

Ueber die Schicksale des Jodoforms und Chloroforms im Organismus.

Von

Dr. A. Zeller.

Assistenzarzt an der chirurgischen Universitäts-Klinik in Berlin.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts in Berlin.)
Der Redaction zugegangen am 31. Juli 1883.)

In einer früheren Mittheilung¹⁾ habe ich über Versuche berichtet, die die Resorption des Jodoforms vom Darm, von der Bauchhöhle und von frischen Wunden aus zum Gegenstande hatten. Waren diese Versuche auch im Wesentlichen darauf gerichtet gewesen, die nach Eingabe einer bestimmten Menge Jodoform im Harn auftretenden Jodmengen quantitativ festzustellen und so einen Masstab für die aufgenommene Jodoformmenge zu erhalten, so ergaben sich doch schon damals einige Beobachtungen, die über das Schicksal des Jodoforms im Organismus einen Anhaltspunkt gewährten. So fand sich, dass nach Application des Jodoforms in den Magen schon im Darne eine Zersetzung desselben eintritt, wie wenn man Jodoform längere Zeit mit Eiweiss stehen lässt. Nur ein kleiner Bruchtheil erscheint unverändert in den Faeces wieder, der grösste Theil wird in eine mit den Wasserdämpfen nicht flüchtige Verbindung umgewandelt. Ferner liess sich in den nach Application des Jodoforms in die Bauchhöhle tödtlich verlaufenen Fällen beobachten, dass die Jodausscheidung durch den Harn sehr langsam vor sich geht, dass dagegen eine starke Jodanhäufung im Blute der Versuchsthiere stattfindet, dass also Resorption und Ausscheidung durch den Harn durchaus nicht parallel gehen.

¹⁾ Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 28, H. 3.

Schon von verschiedenen Seiten, so namentlich von Högyes¹⁾ ist hervorgehoben worden, dass das zur Resorption zugehörige Jod zunächst mit dem Eiweiss der Gewebe in Verbindung trete und als Jodalbunin wirksam sei. Wenn diese Behauptung richtig ist, so müsste diese Verbindung die Ursache sein davon, dass die Resorption vom Darne aus eine so unvollkommene ist, wie auch davon, dass eine Retention des Jods im Blut und in den Organen stattfindet. Da jedoch nach dieser Richtung hin noch keine Versuche vorliegen, so prüfte ich, wiederum unter freundlicher Unterstützung von Herrn Professor Baumann, mit künstlich vorbereitetem Jodalbunin diese Frage und erhielt schon nach einem Versuche eine so entscheidende Antwort auf dieselbe, dass weitere Versuche überflüssig erschienen.

Versuch I.

Ein kleiner kräftiger Hund bekommt im Verlaufe von zwei Tagen 300 gr. einer Jodalbuninlösung, die 2,51 gr. Jod enthielt, in den Magen. Die Herstellung des Jodalbunins geschah nach der Vorschrift von Högyes: 2,0 gr. krystallinisches Jod wurden mit 1,0 gr. gelösten Jodkaliums in der Porcellanschale verrieben und allmählig 60,0 gr. Hühnereiweiss und 60,0 gr. Wasser zugesetzt. Nach 24stündigem Stehen wurde die Masse von den gebildeten Niederschlägen durch Götiren befreit und stellte eine etwas trübe hellbraune Flüssigkeit dar.

Die Jodausscheidung durch den Harn war nach neun Tagen vollendet. Der Nachweis des Jods geschah in den einzelnen Tagesmengen qualitativ, in der Gesamtmenge von 4935 cem. quantitativ und zwar wurde es als Jodsilber bestimmt. Es fand sich 1,626 gr. Jod. ($\frac{1}{2}$ Liter Harn gab 0,311 gr. Silberjodid = 0,166 gr. Jod). Abnormitäten zeigte der Harn keine, er war hell, von saurer Reaktion und enthielt namentlich niemals Eiweiss. Am 6. Tage wurden geringe Mengen Faeces geliefert. Dieselben waren noch roth-

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. X. S. 228, 1879.

braun gefärbt und zeigten ein faseriges, durchscheinendes Ansehen. In Natronlauge löst sich diese gallertig durchscheinende Masse auf, die filtrirte Lösung gab die Eiweissreaktionen und enthielt deutlich nachweisbare Mengen von Jod. Doch war die darin enthaltene Jodmenge so gering, dass sie sich quantitativ nicht bestimmen liess. Die sieben Tage später entleerten Faeces enthielten weder Eiweiss noch Jod.

