III.

Aus der chirurgischen Abteilung des Herrn Dr. Arnd, P.-D.
(Inselspital Bern.)

Neuere Untersuchungen über die Einwirkung des Äthers auf Hämoglobin und rote Blutkörperchen während der Narkose am Menschen und Kaninchen.

Von

Dr. med. **M. Bloch**,
gewes. Assistent der chirurgischen Abteilung (Herr Dr. Arnd) und der medizinischen Klinik
(Herr Professor Sahli.)

Die Narkoseliteratur ist in der neuesten Zeit zu einer sehr umfangreichen angewachsen. Genauere Untersuchungen darüber, in welcher Weise der Äther auf das Hämoglobin, somit auf die roten Blutkörperchen einwirkt, haben wir jedoch nicht auffinden können.

Weder im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, noch in der Malyschen Tierchemie, noch in den Schmidtschen Jahrbüchern sind Angaben über die Wirkung dieses so unendlich viel angewandten Narkotikums vorhanden.

Das im Jahre 1905 erschienene Werk: Narkologie: Ein Handbuch der Wissenschaft über allgemeine und lokale Schmerzbetäubung von Dr. med. Benno Müller in Hamburg enthält auch keine Angaben über Untersuchungen in der genannten Richtung.

Eine im Jahre 1905 erschienene Inauguraldissertation: Über die Wirkung der Chloroform- und Äthernarkose auf die verschiedenen Organe des Menschen (Leipzig, von Viktor Leo Schmid) enthält folgende Angaben:

„Den neueren Untersuchungen von Da Costa und Kaltmeyer zufolge (Hildebrand: Äthernarkose 1907) vermehrt andererseits die Äthernarkose meist die Erythrocyten seltener vermindert sie dieselben. Ersteres entstehe nicht durch gesteigerte Erythrocytenbildung, sondern durch Abnahme der wässerigen Bestandteile des

Blutes. Das Hämoglobin sei dabei stets vermindert, und zwar infolge einer durch den Äther gesteigerten Hämolyse und der Eigenschaft, daß die an Stelle der zerstörten neugebildeten Blutzellen nur unvollkommen mit Hämoglobin beladen seien. Diese Veränderungen wären im allgemeinen von der Länge der Narkose und der Menge des inhalierten Äthers abhängig.“

Diese Autoren nehmen also eine scheinbare gesteigerte Erythrocytenbildung durch Wasserverlust an, und sprechen im selben Flug von einer gesteigerten Haemolyse, die durch den Äther bewirkt werde, und einer damit verbundenen Neubildung von Blutzellen, die nur unvollkommen mit Hämoglobin beladen sein sollen. Es will uns diese Gegenüberstellung nicht recht einleuchten.

In neuerer Zeit erschien von G. Engelhardt in Gießen eine Publikation: Experimentelle Beiträge zur Äthernarkose (Verhandlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte, 75., Kassel 20.—26. Nov. 1903):

„Unseren beiden Hauptnarkotika, dem Chloroform und dem Äther, ist eine Schädigung der Körperzellen gemeinsam. Soweit sich diese Schädigung auf die roten Blutzellen erstreckt, tritt sie sinnfällig in die Erscheinung durch Lackfarbenwerden der Blutflüssigkeit: d. i. Auflösung der roten Blutkörperchen. Die Bedingungen, unter welchen diese Zellschädigung eintritt, nun experimentell zu prüfen, hat seine Schwierigkeiten; schon die Zerstörung der roten Blutzellen durch Chloroform und Äther zu prüfen, bedarf gewisser Vorsichtsmaßregeln. Die Versuche von Hermann halten den modernen Anforderungen nicht stand: Äther in Substanz auf Zellen (rote Blutzellen) einwirken zu lassen, entspricht nicht den Bedingungen im Organismus. Ebenso wenig kann das direkte Einleiten von Ätherdämpfen ins Blut als eine Nachahmung der bei der Narkose stattfindenden Vorgänge angesehen werden. Der Eintritt des Lackfarbenwerdens läßt sich auch nicht gut in den eigenen mit Äther versetzten Blutflüssigkeiten beobachten. Die gegebene Versuchsanordnung ist vielmehr die, einige Tropfen frischen Blutes im eigenen farblosen Plasma oder, da dies aus äußeren Gründen schwer tunlich, in einer indifferenten Salzlösung (0,9 Proz. Kochsalzlösung, 5,5 Proz. Magnesiumsulfatlösung, 1,4proz. Rohrzuckerlösung), welcher der Äther in bestimmten Mengenverhältnissen zugesetzt worden ist, bezüglich des Eintritts der Zellauflösung zu untersuchen. Bei dieser Versuchsanordnung, wie sie von Köppe, Pflügers Archiv, Bd. 99 ausführlich beschrieben ist, ergibt sich nun folgendes:

Äther und Chloroform sind an sich vollständig indifferent, können aber schädigend wirken, einmal durch ihre Mengen und dann durch die Temperatur.

Nämlich auch kleinere, durch die Menge nicht wirkende Dosen wirken schädigend, wenn ein bestimmter höherer Temperaturgrad erreicht wird. In einer gesättigten Lösung von Chloroform, in einer isotonischen Rohrzuckerlösung, erfolgt Auflösung roter menschlicher Blutkörperchen erst, wenn die Temperatur von 22° erreicht ist, während bei einer niedrigeren Temperatur keine Schädigung eintritt. Ist die Rohrzuckerlösung nicht gesättigt, und enthält sie weniger Chloroform durch Zusatz verschiedener Mengen der indifferenten Salzlösungen, so ergeben sich entsprechend ihrer Verdünnung höhere Temperaturen, z. B.

bei einer Verdünnung von 5 : 1	26°
5 : 2	29°
5 : 4	31°
5 : 5	33°

die bestehenden gegenseitigen Wechselbeziehungen möge Ihnen des weiteren diese Tabelle veranschaulichen:

bei einem Äthergehalt

von	4,5 %	5 %	5,5 %	6 %	6,5 %	7 %	7,5 %	8 %
wird Blut lackfarben								
in Kochsalzlösung bei	48,2°	47°	44°	40°	36,5°	32°	30°	27°
in Magnesiasulfat-								
lösung bei	47°	44,2°	43°	36°	32°	28°	26°	23°
in Rohrzuckerlösung								
bei	50°	46,5°	45,5°	39,5°	33°	30°	27,5°	26°

sie sehen also ein streng gesetzmäßiges Verhalten:

Je größer die Konzentration der indifferenten Lösung an dem Narkotikum, um so niedriger liegt die Temperatur, bei welcher Lösung der roten Blutkörperchen eintritt, und je geringer die Konzentration, um so höher liegt die Temperaturgrenze, und zwar sind diese Beziehungen ganz bestimmte, zahlenmäßig festgelegte. Die Blutkörperchenauflösung tritt nicht eher ein, als bis bei einer bestimmten Konzentration genau der Temperaturgrad erreicht ist. Voraussetzung dabei ist, frische wirklich indifferente Lösung und Prüfung bei gleichen Mengenverhältnissen des Äthersalzgemisches, während die Zahl der zur Untersuchung verwandten Bluts- tropfen keine wesentliche Rolle spielt. Wir haben diese Verhält-

nisse für die roten Blutkörperchen des Menschen und verschiedener Tierarten durchgeprüft, und im ganzen immer das gleiche Verhalten beobachtet. Der Schmelzpunkt der roten Blutkörperchen (es sei uns dieser kurze, gleich näher zu erklärende Ausdruck gestattet) ist so ziemlich genau der gleiche bei verschiedenen Tierarten. In indifferenten Salzlösungen liegt der normale Schmelzpunkt, d. i. diejenige Temperatur, bei der durch Schmelzung der hypothetischen Blutkörperchenhülle und Austreten des Hämoglobins die Flüssigkeit lackfarben wird und die mikroskopische Kontrolle die Mehrzahl der roten Blutkörperchen zerstört zeigt, über 63° , und zwar für die verschiedenen Salzlösungen etwas verschieden. Es war nun, nachdem die Beziehungen zwischen Ätherkonzentration und Temperatur für die Lösung roter Blutkörperchen in vitro festgestellt waren, von hohem Interesse, zu prüfen, wie sich die dem Körper während und nach der Narkose entnommenen roten Blutkörperchen in indifferenten Salzlösungen und in verschiedenen konzentrierten Äthersalzgemischen verhalten. Viele Versuche am Tier in ein und mehrmaliger Narkose haben ergeben, daß in indifferenten Salzlösungen der Schmelzpunkt regelmäßig um mehrere Grade herabgesetzt ist, ja in einem Versuch war die Herabsetzung eine so starke, daß schon bei 17° in 0,8 proz. Kochsalzlösung Hämolyse erfolgte. Dagegen war der vor, während und nach der Narkose in ätherhaltigen Salzlösungen untersuchte Schmelzpunkt der roten Blutkörperchen in und nach der Narkose, nicht, wie zunächst anzunehmen, erniedrigt, im Gegenteil, regelmäßig erhöht. Die Blutkörperchen erwiesen sich somit während der Narkose resistenter gegen die Ätherlösung. Die Untersuchungen beim Menschen haben im ganzen das gleiche Verhalten ergeben. Während eine kurze Narkose auf den Schmelzpunkt der roten Blutkörperchen ohne Einfluß war, fand sich bei längerer, während und nach derselben in indifferenten Lösungen eine Herabsetzung um mehrere Grade. Es liegen somit, wie ich Ihnen eben nur kurz ausführen konnte, Analogien zwischen Reagenzglas und Tierversuch vor, und wenn Sie diese Tabellen betrachten, bei denen gerade in der Gegend der Körpertemperatur $\frac{1}{10}$ Proz. Konzentrationsänderung einer Temperaturdifferenz von oft 1 Grad entspricht, wird es Ihnen verständlich, warum unter gewissen Umständen stark ätherisierte Zellen die gefährliche Klippe umschiffen, dagegen einmal bei der geringsten Konzentrationserhöhung dem Untergang verfallen, oder zweitens bei gleichem Äthergehalt des Blutes und bei plötzlich erhöhter Temperatur durch Fieber, selbst weniger Grade, zugrunde gehen

können. Das wichtigste Ergebnis unserer Untersuchungen wäre demnach:

Der Schmelzpunkt der roten Blutkörperchen sinkt infolge der Narkose, aber die Resistenz der roten Blutzellen gegen das Narkotikum wird erhöht.

Auf den Bericht weiterer Einzelheiten, insbesondere während des Verlaufs der Narkose, müssen wir verzichten, so mancherlei Interessantes sich dabei finden würde. Ebenso wenig können wir etwa sich ergebende Analogien zur Immunitätslehre besprechen. Auch die Schwierigkeiten, welche sich herausstellen unsere Resultate mit der Meyer-Overtonschen Narkosentheorie in Einklang zu bringen, können hier nicht erörtert werden, so gern wir dies tun würden, um die theoretische Wichtigkeit dieser Untersuchungen darzutun. Sache der weiteren klinischen Forschung würde es nun sein, zu prüfen, wieweit diese Verhältnisse der Zellauflösung, die natürlich nicht nur für die roten Blutkörperchen, sondern auch, wenn auch in veränderter Weise, für die übrigen Körperzellen Geltung haben, bei Erkrankungen der verschiedenen Organe und des Blutes. praktisch, d. h. auch für die Erklärung der sogenannten Zwischenfälle während und nach der Narkose in Betracht kommen.“

Ich will nun an dieser Stelle gleich die in der Literatur gefundenen Untersuchungen, die uns später bei der Beurteilung unserer Resultate Analogieschlüsse erlauben werden, anführen:

Im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie fanden wir folgende, in unsere Untersuchung einschlägige Stellen: Bd. 26: Über die Art der Giftwirkung der chloresäuren Salze (Dr. v. Limbek-Prag).

„Die Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen tritt im Chloratblut stets später auf als die Braunfärbung desselben. Die Giftwirkung des Chlorats auf den Blutfarbstoff ist sonach eher nachweisbar, als seine Wirkung auf die äußere Gestalt der roten Blutkörperchen.“

Wir haben hier also den Beweis einer chemischen Veränderung der roten Blutkörperchen, bevor sich eine biologische Alteration der Form geltend macht. Ein Analogieschluß auf die Wirkung des Äthers bei der Narkose, in diesem Sinn, ist a priori teleologisch nicht zu verwerfen. Unsere Tierversuche haben auch ergeben, daß es bei Äthernarkosen ebenfalls zu einem Hämoglobinaustritt kommen kann, ohne daß sich die Form der Erythrocyten zu verändern braucht, daß aber die durch den Hämoglobinaustritt geschädigten

Blutkörperchen bei weiterer fortgesetzter Narkose ganz zerfallen können.

Bd. 26: Über die Alkaleszenz des Blutes und ihre Änderung durch Zerfall der roten Blutkörperchen (Krauß, Friedrich, Prag):

(188) „Bedenkt man nun, daß im Blute schon bei gewissen spontanen Veränderungen partielle Säuerung eintritt, und wie leicht insbesondere der Verfall der roten Blutkörperchen zur Abspaltung von Säuren führen kann, so liegt die Vermutung nahe, daß jene durch die erwähnten Gifte verursachte Alkaleszenzabnahme mit dem Blutzerfall in einem kausalen Zusammenhang steht. Blutzerfall geht mit Säurebildung einher, dies muß dargetan werden.“

(210 ff.) „Was zunächst die Blutkörperchen lösende Kraft des letzterwähnten Körpers (Äther) betrifft, so ist dieselbe seit langem bekannt. Tufanow hat sie erst in jüngster Zeit wieder bestimmt, und findet, daß der Äther Blut löst bei einer Konzentration von 1:13“. Wir führen dies nur deshalb an, weil wir im Verlauf unserer Untersuchungen daran gedacht haben, es müsse sich der geringe Zerfall bei einer kurzen Narkose auch auf chemischem Wege durch Abnahme der Alkaleszenz des Blutes ermitteln lassen. Es lag diese Untersuchung aber nicht im Rahmen unserer Aufgabe.“

Bd. 41, S. 12: Über die Wirkung einiger narkotischer Stoffe auf die Blutgase, die Blutalkaleszenz und die roten Blutkörperchen (Dr. Thomas).

(12) „Es zeigte sich, daß im Falle subkutaner Anwendung beim Kaninchen der Kohlensäuregehalt nicht beeinflusst wurde. Wurde aber der Äther vom Hunde inhaliert, so wurde die Kohlensäure vermehrt, die Sauerstoffmenge herabgesetzt, während die Alkaleszenz, durch Titration bestimmt, bald etwas höher, bald etwas niedriger war, ohne aber von den normalen Breiten abzuweichen, und während die Zahl der roten Blutkörperchen, besonders in der zweiten Versuchsreihe, fast um das Doppelte stieg. Dies ist wohl einfach so zu erklären, daß infolge der beschränkten Luftzufuhr durch die vorgehaltene Maske das arterielle Blut den Charakter des venösen annimmt und durch Wasserverlust eingedickt wird. Denn wäre die anscheinend größere Zahl der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit auf eine absolute Vermehrung derselben zurückzuführen, und nicht bloß auf eine Eindickung des Blutes, so müßte auch die Alkaleszenz erhöht gefunden werden. Dies ist aber, wie wir gesehen haben, nicht der Fall.“

(17) „Bei subkutaner Ätherinjektion wird wie nach Morphinum-

und Chloraleinspritzungen der Sauerstoff des Blutes herabgesetzt, die Kohlensäure und die durch Titration bestimmte Alkaleszenz bleiben nahezu unverändert. Nach Inhalation des Äthers wird der Kohlensäuregehalt gesteigert, die Sauerstoffmenge vermindert. Die durch Titration ermittelte Alkaleszenz aber nicht verändert, während die Zahl der roten Blutkörperchen teilweise bis auf das Doppelte zunimmt. Dies ist darauf zurückzuführen, daß das Blut durch mangelhafte Sauerstoffzufuhr venös eingedickt wird.“

Thomas fand also bei Ätherinhalation am Hund eine Kohlensäurevermehrung, eine Sauerstoffherabsetzung und keine wesentliche Differenz der Alkaleszenz des Blutes. Die Zahl der roten Blutkörperchen stieg in der zweiten Versuchsreihe fast um das Doppelte. Er zieht nun zur Erklärung dieser Steigerung der Zahl der Erythrocyten geradeso wie Costa und Kaltmeyer in „Hildebrandts Äthernarkose“ (s. Viktor Leo Schmidt, Inauguraldissertation Leipzig 1905) den Wasserverlust und damit die Einwirkung des Blutes, sowie Venöswerden des arteriellen Blutes durch die beschränkte Luftzufuhr herbei. Er sagt ferner, wenn eine absolute Vermehrung der Erythrocyten eintreten würde bei einer Narkose, so müßte die Alkaleszenz des Blutes erhöht gefunden werden. Die Möglichkeit einer Elimination von Erythrocyten während und nach der Narkose aus der Blutbahn und eine Neueinwanderung, je nach Bedarf, diskutiert er gar nicht, und doch würde dieser Vorgang keine vermehrte Alkaleszenz auslösen.

In Malys Tierchemie sind folgende Angaben, die mit unsern Untersuchungen einen Zusammenhang haben können, zu finden. Bd. 23, S. 576 (1893): Über Albuminurie am Menschen nach Chloroform- und Äthernarkose: (B. J. Stokvis):

„Chloroformnarkose, sowie Äthernarkose führten wie Doyer in seiner unter Leitung des Verfassers bearbeiteten Dissertation, welche 100 Fälle umfaßt, ausführlich erörtern wird, oftmals zum vorübergehenden Auftreten des Eiweißes in den zuerst nach abgelaufener Operation gelassenen Harnportionen. Die Albuminurie trat nach Applikation des Chloroforms in 35, nach Applikation des Äthers in 48 Proz., nach kombinierter Chloroformäthernarkose in einem der vier untersuchten Fälle auf. Zylinder zeigten sich nach Chloroform in 12½ Proz., nach Äther in 27 Proz. der Operationen. So ergab sich die fast vollständige Abhängigkeit dieser funktionellen Nierenstörung von der Quantität des inhalierten Anästhetikums, und von der Dauer der Narkose, obgleich alle andern Umstände sorg-

fällig mitberücksichtigt wurden. Aus dem spezifischen Gewicht der unmittelbar nach der Operation gelassenen Harnportionen, sowie aus den während der nächsten 24 St. erhaltenen Harnquantitäten konnte das Bestehen einer Stauungsnephritis nicht konstatiert werden. Die Annahme einer eventuellen Spaltung des Hämoglobins wird durch das Fehlen jeden Umwandlungsproduktes des Hämoglobins im Harn der Operierten (Bilirubin oder des Hämatoporphyrin) hin-fällig. Dem Urobilingehalt konnte selbstverständlich nicht die Bedeutung eines Zersetzungsproduktes zugemessen werden. Es erscheint dem Verfasser nach Ausschließung dieser Möglichkeiten die Annahme einer Reizung der Nieren durch das inhalierte Anästhetikum selbst, oder durch eventuelle aus demselben gebildete Produkte, also das Bestehen einer vorübergehenden leichten toxischen Nephritis am wahrscheinlichsten. Die nach zwei bis drei Tagen gelassenen Harne enthielten keine Spur des Albumins und keine Zylinder mehr“ (Zeehuisen).

Stokvis schließt eine Stauungsnephritis aus, ebenso die Spaltung des Hämoglobins, weil jedes Umwandlungsprodukt des Hämoglobins im Harn fehle (Bilirubin, und Hämatoporphyrin). Dem Urobilingehalt des Harns mißt er keine Bedeutung zu für ein Zersetzungsprodukt des Hämoglobins. Er nimmt eine direkte Reizung der Nieren durch das inhalierte Anästhetikum an, oder durch eventuell aus demselben gebildete Produkte, also eine vorübergehende leichte toxische Nephritis. Wir wollen diese Anschauungen hier nicht kritisch beleuchten, aber wir glauben doch anschließend an die gefundene Albuminurie folgende Überlegungen machen zu können:

So gut wie das Nierenparenchym, dem sicher eine ebenso hohe Dignität wie den roten Blutkörperchen zukommt, werden auch letztere die ja von einem zu Äther so hoch affinierten Körper wie dem Lezithin überzogen sind, durch den Äther alteriert. (Vgl. Engelhardt Experimentelle Beiträge zur Äthernarkose. Verhdl. der Gesellschaft Deutscher Naturforscher u. Ärzte, 75. Kassel, 20.—26. IX. 1903). Man geht nicht zu weit, wenn man zwischen der Verfettung der spezifischen Nierenepithelien wie sie durch den Äther bewirkt wird (wie sie sich auch durch den Sektionsbefund bei einem unserer Versuchskaninchen an Gefrierschnitten ergab) und dem häufigen Auftreten der Blutschatten nachgehäufter Narkose und der auftretenden Albuminurie eine Parallele zieht. Im einen Fall haben wir eine Umwandlung von Protoplasma in Fett, im anderen Falle eine Zerstörung der schützenden Fetthülle mit Hämoglobinaustritt.

Bd. 15, S. 148. Über das Verhalten des Blutes bei Aderlassen (Jac. G. Otto):

„Beim Überblick der Resultate ergibt sich, daß gleich nach dem Aderlasse beim Menschen, Hund und Kaninchen der Hämoglobingehalt etwas stärker abnimmt als die Zahl der Blutkörperchen. In Übereinstimmung mit frühern Forschern (Laacle J.-T. 13, 139) wurde gefunden, daß das Absinken der Blutkörperchenzahl und des Hämoglobingehalts während einiger Zeit nach dem Aderlasse infolge von Aufsaugung von Gewebsflüssigkeit andauert, daß die Wiederherstellung der Blutkörperchen der Regeneration des Hämoglobins bedeutend vorseilt. Bei wiederholten Aderlässen verlangsamt sich die Regeneration.“

Daß die Wiederherstellung der Blutzellen der Regeneration des Hämoglobins bedeutend vorseilt, spricht für eine Einwanderung neuer ungesättigter roter Blutkörperchen in die Blutbahn. Dieses Verhältnis konstatierten wir auch bei den Äthernarkosen an Kaninchen. Die Theorie, daß nach dem Aderlaß durch Nachsaugen von Gewebsflüssigkeit ein weiteres Absinken des Hämoglobingehalts und der Blutkörperchenzahl statthat, werden wir später bei der Frage des Wasserverlustes infolge der Äthernarkose diskutieren.

In den Schmidtschen Jahrbüchern findet sich folgende Angabe von Dr. K. Tenner über Äthernarkose (1905, S. 286):

„Auf Grund seiner Erfahrungen in 1020 Fällen erklärt Tenner den chemisch reinen, neutralen, wasserfreien Äther (Merk) für das ungefährlichste Narkosemittel. Er tropft ihn mit der Maske Wagner-Langgard auf, und sah bei einem Durchschnittsverbrauch von 1,65 g keinen Todesfall. Die üblen Zufälle (2 Asphyxien) eine maniakalische Psychose, 6 Pneumonien und eine Reihe leichter Bronchitiden gingen in vollständige Heilung über. Während der Narkose stieg Puls und Atemfrequenz, um nach 24 St. (bei Bauchoperationen etwas später) zur Norm zurückzukehren; die Temperatur sank durchschnittlich um $0,8^{\circ}$ C. Bei Fiebernden auch um 4° . In 72 Proz. trat Leukocytose ein, oder stieg, wenn sie schon vorhanden war, in 8 Proz. nahm die Zahl ab, in 20 Proz. blieb sie unverändert.

Methodik.

Bei den Untersuchungen wurden die Hämoglobinbestimmungen mit dem Sahlischen Hämometer gemacht. Als Vergleichsmittel benutzten wir die Farbenskala von Talquist, und konnten bis zu den Werten von 70 Proz. hinauf immer eine Übereinstimmung dieser

beiden Hämoglobinapparate finden. Bei höheren Werten (80—90 Proz. war die Bestimmung nach Talquist etwas schwieriger, weil da die Nuance etwas dunkler wurde und die kolorimetrischen Bestimmungen mit auffallendem Licht bekanntlich bei dunklen Nuancen schwieriger sind als bei hellen. Das Sahlische Hämometer hat den Vorzug mit durchfallendem Licht zu arbeiten. Eine Zeitlang haben wir uns mit dem Fleischl-Mischerschen Hämometer (Neue Modifikation) abgemüht. Bei diesem Instrument fällt erst recht der Unterschied der Nuance in die Wagschale, obschon auch im durchfallenden Licht verglichen wird. Nie hat die Verdünnung des Blutfarbstoffes die mit 1 promill. Sodalösung geschieht, dieselbe Nuance wie der Glaskeil. Ob der Glaskeil in allen Dicken gleichmäßig zunehmende Färbung zeigt ist auch noch eine Frage. Wir haben zu wiederholten Malen im Dunkelzimmer Kollegen eine Bestimmung vornehmen lassen; bei der gleichen Bestimmung fanden sich Differenzen von 10—20 Proz. Selbst Kollegen, die sehr lange mit kolorimetrischen Methoden gearbeitet haben, konnten sich nie auf einen auch nur annähernd gleichen Wert einigen. Dem Fleischl-Mischerschen Instrument liegt unserer Meinung nach unbedingt zuviel Individuelles zugrunde. Daher haben wir die Bestimmungen mit dem Fleischl-Mischerschen Hämometer fallen gelassen, und uns auf das neue Sahlische-Instrument verlassen. (S. Sahlis Untersuchungsmethoden 6. Auflage), bei dem mit Sicherheit auch der Ungeübteste höchstens eine Differenz von 5 Proz. herausbekommt. Bei einiger Übung kann man es mit diesem Instrument sogar auf eine Genauigkeit von 2 Proz. Skalendifferenz bringen, man muß nur beim Mischen des salzsauren Hämatins mit dem destillierten Wasser darauf achten, daß nichts vom Blutfarbstoff an der Pipette hängen bleibt, man darf auch nicht den Daumen den Verschuß des Röhrchens beim Mischen besorgen lassen (dies mag für klinische Zwecke gehen), sondern man muß zur Mischung einzig die 20 ccm Pipette benützen und deren Inhalt zuweilen in das graduierte Röhrchen zurückblasen.

Die Zählungen der Blutkörperchen bei den Tierversuchen haben wir in der Bräuerschen Kammer (Zeiß Jena) vorgenommen. Die Verdünnung mit Hayem'scher Flüssigkeit war immer 200fach, denn bei 100facher Verdünnung wäre eine genaue Zählung der Blutkörperchen beim Kaninchen nicht möglich. Es wurden immer 2 Zählungen vorgenommen mit je frischer Kammerfüllung und aus beiden wurde der Mittelwert bestimmt. Wir benutzten selbstverständlich immer die gleichen Pipetten und Apparate.

Nach drei Tagen hatten wir also schon fast eine vollständige Regeneration des Hämoglobinwertes.

6. Eine sehr blutige Struma mit alten Narben mit 31 Proz. Hb Abnahme 4 mal 24 St. post operationem.

7. Eine nichtblutige Hernie mit 2 Proz. Abnahme nach 24 St. (Fehlergrenze).

8. 2 Herniae inguinales mit Lumbalanästhesie. Nicht blutig ohne Hämoglobindifferenz nach 24 St.

9. Eine Hernia umbilicalis mit Lumbalanästhesie nicht blutig ohne Hämoglobindifferenz nach 24 St.

10. Eine Phlebitis venae saphenae mit Lokalanästhesie ohne Hämoglobindifferenz nach 24 St. (unblutig).

11. Eine Perityphlitis à froid, nicht blutig mit Lokalanästhesie (Novokain 2—3 ccm $\frac{1}{2}$ Proz. Lösung). Nach 24 St. hatte das Hb um 6 Proz. abgenommen. Einen Grund für diese Abnahme konnten wir nicht finden, vielleicht war die Blutung doch etwas größer als aus dem Operationsbericht hervorgeht. Kein Hämatom.

Wir sehen aus diesen nicht narkotisierten 11 Fällen, daß die Frage des Blutverlustes für den Hämoglobinwert nicht eine so große Rolle spielt, wie man erwarten konnte.

Hämoglobin-Bestimmungen an 28 Hernienoperationen (Äthernarkose: Durchschnittsmenge 200 g Äther, Durchschnittsdauer der Narkose 40—45 Minuten. Sämtliche Operationen unblutig; ruhiger Verlauf).

Bei diesen 28 Hernienoperationen fanden wir bei 14 Fällen oft noch nach 5 Tagen eine Hämoglobinzunahme. In einem Fall war nach 12 Tagen noch eine Vermehrung des Hb um 20 Proz. zu konstatieren. In den 14 andern Fällen hatten wir hingegen eine Hämoglobinabnahme, die nach 8 mal 24 St. noch vorhanden war. Aus allen Operationsberichten geht deutlich hervor, daß es sich um nicht blutige Operationen handelte. Dieser Unterschied erklärt sich nur durch individuelle Differenzen in der Widerstandskraft der roten Blutkörperchen gegenüber dem Anästhetikum, oder durch eine mehr oder weniger ausgesprochene Reizbarkeit, d. h. Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks. Wir werden bei unsern Tierexperimenten diese Ansicht bestätigt finden.

Von 30 Operationen am Knochensystem ergaben eine Abnahme des Hb.

7 Fälle 24 St. post operationem mit — 4, — 5, — 6, — 6, — 6, — 7, — 9 Proz. Hb.

Nach 5—8 Tagen war durchschnittlich der Wert des Hb vor der Operation wieder erreicht.

4 Fälle 2 mal 24 St. post operationem mit — 4, — 5, — 5, — 7 Proz. Hb.

1 Fall 5 St. post operationem zeigte — 6 Proz. Hb.

10 Tage " " " — 6 Proz. Hb.

Eine Zunahme des Hb ergaben:

1 TBC femoris (unblutig)	{ + 6 Proz. Hb	24 St. post operationem
	+ 6 " "	4 mal 24 St. post operationem
1 TBC cubiti	{ + 6 " "	24 St. post operationem
	+ 6 " "	4 mal 24 St. post operationem
1 Osteomyelitis tibiae (blutig)	+ 9 Proz. Hb	2 mal 24 St. post op. ¹⁾
1 TBC metacarpus IV (unblutig)	+ 5 " "	2 mal 24 St. " "
5 Fälle veränderten ihren Hb-Wert nicht.		

Von 9 unblutigen Appendix-Operationen hatten eine Zunahme des Hb 5 Fälle:

2 mal 24 St. post op.	{ + 10 Proz. Hb
	+ 8 " "
	+ 6 " "
	+ 3 " "
	+ 4 " "

Die letzte mit 4 Proz. Zunahme hatte genau 7 St. nach der Operation eine Verminderung von 7 Proz. Hb. Die übrigen 4 Fälle eine Abnahme des Hb von:

— 7 Proz. Hb	5 St. post op.
— 6 " "	24 " " "
— 4 " "	2 mal 24 " " "
— 5 " "	3 mal 24 " " "

Von 4 Verletzungen zeigten:

eine retroanale Pfählung mit mäßigem Blutverlust während der Operation

— 5 Proz. Hb	24 St. post op.
— 5 " "	2 mal 24 " " "

Eine Vorderarm-Verletzung mit starkem Blutverlust vor der Narkose (Durchschneidung der Sehnen, Nerven, Arteria ulnaris)

— 6 Proz. Hb	24 St. post op.
+ 11 " "	7 mal 24 " " "

Von 9 plastischen Operationen waren:

eine Enuresis mit Urethralanfrischung (unblutig)	{ + 8 Proz. Hb	6 St. p. op.
	+ 5 " "	14 " " "
eine Hypospadias (unblutig)	+ 7 " "	24 " " "
ein Pes equinus paralyticus (Tentomie unblutig)	+ 4 " "	8 mal 24 " " " ²⁾

1) Wir glauben, daß gerade dieser Fall zugunsten der bereits geäußerten Ansicht spricht, daß nämlich die Entfernung toxisch wirkender Krankheitsherde eine Steigerung des Hb-Wertes zur Folge habe. Trotz der sehr blutigen Operation war nach 2 × 24 Stunden der Hb-Wert um 9 Proz. gestiegen. Diese Steigerung des Hb nach Operationen mit derartigen Indikationen ist ja selbstverständlich zu erwarten, aber daß sie sich so schnell schon nachweisen ließe, ist nicht von vornherein anzunehmen gewesen.

2) Diese drei ganz unblutigen Operationen hatten eine deutliche Zunahme des Hb-Wertes, die wir nur durch eine Reizung des Knochenmarks durch den Äther

eine Palatumfissur, Hasenscharte, Brandnarbenplastik, Caput obstipum (Muskel-durchschneidung) verliefen sehr blutig und zeigten:

—	5	Proz. Hb	26	St. post operationem (rasche Regeneration)
{	—	10 " "	24	" " "
{	—	4 " "	5 mal 24	" " "
{	—	13 " "	28	" " "
{	+	0 " "	10 mal 24	" " "
—	7	" "	5 mal 24	" " "

eine Circumcisio (Enuresis) unblutig — 7 Proz. Hb 2 mal 24 St. post op.

eine Contractura colli e combustione unblutig

— 4 Proz. Hb 3 mal 24 St. post. op.

Von Abdominaloperationen bestimmten wir ein:

Carcinoma ventriculi (unblutig)	+	3	Proz. Hb	24	St. post. op.
	—	13	" "	5 mal 24	" " "
			(Nachblutung?)		
ferner ein Carcinoma recti. Anus praetern. (unblutig)	—	9	" Hb	24	" " "
eine TBC Peritonitis (unblutig)	+	10	" "	2 mal 24	" " "
(Spülung mit NaCl-Lösung)	+	2	" "	6 mal 24	" " "
			(siehe Anmerkung 2, S. 144)		
und ein Carcinoma recti. Anus praetern. (unblutig)	—	4	Proz. Hb	2 mal 24	St. " "

Drüsenoperationen:

3 Drüsenoperationen ergaben 24 St. post op. (unblutig) eine Abnahme von — 3, — 4, — 7 Proz. Hb.

Eine Nervendehnung (Ischiadicus) gab keine Differenz 2 mal 24 St. post op., und eine unblutige Tendosynovitis TBC brachii hatte — 3 Proz. Hb 3 mal 24 St. post op.

Ein Carcinoma mammae (blutig) zeigte 3 Proz. Hb-Zunahme 24 St. nach der Operation und 7 Proz. Hb Abnahme 4 mal 24 St. post op. (Nachblutung).

Eine Hydrocele sinistra (unblutig) gab eine Zunahme von 3 Proz. Hb 3 mal 24 St. post operationem.

Wenden wir uns nun der Frage des Wasserverlustes und der venösen Eindickung, die das Blut in der Äthernarkose erleiden soll, zu. Unsere Untersuchungen lassen diese Auffassung in der Deutung der Schwankungen des Hb und der roten Blutkörperchenzahl nicht zu. Wir können an den Wasserverlust und an die venöse Eindickung als Ursache der Hämoglobinsteigerung und der Vermehrung der roten Blutkörperchenzahl nicht mehr recht glauben, obschon sie in der ältern Literatur eine große Rolle spielt. (S. Archiv für experimentelle Pathologie und Therapie, Bd. 41, S. 12. Inauguraldissertation, Leipzig 1905, Viktor Leo Schmidt.)

erklären können, die eben bei gesunden und kräftigen Individuen ein positives Resultat hervorruft.

Man bedenke nur, wie rasch ein Liter physiologischer Kochsalzlösung als Infusion resorbiert wird, selbst bei Menschen, die gar nicht an Wassermangel leiden, ferner wie schnell der Magen Wasser resorbiert. Wie rasch wird ein Klysma vom Darm aufgenommen? Ich könnte die Beispiele noch vermehren. Umgekehrt gestatten uns die Physiologie und die neueren Untersuchungen über Viskosität des Blutes den Schluß, daß das Blut Wasserverlust sehr rasch ersetzt durch osmotische Vorgänge zwischen ihm und den Geweben. Wasser wird sehr rasch aus den Geweben ins Blut nachgesaugt und umgekehrt. Dies ist ja a priori schon eine teleologische Forderung. Wie sollte die molekulare Konzentration des Blutes einigermaßen konstant sein, wenn dieser Austausch nicht rasch vor sich gehen würde.

Jac. G. Otto fand dementsprechend (Malys Tierchemie, Bd. 15, S. 148) auch, daß bei Aderlässen an Mensch, Hund und Kaninchen während einiger Zeit nach dem Aderlasse infolge Aufsaugen von Gewebsflüssigkeit das Absinken der Blutkörperchenzahl und des Hämoglobingehaltes noch andauert.

Die Hämoglobinbestimmungen wurden in den meisten unserer Fälle am Tag vor der Operation gemacht. Anfangs dachten wir, als wir bei einigen Patienten nach der Narkose eine Hb-Zunahme konstatierten, die Vorbereitung zur Operation (Fasten, Darmreinigung usw.) könnten auch eine Eindickung des Blutes und eine scheinbare Hb-Vermehrung erzeugen. Den gleichen Einfluß dachten wir, würde auch der Wasserverlust an der Lungenoberfläche im Respirationstraktus überhaupt, infolge der Verdunstungskälte des Äthers auf den Hb-Gehalt haben. Ebenso sollte eventuell auftretendes Erbrechen während und nach der Narkose wirken. Wir haben die Ansicht von der Unmöglichkeit, die Hämoglobinunterschiede vor und nach der Narkose durch Wasserverlust des Blutes zu erklären, erst nach unsern Tierversuchen bekommen. Selbst wenn wirklich ein Wasserverlust durch die Narkose hervorgerufen würde, so müßte er sich so rasch ersetzen, daß man nicht noch 3 mal 24 St. und mehr nach einer unblutigen Operation, eine Hb-Vermehrung antreffen könnte.

Wie sollen wir nun den Blutverlust bei einer Operation beurteilen?

Selbst bei Hernienoperationen wird etwas Blut verloren. Viel ist es sicher nicht. Arterielle oder venöse Blutungen lassen sich im Verlauf einer Operation beurteilen, aber Parenchymblutungen sicher nicht. Die Fälle von Lokal- und Lumbalanästhesie

geben nach dieser Richtung hin etwas Aufschluß. Bei drei Hernien hatten wir keine Hb-Differenz. Ebenso wenig bei einer unblutigen Resektion der Vena saphena. Eine blutige Struma ergab 31 Proz. Hb-Verminderung noch 4 mal 24 St. nach der Operation, eine weitere blutige Struma eine Verminderung von 15 Proz. Hb 2 mal 24 St. post operationem, 24 St. nachher war die Differenz nur noch 5 Proz.

Eine blutige Struma, sowie eine Perityphlitis à froid (unblutig) zeigten 24 St. nach der Operation eine Abnahme von 6 Proz. Hb.

Eine Struma maligna ohne wesentliche Blutung ergab direkt nach der Operation eine Verminderung von 3 Proz., 8 mal 24 St. nach der Operation aber eine Zunahme von 8 Proz. Eine weitere Struma mit unblutigem Operationsverlauf hatte ebenfalls 24 St. post operationem eine Zunahme von 5 Proz. Der letzte der ohne Narkose operierten Fälle betrifft eine blutige Struma mit venösen Kapselblutungen mit Ligaturabriß der Arterie infolge Unruhe der Patientin und hatte trotzdem 24 St. nach der Operation eine Zunahme von 13 Proz. Hb, was sehr auffallend ist.

Ob die Vermehrung des Hb bei den genannten Strumenoperationen der Entfernung der erkrankten Thyreoidea zuzuschreiben ist, müssen wir dahingestellt lassen.

Wir sehen aus diesen Bestimmungen deutlich den Einfluß des Blutverlustes während der Operation auf den Hb-Gehalt.

Da wo wir aber Narkoseoperationen haben, ist die Schwierigkeit in der Deutung unüberwindlich. Auf der einen Seite Wirkung des Äthers auf die Erythrocyten, auf der andern Seite Blutverlust, der überhaupt nicht bestimmbar ist, eventuell Nachblutungen in Verbände hinein, in Tamponadehöhlen (namentlich bei Knochenoperationen).

Was sollen wir der direkten Ätherwirkung auf die Erythrocyten, somit auf das Hb, und was dem Blutverlust in die Schuhe schieben?

Wenn der Wasserverlust durch die Äthernarkose eine Rolle spielen würde, in der ganzen Frage, so könnten wir die Fälle mit Hb-Vermehrung nach der Narkose durch diesen Wasserverlust erklären. Wir könnten sagen: die Vermehrung des Hb ist nur eine scheinbare. (S. Dr. Thomas, Archiv für experimentelle Pathologie und Therapie, Bd. 41, S. 12.)

Wo wir eine Hb-Verminderung fanden, könnten wir, wo die Operation nicht blutig war, einwenden:

1. Ja, der Blutverlust läßt sich gar nicht so genau bestimmen bei einer Operation, vielleicht ist mehr Blut verloren gegangen als man glaubte.

2. Ist die Möglichkeit einer Nachblutung, selbst einer unwesentlichen, nicht beobachteten nicht zu bestreiten.

Eine Schwierigkeit in der Deutung der Bestimmungen am Menschen war auch noch die, daß wir unsern Patienten nicht zumuten konnten, sich nach der Operation etwa 2stündlich oder 6stündlich mit der Frankeschen Nadel stechen zu lassen. Es wäre sonst sicher eine bessere Deutung und genauere Verfolgung der Hb-Schwankungen möglich gewesen. Aus dem gleichen Grunde mußten wir auch auf Blutkörperchenzählung am Menschen verzichten.

Immerhin ist es an und für sich interessant, festzustellen, daß von 103 operierten Fällen

1. bei 11 Fällen mit Lokal- oder Lumbalanästhesie eine Vermehrung des Hb bei 2 Fällen eintrat, eine Verminderung des Hb bei 6 Fällen, während bei drei Fällen der Hb-Wert gleich blieb;
2. daß bei 76 unblutigen Narkoseoperationen in 28 Fällen eine Hb-Vermehrung, in 48 Fällen eine Hb-Verminderung zu konstatieren war, in 5 Fällen blieb das Hb auf dem gleichen Wert stehen;
3. bei 15 blutigen Narkoseoperationen trat in 11 Fällen eine Hb-Verminderung in 4 Fällen eine Hb-Vermehrung auf.

Die Regeneration des Hb, bzw. die Rückkehr auf den Wert vor der Operation dauerte im Durchschnitt 6—7 Tage, doch konnte dies nur bei wenigen Patienten in Berücksichtigung gezogen werden, aus den schon angeführten äußern Gründen. Damit finden wir uns so ziemlich in Übereinstimmung mit den Versuchen „Über das Verhalten des Blutes bei Aderlassen“ von Jac. G. Otto in *Malys Tierchemie*, Bd. 15, S. 148.

Wir haben, es sei dies nur nebenbei bemerkt, die Ansicht gewonnen, daß die Kachexie eine Rolle spielt in der Regeneration des Hb und daß bei Knochenoperationen die Entfernung eines tuberkulösen Herdes nicht gleichgültig ist für die Regeneration. Es hört vielleicht die toxische Schädigung des Knochenmarks auf. Einen ähnlichen Einfluß möchten wir, wie schon gesagt, der Entfernung der kranken Schilddrüse zuschreiben.

Am Schlusse unserer Hb-Bestimmungen am Menschen sahen wir, daß wir keine genaue Erklärung für die Hb-Schwankungen finden konnten; ob wir die Klassifikation unserer Fälle vornahmen nach

- a) Vorbereitungen zur Operation,
- b) Dauer der Narkose,

- c) Menge des verbrauchten Äthers,
- d) Verlauf der Narkose (Brechen, Wasserverlust usw.),
- e) oder nach dem erlittenen Blutverlust

war einerlei. Wir konnten zufolge der Verschiedenheiten in der Deutung der Resultate, und bei den vorhandenen unkontrollierbaren Fehlerquellen zu keinem einheitlichen Schluß kommen. Uns mußte das Tierexperiment aufklären, und es hat es auch getan.

Wir möchten hier noch auf einen Punkt aufmerksam machen der in der Frage der Ätherwirkung auf die Erythrocyten und ihren Zerfall von großer Wichtigkeit ist. Es ist dies nämlich die Temperatur, mit der die Ätherdämpfe in die Lunge gelangen und die Konzentration derselben. Daß diese Momente von der größten Wichtigkeit sind für die Frage der Hämolyse, geht aus den Untersuchungen Engelhardts mit aller Sicherheit hervor. (G. Engelhardt, Experimentelle Beiträge zur Äthernarkose. Verhandl. Deutscher Naturforscher und Ärzte, 75., Kassel 20.—26. IX. 1903.) Leider konnten wir die Temperatur des Äthers und die Konzentration in den Rahmen unserer Untersuchungen nicht mit einbeziehen.

Hämoglobinbestimmungen und Blutkörperchenzählungen vor und nach Äthernarkosen am Kaninchen.

Da uns die Hb-Schwankungen bei den kurz dauernden Narkosen am Menschen, infolge der Schwierigkeit ihrer Deutung, über die Vorgänge in der Blutzusammensetzung während und nach der Narkose nicht aufklären konnten, haben wir zum Tierexperiment gegriffen, wo wir die Frage des Blutverlustes ausschließen und uns nur auf reine Narkosen ohne Operation beschränken konnten¹⁾.

Kaninchen I. Hämoglobin 70 Proz. (nach Sahli). Erythrocyten 6431000.

1) Es war bei den Narkosen der Kaninchen sehr schwierig, die Pupille als Kriterium der Tiefe der Narkose zu benutzen, ebenso wenig leistete die Beobachtung des Cornealreflexes einen Dienst. Das erstere kommt daher, daß bei den Tieren, die uns zur Verfügung standen, die Iris fast gar keine Kontrastfärbung zum Schwarz der Pupille hatte, der zweite Umstand wird durch die geringe Narkotisierungsbreite (d. h. den obern und den untern Schwellenwert der Toleranz) der Kaninchen erklärt. Wir mußten uns auf die Respiration und die Intensität des Herzspitzenstoßes verlassen, was eine sehr mühsame Arbeit war bei stundenlangen Narkosen, um so mehr als die Exkursion der Thoraxwand in tiefer Narkose sehr klein wird. Die Wölbung der Cornea ist bei den Kaninchen eine sehr geringe, so daß dies auch noch die Beobachtung der Pupille erschwerte.

a) Vom 8. bis 15. X.: 5 Narkosen 485 g Äther 182 Minuten. Abnahme 10 Proz. Hb = —14,28 Proz., Zunahme der Erythrocyten + 300 000 = + 4,66 Proz.

b) Vom 16. bis 19. X.: 9 Narkosen 885 g Äther 350 Minuten. Abnahme 14 Proz. Hb = —20 Proz. Abnahme der Erythrocyten —761 000 = —11,31 Proz.

c) Am 21. X.: die 10. Narkose 945 g Äther 368 Min.¹⁾

Am 26. X.: —3 Proz. Hb = —4,29 Proz. Verminderung gegenüber dem Wert vor den Narkosen (70 Proz.).

Hämoglobin: + 11 Proz. Hb = + 20 Proz. Zunahme gegenüber dem Wert nach der 9. Narkose.

Erythrocyten —84 334 = —1,3 Proz. Abnahme gegenüber dem Wert vor der Narkose.

Nach 5 Tagen haben wir eine fast vollständige Regeneration des Hämoglobins, nachdem 10 Narkosen vorangegangen waren. Die Regeneration der Erythrocyten, die, wie wir bei den zwei folgenden Kaninchen sehen werden, nur dann zerfallen und an Zahl abnehmen, wenn eine toxische Ätherwirkung eintritt bei starker Konzentration der Ätherdämpfe (vergl. Engelhardt-Gießen, Experimentelle Beiträge zur Äthernarkose, Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte. 75. Kassel 20. bis 26. IX. 1903), diese Regeneration macht sich nach drei Tagen fast vollständig, ja vollständig, wenn wir die Fehlerquelle der Methode (—3 Proz.) der Zählung berücksichtigen. Die Regeneration der Blutkörperchenzahl geht derjenigen des Hämoglobins voraus, was mit den Untersuchungen von Jac G. Otto „Über das Verhalten des Blutes bei Aderlässen“ in Malys Tierchemie, Bd. 15, S. 148 übereinstimmt. Wir haben bei diesem Tier bei der 9. und 10. Narkose beinahe Exitus durch Lähmung des Atemzentrums eintreten lassen. Da kommt bereits die toxische Wirkung des Äthers zustande, wie bei den zwei nächsten, zu Tode narkotisierten Kaninchen. Am 19. X. (9. Narkose) haben wir eine Verminderung der Erythrocyten um 761 000. (Ein Sinken von 6 731 000 auf 5 970 000). Am 15. X. nach der 5. Narkose trat keine Verminderung ein, weil die toxische Grenze nicht erreicht wurde, sondern eine leichte Vermehrung der Erythrocytenzahl, nämlich + 300 000. Am 19. X. nach der 9. Narkose haben wir eine gewaltige Abnahme der Blutkörperchenzahl wie bei den zu Tode narkotisierten Tieren (siehe Kaninchen II und III). Wir sind überzeugt davon, daß wir nach der 9. Narkose des I. Kaninchens hämorrhagisches Höhlentranssudat gefunden hätten, wie bei Kaninchen II und III, denn es war auch schon die toxische Schwelle erreicht. Aus dem Sinken des Hämoglobins bei Kaninchen I geht hervor, daß mit zunehmender Narkose die Widerstandskraft der Erythrocyten gegenüber dem Narkotikum steigt, denn wir haben nach den fünf ersten Narkosen ein verhältnismäßig rapideres Sinken des Hb-Wertes als nach den vier folgenden Narkosen. Dies bestätigt die Untersuchungen Engelhardts (Experimentelle Beiträge zur

1) Die 10. Narkose mußte wie die 9. sistiert werden. Die Atmung wurde sehr frequent, oberflächlich. Das Kaninchen machte beinahe Exitus durch Lähmung des Atemzentrums, der Spitzenstoß war kaum mehr fühlbar.

Äthernarkose. Verhandlungen deutscher Naturforscher und Ärzte. 75. Kassel 20. bis 26. IX. 1903).

Kaninchen II. Dieses Tier wurde absichtlich zu Tode narkotisiert durch starke Konzentrierung der Ätherdämpfe.

a) Hämoglobin 75 Proz. (nach Sahli). Erythrocyten 8 675 000.

1. Narkose: 157 g Äther, 60 Min. Exitus.

Sofort nach dem Exitus wurde das Blut aus dem linken Ventrikel bestimmt und ergab:

Hämoglobin 65 Proz. (nach Sahli), was einer Abnahme von —13,33 Proz. entspricht.

Erythrocyten 7 594 000 = —1 081 000 = —12,4 Proz.

Der Tod erfolgte durch Lähmung des Atemzentrums; der Herzspitzenstoß war kaum noch fühlbar nach Stillstand der Atmung. Das Blut des linken Ventrikels war auffallend schwarz gefärbt. Die Blutkörperchenform war sehr verändert, fast alle Blutkörperchen waren gezackt (Sternformen), wir sahen viele Halbmonde, d. h. Reste zerfallener Blutkörperchen, was vor der Narkose nicht der Fall war. Daneben waren auch massenhaft Hämoglobinschollen zu sehen. In den serösen Höhlen fand sich ein hämorrhagisches Transsudat. Dieses Transsudat spricht zweifellos für eine Gefäßschädigung bei der toxischen Ätherwirkung.

Kaninchen III. Dieses Tier wurde in der gleichen Weise behandelt wie das zweite Kaninchen. Es trat auch Exitus ein durch Atemstillstand, der Herzspitzenstoß war noch einen Augenblick fühlbar. Das Blut des linken Ventrikels war ebenfalls schwarz. Die Blutkörperchen waren größtenteils in die bizarrsten Formen umgewandelt. Man sah ebenfalls viele Hämoglobinschatten und Zerfallprodukte von roten Blutkörperchen. Ein hämorrhagisches Höhlentranssudat war ebenfalls vorhanden. (Gefäßwandschädigung bei toxischer Ätherwirkung.)

a) Hämoglobin 70 Proz. (nach Sahli). Erythrocyten 5 800 000.

1. Narkose: 350 g Äther, 80 Min. Exitus.

Sofort nach dem Exitus wurde das Blut aus dem linken Ventrikel bestimmt und ergab

Hämoglobin 60 Proz. (nach Sahli), was einer Abnahme von —14,28 Proz. entspricht.

Erythrocyten: 4 128 000 = —1 672 000 = —28,9 Proz.

Man könnte aus der Menge des gebrauchten Äthers und aus der Dauer der Narkose bei Kaninchen II und III

(Kaninchen I 157 g Äther 60 Min.

Kaninchen III 350 g „ 80 „)

und der daraus resultierenden Differenz der Blutkörperchenzahl

(Kaninchen II —1 081 000 Abnahme

Kaninchen III —1 672 000 „)

einen Schluß ziehen auf einen individuellen Unterschied im Widerstand der Blutkörperchen gegenüber dem Äther. Wir glauben jedoch die erhöhte Abnahme der Erythrocytenzahl bei dem dritten Kaninchen eher einer höheren Konzentration der Ätherdämpfe

(Kaninchen II 157 g Äther in 60 Min.

Kaninchen III 350 g „ „ 80 „)

zuschreiben zu müssen. Kaninchen III verbrauchte fast in derselben Zeit die doppelte Menge Äther.

Kaninchen IV. Hämoglobin 70 Proz. (nach Sahli). Erythrocyten 5 555 000.

a) Vom 9. bis 16. X.: 5 Narkosen 500 g Äther 240 Min. Abnahme 10 Proz. Hb = $-14,28$ Proz., Zunahme der Erythrocyten $+ 243\,000 = + 4,38$ Proz.

b) Vom 17. bis 18. X.: 7 Narkosen 700 g Äther 328 Min. Abnahme -13 Proz. Hb = $-18,58$ Proz. Zunahme der Erythrocyten $+ 514\,000 = + 9,2$ Proz.

Wir haben hier eine Vermehrung der Erythrocyten um 9,2 Proz., eine Hb-Abnahme von 18,58 Proz. Die siebente Narkose dieses Tieres dauerte 53 Minuten mit 100 g Ätherverbrauch. Die toxische Grenze der Ätherwirkung wurde nicht erreicht wie bei der neunten Narkose des ersten Kaninchens, wo beinahe Exitus eingetreten wäre. Wir haben eine weitere Abnahme des Hämoglobins um 3 Proz. gegenüber den 60 Proz. Hb nach der fünften Narkose vom 16. X., was wiederum das Gesetz von Engelhardt, wonach mit zunehmender Narkose der Widerstand der roten Blutkörperchen steigt, bestätigt. Nach den ersten 5 Narkosen hatten wir eine Hb-Ver-minderung von 14,28 Proz., die durch zwei weitere Narkosen auf 18,58 Proz. gesteigert wurde. Nach der siebenten Narkose sahen wir im Blute des Kaninchens hämoglobinärmere Blutkörperchen und viele Hämoglobinschollen, sowie die bizarrsten Formen. Die Zunahme der Zahl der Roten läßt sich nicht durch Eindickung des Blutes infolge von Wasserverlust und Venöswerden desselben erklären. Die Zählungen wurden in einem Zeitpunkt gemacht, wo der Wasserverlust sich leicht hätte regenerieren können durch Nachsaugen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn.

c) Vom 18. bis 21. X.: 9 Narkosen 900 g Äther 408 Min.

d) Am 28. X.: 66 Proz. Hämoglobin = $-5,7$ Proz. Abnahme gegenüber dem Wert vor den Narkosen.

Erythrocyten $5\,517\,000 = -38\,000 = -0,68$ Proz. (innerhalb der Fehlergrenze).

7 Tage nach der neunten Narkose steht die Blutkörperchenzahl etwas unterhalb des Anfangswertes, was jedoch innerhalb der Fehlergrenze der Methode liegen kann. Alle Blutkörperchen haben in der Zeißschen Kammer wieder gleichmäßige Form und Größe wie vor der Narkose. Die Regeneration der Blutkörperchenzahl eilt auch diesmal derjenigen des Hb voraus (vergl. J. G. Otto, „Über das Verhalten des Blutes bei Aderlässen in Malys Tierchemie“, Bd. 15, S. 148).

Kaninchen V. Hämoglobin 60 Proz. (nach Sahli). Erythrocyten 5 439 000.

a) Am 10. X.: 1. Narkose 270 g Äther 120 Min. Abnahme 10 Proz. Hb = $-16,66$ Proz. Zunahme der Erythrocyten $5\,585\,000 = + 146\,000 = + 2,68$ Proz.

b) Am 11. X.: Hämoglobin 50 Proz. = $-16,66$ Proz. (ohne neue Narkose). Erythrocytenzahl $6\,082\,000 = + 643\,000 = + 8,45$ Proz. Zunahme.

c) Am 15. X.: Hämoglobin 53 Proz. = $-11,7$ Proz. Abnahme (ohne neue Narkose). Erythrocytenzahl = $5\,884\,000 = -198\,000$

unter den Wert vom 11. X. zurückgegangen, $= + 445\,000$ Zunahme gegenüber dem Wert vor der 9. Narkose vom 10. X. $= + 8,19$ Proz.

d) Vom 15. bis 18. X.: 3 Narkosen 470 g Äther 192 Min. Abnahme: 7 Proz. Hb $= -11,7$ Proz. Zunahme der Erythrocyten (6 089 000) $= + 205\,000$ gegenüber dem Wert vom 15. X. $= + 3,48$ Proz. $= + 650\,000$ gegenüber dem Wert vor der Narkose vom 10. X. $= + 11,9$ Proz.

Wir haben somit eine weitere Zunahme der roten Blutkörperchen durch die neuen Narkosen vom 15. und 17. X.

e) Vom 18. bis 22. X.: 7 Narkosen 870 g Äther in 352 Min.

f) Am 29. X. (7 Tage nach der letzten Narkose) 59 Proz. Hämoglobin $= -1,66$ Proz. Abnahme vom Anfangswert. Erythrocytenzahl 6 650 000 $= + 561\,000$ gegenüber dem Wert vom 18. X. $= + 9,25$ Proz. Zunahme $+ 1\,211\,000$ gegenüber dem Wert vor der Narkose vom 10. X. $= + 22,7$ Proz. Zunahme.

g) Am 5. XI. Hämoglobin 58 Proz. Abnahme -2 Proz. $= -3,32$ Proz. Zunahme der Erythrocyten 5 769 000 $= + 33\,000$ Vermehrung über den Wert vor den Narkosen, $= + 6$ Proz. Zunahme, noch 14 Tage nach der letzten Narkose.

Die Zählung der Erythrocyten wurde am 10. X. direkt nach einer Narkose von 2 Stunden Dauer (ohne Unterbrechung), mit einem Ätherverbrauch von 270 g, vorgenommen. Es war dies eine sehr intensive Ätherwirkung, wie wir sie bis hier noch keinem Tier zugemutet hatten. Wir fanden sehr viele geschrumpfte Blutkörperchen bei der Zählung in der Zeißschen Kammer, sowie viele Blutschatten, was unmittelbar vor der Narkose nicht der Fall war. Bei beiden Zählungen, vor wie nach der Narkose, wurde dieselbe Hayemsche Flüssigkeit benutzt. Wenn man Skeptiker ist, so muß man bei diesem Befund unbedingt zugeben, daß durch diese intensive Ätherwirkung wenigstens die Blutkörperchen in ihrem Verhalten gegenüber der Hayemschen Lösung sich verändert haben, und das ist schon etwas. Wir werden aber gleich sehen, daß diese protrahierte Narkose vom 10. X. auf die Blutzusammensetzung des Kaninchens einen noch weitergehenden Einfluß ausgeübt hat. Auffallend war die geringe Vermehrung der Zahl der Erythrocyten nach der Narkose. Wir fanden eine Vermehrung von 5 439 000 auf 5 585 000 also eine Zunahme von plus 146 000 pro cmm. Bei unseren früheren Versuchen waren wir an größere Zunahmen der Zahl der roten Blutkörperchen gewöhnt. Wir wiederholten daher die Zählung am folgenden Tage (11. X.), ohne das Tier einer neuen Narkose zu unterwerfen, und fanden 24 Stunden nach der langen Narkose vom 10. X. denselben Hämoglobinwert (50 Proz. Hb), was einer Verminderung von $-16,66$ Proz. entspricht. Zu unserer großen Überraschung fanden wir nun eine Zunahme der Erythrocyten von 643 000 pro cmm, was 8,45 Proz. ausmacht, während unmittelbar nach der Narkose vom 10. X., also 24 St. vor der zweiten Zählung die Zunahme bloß 146 000 gewesen war oder 2,68 Proz. Wie will man da 24 St. nach der Narkose noch von Wasserverlust und venöser Eindickung reden oder von Gefäßnervenwirkung, nachdem das Tier sich wieder munter im Stall herumgetrieben hat, und Wasser und feste Nahrung zur Genüge wie vor der Narkose zu sich genommen hatte? —

Wenn die Theorie vom Wasserverlust, von der venösen Eindickung infolge der Äthernarkose Füße hätte, so müßte logischerweise unmittelbar nach der Narkose die Zunahme der Erythrocytenzahl viel bedeutender sein als 24 St. nach Ablauf der Narkose. Es war gerade das Umgekehrte der Fall.

Wenn die Narkose eine Herabsetzung des Wasserhaushaltes im Blute zur Folge gehabt hätte, und somit eine Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen eintreten würde, so können wir an der Hand der neueren Untersuchungen über die Viskosität des Blutes und an der Hand des Gesetzes der Osmose verlangen, daß sich die erhöhte molekulare Konzentration des Blutes infolge des Wasserverlustes ausgleicht so rasch wie möglich. Dies ist a priori schon eine teleologische Forderung. Der Ersatz würde sich durch Kapillariosmose, durch Nachsaugen von Wasser aus den Geweben machen, sowie durch äußere Wasserzufuhr, und dazu braucht es sicher nicht 24 St., was wir an genügenden Beispielen in der Pathologie erkennen können.

Wir konstatierten bei diesem Kaninchen direkt nach der Narkose eine Zunahme der Erythrocyten um 2,68 Proz. (plus 146 000 pro cmm), 24 St. nach der Narkose eine Zunahme von 8,45 Proz. (plus 643 000 pro cmm). Es ist dies ein schlagender Beweis für die Ungültigkeit der Theorie des Wasserverlustes des Blutes durch die Narkose, der man in der Literatur so oft begegnet. Daß nach der Narkose noch ein Wasserverlust eintrete, wird doch sicherlich niemand behaupten wollen. Wir können diese Zunahme der Erythrocytenzahl (plus 8,45 Proz.) nur durch wirkliche Neueinwanderung aus dem Knochenmark erklären. Ja, bedingt denn diese Neueinwanderung der Erythrocyten keine Erhöhung der molekularen Konzentration des Blutes, müßten wir nicht schließlich durch gehäufte Narkose, durch Wassernachsaugung aus den Geweben und Neueinwanderung von roten Blutkörperchen aus dem Knochenmark eine hydrämische Plethora bekommen? Wir können diesen Einwendungen gegenüber ruhig entgegenen, daß wir viele Blutschatten, viele Hb-Schollen, viele geschrumpfte Blutkörperchen nach der Narkose vom 10. Okt. in der Zeißschen Kammer fanden, also den objektiven Ausdruck der Schädigung der Blutkörperchen. Wir wissen nun, daß diese Blutkörperchenderivate in der Milz und Leber schon physiologischerweise abgefaßt werden.

24 St. nach der Narkose vom 10. Okt. war bei der neuen Zählung der objektive Ausdruck des Zerfalls der Blutkörperchen viel geringer, die Blutschatten waren seltener, ebenso die Hb-Schollen und

die geschrumpften Blutkörperchen. Immerhin war noch ein Unterschied gegenüber dem Bild vor der Narkose. Wir fanden zudem neue Elemente im Blut, kleinere Blutkörperchen ohne zentrale Delle wie die alten, die sich im Durchmesser ungefähr verhielten wie 1 : 2. Diese kleinen Blutkörperchen waren viel hämoglobinreicher, dunkler.

Aus diesen Beobachtungen ziehen wir den Schluß, daß die alten Blutkörperchen geschädigt wurden durch die intensive Narkose vom 10. Okt. (270 g Äther in 2 St.). Die Schädigung ist nicht gleichmäßig, sie wird vermutlich nach dem Alter der einzelnen Blutkörperchen kleiner oder größer ausfallen, die Zerfallsprodukte werden sukzessive aus der Blutbahn fortgeschafft. Es kann aus einem Blutkörperchen, dessen Lezithinhülle geschädigt wurde, vorerst Hämoglobin austreten, und der endgültige Zerfall des Blutkörperchens kommt erst später. Entsprechend dem Zerfall der alten Blutkörperchen findet eine Neueinwanderung von Elementen aus dem Knochenmark statt. Durch diesen Ausgleich wird die molekulare Konzentration des Blutes erhalten.

Wir konnten leider nicht Gefrierpunktsbestimmungen vor und nach der Narkose am Blut vornehmen, aber wir zweifeln, gestützt auf unsere Beobachtungen, nicht daran, daß wir vor, wie nach der Narkose denselben Gefrierpunkt gefunden hätten. Fünf Tage nach der langen Narkose vom 10. Okt. haben wir eine neue Bestimmung vorgenommen, ohne das Tier frisch zu narkotisieren. Sie ergab:

53 Proz. Hb. = — 11,7 Proz. Abnahme vom Anfangswert
und 5 884 000 Erythrocyten.

Es ist also die Vermehrung der Zahl um 198 000 zurückgegangen im Vergleich zu derjenigen vom 11. Okt., die Vermehrung über den Wert vor der Narkose beträgt noch + 445 000.

Wir nehmen infolgedessen eine sukzessive Elimination der durch die Narkose geschädigten Blutkörperchen an. Die Widerstandslosen werden durch die Narkose sofort derart geschädigt, daß sie sehr rasch zerfallen, sie würden den Blutschatten und den ganz Hb-armen Blutkörperchen mit großer zentraler Delle, die wir nach der Narkose in der Zeißschen Kammer so zahlreich sahen, entsprechen, die für den Kampf ums Dasein kräftiger ausgestatteten Elemente würden die nach der Narkose stark geschrumpften Blutkörperchen ausmachen, die aber keinen Hb-Austritt erkennen ließen, und die nachträglich eliminiert werden. Entsprechend diesem Zerfall, entsprechend der Tätigkeit der Organe, die Blutkörperchen und deren

Zerfallsprodukte verarbeiten, findet nun eine Einwanderung neuer Elemente aus dem Knochenmark statt.

Vom 15. bis 18. X. haben wir dasselbe Kaninchen in zwei Malen wieder narkotisiert (100 g Äther in 37 Min. am 15. X., 100 g Äther in 35 Min. am 17. X.).

Am 18. X., also 24 St. nach der dritten Narkose, ergab die Zählung 53 Proz. Hb ($= -11,7$ Proz. Abnahme vom Anfangswert). Erythrocyten $6\,081\,000 = +205\,000$. Zunahme gegenüber dem Wert vor dem 15. X. $= +3,48$ Proz.

Der Wert des Hb blieb gleich wie vor der zweiten Narkose (53 Proz.), was wiederum die Untersuchungen Engelhardts bestätigt, wonach mit zunehmender Narkose der Widerstand der Blutkörperchen gegen das Narkotikum wächst.

Wir konstatierten nach der dritten Narkose auch wiederum Blutkörperchenzerfall. Wir sahen Hämoglobinschollen und folgende veränderte Blutkörperchenformen:

1. Blutkörperchenrest.
2. Blutkörperchenschatten mit spärlichen Hb.-Schollen am Rand.
3. Sternformen.
4. Hb.-Saum.
Große Hb.-freie Delle.
5. Brotgipffelformen.

An einem Zerfall infolge der gehäuften Narkose ist somit absolut nicht zu zweifeln. Wenn wir nun trotzdem 24 St. nach Ablauf der Narkose eine Vermehrung der Zahl der Roten fanden, so kann dieselbe bei einem so ausgesprochenen Zerfall nur auf Neueinwanderung aus dem Knochenmark beruhen.

Vom 18. X. bis 22. X. wurde dasselbe Kaninchen 4 mal narkotisiert (400 g Äther in 160 Min.). Im ganzen hatte das Tier nun in sieben Narkosen 870 g Äther in 352 Min. gehabt in einem Zeitraum von 12 Tagen. Mit der frischen Zählung warteten wir absichtlich 7 Tage, sie ergab:

am 29. X.: 59 Proz. Hb $= -1,66$ Proz. (Abnahme vom Anfangswert).
 $6\,650\,000$ Erythrocyten $= 561\,000$ mehr als am 18. X. $= +9,25$ Proz.

Zunahme $\doteq + 1\,211\,000$ Zunahme gegenüber dem Wert vor der Narkose
 $= + 22,7$ Proz. Zunahme.

Bei einer derartigen Zunahme der Erythrocyten noch 7 Tage nach Ablauf der Narkose, scheint uns jeder Versuch, die Vermehrung der Zahl durch Wasserverlust zu erklären, als absurd. Wir müssen noch bemerken, daß uns hie und da bei den Zählungen riesige Blutkörperchen im Vergleich zur Größe der normalen vorgekommen sind, die Hb-reich waren, und die uns ganz an Megaloblasten erinnerten.

Normale Größe.

Megaloblast (?)

14 Tage nach der Narkose vom 22. Okt. wiederholten wir die Bestimmung, sie ergab:

Am 5. Nov. 58 Proz. Hämoglobin $= - 3,32$ Proz. Abnahme vom Anfangswert. 5 769 000 Erythrocyten $= + 330\,000$ Vermehrung über den Anfangswert.

Vom 29. Okt. bis 5. Nov. ist die Zahl der Roten ohne neue Narkose gesunken von 6 650 000 auf 5 769 000, und hat sich somit dem Wert vor den Narkosen genähert. Daraus gestatten wir uns wieder den Schluß, daß die geschädigten Blutkörperchen nach und nach eliminiert werden, daß der Ersatz für sie geschaffen wird, bevor sie vollständig aus der Blutbahn eliminiert sind, denn sonst wäre die Zahl am 29. Okt. nicht so exzessiv erhöht gewesen.

Wir erblicken in diesen Vorgängen im Blut eine zweckmäßige teleologische Einrichtung des Organismus, der alles Interesse daran hat, daß die molekulare Zusammensetzung des Blutes so rasch wie möglich ausgeglichen wird. Wir möchten an der Hand dieser Zählungen sagen, daß uns gleichsam der mathematische Beweis für die Einwanderung der roten Blutkörperchen aus dem Knochenmark, hervorgerufen durch die Äthernarkose, gelungen ist. Daß durch die Narkose das Knochenmark gereizt wird, beweist der Umstand, daß Dr. K. Tenner in 72 Proz. der Fälle bei Äthernarkose am Menschen Leukocytose fand. Es sind dies Bestimmungen am operierten Menschen. (Vgl. Schmidts Jahrbücher 1905, S. 286.) Wenn schon eine einmalige kurz dauernde Äthernarkose einen derartigen Einfluß auf das Knochenmark ausübt, daß in 72 Proz. der Narkosen Leukocytose auftritt, wieviel mehr müssen erst dann solch protrahierte Narkosen am Tier eine Reizung des Knochenmarks bewirken. Wenn wir dies bedenken, so kann uns die Funktionssteigerung des

Knochenmarks für die roten Blutkörperchen, bewirkt durch die langen Narkosen, nicht mehr in Erstaunen versetzen.

Kaninchen VI. a) Am 8. X.: Hämoglobin 60 Proz. (nach Sahli). Erythrocyten 3 778 000.

Wir haben die Zählung der Roten 4 mal wiederholt, da uns der Wert zu niedrig vorkam, aber wir fanden immer eine dem Mittelwert von 3 778 000 ganz nahestehende Zahl.

b) Vom 9. bis 16. X.: 4 Narkosen 400 g Äther in 183 Min.

c) Am 17. X.: 60 Proz. Hämoglobin = keine Differenz. Erythrocyten = 5 999 000 = + 2 221 000 = + 58,8 Proz.

d) Vom 18. bis 22. X.: 7 Narkosen 700 g Äther in 297 Min.

e) Am 30. X.: 8 Tage nach der 7. Narkose. Hämoglobin 60 Proz. = keine Differenz. Erythrocyten 6 452 000 = + 453 000 = + 7,57 Proz. gegenüber dem Wert vom 17. X.

Die Zählung vom 17. Okt. ergab eine Vermehrung der Erythrocyten um 2 221 000 = + 58,8 Proz. Diese Zunahme anders als durch Einwanderung neuer Elemente aus dem Knochenmark zu erklären, können wir uns nicht denken. Aus einem nicht erklärbaren Grunde hatte das Kaninchen vor Einleitung der Narkosen nur 3 778 000 Erythrocyten mit 60 Proz. Hämoglobin. (Bestimmung 4 mal gemacht.) 24 St. nach der 4. Narkose hatten wir, wie gesagt, eine Vermehrung der Zahl der Roten von 2 221 000. Wir betonen wiederum, daß in 24 St. ein durch die Narkosen eingetretener Wasserverlust sich durch Nachsaugen von Gewebsflüssigkeit hätte ersetzen können, und daß allein schon die gewaltige Zunahme von 2 221 000 gegen eine scheinbare Vermehrung der Erythrocyten durch Bluteindickung infolge der Narkose spricht. Daß mit der absoluten Vermehrung der roten Blutkörperchenzahl im Kubikmillimeter bei diesem 6. Kaninchen nicht eine Vermehrung des Hämoglobins, oder eine Verminderung desselben wie bei den anderen Versuchstieren eintrat, sondern daß der Hämoglobinwert nach den 4 Narkosen auf 60 Proz. stehen blieb, ist sehr leicht mit der Auffassung, die wir beim 5. Kaninchen vertreten haben, in Einklang zu bringen, nämlich:

Daß die vor den Narkosen vorhandenen Blutkörperchen Hämoglobin abgeben durch die Wirkung des Äthers, ohne sofort ganz zu zerfallen und eliminiert zu werden. Wir brauchen nur anzunehmen, daß das einzelne Blutkörperchen vor den vier Narkosen (Zahl 3 748 000) viel hämoglobinreicher war, als die im Verlauf der vier Narkosen neueingewanderten Blutkörperchen (Zahl 5 999 000). Tun wir dies, so wird es verständlich, warum der Hb-Wert am 17. X. gleich hoch war wie am 8. X., nämlich 60 Proz. Drei weitere Narkosen vom 18. X. bis 23. X. mit 300 g Äther in 114 Min. hatten

eine weitere Zunahme der Erythrocyten um 7,57 Proz. (+ 453 000) zur Folge, und zwar noch 8 Tage nachher. Der Hb-Wert blieb auch diesmal konstant (60 Proz.).

VII. Kaninchen. Leider ist es uns zu spät in den Sinn gekommen, neben dem mathematischen Beweis für unsere Einwanderungstheorie der roten Blutkörperchen, infolge der durch die Äthernarkose bewirkten Knochenmarkreizung auch noch den histologischen Beweis zu erbringen. Es gelang uns bei diesem Tier nicht Normoblasten nachzuweisen, wahrscheinlich weil der physiologischerweise im Knochenmark vorhandene normale Blutkörperchenvorrat, der auf Aufnahme in die Blutbahn wartet, durch die Narkosezahl noch nicht genügend erschöpft war. Es wurde das Knochenmark durch die fünf angewendeten Narkosen (vom 18. XI. bis 23. XI.) noch nicht in den Zustand der Insuffizienz versetzt, was wir am Auftreten von Normoblasten erkennen würden.

a) Am 16. XI.: Hämoglobin 60 Proz. (nach Sahli). 7 213 000 Erythrocyten.

Die Blutkörperchen haben in der Hayemschen Lösung alle gleichmäßige Form und Größe. Eine zugehörige Jennerfärbung ergab ebenfalls gleichmäßige Form und Größe, sowie gleichmäßigen Hämoglobingehalt der Blutkörperchen. Ganz selten war eine Sternform zu sehen.

b) Vom 18. XI. bis 23. XI. (9¼ Uhr vorm.) 5 Narkosen 500 g Äther in 180 Min.

c) 7 Std. nach der fünften Narkose vom 23. XI. ergab die Bestimmung: 65 Proz. Hämoglobin (nach Sahli) = + 5 Proz. Zunahme = + 8,3 Proz. 7 332 000 Erythrocyten = + 119 000 = + 1,66 Proz.

Die Blutkörperchen waren 7 Std. nach der 5. Narkose in der Hayemschen Flüssigkeit in großer Zahl geschrumpft, wir konstatierten wie bei anderen Versuchen Blutschatten, Hämoglobinschollen, Sternformen, sowie die bizarrsten Blutkörperchen-Deformierungen und dies in allen Gesichtsfeldern.

d) Am 26. XI.: 3 × 24 St. nach der 5. Narkose stand das Hämoglobin auf 56 Proz. Hämoglobin (nach Sahli) = —4 Proz. Abnahme = —6,6 Proz. Dementsprechend Erythrocyten 6 965 000 = —248 000 = —3,4 Proz.

Wir konstatierten also nach 3 mal 24 St. nach der 5. Narkose eine Hämoglobinabnahme, während wir 4¼ St. nach der 5. Narkose eine Hämoglobinzunahme fanden. Die Blutkörperchenzahl ist um 248 000 unter den Wert vor den Narkosen gesunken (= —3,34 Proz.). Wir glauben nicht, daß 3 mal 24 St. nach der 5. Narkose noch von

Wasserverlust die Rede sein kann. Das nachträgliche Absinken des Hämoglobins beweist sicherlich, einen nachträglichen Zerfall von durch die 5. Narkosen geschädigten Blutkörperchen, und deren Elimination. Daß wir nicht wie bei den früheren Versuchen drei Tage nach der 5. Narkose eine Zunahme, sondern eine Verminderung der roten Blutkörperchen antrafen (3,4 Proz.) beruht einfach darauf, daß wir nicht durch neue Narkose eine weitere Knochenmarksreizung erzeugten, wie dies am 18. XI. der Fall war, wo die Bestimmung $4\frac{1}{4}$ St. nach der 5. Narkose eine Zunahme von $+119\,000 = +1,66$ Proz. ergab. Es kann auch eine beginnende Insuffizienz des Knochenmarks dieses Kaninchens vorgelegen haben, was außerhalb unserer Beurteilung liegt, doch glauben wir diese Vermutung sehr durch das zugehörige Jennerpräparat vom 26. XI. gestützt: das folgendes Bild darbot:

Wir fanden rote Blutkörperchen mit polychromatophiler Degeneration, Mikro- und Makrocyten, also eine ausgesprochene Poikilocytose, die nur auf Neueinwanderung aus dem Knochenmark beruhen kann. Dabei waren auch massenhafte Sternformen zu sehen.

Es erklärt dieser Befund unserer Meinung nach, sehr leicht, warum die Zahl der roten Blutkörperchen am 26. XI. um 248000 ($-3,4$ Proz.) abgenommen hatte, und warum nicht, wie bei den früheren Versuchen eine Vermehrung vorhanden war. Bei den früheren Tierversuchen war eben ein suffizientes Knochenmark da, d. h.: es waren genügend Reserveblutkörperchen im Knochenmark präformiert, um bei Gelegenheit in die Blutbahn einzuwandern, während dies bei diesem VII. Kaninchen nicht der Fall war. Daher ergab das Jennerpräparat eine deutliche Poikilocytose und polychromatophile Degeneration roter Blutkörperchen, was sich so ziemlich mit dem Begriff der Insuffizienz decken würde.

e) Am 1. XII. haben wir eine neue Bestimmung ohne frische Narkose vorgenommen. Sie ergab:

60 Proz. Hämoglobin (nach Sahli) (keine Differenz),

Erythrocyten $6\,520\,000 = -445\,000 = -6,4$ Proz. (26. XI.)

$= -693\,000 = -9,6$ Proz. (16. XI.)

Wir erklären dieses weitere Absinken der Blutkörperchenzahl durch nachträgliche Elimination der durch die 5 Narkosen (18.—23. XI.) geschädigten Blutkörperchen. Im zugehörigen Jennerpräparat waren wieder normalere Verhältnisse wie vor der ersten Narkose. Wir sahen nur noch wenige Sternformen, selten noch poikilocytische Formen oder Formen mit polychromatophiler Degeneration. Daß wir es nicht mit Kunstprodukten in diesen Jennerpräparaten zu tun

haben, beweist das Auftreten polychromatophiler Degenerationsformen, denn diese kann man sicher nicht künstlich herstellen.

Bei diesem Kaninchen kommt nach den 5 gehäuften Narkosen das Gesetz von Engelhardt zum Ausdruck, nämlich, 1. daß kurze Narkose auf den Schmelzpunkt der roten Blutkörperchen ohne Einfluß ist, 2. daß bei längerer Narkose der Schmelzpunkt (d. i. die Auflösung der Lezithinhülle) um mehrere Grade sinkt, die Resistenz der roten Blutzellen gegen das Narkotikum aber steigt.

Es machte sich auch der Zerfall erst drei Tage nach der Narkose bei der Zählung vom 26. XI. geltend. 7 St. nach der 5. Narkose (23. XI.) hatten wir viele geschrumpfte Blutkörperchen, viele Hämoglobinschollen, die noch nicht eliminiert und abgefangen waren, die Zahl der roten Blutkörperchen war vermehrt ($+ 119000 = + 1,66$ Proz.). Wir waren eben mit unserer Bestimmung etwas zu früh gekommen, um wie gewöhnlich eine Abnahme des Hämoglobins zu konstatieren. Das Hämoglobin sank aber nachträglich von 65 Proz. (5 Proz. Zunahme $= + 8,3$ Proz.) auf 56 Proz. herab (am 26. XI.).

Wir wollen nicht vergessen anzuführen, daß wir am frisch hergestellten Jennerpräparat nach der 5. Narkose an vielen Blutkörperchen um die ganze Peripherie herum einen Kranz von stark lichtbrechenden gelblichen Kugeln, die wir als Fettsubstanz deuteten, sahen.

Am folgenden Tag war dieser Fettkugelnkranz am gleichen Präparat nicht mehr zu sehen. Ob sich diese Lezithinkugeln über Nacht im Zedernöl aufgelöst haben, können wir nicht beweisen, wohl aber vermuten. Wir sehen in diesem Fettkugelnkranz mit seiner starken Lichtbrechung einen Zerfall der Lezithinhülle infolge der Äthernarkose.

Schlußfolgerungen.

