



BEITRÄGE
ZUR
LEHRE VON DER ANTISEPSIS.

INAUGURAL-DISSERTATION

EINER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT ZU BERN

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT

VON

FRANZ BOILLAT

PRAKT. ARZT IN SOLOTHURN



UND AUF ANTRAG VON PROF. NENCKI VON DER FACULTÄT
ZUM DRUCKE GENEHMIGT.

BERN, DEN 29. APRIL 1882.

DER DECAN

PROF. DR. P. MÜLLER



LEIPZIG,
DRUCK VON METZGER & WITTIG.
1882.



Die unmittelbare Veranlassung zu den in Folgendem zu beschreibenden Versuchen war eine kürzlich erschienene Abhandlung von Regierungsrath Dr. R. Koch¹⁾ über Desinfection. Gegenüber den in der letzten Zeit so zahlreich auftauchenden, hoch angepriesenen, dann allerdings meistens sehr rasch vom Schauplatz wieder verschwindenden antiseptischen Mitteln vertritt Koch die entgegengesetzte Ansicht, dass nämlich von allen den bis jetzt als fäulnisswidrig bekannten Materien blos Chlor, Brom, Jod, Sublimat und allenfalls noch übermangansaures Kali und Osmiumsäure den Namen eines Desinfectionsmittels verdienen.

Dieser, aus den Koch'schen Untersuchungen resultirende Widerspruch ist bei genauer Betrachtung der Sachlage allerdings nur ein scheinbarer. In der Medicin, und namentlich in der Chirurgie ist man mit dem Antisepticum schon dann zufrieden, wenn die mikroskopische Untersuchung der Wundoberfläche und des Wundsecretes keine Mikroorganismen ergiebt und die Wunde keinen üblen Geruch annimmt. Wird im Verlaufe einer länger dauernden antiseptischen Wundbehandlung bis zur vollständigen Heilung dieser Erfolg erzielt, so ist die an das Antisepticum gestellte Forderung erfüllt. Warum aber bei Anwendung des einen oder des andern Mittels die Fäulniss und das Auftreten von Mikroorganismen ausgeblieben ist, wurde nie näher untersucht, und man begnügte sich meistens mit der Vorstellung, dass die betreffende Substanz auf die Spaltpilze vernichtend oder wenigstens entwicklungshemmend einwirken müsse. Es ist aber schon a

¹⁾ Dr. Koch, Ueber Desinfection. Separatabdruck aus den Mittheilungen des kaiserlichen Gesundheitsamtes. Band I.

priori klar, dass chemisch so differente Materien, wie zum Beispiel Phenol, Chlorzink, Säuren, Sublimat, ätherische Oele u. s. w. unmöglich auf die gleiche Art und Weise auf das Leben und die Entwicklung der Spaltpilze zerstörend wirken können. Dazu kommt noch, dass einige dieser Mikroorganismen, wie z. B. die Milzbrandbakterien Dauersporen bilden, von welchen ebenfalls von vorn herein zu erwarten war, dass sie den antiseptischen Mitteln gegenüber sich anders verhalten, voraussichtlich viel resistenter sein müssen.¹⁾ Von dem Augenblicke aber, wo nach den Gründen geforscht wird, wesshalb und wie diese oder jene Substanz schädlich für die Entwicklung und das Leben der Spaltpilze und ihrer Sporen ist, muss nothwendig eine Sichtung und Classification der Desinfectionsmittel eintreten. Indem nun Koch das Verhalten der verschiedenen Antiseptica gegen ganz bestimmte Spezies -- *Monas prodigiosa* und *Bacillus anthracis* -- und zwar in der Weise prüfte, dass er die erwähnten Mikroorganismen zuerst längere oder kürzere Zeit in dem betreffenden antiseptischen Medium verweilen liess, sodann sie in eine günstige Nährlösung brachte und das Eintreten, respective Ausbleiben ihrer Entwicklung und Vermehrung als Kriterium ihrer Lebensfähigkeit ansah, musste er noth-

¹⁾ Die Dauersporen der Spaltpilze sind in gewissem Sinne mit den Samen der Pflanzen und den Eiern der Thiere vergleichbar. Aehnlich wie diese können sie lange Zeit ohne jede Veränderung und ohne ihre Lebensfähigkeit einzubüssen, verbleiben, und erst unter geeigneten Bedingungen, wie günstiger Nährboden, Temperatur u. s. w. kommen sie zum Wachsthum und zur Entwicklung. Dass die Eier gewisser Nematoden gegenüber Säuren und antiseptischen Mitteln sehr beständig sind, wird schon von Leuckart wiederholt erwähnt. Nach Mayzel entwickelten sich aus Eiern von *Ascaris mystax*, die längere Zeit in 2-3 proc. Essigsäure gelegen hatten, und nachher in Glycerin aufgehoben wurden, bewegliche Embryonen. Dessgleichen wurden Eier von *Oxyuris Disingii* und *Oxyuris blattae*, welche in Müller'scher Flüssigkeit (2% ige^s Kali bichromicum) aufbewahrt wurden, nicht zerstört. Aehnlich wie die Eiläute der Würmer müssen auch die Zellmembranschichten der Dauersporen für Flüssigkeiten sehr schwer durchdringlich sein (vgl. hierüber: Leuckart, die menschlichen Parasiten, S. 86, 212, 275, u. Mayzel: Pamiętnik Towarzystwa lekarskiego. Rok 1882, S. 164).

wendig in Bezug auf viele, als antiseptisch geltende Substanzen zu anderer Ansicht gelangen.

Beim Durchlesen der Arbeit Koch's kommt man jedoch bald zu der Ansicht, dass auch sein Verfahren in Beurtheilung des Werthes eines Antisepticum ein einseitiges ist. Wenn z. B. die Milzbrandsporen, in einprocentiger, wässriger Phenollösung oder in 5^o/₁₀ Chlorzinklösung viele Tage aufbewahrt, ihre Entwicklungsfähigkeit nicht verloren haben, so sind sie in dieser Zeit darin auch nicht zu Fäden ausgewachsen, und die entwicklungshemmende Wirkung ist gerade für die praktische Medicin von wesentlichster Bedeutung; denn es ist klar, dass Substanzen wie Chlor, Brom, Säuren u. s. w., welche die Spaltpilze, respective ihre Dauersporen rasch und sicher tödten, in den gleichen, ja sogar in den meisten Fällen noch in viel schwächerer Concentration auf die Gewebe des thierischen Organismus angewendet, denselben zerstören müssten. Die Anwendung solcher Substanzen ist daher schon a priori bei der Wundbehandlung unzulässig. So lange ein spezifisches Gift für die Spaltpilze, das sich aber gegen den menschlichen Organismus indifferent verhält, nicht gefunden ist, wird die antiseptische Wundbehandlung sich nur an solche Mittel zu halten haben, welche gegen die thierischen Gewebe mehr oder weniger different, sicher für das Leben der Spaltpilze schädlich, d. h. blos entwicklungshemmend sind. Die Anwendung von zerstörenden Desinfectionsmitteln, wie Alkalilaugen, Säuren u. s. w. wird daher immer und auch da noch mit Beschränkungen Platz finden, wo es sich um Desinfection lebloser Gegenstände handelt. So erklärt es sich auch, warum z. B. Chlorzink, trotzdem es sogar in 5^o/₁₀ Lösung die Milzbrandsporen nicht zerstört, dennoch ein gutes Antisepticum ist. Koch spricht allerdings dem Chlorzink auch jede entwicklungshemmende Wirkung ab, aber wie wir weiter unten sehen werden, mit Unrecht.

Die meisten antiseptischen Mittel zeichnen sich dadurch aus, dass sie gelöstes Eiweiss coaguliren, indem sie, wie diess namentlich bei den Salzen der schweren Metalle der Fall ist, mit dem Eiweiss in Wasser unlösliche, beständige Ver-

