



Aus dem pharmakologischen Institut zu Bonn.

Über

die Wirkung des Chlorkohlenstoffs CCl_4
und des Dreifachchlorkohlenstoffs C_2Cl_6
auf den Warmblüter.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei der

medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

eingereicht

im Juni 1891

von

Otto Heusler

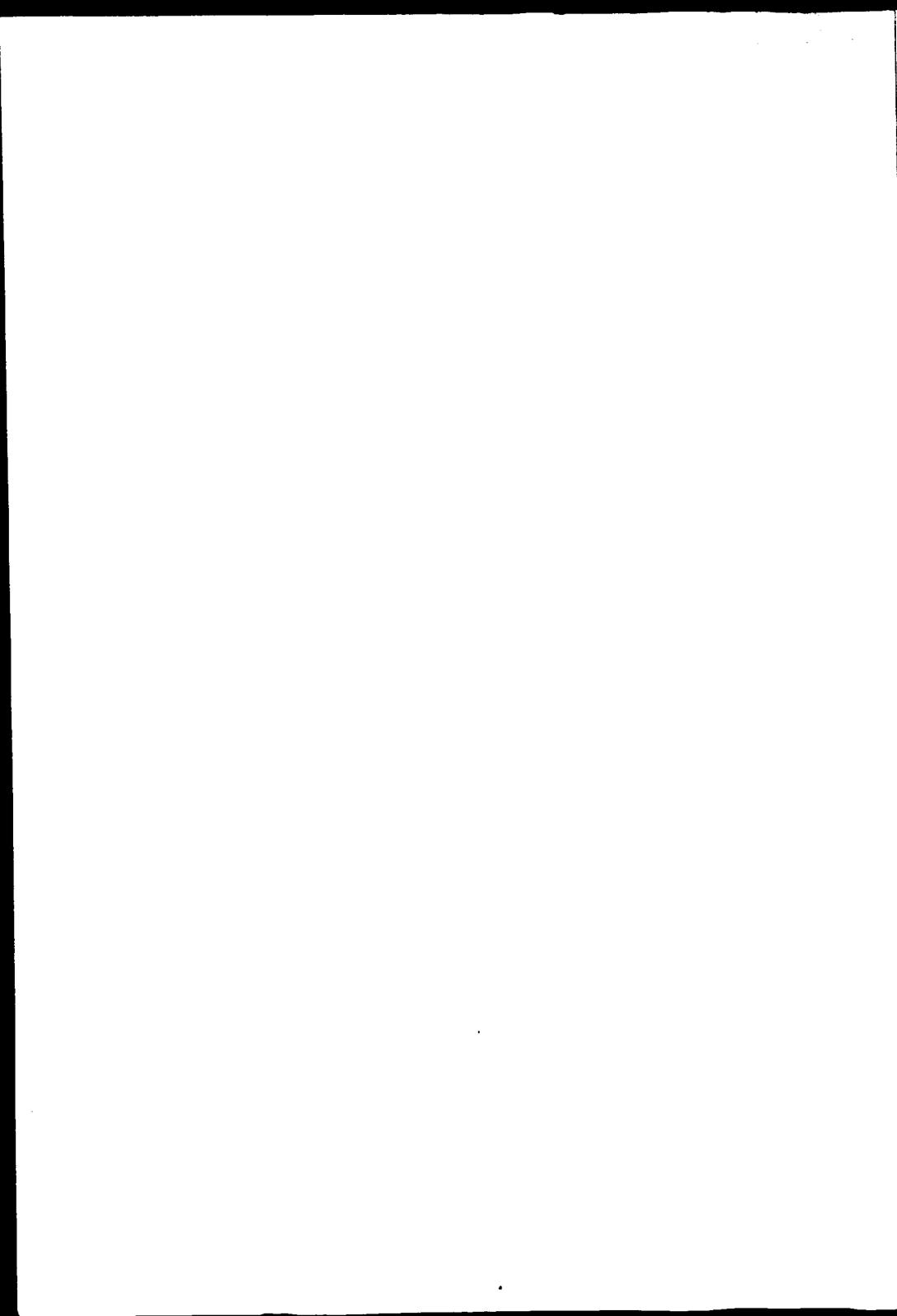
aus Bonn.



