I.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E.

Ueber die Wirkung einiger narkotischer Stoffe auf die Blutgase, die Blutalkalescenz und die rothen Blutkörperchen.

Von

Dr. Thomas,

ehem. Assistenten der Klinik.

Die folgenden Versuche bilden zum Theil eine Fortsetzung meiner in diesem Archiv Bd. XXIII erschienenen Arbeit: „Ueber die Erzeugung der Cholera von der Blutbahn aus und die prädisponirende Rolle des Alkohols“.

Hier war unter Anderem gezeigt worden, dass bei vorheriger Alkoholfuhr ein Kaninchen eine ungefähr sechsmal geringere Dosis Kommabacillen brauchte als ein Thier in nüchternem Zustande, um an Cholera zu Grunde zu gehen. Eine Erklärung dafür bot das verschiedene Verhalten des Blutserums bei dem alkoholisirten und dem nüchternen Thier, indem bei ersterem die bacterienfeindliche Wirkung des Blutes bedeutend geschwächt worden war. — Nunmehr galt es, weiter zu forschen, welche Bestandtheile im Blut durch den Alkohol verändert werden und durch ihre Veränderung die Bactericidität des Blutes beeinträchtigen: Dies bildet die Hauptaufgabe der folgenden Arbeit. Im Anschluss daran soll noch die Wirkung zweier anderer narkotischer Stoffe mit der des Alkohols verglichen werden, die des Aethers und des Chloroforms.

Einen Wegweiser für unsere Forschungen gaben besonders die Arbeiten Hans Buchner's, welcher nachwies, dass die Bactericidität des Blutes eine Function seiner Alkalien sei, und Behring's, welcher beobachtet hatte, dass die Bactericidität des Blutes proportional mit seinem Gehalt an CO_2 wachse. Es handelte sich demnach für uns darum, den Einfluss der Aufnahme von Alkohol in den Körper auf die Blutalkalescenz zu untersuchen. Dieselbe konnte auf zweierlei Weise ermittelt werden, 1. durch Titration und 2. durch

Bestimmung des Kohlensäuregehaltes des Blutes nach dem Vorgange von Walter, dem sich H. Meyer und Minkowski anschlossen, welche in ihren Abhandlungen die Ansicht vertraten und durch triftige Gründe stützten, dass die CO_2 die weitaus grösste Menge des Alkali im Blute binde und daher einen zuverlässigen Maassstab für den jeweiligen Alkalescenzgrad abgäbe.

Dementsprechend wurden die Blutgase in unseren Versuchen durch Auspumpen mittelst der Pflüger-Geissler'schen Luftpumpe in ihrer Modification durch Geppert gewonnen und nach dem üblichen Verfahren in dem Eudiometer über Quecksilber aufgefangen. Die Kohlensäure wurde durch die Bunsen'sche Kalikugel, der Sauerstoff durch eine Lösung von Kalilauge und Pyrogallussäure absorbiert.

Durch die im Trockenrohr befindliche concentrirte Schwefelsäure konnte auch etwa im Blute in Gasform enthaltener Alkohol aufgefangen werden, der durch Uebertritt in das Eudiometer eine Fehlerquelle in der Berechnung der Blutgase hätte bilden können.

Nur haben wir, um genauere Sauerstoffbestimmungen zu erhalten, an Stelle der Phosphorsäure etwas Quecksilber in das Schaumgefäss gethan und das Blut nach dem Einfließen sofort und schnell durch Schütteln mit dem Quecksilber defibrinirt und dadurch zugleich die weitere langsame Zersetzung im Vacuum (Bildung von H_2S nach Pflüger) hintangehalten.

Die gefundenen Werthe wurden nicht auf 760 mm, sondern auf 1 m Quecksilber und auf 0°C . reducirt.

Als mittlere Werthe bestimmten wir beim normalen Kaninchen aus 15 Versuchen für CO_2 : 28,75 Proc.; aus 7 Versuchen für Sauerstoff (O_2): 15,18 Proc.

Die niedrigsten Werthe waren für CO_2 : 20,81 Proc.; für O_2 : 11 Proc. Die mittleren Zahlen von Walter beim Kaninchen sind 25,82 Proc. für CO_2 und 10,06 Proc. für O_2 . H. Meyer bestimmte als Mittelzahlen aus 4 Versuchen für CO_2 : 27,5 Proc., für O_2 : 12,7 Proc.

Wenn wir von diesen Zahlen ausgehen, so finden wir in Versuch I und IV der Tabelle A eine zweifellose bedeutende Herabsetzung der CO_2 bei den Thieren, welche 3 und $3\frac{1}{4}$ Stunden im Alkoholrausch dagelegen waren. Bei den Kaninchen, welche nur 2 und $2\frac{1}{2}$ Stunden lang in der Alkohalnarkose gehalten wurden, weicht die CO_2 -Ziffer nach Alkoholeingabe wenig von der mittleren und auch wenig von der bei demselben Thier vor der Narkose bestimmten Zahl ab; jedoch war auch hier ein leichtes Sinken der CO_2 unverkennbar!

TABELLE A.

Nr. der Versuchserie	Datum	Thierart	Art des Narkotiums	Dauer der Narkose	CO ₂		O ₂
					Absolute Zahl in cem	In Proc.-Gehalt auf 100 Vol. Blut	In Proc.-Gehalt auf 100 Vol. Blut
I	9./V. 1894	IV. Kaninchen	—	—	3,491 cem	23,97Proc.	—
	17./V. "	Dass. Kaninchen	Alkohol	3 St.	2,266 "	15,55 "	—
II	22./V. "	V. Kaninchen	—	—	3,87 "	26,58 "	—
	2./VI. "	Dass. Kaninchen	Alkohol	2 St.	3,684 "	25,30 "	—
III	31./V. "	VI. Kaninchen	—	—	4,092 "	28,09 "	—
	24./V. "	Dass. Kaninchen	Alkohol	2½ St.	3,74 "	26,37 "	—
IV	7./VI. "	VII. Kaninchen	—	—	5,284 "	36,22 "	12,73Proc.
	18./VI. "	Dass. Kaninchen	Alkohol	3¼ St.	2,597 "	17,83 "	14,03 "

Anhang.

Zahlen, aus welchen der mittlere Werth bestimmt wurde für

CO ₂		O ₂
21,45 Proc.	28,09 Proc.	15,32 Proc.
32,34 "	36,22 "	11,00 "
25,94 "	32,13 "	11,67 "
33,86 "	28,09 "	15,97 "
34,20 "	28,68 "	12,73 "
25,00 "	20,81 "	22,64 "
23,97 "	33,92 "	16,94 "
26,58 "		

Waren diese Versuche verlassbar, so musste bei der Alkoholnarkose eine Säure auftreten, welche, stärker als die CO₂, dieselbe zum Theil verdrängte. Es konnte sich um eine fixe Säure handeln oder um eine flüchtige Säure, ein Zersetzungsproduct oder Oxydationsproduct des Alkohols. Nachdem ich vergebens nach fixen Säuren gesucht hatte, untersuchte ich das Blut vor und nach Alkoholeingabe auf flüchtige fette Säuren, von welchen die Essigsäure jedenfalls zum Alkohol chemische Beziehungen hat.

Es wurde dabei nach Hoppe-Seyler verfahren (vergl. Handbuch der chemischen Analyse, 6. Aufl. p. 35). Nachdem das Blut mit möglichst kaltem Alkohol, das im Eisessig aufbewahrt worden war, schnell gut zusammengerührt, unter Einsetzen in Kältemischung kalt filtrirt worden war, wurde das Filtrat nach Zusatz von Na₂CO₃ durch Abdestilliren des Alkohols concentrirt und der Rückstand nach Zusatz von etwas Schwefelsäure in eine Vorlage mit 1/10 Normal-Natronlauge destillirt. Zuletzt wurden durch Zurücktitriren die flüchtigen Fettsäuren bestimmt und auf mg Aequivalenten Essigsäure berechnet. Die Resultate finden sich auf der Tabelle B.

TABELLE B.

Fettsäurebestimmungen vor und nach Alkoholeingabe.

Nr. der Versuchs- thiere	Datum	Narkoticum	Untersuchte Blutmenge	Fettsäure in Aequiv. mg Essig- säure
II	21./IV. 96 12 $\frac{1}{2}$ Uhr	—	20 ccm Blut	15,7 mg
	21./IV. = 2 $\frac{1}{2}$ =	Alkohol	20 = =	22,8 =
III	18./V. = 3 =	—	20 = =	15 =
	18./V. = 5 $\frac{1}{4}$ =	Alkohol	20 = =	19,2 =
IV	1./VII. = 3 =	—	20 = =	16,00 =
	1./VII. = 5 $\frac{3}{4}$ =	Alkohol	20 = =	31,0 =
V	3./VIII. = 2 $\frac{1}{2}$ =	—	21 = =	11,16 =
	3./VIII. = 4 =	Alkohol	21 = =	18,00 =
VI	6./V. = 2 $\frac{1}{2}$ =	—	20 = =	32,5 =
	6./VIII. = 4 $\frac{1}{2}$ =	Alkohol	20 = =	55,98 =
VII	10./VIII. = 3 =	—	20 = =	19,08 =
	10./VIII. = 5 =	Alkohol	20 = =	35,94 =

Wir finden in allen Versuchen eine nennenswerthe Erhöhung der Fettsäuren während des Alkoholrausches. In Versuch VI sind beide Ziffern, sowohl die Ziffer vor wie nach Alkoholeingabe auffallend hoch. Eine Erklärung dafür, etwa durch Abweichen von der gewöhnlichen Versuchsanordnung, wüsste ich nicht anzugeben.

So viel steht also fest, dass im Alkoholrausch beim Kaninchen in dem Maasse, als CO₂ verschwindet, eine neue Säure auftritt, die sich wie eine flüchtige Fettsäure verhält.

Es war nun interessant, diesen Resultaten die Ergebnisse bei der Titration gegenüberzustellen. Von den verschiedenen Titrationsmethoden habe ich nur zwei angewandt, die des Blutserums nach Kraus und die des lackfarbenen Blutes nach Loewy. Diejenigen, die bloss das Blutserum titriren und daraus allein den Alkalescentzgrad bestimmen, gehen von der Anschauung aus, dass die Hauptmasse der Alkalien im Plasma enthalten sei, und dass bei der Darstellung des Serums z. B. mittelst Ammoniumsulfat ein Theil des Blutkörperchenalkalis infolge ihrer Schrumpfung noch in das Plasma diffundirt. Es wird zu diesem Zweck mittelst Zusatz von 4 Vol. einer 43procentigen Ammoniumsulfat- oder Natriumsulfatlösung zu 1 Vol. Blut dasselbe in Plasma und Blutkörperchen geschieden. Dann wird das Serum filtrirt und mit $\frac{1}{10}$ Normaloxalsäurelösung titrirt. Loewy dagegen weist auf die Nothwendigkeit hin, das in den Blutkörperchen enthaltene Alkali vollständig zur Titrirung heranzuziehen,

da die Menge desselben keineswegs gering anzuschlagen sei. Er setzt daher zu 5 ccm Blut 45 ccm einer $\frac{1}{5}$ procentigen Ammoniumoxalatlösung und erhält so lackfarbenes Blut, welches er mit $\frac{1}{10}$ Normalweinsäurelösung titirt. Die Titration gilt als beendet, wenn das mit concentrirter Magnesiumsulfatlösung benetzte Lackmus- oder Lackmoidpapier (aus der Fabrik von Kahlbaum bezogen) einen deutlichen Umschlag ins Rothe giebt. Die Resultate mit der Titrirung nach Kraus sind in Tabelle C enthalten und in Aequivalenten mg NaOH auf 100 ccm Blutserum bezogen angegeben. Kraus hat in seinen Versuchen einen Mittelwerth von 167 mg berechnet. Nehmen wir in das Mittel von unseren 2 Versuchen vom 9./V. 95., und 18./V. 95., so erhalten wir als Mittelzahl 165 mg. Der Werth vom 11./VI., 110 mg, kann nicht mehr als normal gelten, da dem Kaninchen fünfmal in kurzen Zwischenräumen Blut entzogen worden war. Die Herabsetzung nach Eingabe von Alkohol ist zum Theil eine ganz bedeutende, im Versuch I bis etwas unter die Hälfte.

TABELLE C.

Titrationsergebnisse beim Blutserum vor und nach Alkoholzufuhr.

Datum	Thier	Titrir- flüssigkeit	Alkalescenz in Aequiv. mg NaOH	Narkoticum	
9./V. 95	I Kanin- chen	$\frac{1}{10}$ Oxalsäure	190	—	Halbe Narkose Volle Narkose
10./V. "		"	148	9 ccm Alkoh. abs.	
13./V. "		"	90	11 " " "	
18./V. "	II Kanin- chen	"	141	—	Kaninchen durch die vielen Blutent- ziehungen geschwächt.
22./V. "		"	120	Alkohol	
24./V. "		"	100	"	
10./VI. "		"	110	"	
11./VI. "		"	110	—	

Auch bei Titration des lackfarbenen Blutes nach der Zuntz-Loewy'schen Methode lässt die Alkalescenz nach Alkoholzufuhr ein deutliches Sinken erkennen. Die Zahlen schwanken hier in beträchtlichen Breiten von 760 mg NaOH bis 420 mg. Dies rührt davon her, dass wir in Versuch III und VI die Forderung von Loewy erfüllten, so lange zu titiren, bis der erhaltene Umschlag ins Rothe auf dem Lackmoidpapier noch Stunden lang sichtbar blieb. In Versuch VII wurde so weit titirt, dass der rothe Farbenton einige Minuten sichtbar blieb, in den anderen so weit, dass man das Roth noch ungefähr 1 Stunde lang deutlich erkennen konnte.

Wir würden also in den Zahlen der Versuchsreihe IV und VIII die mittleren Werthe besitzen, die zwischen 500 und 600 mg NaOH liegen und dem Durchschnittswerthe von Loewy, 516 mg, am nächsten kommen. Die Differenz zwischen den 2 Alkalescenzwerthen vor und nach Alkoholzufuhr ist am ausgeprägtesten in dem Versuch vom 30./III. der Serie Nr. VIII; hier fällt die Alkalescenz bis fast auf die Hälfte. Gelegentlich sinkt dieselbe noch, trotzdem das Kaninchen bereits erwacht, wie z. B. am 22./XI. (Serie IV). In der Serie III finden wir dieselbe Erscheinung wie bei der Versuchsreihe II der Tabelle C, dass nämlich bei fortgesetzten Blutentziehungen und Abmagerung die Alkalinität ungefähr so tief sinkt wie früher nach Alkoholeingabe. Wie verschieden resistent die Thiere sind, zeigt die Serie VIII, wo nach ebensovielen Blutentnahmen der Alkalescenzgrad noch so hoch wie am Anfang ist.

Der eingeschaltete Versuch VI sollte die Angaben von Araki und Kraus bestätigen, nach welcher eine einmalige Blutentziehung von 30, bez. 40 ccm Blut die Alkalescenz absolut nicht in nennenswerther Weise beeinflusste. Es zeigte sich in der That, dass die Differenz nur 3 mg betrug. In dem letzten Versuch der Serie V sehen wir, wie ein Kaninchen, dessen Alkalescenz sonst auf Alkohol nur wenig reagierte, plötzlich durch Eintreten einer Lungentzündung eine erhebliche Einbusse seiner Blutalkalescenz erleidet. Dem entsprechend fanden wir bei einem Kaninchen, das 2 Tage später an „Brustseuche“ zu Grunde ging, den abnorm niedrigen CO_2 -Gehalt von 19,62 Proc.

Die Zahl der rothen Blutkörperchen scheint durch den einmaligen Genuss von Alkohol nicht in regelmässiger Weise beeinflusst zu werden.

Wohl aber ist nach den Versuchen von Vas die Verminderung der rothen Blutkörperchen eine constante und ziemlich bedeutende bei chronischem Alkoholismus.

Ueberhaupt scheint es sich mit der chronischen Alkoholintoxication ziemlich anders zu verhalten. Hier sind wir schon bei der Durchführung der Versuche auf grosse Schwierigkeiten gestossen. Von den 5 Kaninchen, die zu diesem Zwecke Wochen lang Alkohol bekamen, sind mir drei ziemlich plötzlich zu Grunde gegangen, ohne dass ich bei der Autopsie eine bestimmte Organläsion hätte finden können.¹⁾ Dieselbe Erscheinung hatten schon Strauss und Blocq

1) Auch bei den Kaninchen, die Wochen lang Alkohol bekommen haben, konnte ich nichts von beginnender Lebercirrhose oder von Abnahme der Elastizität der grösseren Gefässe (beginnende Arteriosklerose) nachweisen.

in ihren Versuchen beobachtet und erklärten sie dadurch, dass das Kaninchen anfangs wohl steigende Dosen Alkohol verträgt, bald aber gegen dieselben Dosen intolerant wird. Setzt man daher in diesem Augenblick nicht einige Tage aus, oder geht man mit der Dosis nicht herunter, so geht das Thier gelegentlich direct im Anschluss an die Alkoholeingabe zu Grunde. Zuweilen findet man auch die Kaninchen erst einige Tage nach der letzten Eingabe todt im Käfig, wenn man zu spät ausgesetzt hat, oder wenn das Thier etwas schwach ist.

TABELLE D.

Titrirungsergebnisse des lackfarbenen Blutes und Blutkörperchen-zählungen.

Nr. der Versuchsthier	Datum der Blutuntersuchung	Narkotieum	Titirflüssigkeit	Alkaloesenz in Aequiv. mg NaOH	Rothe Blutkörperchen	Bemerkungen
I	14./X. 95	—	—	—	7200000	Ohrarterie
	15./X. "	11 cem abs. Alkoh. verdünnt	—	—	7200000	
	16./X. "	13 cem abs. Alkoh.	—	—	4800000	
	17./X. "	14 " " "	—	—	5680000	
II	25./X. 95 3 Uhr	—	—	—	6080000	Ohrarterie
	25./X. 95	13 cem Alkohol	—	—	6160000	
	26./X. "	11 " " "	—	—	5920000	
III	28./X. 95	—	$\frac{1}{10}$ norm. Weins.	755 mg	—	Ohrarterie
	29./X. "	13 cem abs. Alkoh.	idem	536 "	—	
	30./X. "	13 " " "	"	541 "	—	
	6./XI. "	Kein Alkohol	"	750 "	—	
	7./XI. "	"	"	760 "	—	
	8./XI. "	11,5 cem Alkohol	"	520 "	—	
	25./XI. "	13 " " "	"	—	4264000	
	27./XI. "	Kein Alkohol	"	—	5600000!	
	6./XII. "	" " "	"	629 "	—	
	16./XII. "	" " "	"	558! "	—	
IV	13./XI. 95	Kein Alkohol	idem	617 mg	—	Ohrarterie
	14./XI. "	12 cem Alkohol	"	437 "	5520000	
	20./XI. "	Kein Alkohol	—	—	6744000	
	22./XI. "	" " "	—	—	6400000	
	(Morgens)	10 cem Alkohol um 12 $\frac{1}{4}$ Uhr	$\frac{1}{10}$ Weinsäure	579 mg	3624000	
	22./XI. 95 2 $\frac{1}{2}$ Uhr	" " "	"	423 "	—	
	22./XI. 95 4 Uhr	" " "	"	—	—	

TABELLE D (Fortsetzung).

Nr. der Versuchsthiere	Datum der Blutuntersuchung	Narkoticum	Titri- flüssigkeit	Alkaloesenz in Aequiv. mg NaOH	Rothe Blut- körperchen	Bemerkungen
V	19./XI. 95	—	$\frac{1}{10}$ Weinsäure	680 mg	5224000	} Ohrarterie Tiefe Narkose
	21./XI. "	11 cem Alkohol	"	610 "	5176000	
	26./XI. "	13 "	"	629 "	4744000	
	4./XII. "	Kein Alkohol	"	625 "	4880000	
	(2 Uhr)					
	4./XII. 95	" "	"	630 "	—	} Ohrarterie Lungenentzündung.
	(3 Uhr)					
	5./XII. 95	" "	"	498 "	4880000	
VI	28./XI. 95	—	—	—	5440000	} Ohrarterie Einfluss von Blut- entziehung.
	29./XI. "	—	$\frac{1}{10}$ Weinsäure	744 mg (stark)	6024000	
	2./XII. "	—	—	—	5440000	
	2./XII. "	Nach Ausfließen von 30 cem Blut	$\frac{1}{10}$ Weinsäure	741 mg (stark)	—	
	9./XII. "	—	idem	702 mg	—	
	10./XII. "	—	"	667 "	—	
VII	14./I. 96	—	$\frac{1}{10}$ Weinsäure	423 mg	—	} Femoralis Tiefe Narkose.
	(Morgens)			beginnend		
	14./I. 96	Um 12 Uhr 12 cem Alkohol	"	366 mg	—	
	(2 $\frac{1}{2}$ Uhr)					
	6./II. 96	11 cem Alkohol	"	420 "	—	Kaninchen halb wach.
VIII	24./III. 96	—	"	497 "	4584000	} Femoralis Tiefe Narkose.
	(3 $\frac{1}{2}$ Uhr)					
	24./III. 96	11 cem Alkohol	"	408 "	4984000	
	(5 Uhr)					
	25./III. 96	—	"	569 "	—	} Carotis Zieml. tiefe Narkose.
	27./III. 96	—	"	622 "	5600000	
	(2 $\frac{1}{2}$ Uhr)					
	27./III. 96	Um 2 $\frac{3}{4}$ Uhr Alk.	"	530 "	4000000	
	(4 $\frac{3}{4}$ Uhr)					
	30./III. 96	—	"	607 "	4936000	} Carotis Mitteltiefe Narkose.
	(3 Uhr)					
	30./III. 96	Um 3 $\frac{1}{2}$ Uhr Alk.	"	327 "	3252000	
IX	(4 $\frac{3}{4}$ Uhr)					} Carotis Tiefe Narkose.
	31./III. 96	—	"	492 "	—	
	(3 Uhr)					
	31./III. 96	Um 3 $\frac{1}{4}$ Uhr Alk.	"	315 "	—	
	(4 $\frac{1}{2}$ Uhr)					
IX	29./IV. 96	—	—	—	6000000	} Carotis Tiefe Narkose.
	(3 $\frac{1}{2}$ Uhr)					
	29./IV. 96	Um 3 $\frac{3}{4}$ Uhr Alk.	—	—	5840000	
	(4 $\frac{1}{2}$ Uhr)					

Während 2—3 Wochen muss man dann mit kleineren Gaben weiter fortfahren und kann erst allmählich wieder steigern. Die eigentlichen Erscheinungen des chronischen Alkoholismus scheinen erst geraume Zeit nach dieser Periode der absteigenden Curve der Toleranz für Alkohol aufzutreten.

In der Versuchsserie I wurde die Anfangsdosis von 10 cem absoluten Alkohols auf das Vierfache mit Wasser verdünnt, rasch auf 12 cem gesteigert, nach 4 Tagen aber bereits wieder auf 10 cem reducirt, nach 4 weiteren Tagen auf 9 cem. Nachdem dann noch während 4 Tagen ganz ausgesetzt worden war, kam man zu der Dosis von 11 cem zurück und behielt dieselbe bis zum Schlusse des Versuches bei. Der ganze Versuch dauerte 3 Wochen, nach 3 Tagen Pause wurde dem Kaninchen im nüchternen Zustand Blut entnommen und das Resultat der Blutgasanalyse mit dem Ergebniss der vor der Alkoholisirung angestellten Analyse verglichen. Der CO₂-Gehalt war nahezu gleich; der Sauerstoffgehalt war beträchtlich gesunken.

TABELLE E.
Blutgase beim chronischen Alkoholismus.

Datum	Thierart	Narko- tium	Dauer der Narkose	CO ₂ des Blutes		O ₂
				Absolute Zahl in cem	In Proc.- Gehalt auf 100 Vol. Blut	In Proc.- Gehalt auf 100 Vol. Blut
4./VII. 1894	I. Kaninchen	—	—	4,176 cem	28,68Proc.	16,94Proc
27./VII. "	Dass. Kaninchen	Alk. während 20 Tag. Dann 3 Tage Pause.		4,109 "	28,22 "	12,15 "
14./I. 1896	II. Kaninchen	Alkalescenzbestim- mung mit Weinsäure- lösung.		—	490 mg	—
22./V. "	Dass. Kaninchen	Hat v. 5./II. bis 15./V. alle Tage Alkohol bek.		2,262 "	15,52Proc.	9,06 "
1./VI. "	Dass. Kaninchen	Hat seit 15./V. keinen		2,487 "	15,94 "	13,55 "
17./VI. "	Dass. Kaninchen	Alk. mehr bekommen.		2,564 "	17,60 "	9,57 "

Anhang zu Tabelle E.
Titrationsergebnisse bei dem II. Kaninchen mit chronischer
Alkoholintoxication.

Datum	Thier	Narko- tium	Dauer der Narkose	Titrir- flüssigkeit	Alkalescenz von 100 cem Blut in Aequivalent mg NaOH
14./V. 1896	II. Kaninchen mit chronischer	—	—	1/10 Wein- säurelösung	490 mg
22./V. "	Alkoholintoxi- cation	Hat vom 5./III. bis 15./V. alle Tage Alk. bekommen.		"	560 "
1./VI. "				"	530 "

Das Kaninchen der II. Versuchsreihe, das recht kräftig war und 2750 g wog, erhielt die ersten 8 Tage 12 cem absoluten Alkohols; nach 5 Tagen Pause kam man ziemlich rasch auf die Anfangsdosis zurück und behielt dieselbe bis zum Schlusse des Versuches bei. Derselbe dauerte über 2 Monate und ergab diesmal bei der Blutgasanalyse, welche 8 Tage nach Aufhören der Alkoholeingabe angestellt wurde, nicht nur eine äusserst niedrige Sauerstoffziffer, 9,06 Proc., sondern auch den abnorm niedrigen CO_2 -Gehalt von 15,52 Proc. (Die aus 13, bezw. 7 Versuchen an normalen Kaninchen ermittelten niedrigsten CO_2 - und Sauerstoffziffern waren 20,81 Proc. für CO_2 und 11 Proc. für O_2 gewesen.) Diese niedrigen Werthe wurden durch zwei weitere Blutgasanalysen controlirt; die CO_2 -Ziffer blieb andauernd niedrig, die Sauerstoffziffer war das zweite Mal fast auf die mittlere normale wieder heraufgegangen, aber nur vorübergehend, vielleicht eine letzte Anstrengung des Organismus, dem normalen Sauerstoffbedürfniss wieder zu genügen, um dann wieder beim 3. Versuche auf den niedrigen Werth 9,57 Proc. zurückzusinken. Wenn wir jetzt zum Vergleich die Titrationsergebnisse mit $\frac{1}{10}$ Weinsäurelösung heranziehen, so sehen wir die sonderbare Erscheinung, dass die nach dieser Methode bestimmten Alkalescenzwerte immer in den normalen Breiten von 490 bis 530 mg bleibt entsprechend den Resultaten von Vas, dass sogar die Alkalescenz, die vor der Alkoholeingabe 490 mg Aequiv. NaOH betrug, bei der chronischen Alkoholisierung eher eine unbedeutende Steigerung erfahren hat. Ich glaube, dieser anscheinende Widerspruch lässt sich folgendermaassen lösen:

Das gleichmässige Sinken des CO_2 - und O_2 -Gehaltes ist hier der Ausdruck der Herabsetzung des Sauerstoffbedürfnisses, welche zum Theil die Folge der Gewichtsabnahme von 2750 g auf 1900 g ist. Darauf weist auch schon in der I. Versuchsserie die bedeutende Abnahme des Sauerstoffgehaltes hin. Nur hielt sich in der I. Serie die CO_2 noch auf der ursprünglichen Höhe, während bei der viel längeren Ausdehnung des 2. Versuches auf die Dauer die verminderte Sauerstoffaufnahme auch auf die CO_2 zurückwirken musste. Der Umstand, dass dabei die durch Titration ermittelte Alkalescenz nahezu unverändert blieb, beweist, dass das Schwinden der CO_2 weniger auf Kosten der fixen, an das Alkali gebundenen CO_2 erfolgt sein konnte, sondern im Wesentlichen auf Kosten der einfach im Blut absorbirten Kohlensäure.

Wir haben also gesehen, dass die vollen Wirkungen des chronischen Alkoholismus sich erst nach monatelanger Darreichung des Narkoticums entfalten. Ich glaube daher, dass deswegen zum Theil die einschlägigen Versuche H. Meyer's an Katzen ein negatives

Resultat ergeben haben, weil sie sich nur auf 9, 12 und 29 Tage erstrecken. Ausserdem sind die Thiere theils im nüchternen, theils im betrunkenen Zustande untersucht worden, so dass die Versuchsbedingungen nicht ganz gleiche waren. Endlich arbeitete er mit Katzen, die zum grossen Theil doch Fleischfresser sind und daher, wie schon Walter auseinandersetzte, nicht so fein auf etwaige Säureeinwirkungen reagiren wie die Herbivoren, z. B. Kaninchen, indem die Fleischfresser die Fähigkeit haben, grosse Quantitäten NH_3 vorzuschieben, um ihre fixen Alkalien zu schonen. Und doch ist meines Erachtens in 3 Versuchen, dem einen nach dem 12. Tage, den zwei anderen nach dem 29. Tage der Alkoholeingabe eine Erscheinung unverkennbar, die niedrigen Sauerstoffwerthe 11,8 und 11,0 Proc. und 9,1 im Vergleich zu den ziemlich hohen CO_2 -Werthen, 29,7 und 35,6 Proc. und 29,6 Proc. Besonders die Sauerstoffziffer des letzten Versuches, 9,1, die aus dem Blute des nüchternen Thieres bestimmt wurde, ist so niedrig, dass sie nicht bloß auf eine einmalige, nicht bedeutende Blutentziehung 30 ccm bezogen werden kann, wie dies H. Meyer thut. Dies stimmt übrigens ganz gut mit dem Verhalten des Sauerstoffes in meinen 2 Versuchsserien überein. Hätte Meyer die Alkoholisirung der Katze weiter getrieben, so hätte er vielleicht für die CO_2 eine Herabsetzung des Gehaltes beobachtet, wie ich in meinem über 2 Monate lang ausgedehnten Versuch.

Im Anschluss daran sei noch eine Gasanalyse vom venösen Blut eines Alkoholisten erwähnt, die Kraus ausgeführt hat. Es fanden sich bei einem normalen Gehalt an rothen Blutkörperchen 14,78 Proc. Sauerstoff und 20,96 Proc. Kohlensäure auf 1 m Quecksilber reducirt. Für venöses Blut wäre dies eine abnorm niedrige CO_2 -Ziffer; denn Setschenow fand im arteriellen Blut des Menschen in einer Analyse 30,62 Proc. CO_2 . Leider kann diese Analyse von Kraus nicht ohne Weiteres zum Vergleich herangezogen werden, da er dem Alkoholisten das Blut entnahm, als er durch Herumlaufen im Zimmer athemlos geworden war, in einem Augenblick also, wo die Versuchsbedingungen ganz besondere waren.

