



Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität.

Zur Lehre von der fettigen Entartung nach  
Chloroformeinathmungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei

der medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt

am 5. October 1889

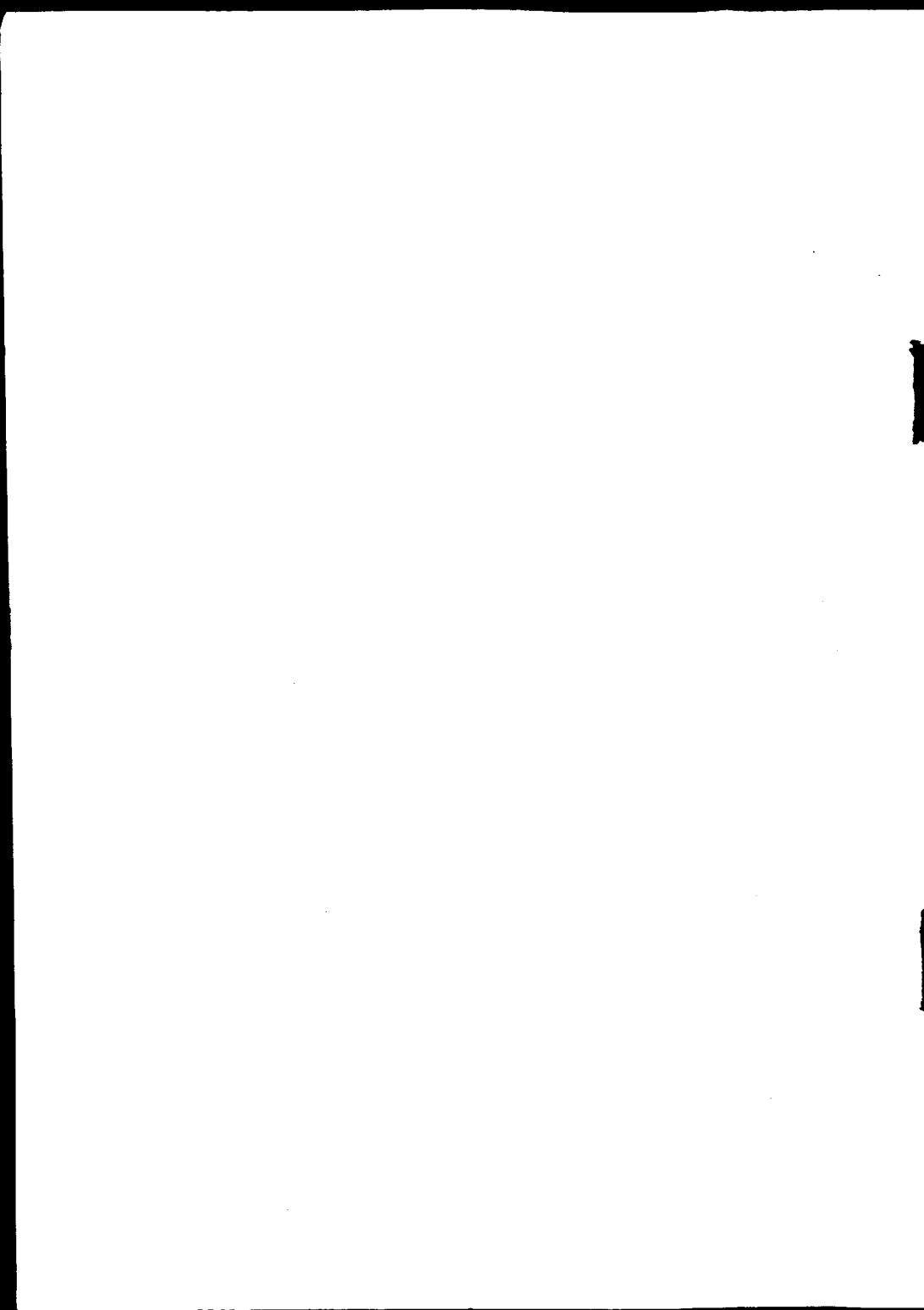
von

**Philipp Stommel**

cand. med.



Siegburg,  
Druck von Wilh. Reckinger  
1889.



Meinen lieben Eltern  
aus Dankbarkeit gewidmet.

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

U nter denjenigen Arzneimitteln, welche heutzutage vielfach zur Anwendung kommen, nimmt das Chloroform wohl eine der ersten Stellen ein. Alle grösseren Operationen, welche früher nur unter den grössten Schmerzen der Patienten ausgeführt werden konnten, werden jetzt mit Hilfe der Chloroformnarkose zum grossen Segen der Menschheit schmerzlos und bei weitem exacter vorgenommen. Die anfänglichen Bedenken gegen die Anwendung derselben sind allmählich mehr und mehr in Wegfall gekommen; bei der gehauenen und gewissenhaften Ueberwachung der Narkose, wie sie jetzt allgemein gehandhabt wird, und der Verwendung besserer Präparate kommen Todesfälle während derselben, die in der ersten Zeit der Anwendung dieses Mittels relativ häufig zu verzeichnen waren, bei weitem seltener vor.

Mit der Verringerung der Gefahr plötzlichen Ablebens durch die Chloroformirung ist man in der Verwendung derselben kühner geworden. Namentlich hat man sich nicht gescheut, die Dauer der Chloroformirung mehr und mehr zu verlängern und ist schliesslich dazu gekommen, bei grossen Operationen oder selbst bei normalen Geburten die Chloroformnarkose stundenlang zu unterhalten. Man ging dabei von der Ansicht aus, dass, wenn nur das Leben nicht durch die Chloroformeinathmungen direkt bedroht werde, und die Patienten die Narkose überlebten, eine nachträgliche Gefahr durch die Anwendung des Chloroforms ausgeschlossen sei.

Auch in den Lehr- und Handbüchern der Chirurgie, der Pharmakologie und Toxikologie war und ist noch heute diese Ansicht durchweg vertreten, dass nach Ablauf der durch Einathmung bewirkten Narkose von dem Augenblick an, wo der Kranke aus dem Schlafe erwacht sei, eine tödtliche Wirkung des Chloroforms nicht mehr zu erwarten sei. Dieselbe Ansicht war ebenfalls in den Lehr- und Handbüchern der gerichtlichen Medizin ausgesprochen, mit Ausnahme eines einzigen, nämlich desjenigen von Casper-Liman, welches unter dem Titel „die chronische Chloroformvergiftung“ auf eventuelle tödtliche Nachwirkungen des Chloroforms näher eingeht. In diesem Werke finden wir die Ansicht offen ausgesprochen, dass eine nachträgliche tödtliche Chloroformwirkung sehr wahrscheinlich sei; es könne der Anästhesirte nach Stunden, Tagen, ja selbst nach Wochen den Folgen der eingeathmeten Chloroformdämpfe erliegen.

Casper glaubte seine Lehre von der chronischen Chloroformvergiftung auf die Beobachtung des nachfolgenden Falles <sup>1)</sup> stützen zu können. Bei einer Frau wurde wegen Fraktur beider Knochen des Unterschenkels unter Chloroformnarkose die Amputatio cruris gemacht. Nach Beendigung der Operation war die Frau nicht wieder vollständig zur Besinnung gekommen und nach 9 Tagen mit den Zeichen einer Gehirnaffection gestorben. Casper erwähnt jedoch hierbei, es habe gleichzeitig pleuritis exsudativa bestanden, es könne also dieser Fall wegen der genannten Complication nicht als massgebend betrachtet werden.

Der erste, der die Lehre von der deletären Wirkung des Chloroforms annahm, war von Langenbeck. Der genannte Autor hatte nämlich beobachtet, dass ein Patient im kräftigsten Mannesalter, welcher die Narkose glücklich überstanden hatte und vollständig zum Bewusstsein zurückgekehrt war, 17 Stunden nach der Narkose unter sehr deutlichen Zeichen einer akuten Herzlähmung verstorben war. Von Langenbeck <sup>2)</sup> konnte sich diesen Vorfall nur durch die An-

<sup>1)</sup> Casper's Wochenschrift 1850. S. 50.

<sup>2)</sup> N. Berend. Zur Chloroformcasuistik. Hannover 1850. S. 111.

nahme einer chronischen Chloroformvergiftung erklären und sprach auch diese Ansicht offen ans. Ihm schloss sich bald darauf Fischer <sup>1)</sup> an und theilte einen von ihm beobachteten Fall dieser Art mit. In der Folge wurde nun dem Chloroform die Verschuldung vieler Todesfälle zugeschrieben, für die sich auf andere Weise viel leichter eine Erklärung finden liess. Dieses Vorgehen war offenbar nicht geeignet, der Lehre von der chronischen Chloroformvergiftung die wissenschaftliche Anerkennung zu verschaffen, und so sehen wir, dass diese Lehre nicht genügende Beachtung fand und bald in Vergessenheit gerieth, bis Ungar <sup>2)</sup> in neuerer Zeit wieder die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit einer tödtlichen Nachwirkung durch Chloroforminhalationen lenkte. Er ging hierbei aus von experimentellen Untersuchungen, in welchen er in Gemeinschaft mit Junkers den Nachweis geliefert hatte, dass durch länger dauernde Chloroforminhalationen bei Thieren eine fettige Entartung verschiedenster parenchymatöser Organe hervorgerufen werden können.

Bereits Nothnagel <sup>3)</sup> hatte durch Versuche an Kaninchen, welchen er Chloroform in den Magen oder subcutan injicirte, dieselben destructiven Wirkungen dieses Mittels beobachtet. Er hatte grössere Mengen von Chloroform innerhalb kurzer Zeit in den Magen dreier Kaninchen injicirt, (welche jedoch nach 2, 6¼ resp 5½ Stunden abstarben) und mehr oder weniger weit verbreitete fettige Entartung der Leber und Herzmuskulatur nachweisen können, während die anderen Organe an der Entartung sich nicht betheiligten. In einem 4. Versuche hatte Nothnagel 5 Pravaz'sche Spritzen voll Chloroform unter die Rückenhaut eines Kaninchens injicirt und bei diesem Thierte, welches nach 5 Stunden crepirte, dasselbe Resultat erzielt, ausserdem aber im Urin des Thieres viele Blutkörperchen, viele Fibrincylinder und in

<sup>1)</sup> Berend I c. S. 118.