In allen Lehrbüchern findet man den Satz ausgesprochen: „Die Verbindung von Äther und Chloroform mit dem Blute ist eine lockere, die sich mit Luft sehr leicht austreiben läßt.“ Dieser Satz ist derartig abgefaßt, daß es sehr leicht den Anschein erwecken könnte, als gehe eine Narkose an den Bestandteilen des Blutes, ohne Spuren zu hinterlassen, vorbei. Es ist festgestellt, daß die genannten Narkotika mit Hilfe ihrer hochgradigen Affinität zu Lezithin und Cholestearin ihre Wirkung im Zentralnervensystem entfalten, und daß sie zu dem Ende die roten Blutkörperchen resp. deren Lezithinhülle als Vehikel benützen, in geringerem Maße gilt

das letztere für das Serum des Blutes. Es ist nun a priori unwahrscheinlich, daß die Narkose ihre zentrale Wirkung entfalte, ohne gleichzeitig eine Veränderung der roten Blutkörperchen hervorzurufen. Es wird dies auch niemand ernstlich bestreiten wollen. Der Umstand, daß sich die Verbindung der roten Blutkörperchen mit den Narkotika (Äther und Chloroform) durch Luft leicht austreiben läßt, ist noch kein Beweis dafür, daß die roten Blutzellen die Narkose mir nichts dir nichts ertragen, ohne alteriert zu werden. Wir haben bei unsern Untersuchungen die Überzeugung gewinnen können, daß jede Narkose eine Schädigung der roten Blutkörperchen im Gefolge hat. Die Schädigung kann allerdings sehr verschiedene Grade annehmen, sie kann unter Umständen so geringfügig sein, daß unsere gegenwärtigen Hilfsmittel nicht hinreichen, um eine Alteration zu beweisen. Wir denken dabei an die Schädigungen des Nervensystems wie sie z. B. bei Parästhesien der Tabetiker vorkommen ganz im Anfang der Erkrankung, und bei denen man anfangs auch keine anatomische Veränderung der Nervenfasern nachweisen kann. Wir denken an die von Edinger aufgestellte Theorie der physiologischen Degeneration und Regeneration des Nervensystems. Wir könnten noch weitere Parallelen ziehen. Wir sehen bei protrahierten Narkosen am Kaninchen Auftreten hämorrhagischer Transsudate der Höhlen, was sicher eine Gefäßschädigung, resp. eine erhöhte Durchlässigkeit beweist. Nun, wenn die Gefäße durch die Narkotika Äther und Chloroform geschädigt werden, so darf man auch eine minimalste Schädigung der roten Blutkörperchen postulieren.

Wir haben bei unseren Untersuchungen über die Wirkung des Äthers auf das Blut folgende Erfahrungen gesammelt.

1. Jede Narkose erzeugt Veränderungen an den roten Blutkörperchen, im Sinn einer Schädigung. Diese Schädigung kann sich unserer Beobachtung entziehen, wenn sie so geringgradig ist, wie sie eine einmalige Narkose, zum Zwecke der Vornahme eines chirurgischen Eingriffs von mittlerer Dauer (Hernien, Hydrocelen und ähnliche) setzt. Um diesen Grad der Schädigung festzustellen, müßten wir feinere Untersuchungsmethoden besitzen. Erreicht die Narkose eine zu lange Dauer, so treten sicher auch beim Menschen Veränderungen der roten Blutkörperchen ein, wie wir sie bei protrahierten Narkosen am Kaninchen nachgewiesen haben. Aus diesem Grunde hätten Blutkörperchenzählungen am Menschen wenig Sinn gehabt, denn die Narkosen unserer Patienten erreichten nie eine solche Zeitdauer, daß sie eine Schädigung gesetzt hätten, die für unsere Methoden an den roten Blutzellen nachweisbar gewesen

wäre. Die Konzentration der Ätherdämpfe war bei den Patienten auch nie so hoch, wie wir sie den Versuchstieren zumuten durften.

Wir dürfen ruhig annehmen, daß eine Narkose für einen chirurgischen Eingriff von nicht zu langer Dauer, bei richtiger Konzentration der Ätherdämpfe und nicht zu großem Temperaturunterschied an der Lungenoberfläche, den Grad einer gleichsam physiologischen Schädigung der roten Blutkörperchen nicht übersteigt. Daß die Konzentration der Ätherdämpfe und deren Temperaturunterschied gegenüber der Berührungsfläche in der Lunge von der größten Bedeutung für den Grad der Schädigung der roten Blutkörperchen ist, hat Engelhardt zur Genüge nachgewiesen. (Vgl. Engelhardt-Gießen, Experimentelle Beiträge zur Äthernarkose. Verhandl. der Ges. Deutscher Naturforscher und Ärzte, 75., Kassel 20.—26. IX. 1903.)

2. Aus den Zählungen der roten Blutkörperchen vor und nach Narkosen am Kaninchen geht hervor, daß die Vermehrung der roten Blutkörperchenzahl nach einer Narkose von langer Dauer, oder nach wiederholten kürzern Narkosen nicht eine scheinbare ist, durch Wasserverlust des Blutes und Eindickung bedingte, denn die Vermehrung der Zahl hält an, auch nach dem der postulierte Wasserverlust sich längst hätte ersetzen müssen und können. Wir müssen unbedingt eine Einwanderung von roten Blutkörperchen in die Blutbahn annehmen bei langdauernder Narkose, und zwar eine Einwanderung, die parallel geht dem Grad der Schädigung, den die in Zirkulation befindlichen Blutkörperchen durch die Narkose erfahren. Entsprechend dieser Schädigung, entsprechend der Elimination der geschädigten Erythrocyten aus der Blutbahn, geht parallel die Neueinwanderung von Elementen aus dem Knochenmark. Wir sehen darin einen teleologischen Vorgang des Organismus, der alles Interesse daran hat, den osmotischen Zustand und die Viskosität des Blutes im Gleichgewicht zu halten. Wir stellen uns die Sache so vor:

Einige ältere, schon sehr lange in Zirkulation befindliche Erythrocyten, die physiologischerweise schon minderwertig sind, werden schon durch geringe Äthereinwirkung in allererster Linie beeinflusst. Ihre Lezithinhülle zerfällt, das Hämoglobin tritt aus, es bleibt das Stroma. Damit wäre das Auftreten der Blutschatten bei unsern Kaninchen erklärt. Wieder andere, jüngere Formen, werden nur in ihrer Form verändert, es tritt partiell Hämoglobin aus, es entstehen Schrumpfformen im Sinne der „Sternformen“, „Helmformen“ usw. „Hämoglobinschollen“. Die ausgetretenen Blutkörperchen werden nun in der Leber, Milz usw. abgefangen, und zum Teil wieder verwertet.

Wir hoffen, daß es uns später gelingen wird, den Nachweis zu erbringen, daß auch eine einmalige Narkose bei einer Operation am Menschen, einen Zerfall der älteren in Zirkulation befindlichen Blutkörperchen hervorruft, und zwar werden wir unser Augenmerk speziell auf die Browiczschen Zellen, die im Lumen der Leberkapillaren sitzen, richten. Wir werden nachzuweisen haben, daß diese Browiczschen Zellen, die nicht identisch sind mit den Kupferschen Sternzellen, nach der Narkose mehr Blutkörperchenderivate enthalten, als es physiologischerweise der Fall ist.

Die von uns aufgestellte Theorie der vermehrten Einwanderung von Erythrocyten in die Blutbahn nach wiederholten Narkosen, hat gar nichts Unwahrscheinliches an sich, ganz abgesehen davon, daß sie durch unsere Versuche als bewiesen gelten muß.

Wir haben ein tagtägliches Analogon in der Verdauungsleukocytose, die eine Stunde nach der Mahlzeit beginnt, und die ihr Maximum (30—40 Proz. Vermehrung der polynuklearen Leukocyten) nach drei bis vier Stunden erreicht. Ich will die übrigen physiologischen Leukocytosen hier nicht einmal erwähnen. Die Verdauungsleukocytose beweist, daß im Knochenmark zur Ausübung einer physiologischen Funktion eine gewisse Zahl von Elementen präformiert vorhanden ist, die nur auf den Befehl zum Auswandern warten. Nehmen wir nun einmal an, daß für die Erythrocyten eine präformierte proportional große Zahl im Knochenmark vorhanden sei, die, wenn notwendig, in die Blutbahn ausströmt. Wir würden dann für eine Blutkörperchenzahl von 5 000 000 auf eine präformierte, im Knochenmark vorhandene Zahl von 2 000 000 kommen, wenn wir das Maximum der Verdauungsleukocytose mit 40 Proz. zugrunde legen. Es sei dies selbstverständlich nur ein spekulativer Vergleich.

Daß im Knochenmark rote Blutkörperchen sicher präformiert vorhanden sind, brauchen wir nicht mehr zu beweisen. Unsere Einwanderungstheorie nach Narkosen nimmt an, daß entsprechend der Schädigung der zirkulierenden Erythrocyten eine Einwanderung aus dem Knochenmark stattfindet. Die Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen ist allerdings insofern eine scheinbare, aber nicht durch Wasserverlust bedingte, als die bei den Narkosen geschädigten weniger widerstandsfähigen Blutkörperchen, die zum Teil ganz zerfallen, zum Teil nur Hämoglobinaustritt und Schrumpfung erfahren haben, bei den Zählungen nach den Narkosen sich noch in der Blutbahn befanden. Ihre Stomata, ihre Zerfallsprodukte wurden so lange mitgezählt, als man noch einigermaßen von einem Blutkörperchen sprechen konnte. Die neueingewanderten Elemente waren leicht zu

zählen, und wir fassen ihre Anwesenheit in der Blutbahn auf als ein Ersatz, der die nötige molekulare Konzentration des Blutes aufrecht erhält. So erklären wir uns die Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen. Wenn später die Zahl wieder auf ihre frühere Norm zurückgekehrt ist, so entspricht dies dem Augenblicke, indem sämtliche durch die Narkosen geschädigten Blutkörperchen eliminiert sind. Die Elimination macht sich entsprechend dem Grad der Schädigung des einzelnen roten Blutkörperchens, hinsichtlich der zeitlichen Reihenfolge.

3. Ganz abgesehen von den Zählungen der roten Blutkörperchen, ganz abgesehen von den Hämoglobinbestimmungen, die wir machten, haben wir mit Hilfe der Jennerschen Färbung festgestellt, daß die protrahierte Narkose in der Zusammensetzung des Blutes ganz gewaltige Veränderungen hervorruft, die quantitativ wie qualitativ von der Zahl der Narkosen, deren Dauer und der Menge des Narkotikums abhängen muß. Leider ist uns der Gedanke, die Frage auch histologisch zu prüfen, etwas zu spät gekommen; wir hatten auch an den Zählungen vollends genügend Arbeit, wenn wir sie genau ausführen wollten. Wir konnten die Jennersche Färbung nur beim letzten Versuchstier in Anwendung bringen. Wir fanden:

Blutkörperchen mit polychromatiphiler Degeneration, Mikro- und Makrocyten, massenhaft Sternformen, Helmformen, und an vielen Blutkörperchen eine Anordnung der Fettsubstanz in der Peripherie, in Form eines Fettkugelnkranzes.

Wir erwarteten bei diesem Versuche das Auftreten von Normoblasten im Blut, womit dann schließlich eine Insuffizienz des Knochenmarks, hervorgerufen durch gehäufte Narkose, erwiesen wäre, eine Insuffizienz in dem Sinne, daß der physiologisch präformierte rote Blutkörperchen-Vorrat des Knochenmarks nun erschöpft wäre, durch die durch die Narkosen provozierten wiederholten Auswanderungen. Wir werden uns gar nicht wundern, wenn es uns später gelingen wird, bei Narkosen schließlich das Blutbild der perniziösen Anämie hervorzubringen.

4. Bei den durch die Narkose ad exitum gebrachten Tieren fanden wir hämorrhagisches Höhlentranssudat. Bei diesem grob anatomisch-pathologischen Befunde wird niemand mehr an der Schädigung der Erythrocyten durch die Narkose zweifeln. Wir glauben aber auch die feinere graduelle Schädigung der Erythrocyten, entsprechend der Zahl und Dauer der Narkosen, entsprechend der Konzentration des Anästhetikums bewiesen zu haben. Daß bei den verschiedenen Tierarten, sogar bei den verschiedenen Tieren

einer Spezies individuelle Unterschiede im Widerstand der roten Blutkörperchen gegenüber dem Äther bestehen, wird man von vornherein annehmen dürfen.

Es sei mir zum Schlusse gestattet, meinem früheren Chef, Herrn Dr. Arnd, Dozent für Chirurgie an der Universität Bern, Chefarzt am Inselspital, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen für die Erteilung des Themas, sowie für die gütige Überlassung der Patienten. Ebenso fühle ich mich meinem gegenwärtigen Chef, Herrn Prof. Dr. Sahli, Direktor der med. Klinik, sehr verbunden für die Erlaubnis, die Untersuchungen auf der med. Klinik fortzusetzen.

Herrn Prof. Langhans, Direktor des patholog. Instituts, danke ich bestens für die mikroskopische Untersuchung der Organe eines Kaninchens.