deren Stoffwechselproducte als Phenyl- und Indoxyl-Schwefelsäure im Harn erscheinen, bei meinem Versuchsthiere war es umgekehrt. So oft ich auch den Harn untersuchte, niemals konnte der Nachweis des Indicans geführt werden und ebenso fand man nur minimalste, unwägbare Spuren von Phenol darin; damit stimmt überein, dass die Probe auf Indol und Phenol, im Destillate der

<sup>1)</sup> Münchener med. Wochenschrift. 1889. No. 13 u. 14: Ueber künstliche Ernährung und eine neue Methode der Nahrungsmengen-Berechnung.

<sup>2)</sup> a. a. O.

<sup>3)</sup> a. a. O.

angesäuerten Mischung der Fäces mit Wasser angestellt, immer nur negative Resultate gab, und im ätherischen Auszuge desselben wiederum nur minimalste Spuren zu erkennen waren.

Dass diese grosse Verminderung der Fäulnissvorgänge, die ja fast ein vollständiges Sistiren derselben war, zu einem kleinen Theil auf der sich aus der Milch abscheidenden Säure und zum grössten Theile auf den, bei der Verdauung des Brodes entstehenden Umwandelungsproducten beruht, erscheint mir ziemlich klar. Hat doch vor Jahresfrist schon Hirschler experimentell nachgewiesen, dass Zusatz von Milchsäure und Kohlenhydraten zu Eiweiss dessen Fäulniss verzögert; er vermisste ebenfalls sämmtliche Fäulnissproducte des Eiweisses im Harne eines Hundes, dessen Fleischnahrung Brod ausgesetzt war<sup>1)</sup>.

Am 4. März erhielt der Hund 4 g Creolin durch die Schlundsonde (als Emulsion in 50 ccm Milch), darauf sein Fressen. Er verhielt sich hiernach vollständig so, wie sonst, und frass sein Futter recht schnell. Am 8. März bekam er 7 g Creolin, ungefähr 2 Stunden später brach er seine gesammte Nahrung aus und hatte fortwährenden Durchfall. Am 9. März bekommt er 4 g Creolin: er berührt darauf seine Nahrung gar nicht, sondern legt sich apathisch nieder; bald steht er auf, sieht sich ängstlich um, fängt zu winseln an und macht heftige Würgebewegungen. Sind diese vorbei, verfällt er wieder in seine Apathie, riecht nicht einmal am vorgesetzten Futter und trinkt auch nicht Wasser. Ungefähr nach einer Stunde werden die Würgebewegungen stärker, es stellt sich Erbrechen ein, das nur kleine Mengen Creolin herausbefördert. Dies wiederholt sich oft, dazu wiederum heftiger Durchfall und — ich bemerke, dass der Hund seit dem 2. März nicht mehr catheterisirt wurde — bluthaltiger und eiweisshaltiger Urin.

Ich musste deshalb auf den eigentlichen Zweck dieses zweiten Versuches verzichten, aber das scheint er mir zu beweisen, dass es absolut unrichtig ist, Creolin als ungiftig zu bezeichnen. Man wird wohl schwerlich einen Hund damit tödten können, aber nur deshalb, weil sich die Thiere gegen die dazu nothwendige Dosis durch Erbrechen erwehren.

Ein dritter Versuch, mit einem andern Hunde bei gewöhn-

<sup>1)</sup> Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. 10. S. 300.



licher Nahrung angestellt, zeigte dasselbe. Bei einer Dosis von 5 g Creolin hatte er dieselben Vergiftungserscheinungen: Apathie, Erbrechen, Durchfall; als ich auf 2 g herunterging, verlor sich zwar das Erbrechen, dagegen verweigerte er so hartnäckig jede Nahrung, dass er fast verhungerte.

Das angewandte Creolin war selbstverständlich ein authentisches Originalpräparat: Creolin Pearson, das in einer mit Plombe versehenen Blechkanne von  $\frac{1}{2}$  kg Inhalt aus „Schering's grüner Apotheke“ hierselbst bezogen war.