<sup>2)</sup> Ueber tödtliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen. Vierteljahrsschrift f. gerichtliche Medicin und öffentl. Sanitätswesen. N. F. XLVII. 1.

<sup>3)</sup> Die fettige Degeneration der Organe bei Aether- und Chloroformvergiftung. Berl. klin. Wochenschr. 1866: Nr. 4.

reichlicher Menge eine amorphe feinkörnige, gelb gefärbte Masse gefunden. Nothnagel zog aus dem Ergebniss seiner Versuche den Schluss, dass in vielen Fällen von plötzlichem Tod während der Chloroformnarkose, in denen fettige Entartung der Organe, zumal des Herzens gefunden worden sei, nicht etwa schon vor den Chloroforminhalationen bestandene krankhafte Affectionen derselben, sondern lediglich die infolge der Chloroformwirkung hervorgerufene fettige Entartung den Anlass zum tödtlichen Ausgang gegeben habe.

Gegen diesen Satz Nothnagels war der Einwand zu erheben, dass in den meisten jener in der Litteratur niedergelegten Fällen von plötzlichem Tod während der Narkose der Zeitraum zwischen Beginn der Chloroforminhalationen und dem tödtlichen Ausgang ein allzu kurzer gewesen ist, ein Zeitraum, der unmöglich genügen konnte, um eine derartig hochgradige fettige Degeneration bei bis dahin kräftigen und gesunden Individuen hervorzurufen. In mehreren von Sabarth angeführten Fällen, auf die sich Nothnagel beruft, hatte ja dieser Zeitraum 5 Minuten, 1 $\frac{1}{2}$  Minute und noch weniger betragen. Trat nach solchen kurze Zeit dauernden Chloroforminhalationen der Tod ein, und fand sich eine fettige Entartung, namentlich des Herzens, so musste man wohl annehmen, dass bereits eine fettige Degeneration des Herzens vorgelegen hatte, und infolge dessen leichter eine plötzliche Erlahmung des Herzens zustande kommen konnte. Wenn man nun auch aus den Versuchen Nothnagels in Bezug auf den Chloroformtod nicht die Schlüsse ziehen darf, zu welchen der Autor selbst gelangte, so ging doch das wenigstens daraus hervor, dass das Chloroform fettige Entartung der Organe einzuleiten vermag, ein Umstand, der die Möglichkeit eines erst längere Zeit nach der Chloroformirung eintretenden Chloroformtodes sehr wahrscheinlich machte. Den Versuchen Nothnagels stand aber ausserdem noch, wie Ungar hervorhebt, das Bedenken entgegen, dass sie sich auf die Application dieses Anästheticums in flüssiger Form, entweder per os, oder auf dem Wege der subcutanen Injection beschränkt hätten,

und zwar in Dosen, welche in Berücksichtigung der Grösse der Versuchsthiere als relativ sehr bedeutende bezeichnet werden müssten. Ob das in Form seiner Dämpfe auf dem Wege der Inhalation allmählich in den Organismus gelangende Chloroform gleiche Veränderungen bewirken könne, wäre immerhin zweifelhaft gewesen und habe jedenfalls nicht ohne Weiteres als selbstverständlich angesehen werden dürfen. Wäre doch zu berücksichtigen gewesen, dass die Applicationswege einen grossen Einfluss auf die Intensität der Wirkung eines Giftes haben, und dass fernerhin die physikalische Form und die Concentration, in welcher ein Gift dem Organismus einverleibt wird, einen Unterschied in der Wirkung desselben bedingen können. Es wäre daher die Möglichkeit nicht ausgeschlossen gewesen, dass solche Gewebsveränderungen, wie sie bei der Applicationsweise des Chloroforms, deren sich Nothnagel in seinen Versuchen bedient habe, resultirt seien, bei Aufnahme der Chloroformdämpfe durch die Lungen nicht zu erreichen gewesen seien. So wäre zu bedenken gewesen, dass bei der Applicationsweise Nothnagels eine grössere Menge Chloroform innerhalb eines kürzeren Zeitraumes in den Blutkreislauf habe aufgenommen werden können, als bei der Inhalation dieses Mittels, bei der ja die Chloroformdämpfe immer nur einen kleinen Bruchtheil der eingeathmeten Gasmenge bildeten, sodass in der Zeiteinheit eine verhältnissmässig nur geringe Menge Chloroform zur Resorption gelange. Würden aber die Organe sehr plötzlich mit einer grösseren Chloroformmenge überschwemmt, so sei auch eher eine intensivere Einwirkung auf die Organe, so sei eher eine Ernährungsstörung, und somit die Ausbildung einer krankhaften Veränderung derselben zu erwarten. Dafür, dass in der That in den Versuchen Nothnagels eine intensivere Einwirkung auf den Organismus stattgefunden habe, als bei der durch Chloroforminhalationen bewirkten Narkotisirung zu erfolgen pflege, spreche der Umstand, dass die Thiere in den Versuchen II, III und IV aus dem Coma, in welches sie nach 8 resp. 10 Minuten verfallen seien, entweder überhaupt nicht mehr, wie in Versuch II und IV, oder doch erst

nach  $4\frac{1}{2}$  Stunden, wie in Versuch III, erwacht seien, während doch Thiere, welche mittelst Chloroforminhalationen tief narkotisiert würden, sich innerhalb kürzerer Zeit zu erholen pflegten. Für eine intensivere Einwirkung des Chloroforms bei der in Versuch IV geübten subcutanen Injection desselben spreche fernerhin die Beschaffenheit des in jenem Versuch gewonnenen Urins. Aus dieser Beschaffenheit des Urins müsse eine intensive und destructive Einwirkung des Chloroforms auf die rothen Blutkörperchen erschlossen werden, eine Einwirkung, der wir nach Aufnahme des Chloroforms auf dem Wege der Inhalation nicht begegneten. Denn hätten auch Böttcher, Samson, Hermann u. A. nachgewiesen, dass die rothen Blutkörperchen durch Chloroform zerstört werden, so hätten sie doch diese Thatsache nur für das aus dem Körper entfernte Blut constatirt, und seien bis jetzt weder bei Menschen noch bei Thieren, welche das Chloroform durch Inhalationen aufgenommen hätten, Erscheinungen beobachtet worden, aus denen man auf eine Zerstörung der rothen Blutkörperchen im kreisenden Blute schliessen dürfe.

Einer Verwerthung der Nothnagel'schen Versuche zum Nachweis der Möglichkeit eines „chronischen Chloroformtodes“ habe, wie Ungar weiter ausführt, fernerhin das Bedenken entgegen gestanden, dass Gading in einer späterhin publicirten Dissertation „Ueber die Ursachen und Leichenerscheinungen des Chloroformtodes“ <sup>1)</sup> (in der freilich der Nothnagel'schen Versuche keine Erwähnung geschehe) auf Grund von an Kaninchen angestellten Versuchen zu einem andern Resultate gelangt sei. Derselbe habe das Chloroform sowohl in Form von Inhalationen, als auch in Form von subcutanen Injectionen angewandt. Während bei ersterer Applicationsweise die Thiere freilich schon nach ganz kurzer Zeit verendet seien, (spätestens nach 24 Stunden) sei es bei subcutaner Injection des Chloroforms gelungen, 2 Thiere, trotz wiederholter Application, noch 2 Tage am Leben zu erhalten. Aber selbst in diesen beiden Fällen solle die mikroskopische Untersuchung der Organe keinen von der Norm abweichenden Befund ergeben haben.

<sup>1)</sup> Berlin 1879.

Zur Prüfung des Einflusses, welchen auf dem Wege der Inhalation in den Kreislauf gelangte grössere Chloroformmengen auf die Gewebe auszuüben vermöchten und namentlich zur Erledigung der Frage, ob durch dieselben fettige Entartung hervorgerufen werden könne, haben nun Ungar und Junkers seiner Zeit an Thieren eine grosse Anzahl von Versuchen angestellt. Bei den zunächst an Kaninchen angestellten Versuchen machte man nun bald die Erfahrung, dass diese Thiere bei bereits eingetretener Narkose durch weitere Einathmungen rasch zu Grunde gehen, und dass sie nur dann längere Zeit am Leben zu erhalten sind, wenn man jedesmal nach erreichter Narkose vor Fortsetzung der Inhalationen die Thiere wieder aufwachen lässt. Um daher ein plötzliches Ableben der Thiere während der Inhalationen zu verhüten, wurde bei diesen Versuchen mit Sorgfalt darauf geachtet, dass anfangs nur sehr verdünnte Chloroformdämpfe eingeathmet wurden, um die Thiere allmählich an concentrirtere Inspirationsluft zu gewöhnen. Die Versuche sollten absichtlich über längere Zeit ausgedehnt werden, um desto eher und sicherer die gewünschten Resultate zu erzielen. Aber es war bei diesen Thieren nur ausnahmsweise eine längere Chloroformirung zu unterhalten, und kam es deshalb auch nicht zu eclatanten Veränderungen. Nur in 2 Fällen, in welchen die Chloroformirung verhältnissmässig lange Zeit hatte durchgeführt werden können, nämlich 70 resp. 90 Minuten, freilich mit grösseren Unterbrechungen, war eine geringe fettige Degeneration der Herzmuskulatur nachzuweisen; Leber, Nieren etc. waren dagegen ganz normal. Aber auch die im Herzen vorhandene feinkörnige Trübung war so geringfügig, dass eine Bestätigung der Resultate Nothnagels darin nicht gefunden werden konnte. Es konnte der Unterschied von dem Erfolge Nothnagels auf der verschiedenartigen Anwendungsweise des Chloroforms beruhen. Bei der subcutanen Injection und der Application per os gelangt ja eine viel grössere Menge Chloroform in der Zeiteinheit zur Resorption, als bei der Inhalation der Chloroformdämpfe. Die destructive Wirkung musste darum auch in den Versuchen Nothnagels vermuthlich deutend stärker ausfallen. Von weiteren Versuchen an

