(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin. [Direktor:
Geheimrat Prof. Dr. A. Heffter].)

Über die Wirkung einiger Chlorderivate des Methans, Äthans und Äthylens auf die Hornhaut des Tierauges.

Von
Kurt Steindorff,
Berlin.

Substitution eines Wasserstoffatoms durch ein Chloratom läßt aus
den gesättigten und ungesättigten Kohlenwasserstoffverbindungen der
Fettreihe eine beträchtliche Zahl neuer Verbindungen entstehen.

Vom Methan

leiten sich u. a. ab:

CH_3Cl = Mono-
chlormethan (Me-
thylehlorid)

CH_2Cl_2 = Dichlor-
methan (Methylen-
ehlorid)

CHCl_3 = Trichlor-
methan (Chloro-
form)

CCl_4 = Tetrachlorme-
than (Tetrachlorkohlen-
stoff).

Abkömmlinge des Äthans $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ sind

$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ = Äthylidenchlorid

$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ = Äthylidenchlorid

Im Gegensatz zu diesen gesättigten Verbindungen sind die Derivate des Äthylens

Alle diese Verbindungen haben die Fähigkeit, der Reihe nach Großhirn, Rückenmark und verlängertes Mark zu lähmen, sie gehören zu den Narkotica der Fettreihe. Zu praktischer Verwendung ist nur das Chloroform geeignet, die übrigen wurden wegen ihrer gefährlichen Nebenwirkungen bald wieder aufgegeben. So hat *Liebreich*¹⁾ 1870 das Äthylidenchlorid mit Nachdruck als Betäubungsmittel empfohlen. *Langenbeck*²⁾ berichtete begeistert über die schnelle und folgenlose Narkose, die sich mit dem Mittel erreichen lasse, und stellte weitere Veröffentlichungen in Aussicht, die aber nie erschienen sind; offenbar hatte sich das Mittel inzwischen als durchaus nicht so harmlos herausgestellt, wie es zuerst den Anschein hatte.

Neuerdings wurde die allgemeine Aufmerksamkeit auf die Giftigkeit der Chlorderivate des Äthans durch eine Beobachtung *Grimms*³⁾ gelenkt. In einer Flugzeugfabrik erkrankten mit einer Ausnahme alle 15 Arbeiter, die mit dem Lackieren der Flügel und Körper von Flugzeugen beschäftigt waren, schwer unter Erscheinungen von Ikterus, Blutarmut und nervösen Symptomen, zwei der erkrankten Arbeiter starben. Tierversuche, die *Heffter* und *Joachimoglu*³⁾ daraufhin mit dem Lack anstellten, ergaben, daß die Vergiftungen durch Tetrachloräthan hervorgerufen waren, das als Lösungsmittel für den Hauptbestandteil des Lackes, die Acetylcellulose, gedient hatte. Bei den von diesen Autoren angestellten Inhalationsversuchen ergab sich nun, daß das Tetrachloräthan auch das Auge zu schädigen

vermag. Ein Hund, der mit reinem Tetrachloräthan betäubt wurde, bekam, nachdem der Versuch dreimal wiederholt worden war, eine „eitrige“ Bindehautentzündung. Die beiden Tiere, die die Dämpfe zweier Tetrachloräthan enthaltenden Lackarten (Aviatol und *Quittners* Emaillit B) an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen eingeatmet hatten, zeigten nach kurzer Zeit außer eitriger Conjunctivitis dichte, zunehmende Trübung beider Hornhäute. Die Verfasser nahmen an, daß die Schädigung der Hornhaut nicht dem Tetrachloräthan zur Last falle, sondern irgendeinem anderen Bestandteile der Lacke. Diese Vermutung wurde durch unsere Versuche als richtig erwiesen, denn nach keiner der vielfach wiederholten Tetrachloräthan-Narkosen trat auch nur die geringste Hornhauttrübung auf.

Die experimentell von *Heffter* und *Joachimoglu* (l. c.) erhobenen Befunde gaben Anregung zu einer Reihe von Arbeiten, die in unserem Institut ausgeführt wurden und sich beschäftigten mit der hämolytischen Wirkung einiger Chlorderivate des Methans, Aethans und Aethylens (*Plötz*¹⁰), mit ihrer narkotischen Wirkung (*Joachimoglu* 11, 17), mit ihrem Einfluß auf das Herz (*Kiessling*¹²), auf die Hefegärung (*Plagge*¹⁶) und auf Bakterien (*Joachimoglu*¹⁸). Im Anschluß an diese Arbeiten erschien von Wert, vergleichende Untersuchungen der Wirkung jener Verbindungen auf das Tierauge anzustellen. Aus den erwähnten Arbeiten ging nämlich klar hervor, daß ein Körper, der z. B. stark antiseptisch wirkt, die Hämolyse nur wenig beeinflußt, so daß a priori die festgestellten Tatsachen keineswegs einen Schluß auf die Wirksamkeit jener Verbindungen auf das Auge gestatten.

Zunächst mußten natürlich die in der Literatur niedergelegten Befunde geprüft werden.

Die Ungunst der Zeiten machte es unmöglich, alle wünschenswerten Kontrollversuche auszuführen, immerhin ergab sich aus unseren Untersuchungen eine Reihe interessanter Tatsachen, über die hier berichtet werden soll.

Als Versuchstiere benutzten wir Hunde, die Verwendung von Kaninchen ging nicht an, da die Vorversuche über die Toleranz der Tiere den einzelnen Körpern gegenüber ein zu großes Tiermaterial erfordert hätten. *Eulenberg*¹⁹) hat Narkoseversuche mit Äthylendichlorid an Kaninchen angestellt; die Tiere taumelten fielen hin, und die Augen zeigten außer Rötung der Bindehaut, vollkommener Unempfindlichkeit der Cornea und Mydriasis keine Erscheinungen, namentlich erwähnt *Eulenberg* nichts über eine Schädigung der Hornhaut. Bei unseren Inhalationsnarkosen wurden die Tiere unter eine luftdicht abgeschlossene Glasglocke von 200 l Rauminhalt gesetzt, von dem Narkoticum wurden 10 ccm auf Fließpapier gegossen, und das Tier wurde den Dämpfen 30–60 Minuten ausgesetzt. Wo wir eine lokale Einwirkung des Mittels direkt auf das Auge erzielen wollten, bedienten wir uns einer Metallkapsel, in der unter einem Drahtgitter ein mit dem Narcoticum getränkter Wattebausch befestigt war. Die Orbitalöffnung wurde durch Wattestreifen abgedichtet und die Kapsel nun fest gegengepreßt.

Die meisten ~~der~~ untersuchten Verbindungen blieben ohne jede Wirkung auf das Tierauge, nur das Äthylendichlorid und das Dichloräthylen riefen bemerkenswerte Veränderungen hervor.

Daß Äthylendichlorid die Hornhaut trübt, ist schon lange bekannt.

Dubois und *Roux*⁴⁾ veröffentlichten 1887 als erste die Beobachtungen, die sie nach Einatmung von Äthylendichlorid an der Hornhaut des Hundeauges gemacht hatten.

Nachdem die Tiere das Gift $1\frac{1}{2}$ Stunde eingeatmet hatten, zeigte sich eine Verringerung des intraokularen Druckes und unregelmäßiger Astigmatismus; diese Veränderungen waren noch ausgesprochener als nach Chloroformnarkose. Nach 16—18 Stunden verloren beide Hornhäute ihre Durchsichtigkeit und erschienen bläulich opaleszierend, zugleich nahm die Spannung der Augäpfel zu und blieb deutlich erhöht, wenn auch weniger als in den ersten Tagen. Die Hornhautkrümmung war, besonders im vertikalen Meridian, erhöht, wie man mit der *Placidoschen* Scheibe feststellen konnte. Es bestand jetzt also ein regelmäßiger Astigmatismus, der unregelmäßige war mit dem Auftreten der Hornhauttrübung verschwunden, obwohl mit der Lupe zahlreiche kleine Einsenkungen im Bereiche der ganzen Hornhautoberfläche sichtbar waren. Das Aussehen der Cornea glich dem eines auf beiden Augen symmetrischen totalen Staphyloma anticum. Mit dem Augenspiegel sah man zwar, daß die Linse ihre Durchsichtigkeit nicht verloren hatte, aber entsprechend der Hornhauttrübung waren Einzelheiten im Augenhintergrund nicht zu erkennen. Der Lichtreflex der Pupille und der oculo-palpebrale Reflex waren erhalten, ebenso der Hornhautreflex. Nach 2 Tagen wurde die Hornhauttrübung gleichmäßiger, man unterschied weißliche Verästelungen mit helleren Zwischenräumen und zentralwärts gerichteter radiärer Anordnung. *Dubois* und *Roux* nahmen zunächst an, daß die Veränderungen des Augendruckes die Ursache der Hornhauttrübung beim lebenden Tiere seien. Der Versuch, durch erneute Einatmung des Giftes eine Aufhellung der Hornhäute herbeizuführen, schlug fehl, es zeigte sich nur eine Druckverminderung der Augäpfel. Entsprechend der von *Dubois* gefundenen wasserentziehenden Wirkung, die die Dämpfe gewisser Anaesthetica auf tierische und pflanzliche Gewebe haben, glaubte er, daß die durch Äthylendichlorid hervorgerufene Hornhauttrübung auf einem Wasserverlust gewisser Gewebeelemente dieser Membran beruhe.

In einer späteren Veröffentlichung berichtet *Dubois*⁵⁾, daß die Hornhauttrübung, die er als netzförmig beschreibt, nach einigen Monaten von der Peripherie her sich aufgehellt habe. Die Hornhaut war, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, zumal in den zentralen Partien verdickt, und auf diesen Befund führt D. die Veränderung der Hornhautkrümmung und der intraokularen Spannung zurück. Es handelt sich um eine lymphatische Infiltration der Zellen mit glasigem Protoplasma und um eine Quellung der bindegewebigen Gewebeelemente der Hornhaut. Weder Fettkörnchen noch irgendwelche entzündliche Erscheinungen waren nachweisbar. Bei seinen Versuchen, sagt *Dubois*, wirkten die giftigen Dämpfe nicht direkt auf die Hornhaut; die Trübungen traten auch nach subcutaner Einspritzung an einer vom Auge weit entfernten Stelle, und auch dann auf, wenn während des Einatmens die Augen vollkommen verschlossen wurden. Einträufelung in den Bindehautsack reizte die Augen heftig, ohne die Durchsichtigkeit der Hornhaut zu verändern; entfernte man die Tränenröhrchen vor der Narkose, so trübten sich die Hornhäute trotzdem. Einspritzung eines Tropfens Äthylendichlorid in die vordere Kammer hatte nach einigen Stunden die gleichen Erscheinungen zur Folge, wie die Einatmung der Dämpfe. Hieraus schließt