bindungen eingehen. Versetzt man Serum oder Eiereiweiss mit einer verdünnten Lösung von Zinkvitriol oder Chlorzink, so entsteht das in Wasser unlösliche Lieberkühn'sche Zinkalbuminat von der Zusammensetzung $C_{72}H_{112}N_{14}SO_{22} + ZnO_2H_2$, das 4,74 Procent Zink enthält.¹⁾ Ein ähnlicher Vorgang findet jedenfalls statt, wenn mit der Lösung eines Metallsalzes die Wunde übergossen oder mit damit getränktem Verbandzeug verbunden wird. Dass Chlorzink, Sublimat, Eisenchlorid u. s. w. auf der Wundoberfläche nicht unverändert als solche verbleiben, sondern mit dem Eiweiss der Gewebe Verbindungen eingehen, kann keinem Zweifel unterliegen. Um daher zu entscheiden, in wiefern diese Metallsalze auf Wunden, oder mit Eiweisslösungen zusammengebracht, antiseptisch wirken, ist die nächstliegende Aufgabe, das Verhalten der Mikroorganismen auf solchen Eiweissmetallniederschlägen zu untersuchen. Da meines Wissens solche Versuche bis jetzt nicht ausgeführt wurden, so habe ich auf Veranlassung des Hrn. Prof. Nencki im Interesse einer rationellen Desinfectionslehre dieselben unternommen, und will in Folgendem die erhaltenen Resultate mittheilen.

Es wurden einerseits Blutserum, andererseits mit dem doppelten bis vierfachen Wasser verdünntes Eiereiweiss mit Phenol- Chlorzink- Kupfervitriol- und Sublimatlösungen im Ueberschuss versetzt, die entstandenen Niederschläge sodann auf den Filtern so lange ausgewaschen, bis in dem Waschwasser das betreffende Fällungsmittel nicht mehr nachweisbar war. Von diesem feuchten Phenolniederschlag, so wie von dem Kupfer- Zink- und Quecksilberalbuminat wurden Quantitäten von 2—3 Gramm mit Wasser zu einem dünnen Brei angerührt und sodann in Uhrgläsern mit einer Glocke lose zugedeckt bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Daneben standen noch zwei andere Uhrgläser, von denen das eine frisches Blutserum, das andere Koch'sche Nährgelatine enthielt. Diese beiden letztern sollten als Controlpräparate dienen. Das Ergebniss dieses Versuches ist in folgender Tabelle zusammengestellt.

¹⁾ Fehlings Handwörterbuch der Chemie II. 1146.

Albuminate	Zeit, nach welcher die ersten Spaltpilze sichtbar wurden. (In Tagen)	Zeit, nach welcher ausgesprochene Fäulniss und übler Geruch bemerkbar wurden.	Bemerkungen
1) Serum	1	2	
2) Nährgelatine .	1	4	Am 4. Tag traten Schimmelpilze auf, die rasch wuchsen und am 10. T. dass ganze Präparat bedeckten.
3) Phenolalbumin. (Serum)	2	6	
4) Phenolalbumin. (Eiweiss)	2	6	
5) Kupferalbumin.	28	40	Am 46. Tag wurde das Präparat, das bis dahin eine hellblaue Farbe hatte, etwas missfärbig und theilte dem vorher farblosen Wasser die bläuliche Färbung mit. Am 31. Tag trat auch Schimmel auf, der am 51. Tag einen grossen Theil des Präparats bedeckte.
6) Zinkalbuminat (Serum)	31	46	Nach 54 Tagen ist das Präparat etwas dunkler geworden und besitzt auch einen ziemlich starken, fauligen Geruch.
7) Zinkalbuminat (Eiweiss)	31	46	ditto.
8) Quecksilberalbum. (Serum)	42	60	Kein Schimmel.
9) Quecksilberalbum. (Eiweiss)	45	60	ditto.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde auf ebenso hergestellte Metallalbuminate (aus Serum) ein grüner Coccus ausgesät, den man auf einem Caffeeaufguss entdeckt hatte. Derselbe bestand aus Coccen von durchschnittlich 1,0 Mikromillimeter Durchmesser, theils isolirt, zum grösseren Theil zu Zoogloeamassen vereinigt.

Albuminate	Zeit, nach welcher makroskopisch eine deutliche Vermehrung des ausgesäeten Pilzes eintrat. (In Tagen)	Bemerkungen
1) Nährgelatine	2	
2) Kupferalbumin.	kein Wachsth.	Auch nach Ablauf von 4 Wochen liess sich auf den drei Metallalbuminaten weder makroskopisch noch mikroskopisch eine Vergrösserung der Impfstellen nachweisen.
3) Zinkalbuminat	„	
4) Quecksilberalb.	„	

In einer dritten Versuchsreihe wurden frische Milzbrandsporen, an Seidenfäden nach dem Vorgange Kochs eingetrocknet, auf die Metallalbuminate gebracht.