Bei unseren Versuchen mit Alkohol haben wir uns auf Kaninchen beschränkt, einmal, weil wir auch in unserer früheren Arbeit, die als Ausgangspunkt diente, nur diese Thiere verwendet hatten, ferner, weil die Kaninchen, wie oben auseinandergesetzt wurde, viel feiner auf Alkalescenzschwankungen reagiren wie andere Thiere.

Die nun folgenden Aetherversuche wurden auch auf Hunde und auf den Menschen ausgedehnt, da die Anwendung des Aethers bei Narkosen eine gute Gelegenheit bot.

Es zeigte sich, dass im Falle von subcutaner Anwendung¹⁾ beim Kaninchen der CO_2 -Gehalt nicht beeinflusst wurde. Wurde aber der Aether vom Hunde inhalirt, so wurde die CO_2 vermehrt, die Sauerstoffmenge herabgesetzt, während die Alkalescenz, durch Titration bestimmt, bald etwas höher, bald etwas niedriger war, ohne aber von den normalen Breiten abzuweichen, und während die Zahl der rothen Blutkörperchen besonders in der 2. Versuchsserie 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 rothen Blutkörperchen in der Raumeinheit auf eine absolute Vermehrung derselben zurückzuführen und nicht blos auf eine Eindickung des Blutes, so müsste auch die Alkalescenz erhöht gefunden werden. Dies ist aber, wie wir gesehen haben, nicht der Fall. Bei der subcutanen Application des Aethers verhalten sich die Blutgase, so wie es Ewald und Kobert nach Morphin- und Chloralinjectionen bei Thieren beobachtet haben; es kommt nur zu einer Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes.

TABELLE F.
Versuche mit Aether. I. Blutgasanalysen.
1. Beim Kaninchen, subcutan.

Datum	Dauer der Narkose	CO_2		O_2
I { 31./V. 1894	—	4,092 ccm	28,09 Proc.	—
{ 27./VI. =	1 St. 30 Min.	4,286 "	29,42 "	10,46 Proc.
II { 10./VII. =	—	4,679 "	32,13 "	22,64 "
{ 17./VII. =	1 Stunde	4,613 "	31,68 "	16,61 "

2. Beim Hund, mittelst Inhalation.

22./VI. 1894	—	3,937 ccm	27,03 Proc.	14,55 Proc.
13./VI. =	35 Min.	4,63 "	31,79 "	—
20./VI. =	3 $\frac{3}{4}$ St.	4,761 "	32,69 "	13,32 "

3. Beim Menschen (Aethernarkose bei einem Mädchen).

15./IX. 1894	$\frac{3}{4}$ St.	4,600 ccm	31,59 Proc.	11,27 Proc.	Bei einer Amputat. des linken, tubercul. Oberschenkels aus Fem. Blut entnommen.
Zum Vergleich :					

Aufim Quecksilber reducirt	Setschenow (1 Versuch)	30,62 Proc.	16,42 Proc.	Arteriell. Blut Venöses Blut
	Kraus (Mittel aus 3 Vers.)	24,53 "	14,63 "	

1) Es wurden hier, wie später bei den Chloroformversuchen, wässrige Lösungen hergestellt, die mit Aether oder Chloroform gesättigt waren, und dieselben bis zum Eintritt der Narkose injicirt. Diese wurde verschieden lange unterhalten.

TABELLE F (Fortsetzung).
II. Titrirungsergebnisse bei Hunden. (Inhalation.)

Datum	Narkoticum	Titrir- flüssigkeit	Alkal- escenz in mg NaOH	Rothe Blut- körperchen	Bemerkungen
2./III. 96	—	$\frac{1}{10}$ Weins.	455 mg	—	Femoralis Tiefe Narkose. Hund wieder ganz wach. Sehr dunkles Blut. idem. Blut weniger dunkel. Zieml. tiefe Narkose.
4./III. 96 (12 $\frac{1}{2}$ Uhr)	—	idem	448 =	5408000	
4./III. 96 (3 Uhr)	1 St. Aether	=	439 =	6960000	
4./III. 96 (4 $\frac{1}{2}$ Uhr)	—	=	430 =	5760000	
5./III. 96 (3 Uhr)	—	=	409 =	—	
5./III. 96 (4 Uhr)	1 St. Aether	=	430 =	—	
6./III. 96 (2 $\frac{3}{4}$ Uhr)	—	=	390 =	4280000	
6./III. 96 (4 Uhr)	1 $\frac{1}{4}$ St. Aether	=	324 =	7280000	
10./III. 96 (4 Uhr)	1 $\frac{1}{4}$ St. Aether	=	400 =	7360000	
11./III. 96 (2 $\frac{1}{4}$ Uhr)	—	=	373 =	4760000	
11./III. 96 (3 $\frac{1}{2}$ Uhr)	1 $\frac{1}{4}$ St. Aether	=	345 =	7648000	Femoralis
12./III. 96 (3 $\frac{1}{2}$ Uhr)	—	=	335 =	5536000	
12./III. 96 (4 $\frac{3}{4}$ Uhr)	1 $\frac{1}{4}$ St. Aether	=	392 =	8184000	
9./IV. 96 (4 Uhr)	—	=	400 =	—	
9./IV. 96 (5 $\frac{1}{4}$ Uhr)	$\frac{3}{4}$ St. Aether	=	480 =	—	

Die Blutanalyse beim Menschen bei Gelegenheit einer Amputation des linken tuberculös erkrankten Oberschenkels unter Aethernarkose stimmt mit dem Ergebniss beim Hunde insofern überein, als auch hier ein hoher CO_2 -, ein niedriger O_2 -Werth gefunden wurde. Zum Vergleich mit den in unserem Versuch beobachteten Werthen kann nur eine einzige Bestimmung von Setschenow herangezogen werden, welcher im arteriellen Menschenblut 30,62 Proc. CO_2 und 16,42 Proc. Sauerstoff, auf 1 m Hg reducirt, ermittelte. Ich citire diese Angabe nach Zuntz in Herrmann's Handbuch der Physiologie, ohne dass es mir gelungen wäre, in den Setschenow'schen Werken diese Zahl aufzufinden. Sie contrastirt nämlich ganz bedeutend mit den Werthen, die Kraus im venösen Blut von 3 Personen mit unbedeutenden Krankheiten bestimmte. Ich berechne als Mittel aus seinen Versuchen unter Reduction auf 1 m Hg für CO_2 24,53 Proc., für Sauer-

stoff 14,63 Proc. Für venöses Blut ist der CO_2 -Werth recht niedrig gegenüber dem von Setschenow für arterielles Blut ermittelten Werthe von 30,62 Proc.