Zum qualitativen Nachweis des Jods in den einzelnen Tagesmengen benützte ich die Stärkereaktion, die sich mir für den Harn als die empfindlichste erwies. Die von Harnak¹⁾ angegebene Reaktion, die weit schärfer und sicherer sein soll als die einfache Stärkereaktion und die in einer Combination der Stärkereaktion mit der Schwefelkohlenstoffreaktion besteht, erscheint mir überflüssig, da es ganz unverständlich bleibt, warum die Combination zweier Methoden genauer sein sollte, als diese beiden Methoden neben einander. In allen Fällen, wo diese Methoden einzeln im Stiche lassen, erreicht man auch mit Harnak's combinirtem Verfahren kein genaueres Resultat, wie ich mich durch mehrere auf diesen Punkt gerichtete Versuche überzeuge.

Aus dem mitgetheilten Versuche geht hervor, dass Verbindungen des Jods mit Eiweiss nur sehr schwierig resorbirt werden, denn nicht nur die Ausscheidung des Jods im Harn dauerte nach einer einmaligen Gabe von Jodalbunin neun Tage lang, sondern es konnte auch ein, wenn auch kleiner Theil des Jods in dieser Verbindung den Darmkanal passieren. Diese Thatsache spricht auch dafür, dass in dem Blut von Thieren, welche bei tödtlicher Jodoformvergiftung viel Jodverbindungen im Blut und eine geringe Jodausscheidung im Harn zeigen, solche Verbindungen des Jods mit Eiweiss vorhanden sein mögen. Der Versuch unterstützt also die von Högyes zuerst gemachte Annahme, dass das aus dem Jodoform abgespaltene Jod sich als Jodalbunin im Organismus befindet.

Im Vergleich zu den bisher gewonnenen Resultaten über das Schicksal des Jodoforms erschien es interessant, zwei

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1882, Nr. 20 und 52.

demselben sehr nahe stehende Körper in gleicher Richtung zu untersuchen, das Bromoform und das Chloroform.

Versuch II.

Ein Hund erhielt 2,3 gr. Bromoform in Gelatinekapseln in den Magen. Der zur Untersuchung gelangende Harn war mit viel erbrochenen Massen vermischt. Nach Filtration desselben wurde er mit Salpetersäure angesäuert und mit Silbernitrat vollständig ausgefällt; der ausgewaschene und getrocknete Niederschlag wurde mit kohlensaurem Natron geschmolzen. Der wässrige Auszug der Schmelze gab mit HCl angesäuert mit Chlorwasser und Chloroform deutliche Bromreaktion. Direkt war das Brom im Harn nicht nachweisbar. Quantitative Bestimmungen wurden nicht ausgeführt, da es an einer einfachen und zugleich genauen Methode der Brombestimmung im Harn zur Zeit noch fehlt.

Auch die Frage über das Schicksal des Chloroforms ist trotz zahlreicher Arbeiten über das Mittel auffallenderweise noch nicht entschieden. Namentlich das Verhalten des Stoffwechsels nach innerlicher Verabreichung desselben ist noch nicht genügend untersucht worden. Dass bei der Chloroformmarkose Chloroform in den Harn übergeht, ist eine alte Angabe, die neuerdings Fubini¹⁾ mit Hilfe genauerer Methoden bestätigt hat. Es gelang ihm in den ersten fünf Stunden nach der Narkose Spuren von Chloroform im Harn nachzuweisen, nach vierzehn Stunden war es nicht mehr zu finden. Nothnagel²⁾ fand bei seinen Versuchen an Kaninchen einmal nach subcutaner Injektion von Chloroform Gallenfarbstoff im Urin, ein Ergebniss, das nach Anwendung von Aether regelmässig beobachtet wurde und das mit den am Menschen gemachten Erfahrungen übereinstimmen würde, in denen nach der Narkose Ikterus auftrat. Dieser Ikterus ist nach Nothnagel's Auffassung hämatogenen Ursprungs und auf die Eigenschaft des Chloroforms zurückzuführen, die rothen Blutkörperchen aufzulösen.

1) Fubini: Ueber den Uebergang des Chloroforms in den Harn. Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre. Bd. 13. S. 5. 1882.

2) Berliner klinische Wochenschrift 1866. S. 31.

Kappeler¹⁾ untersuchte daraufhin in 25 Fällen den nach der Chloroformnarkose entleerten Urin, ohne dass er im Stande war, eine Spur von Gallenfarbstoff darin nachzuweisen. Meine Versuche waren im Wesentlichen darauf gerichtet, festzustellen, wie viel Chloroform nach innerlicher Anwendung in der Form von Chloriden in den Harn übergeht, da dieser Punkt in den bisherigen Untersuchungen gänzlich vernachlässigt ist.

