falls gewiss, dass die Carbolsäure allerdings giftig ist, und ihre innere Anwendung grosse Vorsicht erheischt, es wäre auch wohl nicht abzusehen, wie eine den Lebensprozessen der niederen Organismen so feindliche Substanz sich zu den höheren Organismen indifferent verhalten sollte.

Es hiesse aber die Vorsicht viel zu weit treiben, wenn wir aus diesen Erwägungen, angesichts des grossen Werthes der Carbolsäure als Desinfectionsmittel, uns der Anwendung dieser Substanz zur Bekämpfung von Infectiouskrankheiten enthalten wollten.

Groningen, April 1872.

Aus dem physiologischen Laboratorium in Zürich.

Ueber die physiologischen Wirkungen des Trichlorhydrins.

Von

A. Romensky,

praktischem Arzt aus Charkow.

Aus den toxicologischen und pharmacologischen Untersuchungen der letzten Decennien ergibt sich die höchst interessante Thatsache, dass viele Kohlenwasserstoffe und andere (sauerstoffärmere) Glieder der fetten Gruppe, welche an sich nicht oder nur sehr wenig anästhesirend wirken, durch Eintritt von Chlor-Atomen zu stark anästhesirenden Körpern werden. Es genügt, folgende Beispiele anzuführen:

		Siedepunkt.	
1) CH_4	Grubengas	Gas	Wirkungslos ¹⁾
CH_3Cl	Methylehlorür	Gas (-20°)	Schwach anästhes. ²⁾
CH_2Cl_2	Methylenchlorid	$30,5^\circ$	Anästhesirend ³⁾
CHCl_3	Chloroform	62°	desgl. ⁴⁾
CCl_4	flüssiger Chlorkohlenstoff	78°	desgl. ⁵⁾

1) Herr stud. med. M. Simonowitsch aus Odessa hat im Winter-Semester 1869/70 in meinem Laboratorium constatirt, dass Kaninchen ein Gemisch von 4 Vol. Grubengas und 1 Vol. Sauerstoffgas beliebig lange ohne Schaden einathmen können (L. Hermann).

2) L. Hermann, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1866, p. 30.

3) Richardson; vgl. auch Holländer, Berliner klin. Wochenschr. 1867, Nr. 49; Nussbaum, bayr. Int.-Bl. 1867, Nr. 47; Tourdes & Hepp, Gaz. hebdomadaire, 1867, Nr. 8, 9.

4) Simpson, Edinburgh monthly journ. of med. sc. 1847, Dec.

5) Simpson, Med. Times 1865, Nr. 807; Sanson, Brit. med. Journ. 1867, Nr. 349.

		Siedepunkt.	
2) C_2H_6	Aethylwasserstoff	Gas	Nicht untersucht.
C_2H_5Cl	Aethylchlorür (Salzäther)	11°	Anästhesirend ¹⁾
$C_2H_4Cl_2$	Aethylenchlorid (Liq.holld.)	64°	desgl. ²⁾
$C_2H_3H_3$	Aethylenchlorid	75°	Nicht untersucht.
$C_2H_3Cl_4$	Acetylenchlorid	102°	desgl.
C_2HCl_5	Aether anaestheticus Arani	146°	Anästhesirend ³⁾
C_2Cl_6	fester Chlorkohlenstoff	182°	Nicht untersucht.
3) C_2H_4O	Aldehyd	21°	Schwach anästhes. ⁴⁾
$C_2HCl_3O + H_2O$	Chloralhydrat	—	Anästhesirend ⁵⁾

Die grosse Kluft zwischen den Wirkungen des Chloralhydrats und der übrigen Anästhetica, welche Liebreich veranlasst hat, ersteres als einen beständigen Chloroformgenerator anzusehen, ist in Wahrheit nur scheinbar. Unter allen gechlorten Körpern ist das Chloralhydrat der einzige, welcher wegen seiner grossen Löslichkeit in Wasser auf einmal in grossen Mengen zur Wirkung kommen kann; es ist ausserdem unter ihnen der am wenigsten flüchtige, so dass von den Ausscheidungswegen Lunge und Haut für ihn gänzlich wegfallen. Die Dauer seiner Wirkung erklärt sich also, analog wie beim Alkohol, aus seinen physicalischen Eigenschaften, die ein längeres Verweilen grösserer Mengen im Organismus gestatten; die Intensität der Wirkung aber würde, abgesehen von den grossen auf einmal einwirkenden Mengen, sich aus dem hohen Chlorgehalt der Substanz ableiten lassen, falls sich die oben erwähnte Erfahrung, dass Chlorirung die anästhesirenden Wirkungen steigert, zu einem strengeren Gesetze gestalten liesse.

Diese Erwägungen veranlassten Herrn Professor Hermann, mir die Untersuchung einer Anzahl noch unversuchter gechlorter Körper der fetten Gruppe vorzuschlagen; gleich die erste der mir von ihm zur Untersuchung empfohlenen Substanzen, das Trichlorhydrin, bestätigte den genannten Satz auf das Schönste.

Das Trichlorhydrin, $C_3H_5Cl_3$, ein Glycerin, dessen drei Hydroxyle durch Chloratome vertreten sind, und das sich ebenso gut als ein dreifach gechlorter Propylwasserstoff (C_3H_8) betrachten

1) Bibra, Harless, cit. in Husemann, Toxicologie p. 688.

2) Schon seit der Entdeckung der Substanz (1795) bekannt, von Simpson empfohlen.

3) Schon lange bekannt, von Bibra u. Heyfelder empfohlen (Husemann p. 688).

4) Lersch; s. Husemann p. 689.

5) Liebreich, das Chloralhydrat etc. Berlin 1869.

lässt, erhielt ich zuerst in kleinerer Menge durch die Güte des Herrn Professor Wislicenus aus der Sammlung des analytischen Laboratoriums des eidgenössischen Polytechnicum. Später stellte ich mir selbst im physiologischen Laboratorium grössere Mengen aus Dichlorhydrin dar, welches von Marquart in Bonn bezogen war. 1 Molecül Dichlorhydrin wurde mit 1 Molecül Phosphorchlorid behandelt, nach der Einwirkung mit Wasser gewaschen, destillirt, die bei 140—160° übergehende Fraction besonders aufgefangen, mit verdünnter Sodalösung gewaschen, abermals bei 150—160° fractionirt, und das Destillat nochmals über Chlorcalcium destillirt. Das erhaltene wasserhelle Product stimmte in allen Eigenschaften mit dem reinen Trichlorhydrin überein. Die Substanz ist eine ölige, in Wasser fast unlösliche Flüssigkeit von süsslich-brennendem Geschmack und an Chloroform erinnerndem Geruch.

Die ersten Versuche wurden an Fröschen angestellt. Ein Tropfen der Substanz, in den Magen eingeführt, bewirkt nach 15 Minuten ein Schwächerwerden der spontanen Bewegungen und der Reflexe auf Kneipen. Das Thier lässt sich ohne Widerstand auf den Rücken legen und bleibt in dieser Lage. Bald bleiben die Reflexe auch auf die stärksten Reize aus. Der Herzschlag ist um etwa 12 Schläge per Minute verlangsamt. Dieser Zustand dauert etwa 4 Stunden. Dann erholt sich das Thier allmählig, nimmt die gewöhnliche sitzende Stellung wieder ein, die Bewegungen sind noch schwach und träge. Am folgenden Tage hat sich das Thier vollkommen wieder erholt.

Ich stellte hierauf 11 Versuche an Kaninchen an. In den meisten Versuchen wurde das Trichlorhydrin durch Catheter in den Magen eingeführt, und zwar, da es im Wasser fast unlöslich ist, in einer mit Gummi arabicum angefertigten Emulsion. Die Dosis betrug 3—10 Tropfen, oder (bei den meisten Versuchen wurde die Substanz gewogen) 0,2—1,0 Grm.