### Versuche an Kaninchen.

Die Versuche wurden an Kaninchen in der Weise gemacht, dass dieselben durch die Schlundsonde eine bestimmte Dosis Creolin erhielten, das vorher mit etwas erwärmtem, destillirten Wasser emulgirt war. Nachdem ich festgestellt, dass Kaninchen täglich  $2\frac{1}{2}$  g Creolin längere Zeit hindurch vertragen, ohne den geringsten Schaden zu nehmen, gab ich am 10. April einem Kaninchen von 2300 g Körpergewicht 5 g Creolin. Es zeigte sich hiernach bei dem Thiere nicht das geringste auffällige Symptom. Dieselbe Menge erhielt es — immer um die Mittagszeit — am 11., 12., 13. April. Vom 12. früh ab verlor es seinen Appetit und frass fast gar nichts mehr und am 13. wurde es, kurz nachdem ich ihm seine 5 g Creolin eingegeben, ausserordentlich apathisch und somnolent. Am 14. früh wurde es todt aufgefunden. Die Section ergab ausser einigen kleinen Ulcerationen in der Magenschleimhaut nichts Abnormes, natürlich waren im Darm und Magen noch Tropfen unveränderter Creolins vorhanden. Ich möchte auch diese geringen Ulcerationen nicht ohne weiteres auf Rechnung des Creolin setzen, da die Magenschleimhaut von Kaninchen schon nach Eingiessen von destillirtem Wasser oft Geschwürsbildung wahrnehmen lässt.

Am 14. April Mittags gab ich einem Kaninchen von 1925 g Körpergewicht in der gewöhnlichen Weise 10 g Creolin. Nach zwei Stunden macht das Thier einen sehr matten Eindruck, hat vergrößerte Pupillen und steckt seinen Kopf in sehr eigenthümlicher Weise nach vorn und oben. Krampfbewegungen sind nicht wahrzunehmen, ebenso wenig Muskelzittern. Die Apathie des Thieres nimmt von Stunde zu Stunde zu, die Pupillen sind

starr und ausserordentlich erweitert, der Herzschlag kaum fühlbar. Abends um 9 Uhr lässt es einen stark nach Creolin riechenden Harn und ist so matt, dass es sich, selbst wenn man es stösst, nicht bewegt. Krämpfe sind auch um diese Zeit nicht vorhanden. Am folgenden Morgen wird es todt aufgefunden. Die Section ergiebt eine starke Injection des gesammten Intestinaltractus, eine mit Ecchymosen übersäte Magenschleimhaut, sowie im Magen und Darm Tropfen unverdünnten Creolins. Die 70g schwere Leber wird zerschnitten, mit 250ccm Wasser zerrührt, durch Leinwand durchgeseiht, mit 50 ccm Schwefelsäure angesäuert und destillirt. Ebenso werden 140 g der Musculatur aus verschiedenen Körperregionen behandelt. In beiden Destillaten entstehen nur minimalste Niederschläge nach Zusatz von Bromwasser.

Nachdem die beiden zuletzt beschriebenen Versuche mit zwei anderen Thieren mit genau denselben Resultaten wiederholt worden waren, schien es mir sicher zu sein, dass 10g Creolin ein Kaninchen sicher zu tödten im Stande sind, und dass mehrmalige Gaben von 5 g ebenfalls den Tod herbeiführen. Im hohen Grade unwahrscheinlich war es nun, dass die vielen Bestandtheile des Creolins alle für sich giftig wirken, viel näher lag die Annahme, dass das Creolin eine Combination giftiger und ungiftiger Componenten ist. Nach Analysen von Bodländer<sup>1)</sup>, Pieper<sup>2)</sup>, Fischer<sup>3)</sup> und Biel<sup>4)</sup> besteht das Creolin aus ca. 60pCt. indifferentem Kohlenwasserstoffe, von denen ein nicht unbeträchtlicher Theil Naphtalin ist, aus 25—27,4procentigen Phenolen, die durch fractionirte Destillation fast ganz von Carbonsäure befreit worden sind, aus 2procentigen organischen Basen (Pyridinbasen) und aus 4,4—6procentigen Aschebestandtheilen (kohlen., schwefels., salzs. Alkalien). Henle<sup>5)</sup> fand den Gehalt an Pyridinbasen etwas höher, den an Phenolen etwas geringer und Weyl<sup>6)</sup> einen etwas geringeren Gehalt an Kohlenwasserstoffen (56,9).