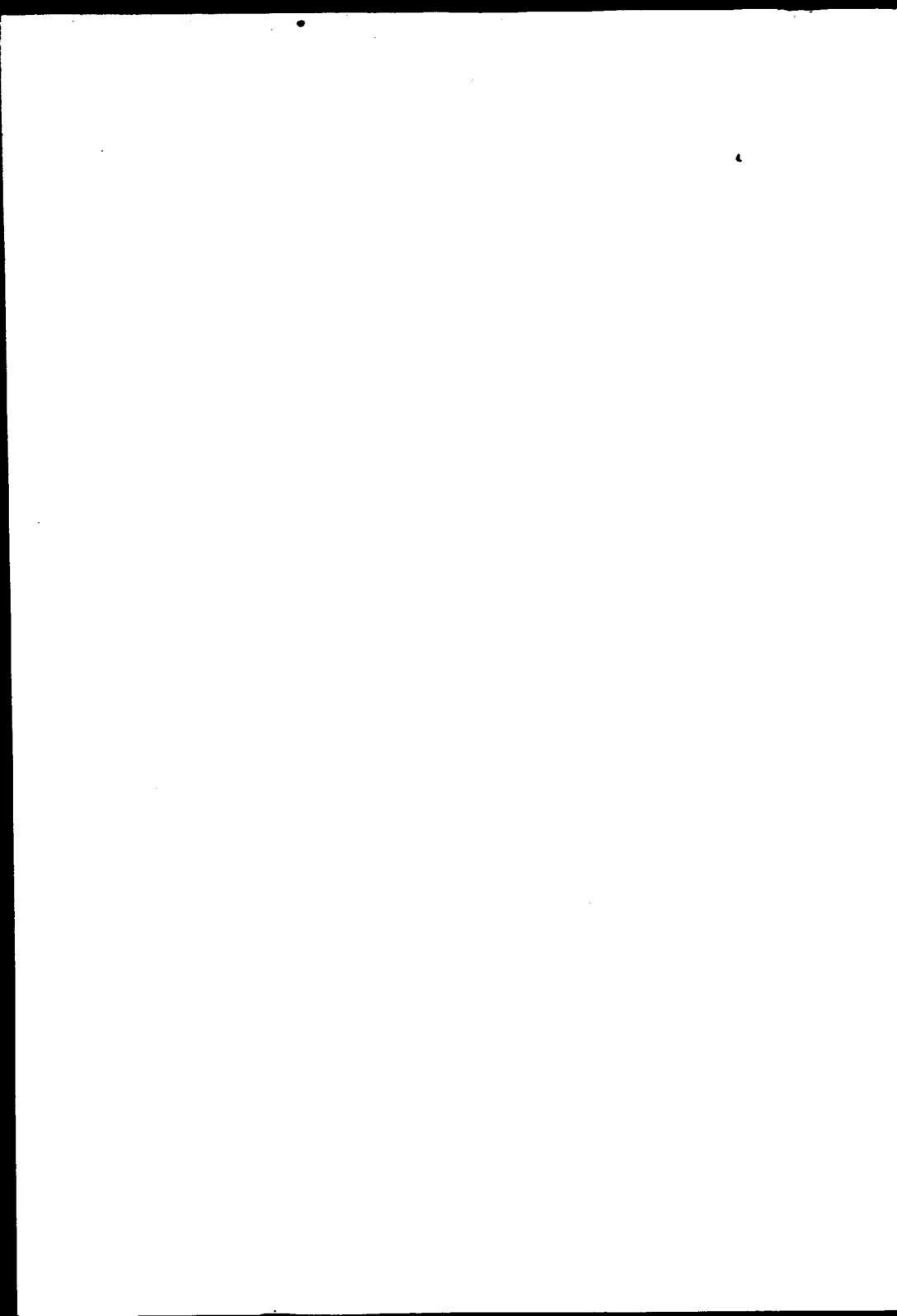
Bonn,

Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi.

1891.



Meinen lieben Eltern.



Das Bestreben, Mittel zu finden, die den Menschen gegen chirurgische Eingriffe in seinen Organismus unempfindlich machen, ist wohl so alt, wie die Chirurgie selbst. Aber wenn man sich auch Jahrhunderte lang abmühte, diesen Zweck zu erreichen, sei es dadurch, dass man eine allgemeine Anaesthesia herbeizuführen suchte durch Mittel wie Opium, Mandragora vernalis, Hypnotismus u. s. w., sei es dadurch, dass man bloss lokale Anaesthesia erstrebte, d. h. nur den zu operierenden Teil seines Gefühls zu berauben suchte, z. B. durch Anwendung der Kälte, Nervencompression, so war es doch erst diesem Jahrhundert beschieden, dem Arzte Mittel an die Hand zu geben, durch deren Anwendung nicht nur dem Patienten die durch Operationen verursachten Schmerzen, sondern auch dem Arzt die Operation an dem im Zustande völliger Körperruhe daliegenden Patienten bedeutend erleichtert, die Operation selbst aber gefahrloser wird: nämlich Aether und Chloroform.

Der Geologe und Chemiker Jackson in Boston stellte seit dem Winter 1841/42 an sich und seinen Schülern Versuche über die Wirkung der Schwefelätherdämpfe an und entdeckte zu seinem grössten Erstaunen, wie aus dem vom 13. November 1846 datierten und am 18. Januar 1847 durch Beaumont der französischen Akademie der Wissenschaften über-

gebenen Briefe erhellt, dass sie Schmerzen zu tilgen im stande sind. Ich lasse hier den Auszug¹ des betreffenden Briefes folgen.

Boston le 13 Novembre 1846.

„Je vous demande la permission de communiquer, par votre intermédiaire, à l'Académie des Sciences une découverte que j'ai faite et que je crois importante pour le soulagement de l'humanité souffrante et d'une grande valeur pour l'art chirurgical.

Il y a cinq ou six ans, je reconnus l'état particulier d'insensibilité dans lequel le système nerveux est plongé par l'inhalation de la vapeur d'éther sulfurique pure, que je respirai en grande abondance, d'abord par forme d'expérience, et plus tard dans un moment où j'avais un rhume très-fort causé par l'inhalation du chlore. J'ai tiré dernièrement un parti utile de ce fait, en déterminant un dentiste de cette ville à administrer la vapeur d'éther aux personnes auxquelles il devait arracher des dents. On observa que ces personnes n'éprouvèrent aucune douleur dans l'opération, et qu'il ne résulta aucun inconvénient de l'administration de la vapeur d'éther.

Je priai ensuite ce dentiste d'aller à l'hôpital général de Massachusetts, et d'administrer la vapeur d'éther à un malade auquel on allait faire subir une opération chirurgicale douloureuse: le résultat fut que le malade n'éprouva pas la moindre douleur pendant l'opération, et alla bien ensuite. Une opération à la mâchoire, l'amputation d'une jambe et la dissection d'une tumeur ont été les sujets des premières expériences chirurgicales. Depuis lors, des

1) Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences 1847. T. 24, N. 3, p. 74.

nombreuses opérations chirurgicales ont été faites sur différents malades avec le même succès et toujours sans douleur: les malades ont eu des convalescences remarquablement faciles, n'ayant éprouvé aucune secousse nerveuse

Je désirerais que l'Académie des Sciences voulût bien nommer une Commission chargée de faire les expériences nécessaires pour constater l'exactitude des assertions que je vous adresse sur les effets merveilleux de l'inhalation de la vapeur d'éther.

On peut respirer très-commodément cette vapeur, en plongeant une grande éponge dans l'éther, la plaçant dans un tube conique court ou dans un entonnoir, et aspirant l'air atmosphérique dans les poumons à travers l'éponge ainsi saturée d'éther. L'air peut ensuite être rejeté par les narines, ou bien on peut mettre des soupapes au tube ou à l'entonnoir, de manière à ce que l'haleine ne sorte pas à travers l'éponge, où elle affaiblirait l'éther par la vapeur d'eau qu'elle renferme.

Au bout de quelques minutes, le malade tombe dans un état de sommeil très-particulier et peut être soumis à toutes les opérations chirurgicales, sans éprouver aucune douleur: son pouls devient généralement un peu plus rapide et ses yeux brillent comme par l'effet d'un état particulier d'excitation: en se remettant, au bout de quelques minutes, il vous dira qu'il a dormi et qu'il a rêvé.

Si l'éther est faible, il ne produira pas l'effet qui lui est propre. Le malade sera seulement enivré et éprouvera ensuite un mal de tête sourd. On ne doit, par conséquent, faire usage que de l'éther le plus fortement rectifié.

Si un dentiste arrache des dents le soir, il serait

à propos d'avoir une lampe de sûreté de Davy, pour y placer la lumière, afin d'éviter le danger des explosions causées par la vapeur d'éther, qui s'enflammerait si une flamme nue était approchée de la bouche.

Pour l'administration de la vapeur d'éther, il est important d'en avoir un grand volume, de manière à ce qu'elle puisse être respirée librement et produire promptement son effet, parce qu'on évite ainsi toute sensation désagréable; mais il n'y a aucun danger à craindre d'une inhalation prolongée de la vapeur d'éther, pourvu que l'air atmosphérique soit lui-même admis convenablement. Dans les opérations prolongées, on pourrait appliquer la vapeur d'éther plusieurs fois, à des intervalles convenables de manière à tenir le malade endormi.⁴

Die Entdeckung der schmerzbetäubenden Eigenschaften des Schwefeläthers¹⁾ vertraute Jackson seinem Freunde, dem Zahnarzt Morton zu Boston an. Nachdem dieser das neue Mittel wiederholt und mit Erfolg bei Zahnextraktionen versucht hatte, wandte er es zum ersten Male öffentlich mit demselben Erfolge im Hospitale von Massachusetts bei einem Kranken an, bei dem eine Incision in der Nähe des Unterkiefers gemacht werden musste (16. Oktober 1846).

Um jedoch Vorteil aus der neuen Entdeckung zu ziehen, wussten Jackson und Morton sich in Amerika ein Patent zu verschaffen. In England, wo sie dasselbe versuchten, wurde ihr Patent bald für ungültig erklärt, da es kein Patent auf medicinische

1) Klencke: Zur Geschichte des Schwefeläthers. Jahresbericht über die Fortschritte in der gesamten Medicin 1848. Vol. 4, p. 156.

Applikationen gebe. Aber auch in Amerika opponierten angesehene Ärzte im Namen der Humanität gegen die Patentierung eines Heilmittels, und nachdem Bigelow durch den charakteristischen Geruch geleitet und gestützt auf direkte Experimente nachgewiesen hatte, dass das betäubende Mittel nichts anderes wie Schwefeläther sei, fand dasselbe bald ausgedehnte Anwendung. Wenn auch später Jackson in einem an die französische Akademie gerichteten Briefe¹⁾ sein Verfahren zu rechtfertigen sucht, indem er angiebt, er habe das Patent genommen, nicht um materielle Vortheile aus der Sache zu ziehen, sondern um seine Autorschaft zu wahren, so ist immerhin hiermit schwer der Umstand in Einklang zu bringen, dass er anfangs den Namen des neuen Mittels verheimlicht hatte. War aber die in dem betr. Briefe vorgeschützte Befürchtung wahr, so war diese in der That begründet. Denn bald wurden von verschiedenen Seiten Prioritätsansprüche auf das neue Mittel erhoben, so in Frankreich von Ducros, in Amerika von dem Zahnarzt Wells²⁾ aus Hartford. In kurzem verstummten jedoch diese augenscheinlich unrechtmässig erhobenen Ansprüche, und heute gilt wohl allgemein Jackson als der eigentliche Entdecker der Aethernarkose.

Bald, nachdem die Aethernarkose in Amerika aufgekommen und allgemein angenommen war, hielt sie ihren siegreichen Einzug in Europa. Noch im December desselben Jahres vollzog als erster in Europa der englische Chirurg Liston eine Amputation unter Anwendung der Aether-Inhalation. Von Eng-

1) Comptes rendus 1847. T. 24. p. 492.

2) Comptes rendus 1847. T. 24. p. 372.

land gelangte sie nach Frankreich, wo ihre Einführung in erster Linie durch Malgaigne begünstigt wurde. In Deutschland war wohl der Erste, der von ihr Gebrauch machte, Schub in Wien (22. Januar 1847), hier in Bonn Kilian¹⁾, der sie in vier natürlichen Geburtsfällen anwandte und hierbei feststellte, dass sie ohne hemmenden Einfluss auf die Wehentätigkeit sei. Um die Einführung und Verbreitung in Deutschland hat sich vor allem Dieffenbach verdient gemacht durch seine geradezu epochemachende Schrift „Der Aether gegen den Schmerz“.²⁾ Im Laufe des Jahres wurde die Aethernarkose so allgemein, dass wohl kein beschäftigter Operateur mehr ohne sie gewirkt haben wird.

Doch wie bei jeder anfangs mit Begeisterung aufgenommenen Entdeckung, so fehlte auch bei dieser der Rückschlag nicht. Ich will hier einstweilen absehen von den unangenehmen Eigenschaften, die nicht nur mit der Aether-, sondern auch mit der später eingeführten Chloroformnarkose einhergehen. — diese sind allgemein anerkannt und führten zu dem Gesetz, dass kein Zahnarzt und unvollständig approbierter Chirurg den Aetherismus ohne Beihilfe und Einwilligung des Arztes in Anwendung bringen dürfe —, ich will nur eine sich heute fast unglaublich ausnehmende Erscheinung erwähnen, die darin bestand, dass man die Anwendung der Narkose nicht mit Moral und Religion vereinbaren zu können meinte. Was die letztere angeht, so glaubte man in Schottland in der Bibelstelle: „Du sollst in Schmerzen gebären“ einen Grund finden zu müssen, die Narkose

1) Rheinische Monatschrift I, 4. 1847.

2) Der Aether gegen den Schmerz. Berlin 1847.

aus der Geburtshilfe in jedem Falle auszuschliessen, so dass Simpson, der Entdecker der Chloroformnarkose, sich veranlasst sah zur Abfassung der Schrift: „Answer to the religious objections advanced against the employment of anaesthetic agents in midwifery and surgery. Edinburg 1847.“ Und das genügte nicht; denn ein Jahr später trat Prothero Smith mit einer zweiten Schrift desselben Inhalts hervor: „Scriptural authority for the mitigation of the pains of labour by chloroform and other anaesthetic agents. London 1848.“

Stammte jener Einwurf wohl nicht aus Fachkreisen, so sehen wir doch auch aus diesen sich Widersprüche erheben, welche die moralische Seite der Narkose betreffen. Wie aus den Sitzungsberichten¹⁾ der französischen Akademie vom Jahre 1847 erhellt, war es der bekannte Physiologe Magendie, der es für unwürdig und unmoralisch erklärte, den Menschen in den bewusstlosen Zustand zu versetzen, oder, wie er sich ausdrückt, betrunken zu machen. Und merkwürdig, während er hierin doch kein besonderes Mitgefühl für die Schmerzen seiner Mitmenschen zu erkennen giebt, meinte er dagegen bei Tierversuchen die Narkose anwenden zu sollen! Eine Ansicht, der Roux mit Recht entgegen hält, dass dadurch den meisten Versuchen der Zweck benommen würde. Denn wie würden wir z. B. sonst jemals zu der jetzigen Höhe der Kenntnis der Gehirn- und Rückenmarksfunktionen gekommen sein?

Allein, wie gesagt, ihre unbequemen Eigenschaften hat die Aethernarkose immerhin. Binz²⁾ fasst

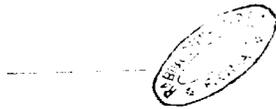
1) Comptes rendus. T. 24. 1847 p. 134 u. 170.

2) Binz. Vorlesungen über Pharmakologie.

dieselben, wie sie teilweise vorkommen, so zusammen: „Die Dauer des Erregungsstadiums ist eine zu lange; die eintretende Anaesthese ist für manche Zwecke nicht tief und nicht nachhaltig genug; rasches und vollständiges Erwachen ist gleichwohl relativ selten; meist klagen die Patienten über Benommenheit, Unbehagen, Übelkeit; es stellt sich mitten in der Nar-kose eine motorische Erregung mit Erstarrung der Muskeln ein; Speichel, Bronchialschleim und Schweiss werden im Übermass abgesondert. Die beiden ersten können dabei durch Einfließen in die Luftröhre unangenehme Zufälle veranlassen; starke Reizung der Nieren kann auftreten; und endlich ist der Geruch des Aethers vielen Personen lästig und widerwärtig.“ Es war daher natürlich, dass man nach andern Mitteln suchte, die frei von diesen unbequemen Eigenschaften waren. Dies führte den berühmten Edinburger Gynäkologen Simpson auf das Chloroform. Wie sehr aber seine Entdeckung vom Zufall abhängig war, geht aus einigen voriges Jahr in der englischen Fachschrift „The Lancet“ erschienenen Bemerkungen¹ „Zur Geschichte der Einführung des Chloroforms“ hervor. Nachdem Simpson -- so erzählt ein Correspondent jener Zeitschrift -- eine ganze Reihe von ätherartig riechenden, flüssigen Substanzen an sich selbst und seinen Assistenten ohne Erfolg durchgeprüft hatte, ging er zuletzt zum Versuch mit einer Flüssigkeit über, die er als voraussichtlich wegen ihres hohen specifischen Gewichts ungeeignetes Mittel beiseite gestellt hatte. Der Erfolg belehrte ihn eines bessern. So ward er der Entdecker des zweckmässigsten und gebräuchlich-

1) The Lancet, Edited by Wakley 1890. Vol. II. p. 201.

sten Anästhesierungsmittel, welches wir bis jetzt kennen: des Chloroforms. Simpsons früherer Assistent Marshall¹⁾ bestätigt diesen Bericht und fügt noch hinzu, dass jene Substanzen von dem Chemiker Th. Graham stammten, der sie Simpson zur Durchprüfung bereitwilligst überlassen habe.



Die Todesfälle seitens des Chloroforms, welche ungeachtet der besten Vorsicht sich nicht vermeiden liessen, haben zu einer Prüfung ähnlich wirkender Substanzen geführt. Es sind das Methylechlorür CH_3Cl , das Methylenechlorid CH_2Cl_2 , der Tetrachlorkohlenstoff CCl_4 , das Aethylenechlorid $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, das Aethylenchlorid $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (beides, wie man sieht, isomere, aber in ihrem Aufbau, ihren Eigenschaften und Wirkungen sehr verschiedene Körper), das Aethylenbromid $\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}_2$, das Methylechloroform $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$, das damit isomere Monochloraethylenechlorid, das Bromoform CHBr_3 , das Bromhydrat $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br} + \text{H}_2\text{O}$, das Aethylbromid $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ und endlich das Amylen C_5H_{10} .

Von allen diesen Substanzen hat in das deutsche Arzneibuch nur das Aethylbromid Eingang gefunden: es steht darin unter dem Namen Aether bromatus und ist eine klare, farblose, flüchtige, stark lichtbrechende, angenehm ätherisch riechende, neutrale, in Wasser unlösliche, in Alkohol und Aether lösliche,

¹⁾ The Lancet. Edited by Wakley 1890. Vol. II. p. 243.

bei 38—40° siedende Flüssigkeit von 1,445—1,450 spez. Gewicht.

Das Aethylbromid eignet sich vorzüglich zu kurzdauernden Narkosen, wie sie für kleine Operationen: Ausziehung eines Zahnes, Öffnen eines Abscesses nützlich sind.

Von wissenschaftlichem Interesse ist die Beantwortung der Frage, in welcher Weise der Aether und das Chloroform ihre Wirkung auf die Hirnzellen ausüben, und zunächst liegt es, uns klar zu werden, welcher chemische Charakter im allgemeinen die Narkose bedingt. Für den Aether ist eine Antwort noch nicht möglich, dagegen lässt sich für die halogenierten Verbindungen eine solche vielleicht eher geben.

Wir gewahren, dass der Eintritt von Chlor, Brom, Jod in eine sonst im Blutserum leicht lösliche Verbindung dieser einen narkotischen Charakter verleiht. Das einleuchtendste Beispiel ist das Trichlorhydrin. Es ist Glycerin, worin 3 Hydroxyle durch 3 Chloratome vertreten sind, und stellt dar eine ölige, in Wasser fast unlösliche Flüssigkeit, die im Geschmack und Geruch an Chloroform erinnert.

Das Glycerin kam in sehr grossen Gaben gereicht werden, ohne die Spur einer Wirkung auf das Nervensystem auszuüben: Ein Mann bekam, weil er ein fingerlanges Stück trichinöser Wurst gegessen hatte, und weil sein Kot Trichinen aufwies, stündlich einen Esslöffel voll Glycerin -- nach einem vorausgegangenen Abführmittel und bei magerer Kost -- und nahm so nahezu 15 Esslöffel nacheinander, also an einem Tage gegen 200 gr, „ohne irgendwelche Beschwerden, abgerechnet das Gefühl von Durst und Trockenheit in Mund und Rachen,

das mit kleinen Mengen Selterswasser bekämpft wurde. Hämoglobinurie stellte sich nicht ein, nur einige dünne wässrige Stühle folgten noch nach¹⁾.

Wurde nun ein Tropfen des gechlorten Glycerins einem Frosch in den Magen gebracht²⁾, so war das Tier nach 15 Minuten gelähmt und blieb so während vier Stunden, von wo an sich das Tier allmählich wieder erholte. Bei den meisten an Kaninchen angestellten Versuchen wurde das Trichlorhydrin durch Katheter in den Magen eingeführt, und zwar, da es in Wasser fast unlöslich ist, in einer mit Gummi arabicum angefertigten Emulsion. Die Dosis betrug 3—10 Tropfen oder 0,2—1,0 gr. Bei Kaninchen mittlerer Grösse bewirkten 0,5 gr, bei grossen 1 gr, nach fünf Minuten Schlaf mit bedeutender Abnahme der Reflexe. Der Schlaf dauerte 10 Minuten bis mehrere Stunden und ging dann in völlige Erholung über. Die Temperatur sank in allen Fällen, einmal um 3°.

Romensky stellte auch an sich selbst Versuche an, um die sicher schlafmachende Dosis für den Menschen zu erproben. Er nahm 2 gr in Kapseln ein. Nach 15 Minuten starke Neigung zum Schlaf und Kopfweg nebst Hitzegefühl im Gesicht. Diese Erscheinungen dauerten 2 Stunden, ohne dass es zu wirklichem Schlafe kam. Unsicherheit des Ganges und Schmerzen im Kreuz blieben zurück. 7 Stunden nach dem Einnehmen heftiges Erbrechen; erst nach zwei Tagen hörten die darauf folgenden katarrhalischen Magenbeschwerden auf.

1) G. Merkel: Zur Behandlung der Trichinose beim Menschen. Arch. f. klin. Med. 1885, Bd. 36, S. 357.

2) Romensky, Pflügers Archiv, Bd. 5, S. 565.

Dieser grosse Unterschied in der Wirkung zwischen Glycerin und gechlortem Glycerin harmoniert vollständig mit dem, was uns von dem Methan und gechlortem Methan bekannt ist. Die Wirkung des Trichlorhydrins ist um so auffallender, als es in Wasser unlöslich ist, demnach nur langsam zur Resorption im Darm gelangen kann.

Es sind nun in Bezug auf das Zustandekommen der narkotischen Wirkung durch die halogenierten Substanzen zweierlei Meinungen gefasst worden: die eine legt das Hauptgewicht auf die Anwesenheit der Aethylgruppe, die andere auf die Anwesenheit der Halogene selbst. Die erstere Meinung versucht sogar die Beteiligung der Halogene ganz zu leugnen. In einem neuen Lehrbuch der Arzneimittellehre dieser Richtung heisst es wörtlich: „Dagegen ist die Frage bisher mit einiger Sicherheit nicht zu beantworten, ob es sich dabei (d. h. bei Bekämpfung nervöser Erregungszustände durch Bromkalium) um eine Kalium- oder Bromwirkung handelt. Die Beteiligung einer Bromwirkung erscheint von vornherein unwahrscheinlich.“

Das Chloroform gehört dieser Richtung nach zu der Gruppe des Aethylalkohols. Es erscheint demnach als ein Derivat von diesem, und den gegebenen Andeutungen gemäss wird angenommen, dass der geringe Rest des Alkohols, welcher in ihm enthalten ist, die Hauptrolle spiele.

Alles das kommt uns nun wenig wahrscheinlich vor, wenn wir uns den Procentsatz der Halogene in den gebräuchlichsten Narkotica ausrechnen. Im Chloroform beträgt er 89,1% Cl, im Bromoform 94,8% Br., und im Jodoform 96,7% J. Das Jodoform darf auch hierhin gezählt werden, obsehon es

zu Zwecken der Narkose nicht angewandt wird, aber sie dennoch in unerwünschter Weise auf Tage lang erzeugt.

Das Bromoform und das Jodoform geben Bromid und Jodid im Harn. Es beweist dieses, dass die beiden Halogene aus ihnen abgespalten und in das Alkali des Blutserums getreten sind. Von Chloroform ist das ebenfalls behauptet worden, nur ist der Nachweis hiervon schwieriger, weil soviel NaCl in unserm Körper schon vorhanden ist.

Noch wahrscheinlicher aber wird die Wirkung des Halogens hervortreten, wenn es sich zeigen lässt, dass solche Substanzen, in denen das Aethyl bis auf ein oder zwei Atome Kohlenstoff vollständig verschwunden ist, gleichwohl noch mit stark narkotischen Eigenschaften begabt sind. Ich denke dabei an den Hexachlorkohlenstoff und den Tetrachlorkohlenstoff.

Der Hexachlorkohlenstoff oder Perchloräthan, C_2Cl_6 , ist ein farb- und geschmackloses, campherartig riechendes, in Wasser und Alkohol unlösliches, in Aether und Benzol lösliches Crystallpulver von 1,7 spezif. Gewicht, welches bei 185° schmilzt und zwischen 185° und 190° siedet. Sein Chlorgehalt beträgt 89,9%.

Es sind bereits Versuche mit demselben von Eulenberg¹⁾ angestellt und beschrieben worden. Er führte sie in der Art aus, dass er 0,5 gr Perchloräthan in einem Becherglas erwärmte, und das Versuchstier (Taube und Meerschweinchen) mit dem Kopf in dieses brachte. Dabei trat deutlich eine narkotische Wirkung hervor. Es ist jedoch frag-

1) Eulenberg, Handbuch der Gewerbe-Hygiene S. 403.

lich, ob nicht das Perchloräthan durch die Erwärmung zersetzt zur Einatmung gelangte.

Um daher eine reine Wirkung zu erzielen, brachte ich in den folgenden von mir angestellten Versuchen die Substanz in Oel gelöst durch den Magen bei.

1. Versuch.

Zeit. Kaninchen, mittelstark.

11 2 gr C_2Cl_6 in Olivenöl gelöst werden per Schlundsonde in den Magen eingeführt.

In den nächsten 5 Stunden sind keine auffallenden Veränderungen an dem Tier wahrnehmbar.
4,30 Eine halbe Stunde später untersucht, ist es schlaff, bleibt gestreckt liegen, wenn man es in diese Lage bringt, und rührt ein vorgelegtes Kohlblatt nicht an.

Ein gesundes Controltier vom selben Alter zeigt den Unterschied deutlich. Besonders lässt sich leicht erkennen, dass bei dem mit Perchloräthan vergifteten Tier die Atmung auf ein Drittel der Frequenz gesunken war. Abends spät war der Zustand noch derselbe, nur war Durchfall hinzugetreten.

Resultat: Langsam und spät eintretender Anfang der Narkose, veranlasst durch das im Darmkanal des Tieres resorbierte Perchloräthan.

2. Versuch.

Hund. Gewicht 4500 gr.

10,30 2 gr C_2Cl_6 in Olivenöl gelöst eingegeben.

12 Zeigt scheues Verhalten, schwankenden Gang.

Eine abermalige Gabe von 2 gr C_2Cl_6 wird erbrochen.

3. Versuch.

Zeit. Derselbe Hund.

4 gr C_2Cl_6 in Olivenöl gelöst gegeben haben dasselbe Ergebnis, wie beim 2. Versuch; taumelnder Gang noch stärker.

4. Versuch.

Derselbe Hund.

- 10 6 gr C_2Cl_6 in Olivenöl gegeben.
 11 Scheues Verhalten; das Tier fährt beim geringsten Anlass zusammen; lässt man es ungestört, so zeigt es einen unsichern taumelnden Gang (Hahmentritt). In der Nackenmuskulatur treten klonische Zuckungen auf.
 1 Ruhigeres Verhalten.
 4 Noch immer taumelnd; weiche faeces; hat wider Gewohnheit mehrere Stunden schlafend gelegen.

5. Versuch.

Hund. Gewicht 1700 gr.

- 11,15 2 gr C_2Cl_6 in Süßmandelöl gegeben.
 11,40 Liegt mit geschlossenen Augen zusammengekauert am Boden unter den Zeichen intensiven Unwohlseins; ist zum Gehen nur schwer zu bewegen.
 12 Hat sich wesentlich erholt.
 2 Rührt vorgesetzte Speise nicht an; fällt beim Versuch, länger zu stehen, zusammen.

6. Versuch.

Hund. Gewicht 5000 gr.

- 10,15 8 gr C_2Cl_6 in Süßmandelöl gegeben; trinkt darauf $\frac{1}{2}$ l Milch.
 11 Läuft taumelnd umher.
 11,30 Fällt beim Gehen nach hinten wegen Schwäche der Hinterbeine; etwas Durchfall.
 12,30 Liegt stumpf am Boden und bleibt so, wenn er angestossen wird.

