XII.

Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Breslau.

Zur Kenntniss der Wirkung des Chloroforms als Inhalationsanästheticums.

Von

Wilh. Filehne und Privatdocent Dr. **Joh. Biberfeld.**

I. Ueber die Wirkung wässriger Chloroformlösungen auf die peripheren Arterien.

Im März 1904 theilten E. A. Schäfer und H. J. Scharlieb¹⁾ in der Royal Society of Edinburgh Versuche mit, die sie über die Wirkung des Chloroforms auf Herz und Arterien angestellt hatten. Das Wesentliche an ihren Schlussfolgerungen ist Folgendes: Die durch zu reichliche Chloroformeinathmung herbeigeführte Erniedrigung des Blutdrucks und damit die das Leben gefährdende Circulationsschwächung rühre nicht her von einer Erschlaffung, Lähmung der Arterienmusculatur, sondern ausschliesslich von der das Herz lähmenden Wirkung des Chloroforms. Die Arterienmusculatur erschlaffe nicht nur nicht, sondern werde vielmehr direct vom Chloroform in Erregung²⁾ versetzt, sodass die kleinsten Arterien sich verengern: an und für sich würde dies zu einer Blutdrucksteigerung führen, wenn nicht das Schwachwerden des Herzens die Senkung veranlasste, die demgemäss durch Herzreizung (z. B. durch Ammoniak, Alkohol veranlasst) hintan gehalten werden könne. — Darüber, dass die von den beiden Edinburger Forschern berichteten und von uns weiter unten ausführlicher zu erörternden Beobachtungen den Thatsachen entsprechen, waren wir uns klar; aber die Deutung der Beobachtungen — oder richtiger gesagt, die nach unserer Meinung zweifellos unerlaubten Voraussetzungen, von denen aus sie die Deutung unternommen haben, gaben uns Veranlassung, eine experimentelle Untersuchung über diesen Gegenstand anzustellen.

Schäfer und Scharlieb hatten den an sich für manche Fragen Erfolg versprechenden Gedanken, das Chloroform mittels Ringer'scher Lösung, einer isotonischen Salzlösung, die das Leben der Gewebe möglichst lange ungestört lässt, unter constantem Drucke zu dem isolirten

1) Transactions of the R. S. of E. Vol. 41. Part. 2. No. 12.

2) l. c. p. 319 unten: „direct excitation of the peripheral arterioles.“

(vom Einflusse des Centralnervensystems befreiten) Organe gelangen zu lassen, indem sie die betreffende Lösung in die Arterien des Organs eintriefen, anstatt das Blut zum Träger zu wählen. Aus der Flüssigkeitsmenge, die vor und nach Zufügung von Chloroform aus verletzten peripheren Gefässen abfloss, konnten sie erkennen, ob das Chloroform eine Aenderung (Erweiterung oder Verengung) der Strombahn erzeugt habe. War die Ringer'sche Lösung mit Chloroform gesättigt, was nach ihnen etwa 1 Chloroform auf 200 Flüssigkeit bedeutet, oder war diese Lösung durch Zusatz von reiner Ringer'scher Flüssigkeit bis zum Verhältniss 1 : 500 verdünnt, so verengten sich die Arteriolen, d. h. es floss weniger ab oder das Ausfliessen stockte beinahe ganz. Selbst bei einer Verdünnung 1 : 20000 war, wenn auch nur geringfügig, die Verengung doch eben noch zu erkennen. Nachspülen von reiner Ringer'scher Lösung liess das Ausfliessen wieder reichlicher werden, nur selten aber erreichte die Ausflussmenge wieder die ursprüngliche Höhe¹⁾. Noch schwächere Lösungen als 1 : 20000 änderten in ihren Versuchen nichts: eine Vermehrung der Ausflussmenge, also eine Erweiterung der Arterien, wurde durch schwächere Lösungen nicht verursacht. Die Nieren scheinen hierin eine Sonderstellung einzunehmen. — Dies ist die thatsächliche Unterlage für die oben referirte Deutung Schäfer's und Scharlieb's, dass die kleinsten Arterien vom Chloroform direct erregt und zu activer Contraction veranlasst werden. Indem die beiden genannten Forscher das Verhalten der so behandelten Arterien zur Stütze ihrer Ansicht über die Genese der Blutdrucksenkung bei der Chloroformnarkose heranziehen, machen sie, ohne es auszusprechen, zweifellos folgende Voraussetzungen:

1. Die von ihnen als wirksam befundenen wässrigen Chloroformlösungen entsprechen in ihrer Giftwirkung der Giftwirkung des Blutes eines sehr tief chloroformirten Thieres.

2. Die beobachtete Verengung, oder richtiger gesagt, die aus der Ausflussverminderung zu erschiessende Verengung der Arterien beruht auf einer Erregung und Contraction im physiologischen Sinne.

Beide Voraussetzungen sind so an sich unzulässig, ja noch mehr, sie sind, wie wir zeigen werden, sogar unrichtig. Die Verengung sahen die Edinburger Forscher deutlich noch bei 1 : 500, bei weiterer Verdünnung war sie geringer, bei 1 : 20000 kaum noch wahrnehmbar. Sehen wir uns im Vergleiche damit die Verhältnisse im Blute des schwer chloroformirten Thieres an. Hier besitzen wir brauchbare Bestimmungen von J. Pohl²⁾. Das Blut enthält nach ihm im Mittel 0,035 pCt. Chloroform. Wenn nun das stärkst chloroformirte Thier in seinem Gesamtblute kaum 0,05 pCt. Chloroform, also 1 : 2000 hat, so sind wir durchaus nicht etwa berechtigt, eine Ringer-Lösung, die 1 : 2000 Chloroform enthält, mit diesem Blute als gleichwerthig anzusehen. Vielmehr ist hierfür nur eine wässrige Flüssigkeit mit einem solchen Chloroformgehalte in Betracht zu ziehen, die mit dem so lipoidreichen und daher in Bezug auf Chloroform so lösungskräftigen Blute des Chloroformirten in dem

1) l. c. p. 313 „but the original rate is rarely again obtained.“

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 28. S. 239 ff. ...

Sinne vollständig im Gleichgewicht ist, dass sie an dieses Blut weder Chloroform abgeben noch von ihm Chloroform entnehmen würde. Bei einem solchen Chloroformgehalte dieser wässrigen Flüssigkeit würde sie an Ganglienzellen und Gefässmusculatur, die durch jenes Blut die entsprechende Chloroformmenge erhalten haben, ebenfalls weder Chloroform abgeben, noch ihnen Chloroform entziehen. Und demzufolge würde sie dann, durch Organe geleitet, die noch nicht chloroformirt sind, bei fortgesetzter Durchleitung genau so viel Chloroform in ihnen sich aufspeichern lassen, bis das vorher besprochene Gleichgewicht wie gegen jenes Blut schliesslich erreicht wäre. Wie gross der hierzu erforderliche Chloroformgehalt der wässrigen Lösung zu sein hätte, lässt sich ungefähr aus einer Bestimmung Pohl's¹⁾ aufzeigen. Pohl extrahirte Rinderblut mit einem Gemische aus gleichen Theilen Aether und Alkohol. Das Extract wurde, mit Wasser angerührt, in einen Pergamentschlauch (1) gebracht und in ein mit Chloroformwasser beschicktes Gefäss gleichzeitig mit einem mit destillirtem Wasser gefüllten Schlauch (2) gesenkt. Nach 18 Tagen wurden beiden Schläuchen Proben entnommen. Das destillirte Wasser des Schlauches 2 enthält jetzt 0,778 pCt. Chloroform. Der Schlauch 1, dessen wasserfreier Inhalt (im Wesentlichen Lecithin und Cholesterin) 0,15 pCt. des ganzen Inhaltes beträgt, enthält an Chloroform 1,105 pCt. Also schon etwa $\frac{1}{6}$ pCt. Beimengung von Lipoiden lässt den Chloroformgehalt erheblich anwachsen. Nun ist das Blut sehr viel reicher als $\frac{1}{6}$ pCt. an Lipoiden und enthält wohl sicher auch noch andere chloroformbindende Substanzen. Es wäre festzustellen, welchen Chloroformgehalt destillirtes Wasser (resp. Ringer-Lösung) haben muss, um dem Blute des stark chloroformirten Thieres, das bis zu 0,05 Proc. Chloroform, d. h. Chloroform 1 : 2000, enthalten kann, im besprochenen Sinne das Gleichgewicht zu halten. Es ist höchst wahrscheinlich, dass hier das Wasser entsprechend seinem geringen Lösungsvermögen um ein Vielfaches weniger von dem enthalten würde, was das Blut enthält. Also nicht wässrige Lösungen von 1 : 2000 — geschweige denn die „wirksamen“ Schäfer's und Scharlieb's, 1 : 200 und 1 : 500, sondern wohl erst jene Verdünnungen kämen in Frage, die Sch. und Sch. als unwirksam befanden.

Mit anderen Worten: wo sich eine deutliche „Verengerung“ der Arterien zeigte, da sind bei diesen zarten Apparaten unverhältnissmässig hohe Concentrationen benutzt worden. Es liegt dann der Verdacht nahe, dass es sich um grobe materielle Veränderungen der glatten Muskelfasern in den Arterien gehandelt habe. Und dieser Verdacht drängt sich um so mehr auf, als ja Chloroform in den quergestreiften Muskeln das Myosin zur Gerinnung zu bringen vermag und, in eine Muskelarterie gespritzt, den Muskel todtstarr macht. Dieser Verdacht kann nicht behoben werden, durch die bereits erwähnte Beobachtung Schäfer's und Scharlieb's, dass innerhalb mässiger Grenzen durch Nachspülen reiner Ringer-Lösung einige Rückbildung der „Verengerung“ zu erzielen ist („the flow again becomes more rapid“); — wurde doch von ihnen nicht die verengerte Stelle, sondern die Ausflussmenge controllirt; es könnten sehr

1) l. c. S. 249—250.

wohl selbst bei schwerster Schädigung einiger Stellen andere weniger lädierte Stellen der Collateralen wieder einigermaßen durchgängig werden. Ferner ist daran zu denken, dass bei schwächerer Läsion die Aenderung der Muskelsubstanz reversibel sein kann.

Es galt also sich von der Sachlage an Ort und Stelle zu überzeugen. Zu vorläufiger Orientirung erschien es nützlich, die Einwirkung der von den Edinburger Forschern benutzten Concentrationen an der quergestreiften Skelettmusculatur zu beobachten. Denn wenn auch, wie bemerkt, bekannt ist, dass ein Froschbein sofort todtstarr wird, sobald man in die zuführende Arterie reines Chloroform einspritzt, so war doch, so viel wir wissen, nicht ermittelt, ob Chloroform in physiologischer Salzlösung gelöst, und bis zu welcher Verdünnung es in dieser Beziehung wirksam ist. Mit Chloroform gesättigte Ringer'sche Lösung, von Schäfer und Scharlieb als 1:200 benannt, und die aus ihr dargestellte Verdünnung 1:500 gaben an Esculenten sofort völlige Todtenstarre. Erst bei Verdünnungen von 1:1000 an konnte man den Zustand nicht mehr als Todtenstarre bezeichnen; aber hier und selbst noch bei Verdünnung von 1:5000 war eine schwere, bleibende Functionsstörung der behandelten Musculatur zu constatiren: Das Bein wurde nur langsam angezogen, nachgeschleppt u. s. w., und bei Zerstörung des Rückenmarks trat der bekannte schroffe Tetanus nur auf der nicht behandelten Seite auf, während das behandelte Bein unvollkommene Contractionen zeigte. Auch directe faradische Muskelreizung ergab nur unvollkommene Contraction¹⁾.

Als Object zur Beobachtung der Chloroformwirkung auf Arterienmusculatur wählten wir die Mesenterialgefäße von Fröschen. Bei sonst völlig erhaltener Blutcirculation wird vom untersten Ende der Aorta her mittels einer eingeführten Canüle centralwärts 1 ccm der betreffenden Ringer'schen Lösung mit oder ohne Chloroform eingespritzt. Diese Lösung ergießt sich zunächst unter Verdrängung des Blutes durch die mikroskopische betrachtete Mesenterialarterie. Nach Beendigung der Injection wird die Lösung alsbald wieder durch Blut ersetzt, falls die Arterie wegsam bleibt, und es strömt das Blut so wie vorher. Bei Chloroformgehalt 1:200, 1:500 und auch selbst 1:1000 tritt sofort starke Trübung der Gefäßwand ein, mit völliger und zwar bleibender Undurchgängigkeit²⁾. Bei 1:1000 manchmal und bei 1:5000 meist,

1) Reine Ringer-Lösung war, wie wir bei Injection in das andere Bein sahen, ohne Einfluss.

2) Wir haben auch am herausgeschnittenen Froschherzen bestimmt, wie verdünnt eine Lösung von Chloroform noch sein darf, um nach einiger Zeit eine dauernde Schädigung erkennen zu lassen, ferner haben wir diejenige Concentration ermittelt, die binnen weniger Minuten (2—3) das Herz tödtet, ohne Muskelstarre zu erzeugen. Ersteres tritt bei Verdünnung 1 zu 5000 bis 1 zu 10000 auf. Letzteres etwa bei 1 zu 1000. Die gesättigte Lösung ruft fast sofort Starre hervor.

Es steht dies im Wesentlichen in Uebereinstimmung mit den Resultaten von Sherrington und Sowton (Bericht des Specialchloroformcomités der Britisch Medical Association, ref. von Josef Winter in einem Vortrage über Chloroform und Suprarenin. Wiener klin. Wochenschr. 1905. No. 20), dass eine 3—4prom. Chloroformlösung in 60 Secunden das ausgeschnittene Warmblüterherz zum Stillstand bringe.

wird das Gefäss allmählich wieder durchgängig: Zuerst sieht man ein „*va et vient*“ von der Vene her, nach und nach drängt das Blut von der Aorta her, eine schmale Blutsäule kommt herein; die Blutkörperchen schimmern durch die getrübe Gefässwandung wie durch einen Schleier hindurch: das Gefäss ist nur noch durchscheinend, nicht mehr durchsichtig; die Blutsäule pendelt hin und her und kann zunächst noch nicht passiren; hierbei kann es sein Bewenden haben und es kommt zu definitiver Ruhe. Oder die Blutmasse erzwingt die Passage und die Circulation stellt sich wieder her; aber nie gewinnt der Blutstrom seine ursprüngliche Breite: die getrübe Arterie bleibt dauernd verengt. Materielle Veränderung der Wand und keineswegs physiologische „Erregung“ und Muskelcontraction ist es also, womit wir es hier zu thun haben. Und bei stärkeren Concentrationen ist es unverkennbare Todtenstarre.