<sup>1)</sup> Reichsmedicinalanzeiger 1888. No. 10 u. 11.

<sup>2)</sup> Ebenda.

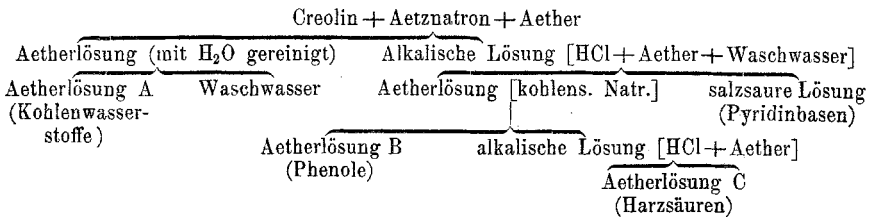
<sup>3)</sup> Chemikerzeitung 1887 und Pharmaceut. Zeitung 1887. Alle 4 Arbeiten citirt nach einer von der Creolin-Compagnie versandten Brochure.

<sup>5)</sup> Archiv für Hygiene. 1889.

<sup>6)</sup> Archiv für Hygiene. 1889.

Um die einzelnen Bestandtheile des Creolins für sich allein zu gewinnen, wandte ich nach dem Vorschlage vom Herrn Prof. E. Salkowski ein Verfahren an, das sich im wesentlichen dem von demselben Autor zur Trennung der Fäulnisproducte des Eiweisses angewandtem Verfahren anschliesst<sup>1)</sup>:

10g Creolin (das ohnedies in Folge der Anwesenheit kohlen-sauren Alkalis alkalisch reagirt) werden mit Aetznatron sehr stark alkalisirt und mit Aether mehrmals geschüttelt, der Aether vor dem Destilliren mit Wasser geschüttelt (um jede Spur etwa in den Aether übergegangener Phenole zu entfernen). In diesem Aether A befinden sich dann die Kohlenwasserstoffe, während im alkalischen Rückstande die Phenole und die Harzsäure (und die von mir quantitativ nicht bestimmten Pyridinbasen) enthalten sind. Dieser alkalisch-wässrige Rückstand wird mit dem Waschwasser des Aethers vereinigt, mit Salzsäure angesäuert und mit Aether geschüttelt, der abgetrennte ätherische Auszug mit kohlensaurem Natron versetzt und abermals geschüttelt. Der Aether B enthält dann die Phenole, die Lösung von kohlensaurem Natron die Harzsäuren, die man darstellt, indem man die alkalische Lösung mit Aether schüttelt, nachdem sie mit Salzsäure stark sauer gemacht. Im Aether C befinden sich dann die Harzsäuren. Zur Illustration dieses Verfahrens diene folgendes Schema:



In 3 Analysen fand ich in 10 g Creolin enthalten:

1) 4,96	Kohlenwasserstoffe	1,455	Phenole	0,098	Harzsäuren
2) 5,025	-	1,630	-	0,101	-
3) 5,036	-	1,612	-	0,099	-

Durchschnitt aus 3 Analysen:

5,007	Kohlenwasserstoffe	1,597	Phenole	0,099	Harzsäuren.
-------	--------------------	-------	---------	-------	-------------

<sup>1)</sup> Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. 8 S. 417 und Bd. 9 S. 492. Eine ähnliche Methode hat auch Weyl (a. a. O.) zur Trennung der einzelnen Bestandtheile des Creolins benutzt.