Zu diesem Zwecke war es aber erforderlich, den Kochsalzgehalt des Harns der Versuchsthiere auf ein constantes Maass zu bringen. Ich suchte dies durch Fütterung der Thiere mit bestimmten Quantitäten Pferdefleisches zu erreichen, muss jedoch gleich hier bemerken, dass die darnach gefundenen NaCl-Mengen im Harn nie ganz gleiche waren, was offenbar daher kommt, dass der Kochsalzgehalt des Pferdefleisches kein constanter und namentlich kein so ganz geringer ist, wie allgemein angenommen wird. Ausserdem aber unterliegt die Ausscheidung der Chloride überhaupt Schwankungen, welche noch nicht in allen Fällen auf bestimmte Ursachen zurückgeführt werden können. Trotzdem gelang es, durch Vereinigung der Harnmenge von je zwei, resp. vier Versuchstagen beweisende Resultate zu erhalten.

Zur Chlorbestimmung benutzte ich die Methode von Volhard²⁾ mit der von Salkowski für den Hundeharn angegebenen Modifikation, die eine sehr exakte Ausführung gestattet.

Versuch III.

Ein kräftiger Hund erhielt 16 Tage lang täglich 1 Pfd. Pferdefleisch und als darnach die täglich ausgeschiedene NaCl-Menge annähernd constant geworden war, 7,0 gr. Chloroform in Kapseln in den Magen. Die Harnmenge und deren NaCl-Gehalt habe ich in folgender Tabelle zusammengestellt:

¹⁾ Kappeler: Die Anaesthetica. (Deutsche Chirurgie, Lieferung 20), S. 10. Stuttgart, Enke 1880.

²⁾ Salkowski und Leube: Die Lehre vom Harn, S. 168 und 171. Berlin, Hirschwald, 1882.

Tag.	Harnmenge cem.	Na Cl-Gehalt gr.	Mittel pro Tag.
1. und 2.	370	0,55	} 0,385
3. « 4.	665	0,99	
5. « 6.	735	1,10	} 0,359
7. « 8.	215	[0,339]	
9. « 10. ⁷⁾	290	0,609	} 0,313
11. « 12. ⁷⁾	460	0,644	
13. « 14.	830	0,830	} 0,358
15. « 16. ¹⁾	500	0,600	
17. « 18.	475	1,377	} 0,519
19. « 20.	500	0,700	
21. « 22.	415	0,498	} 0,615
23. « 24.	700	1,960	
25. « 26.	410	0,328	} 0,208
27. « 28.	280	0,504	

Wir finden also in den der Eingabe des Chloroforms folgenden Tagen eine Steigerung der Chloride im Harn von 0,3 pro Tag auf beinahe das Doppelte. Es zeigt sich ferner, dass die Mehrausscheidung des Chlors sich bis zum 4. Tage ausdehnt und durchaus nicht gleichmässig, sondern ganz unregelmässig erfolgt.

Diese auffallende Erscheinung der Ungleichmässigkeit der Chloratausscheidung bewog mich zur Anstellung weiterer Versuche in dieser Richtung.

Bei dem eben beschriebenen Versuche konnte ich auch die schon öfters beobachtete Linksdrehung des Harns nach Chloroformbehandlung und gleichzeitig stark reducirende Eigenschaften constatiren. Meine Bemühungen, etwas Genaueres über diese Substanz zu erfahren, scheiterten an ihrer leichten Zersetzlichkeit. Die Linksdrehung verschwindet schon beim Stehen des Harns nach wenig Tagen und der reducirende Körper tritt nach Chloroform, wie ich mich überzeugte, nicht regelmässig auf. Nach den schönen Untersuchungen von Mering's²⁾ über die Schicksale des Chloralhydrats und Crotonchlorals im thierischen Organismus schien

¹⁾ 7,0 gr. Chloroform.

²⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, Bd. 8, S. 662 und Bd. 15, S. 1020.

die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die linksdrehende Substanz vielleicht eine Verbindung des Trichlormethylalkohols mit Glykuronsäure sei. Allerdings würde der Trichlormethylalkohol aus dem Chloroform durch eine Oxydation entstehen, während das Chloral beim Uebergang in Urochloralsäure zu Trichloräthylalkohol reducirt wird.

Der frühere Versuch machte es wünschenswerth, weitere Aufklärung über die Ausscheidung der Chloride im Harn nach Eingabe von Chloroform zu gewinnen.