Albuminate	Zeit, während welcher die Milzbrandsporen zu Fäden auswuchsen (in Tagen).	Bemerkungen
1) Nährgelatine	1	
2) Kupferalbumin.	kein Wachsth.	Auch nach Verlauf von 4 Wochen liess sich auf den drei Metallalbuminaten absolut kein Auswachsen der Sporen zu Fäden nachweisen.
3) Zinkalbuminat	„	
4) Quecksilberalb.	„	

Der gleiche Versuch wurde auch mit frischen Milzbrandbacillen gemacht. Diese wuchsen auf der Nährgelatine rasch zu Fäden aus, die nach 3—4 Tagen Sporen enthielten. Auf den Metallalbuminaten hingegen liess sich absolut kein Wachstum nachweisen.

Aus diesen drei Versuchsreihen ergibt sich folgendes:

1) Auf den Controlpräparaten der ersten Versuchsreihe stellten sich schon nach 24 Stunden Spaltpilze ein und nach 2—4 Tagen hatte man ausgesprochene Fäulniss. Dessgleichen hatten sich in der zweiten Versuchsserie die ausgesäeten grünen Micrococcen auf der Nährgelatine schon nach 2 Tagen sichtlich vermehrt, und ebenso sind in der dritten Versuchsreihe auf dem Controlpräparat die Sporen zu Fäden ausgewachsen.

2) Das durch Phenol gefällte und ausgewaschene Eiweiss ist in den ersten Versuchsserien schon nach zweimal 24 Stunden in Fäulniss übergegangen. Dieses, angesichts der Beständigkeit der Metallalbuminate auffällige Resultat erklärt sich auf sehr einfache Weise. Das durch Carbonsäure erzeugte Eiweisscoagulum ist, völlig ausgewaschen, ganz geruchlos, und als man eine grössere Quantität des Coagulums mit verdünnter Schwefelsäure in einer Retorte zum Sieden erhitzte, erwies sich das Destillat, mit Brom geprüft, als vollkommen frei von Phenol. Es lässt sich demnach aus dem Eiweissphenolniederschlage das Phenol vollständig auswaschen, und so ist es erklärlich, wesshalb das Phenoleiweiss, ähnlich wie die Controlpräparate, in Fäulniss überging.

3) Das Kupfer-, Zink- und Quecksilberalbuminat haben sich entschieden als kein günstiges Nährmaterial für die Spaltpilze erwiesen, wenn auch nicht durchaus und in relativ

verschiedenen Graden. Wahrscheinlich würden sie unbegrenzt lange Zeit der Fäulniss widerstehen, wenn sie nicht dem Luftsauerstoff und dem Wasser ausgesetzt wären, durch deren Einwirkung sie allem Anscheine nach allmählich zersetzt werden.

Interessant ist die Thatsache, dass die relative antiseptische Wirkung der unorganischen Metallsalze sich auch in ihren Eiweissverbindungen widerspiegelt. Das Quecksilberchlorid ist relativ das stärkste antiseptische Agens und ebenso hat auch das Quecksilberalbuminat am längsten der Fäulniss Widerstand geleistet.

Meine Versuche erklären den Widerspruch, welcher besteht zwischen den Angaben derjenigen Autoren, die im Chlorzink ein schätzbares Antisepticum finden und den Versuchen Koch's, auf Grund welcher es ihm räthselhaft erscheint, wie das Chlorzink eigentlich in den Ruf eines Desinficiens gekommen ist. Die Metallsalze, in eiweisshaltige Nährlösungen oder auf Wunden gebracht, erzeugen sofort Metallalbuminate, welche Materien an und für sich keine Gifte für die Spaltpilze, dafür aber auch gar kein geeignetes Nährmaterial für dieselben sind und es lässt sich wohl denken, dass wenn z. B. hinreichend Chlorzink auf die Wundoberfläche oder in die Nährlösung gebracht wird, um alles Eiweiss in die Form des Zinkalbuminats überzuführen, dasselbe für längere Zeit der Zersetzung durch Spaltpilze widerstehen wird. So hat z. B. Amüt¹⁾ in seinen Versuchen erst dann, als er 30 Gramm Pancreas mit 300 Gramm einer 1% Chlorzinklösung versetzte, das Ausbleiben der Fäulniss gesehen. Jedenfalls sind die zugesetzten 3 Gramm Chlorzink hinreichend gewesen, um das in 30 Gramm der frischen Drüse enthaltene Eiweiss in Zinkalbuminat zu verwandeln. Um die entwicklungshemmende Wirkung des Chlorzinks zu prüfen, hat Koch folgenden Versuch angestellt:

„Zu 10 cc. Blutserum wurde so viel von einer Chlorzinklösung zugesetzt, dass die Gesamtflüssigkeit einen Gehalt von 1%₁₀₀ Chlorzink besass; ein zweites Quantum Blutserum

¹⁾ Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Jahrg. 1881.

wurde auf 5⁰/₁₀₀ Chlorzinkgehalt gebracht. Alsdann wurden Seidenfäden mit Milzbrandsporen hineingelegt und mit Hilfe des Mikroskopes die etwa eintretende Entwicklung der Sporen beobachtet. Schon nach 24 Stunden waren in beiden Gefässen die Sporen zu langen Fäden ausgewachsen, und ihre Vegetation stand nicht im Mindesten hinter derjenigen des Controlversuches zurück.“

Es ist hier nicht gesagt, ob die Menge des zugesetzten Chlorzinks hinreichend war, um alles Eiweiss auszufällen und noch überflüssiges Chlorzink in Lösung zu behalten. War aber, wie es den Anschein hat, die zugesetzte Chlorzinkmenge nur so gross, um alles im Serum enthaltene Eiweiss zu fällen, so hat der Versuch eigentlich keinen Sinn. Das zugesetzte Chlorzink ist in Salzsäure und Zinkalbuminat zerlegt worden und es ist sehr wohl denkbar, dass die eingelegten Sporen zu Fäden auswuchsen, indem sie in dem nicht gefällten Eiweiss, oder in den übrigen Bestandtheilen des Serums hinreichend Nahrung zu ihrer Entwicklung fanden.

Ebenso konnte man von vornherein erwarten, dass das Sublimat, welches nach den Untersuchungen von Bucholtz¹⁾ alle andern Antiseptica weit übertrifft, mit Eiweisslösungen zusammengebracht, zu Quecksilberalbuminat sich umsetzt und daher nicht mehr die gleichen antiseptischen Wirkungen, wie das Quecksilberchlorid, in den Geweben ausüben kann. Koch injicirte einem Meerschweinchen 1 Gramm einer 1⁰/₁₀₀ Sublimatlösung und impfte es am gleichen Tag mit Milzbrandbacillen. Tags darauf war die Impfstelle geröthet und etwas geschwollen. Das Meerschweinchen erhielt nun und zwar am Morgen dieses Tages 2 Gramm der gleichen Sublimatlösung. Diese Menge würde nach dem Berechnungen Koch's ausreichen, um in einer dem gesammten Körper des Versuchthieres an Gewicht gleichen Nährlösung das Wachstum der Bacillen ganz unmöglich zu machen. Trotz dem starb das Thier in der folgenden Nacht an Milzbrand. Die Erklärung hiefür ist sehr einfach. Die injicirten drei Milligramm Sublimat reichten eben hin, um nur den geringsten Theil des ge-

¹⁾ Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 4, S. 63.

lösten Eiweisses des Versuchsthieres in Quecksilberalbuminat zu verwandeln. Da nun Quecksilberalbuminat sowohl in überschüssigem Eiweiss, als auch in Kochsalzlösungen leicht löslich, und anderseits, wie aus meinen Versuchen hervorgeht, kein direktes Gift für Spaltpilze ist, so konnte die injicirte Sublimatlösung auch nicht den geringsten Einfluss auf die eingepföften Milzbrandbacillen ausüben.

Ich habe im Verlaufe dieser Untersuchungen auch ein anderes antiseptisches Mittel, das allerdings ebenso rasch, wie es auf den verschiedenen chirurgischen Kliniken zur Anwendung kam, oder noch rascher, wieder verlassen wurde, nämlich das Jodoform und im Anschluss daran ihm chemisch verwandte Verbindungen auf ihre antiseptischen Wirkungen geprüft. Da namentlich das Pancreas und die Leber der Thiere schon *intra vitam* grosse Mengen von Spaltpilzkeimen enthalten und anderseits die in der Bauchspeicheldrüse enthaltenen löslichen Fermente die Fäulniss befördern, so habe ich als das sicherste Kriterium für die entwicklungshemmende Wirkung der zu prüfenden Substanzen das Ochsenpancreas benutzt. Zu 100 Grm. Wasser wurden 20 Grm. Pancreas und 2 Grm. Jodoform zugesetzt, alles tüchtig umgeschüttelt und dann bei der Temperatur von 35°—38° stehen gelassen. Das Ganze roch sehr intensiv nach Jodoform. Nach Verlauf von 24 Stunden aber faulte das Pancreas gerade so stark, als ob es in reinem Wasser gelegen hätte. Nun wurde der Versuch mit folgender Modification wiederholt. 10 Gramm ganz frisches, klein gehacktes Pancreas wurden mit 2 Grm. Jodoform auf das innigste gemengt und nur mit so viel Wasser übergossen, als nöthig war, um das Pancreas ganz zu bedecken und vor dem Austrocknen zu schützen. Die Temperatur betrug wieder 35—38°. Nach Verlauf von 24 Stunden faulte auch dieses Präparat gerade so stark, wie das erste. Da nach der Ansicht der meisten Experimentatoren Jodoform, auf Wunden applicirt, nur deshalb antiseptisch wirkt, weil es sich allmählig unter Freiwerden von Jod zersetzt und dieses letztere die eigentlich wirksame Substanz sei, so versuchte ich, das Jodoform durch das vor einigen Jahren von Gustavson dargestellte Kohlenstoff-

tetraiodid CJ_4 zu ersetzen. Die Reindarstellung desselben in grösserem Massstabe war jedoch zu umständlich. Dagegen habe ich die drei Chlorkohlenstoffe, nämlich das Kohlenstoffdichlorid (C_2Cl_2), Kohlenstoffhexachlorid (C_2Cl_6) und Kohlenstofftetrachlorid (CCl_4) auf ihre fäulnisshemmenden Wirkungen untersucht. Nebenbei wurden noch Versuche mit den zwei Bromtoluolen, dem festen und dem flüssigen, mit Pyrogalloldimethyläther und Parakresol ausgeführt. Das Ergebnis, das in nachfolgender Tabelle zusammengestellt ist, zeigt, dass nur Kresol und zwar in gleichen Mengen wie das Phenol entwicklungshemmend auf die Spaltpilzkeime einwirkt. Die übrigen Substanzen, welche im Verhältniss von 1:100 Wasser angewendet wurden, waren ohne jeglichen Einfluss auf die Fäulnis. In diesen Versuchen wurden je 20 Gramm Pancreas mit 100 Gramm Wasser übergossen und unter Zusatz der betreffenden Substanz bei 35—38° digerirt.

Name der Substanzen	Procentgehalt der Lösung	Zeit nach welcher Fäulnis eintrat. (In Tagen)	Bemerkungen
Kohlenstoffdichlorid C_2Cl_2	1	1	
Kohlenstoffhexachlor. C_2Cl_6	1	1	
Kohlenstofftetrachlorid CCl_4	1	1	
Bromtoluol (fest)	1	1	
Bromtoluol (flüssig)	1	1	
Pyrogalloldimethyläther	1	1	
Parakresol	0,05	1	
"	0,1	1	
"	0,2	1	
"	0,3	1	
"	0,4	1	
"	0,5	keine Fäuln.	
"	1,0	"	
"	2,0	"	

Es entwickeln sich sehr wenig Stäbchen, schwach fauliger Geruch.

Auch nach 8 Tagen ist hier noch nicht die geringste Spur von Fäulnis eingetreten. Dafür haben sich, sowie in den beiden folgenden Präparaten, massenhaft Tyrosinkristalle gebildet als sprechender Beweis dafür, dass die Einwirkung der löslichen Fermente auf das Pancreas nicht aufgehoben wurde.



Laboratorium des Prof. Nencki in Bern.

10