Kaninchen wurde der Schwierigkeit halber, die Thiere längere Zeit hindurch Chloroform einathmen zu lassen, ohne dass der Tod erfolgte, Abstand genommen. Die nun folgenden Versuche wurden an Hunden vorgenommen, und lieferten dieselben sehr eclatante Resultate. Es wurde bei der Anstellung dieser Versuche in derselben Weise verfahren, wie bei den Kaninchen. Die Thiere wurden erst allmählig an concentrirtere Chloroformdämpfe gewöhnt; man liess sie nach eingetretener Narkose immer wieder aufwachen, bevor die Inhalationen fortgesetzt wurden, und so gelang es bei diesen Thieren leicht, die Chloroformirung über längere Zeit fortzusetzen, wenn auch der Tod mitunter früher, als gewünscht wurde, eintrat. Bei den mit Hunden angestellten Versuchen, selbst denjenigen, welche nur verhältnissmässig kurze Zeit gedauert hatten, kam es zu einer ausgesprochenen fettigen Degeneration verschiedenster Gewebe und Organe, in einigen Fällen so eclatant, wie man sie sonst nur nach Arsenik- und Phosphorvergiftung antrifft, Herz, Leber, Nieren, in einzelnen Fällen sogar die Muskulatur, Magen- und Darmschleimhaut in ausgedehnter Weise, lieferten das Bild einer ausgesprochenen und weitverbreiteten fettigen Entartung. Da aber die geraden und auch, wenn auch in geringerem Masse, die gewundenen Harnkanälchen bei Hunden häufig in ganz normalem Zustande starken Fettgehalt aufzuweisen haben, worauf besonders Forsbach <sup>1)</sup> aufmerksam gemacht hatte, so wurde in einem Versuche nach eingetretener Narkose die eine Niere des Versuchstieres herausgeschnitten.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich eine, wenn auch wenig stärkere fettige Entartung der erst post mortem entfernten Niere. Diese Versuche bewiesen also zur Genüge, dass auch das durch Einathmungen dem Organismus einverleibte Chloroform eine fettige Degeneration der Organe in ausgedehnter Weise einzuleiten vermag, wenn nur die Inhalationen längere Zeit hindurch fortgesetzt werden, sodass eine genügend grosse Menge Chloroform in den Säftestrom aufgenommen wird. Freilich war auch in einigen der Versuche

---

<sup>1)</sup> Ueber Hämoglobinurie. Inaugural-Dissertation, Bonn 1883.



die Gesamtdauer der Chloroformirung eine recht grosse. So war in den Versuchen XIV und XV die Chloroformirung innerhalb 2er resp. 3er Tage mehrmals wiederholt worden, und auch in den Versuchen XI und XII war die Chloroformirung 2 resp. 3 mal vorgenommen worden, so dass eine Anwendung dieser Fälle auf die ärztliche Praxis wohl nicht statthaft erschien, da hier die Chloroformnarkose selten über 1—2 Stunden hinaus dauert. In einem Versuch (X) war jedoch auch nach verhältnissmässig kurzer Zeit eine fettige Entartung herbei geführt worden, aber in diesem Falle war auch dieselbe eine zu wenig verbreitete gewesen, als dass man diesem Versuche besondere Beweiskraft beilegen zu dürfen glaubte. Immerhin muss als wichtig hervorgehoben werden, dass 3 Versuchsthier, (XI XIV XV), welche vor den Chloroforminhalationen völlig gesund erschienen, nach einiger Zeit zu Grunde gingen, obgleich sie die Chloroform-Aufnahme stundenlang überlebt hatten und aus der Narkose vollständig erwacht waren. In diesen 3 Fällen hatten also offenbar die Nachwirkungen des Chloroforms den Tod herbeigeführt, nachdem die narkotisierende Wirkung des Chloroforms bereits völlig aufgehoben war.

Um nun zu constatiren, ob bereits nach einer einmaligen Chloroformirung eine fettige Entartung sich ausbilden könne, wurde ein Hund (Versuch XVI) etwa 5 Stunden lang, jedoch mit grösseren und kleineren Pausen chloroformirt und am drittfolgenden Tage zugleich mit dem Controlthier getödtet. Es zeigte sich im Vergleich zu dem Controlthier eine unverkennbar deutliche, wenn auch nur der Kürze der Inhalationszeit entsprechende fettige Entartung der Herzmuskulatur und vor allem der Leber, sodass also auch der Zweck dieses Versuches zur Befriedigung erfüllt war. Freilich könnte man auch hier den Einwand machen, dass auch diese Inhalationszeit im Vergleich zu derjenigen, welche bei grösseren Operationen, Ovariectomien u. a. in Betracht kommt, noch zu lange gedauert habe, denn selten dürfte eine solche Operation eine Zeitdauer von über 2 Stunden in Anspruch nehmen. Nur in Einzelfällen von Eclampsie oder Tetanus ist, wie berichtet wird, die Chloroformirung über mehrere Stunden ausgedehnt

worden. Konnten daher auch diese Versuche für die Anwendung auf die ärztliche Praxis für den ersten Augenblick hin-fällig erscheinen, so war doch auch zu bedenken, dass es sich bei den Versuchsthieren um völlig gesunde und lebenskräftige, nicht besonders zur fettigen Entartung disponirte Individuen handelte und war anzunehmen, dass doch, wo es sich um Individuen handele, welche besonders durch günstige Bedingungen zur fettigen Entartung disponirt wären, auch wohl schon eine weniger lange Zeit durchgeführte Chloroformirung eine hochgradige, den Fortbestand des Lebens gefährdende fettige Entartung im Gefolge haben könne. Zu diesen, die fettige Entartung begünstigenden Vorbedingungen waren vor allem grössere oder häufig sich wiederholende Blutverluste zu zählen, ferner längere Zeit bestehende Fieberbewegungen anhaltende Dyspnöe, cachektische Zustände, Alkoholmissbrauch etc., Dinge, welche zur fettigen Entartung der Gewebe nicht nur bereits eine gewisse Disposition geschaffen, sondern dieselbe in vielen Fällen schon eingeleitet haben können. Trafen also solche, die destructive Wirkung des Chloroforms begünstigende Momente zu, so war zu erwarten, dass auch kürzere Zeit dauernde Inhalationen eine, den Fortbestand des Lebens gefährdende fettige Entartung im Gefolge haben können, eine Entartung, welche bei gesunden Individuen erst nach bedeutend längere Zeit dauernder Narkose den gleichen, gefährdenden Grad erreicht haben würde.

Um zu zeigen, dass schon fettig degenerirte Thiere mehr zur Entwicklung einer hochgradigen fettigen Entartung disponiren und deshalb auch kürzere Zeit der Einathmung hierzu genügt, versuchte Ungar die Wirkung der Chloroforminhalationen auch an solchen Thieren zu prüfen, welche 24 Stunden lang in einem genau temperirten Wärmekasten der Einwirkung einer trockenen Hitze von 34 Grad ausgesetzt worden waren. Diese Versuche scheiterten jedoch an 2 Momenten. Einmal liess es sich nicht genau bestimmen, bis zu welchem Grade die durch die erhöhte Temperatur gesetzte fettige Degeneration gediehen war, dann aber starben auch die auf diese Art geschwächten und dann den Chloroformdämpfen

ausgesetzten Thiere schnell hin, sodass im längst dauernden Falle bereits nach 22 Minuten der Tod eintrat, und somit die Wirkung der Inhalationen auf die weitere Entwicklung der fettigen Entartung wohl kaum in Rechnung gezogen werden konnte. Dazu machte man noch die Erfahrung, dass die durch dieselben Wärmegrade hervorgebrachte fettige Entartung bei verschiedenen Thieren eine ganz ungleiche war, und also der Vergleich mit Controlthieren völlig werthlos wurde.

Einen Beweis für die Anschauung, dass bei schon vorhandener, wenn auch geringfügiger fettiger Entartung, eine auch nur kurze Zeit dauernde Chloroformirung einen das Leben bedrohenden Grad solcher Entartung hervorzurufen vermöge, glaubt Ungar in folgendem Versuch gewonnen zu haben.

Ein 5 Monate alter Hund wurde von 5 Uhr 30 Minuten bis 9 Uhr 30 Minuten, also 4 Stunden hintereinander, jedoch mit vielen Pausen, chloroformirt, wobei allein die grösseren Pausen 1 Stunde 45 Minuten betrugcn. Den 3. Tag erschien das Thier vollständig munter und gesund, als ob es sich von den Wirkungen des Chloroforms wieder vollkommen erholt hätte. Es wurde nun nochmals  $1\frac{1}{2}$  Stunde chloroformirt mit Pausen, die in Summa ungefähr 30 Minuten ausmachten. Am zweitfolgenden Morgen nach der letzten Chloroformirung wurde das Thier todt aufgefunden. Die mikroskopische Untersuchung ergab ausgesprochene fettige Entartung des Herzens, der Leber, der Nierenepithelien, der Muskulatur des Zwerchfells und anderen Stellen entnommener Muskelparthien. Das Ergebniss dieses Versuches durfte wohl anstandslos als Beweis dafür angesehen werden, dass bei bereits eingeleiteter fettiger Entartung auch eine nur kurze Zeit, in diesem Falle also mit den Pausen nur  $1\frac{1}{2}$  Stunden dauernde Chloroformirung eine weitverbreitete, den Fortbestand des Lebens gefährdende Veränderung der Organe zur Folge haben könne; denn da zwischen dem Ende der ersten Inhalation und dem Beginn der zweiten eine Zwischenzeit von ungefähr 2 Tagen lag, da ferner das Thier vor Beginn der 2. Chloroformirung sich von den Folgen der ersten anscheinend vollständig erholt hatte

und nun nach der zweiten, nur so kurze Zeit dauernden Chloroformirung, sehr elend wurde und in der folgenden Nacht krepirte, so konnte mit vieler Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass die durch die erste Chloroformirung gesetzte fettige Entartung der Organe erst infolge der zweiten eine solche Intensität erreicht habe, dass der tödtliche Ausgang eintreten musste. Die Möglichkeit, dass das Thier auch ohne die 2. Chloroformirung zu Grunde gegangen wäre, durfte wohl als ausgeschlossen betrachtet werden, da dasselbe am 2. Tage nach der ersten Chloroformirung den Eindruck eines völlig gesunden Thieres machte.