Ich vermischte nun die Kohlenwasserstoffe, die Phenole und die Harzsäuren aus 10g Creolin, jedes für sich mit Wasser und gab je einem Kaninchen die verschiedene Mischung. Die Kohlenwasserstoffe gaben mit Wasser unter Erwärmen vermischte eine trübe, dickmilchige Emulsion, von genau derselben Beschaffenheit und Geruch wie eine Emulsion reinen Creolins mit Wasser, die Harzsäuren lösten sich nach Zusatz eines Tropfens kohlen-sauren Natrons ganz klar, die Phenole dagegen lösten sich ausserordentlich schwer und gaben zum Theil eine sehr klebrige gummiähnliche, zähe Flüssigkeit, so dass schon aus diesem Verhalten der Schluss berechtigt war, dass nur ihr geringster Theil aus Carbonsäure und Kresol bestände.

Alle drei Thiere blieben munter und ebenso ein viertes Thier, dem ich auf dieselbe Weise die Kohlenwasserstoffe, dann nach 3 Tagen die Harzsäuren und nach abermals 3 Tagen die Phenole einflösste.

Ich löste nun die Harzsäuren von 10g Creolin, wie gewöhnlich, in Wasser und vermischte die Lösung mit den Kohlenwasserstoffen aus denselben 10g. Während man sonst die letzteren, wie schon erwähnt, mit Wasser vermischte, nur eine milchige Emulsion bildeten, entstand hiernach eine klare, braun-gefärbte Flüssigkeit. Diese, einem anderen Kaninchen eingegeben, hatte für dieses gar keine schädlichen Folgen, und ebenso wirkte bei einem anderen Thiere die Combination aus den Harzsäuren mit den Phenolen (natürlich beide aus 10g Creolin).

Am 29. Mai gab ich einem Kaninchen von 1570g Körpergewicht eine Lösung, in der sich die Kohlenwasserstoffe und die Phenole von 10g Creolin befanden. Nachmittags schleppte das Thier seine Hinterfüsse, die es bald gar nicht mehr bewegen konnte. Den nächsten Tag verlor sich diese Lähmung (die voraussichtlich mehr einem Drucke bei dem Eingeben als dem Creolin ihre Entstehung verdankt), aber das Thier machte einen schwer kranken Eindruck, das hauptsächlich durch die vollständige Apathie und Appetitlosigkeit des Thieres, sowie durch häufige Darmentleerungen hervorgebracht wurde. In der Nacht vom 30. bis 31. Mai starb es. Die Section ergab wiederum nur starke Ecchymosen in der Magenschleimhaut; der Mageninhalt roch stark nach Creolin, was nicht überraschen darf, da

der Geruch des Creolins ja hauptsächlich durch seine Kohlenwasserstoffe hervorgebracht wird. Dieser Versuch wurde mit genau demselben Resultate an einem anderen Thiere wiederholt, das etwas schwächer war, als das erste und vielleicht in Folge hiervon schon an demselben Tage starb, an dem es vergiftet wurde.

War es auf diese Weise auch klar gestellt, dass 10g Creolin durch das Zusammenwirken der Kohlenwasserstoffe und Phenole, die sie enthalten, bei Kaninchen eine tödtliche Wirkung ausüben, ohne dass die vielen anderen Bestandtheile des Creolins dabei betheiligt sind, so war es doch noch unsicher, ob dabei der Gesamttinhalt der Phenole in Frage kam, da einerseits der Gehalt der Phenole an Carbolsäure ein sehr geringer sein musste, andererseits über die Wirkung höherer Kresole bei Thieren, so gut wie gar nichts bekannt ist. Es erschien deshalb nicht ohne Interesse, die Phenole des Creolins zu trennen und mit den einzelnen Theilen Versuche anzustellen.

Es wurden die Phenole aus 20g Creolin mit Wasser übergossen, schwach angesäuert und im Dampfstrom so lange destillirt, bis eine Probe des Destillats keinen Niederschlag mit Bromwasser gab. (Es dauerte dies  $3\frac{1}{2}$  Stunden.) Dann sind im Destillat Carbolsäure und Kresol, im Rückstand die höheren (nicht flüchtigen) Kresole enthalten, die man darstellt, indem man das Destillat und den Rückstand schwach ansäuert, mehrmals mit Aether schüttelt und den ätherischen Auszug verdunsten lässt.

Ich erhielt als Durchschnittswerth aus zwei Analysen für die Phenole aus 20g Creolin: 0,534 Carbolsäure und 2,666 höhere Kresole, also für die Phenole aus 10g: 0,264 Carbolsäure und 1,333 höhere Kresole.