TABELLE G.
Versuch mit Chloroform (subcutan).
1. Blutgase beim Hund.

Datum	Dauer der Narkose	CO_2		O_2
22./VI. 1894	—	3,937 ccm	27,03 Proc.	14,55 Proc.
26./VI. "	1 St. 5 Min.	3,91 "	26,85 "	16,48 "

2. Titrationsergebnisse beim Kaninchen.

Datum	Narkoticum	Titri- flüssigkeit	Alkal- escenz in mg NaOH	Rothe Blut- körperchen	Bemerkungen
14./IV. 96 (3 1/2 Uhr)	—	1/10 Weins.	438 mg	—	Carotis
14./IV. 96	20 Minuten Chloroform	idem	371 "	—	
18./IV. 96 (3 1/2 Uhr)	—	"	496 "	7440000	
18./IV. 96 (5 Uhr)	1 St. Chloro- form	"	482 "	6560000	
21./VIII. 96 (4 3/4 Uhr)	—	1/10 Weins.	610 "	—	Zieml. tiefe Narkose.
21./VIII. 96 (6 Uhr)	1 St. 10 Min. Chloroform	idem	540 "	—	

So viel ist sicher, dass der von uns gefundene Werth für die CO_2 , höher als alle für normal ausgegebenen ist, und dass die Sauerstoffziffer niedriger als die anderen ist. Dem gegenüber ist die ungeheure Abnahme der CO_2 , wie sie Kraus bei einem Kaninchen nach subcutaner Injection von 15 ccm Aether im Verlauf einer Stunde beobachtete, ganz auffallend. Kraus fand, allerdings mittelst Wägung der CO_2 nach Absorption durch Kalilauge, den niedrigen Gehalt von 6,86 Proc. Er bemerkt übrigens selber, dass die rothen Blutkörperchen kaum verändert waren, und kein Hämoglobin im Serum sich vorfand, im Gegensatz zu den anderen Versuchen mit Arsenwasserstoff u. s. w., bei welchen die Zeichen der Auflösung der rothen Blutkörperchen sehr deutlich waren und leicht die Alkalescenzzunahme erklären konnten. Es wäre denkbar, dass das Thier, bei welchem Kraus den niedrigen Werth fand, in dem Augenblicke der Blutentziehung in einem anormalen Zustande der Athmung sich befunden

hat. Wenn schon das starke Schreien der Thiere nach den Beobachtungen von Buchheim und Schmiedeberg und die zu starke Fesselung der Thiere nach den Erfahrungen Geppert's den CO_2 -Gehalt ändern können, so findet das noch in viel höherem Maasse statt im Zustande der Apnoe, in welchem nach den Beobachtungen Hering's die CO_2 -Menge bis auf $\frac{1}{3}$ des Normalen sinken kann. Es wäre möglich, dass bei der Aetherisirung des Versuchstieres von Kraus eine derartige Apnoe eingetreten ist. ¹⁾

Nur der Vollständigkeit wegen, seien hier noch die Versuche mit Chloroform erwähnt, die aus äusseren Gründen unterbrochen werden mussten. Die Gasanalyse bringt keinen rechten Aufschluss, während die Titrirung entsprechend den Resultaten Pfeifer's und Behring's eine leichte Herabsetzung der Alkalesceenz zu ergeben scheint, was mit der von Ostertag beobachteten Zerstörung der rothen Blutkörperchen und Hämoglobinurie nach subcutaner Chloroforminjection in Einklang zu bringen wäre.

Zum Schluss möchte ich mir noch einige Bemerkungen über die im Verlauf der Arbeit angewandten Methoden erlauben. Ich will hier ganz absehen von theoretischen Erwägungen.

H. Meyer und Minkowski einerseits, Lassar, Kraus, Jaquet und Loewy andererseits haben jeder für seine Methode gewichtige Gründe ins Feld geführt. So viel aber erscheint mir sicher, dass während die Blutgasanalyse eine zwar zeitraubende, aber exacte Methode ist, man dieses von der Titrirung nicht behaupten kann. Der Farbumschlag ist kein so präciser und prompter, wie Jaquet es darstellt. Es gehört eine gehörige Uebung dazu, besonders um mit dem lackfarbenen Blut zu titriren. Wie wenig scharf die Endreaction ist, geht schon aus der nachdrücklichen Aufforderung Loewy's hervor, ja bis zur deutlichen und bleibenden Röthung des Lackmus, resp. des Lackmoidpapieres zu titriren. Ich habe oben gezeigt, in wie weiten Grenzen dabei die Werthe sich bewegen können, je nach der Auffassung über den Moment des Eintrittes der Endreaction. Ein anderer Uebelstand liegt in der zeitlichen Verschiedenheit desselben je nach der Wahl des Lackmus- oder Lackmoidpapieres. Wie aus der Zusammenstellung auf Tabelle H hervorgeht, weichen die Resultate zum Theil recht erheblich von einander ab. Da, wo

1) Ich will bei dieser Gelegenheit bemerken, dass ich bei allen meinen Versuchen auf etwaige anormale, durch obige Factoren bedingte Athemzustände geachtet habe und durch die Wahl des geeigneten Zeitpunktes für die Blutentziehungen derartige Einflüsse auszuschalten bestrebt war.

es wie bei unseren Versuchen nur auf grobe Vergleichsunterschiede ankommt, wird dies immer belanglos bleiben, wenn man nur in den 2 Vergleichsversuchen denselben Indicator gebraucht. Nur darf diese Methode nicht den Anspruch haben, absolute Zahlen zu bringen.

TABELLE H.

Vergleich zwischen den Resultaten bei Titrirung mit Lackmuspapier und Lackmoidpapier (Kahlbaum).