Auf Grund dieser Untersuchungen gelangte Ungar zu dem Schlusse, dass bei einem prädisponirten Thiere schon eine verhältnissmässig kürzere Zeit dauernde Chloroformirung eine hochgradige fettige Entartung im Gefolge haben könne; dass also durch diesen Thierversuch ein Anhaltspunkt für die Richtigkeit der Voraussetzung gegeben sei, dass, wenn bereits ein gewisser Grad von fettiger Entartung, oder eine gewisse Disposition zu derselben bestände, eine relativ kürzere Zeit dauernde Chloroformirung genüge, einen das Leben gefährdenden Grad jener Gewebsentartung hervorzurufen.

Die von Ungar angestellten Versuche wurden nun von Strassmann <sup>1)</sup> einer Nachprüfung unterzogen, und konnte Strassmann die Resultate Ungars im Allgemeinen vollständig bestätigen.

Die erste Gruppe der von Strassmann mit 7 Hunden, von denen 2 als Controlthiere benutzt wurden, angestellten Versuche hatte zum Ziele, zu ergründen, ob Verfettung nach Chloroforminhalationen überhaupt vorkomme. Sie führten ebenfalls zu dem Resultate, dass sich nach längerer Chloroformirung beim Hunde eine Verfettung innerer Organe nachweisen lasse, und dass die längere Chloroformirung beim Hunde noch Stunden lang nach Ablauf der Narkose und nach scheinbar völliger Genesung zum Tode führen könne. Da in

<sup>1)</sup> Die tödtliche Nachwirkung des Chloroforms. Virchow's Archiv, Bd. 115. Hft. 1.

den zum Tode führenden Fällen die Herzaffectio*n* immer besonders intensiv gefunden wurde, so war anzunehmen, dass in ihr die Ursache des lethalen Endes zu suchen sei.

Die zweite Gruppe der Versuche beschäftigte sich mit der Frage, ob und in welcher Zeit Rückbildung der durch Chloroform geschaffenen Veränderungen eintreten könne. Zu diesem Behufe macht Strassmann Versuche an 2 Hunden, 3 Katzen und 5 Kaninchen und kommt zu dem Schlusse, dass sich die Degeneration der Organe in nicht tödtlichen Fällen im Verlauf weniger Wochen wieder zurückbilde. Bei diesen Versuchen ward von den Katzen, vierwöchentlichen Thieren, eine als Controlthier benutzt, und eine andere erst 8 Tage nach der Chloroformirung getödtet. Die dritte ward an zwei aufeinander folgenden Tagen je zwei Stunden lang in tiefer Narkose gehalten und am 4. Tage getödtet. Zwar fand sich bei ihr fettige Entartung, aber gegenüber den unter gleichen Verhältnissen bei Hunden beobachteten Befunden, in sehr geringem Grade. Hierzu bemerkt Strassmann, dass, wie ihm Ungar privatim mitgetheilt habe, die Verhältnisse bei alten Katzen wieder anders seien, da bei diesen noch intensivere Veränderungen, als bei Hunden, vorgefunden worden seien.

Die Versuche an Katzen und Kaninchen veranlassen Strassmann zur Aufstellung des Satzes: „Katzen und Kaninchen zeigen in ihrem diesbezüglichen Verhalten Abweichungen von den Hunden, die bei der Uebertragung der an letzteren gemachten Beobachtungen auf den Menschen zur Vorsicht mahnen.“

In 3. Reihe handelte es sich darum, fest zu stellen, in wie weit schwächende Momente, z. B. Blutverlust, die fettige Degeneration zu begünstigen imstande sei, was im Hinblick auf die bei Operationen am Menschen vorliegenden Verhältnisse von besonderem Interesse erschien.

An 2 kräftigen Hündinnen, von denen der eine 125 cm Blut (1.5 p. Ct. ihres Körpergewichtes) aus der femoralis entzogen wurden, angestellte Versuche lehrten nun, dass die Blutentziehung zu einer grösseren Intensität der Chloroform-

wirkung beigetragen hatte, da die Leber des durch den Blutverlust geschwächten Thieres in viel höherem Grade, als die des anderen Thieres sowohl makro- wie mikroskopisch den Charakter der Fettleber trug. Strassmann glaubte daher, annehmen zu dürfen, dass Blutentziehung zur Entwicklung fettiger Degeneration beitrage.

Es schien ferner von Interesse, die anderen üblichen Arten von Narkosen mit Rücksicht auf ihre diesbezügliche Wirkung mit der Chloroformirung zu vergleichen. Es wurde zu diesem Zwecke an 11 Hunden die Aethernarkose resp. die kombinierte Narkose (Morphiuminjection und nachherige Inhalation von Chloroform und Aether zu gleichen Theilen) angewandt. Aus diesen Versuchen ergab sich, dass vorhergegangene Morphiuminjection bei Hunden mit dem Verbrauch des Chloroforms auch die degenerativen Folgen desselben, wenn auch nicht ganz verhindern, so doch erheblich herabsetzen könne. Nach reiner Aethernarkose, war eine nennenswerthe Verfettung innerer Organe nicht zu verzeichnen, doch war auch mit Aether eine gleichmässig tiefe, dauernde Narkose nicht zu erzielen.

Ziel der letzten Gruppe der Versuche war, zu constatieren, ob nach Chloroforminhalationen fettige Degeneration, oder nach Virchow's fundamentalere Unterscheidung Fettinfiltration vorliege. Stoffwechselversuche an hungernden Thiere (2 Hündinnen) stellten nun fest, dass nach verlangtem N Gleichgewicht unter dem Einfluss einer mehrstündigen Narkose die N Ausscheidung um cc. ein Fünftel stieg, 2 Tage auf dieser Höhe blieb und dann wieder sank. Strassmann glaubte dieses als Beweis ansehen zu dürfen, dass es sich hier um einen erhöhten Zerfall N haltiger Substanz und dadurch entstehende fettige Degeneration, also um Veränderungen unter dem Einfluss des Chloroforms handle.

Hatte also Strassmann im Ganzen die Resultate der Untersuchungen Ungar's bestätigt, so hatte er doch auf Grund des Umstandes, dass bei Katzen die Verfettung gegenüber bei Hunden nur sehr gering war, und auch Kaninchen in ihrem diesbezüglichen Verhalten ein von Hunden abweichendes Verhalten

zeigten, zur Vorsicht bei der Uebertragung der an letzteren gemachten Beobachtungen auf den Menschen gemahnt. War das diesbezügliche Verhalten anderer Thierarten nun wirklich ein so effektiv verschiedenes, handelte es sich etwa wirklich um ein nur den Hunden eigenthümliches Verhalten, so war es in der That nicht zulässig, auf Grund jener Versuche an Hunden, weitgehende Schlüsse auf das gleiche Verhalten des Menschen bei längerer Chloroformeinwirkung zu ziehen.

Es schien bei der Wichtigkeit der Sache daher doch angezeigt, dieselben Versuche an verschiedenen Thierarten nochmals zu wiederholen, um so diese Frage mit immer grösserer Sicherheit und grösserer Bestimmtheit beantwortet zu sehen. Mit dieser Arbeit wurde ich von Prof. Dr. Ungar betraut, und habe ich die folgenden Versuche unter dessen gütiger Beihülfe im pharmakologischen Institut zu Bonn ausgeführt.

Wir begannen unsere Versuche an Meerschweinchen und gaben uns dabei die grösstmögliche Mühe, diese Thiere längere Zeit hindurch den Chloroformdämpfen zu exponiren, ausgehend von dem Gedanken, dass wohl um so eher auffallende Organveränderungen zu verzeichnen sein würden, je länger die Inhalationen angedauert hätten, je grösser also die Chloroformmenge sei, welche in der Säftemasse circulire.

Eingedenk der durch frühere Versuche Ungar's bereits gewonnenen Erfahrung, dass diese Thiere sich ausserordentlich empfindlich gegen das Chloroform verhalten und nach eingetretener Narkose bei weiterem Chloroformiren plötzlich abzusterben pflegen, sannen wir zunächst auf die Construction einer Vorrichtung, die es ermöglichen sollte, den Thieren das Chloroform in beliebiger Verdünnung zuzuführen. Zu diesem Behufe hat sich die im Folgenden beschriebene Vorrichtung als sehr praktisch erwiesen. Die Vorrichtung bestand im Wesentlichen aus einer cylindrisch geformten Glasglocke mit offenem Halse, welche auf mehreren, etwa 2 Finger breiten Holzklötzchen ruhte, um beständigen Luftzutritt zu ermöglichen. Ein Stativ trug ein mittelgrosses mit Chloroform

gefülltes Reagensglas, aus welchem mittelst eines Docthes das Chloroform tropfenweise auf eine im Boden des Cylinder-glasses mit Draht befestigte Scheibe aus Fliesspapier geleitet wurde. Diese sehr einfache Vorrichtung machte es thunlich, dass durch Festerdrehen des Docthes resp. Loserdrehen des-selben, oder Einlegen mehrerer Dochte das Chloroform in gewünschter Menge langsam zugeführt werden konnte, sodass der Chloroformgehalt der zu inspirirenden Luft ein ziemlich gleichmässiger und dazu verhältnissmässig sehr geringer war.