Dubois, daß das während der Narkose mit Äthylendichlorid beladene Kammerwasser die Hinterfläche der Cornea schädigt und so die beschriebenen Veränderungen dieser Membran hervorruft. Daß während der Narkose ein Wasserverlust und nach dem Erwachen Wasseraufnahme in die Cornea erfolgt, und daß dieser Vorgang den anfangs auftretenden Astigmat. irreg. und die spätere Trübung, Verdickung und Veränderung der normalen Hornhautkrümmung erklärt, suchte *Dubois* durch folgenden Versuch zu beweisen: Ein Hornhautstückchen wurde in Äthylendichlorid enthaltendes Kammerwasser oder in reines Äthylendichlorid gelegt und verdünnte sich durch Wasserentziehung sehr schnell, während es um das 2—3fache seines Umfangs aufquoll, wenn man es danach in reines Kammerwasser oder in gewöhnliches Wasser brachte.

Die Ergebnisse seiner Versuche faßte *Dubois*⁶⁾ in einer umfangreichen Arbeit zusammen, aus der die wichtigsten Tatsachen hervorgehoben seien: Die einer anfänglichen Hypotonie weichende Steigerung des intraokularen Druckes; die Trübung der Hornhaut, die 10—15 Stunden nach dem Erwachen aus der Narkose einsetzt, 2—3 Tage zunimmt und sich nach einigen Monaten vom Rande her aufzuhellen beginnt. Die getrübte Hornhaut ist zumal in ihren mittleren Partien prominent. Histologische Veränderungen zeigen nur die mittleren Gewebsschichten: die Fibrillen und die amorphe Grundsubstanz sind geschwollen, die Zellkerne gebläht, die Zellen zeigen weder Proliferation, noch fettige oder protoplasmatische Körnelung, durch Schrumpfung der geschwollenen Elemente bilden sich später Lücken. Niemals zerfällt die Hornhaut eitrig oder wird nekrotisch, wie es nach Durchschneidung des N. trigeminus der Fall ist. Eröffnet man die vordere Kammer, so bleibt die Hornhauttrübung aus.

Die von *Dubois* erhobenen Befunde prüfte *Panas*⁷⁾ nach. Auch er fand, daß sich beim Hunde die Hornhaut nach der ersten bis dritten Einatmung trübt, eine Woche und länger porzellanweiß bleibt, sich dann aber von der Peripherie her fortschreitend aufhellt. Bei vier Tieren, deren Corneae wieder klar geworden waren, rief die ein- oder mehrmalige Wiederholung der Narkose mit $C_2H_4Cl_2$ keine Rückkehr der Trübung hervor, nur bei einem fünften Tiere trat eine erneute, die erste an Dichtigkeit übertreffende Trübung auf. Eine Drucksteigerung, wie sie *Dubois* fand, konnte *Panas* nicht feststellen, vielmehr war bei seinen Versuchstieren die Augapfelspannung normal oder sogar herabgesetzt. Mikroskopisch waren das vordere Hornhautepithel und die *Bowmansche* Membran intakt, das Parenchym serös infiltriert, das Endothel zerstört, die Zellen zum Teil gequollen und in lebhafter Teilung begriffen. In der Endothelläsion, die dem Kammerwasser den Eintritt in das Hornhautgewebe ermöglicht, sieht *Panas* die Ursache der Hornhauttrübung. Er stellt entschieden in Abrede, daß es erst zu einer Wasseraufnahme und danach zu einer Austrocknung der Hornhaut komme, oder daß eine Störung der Kammerwasserabsonderung vorliege.

Eine Nachprüfung dieser Befunde nahm mehrere Jahre später *Bullost*⁸⁾ vor. Er ließ einen Hund 10 ccm $C_2H_4Cl_2$ 35 Minuten lang einatmen. Tags darauf waren die Corneae getrübt, ihre Krümmung im vertikalen Meridian vermehrt, und es bestand pericorneale Injektion. Der Zustand blieb 8 Tage unverändert, nach 15 Tagen schimmerte die Iris wieder durch. *Bullost* schreibt diese Wirkung nicht den giftigen Dämpfen zu, sondern einer Aufspeicherung des im Kammerwasser gelösten Äthylendichlorids. Das Endothel wird nekrotisch, die Parenchymflüssigkeit tritt durch Osmose aus, und $C_2H_4Cl_2$ dringt ein. Daher erfolgt die Aufquellung der Cornea auf das 2—3fache ihrer normalen Dicke. Nach Eröffnung der vorderen Kammer bleibt die Hornhaut klar, Wiederholung der Inhalation vermindert die Trübung, weil, wie *Bullost* annimmt, die Hornhaut durch osmotische Vorgänge Wasser verliert.

*Faravelli*⁹⁾ fand beim Hunde nach Inhalation oder subcutaner Einspritzung von Äthylenchlorid Hornhautveränderungen, die an der *Descemetischen* Membran begannen und sich fast stets auf das Endothel der Iris, bisweilen auch auf das Gewebe der Iris ausdehnten. Je nach der Dosis resultiert einfaches oder mit Entzündung (Austritt von Leukocyten) einhergehendes Ödem. Injektion von Äthylendichlorid in die vordere Kammer erzeugt hauptsächlich Entzündung. Inhalation tödlicher Mengen von Äthylenbromid bewirkt analoge Augenveränderungen. Auf die Hornhaut des Kaninchenauges bleibt Äthylendichlorid ohne Wirkung.

Äthylendichlorid, ungenau auch als Äthylenchlorid bezeichnet, ist dem Äthylidenchlorid isomer; sein spezifisches Gewicht ist = 1,2521, die farblose Flüssigkeit riecht ähnlich wie Chloroform und siedet bei 83,5°. Seine hämolytische Wirksamkeit beträgt nach *Plötz*¹⁰⁾, wenn man die des Chloroforms = 1 setzt, 0,52; seine narkotische und antiseptische Wirkung ist, wie *Joachimoglu*¹¹⁾ nachgewiesen hat, gleich der des Chloroforms, und seine Wirkung auf das isolierte Froschherz steht nach den Untersuchungen von *Kiessling*¹²⁾ der des Chloroforms nur um ein geringes nach (0,8 : 1,0), während sein Einfluß auf die Hemmung der Hefegärung von *Plagge*¹⁶⁾ als nur halb so groß wie die des Chloroforms ermittelt wurde (0,47 : 1,0). Das ihm isomere Äthylidenchlorid ist in seiner hämolytischen und narkotischen Wirksamkeit dem Äthylendichlorid überlegen, die Anzahl von Chloratomen im Molekül ist also ohne Bedeutung. Dieselbe Beobachtung konnten wir bei den vergleichenden Untersuchungen der Halogenkohlenwasserstoffe hinsichtlich ihres Einflusses auf die Durchsichtigkeit der Hornhaut des Hundeauges machen. Der Gehalt an Chloratomen spielt dabei ebensowenig eine Rolle wie etwa der Siedepunkt, es handelt sich um eine von diesen Faktoren vollkommen unabhängige *spezifische* Eigenschaft.

Einträufelung einiger abgezählter Tropfen Äthylendichlorid in einer Verdünnung von 0,6:100,0 in den Bindehautsack ruft ebensowenig wie ausgiebige Berieselung der Augapfeloberfläche auch nur die geringsten Reizerscheinungen hervor, die Hornhaut bleibt dauernd klar und gegen Berührung empfindlich. Bringt man zwei Tropfen der konzentrierten Lösung in den Konjunktivalsack, so kneift das Tier die Augen fest zu und sucht durch Schütteln des Kopfes und Wischen mit den Pfoten den Reiz zu beseitigen. Das Auge trânt stark, die Coniunctiva bulbi ist gerötet. Am anderen Morgen sind die Lider nicht verklebt, die Bindehaut ist blaß und die Hornhaut nicht getrübt (Versuch 3).

Die *subcutane Injektion* kleiner Mengen Äthylendichlorid bleibt wirkungslos, die größerer Dosen ruft typische Hornhauttrübung hervor. Es ergab sich, daß erst die Einspritzung von mindestens 5,0 ccm den beabsichtigten Erfolg hat, und zwar in einer Sitzung gegeben. Je größer die Tiere sind, um so größer muß die eingespritzte Dosis sein;

langsames Steigen der verabfolgten Mengen ist zu widerraten, da die Tiere leicht zugrunde gehen, ehe die Trübung erzeugende Dosis erreicht ist.

Die Injektion ist offenbar sehr schmerzhaft. Am Tage nach der Einspritzung verweigern die Tiere feste Nahrung, zeigen aber großen Durst; hierauf beruht die schnelle und nicht unbeträchtliche Gewichtsabnahme. Gewöhnlich bleiben die Corneae am Tage nach der Einspritzung noch klar, zeigen aber nach weiteren 24 Stunden eine gleichmäßige Trübung, die nicht so dicht ist, daß man die Iriszeichnung und das Pupillenspiel nicht deutlich erkennen könnte. Nach 1–2 Tagen hellt sich die Trübung auf und ist am 4. bis 5. Tage nach der Injektion wieder verschwunden. Man kann den Versuch einige Male wiederholen und wird stets das gleiche Ergebnis wie beim erstenmal erleben, doch gehen die Tiere schließlich an Entkräftung zugrunde.

Versuch 16c. 17. III. 1921: Großer schwarzer Hund. 0,5 ccm $C_2H_4Cl_2$ subcutan (Rückenhaut).

18. III. 1921: Corneae klar, Allgemeinbefinden gut. 1,0 ccm $C_2H_4Cl_2$ subcutan.

19. III. 1921: Corneae klar, das Tier frisst nicht, sitzt still und ist sichtlich abgemagert.

21. III. 1921: Das Tier macht weiter einen kranken Eindruck, liegt und ist kaum dazu zu bringen, einige Schritte zu laufen, dann legt es sich wieder. 2,0 ccm $C_2H_4Cl_2$ subcutan.

22. II. 1921: Stat. id.

23. III. 1921: 3,0 ccm $C_2H_4Cl_2$ subcutan. Die Abmagerung hat erheblich zugenommen.

24. III. 1921: Corneae klar, das Tier geht im Laufe des Tages ein.

Versuch 16a. 13. XII. 1920: Kleiner, hellbrauner Hund erhält 5,0 ccm subcutan.