Zur Vervollständigung der Beweisführung sahen wir, wenn auch wohl überflüssiger Weise, nach, ob jene bleibende Trübung der Gefässwand, die wir noch durch Einspritzung einer Lösung von Chloroform 1 zu 5000 erhalten hatten, sich an den Mesenterialarterien etwa auch beobachten lasse, wenn ein intactes Thier durch Chloroformdämpfe aufs schwerste narkotisirt worden ist, wo doch das Blut bis zu 0,05 pCt. Chloroform (Pohl, l. c.), das ist 1 zu 2000, enthält, also zwei bis dreimal so grosse Menge wie in unserer Flüssigkeit. Selbstverständlich zeigt sich am narkotisirten Thiere keine Trübung (Gerinnung) in der Gefässwand. Nach unseren Ausführungen muss man wohl die nach Zufügung von Chloroform von den Edinburger Physiologen beobachtete Verminderung der aus eröffneten peripheren Gefässen ausfliessenden Ringer-Lösung auf materielle Schädigung der Arterienwandung und nicht auf physiologische Erregung der contractilen Elemente beziehen.

II. Ueber die Zweckmässigkeit der Zufügung von flüchtigen Analeptics zum Chloroform.

E. A. Schäfer und H. J. Scharlieb suchen gemäss ihrer Anschauung (siehe das Vorhergehende), dass die Blutdrucksenkung ausschliesslich durch Herzschwächung verursacht werde, nach Mitteln, mit denen sich diese Chloroformwirkung „antagonistisch“ verhüten liesse.

Wenn nun auch, nach dem von uns im Vorhergehenden Dargelegten die Versuche von Schäfer und Scharlieb die alte Lehre (Scheinesson) von der ständigen, wesentlichen Betheiligung des vasomotorischen Apparates nicht erschüttern, so ist doch die Schädigung des Herzens durch Chloroform, zumal bei unvorsichtiger Dosirung allseits zugegeben. Der Gedanke jener Autoren, dem Chloroform flüchtige Mittel beizugeben, die, entgegengesetzt, das Herz excitiren, war deshalb durchaus rationell. Als wirksam in dieser Hinsicht glauben sie Ammoniak und Alcohol in Anspruch nehmen zu dürfen, da die Beimengung von Ammoniak- und Alcoholdämpfen zu den Chloroformdämpfen das Sinken des Blutdrucks verhüte. Was das Ammoniak anbetrifft, so können wir die Versuche der genannten Autoren als beweiskräftig nicht anerkennen, da aus ihren Ergebnissen ein

pharmakodynamisch-antagonistischer Einfluss des eingeathmeten Ammoniaks auf das chloroformirte Herz nicht abzuleiten ist. Sie verfielen auf das Ammoniak in Folge einer Angabe Ringer's. Ringer hat nämlich gezeigt¹⁾, dass Ammoniak ein Froschherz wieder zum Schlagen bringen kann, das durch Chloroform zum Stillstehen gekommen ist. Ob man dies, wie Schäfer und Scharlieb es thun, als echten Antagonismus bezeichnen soll, oder ob es nicht besser wäre, von einer additionellen Steigerung des inneren Reizes zu sprechen, braucht hier nicht discutirt zu werden. Aber Ringer liess das Froschherz wirklich mit Ammoniak in Berührung kommen. Schäfer und Scharlieb, die ihre Hunde neben Chloroformdämpfen auch Ammoniakdämpfe einathmen liessen, glauben offenbar dasselbe erreicht zu haben. Nun existirt aber eine Untersuchung von R. Magnus²⁾ nach der eingeathmetes Ammoniak in der Lunge nicht resorbirt wird und also nicht zum Herzen gelangt, und dass umgekehrt das in das Blut der Pulmonalarterie gebrachte Ammoniak in der Expirationsluft nicht erscheint: die Alveolarwand ist für NH_3 undurchlässig. Solange nun die Magnus'sche Angabe nicht als irrig nachgewiesen ist, muss erklärt werden, dass die Edinburger Physiologen hier von einer unrichtigen Voraussetzung ausgegangen sind, und dass das Ammoniak in ihren Versuchen, die von ihnen angenommene antagonistisch-pharmakodynamische Wirkung nicht entfalten konnte, da es in der Lunge nicht aufgenommen wurde und nicht zum Herzen gelangte. Ob z. B. bei subcutaner oder intravenöser Beibringung³⁾ das Ammoniak eine nützliche Wirkung auszuüben vermag, wäre eine Frage für sich, die wir zu prüfen keinen Anlass hatten. Und dass bei drohender Synkope Einathmung der reizenden Ammoniakdämpfe, zumal durch die Nase (wie aus Riechflaschen), nicht nützlich sei, behaupten wir natürlich nicht — das gehört aber nicht hierher. — Ausser mit Ammoniak und Ammoniak + Alcohol haben Schäfer und Scharlieb, wie gesagt, auch den Zusatz von Alcohol allein zu Chloroform erprobt, und zwar, wie sie glauben, mit Erfolg. Sie haben bei diesen Versuchen ein Gemisch von 1 Alcohol auf 9 Chloroform verwendet; dieses Gemisch gossen sie in eine Flasche auf einen Wattebausch und liessen dann das Thier aus der Flasche athmen. Die Autoren schliessen, dass nach ihren Versuchen Alcohol antagonistisch gegen Chloroform auf das Herz wirke. Hierzu hätten sie aber zu zeigen gehabt, dass eine bestimmte Menge Chloroform an Schädlichkeit verliere, wenn ihr $\frac{1}{9}$ Alcohol hinzugefügt werde. Das hätten sie aber nur dann zeigen können, wenn die Versuchsanordnung eine genaue Dosirung verbürgte. In den Versuchen der Verfasser ist das, wie wir alsbald zeigen wollen, nicht der Fall, ihre Schlussfolgerung ist also nicht zwingend, — womit natürlich das Thatsächliche ihrer Beobachtung nicht bezweifelt wird. Eine genaue Dosirung ist nämlich nur vorhanden, wenn die Thiere eine Luft athmen, in der eine ganz bestimmte, genau gemessene Menge der einzelnen Dampfarten enthalten ist. Dies aber ist in den kritisirten

1) Practitioner. Vol. XXVI. 1881. p. 436 (cit. nach Schäfer und Scharlieb, l. c. S. 335.)

2) Archiv f. exp. Pathologie und Pharmacologie. Bd. 48. S. 100.

Versuchen nicht geschehen, trotzdem die Verfasser, anscheinend um diesem Gesichtspunkte gerecht zu werden, stets eine mit Chloroform- resp. Gemischdämpfen „gesättigte“ Luft einathmen liessen. Dort wird, wie bereits erwähnt, das Chloroform oder das Gemisch auf Baumwolle in der Flasche aufgegossen, aus der das Thier zu athmen hat. Die Verfasser geben jedoch nicht an, wie sie eine „Sättigung“ („air charged as strongly as possible, at the ordinary temperature of the laboratory, with the vapour to be inhaled“, S. 337) für die Dauer des Versuchs sicher gestellt haben. Aber selbst zugegeben, dass nach der Versuchsanordnung eine Sättigung möglich gewesen und durchgeführt worden sei, so wären dennoch die Versuche mit reinem Chloroform nicht vergleichbar denen mit dem Gemische (Alcohol und Chloroform). Stillschweigend nehmen die Experimentatoren an, dass, wenn sie das Gemisch von 9 Volumen Chloroform und 1 Volumen Alcohol aufgegossen haben, das Thier Chloroform etwa zu $\frac{9}{10}$ der Menge einathme, die es früher bei Anwendung reinen Chloroforms erhalten hatte; dies giebt ihnen auch offensichtlich die Aufklärung dafür, dass der Corneallidreflex eine Kleinigkeit früher erlischt bei Anwendung reinen Chloroforms („disappearance of the lid reflex occurs a little sooner when pure chloroform is used, but the difference is not great“, S. 339). Ferner nehmen sie an, dass der Dampf des fehlenden Volumzehntels vom Alcohol geliefert werde, und dass die in der Watte zurückbleibende Flüssigkeit auch während des ganzen Versuches zu $\frac{9}{10}$ aus Chloroform und $\frac{1}{10}$ aus Alcohol zusammengesetzt bleibe. Demgemäss glauben sie (ohne es auszusprechen), dass am Ende des Versuchs das Thier immer noch $\frac{9}{10}$ Chloroform und $\frac{1}{10}$ Alcohol und zwar in gleicher absoluter Menge wie zu Anfang inhalire. Das ist aber irrig! Denn 1) vermindert Zusatz von Alcohol (wie von jeder anderen im Chloroform löslichen Substanz) die Dampfspannung des Chloroforms und 2) verdunstet das Chloroform schneller als Alcohol, sodass der Gehalt des Gemisches an Alcohol zu-, der an Chloroform abnimmt, und progressiv sinkt dann die Spannung der Chloroformdämpfe. (Dass diese für Flüssigkeitsgemische im Allgemeinen giltigen Beziehungen auch bei einem Gemische von 1 Alcohol zu 9 Chloroform vorhanden sind, haben wir zur mehreren Sicherheit noch experimentell festgestellt.) — Mit dem vorstehend Erörterten wollten wir nichts weiter als einige der Quellen des Irrthums aufdecken, müssen es aber mangels zulänglicher Angaben dahingestellt sein lassen, wie weit die Resultate der genannten Forscher durch sie beeinflusst worden sind. Wir hielten es nun für empfehlenswerth, unter Vermeidung der besprochenen Irrthumsquellen den an sich so interessanten Gedanken jener Autoren bezüglich einer etwaigen antagonistischen, anregenden Wirkung des Alcohols auf den Gefässapparat (wie wir es ausdrücken wollen, um nichts zu praejudiciren) gegenüber der schwächenden des Chloroforms in Blutdrucks-Versuchen zu prüfen. Ausserdem wollten wir auch nicht mit einem Uebermasse von Gift, d. h. nicht mit chloroformdampfgesättigter Luft, sondern mit abgemessenem, nur genau so hohem Chloroformgehalte der Inspirationsluft arbeiten, wie eben gerade zur Herbeiführung einer lebensgefährdenden Blutdruckssenkung erforder-

lich ist. Dann musste sich zeigen, ob die Schädigung verhütet werden könne dadurch, dass die Dämpfe von $\frac{1}{10}$ Alcohol zur Inspirationsluft zugefügt werden. Wir stellten diese Versuche an: das Resultat war gänzlich negativ. Die Edinburger Forscher müssen also, vielleicht durch die erörterten Aenderungen der Concentrationen und der Dampfdrucke, zumal wenn in ihren Versuchen die Inspirationsluft nicht wirklich gesättigt blieb, getäuscht worden sein.

Die Grundidee unserer Methodik war folgende: Es musste ein Apparat benutzt werden, der es verbürgte, dass in ihm die beiden genau zu dosirenden Bestandtheile des Narkose-Gemisches (Chloroform und Alcohol), trotz der Verschiedenheit ihres Siedepunktes sofort nach ihrer Einbringung vollkommen verdampften. Ferner musste in dem Apparate dafür Sorge getragen sein, dass die entstandenen Dämpfe schnell zur Vermeidung von Condensation fortgeführt würden. Diese Bedingungen erfüllte uns der von Kionka construirte Apparat des hiesigen Instituts. Indem wir für die genaue Beschreibung auf Kionka's Arbeit¹⁾ verweisen, wollen wir hier nur erwähnen, dass das Princip des Apparates folgendes ist: Durch einen mechanischen Antrieb wird ein Glasstab in eine weite, mit dem Narcoticum gefüllte Röhre gleichmässig gesenkt, und dadurch wird pro Min. eine bestimmte Menge des Narcoticums, die durch Beschleunigung resp. Verlangsamung des Senkens verschieden gross gemacht werden kann, verdrängt und in einen Kolben getrieben. Dieser wird durch ein permanentes Wasserbad constant auf einer Temperatur von fast 100° gehalten, so dass natürlich der Alcohol ebenso gut wie das Chloroform augenblicklich in Dampfform übergeführt wird, sobald er in den Kolben gelangt ist. Die Dämpfe werden durch einen starken Luftstrom (ca. 35 Liter pro Min.) angesaugt und gelangen mit diesem Luftstrom gemischt an das Versuchsthier.

Kionka hatte in seiner Arbeit Werth darauf gelegt, am nicht tracheotomirten Thiere zu arbeiten und deshalb vermittels eines Trichters das Gemisch von Luft und Narcoticumdämpfen direct auf die Einathmungsöffnungen des Thieres geleitet, diesem also eingeblasen: er nahm trotz des nicht continuirlichen Ganges der Maschine an, dass das Thier nicht Luft von wo anders her gegen den starken, vom Apparate gelieferten Strom ansaugen könne. Bei dieser Anordnung beobachteten wir aber fast jedesmal, besonders zu Anfang der Chloroformzuführung so starke Unregelmässigkeiten an der Blutdruckcurve, dass es uns wünschenswerth erschien, an tracheotomirten Thieren zu arbeiten, und so die für unsere Zwecke anscheinend recht erheblichen Fehlerquellen zu vermeiden, die von der Reizung der Nasen- und Kehlkopfschleimhaut bei nicht tracheotomirten Thieren herrührten. Um den Kionka'schen Apparat auch hierfür brauchbar zu machen, schalteten wir ein Reservoir ein. Das Luft-Narcoticumdampf-Gemisch gelangte nicht direct aus dem Apparate an das Thier, sondern wurde in eine grosse Flasche (ca. 60 Liter Inhalt) geleitet. Der Stopfen dieser Flasche war dreifach durchbohrt; durch die Bohrungen

1) Arch. internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. Bd. 7. 1900. p. 489 ff.

gingen Glasröhren, von denen zwei bis an den Boden der Flasche reichten, während die dritte kurz unter dem Stopfen endete. Von den beiden ersteren war die eine mittels eines Gummischlauches mit dem Kionkaschen Apparate, die andere mit einer kleinen Flasche verbunden, aus der das Thier einathmen musste (s. u.). Die dritte, kurze Röhre diente als Auslassventil, um eine Compression des Gasgemisches in der grossen Flasche zu verhüten. Der Aussentheil dieser Röhre war mit einem weiten, ca. 3 m langen Gummischlauch versehen, der zum Fenster hinausgeleitet wurde. Durch Einschaltung dieser langen Leitung war wohl mit Sicherheit ein Eindringen von Aussenluft in die Flasche vermieden, das übrigens bei der Stärke des nach aussen gerichteten Luftstromes ohnehin kaum zu befürchten war. Ausserdem hatten wir hierdurch noch den Vortheil, dass die mit Chloroformdampf beladene Luft, die nicht zur Narkose Verwendung fand, aus dem Zimmer hinausgeleitet wurde und uns nicht belästigte, ein Vortheil, der besonders bei länger dauernden Versuchen nicht zu unterschätzen war. — Ferner ist noch zu erwähnen, dass beim Gebrauch des Chloroform-Alcoholgemisches in geeigneter Weise durch Kühlung dafür gesorgt wurde, dass der Titer des Gemisches sich während des Versuches nicht änderte.

Im Einzelnen gestalteten sich nun unsere Versuche wie folgt: Das Kaninchen wurde tracheotomirt und die eine seiner Carotiden mit dem Hürthle'schen Kymographion verbunden. In die Tracheotomiewunde wurde eine T-förmige Canüle eingebunden, deren beide Schenkel zu zwei kleinen Flaschen führten. Diese Flaschen hatten Lippenventile; die eine gestattete nur Inspiration, die andere nur Expiration. Nun wurde der Narkotisierungsapparat in Gang gesetzt, und zuerst die Luft aus dem Reservoir durch das Luft-Narkoticumdampf-Gemisch verdrängt. Nach ca. zwei Minuten wurde dann die kleine Inspirationsflasche mit dem Reservoir verbunden, so dass von nun an das Thier nur die Luft aus dem Reservoir zum Athmen erhielt. In allen Versuchen liessen wir das Thier stets erst Chloroform athmen und bestimmten dabei, indem wir mit unwirksamen Dosen anfangen, durch allmähliche Vergrösserung der verdampfenden Chloroformmenge diejenige Concentration an Chloroformdampf, bei der sich nach kurzer Zeit (2—3 Min.) eine zunehmende Verschlechterung der Circulation, kenntlich am progressiven Sinken des Blutdruckes, bemerken liess. Hierauf unterbrachen wir die Narkosirung und warteten (mindestens $\frac{1}{2}$ Stunde), bis das Thier sich wieder ganz erholt und der Blutdruck seine ursprüngliche Höhe erreicht hatte. Nun wurde die Narkose mit dem Gemisch begonnen, und zwar wählten wir zunächst die Dosis des verdampfenden Gemenges so, dass die gleiche Menge Chloroform wie vorher neben dem Alcohol zur Verwendung kam. Hierzu wurde der Apparat so gestellt, dass er $\frac{1}{10}$ mehr von dem Alcohol-Chloroformgemisch lieferte als vorher reines Chloroform. Das Resultat war stets, dass das Gemisch genau so schädlich wirkte, wie reines Chloroform: in fast genau derselben Zeit sank der Blutdruck ähnlich schnell und progressiv ab. Jetzt unterbrachen wir nochmals die Narkose auf ca. $\frac{1}{2}$ Stunde, bis das Thier sich wieder erholt hatte, und sahen dann mit Chloroform ohne Alcohol nach, ob es

noch auf die erste Dosis in gleicher Weise wie früher reagirte oder ob es weniger widerstandsfähig geworden sei. Ausnahmslos konnten wir feststellen, dass der Circulationsapparat durch die vorausgegangene Narkotisirung nicht sichtlich geändert war.

Uebrigens haben wir auch mit genau demselben Gemisch wie Schäfer und Scharlieb (9 Vol. Chlorof. auf 1 Vol. Alcohol) Versuche angestellt, indem wir, wie beschrieben, die eben stark schädliche Concentration an Chloroform feststellten und dann eine entsprechende Menge des Gemisches verdampfen liessen (beispielsweise zuerst 27 ccm in 5 Min. von reinem Chloroform und dann 30 ccm des Gemisches). Auch dies änderte nichts an dem Ergebnisse. Ja sogar, wenn wir beispielsweise die Wirkung von 27 ccm Chloroform pro 5 Min. mit der von 27 ccm des Gemisches verglichen, konnten wir keinen wesentlichen Unterschied erkennen.

Somit können wir, wenigstens fürs Kaninchen¹⁾, nicht zugeben, dass die gleichzeitige Einwirkung von Alcohol, der per inhalationem zur Resorption gebracht worden ist, die circulationsschädigende Wirkung des Chloroforms in erkennbarer und praktisch verwerthbarer Weise zu verhüten imstande sei. Selbstverständlich ist hierdurch kein Urtheil dahin abgegeben, dass gewissen alcoholischen Getränken überhaupt kein „analeptischer“ Werth zukomme. Aber selbst wenn wir dieses im Allgemeinen zugeben, ist es keineswegs ausgemacht, dass gerade bei der Chloroformsynkope der Alcohol nützlich sei. Ferner wird ja zur Behebung von plötzlich eintretenden Schwächezuständen niemals die reine Alcohollösung gegeben: Vielmehr giebt man stets stark alcoholische Getränke, die durch Reizung von Mund und Magen Wärmegefühl erzeugen und die vermöge ihres Gehaltes an aromatischen Stoffen u. s. w. lebhafte Geruchs-, Geschmacks- u. a. Empfindungen hervorrufen. Ein Theil der analeptischen Wirkung ist also auf Bewusstseinsvorgänge zu beziehen, die von der sensiblen und sensorischen Peripherie her veranlasst werden.

Zur Entfaltung rein resorptiver analeptischer Wirkung werden bekanntlich vielfach kleine Mengen Aethyläthers von den Aerzten (subcutan) angewendet — und dies auch bei bewussten Patienten. Nun geben Schäfer und Scharlieb ausdrücklich an (S. 339), dass Zugabe von $\frac{1}{10}$ Vol. Aether zu $\frac{9}{10}$ Chloroform den günstigen Effect, den sie von Alcohol sahen, nicht habe. Aber ihre Darreichungsweise kann, nach dem früher Erörterten, selbstverständlich die Frage nicht zur Entscheidung bringen. Denn wenn sie beispielsweise nur ein Mal, zu Anfang des Versuches, das Gemisch auf die Watte aufgiessen (nähere Angaben in dieser Beziehung sind von den Autoren nicht gemacht), so bekommt das Thier gerade im Anfange der Inhalation den Aether in grösserer Menge — also dann, wenn das Chloroform noch kein Unheil angerichtet hat;

1) An Hunden haben wir absichtlich Versuche über analeptische Wirkungen (in Beziehung auf den Blutdruck) nicht angestellt. Nicht morphinisirte Hunde sind so unruhig, dass eine etwaige Aenderung des Druckes nach irgend einem Eingriffe nicht ohne Weiteres auf diesen bezogen werden kann. Es würde hierzu einer sehr grossen Zahl von Versuchen bedürfen. Morphin anzuwenden aber konnten wir uns wegen der Häufung narkotisirender Faktoren nicht entschliessen.

und wenn der Schaden zu entstehen droht, ist der Aether wegen seiner Flüchtigkeit zum grössten Theile aus dem Gemische entwichen und das Thier, das den vorher inhalirten Aether inzwischen expirirt hat, erhält fast reines Chloroform. Wir haben deshalb mit der oben geschilderten Methodik auch Versuche darüber angestellt, ob durch Zusatz von 1 Vol. Aether auf 9 Vol. Chloroform sich die schädliche Wirkung des Chloroforms auf die Circulation vermeiden liesse. Dies war nicht der Fall. — Ob indes kleinere, für kurze Zeit gegebene Mengen von Aether nicht doch irgend welchen analeptischen Werth haben, darf aus unseren Versuchen nicht verneint werden.

Es braucht wohl kaum noch besonders ausgesprochen zu werden, dass unsere Versuche für die Frage nach der Nützlichkeit von „Mischnarkosen“, besonders Aether und Chloroform nicht in Betracht kommen. Wie experimentell (z. B. von Honigmann¹⁾, und wohl auch klinisch festgestellt worden ist, haben diese unleugbare Vorzüge vor der reinen Chloroformnarkose. Wir wollten nur angesichts der Behauptung Schäfer's und Scharlieb's, dass die von ihnen angewendeten geringen Mengen von Alcohol antagonistisch (analeptisch) wirkten, diese Seite der Frage strenger prüfen; wie gemeldet, war das Resultat ein negatives.

1) Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 58. S. 14 ff. d. S.-A.