## Versuch I.

Ein starkes, wohlgenährtes Meerschweinchen, von 350 gr. Gewicht, wird um 10 Uhr vormittags unter die Glocke gesetzt und bis 1 Uhr chloroformirt, jedoch so, dass der Zutritt der Chloroformdämpfe sofort aufgehoben wurde, sobald dass Thier tief nark tisirt zu werden begann, um der Gefahr eines plötzlichen Absterbens des Thieres vorzubeugen. Nachmittags wurden die Inhalationen mit vielen Pausen, im Gesammt-betrage von etwa  $\frac{3}{4}$  Stunden, von  $2\frac{3}{4}$ — $4\frac{3}{4}$  Uhr wieder fortgesetzt; auch jetzt liessen wir es zu einer tiefen Betäubung nicht kommen. Dann wurde das Thier in den Stall gesetzt. Am Morgen des folgenden Tages zeigte sich das Thier ziemlich munter, es hatte während der Nacht ein wenig Futter genommen. Die Inhalationen dauerten von 10 Uhr vormittags bis 1 Uhr nachmittags, dann von  $2$ — $4\frac{1}{2}$  Uhr nachmittags, ganz unter denselben Bedingungen, wie Tags zuvor und mit vielen und langen Pausen. Am 3. Tage hatte das Thier wiederum etwas zu sich genommen, sah jedoch traurig und matt aus. Es wurde nochmals von  $10\frac{3}{4}$  Uhr vormittags bis  $4\frac{3}{4}$  Uhr nachmittags, also im Ganzen 6 Stunden mit Einrechnung aller Pausen, chloroformirt, vollständige Betäubung trat nicht ein. Am 4. Tage morgens wurde das Thier todt aufgefunden.

Die am selbigen Tage vorgenommene anatomische Untersuchung ergab unter Anderem folgenden makroskopischen Befund. Die Leber war etwas mürbe und brüchig und ziemlich auffallend grau-roth verfärbt. Sie zeigte hier und da fleckweise auftretende hellere, mehr gelbliche Partlien, die auf fettige Entartung schliessen liessen. Das Centrum der Acini war braun-roth, die Peripherie grau-weiss, etwas ins Gelbliche spielend. Namentlich trat diese Zeichnung der Leberläppchen an den

Nieren, am Herzen und an den Lungen war nichts Auffallendes zu bemerken, ebenso nicht an dem verschiedenen Stellen entnommenen Muskelfleisch. Die mikroskopische Untersuchung ergab Folgendes:

Während die Leber eines Controlthieres nur feinste Fettröpfchen nach Essigsäurezusatz zeigte, fanden wir bei dem Versuchsthier grosse Fetttropfen in sämtlichen Leberzellen, sodass das ganze Bild mit Fetttropfen durchsetzt erschien, und die Leberzellenreihen nur noch schwer zu erkennen waren. Ebenso erschienen die Lungen-Alveolen ziemlich stark mit Fett angefüllt, während eine deutliche fettige Entartung des Herzens und der Nieren nicht nachzuweisen war.

So hatte sich also bei diesem Thierte, welches im Ganzen 16 $\frac{1}{2}$  Stunden mit Einschluss aller Pausen chloroformirt worden war, eine erhebliche fette Entartung der Leber, und eine mässige des Epithelbelags der Lungen ausgebildet. Der Dauer der Inhalationszeit entsprechend hätte man wohl ein eclatanteres Resultat, zumal auch Bethheiligung des Herzens, der Nieren etc. an den Veränderungen erwarten sollen. Bedenken wir jedoch, dass mit Abrechnung aller Pausen die Inhalationszeit auf höchstens die Hälfte reduziert werden müsste, dass ferner die Chloroformdämpfe den Thieren in so verdünntem Zustande zugeführt wurden, dass sie nur einen ganz geringen Bruchtheil der Inspirationsluft ausmachten, dass endlich, um ein plötzliches und vorzeitiges Absterben zu verhüten, die Chloroformirung immer so vorsichtig gehandhabt wurde, dass eine vollständige Narkose niemals eintrat, so werden wir wohl darin den Grund für die relativ geringfügige fettige Entartung der Organe zu suchen haben.

## Versuch II.

Meerschweinchen, ein mässig grosses, gut genährtes Thier von 300 gr. Gewicht wird von 10 $\frac{3}{4}$  Uhr vormittags bis 4 $\frac{3}{4}$  Uhr nachmittags, also 6 Stunden, mit vielen grossen Pausen, unter der Glasglocke den Chloroformdämpfen ausgesetzt und auch bei diesem Thierte wurde sorgfältig darauf geachtet, dass eine tiefe Narkose nicht eintrat. Anders Tags fanden wir, dass das Thier die Nacht über etwas Futter zu sich genommen hatte und ziemlich munter war. Es wurde darum nochmals unter die Glocke gebracht und inhalirte von 9 $\frac{3}{4}$  Uhr vormittags bis 1 Uhr nachmittags, dann von 3 $\frac{1}{4}$ —5 Uhr nachmittags, im Ganzen also

5 Stunden, mit abermaliger Vermeidung tiefer Narkose. Am Morgen des 3. Tages hatte das Thier wiederum etwas gefressen, machte jedoch nicht den Eindruck eines munteren, gesunden Meerschweinchens, bewegte sich vielmehr träge und langsam. Es inhalirte nochmals, doch liessen wir die Inhalationszeit diesmal mit Rücksicht auf den herabgekommenen Zustand des Thieres nur  $3\frac{1}{2}$  Stunden mit Einrechnung aller Unterbrechungen, welche sehr häufige und lange dauernde waren, wähen. Am Morgen des 4. Tages wurde das Thier todt aufgefunden. Die Obduction ergab folgenden Befund:

Die Leber erschien makroskopisch gelbbraun gefärbt, hier und da fanden sich Stellen einer mehr hellen, ins Gelbliche spielenden Färbung. Sie fühlte sich matsch und weich an und bekam leicht Einrisse. Das Centrum der Acini war braun-roth, die Peripherie grau-weiss. Am Herzen und an den Lungen nichts Auffallendes, die Consistenz schien normal zu sein. Die Nieren waren bläulich-grau und hatten circumscripte Stellen von mehr gelblicher Färbung.

Die mikroskopische Untersuchung ergab ziemlich hochgradige fettige Entartung der Leber. Die Leberzellen waren zumeist mit grösseren und kleinsten Fetttropfchen angefüllt, sodass die Contouren der Leberzellenreihen an vielen Stellen nur noch schwer zu erkennen waren. Das Herz hatte keine wesentlichen pathologischen Veränderungen aufzuweisen. Die einzelnen Fibrillen des Herzmuskels enthielten zwar hier und da einige wenige Fetttropfchen, doch war die Entartung eine so geringfügige, dass ihr keine besondere Bedeutung beigelegt werden konnte. Auch an den Lungen, sowie an den Nieren waren deutliche Zeichen einer eingeleiteten fettigen Entartung nicht zu verkennen, doch fehlte auch hier vollständig das Bild einer verbreiteten, fettigen Degeneration. Die verschiedenen Stellen entnommenen Muskelbündel hatten nichts Abnormes.

Ausser diesen beiden vorstehenden Versuchen wurde noch bei mehreren anderen Meerschweinchen der Versuch gemacht, die Thiere längere Zeit Chloroform inhaliren zu lassen. Da in all diesen Fällen die Thiere jedoch nach kurzer Zeit und unerwartet während der Inhalationen abstarben, wurde von weiteren Versuchen mit Chloroform-Inhalationen bei Meerschweinchen Abstand genommen. Dagegen wurden noch 2 Versuche an Meerschweinchen mit subcutaner Injection gemacht.

### Versuch III.

Einem starken, wohlgenährten Meerschweinchen injicirten wir 1 ccm Chloroform unter die Rückenhaut. Das Thier verfiel schon nach

schr kurzer Zeit in tiefen Schlaf, aus welchem es nicht mehr erwachte, sondern es verendete bereits nach  $1\frac{1}{4}$  Stunden. Die makroskopische Untersuchung ergab keine Gewebsveränderungen. Da wohl nicht zu erwarten war, dass nach so kurzer Zeit sich eine nennenswerthe fettige Entartung ausgebildet habe, so verzichteten wir auf die mikroskopische Untersuchung. Der Umstand aber, dass das Thier nach Injection von 1 cem Chloroform aus der Narkose nicht wieder erwachte, liess vermuthen, dass die Dosis für ein so kleines Thier zu hoch bemessen gewesen sei. Wir wendeten daher im folgenden

## Versuch IV

nur  $\frac{1}{2}$  cem an.

Ein kräftiges, munteres Meerschweinchen erhielt nach mittags um 4 Uhr  $\frac{1}{4}$  cem Chloroform unter die Rückenhaut eingespritzt. Die Wirkung war eine so geringe, dass das Thier bei weitem nicht vollständig narkotisirt wurde, vielmehr träge und schläfrig in aufrechter Stellung verharrte. Nach 3 Stunden hatte sich das Thier aus diesem Zustande anscheinend wieder ganz erholt und erhielt abermals abends um 7 Uhr  $\frac{1}{2}$  cem und wurde dann in den Stall gebracht. Andern Tags schien das Thier von dem Chloroform kaum einen Nachtheil genommen zu haben, es war sehr munter und beweglich und hatte auch von dem vorgesetzten Futter gefressen. Es erhielt um 10 Uhr vormittags, dann noch um 1 Uhr und um 5 Uhr nachmittags je  $\frac{1}{2}$  cem und verfiel immer wieder in jenen, oben erwähnten, schläfrigen Zustand, während tiefer Schlaf nicht eintrat. Am Morgen des 3. Tages fanden wir das Thier noch ziemlich munter, wenn es sich auch im Allgemeinen nicht wie ein lebhaftes, gesundes Meerschweinchen benahm; auch hatte es über Nacht etwas Futter genommen. Es bekam um  $11\frac{1}{2}$  Uhr vormittags und um 2 Uhr nachmittags wiederum je  $\frac{1}{2}$  cem injicirt und war etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der letzten Injection tief narkotisirt. Es wurde nun in den Stall gebracht, wo es am Morgen des 4. Tages verendet vorgefunden wurde. Der Befund war folgender:

Die Leber zeigte makroskopisch unverkennbar das Bild einer Fettleber. Sie erschien grau-gelb gefärbt und die Contra der Acini traten durch ihre rothe Färbung hervor. Hier und da hatte die gelbe Färbung eine deutlich streifige und fleckige Gestalt. Dabei war sie sehr mürbe und leicht zerreiblich. Herz, Lungen, Nieren, Muskulatur liessen makroskopisch nichts Nennenswerthes erkennen. Mikroskopisch gab ein Präparat der Leber ein recht schönes Bild fettiger Entartung. Das ganze Gesichtsfeld war mit grösseren und kleineren Fetttropfen erfüllt, sodass die Leberzellenreihen vielfach ihre Contouren ganz eingebüsst hatten; wohlerhaltene Leberzellen hatte das Präparat nur noch an einzelnen Stellen aufzuweisen. Die Muskulatur des Herzens

zeigte bei mikroskopischer Betrachtung eine mässige Anfüllung der Muskelfibrillen mit feinsten Fettkörnchen, welche hier und da die normale Structur des Muskels etwas verwischten. Einen gleich stark ausgebildeten Grad fettiger Entartung bot das mikroskopische Bild der Niere. Die geraden und gewundenen Harnkanälchen waren mit grösseren und feinsten Fetttröpfchen mässig stark gefüllt, die Epithelien jedoch meist noch ziemlich gut erhalten. Die Lungen sowie die Muskulatur des Zwerchfells, und anderen Körperstellen entnommene Muskelparthien waren völlig normal geblieben.

Blicken wir zurück auf die 4 mit Meerschweinchen angestellten Versuche, so ergibt sich, dass bei diesen Thieren die Chloroformeinwirkung nicht so eclatante Bilder fettiger Degeneration im Gefolge hatte, als wie es den früheren Beschreibungen gemäss bei den Hunden der Fall war. In den letzten Fällen sowohl, wo das Chloroform subcutan injicirt wurde, als in den beiden ersten, in welchen die Thiere den Chloroformdämpfen ausgesetzt wurden, war die fettige Degeneration nur in der Leber eine hochgradigere, im ersten Falle auch noch eine deutlichere in den Lungen.

Bemerkenswerth ist jedoch, dass in den 2 Fällen von Chloroforminhalationen die Thiere, welche vor der Chloroform-Applikation völlig gesund erschienen, nach einigen Tagen zu Grunde gingen, nachdem sie die Chloroform-Aufnahme Stunden lang überlebt hatten und aus der Narkose vollständig erwacht waren. Es liegen also hier 2 Fälle vor, in denen die Nachwirkungen des Chloroforms den Tod herbeiführten, nachdem die narkotisirende Wirkung des Mittels bereits völlig aufgehoben war. Wir gingen nun zu Versuchen an Kaninchen über.

## Versuch V.

Ein starkes, gut genährtes Kaninchen von 1520 gr. Gewicht wurde 10 Uhr 30 Minuten vormittags unter der Glocke den Chloroformdämpfen ausgesetzt und inhalirte bis 5 Uhr nachmittags. Jedoch erhielt das Thier so wenig Chloroform, dass es von den Inhalationen gar nicht sichtbar angegriffen wurde und die ganze Zeit hindurch mit erhobnem Kopfe in aufrechter Stellung sitzen blieb. Andern Morgens hatte das Thier von dem vorgesetzten Futter nichts genommen, war jedoch ziemlich

munter. Es inhalirte wiederum von 10 Uhr vormittags bis 1 Uhr nachmittags, dann von 2<sup>3</sup>/<sub>4</sub> - 5<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Uhr nachmittags, Betäubung trat nicht ein. Am Morgen des 3. Tages zeigte es sich, dass das Thier wiederum alles Futter verschmäht hatte. Es inhalirte an diesem Tage 5 Stunden, schlief jedoch nicht ein. Das Thier hatte am Morgen des 4. Tages etwas Futter genommen und athmete von 10<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Uhr vormittags bis 4<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Uhr nachmittags, also 6 Stunden, Chloroformdämpfe in erwähter Weise ein. Nachdem dann dasselbe noch 2 weitere Tage je 5 resp. 4 Stunden geathmet hatte, war es am Morgen des 7. Tages auffallend matt und herabgekommen. Es wurde durch einen Schlag ins Genick getödtet. Der Befund war folgender:

Die Leber zeigte bei makroskopischer Betrachtung deutliche, grau-gelbe Flecken und entsprach die Leberläppchenzeichnung völlig dem Bilde der fettigen Degeneration. Im Übrigen boten die anderen Organe, Herz, Lungen, Nieren, sowie Muskulatur keine erkennbaren Veränderungen dar.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber zeigte sich das ganze Gesichtsfeld von grösseren und kleineren Fetttröpfchen durchsetzt, welche an einzelnen Stellen so massenhaft auftraten, dass die Contouren der Leberzellen und der Leberzellenreihen vielfach nicht mehr zu erkennen waren.

Das Herz, die Lungen und Nieren beteiligten sich zwar auch an den destruktiven Veränderungen, jedoch nur in sehr geringem Grade.

Es resultirte also aus diesem Versuche eine ziemlich ausgesprochene fettige Degeneration der Leber, eine wenig verbreitete dagegen des Herzens, der Lungen und der Nieren. Entsprechend der langen Inhalationszeit wäre jedenfalls eine grössere Ausdehnung der fettigen Entartung zu erwarten gewesen. Der Umstand, dass das Chloroform, spezifisch schwerer als Luft, sofort zu Boden sank und unter dem Rande der Glocke nach aussen entwich, hatte jedoch in diesem Falle offenbar veranlasst, dass das Thier nur sehr wenig Chloroformdämpfe eingeathmet hatte, und die fettige Entartung auch dementsprechend genug ausgefallen war.

Im folgenden Versuche wurde darauf geachtet, dass das Thier in der Zeiteinheit eine grössere Menge Chloroform zugeführt erhielt und auch wirklich einathmete. Um jedoch das in früheren Versuchen Ungar's und Junkers's wiederholt beobachtete allzu rasche Absterben zu vermeiden, wurden die Inhalationen stets vor Eintritt völliger Narkose unterbrochen.

## Versuch VI.

Das Versuchsthier, ein mittelstarkes, kräftiges Kaninchen, von 1320 gr. Gewicht, inhalirte zunächst von 10 $\frac{3}{4}$  Uhr vormittags ununterbrochen bis 4 $\frac{3}{4}$  Uhr nachmittags, ohne tief narkotisirt zu werden. Am Morgen schien das Thier ganz munter und wohl zu sein; auch hatte es von dem vorgesetzten Futter während der Nacht etwas genommen. Die Inhalationen wurden von 9 $\frac{3}{4}$  Uhr vormittags bis 1 Uhr nachmittags, dann nochmals von 3 $\frac{1}{4}$ —5 Uhr nachmittags fortgesetzt. Am Morgen des 3. Tages hatte das Thier wiederum gefressen, schien jedoch jetzt offenbar durch die Chloroformdämpfe, wenn auch nicht in sehr hohem Grade, gelitten zu haben. Es athmete vormittags und nachmittags zusammen 4 Stunden. Am 4. Tage morgens hatte das Thier keine Nahrung genommen und sah auffallend matt und krank aus. Es athmete von 2—4 Uhr nachmittags und wurde etwa 1 Stunde in tiefer Narkose gehalten. Am 5. Tage war es sehr herabgekommen. Es wurde nochmals von 2 Uhr nachmittags ab chloroformirt, und diesmal die Inhalationen bis zum Eintritt wirklicher Narkose fortgesetzt. Es verendete in der Narkose gegen 3 Uhr.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes Resultat:

Die Papillarmuskeln des Herzens waren deutlich fettig entartet, sodass das ganze mikroskopische Bild von feinsten, bei Essigsäurezusatz nicht verschwindenden Körnchen durchstäubt war. Bei makroskopischer Betrachtung erschien namentlich die Innenfläche des Herzes durch gelbliche Einlagerungen flockig verändert, aber auch auf der Aussenfläche und auf Schnitten fanden wir derartig getigerte Zeichnung. Auch das Controlherz eines durch Oxalsäure getödteten Thieres zeigte körnige Trübung, welche aber bei Zusatz von concentrirter Essigsäure verschwand, während sie bei dem Herzen des Versuchsthiere nur deutlicher wurde. Dasselbe Bild zeigten Präparate von den verschiedensten Stellen des Herzens.

Die Leber, deren makroskopisches Aussehen schon starko fettige Entartung zeigte, wobei zugleich Stauung in den centralen Gefäßen zu erkennen war, war mikroskopisch völlig von kleinsten bis grossen Fetttropfen durchsetzt, sodass die normale Struktur derselben an keiner Stelle mehr zu erkennen war.