Thierart	Alkalesceuz bei Anwendung von	
	Lackmus	Lackmoid
Kaninehen	411	496
	440	562
	440	530
	492	622
	360	482
	302	492
Hund	350	390
	279	324
	328	373
	304	345
	350	400
	421	480

Es zeigt sich sogar, dass die Bestimmung der Alkalesceuz die nothwendige Ergänzung zu der Blutgasanalyse sein muss, da beide nicht immer parallel gehen. Dies kann der Fall sein, wenn die Sauerstoffaufnahme bei sonstigem guten Allgemeinbefinden herabgesetzt wird wie beim chronischen Alkoholismus; oder auch wenn durch eine acute Respirationsstörung, wie bei der Aethernarkose, der Gaswechsel in den Lungen momentan geschädigt wird.

Unter den Titrirungsmethoden gebe ich derjenigen des lackfarbenen Blutes nach Loewy entschieden den Vorzug, da sie auch das Alkali der rothen Blutkörperchen berücksichtigt, das nach den neuesten Untersuchungen von Zuntz und Loewy, welche in Pflüger's Archiv, Bd. LII, niedergelegt sind, eine ganz bedeutende Menge darstellt.

Man hatte sich bisher mit der Titrirung des Blutserums begnügt, in der Meinung, dass in den Blutkörperchen nur eine verschwindend kleine Menge des Alkalis enthalten sei, und dass etwaige Schwankungen in deren Alkalesceuz sich sofort auch im Serum bemerkbar machen würden. War letztere Auffassung schon problematischer Natur, so wurde erst recht der ersteren Angabe durch die Untersuchungen von Zuntz und Loewy Grund und Boden entzogen.

Diese Gründe sprechen beredt genug zu Gunsten der Titration des lackfarbenen Blutes.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen sich in folgende Punkte zusammenfassen.

1. Bei der acuten Alkoholintoxication werden sowohl die CO_2 als auch die durch Titration bestimmte Alkalescenzen herabgesetzt, zum Theil bis auf die Hälfte; der Grund liegt in der Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren, welche momentan die CO_2 des Blutes verdrängen. Die Abnahme der rothen Blutkörperchen kann nicht mit als Ursache angesehen werden, da sie nicht regelmässig auftritt.

2. Die Wirkungen des chronischen Alkoholismus auf das Blut kommen erst nach Monaten zur vollen Geltung. Während von Anfang bis zu Ende die durch Titration bestimmte Alkalescenzen auf der normalen Höhe von 490—560 mg NaOH bleibt, sinkt nach anfänglicher alleiniger Abnahme der Sauerstoffmenge, später auch der CO_2 -Gehalt.

3. Bei subcutaner Aetherinjection wird wie nach Morphin- und Chloraleinzspritzungen der O_2 des Blutes herabgesetzt; die CO_2 und die durch Titration bestimmte Alkalescenzen bleiben nahezu unverändert. Nach Inhalation des Aethers wird der CO_2 -Gehalt gesteigert, die O_2 -Menge vermindert, die durch Titration ermittelte Alkalescenzen aber nicht verändert, während die Zahl der rothen Blutkörperchen theilweise bis auf das Doppelte zunimmt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Blut durch mangelhafte O_2 -Zufuhr venös und eingedickt wird.

4. Durch das Chloroform scheint, entsprechend den Peiperschen und Behring'schen Versuchen, die Alkalescenzen des Blutes herabgesetzt zu werden.

5. Bei der Alkalescenzenbestimmung des Blutes sollte ausser der Ermittlung des CO_2 -Gehaltes immer noch die Titration ausgeführt werden, da sich in einigen Fällen die CO_2 -Menge nicht nach dem Alkaligehalt richtet, entweder weil sie durch eine Herabsetzung in der Sauerstoffaufnahme dauernd oder durch eine acute Schädigung der Respiration momentan beeinflusst wird.

6. Von den Titrimethoden verdient diejenige Loewy's den Vorzug, weil sie auch das in den rothen Blutkörperchen in erheblicher Menge enthaltene Alkali berücksichtigt. Die Wahl des Indicators (Lackmus, Lackmoid) beeinflusst sehr das quantitative Titrationsergebniss.

Literaturangabe.

1. H. Buchner, Archiv für Hygiene Bd. X.
 2. Walter, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VII.
 3. H. Meyer u. Feitelberg. Ibidem. Bd. XVII.
 4. Minkowski. Ibidem. Bd. XIX.
 5. Geppert, Die Gasanalyse und ihre physiologische Anwendung. Berlin 1885.
 6. Hoppe-Seyler, Handbuch der physiologisch-chemischen Analyse. 6. Aufl.
 7. Kraus, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVI.
 8. Loewy, Pflüger's Archiv Bd. LII.
 9. Araki, Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. XIX.
 10. Loewy, Pflüger's Archiv Bd. LVIII.
 11. Limbeck, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXV.
 12. Glaser, Deutsche medicinische Wochenschrift 1891, Nr. 17.
 13. Thomas, Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXII.
 14. Straus et Blocq, Archives de physiologie. T. I. 1887.
 15. Behring, 1. Die Blutserumtherapie und die Immunisirungsmethoden. Leipzig 1892. 2. Zeitschrift für Hygiene Bd. VI.
 16. Brieger und Ehrlich, Deutsche medicinische Wochenschrift Nr. 18, 1892.
 17. Kraus, Die Ermüdung als ein Maass der Constitution. In: Bibliotheca medica 1897.
 18. Setschenow, Original nicht aufzufinden. Cit. nach Zuntz in: Hermann's Handbuch der Physiologie.
 19. Minkowski, In: Naunyn's Mittheilungen aus der Königsberger Klinik.
 20. Lépine, Gazette médicale 1879.
 21. Behring, Citirt nach Petruschky in: Deutsche medicinische Wochenschrift 1891.
 22. Ostertag, In: Virchow's Archiv 1889.
 23. Lassar, Pflüger's Archiv Bd. IX.
 24. Jaquet, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXX.
 25. Peiper, Virchow's Archiv 1889.
 26. v. Jaksch, Zeitschrift für klinische Medicin Bd. XIII.
 27. Winternitz, Zeitschrift für physiologische Chemie 1891.
 28. Rumpf, Centralblatt für klin. Medicin 1891.
 29. Ewald, Archiv für Physiologie (His-Braune) 1876.
 30. Kobert, Schmidt's Jahrbücher Bd. CCVI.
 31. Vas, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXIII.
 32. Paul Hering, Einige Untersuchungen über die Zusammensetzung der Blutgase während der Apnoe. Inaug.-Dissert. Dorpat 1867.
 33. Buchheim und Schmiedeberg, Citirt nach P. Hering.
-