7. Versuch.

Zeit. Derselbe Hund.
 11 10 gr C_2Cl_6 in Süßmandelöl, darnach $\frac{1}{2}$ l Milch gegeben.

War eine Stunde ruhig, lag dann unter allmählich zunehmenden klonischen Zuckungen am Boden und war nicht im Stande, sich zu erheben. Die Zuckungen erreichten ihr Maximum gegen 4 Uhr, nahmen dann allmählich ab, waren aber abends noch so stark, dass das Tier sich noch nicht erheben konnte.

Die Untersuchung des Harns auf reducierende Substanzen ergibt vor wie nach dem Versuch ein negatives Resultat; denn

1) der Harn mit $\frac{1}{3}$ seines Volumens Natronlauge versetzt, Kupfersulfatlösung tropfenweise solange zugesetzt, bis ein Niederschlag ausfällt, und erhitzt, giebt keinen Ausfall von gelbrotem Kupferoxydul;

2) der Harn, mit einigen Tropfen Bleiacetat versetzt, geschüttelt und filtriert, lässt keine Drehung der Polarisationsenebene erkennen.

8. Versuch.

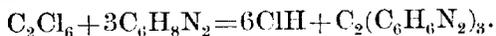
Zeit. Hund. Gewicht 4400 gr.
 10,30 12 gr C_2Cl_6 in Süßmandelöl gegeben.
 11 Zeichen höchsten Unbehagens; Durchfall.
 2 Schleppender Gang, steigert sich in der nächsten Zeit noch und hält bis abends an.

Die Untersuchung des Harns in derselben Weise wie beim vorhergehenden Versuch vorgenommen, ergibt abermals keine Anwesenheit von reducierenden Substanzen.

Wenn demnach das Resultat dieser Versuche nicht ganz unsern Erwartungen entsprach, wenn

zwar eine Narkose bei allen Versuchen in ihren Anfängen vorhanden, jedoch bei den meisten nicht vollkommen ausgesprochen war, so konnte dies durch zweierlei Umstände bedingt sein. Der Hexachlorkohlenstoff ist ja ein schwer löslicher Körper. Von den Lösungsmitteln konnte als für den Organismus ungiftig nur das Öl in Betracht kommen. Da dieses aber erst im Dünndarm resorbiert wird, so lässt sich leicht denken, dass die Aufnahme der in ihm gelösten Substanz so allmählich erfolgt, dass die der ursprünglichen Menge zukommende Gesamtwirkung, wenn nicht aufgehoben, so doch wesentlich abgeschwächt wird. Ausserdem aber kommt noch der Umstand in Betracht, dass bei einigen Versuchen ein Teil der wirksamen Substanz durch Erbrechen oder Durchfall entleert wurde.

Sehen wir aber von diesem Unvermögen, die Substanz in einer leicht und schnell resorbirbaren Form dem Organismus beizubringen, ab, so kann das Resultat unsrer Versuche auch noch durch die schwere Spaltbarkeit des Perchloräthans beschränkt sein. Denn Phenylhydrazin $C_6H_5NH.NH_2$, welches im allgemeinen aus chlorhaltigen organischen Verbindungen das Chlor leicht herausnimmt, erzeugt mit C_2Cl_6 zusammengebracht gar keine Reaktion. Man könnte sich den Verlauf einer solchen etwa so vorstellen:



Allein erhitzt man die beiden Körper in alkoholischer Lösung auf 100° drei Stunden lang, so bleibt der C_2Cl_6 ganz unverändert.

Die Schwierigkeiten, welche das Perchloräthan der vollen Narkose bietet, liessen sich nicht beseitigen. Steigerte ich die Gabe entsprechend ihrer

schweren Resorbirbarkeit, so machte sie Durchfall und verhinderte dadurch das Aufgesaugtwerden. Allein trotz alledem sind die ersten Erscheinungen der Narkose beim Hunde so deutlich und ausgesprochen, dass wir sagen müssen: das Perchloräthan ist eine narkotische Substanz, welche auf das Versuchstier in ähnlicher Weise wirkt, wie eine geringe Gabe des bekanntlich sehr leicht aufsaugbaren Chloralhydrats.

Der Gedanke lag nahe, durch eine quantitative Analyse zu untersuchen, wie viel Perchloräthan ungelöst durch den Koth wieder ausgeschieden werde, um so einen Zahlenbeleg für die Ursache der geringen Resorption zu bekommen. Es wurde folgendermassen verfahren:

10 gr C_2Cl_6 wurden mit 150 gr Hundekoth innig verrieben, das Gemenge wurde durch längeres Stehen an der Luft vollkommen getrocknet, zu einem feinen Pulver verrieben und durch Kochen mit Aether (1 Kilo) am Rückflusskühler extrahiert. Der Aether wurde abfiltriert und auf dem Wasserbade abgedampft. Der braune Rückstand wurde in eine gewogene Schaaale gegossen und so lange auf dem Wasserbade erhitzt, bis constantes Gewicht eingetreten war. Gewicht des Rückstandes 2 gr feste, gelbbraune Masse. Der Koth wurde hierauf zum zweiten Male in derselben Weise mit Aether ausgezogen. Jedoch blieb nur ein kleiner sichtbarer Rückstand.

Diese Untersuchung wurde nicht weiter verfolgt, weil sie zu geringe Aussicht auf eine brauchbare Ausbeute gab.

Während ich mit diesen Versuchen beschäftigt war, fand ich beim Durchblättern der Litteratur, dass über die zweite Chlorkohlenstoffverbindung, den

Tetrachlorkohlenstoff, bereits Versuche von Protheroc Smith gemacht worden sind, die er 1867 veröffentlicht¹⁾. Sie bieten mir eine wertvolle Ergänzung zu meiner Arbeit.

Der Tetrachlorkohlenstoff oder Perchlor-methan, CCl_4 , ist eine wasserklare, bei 76° siedende, chloroformähnlich riechende Flüssigkeit von 1,6 spezif. Gewichte; sein Chlorgehalt beträgt $92,2\%$.

Im Gegensatz zum Hexachlorkohlenstoff, der in einer vom Magen aus resorbierbaren Form, wie wir gesehen haben, überhaupt nicht beigebracht werden kann, dessen Wirkung daher nur eine langsam heranziehende ist, lässt der Tetrachlorkohlenstoff vermöge seiner flüssigen, sich leicht verflüchtigenden Form seine ausgesprochen narkotischen Eigenschaften fast unmittelbar nach seiner Einatmung erkennen.

