

Über die Lungenblutungen bei der akuten Tetrachlormethanvergiftung.

Von
Dr. T. Takasaka aus Japan.

(Aus dem Pathologischen Institut des Rudolf Virchow-Krankenhauses Berlin.
Abteilungsdirektor: Dr. E. Christeller.)

Mit 4 Textabbildungen.

Seitdem *Maurice C. Hall*¹⁾ im Jahre 1921 zuerst in Amerika Tetrachlormethan (CCl₄) bei der Behandlung von *Anchylostoma caninum* gebraucht hatte, ist diese Arznei allgemein angewandt worden, weil sie auch gegen *Anchylostoma duodenale* als sehr wirksam bekanntgeworden war.

Aber beim Gebrauch von Tetrachlormethan sind manchmal verschiedene *Nebenerscheinungen* beobachtet worden, z. B.

1. am meisten vorkommende Nebenerscheinungen: Cephalgie, allgemeine Mattigkeit, Schwindel, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Unwohlsein, Seekrankheitsgefühl usw.;

2. dann in zweiter Linie vorkommende Nebenerscheinungen: brennendes Gefühl des Magens, Magenschmerz, Gurren, Sodbrennen, Aufstoßen, Erbrechen, schleimige Diarrhøe, Durst, Ohrensausen, Speichelfluß, Unregelmäßigkeit und Langsamkeit des Pulses, Blutdrucksenkung usw.;

3. selten vorkommende Nebenerscheinungen: Lendenschmerz, Herzklopfen, Dyspnøe, Abortus¹⁰⁾, Frösteln, Wärmegefühl, Ikterus, Doppelsehen, Taumeln, Sprachstörung, Steifigkeit der Extremitäten⁵⁾, Anämie, Aufregung, Hämoptoe^{?10)} usw.

Was für organische Veränderungen Tetrachlormethan in dem menschlichen und tierischen Körper verursacht, kann man aus den nachfolgenden Sektionsfällen menschlicher Leichen und Versuchen an Tieren erkennen.

A. Sektionsfälle menschlicher Leichen:

1. *Fall: Leack*²⁾ hat keine makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen in der Leber, den Nieren und der Milz beobachtet.

2. *Fall: Nicolls* und *Hampton* haben auch keine Veränderungen in den verschiedenen Organen beobachtet.

3. Fall: *Burges* und *Docherty* haben in der Leber und den Nieren fettige Degeneration beobachtet.

4. Fall: *Lambert*⁶⁾ hat makroskopisch kleine, dicht nebeneinander liegende Ekchymosen an der Oberfläche der Leber gesehen. Die Nieren zeigten trübe Schwellung. Mikroskopisch wurde hochgradige Nekrose der Leberläppchen, Zellinfiltration in der Umgebung der Gallengänge beobachtet.

5. Fall: Prof. *R. Kawamura*⁸⁾ hat zahlreiche kleine hämorrhagische Erosionen in der Magen- und Duodenalschleimhaut, deutliche fettige Degeneration der Leber, der Niere und des Herzens gefunden.

B. Tierversuche:

1. Versuch: *K. Igarashi*⁶⁾ hat mit Kaninchen und Mäusen Versuche ausgeführt. Leber und Nieren zeigen manchmal Fettinfiltration und fettige Degeneration mit Zellnekrose. Das Herz zeigt Fettinfiltration, aber die Muskelfasern keine Veränderung.

2. Versuch: *S. Fujii*⁷⁾ hat mit Kaninchen Versuche gemacht.

Leber: Die parenchymatösen Zellen zeigen Degeneration in verschiedenen Stufen, sonst ist starke Fettinfiltration zu sehen.

Nieren: Stauung in den Glomerulis. Fettinfiltration, sogar Degeneration von Harnkanälchenepithelien. Extravasate in der Bowman'schen Kapsel.

Herz: Die Muskulatur zeigt Fettinfiltration oder fettige Degeneration mit Muskelfaserschwund.

Wie oben gesagt, haben die bisherigen Untersucher verschiedene organische Veränderungen in der Leber, den Nieren, dem Herzen, dem Magen und dem Darm beobachtet. Aber es fehlen bis jetzt noch Angaben in Betreff der *Lungenblutungen*, weder klinische, noch solche von Sektionen menschlicher Leichen, noch solche von Tierversuchen. Nur Prof. *Lehmann*²²⁾ hat bei einem Tierversuch einen kleinen Blutaustritt in der Lunge gesehen.

Ich habe einmal die Tatsache beobachtet, daß bei einer Kranken Lungenblutung¹⁰⁾ eintrat, als ich bei der Behandlung von *Anchylostoma duodenale* bei vielen Patienten Tetrachlormethan gebrauchte.