Es folgten nun zwei Versuche, in welchen ich einem Kaninchen die Kohlenwasserstoffe und die flüchtigen Phenole aus 10g Creolin eingab, einem andern die Kohlenwasserstoffe und die höheren Kresole, beides, ohne dass es den Thieren irgendwie geschadet hätte.

Es beruht somit die Giftwirkung des Creolins auf dem Zusammenwirken der in ihm enthaltenen Kohlenwasserstoffe, der Carbolsäure und der höheren Kresole. Dass in der That dazu das Zusammenwirken aller dieser drei nothwendig ist, das lehrten mich die beiden letzten Versuche, in denen ich einem Ka-

ninchen ohne jede Nachwirkung die Kohlenwasserstoffe aus 20g Creolin gab, einem andern die Phenole (d. h. Carbonsäure + höhere Kresole) auch aus 20g Creolin. Schon nach zwei Minuten lief dieses letztere Thier scheu umher, bekam deutliches Muskelzittern, das ungefähr 5 Minuten anhält und in offenbare Krämpfe übergeht. Nach 20 Minuten lassen die Krämpfe nach, das Thier streckt Vorder- und Hinterpfoten weit von sich, macht zuerst vergebliche Versuche, sich zu erheben, kann aber nach ungefähr 10 Minuten aufspringen, bleibt einige Zeit sitzend in Ruhe und ist eine Stunde nach dem Eingeben vollkommen normal und bleibt auch normal.

### Uebersicht der Versuche.

Zahl d. Ver- suches.	Gewicht d. Kanin- chens. g	Das Thier erhält:	Wirkung.
1	1240	5 Tage hindurch tägl. $2\frac{1}{2}$ g Creolin	bleibt normal.
2	2300	4 - - - 5 - -	wird appetitl., apathisch und stirbt am 4. Tage.
3	2320	3 - - - 5 - -	bekommt dieselben Er- scheinungen, erhält des- halb am 4. Tage kein Creolin und erholt sich.
4	1925	einmal 10 g Creolin	stirbt am 2. Tage.
5	1380	- 10 - -	stirbt am 1. Tage.
6	nicht gewogen	einmal die Kohlenwasserstoffe aus 10 g Creolin	bleibt normal.
7	dito	1mal die Phenole aus 10 g Creolin	dito.
8	dito	- die Harzsäuren aus 10 g Creolin	dito.
9	dito	- die Kohlenwasserstoffe, nach 3 Tagen die Phenole, nach 3 Tagen die Harzsäuren aus 10 g Creolin	dito.
10	1575	1mal Kohlenwasserstoffe + Harz- säuren aus 10 g Creolin	dito.
11	1620	1mal Harzsäuren + Phenole aus 10 g Creolin	dito.
12	1980	1mal Kohlenwasserstoffe + Phenole aus 10 g Creolin	stirbt nach 36 Stunden.
13	1150	dito	stirbt nach 12 Stunden.
14	1210	1mal Kohlenwasserstoffe + Carbol- säure aus 10 g Creolin	bleibt normal.
15	1340	1mal Kohlenwasserstoffe + höhere Kresole aus 10 g Creolin	dito.
16	1310	1mal Kohlenwasserstoffe aus 20 g Creolin	dito.
17	1420	1mal die gesammten Phenole aus 10 g Creolin	hat Intoxicationserschei- nungen, erholt sich aber vollständig.

Es ergibt sich daher aus meiner Arbeit folgendes, auf die toxische Eigenschaft des Creolins Bezügliche:

- 1) Das Creolin ist nicht ungiftig,
- 2) 10g Creolin oder fortgesetzte Gaben von 5g tödten ein Kaninchen sicher,
- 3) 5g Creolin erzeugen bei Hunden Erbrechen (so dass vom Magen aus wahrscheinlich niemals Hunde damit getödtet werden können), Durchfall und grosse Apathie,
- 4) die giftige Eigenschaft des Creolins beruht auf dem Zusammenwirken der in ihm enthaltenen Kohlenwasserstoffe, höheren Kresole und Carbolsäure<sup>1)</sup>.

Wenn ich nun auch das Creolin als ein giftiges Mittel bezeichnen muss, so möchte ich mich doch dagegen verwahren, als wollte ich damit vor seiner Anwendung warnen. Ganz im Gegentheil. Ich halte es für ein sehr werthvolles Heilmittel! Täglich werden Operationen mit glücklichem Ausgange vollführt, die früher dem Patienten sicheren Tod brachten, und bei fast allen von diesen wendet man zwei weit stärkere Gifte, als das Creolin an: die Carbolsäure und den Sublimat. Ich glaube überhaupt, dass es niemals möglich sein wird irgend eine Substanz herzustellen, die absolut ungiftig ist und doch antiseptisch wirkt, also einerseits in schnellster Zeit eine tödtliche Wirkung auf kleinste Lebewesen ausübt und andererseits bei grösseren ganz einflusslos ist. Bei allen Operationen, die man bei Kindern macht, scheint mir das Creolin in allererster Reihe in Anwendung gezogen werden zu müssen. Sublimat wendet man hier nicht gern an, aber vielleicht noch grössere Vorsicht ist, Kindern gegenüber, bei dem Gebrauch der Carbolsäure geboten, die von der Haut aus bei diesen unverhältnissmässig toxischer wirkt,

<sup>1)</sup> In der oben erwähnten Arbeit führt Henle den Nachweis, dass die antiseptische Wirkung des Creolins auf dem Zusammenwirken einiger Componenten dieses Mittels beruhe; er fügt hinzu, dass die giftige Eigenschaft wahrscheinlich dieselben Ursachen habe. Als diese Arbeit erschien, hatte ich meine Versuche schon beendet. Ihre Publication hat sich verzögert, da ich noch einmal den abermals missglückten und deshalb erst nicht erwähnten Versuch machte, den Einfluss des Creolins auf die Darmbakterien zu studiren.

als bei Erwachsenen, während sie merkwürdiger Weise vom Magen aus ganz gut vertragen wird, wie die Versuche Oltramare's lehren, der Kindern täglich 0,3 g Carbolsäure (in 1 proc. Solution) bei Pertussis gab<sup>1)</sup>. In 0,5 proc. Lösung auf Wunden gebracht, wird das Creolin wohl nie eine Giftwirkung ausüben, aber schon hinreichend desinficiren, die Eiterung beschränken, Blutungen vermindern, dabei weder die Hände des Operateurs schädigen, wie die Carbolsäure, noch die metallischen Instrumente, wie der Sublimat.

## VIII.

### Die Lähmungen der Kehlkopfmusculatur im Verlaufe der Tabes dorsalis.

Von Dr. Robert Dreyfuss,

I. Assistenten der Dr. B. Baginsky'schen Poliklinik zu Berlin.

Die Lähmungen der Kehlkopfmusculatur im Verlaufe der Tabes gehören meines Erachtens zu den noch am wenigsten bekannten Complicationen dieser sonst so vielfach durchforschten Rückenmarkskrankheit. Sie stehen damit im Gegensatz zu andern laryngealen Erscheinungen der Tabes, nemlich den wohlbekannten Larynxkrisen, oder, wie wir sie treffender bezeichnen, Larynxkrämpfen, deren Symptomatologie einen dauernden Platz in dem klinischen Bilde der Tabes dorsalis gefunden hat. Es schien deshalb wünschenswerth, die vielfach zerstreuten Mittheilungen über tabische Lähmungen im Kehlkopf zu sammeln, deren Casuistik zu vermehren und von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus zu betrachten.

Aus der Schilderung der Symptome, welche an Kehlkopfkrämpfen leidende Tabiker während ihrer anfallsfreien Zeit darboten, erhellt bereits in Mittheilungen der vorlaryngoskopischen Zeit, dass auch in diesen Fällen Lähmungen der Musculatur und der sensibeln Nerven des Kehlkopfs vorhanden waren. Krishaber war jedoch der erste, welcher (1880) anlässlich der

<sup>1)</sup> Progrès médical. 1886.