Bei Kaninchen mittlerer Grösse bewirken 0,5 Grm., bei grossen 1 Grm. nach 5 Minuten Schlaf, mit bedeutender Abnahme der Reflexe, welche in 3 Versuchen sogar gänzlich schwanden. Die Athmung ist ungestört und regelmässig, nur verlangsamt, im äussersten Falle von 90 auf 48 per Minute. Der Herzschlag ist meist beschleunigt, im äussersten Falle von 240 auf 360 per Minute. Der Schlaf dauert 10 Minuten bis mehrere Stunden; es folgt ihm eine vollständige Restitution. — Ganz regelmässig ist

unmittelbar nach der Einführung des Giftes eine starke Erweiterung der Ohrgefässe zu bemerken, welche bald einer Verengerung Platz macht. — Die Temperatur sank in allen Fällen bedeutend (im Rectum gemessen), im äussersten Falle um 3° C.

An einem Kaninchen wurde der Blutdruck mittels des Kymographions aufgezeichnet. Hier zeigte sich unmittelbar nach der Einspritzung ein bedeutendes Steigen, dann aber nach einigen Schwankungen ein starkes Sinken. Nach diesen ersten Veränderungen zeigten sich während des ganzen, 2 Stunden dauernden Versuches, während dessen das Thier in tiefem Schlafe blieb, vollkommen regelmässige periodische Schwankungen des Blutdruckes (die Dauer jeder Periode betrug etwa 1 Minute, die Grösse der Schwankung 40 Mm. Hg).

In den Fällen, wo die Dosis zu klein war, um Schlaf zu bewirken, zeigte sich doch stets eine unverkennbare Schläfrigkeit, schwache, träge Bewegungen, schwankender Gang.

Dieser letztere Erfolg stellte sich auch bei einem (einzigen) Versuche an einem Hunde ein, der 0,7 Grm. Trichlorhydrin in den Magen erhielt. Hier zeigte sich ausserdem 1½ Stunden nach der Einspritzung, und noch einmal 3½ Stunden später, Erbrechen.

Endlich habe ich eine Anzahl von Versuchen an Menschen angestellt. Herr Professor Cloetta war so gütig mir die Prüfung der Substanz an vier Patientinnen des von ihm geleiteten Krankenasyls zu gestatten, welche sämmtlich an Neuralgien litten. Die Dosis betrug auch hier 0,5—1 Grm., da ein höheres Steigen durch das gleich zu erwähnende Erbrechen sich verbot. Trotzdem zeigte sich auch hier Abstumpfung der Schmerzen, und in einem Falle ein 10 Minuten lang dauernder Schlaf. Die Pulsfrequenz nahm um 8—12 Schläge per Minute ab; die Temperatur sank in zwei Fällen um 0,9, resp. 0,3°. In allen Fällen trat 4—7 Stunden nach dem Einnehmen der Substanz (welche in einem Falle in Capsules, sonst in Emulsion gegeben wurde) Erbrechen auf.

Die brechenenerregende Wirkung des Mittels verbot, wie bemerkt, die Steigerung der Dosis bis zu einem intensiv schlafmachenden Grade. Obwohl nun die schlafmachende Wirkung zweifellos festgestellt war, an eine practische Verwendbarkeit der Substanz aber durch die brechenenerregende Wirkung selbstverständlich nicht zu denken war, schien es mir doch wünschenswerth, wenigstens an mir selbst eine stärkere Magenreizung zu riskiren,

um die sicher schlafmachende Dosis für den Menschen zu erproben. Ich nahm daher 2 Grm. in Capseln ein. Nach 15 Minuten bekam ich starke Neigung zum Schläfe und Kopfweh, nebst Hitzegefühl im Gesicht. Diese Erscheinungen dauerten zwei Stunden, ohne dass es zu wirklichem Schläfe kam. Es blieb Unsicherheit des Ganges und Schmerzen im Kreuz zurück. In der Nacht, 7 Stunden nach dem Einnehmen, trat heftiges Erbrechen ein, und erst nach zwei Tagen hörten die darauf folgenden catarrhalischen Magenbeschwerden vollständig auf.