Diese Kranke war eine mit leichter Lungentuberkulose behaftete 27 jähr. Arbeiterin, der aber ihr Leiden keinerlei Beschwerden verursachte. Am Tage nach der Tetrachlormethaneinnahme bekam sie plötzlich Hämoptoe (bei mehreren Blutungen im ganzen ca. 200 ccm Blutverlust). Daher dachte ich, ob diese Lungenblutung nicht vom Tetrachlormethan verursacht sei, weil diese Frau bisher ohne Beschwerde gearbeitet und niemals Hämoptoe gehabt hatte.

Dieser Fall veranlaßte mich nun, Versuche an Tieren auszuführen, um zu untersuchen, ob Tetrachlormethan in der Tat Lungenblutung hervorbringen kann oder nicht.

Ich habe 10 *Kaninchen* in Japan Tetrachlormethan per os oder intravenös verabreicht. Von diesen sind 8 Kaninchen gestorben, und an ihnen konnte ich ohne Ausnahme Lungenblutungen feststellen. Bei

den 2 anderen Tieren, die nicht spontan starben, war die Lungenblutung einmal positiv und einmal negativ.

Ich habe den Tieren eine verhältnismäßig große Dosis verabreicht (pro Kilogramm 0,5—3,5 ccm).

Natürlich habe ich Tetrachlormethan in reinem Zustande gebraucht, das von Schwefelkohlenstoff (CS₂) und Phosgen (COCl₂) usw. ganz frei war.

Eigene Tierversuche:

1. *Versuch:* Kaninchen (2,5 kg), pro Kilogramm 3,5 ccm CCl₄ per os gegeben.

Symptome: Bald nach Verabreichung erregt, tobsüchtig, dann legt es sich auf die Seite. Dyspnöe. Klonischer und tonischer Krampf des ganzen Körpers. Nach einigen Minuten gestorben.

Sektion: Sofort nach dem Tod ausgeführt. Herz schlägt noch lebhaft, aber das Blut im Herzen ist schon mäßig koaguliert.

Lungen: Im allgemeinen hyperämisch. Der linke Oberlappen zeigt im größten Teil diffuse Blutung; an der Spitze und an dem peripherischen Teile emphysematös. Der linke Unterlappen zeigt oben vorn und hinten eine circumscribte Blutung. Der rechte Oberlappen etwas emphysematös und von mittelgroßen Blutungen erfüllt. Der rechte Mittellappen ist fast total durchsetzt von Blutungen. Der rechte Unterlappen weist in seiner oberen Hälfte Blutungen auf. Schnittfläche: Beide Lungen blutreich. Der dunkelrötliche Blutungsherd ist deutlich abgegrenzt von der Umgebung. In den großen Arterien befinden sich Blutgerinnsel. Bronchien: Schleimhaut stark hyperämisch.

Leber: Oberfläche glatt, dunkelbräunlich rötlich. Schnittfläche sehr blutreich; Acinuszeichnung undeutlich.

Nieren: Oberfläche glatt, vereinzelt, etwas gelbliche scharfbegrenzte, stecknadelkopfgröße Flecken auf der ganzen Oberfläche. Schnittfläche etwas getrübt; die Grenze zwischen Rinde und Mark ist deutlich. Nebennieren frei.

Herz: In den Ventrikeln Blutgerinnsel reichlich. Muskulatur etwas getrübt. Milz: Frei. Blase: Schleimhaut etwas injiziert. Magen: Schleimhaut hyperämisch, etwas morsch, ein Teil zerrissen und Muscularis bloßgelegt. Dünndarm: Hyperämisch. Hirn: Subarachnoideale Gefäße stark injiziert. Rückenmark: Arachnoidea hyperämisch.

Mikroskopischer Befund. Lunge: Wenige Alveolen lufthaltig, die meisten Alveolen und Venen sind mit stark zerstörten Blutkörperchen und homogenen, rosarötlich gefärbten Massen erfüllt. Die Arterien mäßig kontrahiert, sehr dickwandig und Blutgehalt sehr gering; sonst Veränderungen der Gefäßwand nicht zu sehen. Leber: Zellkerne nicht gut färbbar. Zellgrenzen undeutlich. Protoplasma getrübt. In den Acini findet sich Fett unregelmäßig verteilt in den Leberzellen. Nieren: In dem Epithel der gewundenen Harnkanälchen sieht man Fettkörnchen. Epithelkerne gut färbbar. Herz: Die Kerne der Herzmuskelfasern gut färbbar; die roten Blutkörperchen gut erhalten. Keine Verfettung.

2. *Versuch:* Kaninchen (1,7 kg), pro Kilogramm 1,0 ccm CCl₄ per os gegeben. Symptome: Sitzt bald nicht munter da und reagiert nicht auf Reize. Nach ca. 5 Stunden wird es wieder munter, bewegt sich und frißt etwas. Nach 80 Stunden durch Luftembolie getötet.

Sektion: In der Bauchhöhle blutige Flüssigkeit in mäßiger Menge vorhanden. Bauchwandarterien mäßig injiziert. Trachea stark hyperämisch.

Lungen: Im allgemeinen schwach rosarötlich. Schnittfläche graurötlich. Die linken Lappen frei. In dem unteren Drittel des rechten Oberlappens dunkelbräun-

lich-rötliche, geringe, alte subpleurale Blutung; alter Blutungsherd, scharf begrenzt, dunkelbräunlichrot, worin man die mit Blutgerinnsel angefüllten Gefäße sehen kann.

Leber: Oberfläche glatt, Acinuszeichnung deutlich, etwas gelblich-bräunlichrot. Schnittfläche: Parenchym etwas transparent. Acinuszeichnung deutlich. Nieren: Oberfläche dunkelbräunlich-rötlich. An ihr sind vereinzelte, stecknadelkopfgroße, unregelmäßige, leichte Vertiefungen sichtbar. Schnittfläche: Die Grenze zwischen Rind und Mark nicht ganz scharf. Rinde etwas getrübt und angeschwollen. Nebenniere: Schnittfläche tonfarbig. Die Grenze zwischen Rind und Mark deutlich. Herz: Ventrikel etwas dilatiert. Muskulatur etwas getrübt. Milz: Oberfläche gerunzelt. Magen: Mucosa leicht zerreißbar. Hirn: Dura mater etwas hyperämisch. Subarachnoideale Gefäße gering injiziert, aber das Hirn ist im ganzen schwach rosarötlich. Rückenmark: Ein wenig hyperämisch. Blase: Auf der Schleimhaut sind maserungsartige Streifen zu sehen.

Mikroskopischer Befund. Lunge: Alveolen sind reichlich mit Blut und etwas homogenen Massen erfüllt. Die roten Blutkörperchen haben meistens ihre Form erhalten. Keine Veränderungen der Capillarwände.

Leber: In der Umgebung der Venae centrales viele Fettkügelchen in den Leberzellen. Niere: In den Epithelzellen der geraden Harnkanälchen einige Fettkugeln. Die Gefäße mit Blut stark erfüllt. Herz: Muskelfasern hier und da undeutlich. Hier Kerne auch nicht gut färbbar. Die in verschiedener Größe vorhandenen Fetttropfen sind diffus gelagert.

3. *Versuch:* Kaninchen (1,8 kg), pro Kilogramm 2,0 ccm CCl_4 per os gegeben.

Symptome: Sitzt bald kraftlos da; keine Reflexe auf äußere Eindrücke; nach 22 Stunden werden hintere Extremitäten nachgeschleppt; nach 39 Stunden legt es sich auf die Seite; soporös; nach ca. 47 Stunden klonischer Krampf; ab und zu tonischer Krampf des ganzen Körpers; dann Opisthotonus; nach ca. 48 Stunden gestorben.

Sektion. Lungen: In allen Lappen der rechten Lunge im ganzen hochgradige Hyperämie; in dem linken Lungenlappen mittelmäßige Hyperämie; hier und da zahlreiche kleine Blutungen. Leber: An der Oberfläche zahlreiche Ekechymosen. Nieren: Rinde etwas getrübt; die Grenze zwischen Rinde und Mark undeutlich. Herz: Ventrikel etwas dilatiert; Muskulatur etwas getrübt. Magen: Einige kleine Blutungen in der Schleimhaut. Harnblase: Mittelmäßig hyperämisch. Harn: Stark getrübt und sauer.

4. *Versuch:* Kaninchen (2,7 kg), pro Kilogramm 3,0 ccm CCl_4 per os gegeben.

Symptome: Bald aufgeregt, tobsüchtig; liegt dann ganz schlaff da. Dyspnoë. Nasenblutung; unter klonischen und tonischen Krämpfen nach einigen Minuten gestorben.

Sektion. Lungen: In den rechten Ober- und Unterlappen mittelgradige Blutung, im rechten Mittellappen hochgradige Blutung. In dem linken Oberlappen leichtgradige Blutung; in dem linken Unterlappen mittelgradige Blutung. Magen: Auf der Schleimhaut mäßige Hyperämie und kleine Blutung.

5. *Versuch:* Kaninchen (2,0 kg), pro Kilogramm 3,0 ccm CCl_4 per os gegeben.

Symptome: Sofort aufgeregt, tobsüchtig; dann legt es sich nieder. Geht unter allgemeinem klonischen Krampf nach 18 Min. zugrunde.

Sektion. Lunge: In dem linken Oberlappen mittelgradige und in dem Unterlappen leichte Blutung. In allen rechten Lappen mittelgradige Blutungen.

6. *Versuch:* