

Ueber die Schicksale einiger organischen Chlorverbindungen im Organismus.

Von

A. Kast.

(Aus dem Universitäts-Laboratorium — med. Facultät — Freiburg i. B.)
(Der Redaction zugegangen am 6. Februar 1887.)

Das hervorragende practische Interesse, welches sich an verschiedene Halogenderivate der Fettreihe anknüpft, lenkte die Untersuchung wiederholt auf das Studium ihrer Umwandlungsproducte im Organismus, speciell die Erkenntniss der letzteren im Harn.

Für eine Reihe von Jod- und Bromverbindungen dieser Kategorie war die Abspaltung des Halogens und sein Auftreten im Harn mit Leichtigkeit nachzuweisen.

Weniger unmittelbar liess sich in dieser Richtung über das Verhalten der analogen Chlorverbindungen ein Urtheil gewinnen, da zunächst die normaler Weise vorkommenden Schwankungen des Chlor-Gehaltes im Harn beseitigt, das Versuchsobject auf eine möglichst constante Chlor-Ausscheidung eingestellt werden musste.

Mit dieser Voraussetzung unternahm E. Levdanský¹⁾ schon vor einer Reihe von Jahren seine Versuche über die Zerlegung des trichlorbuttersauren Natrons und fand nach Eingeben dieses Körpers an Kaninchen eine Chlor-Ab-

¹⁾ Ueber die Ausscheidung der Chloride im Harn und den Einfluss des trichlorbuttersauren Natrons auf dieselbe. Dissert. inaug., (Liebreich) Berlin 1865.

spaltung, ausgedrückt in einer erheblichen Vermehrung der Kochsalzausscheidung im Harn.

Für das Chloroform konnte Zeller¹⁾ auf Grund von Fütterungsversuchen an in constanter niedriger Chlor-Ausscheidung stehenden Hunden die Zerlegung dieses Körpers und die Vermehrung der Harnchloride nachweisen.

Noch weit prägnantere Resultate als die in der Zeller'schen Arbeit niedergelegten erzielte mit Chloroformfütterung Herr Privatdocent Dr. Mylius, dessen Versuchsprotocolle ich mit seiner freundlichen Erlaubniss hier bekannt gebe.

Versuch I. Grosser Hund. Fütterung mit 500 gr. Erbsenmehl, 50 gr. Fett, 1500 chem. Wasser.

1886. Juni.	Harn- menge.	Spec. Gewicht.	Cl Na ²⁾ .
12.	1180	1012	0,755
13.	635	1012	0,117
14.	760	1011	0,266
15.	960	1010	0,325
16.	1035	1009	0,484 ³⁾
17.	700	1010	0,100
18.	950	1009	0,138
19.	1050	1011	1,482
20.	970	1011	1,063
21.	570	1012	0,449
22.	570	1012	0,250

10 gr. Chloroform.

Versuch II. Dieselben Versuchsbedingungen.

Tag.	Harn- menge.	Spec. Gewicht.	Cl Na.
1.	640	1014	0,8424
2. } 3. }	900	1020	0,3948 ⁴⁾
4.	Störung durch Erbrechen.		
5.	870	1013	0,2544
6.	560	—	0,13104
			9 gr. Chloroform (der Hund nimmt nur halbes Futter).
7.	970	1016	0,8511
8.	1000	1019	2,737

¹⁾ Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. VIII.

²⁾ Bestimmung nach Volhard-Salkowski.

³⁾ 12,0 Aether.

⁴⁾ 10,0 Aether.

Die Versuche mit Einverleibung des Chloroforms per os hatten zunächst den rein äusserlichen Nachtheil, dass ihre Anordnung der hauptsächlichsten Anwendungsart des Chloroforms in der medicinischen Praxis — der Inhalation — nicht entsprechend war; vor Allem aber konnten sie der Anschauung Raum geben, dass die Zerlegung des Chloroforms nicht sowohl in der Blutbahn, als im Darne und unter dem Einflusse reducirender Verdauungsvorgänge stattfindet.

Es erschien daher angemessen, auch den Einfluss des eingeathmeten Chloroforms auf die Chlorausscheidung zu verfolgen.

Um — wie die genannten Autoren — von einem niedrigen Chlormsatz der Versuchsthiere auszugehen und dadurch eventuelle Steigerungen der Chloridausscheidung möglichst augenfällig zu gestalten, wurde Hunden zunächst ein Futtergemenge von 500 gr. gekochten Reis mit 50 gr. Rindsfett und abgemessenen Quantitäten Wassers gekocht gereicht. Es gelang dadurch, eine um Decigramme schwankende niedere Chlorausscheidung zu unterhalten. Noch rascher und vollkommener wurde die Chlorarmuth der Versuchsthiere erreicht durch Verfütterung von in destillirtem Wasser ausgekochtem frischem oder besser gedörretem, hierauf pulverisirtem und mit heissem Wasser bis zum Ausbleiben jeder Chlorreaction im Filtrat erschöpftem Fleisch — wie dies Cahn¹⁾ in seinen Untersuchungen über Magenverdauung im Chlorhunger durchgeführt hat.

In dem gesammelten Harn von 24 Stunden wurden die Chloride nach Volhard — mit der Modification Sal-kowski's²⁾ für den Hundeharn — bestimmt³⁾.

1) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. X, S. 6.

2) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. V, S. 294.

3) Von der Behandlung des Harns mit Zinkstaub und Essigsäure (v. Mering) sahen sowohl Mylius als ich ab, nachdem einige vergleichende Controlbestimmungen keine nennenswerthen Differenzen ergeben hatten. Vergl. auch Bohland, Pflüger's Archiv, Bd. 37, Heft 9 und 10.

Bei der bekannten Widerstandslosigkeit der Hunde gegen Chloroforminhalation, welche durch die nothwendige Kochsalzentziehung noch gesteigert erschien, zog ich es, nachdem ich trotz aller Vorsicht mehrere Wochen lang vorbereitete Versuchsthiere in der Narkose verloren hatte, vor, statt kurzer und tiefer Narkose eine leichtere Betäubung während mehrerer Stunden zu unterhalten. Auf eine Dosirung des verwendeten Chloroforms wurde von vornherein verzichtet, da es unmöglich erschien, die während der Narkose durch Verdunstung verlorenen Mengen auch nur annähernd zu bestimmen.

Pinscher von 21 Pfund Gewicht. Erhält nach 2 Hungertagen 500 gr. in destillirtem Wasser ausgekochten frischen Rindfleisches.

Datum.	Harn- menge.	Spec. Gewicht.	Cl Na.
Octbr.			
10.	230	1035	0,244062
11.	220	1036	0,245618
12.	360	1035	0,223650
13.	170	1035	0,113156
14.	290	1038	0,251040 Chloroform-Narkose von 4 $\frac{1}{2}$ Stdn.
15.	290	1039	0,894465
16.	210	1033	0,242287
17.	260	1034	0,311512
18.	250	1036	0,271796
19.	270	1036	0,269578
20.	160	1037	0,181050 Tiefe Aethernarkose von 4 $\frac{1}{2}$ Stdn.
21.	240	1036	0,260636
22.	260	1036	0,207675

Die Chlormenge an dem auf die Chloroform-Narkose folgenden Tage betrug im Vergleich zu dem Mittelwerth aus den vorangegangenen 5 Versuchstagen das 4,1fache.

Der Controlversuch mit Aethernarkose sollte dem Einwande begegnen, als ob die mit der Narkose an sich, etwa den Muskelcontractionen des Erregungsstadiums oder dergl., verbundenen Vorgänge die Chlorsteigerung bedingten. Sein Resultat ist als negativ zu bezeichnen.

Es lag nahe, die im Vorigen geschilderten Versuche auch an dazu vorbereiteten menschlichen Versuchsobjecten durchzuführen: Ein gesunder 25jähriger Mann — Reconvalescent von einer subcutanen Unterschenkelfractur — wurde isolirt, erhielt täglich dieselbe abgewogene Menge ungesalzener Nahrung mit gemessenen Quantitäten Wassers. Am 8. Versuchstage wurde Patient zum Zwecke einer Operation am Auge während 70 Minuten einer mässig tiefen Chloroform-Narkose unterworfen. Das Resultat war eine wenn auch deutliche, so doch geringe Steigerung der Chlorausscheidung.

Bei der Unmöglichkeit, einerseits den Chlorstoffwechsel so erheblich herabzudrücken, wie beim Versuchsthier, andererseits die Chloroform-Narkose nach Belieben auszudehnen, war ein erheblicher Ausschlag a priori kaum zu erwarten. Ein Kochsalzniveau von einigen Gramm pro Tag, wie es aus naheliegenden äusseren Gründen bei selbst willigen Versuchspersonen wohl als Minimum festgehalten werden muss, ist eben gegenüber dem relativ geringen Zuwachs durch eine kurz dauernde Chloroform-Narkose viel schwerfälliger beweglich als die niederen Werthe in den Thierexperimenten.

Aus den letzteren geht jedenfalls hervor, dass nicht nur das in den Darm eingeführte, sondern auch das durch Einathmung direct in die Blutbahn aufgenommene Chloroform sicher zu einem Bruchtheil dort sein Halogen abspaltet und im Harne herausgibt.

Nach diesen Ergebnissen erschien es von Interesse, auch über den Einfluss eines andern mit dem Chloroform in naher chemischer Beziehung stehenden wichtigen Chlorderivates auf die Chlorausscheidung Versuche anzustellen — des Chloral.

Nachdem durch v. Mering's Untersuchungen bewiesen ist, dass der weitaus grösste Theil dieses Körpers in Form der Urochlorsäure den Organismus verlässt, konnte es sich nur um die Frage handeln, ob etwa ein kleinerer Bruchtheil

freies Chlor abgibt¹⁾. Diese Feststellung schien besonders wünschenswerth im Hinblick auf die bekannte Theorie von Binz²⁾, welche die narkotische Wirkung der organischen Halogenverbindungen insgesamt durch die «Abspaltung» des Halogens und den Einfluss des letzteren in freiem Zustande auf das Grosshirn zu erklären sucht.

Zum Versuch I diente der vorhin erwähnte Hund, welcher am 3. Tage der gleichmässigen Chlorausscheidung 6 gr. Chloralhydrat erhielt, die sehr bald tiefen Schlaf herbeiführten. Wir recapituliren:

Octbr.	Harn- menge.	Spec. Gewicht.	Cl Na.
12.	360	1035	0,223650
13.	170	1035	0,113156
14.	290	1038	0,251040

Der Harn zeigte eine Linksdrehung von 3° in 2 dem. langer Röhre.

Versuch II. Hund von 18 Pfund. 2 Hungertage. Täglich 500 gr. Fleischpulver, mit heissem destillirtem Wasser erschöpft. Harn von 18 Stunden aufgesammelt.

Octbr.	Harn- menge.	Spec. Gewicht.	Cl Na.
23. }	340	1050	0,377187
24. }			
25. /	220	1048	0,244062
26. /			
27. }	540	1048	0,407578
28. }			
29. }	190	1050	0,130684
30. }			
31. /	490	1048	0,195692
Nov. 1. /			
2. }	390	1049	0,129675
3. }			

Am 30. Oct. Nchm. 8,0 Chloralhydrat³⁾. 31. Morgens weitere 2 gr. = 10,0.

In beiden angeführten Experimenten liess sich also eine Vermehrung der Chlorausscheidung selbst nach tief narkotisirenden Dosen von Chloral nicht constatiren.

¹⁾ Bekanntlich hatte s. Z. Liebreich (Das Chloralhydrat. Berlin 1871) eine geringe Vermehrung der Chlorausscheidung im Harne nach Einnahme von Chloral beobachtet.

²⁾ Cf. u. A. Vorlesungen über Pharmakologie, 1886, Bd. I.

³⁾ Die Narkose des Thieres war eine so tiefe, dass wiederholt künstliche Respiration längere Zeit fortgesetzt werden musste.

Durch den positiven Erfolg der unmittelbar sich anschliessenden Chloroforminhalation in Versuch I erledigt sich gleichzeitig der einzige u. E. denkbare Einwand, als sei aus dem Chloral im Blute zwar Chlor abgespalten, durch die eingeleitete Chlorarmuth aber der Organismus genöthigt worden, dasselbe dort festzuhalten und nicht mit dem Harn auszuscheiden.

Diese auffallende Differenz in dem Verhalten zweier in ihrer physiologischen Wirkung und chemischen Zusammensetzung so nahe verwandter Substanzen musste zu weiteren Versuchen mit Körpern von ähnlicher chemischer Structur auffordern.

Es wurden der Reihe nach verfüttert Tetrachlorkohlenstoff, Methylenchlorid, Trichloressigsäure, Dichloressigsäure, Dichloressigsäureäthyläther.

Wir lassen die aus den genannten Versuchen gewonnenen Tabellen untenstehend folgen.

Aus der vergleichenden Betrachtung der Structurformel des Chloroforms mit dem Chloral hatte sich die Vermuthung ergeben, es möchte in dem Wasserstoffatom des Chloroforms ein Angriffspunkt für seine Oxydation im Organismus ¹⁾ gegeben sein, während im Chloral die unmittelbare Bindung aller 3 Chloratome an dem Kohlenstoff ihre Abspaltung schwieriger mache.

Vergleichende Versuche, welche Mayer ²⁾ unter Binz's Leitung über die Chlorabspaltung der Trichloressigsäure und

¹⁾ Wenn man annimmt, dass die Veränderung des Chloroforms im Organismus zunächst auf Oxydation zurückzuführen ist, so hätte man sich wohl vorzustellen, dass zunächst Trichlormethylalkohol gebildet wird. Es ist nicht unmöglich, dass gepaarte Verbindungen dieses jedenfalls sehr leicht zersetzlichen Körpers im Harne die bekannte Reduction, sowie die hin und wieder beobachtete Linksdrehung des Chloroformharns nach tiefen Narkosen bedingen.

²⁾ Archiv für exp. Path. u. Pharm., 1886.

der Trichlorbuttersäure ausserhalb des Organismus angestellt und bei denen er die erheblich leichtere Abspaltung des Chlors in letzterer Säure constatirt hatte, schienen ebenso in diesem Sinne zu sprechen, als die anzuführenden Chlorwerthe bei Fütterung von Methylenchlorid auf der einen und Tetrachlorkohlenstoff auf der andern Seite (vergleiche Tabelle).

Das durchaus negative Ergebniss nach Eingabe einer erheblichen Dosis von Dichloressigsäureäthyläther und die deutliche Chlorabspaltung aus der Trichloressigsäure erscheinen jedoch nicht geeignet, die Bedeutung des typischen H-Atoms für die lockerere Bindung des Chlors zu bestätigen, und fehlt es daher u. E. vorläufig an Anhaltspunkten zu einer weiteren Bearbeitung der interessanten theoretischen Frage, durch welche chemischen Gründe die leichtere oder schwerere Abspaltung des Chlors aus seinen organischen Verbindungen beeinflusst wird.

Datum.	Harn- menge.	Spec. Gewicht.	Cl Na.	
27.	120	1045	0,113100	8,0 Tetrachlorkohlen- stoff.
28.	220	1050	0,191400	
29.	310	1040	0,202275	
30.	100	1044	0,34075	4,5 Methylenchlorid.
Decbr.				
1.	260	1046	0,45240	
2.	190	1049	0,41325	
3.	260	1047	0,28275	
4.	170	1049	0,184875	

Datum. Decbr.	Harn- menge.	Spec. Gewicht.	Cl Na.	
22.	580	1040	1,01375	10,0 Tetrachlorkohlenstoff.
23.	280	1044	0,89250	
24.	360	1042	1,01275	
25.	300	1040	0,92812	
—	—	—	—	
—	—	—	—	

Datum.	Harn- menge.	Spec. Gewicht.	Cl Na.	
5.	380	1042	0,88667	11,0 Trichloressigsäure ¹⁾ .
6.	550	1050	1,64080	Frisst schlecht.
7. }	140	1050	0,89565	
8. }				
9. }	430	1045	1,9565	
10. }				
—	—	—	—	
—	—	—	—	
—	—	—	—	
15.	310	1031	0,1798	
16.	300	1032	0,2272	
17.	200	1038	0,2230	10 gr. Dichloressigsäure- äthyläther ²⁾ .
18.	150	1037	0,15660	
19.	180	1037	0,16704	

¹⁾ Mit Cl-freier Sodalösung neutralisirt und durch Schlundsonde eingeführt.

²⁾ Ein Versuch, die Dichloressigsäure selbst einzugeben, scheiterte an heftigem Erbrechen der genau neutralisirten Dose von 5 gr.