Es geht aus diesen Versuchen deutlich hervor, dass das Trichlorhydrin eine Wirkung auf das Centralnervensystem hervorbringt, welche der der Anästhetica durchaus analog ist. Bei Application auf die Magenschleimhaut wird durch die geringe Resorbirbarkeit der in Wasser fast unlöslichen Substanz ¹⁾ diese Wirkung einerseits bedeutend geschwächt, da das Blut zu jeder Zeit nur geringe Mengen des Giftes enthalten kann, andererseits zu anhaltendem Schläfe in die Länge gezogen, weil aus dem im Magen befindlichen Vorrath das Blut immer von Neuem sich mit der Substanz versehen kann. Die stark verändernde Wirkung, welche das Gift auf die Magenschleimhaut ausübt, und welche sich bei Kaninchen durch fleckige Röthung der Schleimhaut, beim Menschen und beim Hunde durch das nach einiger Zeit auftretende Erbrechen kundgibt, beeinträchtigt möglicherweise ebenfalls die Resorption. Es war a priori zu vermuthen, dass bei einer Inhalation der Dämpfe des Trichlorhydrins eine intensivere, aber flüchtigere Wirkung sich herausstellen würde, intensiver, weil vermöge der viel grösseren resorbirenden Fläche eine grössere Giftmenge auf einmal in das Blut eingehen kann, flüchtiger, weil kein Nachrücken neuen Giftes möglich ist. Diese Erwartungen bestätigten sich in der That. Versuche an Fröschen und Kaninchen zeigten, dass die Dämpfe des Trichlorhydrins ganz wie die des Chloroforms, nur schwieriger als diese wirken, was bei der relativ geringen Flüchtigkeit des Trichlorhydrins nicht zu verwundern ist. Die Application in den Magen würde vermuthlich auch beim Chloroform einen anhaltenden Schlaf herbeiführen, wenn nicht dieser Körper noch schwerer als das Trichlorhydrin resorbirbar wäre und eine noch heftigere

1) Versuche die Resorption durch Vermittlung von Glycerin (mit welchem das Trichlorhydrin sich mischt) zu erleichtern, gaben kein deutliches Resultat

local reizende Wirkung hätte. Wie schon frühere Erfahrungen an Menschen, die Chloroform verschluckt hatten, beweisen, und wie ich selbst an Thieren gefunden habe, bewirkt Chloroform, in den Magen gebracht, nur unbedeutende nervöse Erscheinungen, dagegen die Symptome heftiger Gastrointestinalreizung; bei Kaninchen brachten selbst 5 Grm. noch keinen Schlaf hervor, bei einem Hunde zeigte sich auf 10 Grm. Ataxie und Erbrechen, kein Schlaf.

Das Trichlorhydrin steht also in gewisser Beziehung in der Mitte zwischen Chloroform und Chloral. Ersteres ist nur dampfförmig applicirbar, letzteres nur vom Digestionsapparat aus (es werden hier nur diese beiden Applicationsweisen berücksichtigt), ersteres ist daher nur zu starker flüchtiger, letzteres nur zu mässiger protrahirter Anästhesie geeignet. Das Trichlorhydrin ist beider Wirkungen fähig. Dass es, wie schon erwähnt, keine practische Bedeutung erlangen kann, liegt, abgesehen von dem Mangel des Bedürfnisses nach neuen anästhetischen Mitteln, daran, dass es zu keiner der beiden Applicationsweisen vorzüglich geeignet ist, einmal wegen seiner geringen Flüchtigkeit, andererseits wegen seiner stark magenreizenden Wirkung. Seine Untersuchung kann daher nur theoretisches Interesse haben.

Ausser dem Trichlorhydrin habe ich von gechlorten Körpern der fetten Gruppe bisher nur das Dichlorhydrin untersucht. Dasselbe wirkt vom Magen aus dem Trichlorhydrin vollkommen analog, nur noch viel schwieriger als dieses, und unter noch viel heftigerer Veränderung der Schleimhaut.

Aus der aromatischen Gruppe ist bisher noch kein wirkliches Anästheticum bekannt. Ich habe zwei gechlorte Körper dieser Gruppe bisher untersucht, nämlich das Trichlorbenzol und das Chloranil. Beide zeigten sich, in den Magen gebracht, bei Fröschen und Kaninchen ohne jede Wirkung.

Ich habe diese Untersuchungen im physiologischen Laboratorium der Züricher Universität angestellt, und es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Hermann meinen besten Dank auszusprechen.

Zürich, im März 1872.