14. XII. 1920: Das Tier sitzt still, frißt nicht, säuft viel. Beide Corneae spiegeln, sind intensiv getrübt.

15. XII. 1920: Das Tier liegt tot im Stall.

Die Sektion beider Tiere zeigte keine Erkrankung der inneren Organe.

Katzen sind gegen das Gift offenbar noch empfindlicher als Hunde, denn eine Katze, die gleich als erste Dosis 5,0 ccm subcutan bekommen hatte, starb schon nach wenigen Stunden (Versuch 16b). Bei einem Kaninchen trat bereits nach Injektion von 2,0 ccm der Tod nach 24 Stunden ein (Versuch 16).

Läßt man die Dämpfe *lokal* auf den Bulbus durch Aufsetzen der oben beschriebenen Kappe einwirken, so gelingt es nie, die Durchsichtigkeit der Hornhaut zu verändern, mag man auch die Dosis auf 10,0 ccm steigern, die Wirkungsdauer auf mehrere Stunden ausdehnen und den Versuch an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen wiederholen. Eine leichte, schnell wieder abklingende Bindehautentzündung wird die einzige Folge sein, aber die Corneae bleiben klar (z. B. Versuch 15), ihre Sensibilität ändert sich nicht.

Dagegen läßt sich durch *Inhalationsnarkose* regelmäßig eine Trübung erzeugen. Nach einigen Vorversuchen ergab sich, daß 10,0 ccm Äthylen-

dichlorid genügten, um einen Hund unter der 200 l fassenden Glasglocke nach 30 Minuten tief zu narkotisieren und Hornhauttrübungen auszulösen.

Der Verlauf der Narkose ist ein ganz typischer. Nach 6—8 Minuten setzt Speichelfluß und motorische Unruhe ein, die Tiere, die bisher ruhig gestanden haben, legen sich, werfen sich alsbald hin und her und schlagen mit den Extremitäten und dem leicht rückwärts gebogenen Kopf heftig um sich. Die Atmung wird zunächst etwas unregelmäßig und steigt in der ersten Viertelstunde bis auf 120 oberflächliche Atemzüge in der Minute, sinkt aber nach einigen Schwankungen bald wieder auf 35—45 tiefe, regelmäßige, keuchende Atemzüge. Dabei machen die Tiere bald mit allen vier Extremitäten, bald nur mit den hinteren oder vorderen, bald auch nur einseitig rhythmische rudende Manöverbewegungen. Nach etwa 5 Minuten hören die klonischen Krämpfe auf, und die Tiere liegen mit tonisch gespannten Extremitäten. Die Lidspalten sind weit geöffnet, die Hornhautempfindlichkeit ist erloschen, die Pupillen sind ad maximum erweitert. Nachdem die Tiere wieder an die frische Luft zurückgebracht sind, beginnen die krampfhaften Bewegungen für einige Zeit mit großer Heftigkeit aufs neue, und die Atemfrequenz steigt wieder erheblich, oft auf über 140. Nach etwa 20 Minuten beginnen die Tiere sich aufzurichten, fallen aber sofort wieder um. Gehversuche mißlingen zunächst infolge ausgesprochener Ataxie, aber allmählich werden die Bewegungen koordinierter, das Taumeln läßt nach, und nach ungefähr 30 Minuten sind die Tiere wieder fähig, sich in normaler Weise fortzubewegen. Die Mydriasis weicht schon nach durchschnittlich 5—6 Minuten ausgesprochener Miosis oder Anisokorie, und die Areflexie der Cornea verschwindet nach etwa 10 Minuten. Die Tiere vertragen die Narkose stets gut, auch wenn sie vielfach wiederholt wird. Sehr selten erbrechen die Tiere während des Erwachens, was um so bemerkenswerter ist, als keines unserer kleinen Haustiere so leicht erbricht wie der Hund.

Die einzige üble Nachwirkung ist die Hornhauttrübung. Diese ist schon 6 Stunden nach Beendigung des Versuchs deutlich sichtbar und nimmt in den ersten 48 Stunden an Dichtigkeit zu. Von vornherein erstreckt sie sich auf die ganze Cornea, die zentralen Teile sind ebenso stark beteiligt wie die peripheren, die obere vom Lid bedeckte Partie ebenso wie die in der Lidspalte freiliegende. Die Hornhautoberfläche spiegelt, mit anderen Worten: das Epithel ist intakt. Die Hornhaut des im übrigen völlig reizlosen Auges ist, wenn die Trübung ihren Höhepunkt erreicht hat, gleichmäßig bläulichweiß, etwa wie die eines an Keratitis diffusa erkrankten menschlichen Auges. Ein Hineinwachsen von Gefäßen über den Limbus kommt nie vor, auch nicht bei langem Bestehen — ein Beweis dafür, daß es sich