Die Nieren zeigten schon auf der Oberfläche gelbe Einlagerungen. Auf der Schnittfläche erschien die Rindensubstanz von grau-bräunlicher Farbe. Sie überragte die Ebene der Marksubstanz und war nicht durchsichtig, sondern mehr trübe. Die gewundenen Harnkanälchen hatten im mikroskopischen Bilde theilweise feinste Fettkörnchen aufzuweisen, welche den Zellenbelag vielfach verdeckten. In der Marksubstanz erschienen vielfach die geraden Harnkanälchen von feinsten Fettkörnchen durchsetzt. Diese fanden sich dann in Haufen zusammen, während

an anderen Stellen kein Fett zu finden war. Eine gleichmässige Entartung war jedenfalls nicht vorhanden. In den Nieren eines Controlthieres waren diese Fettkörnchen seltener und nicht in solchen Haufen vorhanden. In der Muskulatur des Quadriceps war keine fettige Degeneration zu sehen, ebenso nicht in der des Zwerchfells. Die Lungen liessen nichts Abnormes erkennen. Der gelb-braun aussehende Urin enthielt keinen Gallenfarbstoff.

Dieser Versuch lieferte uns zur Genüge den Beweis, dass es möglich ist, auch bei Kaninchen eine hochgradige fettige Degeneration zu erzielen, wenn es nur gelingt, den Thieren eine genügende Quantität Chloroform beizubringen. Der folgende

## Versuch VII

zeigte dies in noch ausgesprocheneren Masse.

Ein kräftiges Kaninchen wurde einfach durch vorsichtiges Vorhalten des Chloroforms mittels einer Maske von 10 Uhr vormittags bis 1 Uhr nachmittags, dann von 2—5 Uhr nachmittags, also im Ganzen 5 Stunden, chloroformirt, wobei jedoch das Chloroform nach erzielter Narkose immer eine Zeit lang entfernt gehalten wurde. Anders Tags hatte das Thier zwar etwas Futter genommen, sah aber recht matt und krank aus. Es inhalirte in der angegebenen Weise von 12—1 Uhr und weiter von 3—5 Uhr nachmittags und war verschiedene Male, jedoch nicht lange Zeit tief betäubt. Am Morgen des 3. Tages hatte es wieder etwas gefressen, sah jedoch sehr heruntergekommen aus. Es athmete von 11 Uhr vormittags bis 1 Uhr nachmittags, dann von 2—4 Uhr nachmittags, jedoch mit vielen Unterbrechungen. Am 4. Tage hatte das Thier kein Futter angerührt und erschien sehr krank. Es inhalirte von 3—5 Uhr nachmittags und starb um 5 Uhr in der Narkose.

Obductionsbefund: Makroskopisch erschien das Herz schlaff, rechts mit geronnenem Blut gefüllt. Im Allgemeinen aussen von hellrother Farbe, hier und da auch blauroth. Im mikroskopischen Bilde war die Muskulatur an den verschiedensten Stellen und namentlich an den Papillarmuskeln mit feinsten Fettkörnchen hochgradig durchsetzt, an einzelnen Stellen auch noch wohlerhaltene Muskulatur, namentlich an den braunen Stellen.

Die Leber war makroskopisch grösstentheils von gelbrother Farbe, das Centrum der Acini etwas geröthet, die Peripherie grau-gelb. Einzelne braune Stellen, an denen die acinöse Zeichnung weniger ausgeprägt war, waren auch vorhanden. Bei mikroskopischer Betrachtung zeigte sich das ganze Bild durchsetzt mit kleinen und kleinsten Fettröpfchen, aber

auch mit grösseren, aber nicht so vielen zusammen geflossenen grösseren Tropfen, als dies früher bei Hunden gesehen worden war.

Die Nieren waren wenig bluthaltig, die Corticalsubstanz in der Längsrichtung deutlich gelbroth gestreift. In den geraden und gewundenen Harnkanälchen zeigten sich die Epithelien vollständig mit feinsten Fettkörnchen durchsetzt, ebenso die Glomeruli.

Die Zwerchfellmuskulatur, von auffallend blasser Farbe, liess zwar Querstreifung deutlich erkennen, zeigte aber viele Fibrillen mit feinsten Fettkörnchen durchsetzt, die übrige Muskulatur war nur wenig fettig entartet. Die Lungen zeigten keine besonderen Veränderungen.

So war also durch diese Versuche der Nachweis geliefert, dass auch an Kaninchen genügend lange Zeit fortgesetzte Chloroforminhalationen schliesslich weitverbreitete fettige Entartung verschiedener Organe herbeiführen kann.

Nachdem dieser Beweis für das Kaninchen erbracht war, wandten wir uns Versuchen an Katzen zu. Schon früher hatte Ungar an einer alten Katze einen Versuch unternommen bei dem sich ausgesprochene fettige Entartung ergeben hatte.

## Versuch VIII.

Eine grosse, starke, wohlgenährte Katze, 6 Monate alt, die wir mit ziemlicher Bestimmtheit für ganz gesund halten durften, athmete erst unter der Glocke, dann bei erreichter Narkose mit der Maske, von 3—5 Uhr nachmittags Chloroformdämpfe in der Weise ein, dass die Inhalationen bei erreichter Narkose unterbrochen und wieder aufgenommen wurden, wenn das Thier erwachte. Am folgenden Morgen hatte es alles vorgeseetzte Futter stehen lassen. Sie wurde wiederum von 11 Uhr vormittags bis 1 Uhr nachmittags und ferner von 2—5 Uhr nachmittags in der erwähnten Weise chloroformirt. Am 3. Tage sah dieselbe sehr matt aus, athmete morgens 2 und nachmittags 3 Stunden und war die meiste Zeit tief narkotisirt.

Am Morgen des 4. Tages wurde das Thier todt aufgefunden. Es hatte während der Nacht versucht, aus der Kiste, in welcher es eingesperrt war, zu entkommen, war jedoch wahrscheinlich vor Schwäche mit dem Kopfe zwischen Deckel und Seitenbrett hängen geblieben und in dieser Lage crepirt.

Obductionsbefund: Die Herzmuskulatur war von blasser, etwas grau-gelblicher Farbe, beide Herzhälften ziemlich mit dunklem, flüssigem Blut gefüllt. In den meisten Fibrillen zahlreiche Fettkörnchen, welche

vielfach die Querstreifung der Muskulatur verdeckten. Manche Fibrillen liessen nur Fettkörnchen erkennen.

Die Leber zeigte makroskopisch das Bild einer Muskatnussleber. Die Leberzellen waren mit grossen und kleinsten Fettkörnchen hochgradig durchsetzt, die Contouren der Leberzellenreihen waren nicht mehr zu erkennen.

In den Nieren waren die Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen stark mit feinsten Fettkörnchen gefüllt und erschienen vielfach in Zerfall begriffen, selbst die Malpighischen Körperchen nahmen in hohem Grade an der Entartung Theil, und zwar fanden sich nicht nur die grösseren Fetttröpfchen, welche bei Hunden, und wie Strassmann hervorhebt, auch bei Katzen normalerweise in den geraden und gewundenen Harnkanälchen vorgefunden werden, sondern auch feinste Fetttröpfchen in grosser Menge.

Die Zwerchfellmuskulatur war an vielen Stellen in fettiger Degeneration begriffen, ebenso die verschiedenen anderen Stellen entnommenen Muskelparthien.

Der Alveolenbelag der Lungen war mit feinsten Fettkörnchen stark erfüllt.

Es resultirte also aus diesem Versuch eine ausgesprochene fettige Degeneration des Herzens und der Leber, sowie theilweise fettige Entartung des Alveolenbelags der Lungen und der Zwerchfellmuskulatur und ein Befund in den Nieren, der den normalen Fettgehalt dieser Organe bei Katzen überstieg.

## Versuch IX.

Eine ausgewachsene, kräftige, nicht alte Katze wurde von 11 Uhr vormittags bis 1 Uhr nachmittags, dann von 2 $\frac{1}{2}$  - 5 Uhr nachmittags, also 4 $\frac{1}{2}$  Stunden ziemlich intensiv chloroformirt und war fast die ganze Zeit hindurch in tiefem Schlaf. Andern Morgens war das Thier nicht munter. Es inhalirte von 11 Uhr vormittags bis 1 Uhr nachmittags und ferner von 3—5 Uhr nachmittags. Am Morgen des 3. Tages war das Thier recht matt, es hatte die Nacht über nichts gefressen. Dauer der Inhalationen von 11 Uhr vormittags bis 1 Uhr nachmittags, dann von 3—5 Uhr nachmittags. Am 4. Tage sah das Thier sehr krank aus, es hatte wiederum kein Futter zu sich genommen. Es wurde chloroformirt von 12—1 Uhr und am folgenden Morgen todt aufgefunden. Befund:

Bei diesem Thiere fand sich makroskopisch wieder zunächst eine ausgesprochene Fettleber. Die ganze Leber hatte eine auffallend rothgelbe Farbe, die Leberläppchenzeichnung war eine scharf ausgeprägte, und zwar war das Centrum derselben von hochrother Farbe, die Peripherie grau-gelb. Die mikroskopische Untersuchung ergab hochgradige Anhäufung von grossen und kleinen Fettröpfchen, so dass scharf begrenzte Leberzellen sich kaum mehr vorfanden. Bei Behandlung der Präparate mit Übersmiumsäure bildete fast das ganze Gesichtsfeld eine schwarze, körnige Masse.

Die Herzmuskulatur war auffallend schlaff und weicht von gleichmässig gelb-bräunlicher Farbe. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich die meisten Fibrillen, namentlich die der Papillarmuskeln mit feinsten Körnchen durchsetzt, die bei Essigsäurezusatz noch deutlicher hervortraten und sich auch durch Färbung mit Übersmiumsäure als Fettkörnchen dokumentirten.

Die Zwerchfellmuskulatur war offenbar ebenfalls an der fettigen Degeneration betheilig. Vielfach waren die Fibrillen derselben so mit Fettkörnchen erfüllt, dass die Querstreifung nicht zu erkennen war.

Die Epithelien der Lungenalveolen waren in diesem Falle wenig der fettigen Entartung verfallen.

In den Nieren hingegen waren wiederum die geraden und gewundenen Harnkanälchen mit grossen Fettröpfchen erfüllt. Der Zellenbelag auch der Glomeruli zeigte vielfach feinste Fettkörnchen.

Ausser den genannten Veränderungen fanden sich weder bei diesem noch in dem vorhergehenden Versuch Veränderungen, aus denen hätte eine anderweitige Todesursache erschlossen werden können.

Nachdem diese beiden Versuche an Katzen deutlich gezeigt hatten, dass auch bei diesen Thieren und zwar bei kräftigen, nicht alten Exemplaren längere Zeit durchgeführte Chloroforminhalationen eine ausgesprochene fettige Entartung bewirken können, nahmen wir von weiteren Versuchen an diesen Thieren Abstand und unternahmen zum Schluss noch einige Versuche an Ratten.

## Versuch X.

Eine weisse Ratte inhalirte unter der Glocke von 11 Uhr vormittags bis 1 Uhr nachmittags und dann von 2 $\frac{1}{2}$ —4 $\frac{1}{2}$  Uhr nachmittags, wo sie in der Narkose verendete.

Die mikroskopische Untersuchung ergab keine nennenswerthen Veränderungen.

Es hatte sich also in diesem Versuche gezeigt, dass auch bei Ratten grosse Vorsicht beim Chloroformiren nöthig ist, da das Thier trotz aller angewandten Vorsicht plötzlich abstarb. Wir achteten also in den folgenden Versuchen darauf, dass das Chloroform nach erreichter Narkose immer sofort ausgesetzt und erst wieder vorgehalten wurde, wenn das Thier sich wieder zu bewegen begann.

## Versuch XI.

Eine ziemlich grosse, recht gut genährte Ratte wird in derselben Weise chloroformirt von 10 $\frac{1}{2}$ —12 Uhr vormittags und nachmittags von 2—3 $\frac{1}{2}$  Uhr. Am anderen Morgen wurde das Thier todt aufgefunden.

Die Untersuchung ergab keine bestimmte Todesursache. Deutliche Zeichen fettiger Entartung waren makroskopisch nicht zu erkennen. Auch die mikroskopische Untersuchung ergab nur hier und da fettig entartete Stellen in der Lebersubstanz. Die übrigen Organe zeigten vom normalen Befund keine wesentlichen Abweichungen.

## Versuch XII.

Ein starkes, wohlgenährtes Thier inhalirte unter der Glocke von 10—12 Uhr vormittags. Andern Tags war dasselbe ziemlich munter und inhalirte von 9—11 Uhr vormittags und von 2—4 Uhr nachmittags. Am Morgen des 3. Tages schien das Thier etwas träge und krank zu sein, es wurde chloroformirt von 9—10 $\frac{1}{2}$  Uhr vormittags und von 2—3 Uhr nachmittags. Am Morgen des 4. Tages sah das Thier sehr matt aus, inhalirte von 10 $\frac{1}{2}$  Uhr ab und verendete um 12 Uhr in der Narkose. Folgendes war das Resultat der anatomischen Untersuchung.

Die Leber bot makroskopisch das Bild einer cyanotischen Fettleber. Im mikroskopischen Bilde war ausgesprochene fettige Entartung deutlich zu erkennen.

Die Nieren waren ebenfalls ziemlich hochgradig mit feinsten und grösseren Fetttropfchen erfüllt und zeigten sich solche sowohl in den Epithelien der geraden, als der gewundenen Harnkanälchen, dagegen erschien die Herzmuskulatur nicht deutlich entartet; fanden sich auch

einzelne Fibrillen fettig degenerirt, so war doch bei der Mehrzahl derselben die normale Struktur erhalten.

Eine deutliche fettige Degeneration zeigte also in diesen Versuchen an Ratten nur die Leber in dem letzten Versuch, während trotz der langen Dauer der Chloroforminhalationen das Herz nur in ziemlich unbeträchtlicher Weise entartet war. Trotz mangelnder fettiger Entartung war aber in Versuch XI die Ratte mehrere Stunden nach anscheinend gut beendigter Narkose crepirt, ohne dass sich an der Leiche eine Veränderung gezeigt hätte, welche gegen die Berechtigung der Anschauung spräche, dass das Thier den Nachwirkungen des Chloroforms erlegen sei. Weitere Versuche an Ratten konnten wegen Mangels an diesen Versuchsthiern nicht ausgeführt werden.

Fassen wir das Resultat vorstehender Untersuchungen zusammen, so gelangen wir zu der Schlussfolgerung, dass fettige Entartung verschiedenster Organe nach längeren Chloroforminhalationen nicht etwa nur eine bei Hunden anzutreffende Eigenthümlichkeit bildet. Vor allem sehen wir, dass auch bei Katzen in Folge von Chloroforminhalationen eine ausgesprochene hochgradige Verfettung der Gewebe sich ausbilden kann und zwar auch bei kräftigen, ausgewachsenen, nicht zu alten Thieren. Freilich war auch die Zeitdauer, während welcher die Chloroformeinathmung stattfand, eine längere, als in dem hier allein in Betracht kommenden Versuch IX von Strassmann, wobei jedoch nicht ausser Acht zu lassen ist, dass in Versuch VIII die Chloroforminhalationen die ersten beiden Tage stets nach erreichter Narkose unterbrochen wurden und dass es sich um kräftige, lebensfrische Thiere handelte.

Sodann lieferten Versuch VI und VII den Nachweis, dass auch bei Kaninchen durch das auf dem Wege der Inhalationen in den Organismus gelangte Chloroform eine weitverbreitete, intensive fettige Degeneration herbeigeführt wird. Auch bei diesen Thieren wirkt also schliesslich das eingeathmete Chloroform in gleicher Weise auf die Gewebe ein, wie bei Hunden. Damit soll freilich nicht gesagt sein, dass die Disposition dieser

Thiere zu fettiger Entartung in Folge von Chloroforminhalationen eine gleich grosse, als bei Hunden sei; die verhältnissmässig lange Zeitdauer, während welcher die Inhalationen in den beiden genannten Versuchen fortgesetzt wurden, spricht nicht dafür.

Auch bei Meerschweinchen und Ratten scheint die Disposition der Gewebe in Folge länger andauernder Chloroforminhalationen fettig zu entarten, eine geringere zu sein, als bei Hunden und bei Katzen. Immerhin kam es jedoch auch bei diesen Thieren zu erheblicher fettiger Entartung der Leber (Versuch 1, 2 und 12), zu deutlicher fettiger Entartung des Epithelbelags der Lungenalveolen (Versuch 1) und zu Fettdegeneration der Nieren in Versuch 12. Das Herz zeigte freilich bei keinem der Thiere eine ausgeprägte fettige Entartung.

Fand sich aber auch bei den Meerschweinchen in Versuch 1 und 2 und bei der Ratte in Versuch 11 keine sehr hochgradige Ausbreitung der fettigen Entartung, so waren doch die Thiere der Einwirkung des Chloroforms erlegen, und zwar nachdem sie die Narkotisirung anscheinend glücklich überstanden und Stunden lang überlebt hatten; sie waren in Folge einer tödtlichen Nachwirkung der Chloroforminhalationen zu Grunde gegangen.



## Vita.

Geboren wurde ich, Philipp Stommel, kathol. Confession, zu Ruppichteroth, im Siegkreise, als Sohn des Postverwalters Barthel Stommel und der Philippine geb. Weiland. Den ersten Unterricht genoss ich auf der Elementarschule meines Heimathsortes, besuchte dann die höhere Bürgerschule in Gangelt, dann das Gymnasium zu Siegburg und bestand Ostern 1884 das Abiturientenexamen auf dem Gymnasium zu Attendorn. Nachdem ich dann 2 Semester mich dem Verwaltungsfach gewidmet hatte, wandte ich mich Ostern 1885 dem Studium der Medizin an der Universität Bonn zu und bestand nach 4 Semestern das Tentamen physicum. Im Wintersemester 1887/88 genügte ich meiner halbjährigen Militärpflicht beim 2. Bat. des 2. Rhein. Inf.-Reg. No. 28 zu Bonn und bestand ebendasselbst am 19. Juli 1889 das Examen rigorosum.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Barfurth, Binz, Bohland, Burger, Clausius, Doutrépeont, Finkler, Kekulé, Kochs, Kocks, Koester, Krukenberg, von Leydig, v. Mosengeil, Nussbaum, Pflüger, Ribbert, Rühle, Rumpf, Schaaffhausen, Schultze, Sämisch, Trendelenburg, Ungar, von La Valette St. George, Veit, Witzel.

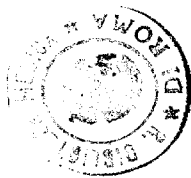
Allen diesen hochverehrten Herren meinen herzlichsten Dank.

Besonders ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Ungar für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für seine gütige Unterstützung durch Rath und That, in aufrichtiger Weise zu danken.

Zugleich erlaube ich mir, Herrn Geheimrath Prof. Dr. Binz für die gütige Erlaubniss, im pharmakologischen Institut vorstehende Untersuchungen anstellen zu dürfen, meinen verbindlichsten Dank auch an dieser Stelle auszusprechen.

## Thesen.

- I. Bei prädisponirten Individuen kann eine verhältnissmässig kürzere Zeit dauernde Chloroformirung eine hochgradige, den Fortbestand des Lebens gefährdende fettige Entartung der Gewebe im Gefolge haben.
- II. Dem Ausbruch der Blennorrhoea neonatorum kann durch Einträufeln einer 2%tigen Arg. nitric. Lösung erfolgreich vorgebeugt werden.
- III. Bei Diphtheritis sind Aetzungen contraindicirt.



14906

18,005