Auf Grund von vielen nicht bloss an Tieren, sondern auch an Menschen angestellten Versuchen kommt Smith zu folgendem Ergebnis:

The observations may offer sufficient ground to justify the belief that the tetrachloride of carbon, carefully administered, will be found useful in removing pain, especially headache; dysmenorrhoeal distress, tic doloureux, toothache; that it will be a valuable and safe means of mitigating the sufferings of labour, without, apparently, hindering the natural efforts; in some cases of inducing quiet sleep, and of removing for a time the effects of exhaustion of the nervous system. Its vapour, acting locally, seems to have been beneficial in alleviating the distressing irritation of „hay fever“ in the few cases in which it has been tried; and when used per vaginam, in

1) The Lancet, Edited by Wakley, 1867, Vol. I, p. 792.

exerting a soothing influence and relieving pain. Like all anaesthetics, if reclessly used it might destroy life; yet carefully managed, it may with impunity be employed to induce complete anaesthesia. In the majority of instances there has been no nausea nor sickness following its use, nor any impleasantry from contact with the skin or mucous membrane; whilst it has been often observed that the relief from pain obtained by it continues after its immediate anaesthetic effects have disappeared. It is pleasanter to inhale, producing anaesthesia with a less amount of previous muscular spasm and rigidity than does chloroform. It is much less liable to decomposition by light than is chloroform. Its vapour, being heavier and less volatile, is more slowly eliminated from the system, yet its effects on the perceptive faculties seem to be more evanescent, consciousness usually returning in a few moments after the cessation of inhalation; and when profound sleep is not induced, and consciousness not even interrupted, pain and voluntary muscular power may be suspended. In midwifery, when administered in small quantities, it lessens pain without apparently interfering with the natural process of labour, and a much smaller amount of the fluid is necessary than of chloroform."

Was die Art der Wirkung des Tetrachlorkohlensstoffes im allgemeinen, wie besonders seine Beziehungen zur Atmung und Herzthätigkeit angeht, so haben einige Versuche, die ich selbst an Kaninchen angestellt habe, folgendes ergeben:

1. Versuch.

- Zeit. Schweres Kaninchen, Atmung 114, Puls 124.
- 10,45 Ein Tuch, stark mit CCl_4 befeuchtet, wird dem Tier vor Nase und Maul gehalten; nach geringem Sträuben wird das Tier ruhig und liegt
- 10,47 gelähmt auf dem Tisch. Es lässt sich auf die Seite legen, hält aber den Kopf kräftiger in die Höhe, als es beim Chloroformieren der Fall wäre.
Puls 124, Atmung 112.
- 10,51 Wird das Tuch von neuem befeuchtet und dem Tier vor Nase und Maul gelegt.
- 10,55 Das Tier, welches sich etwas erholt hatte, erträgt jetzt wieder die Seitenlage und lässt den Kopf tiefer sinken wie vorher.
Puls 100, Atmung 72.
Herzschlag an der Brustwand weniger gut zu fühlen.
- 10,58 Abermals einige Tropfen auf das Tuch gegossen.
Starkes Kneifen der Ohren ruft kein Zucken hervor; die Lidreflexe bestehen noch, die Pupillen sind mittelweit, reagieren aber träge.
Nachdem das Tuch mit CCl_4 von der Schnauze des Tiers entfernt ist, sitzt es in kürzester Zeit wieder auf den Beinen.
- 11,02 Neue Gabe CCl_4 .
- 11,04 Ertragen der Seitenlage.
- 11,08 Atmung 84; Wegnahme des Tuches.
- 11,11 Das Tier, welches bis dahin ruhig mit erhobenem Kopf auf der Seite gelegen hatte, erhebt sich sofort, wie es berührt wird, sitzt aber noch einige Minuten in stumpfer Haltung da. Auf die Erde gesetzt kriecht es fort, aber unter deutlicher Parese der Hinterbeine.
- 11,20 Von neuem narkotisiert, diesmal mit Vorhalten

- Zeit. eines Glases, auf dessen Grund sich mit CCl_4 befeuchtetes Fliesspapier befindet. Anfänglicher Stillstand der Atmung. Wegnahme des Glases.
- 11,23 Tiefe Narkose mit seichter Atmung, kaum fühlbarem Herzschlag, starker Verengerung der Pupillen.
- 11,30 Läuft, wenn auch mit schleppenden Hinterbeinen, umher.

Nachdem ich mich auf diese Weise selbst überzeugt hatte, dass der Tetrachlorkohlenstoff am Tier durchaus chloroformähnliche Eigenschaften hat, ging ich dazu über, seine Einwirkung auf die Atmung und das Herz zu untersuchen.

2. Versuch.

Kaninchen.

Um zunächst das Verhalten der Atmung zu prüfen, wird das Tier tracheotomiert und in die Trachea eine T-förmige Kanüle eingeführt, deren eine Öffnung durch einen Schlauch mit einem Glaskolben in Verbindung steht, in den durch eine Membran bei jeder Inspiration das entsprechende Quantum atmosphärischer Luft eindringen kann, und der zugleich zur Aufnahme des einzuatmenden CCl_4 dient. Die andere Öffnung der Kanüle mündet in einen Gasmesser, der auf einem Zifferblatt direkt die in einem bestimmten Zeitabschnitt verbrauchte Luftmenge angiebt.

Nachdem das Tier sich hinreichend beruhigt hat, die Atmung also eine gleichmässige geworden ist, zeigt diese unter der Einwirkung des CCl_4 folgendes Verhalten:

Luftmenge in cem innerhalb $\frac{1}{2}$ Min.

100

120

120

	Luftmenge in ccm innerhalb $\frac{1}{2}$ Min.	
Zeit.	100	
	110	
	120	
	100	
	140	
	130	
	90	
	120	
	110	
	120	
	130	
	150	
	140	
	130	
	130	
	12	<hr/>
120		einige Tropfen CCl_4 .
100		
90		
110		
80		
50		
120		
60		
90		
12,05	<hr/>	
	100	einige ccm CCl_4 .
	75	
	45	
	40	
	25	
12,08	<hr/>	
	Wegnahme des Kolbens mit CCl_4 .	
	Atmung und Herz scheinen vollständig zu stehen; Lidreflexe verschwunden.	

Zeit. Es wird nun durch Compression des Brustkorbs die künstliche Atmung eingeleitet, unter welcher sich das Tier in wenigen Minuten erholt, was aus den folgenden Zahlen hervorgeht:

12,17	70
	70
	90
	90
	100
	80
	80
	80
	80
	80
	80
	90
	80
	110
	100
	90
	90

Das Tier auf den Boden gesetzt, kriecht schwerfällig weiter.

3. Versuch.

Schweres Kaninchen.

Um die Wirkung des CCl_4 auf das Herz festzustellen, wird die Arteria carotis communis mit einem Blutdruckmesser in Verbindung gebracht. Nachdem sich das Tier beruhigt hat, beträgt der Blutdruck:

Zeit		Blutdruck in mm
11,28	Schwämmchen mit CCl_4 befeuchtet vorgehalten. Die Bewegungen des Herzens werden anfangs unregelmässig, so dass der Blutdruck schwankt von	132—138
		136—140
		104—144

Zeit		Blutdruck in mm
11,30	Schwamm von neuem befeuchtet.	134—144
11,31		
11,32	wird das Einatmen unterbrochen, weil die Atmung fast unmerklich wird.	
11,33	Vorhalten einer neuen Menge CCl_4 ; Blut- druck hält sich auf	126—132
11,35	sinkt aber allmählich auf	120—124
11,36	Der Versuch wird abgebrochen.	