Versuch IV.

Ein grosser Hund wurde in gleicher Weise wie im vorigen Versuch gleichmässig mit 1 Pfd. Pferdefleisch pro Tag und Wasser so viel, als er trinken wollte, ernährt. Nachdem die Ausscheidung der Chloride im Harn nur noch unerhebliche Schwankungen zeigte, erhielt das Thier am 12. Tage 9,8 gr. Chloroform in Gelatinekapseln. Das Thier befand sich darnach ganz wohl und erbrach nicht. Der Harn war während der ganzen Zeit normal gefärbt und enthielt an den der Chloroformeingabe folgenden Tagen keinen Gallenfarbstoff. Die Ergebnisse der NaCl-Ausscheidung sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Tag.	Harnmenge cem.	NaCl-Gehalt gr.	Mittel pro die.
1. und 2.	880	1,32	0,78
3. 4.	1060	1,80	
5. 6.	1110	2,05	0,74
7. 8.	510	0,91	
9. 10.	1275	1,08	0,89
11. 12. ¹⁾	1770	2,3	
13. 14.	1645	4,11	1,78
15. 16.	1525	3,0	
17. 18.	1650	4,12	2,15
19. 20.	1910	4,5	
21. 22.	1300	2,6	1,75
23. 24.	1240	1,7	
25. 26.	1110	1,8	0,72
27. 28.	800	1,1	

¹⁾ 9,8 gr. Chloroform.

Es ergibt dieser Versuch eine vollständige Bestätigung der Resultate, welche im Versuch III erhalten worden sind. Im Harn war in diesem Falle weder linksdrehende, noch reduzierende Substanz. Auch dieser Versuch zeigt eine grosse Unregelmässigkeit bezüglich der Chloride im Harn bei gleichbleibender Nahrung, die nur zum Theil durch die Menge des aufgenommenen Wassers zu erklären ist, denn wenn die Steigerung in der Ausscheidung der Chloride auch im Allgemeinen mit einer gesteigerten Harnsekretion zusammenfällt, so ergibt sich doch zwischen beiden Werthen durchaus kein bestimmtes Verhältniss. Die Mehrausscheidung der Chloride nach der Chloroformeingabe vertheilt sich ziemlich gleichmässig auf etwa acht Tage. In welchen Verbindungen das vom Chloroform abgespaltene Chlor zunächst im Organismus verweilt, dürfte schwer zu ermitteln sein; immerhin ist es von Interesse, dass die Chlorausscheidung des im Organismus zersetzten Chloroforms ähnlich langsam erfolgt, wie die Jodausscheidung nach Jodoformapplikation.

Der zuletzt angeführte Versuch zeigt, dass von dem eingegebenen Chloroform nicht ein kleiner, sondern der allergrösste Theil in Form von Chloriden in den Harn übergegangen ist. Rechnet man die mittlere NaCl-Ausscheidung in den ersten zwölf Tagen = 1,58 gr. NaCl ab von der vermehrten NaCl-Ausscheidung der folgenden acht Tage, so bleibt ein Plus von 9,41 gr. NaCl für diese Zeit = 5,74 gr. Cl, welche 6,41 gr. Chloroform entsprechen. Es ist also nur der dritte Theil des Chloroforms als solches durch die Respiration oder durch den Harn ausgeschieden worden.

Indessen ist die Zersetzungsgrösse des zur Resorption gelangten Chloroforms, wie es scheint, von verschiedenen Umständen abhängig, denn stellt man dieselbe Berechnung für den Versuch III an, so ergibt sich, dass hier nur der 4. 5. Theil des im Chloroform eingegeben Chlors in Form von Chloriden zur Ausscheidung gelangt ist.

Eine gleichfalls nicht regelmässig wiederkehrende Erscheinung nach Eingabe von Chloroform bei Hunden ist das Auftreten von Gallenfarbstoff im Harn. Kräftige Hunde ver-

tragen eine einmalige Dosis von 7—10 gr. zunächst ganz gut. Nach 8—14 Tagen zeigen sie indessen eine beträchtliche Abmagerung und gehen in vielen Fällen, ohne dass andere Umstände hinzutreten, unter diesen kachektischen Zuständen zu Grunde. Ueber die hierbei auftretende anatomische Veränderung der Organe liegen schon Untersuchungen von Nothnagel vor, welcher fand, dass bei Chloroformvergiftung fettige Degeneration des Herzens und der grossen Unterleibsdrüsen, weniger ausgeprägt der Körpermuskulatur auftritt.