nicht um einen entzündlichen Prozeß handelt. Nur in einzelnen Fällen erkennt man mit der Lupe zahllose feinste Einsenkungen des Epithels, die sich mit Fluorescein grün färben. Mit dem Zeiss'schen Hornhautmikroskop in der Beleuchtung der Gull-strandschen Spaltlampe, sieht man deutlich, daß die aus unzähligen kleinen Flecken und Strichen zusammengesetzte Trübung in den mittleren Parenchymschichten liegt. Die Iris ist kaum andeutungsweise erkennbar, ein Urteil über die Pupillenweite läßt sich nicht abgeben; mit dem Augenspiegel erhält man nur mattroten Reflex. Die Trübung bleibt nie auf ein Auge beschränkt, sie tritt immer doppel-seitig auf. Ich stimme mit Panas überein, der, im Gegensatz zu Dubois, keine intraokulare Drucksteigerung, sondern normale Druck-verhältnisse oder gar Hypotonie fand. Allerdings mußte ich auf exakte tonometrische Messungen verzichten, da mir kein dem Krümmungs-radius der Hornhaut des Hundeauges entsprechendes Instrument zur Verfügung stand, und mußte mich auf den palpierenden Finger verlassen. Es genügte stets eine Narkose, um mit Sicherheit die Trübung hervorzurufen.

Eine Aufhellung der Trübung soll, wie Dubois⁶⁾ sagt, nach einigen Monaten vom Rande her beginnen, während Panas (l. c.) einen Rückgang schon nach kürzerer Zeit beobachtete. Ein Rückgang der Trübung gehört nach meinen Beobachtungen zu den Ausnahmen. Nur ein Tier zeigte eine nach 2 Monaten einsetzende, schnell fortschreitende Aufhellung. Das Tier wurde dann nochmals narkotisiert, die Corneae zeigten typische Trübung, die auch dieses Mal, aber nach längerer Zeit, restlos verschwand. Einmal (Versuch 27) war nach 8 Tagen das rechte Auge des Tieres wieder vollkommen klar geworden, während die linke Cornea trübe blieb. Als nach einiger Zeit das Tier aufs neue narkotisiert wurde, kehrte die Trübung rechts sofort wieder und ging nicht wieder zurück. Dieser Befund widerspricht den von Dubois (l. c.) angegebenen. Tatsachen, daß mehrfache, mit je 3 Stunden Pause vorgenommene Wiederholungen der Narkose die Trübungen verschwinden machen. Auch Panas sah, wie oben bemerkt, nur einmal die wieder klar gewordene Cornea nach erneuter Narkose zum zweiten Male trübe werden, während vier andere Tiere die wiedergewonnene Hornhautdurchsichtigkeit auch trotz mehrfach wiederholter Narkose nicht mehr einbüßten. Eine Erklärung dafür, daß in unserem Falle die Aufhellung auf ein Auge beschränkt blieb, vermag ich nicht zu geben. Bemerkenswert war es, daß bei einem Hunde, der 12 Stunden zuvor zum ersten Male betäubt worden war und Trübungen aufwies, dann aber in der zu anderen Zwecke ausgeführten Chloroformnarkose verendete, 3 Stunden nach dem Tode eine wesentliche Rückbildung der Trübungen eintrat, die wohl auf osmotische Vorgänge zurückzu-

führen sein dürfte. Es war dieses Tier das einzige, dem die Bulbi nicht sofort nach dem Tode für die mikroskopische Untersuchung enucleiert wurden. Äußere, leicht einzusehende Gründe gestatteten uns nicht, festzustellen, ob diese postmortale Aufhellung regelmäßig erfolgt. So wenig wie eine spontane Rückbildung der Äthylendichloridtrübungen konnten wir eine Aufhellung durch mehrfach wiederholte Inhalationen, die *Dubois* gesehen haben will, bestätigen.

Es erhebt sich nun die Frage, wie die Entstehung dieser krankhaften Hornhautveränderung zu erklären ist. Sie kann nur durch die pathologisch-anatomischen Befunde beantwortet werden. Diese werden von allen Autoren übereinstimmend geschildert, und unsere Feststellungen decken sich mit ihnen. Das Epithel der Cornea, die *Bowmansche* Membran und die vorderen Schichten der Grundsubstanz sind unverändert, dagegen sind in den mittleren und tiefen Lagen die Lamellen durch seröse Infiltration auseinandergedrängt. Dieses Ödem ist die Ursache einer wesentlichen Verdickung der Cornea, und kommt dadurch zustande, daß das mit Äthylendichlorid beladene Kammerwasser zu einer Nekrose des Endothels führt, wodurch der Durchgang der Flüssigkeit durch die *Descemetsche* Membran in das Hornhautparenchym ermöglicht wird. Eingehende anatomische Untersuchungen gedenkt *Itoh* auf Grund von gemeinsam mit mir angestellten Versuchen demnächst zu veröffentlichen.

Dubois (l. c.) und *Bullot* (l. c.) nahmen nun an, wenn diese Hypothese zu Recht bestehe, so müsse Parazentese der vorderen Kammer die Giftwirkung des $C_2H_4Cl_2$ enthaltenden Kammerwassers auf das Endothel vereiteln, also müsse die Trübung ausbleiben. Beiden Autoren bestätigte der Tierversuch diese Annahme, während wir (Versuch 30) die Trübung auch an dem Auge, dem die vordere Kammer breit mit der Lanze unter Holokainanästhesie eröffnet worden war, in gleicher Intensität auftreten sahen, wie an dem Kontrollauge.