4. Versuch.

Kaninchen. Gewicht 1800 gr.

Kombinierte Untersuchung in Bezug auf Atmung und Herz. In der beim 2. und 3. Versuch beschriebenen Weise wird die Trachea mit dem Gasmesser, die Art. carotis comm. mit dem Blutdruckmesser in Verbindung gebracht. Vor Beginn des Versuchs beträgt die innerhalb einer Minute verbrauchte Luftmenge durchschnittlich 265 ccm, der Blutdruck schwankt zwischen 132—136 mm.

Bei Anwendung von CCl_4 ergibt sich folgendes:

Zeit		Atmung ccm	Blutdruck mm
11,22	0,5 ccm CCl_4 in die Ventillflasche gegossen	265	132—136
11,23	270	138—142
11,24	230	126—132
11,25	CCl_4 weggenommen.	185	120—122
11,26	95	
11,27	0,5 ccm CCl_4 frisch eingegossen.		
11,28	90	126—130
11,29	CCl_4 weggenommen; künstliche Atmung eingeleitet durch Drücken des Brustkorbs . . .	70	114—116

Zeit		Atmung ccm	Blutdruck mm
11,30			126—130
11,33	165	
11,34	170	
11,35	180	130—136
11,36	210	
11,37	CCl ₄ wieder vorgelegt	180	
11,38	80	
11,39	10	128—130

Resultat: Der Tod des Tieres erfolgt durch Lähmung des Atmungscentrums.

Die Richtigkeit dieses Resultats bestätigt sich durch den letzten Versuch:

5. Versuch.

Kaninchen. Gewicht 2150 gr.

Zeit		Atmung ccm	Blutdruck mm
11,31	280	124—128
11,33	350	128—132
11,34	1 ccm CCl ₄ in die Ventilflasche gegossen	155	130
11,35	künstliche Atmung eingeleitet	30	134
11,36		136—140
11,38	15	130—134
11,40	225	126—130
11,43	340	132
11,44	290	130
11,44	0,5 ccm CCl ₄	290	130
11,45	CCl ₄ weggenommen	430	
11,46	CCl ₄ wieder vorgelegt	285	126
11,47	Wieder weggenommen	370	118
11,50	Neue Gabe von 0,5 ccm	270	
11,51	120	120
11,52	Wegnahme des CCl ₄	50	118
11,53	180	112

Zeit		Atmung ccm	Blutdruck mm
11,56	150	118
11,57	240	122
11,58	250	124
12	0,5 ccm CCl ₄ vorgelegt	130	138
12,1	110	140
12,2	95	130
12,3	70	132
12,4	CCl ₄ weggenommen	45	106
12,5	Künstliche Atmung	20	96
12,8	280	106
12,10	300	126
12,13	1 ccm CCl ₄ vorgelegt	70	128
12,14	60	118
12,15	45	110
12,16	35	106
12,17	20	102
12,18	Zuckungen	0	112

Trotz Wegnahme des CCl₄ und Einleitung der künstlichen Atmung tritt der Tod ein.

Neu ist in den beiden vorliegenden Versuchsreihen die hier zum ersten Mal in zulässiger Weise erwiesene narkotische Eigenschaft des Perchloräthans. Bekam ich aus den mitgeteilten Gründen auch nur den Anfang der Narkose, so war dieser doch jedesmal so deutlich, dass kein Zweifel über den Gesamtcharakter der Wirkung übrig blieb. Von dem Perchlormethan habe ich das bereits Erforschte bestätigt und erweitert. Dieser Chlorkohlenstoff ist ein echtes Narkoticum, wie das Chloroform. Es lähmt zuerst das Gehirn und tötet durch Lähmung des Atmungscentrums, während es das Herz lange Zeit unverehrt lässt.

Die Wirkung beider Mittel kann nicht mehr auf einen Anteil des Kohlenwasserstoffs bezogen werden, wie es vielfach beim Chloroform noch geschieht; denn der Kohlenwasserstoff ist als solcher nicht mehr vorhanden. Alles deutet darauf hin, dass der Kohlenstoff nur der Träger des Chlors ist und dazu dient, diese sonst so ausserordentlich ätzende Substanz den Eingangswegen des Körpers und dem Blute erträglich zu machen. Mit dem Kohlenstoff zusammen vermag das Chlor leicht einzudringen und bei vorsichtiger Einwirkung in den Nervencentren die vorübergehende Lähmung der Zellen auszuführen. Ich erinnere nochmals daran, dass der C_2Cl_6 89,9% und der CCl_4 92,2% Cl enthält. Freilich die Menge brauchte es nicht zu thun, wenn nicht auch sonstige Thatsachen mit jener Erklärung im Einklang ständen.

Herrn Geh. Medicinalrat Prof. Dr. Binz spreche ich an dieser Stelle für die vielfachen Anregungen und Ratschläge, die er mir im Verlaufe vorliegender Arbeit zu teil werden liess, sowie Herrn Privatdocenten Dr. Klingemann für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung derselben meinen aufrichtigen Dank aus.

Vita.

Geboren wurde ich, Rudolf Ernst Otto Max Heusler, ev. Conf., zu Bonn am 9. Mai 1868. Meine Eltern sind der Geheime Bergrat Conrad Heusler und Georgine Heusler, geb. Strauss.

Durch Unterricht in zwei Privatschulen vorbereitet, wurde ich Ostern 1879 in die Quinta des hiesigen kgl. Gymnasiums aufgenommen. Nachdem ich im Februar 1887 das Maturitätsexamen bestanden hatte, bezog ich seit dem Sommersemester 1887, um Medicin zu studieren, die hiesige Hochschule, welcher ich mit Ausnahme zweier klinischer Semester, die ich in München zubrachte, ununterbrochen angehörte. Dasselbst bestand ich im Februar 1889 die ärztliche Vorprüfung und am 8. März 1891 das Examen rigorosum.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Docenten:

In Bonn:

Anschütz, Barfurth, J. Bona Meyer, Binz, Clausius †, Dautrelepont, Eigenbrodt, Finkler, A. Kekulé, Koester, Krukenberg, Leo, Ludwig, Nussbaum, Pelman, Pflüger, Ribbert, Sämisch, Schiefferdecker, Schultze, Strasburger, Trendelenburg, Ungar, von la Vallette St. George, Veit, Walb.

In München:

Angerer, Bauer, Bollinger, Rüdinger, Schech, Stintzing, von Winckel, von Ziemssen.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern meinen verbindlichsten Dank!

14782



20564