Daß nicht die mit $C_2H_4Cl_2$ -Dämpfen gesättigte Außenluft von der Augapfeloberfläche her die Trübung hervorruft, wurde durch folgenden Versuch bewiesen (Versuch 31):

8. I. 1921: Das Tier wird fest auf dem Brett aufgespannt, die Augen durch vorgehaltene Wattebüsche dicht abgedeckt und dann die $C_2H_4Cl_2$ -Narkose eingeleitet. Nach 20 Minuten wird der Versuch beendet. Das Tier liegt in tiefem Schlafe.

9. I. 1921: Beide Augen zeigen die typische dichte Trübung beider Hornhäute.

Dieses Versuchsergebnis war von vornherein zu erwarten, weil auch die lokale Einwirkung durch Vorsetzen der Metallkappe (s. oben) die Durchsichtigkeit der Hornhaut nicht beeinträchtigt.

*Dubois*⁶⁾ erzielte durch Injektion eines Tropfens Äthylendichlorid in die vordere Kammer Endothelnekrose und Hornhautödem, und als

klinischen Ausdruck dieser Gewebsschädigung Hornhauttrübung. Ich fand dagegen, daß die Augen nach der Einspritzung in die vordere Kammer an schwerster Iridocyclitis erkrankten und alsbald schrumpften.

Mit der *Hippelschen* Fluoresceinmethode¹³⁾ gelang es, durch Einträufelung eines Tropfens Fluorescein in den Bindehautsack, eine intensive, in der Tiefe liegende Grünfärbung der Hornhaut zu erzielen, die eine Erkrankung des Endothels beweist.

Daß die Trübung der Ausdruck einer ödematösen Durchtränkung ist, geht daraus hervor, daß durch intensiven, 10 Minuten fortgesetzten Druck einer Metallplatte auf die Cornea eine umschriebene, scharf abgegrenzte Aufhellung zu erzielen ist, die aber schon nach 2 Stunden wieder verschwindet und der ursprünglichen grauweißen Färbung Platz macht. Es scheint, als ob der gleichmäßige Druck die Flüssigkeit in die Umgebung verdrängt; nach Aufhören des Druckes kehrt sie aber zurück. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten festzustellen, ein wie starker Hg-Druck nötig ist, um diese vorübergehende Druckaufhellung hervorzurufen.

Es ergibt sich also aus unseren Versuchen insofern eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Autoren, daß wir nach Einatmung und subcutaner Injektion von $C_2H_4Cl_2$ das Auftreten von Hornhauttrübungen regelmäßig feststellen konnten; sie sind auf Nekrose des Hornhautendothels und dadurch ermöglichtes Eindringen von Kammerwasser in die Hornhaut zurückzuführen. Spontane Aufhellung der Trübungen sahen wir nur ausnahmsweise, Aufhellung durch Wiederholung der Narkose niemals.

Erfahrungen über die Toleranz des menschlichen Auges gegenüber dem $C_2H_4Cl_2$ fehlen, da das Mittel die Luftwege leicht reizt und oft hartnäckiges Erbrechen auslöst, so daß es als Anaestheticum keine Verbreitung fand.

Von den Chlorverbindungen des Äthans schädigt außer dem Äthylen-dichlorid keine die Cornea, selbst nicht das als starkes Stoffwechselgift anzusprechende Tetrachloräthan. Von den ungesättigten Chlorderivaten des Äthylens ist als einziges das *Dichloräthylen* (Acetylen-dichlorid oder *Dioform*) ein Hornhautgift. Dieser Körper $C_2H_2Cl_2$ ist flüssig, riecht ähnlich wie Chloroform und siedet bei 55° , sein spezifisches Gewicht beträgt 1,25. Seine hämolytische Grenzkonzentration ließ sich wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit nicht genau bestimmen (dasselbe gilt für Penta- und Hexachloräthan und für Tri- und Tetrachloräthylen). Vgl. *Plötz* (l. c.). Seine narkotische Wirkung ist = 0,38, wenn diejenige des $CHCl_3$ = 1 angesetzt wird, die Hefegärung hemmt *Dioform* nicht (*Plagge* l. c.), und am isolierten Froschherzen ruft es in der *Straubschen* Versuchsanordnung in einer Konzentration von 0,011 Ventrikelstillstand hervor. Es wurde als Narkoticum statt Chloroform

empfohlen, aber zwei tödlich verlaufene Fälle widerraten nach *Fränkel* (ref. nach *Plötz*¹⁰) seine praktische Verwendung.

Lokale Verdampfungsversuche unter der Metallkappe rufen, auch wenn größere Mengen (30,0 ccm) 1 Stunde einwirkten, keine nennenswerte Reizung, geschweige denn eine Trübung der Hornhaut hervor.

Die Inhalationsnarkose unter der Glocke verläuft ähnlich wie die Äthylendichloridnarkose, aber die tonischen und klonischen Krämpfe sind noch lebhafter und halten auch bei diesem Mittel noch eine Zeitlang an, wenn die Tiere nach Beendigung des Versuchs wieder an die frische Luft gebracht sind. Wir verwendeten die gleiche Menge wie vom Äthylendichlorid, nämlich 10,0 ccm für mittelgroße Tiere in der 200 l fassenden Versuchsglocke. Nach 9–10 Minuten beginnt lebhafter Speichelfluß, und die Augen werden zugekniffen, schon 2–3 Minuten später setzen heftige tonische und klonische Krämpfe ein, die alsbald alle vier Extremitäten ergreifen, die Atmung ist oberflächlich, röchelnd und stark beschleunigt (bis zu 110). Die Augen halten die Tiere weit geöffnet, die Pupillen sind ad maximum erweitert, der Hornhautreflex ist erloschen. Nur nach der ersten Narkose findet man bei manchen, nicht bei allen Tieren, eine zarte, oberflächliche Trübung der Hornhaut, die sich aus unzähligen, allerkleinsten grauen Fleckchen zusammensetzt; das Hornhautepithel spiegelt. Die Trübung ist bei weitem nicht so intensiv wie die durch Äthylendichlorid erzeugte, und im Gegensatz zu dieser hellt sie sich schon nach 24 Stunden merkbar auf und ist nach weiteren 24 Stunden wieder vollkommen verschwunden. Augen, deren Corneae einmal getrübt waren, zeigen auch nach vielfacher Wiederholung der Narkose nie wieder auch nur die leiseste Spur eines Verlustes an Transparenz (Versuch 20 u. a.). Daß das Dioform ein viel weniger starkes Hornhautgift als das Äthylendichlorid ist, geht auch daraus hervor, daß auf dem Brett aufgespannte und unter festem Verschuß des Auges mit Dioform tief narkotisierte Tiere keine Hornhauttrübung zeigen (Versuch 18). Im mikroskopischen Bilde sieht man auch hier stellenweise das Endothel zerfallen und die Hornhautfibrillen durch Flüssigkeit leicht auseinandergedrängt, den Durchmesser der Hornhaut vergrößert, aber alle Erscheinungen sind ungleich weniger ausgeprägt als nach Einwirkung von Äthylendichlorid.

Das dem Dioform chemisch nahestehende *Trichloräthylen* C_2HCl_3 zeigt nach den Beobachtungen *Plessners*¹⁴) eine ganz elektive anästhesierende Wirkung auf den sensiblen N. trigeminus. Arbeiter, die mit dem als Fettlösungsmittel zum Reinigen von Metallteilen dienenden Stoffe gearbeitet hatten, zeigten Vergiftungserscheinungen (Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, leichtes Ödem des Sehnervenkopfes und Anästhesie des sensiblen N. V). *Kramer*¹⁵) hat die Beobachtungen *Plessners* an einem größeren Krankenmaterial fortgesetzt, und wie dieser, bei

manchen Fällen von Trigeminusneuralgie ermutigende Erfolge durch Einatmen von Trichloräthylen erzielt, das jetzt unter dem Namen Chlorylen in den Handel gebracht wird. Ungünstige Nebenwirkungen sind bisher nicht aufgetreten, wie denn aus den Untersuchungen *Joachimoglus*¹¹⁾ die geringe Giftigkeit des Stoffes hervorgeht. Immerhin ist eine gewisse Vorsicht angebracht angesichts der Tatsache, daß das Dichloräthylen jedenfalls am Tierauge vorübergehende Schädigungen hervorrufen kann.

Die Pathogenese der Dioformtrübungen ist die gleiche wie die der durch $C_2H_4Cl_2$ hervorgerufenen: Endothelnekrose und Eindringen von Kammerwasser in das Parenchym der Membran.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Liebreich*, Berl. klin. Wochenschr. 1870, 31, 377. — ²⁾ *Langenbeck*, Ibidem. 1870, 33, 401. — ³⁾ *Grimm*, *Heffter* und *Joachimoglu*, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. 48, 2. Suppl., S. 161. 1914. — ⁴⁾ *Dubois* und *Roux*, Compt. Rend. de l'Acad. des Sc. 104, 1869. 1887. — ⁵⁾ *Dubois*, Ibid., 107, 482. 1888. — ⁶⁾ *Dubois*, Arch. de physiol., 4. Serie, 2, H. 7/8, 298 ff. u. 339 ff. 1888. — ⁷⁾ *Panas*, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 107, 921. 1888. — ⁸⁾ *Bullot*, Bull. de la soc. belge d'ophtalmol. 1896; vgl. Zentralbl. f. prakt. Augenheilk. 21, 124. 1897. — ⁹⁾ *Faravelli*, Arch. per le scienze med. 16, 79. 1892. Ref. nach Virchow-Hirsch, Jahresb. 27, 380. 1892. — ¹⁰⁾ *Plötz*, Biochem. Zeitschr. 103, 4/6, 243 ff. 1920. — ¹¹⁾ *Joachimoglu*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, 147. — ¹²⁾ *Kiessling*, B. Z. 114, 5/6, 292. 1921. — ¹³⁾ *Eugen v. Hippel*, Graefes Arch. f. Ophthalmol. 54, 509. 1902. — ¹⁴⁾ *Plessner*, Neurol. Zentralbl. 39, 916. 1915, und Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. 39, 129. — ¹⁵⁾ *Kramer*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 7, S. 149. — ¹⁶⁾ *Plagge*, Biochem. Zeitschr. 118, 129. 1921. — ¹⁷⁾ *Joachimoglu*, B. Z. 120, 203, 1921. — ¹⁸⁾ *Joachimoglu*, B. Z. 124, 130, 1921. — ¹⁹⁾ *Eulenberg*, Handb. d. Gewerbehygiene. Berlin, 1876, S. 401.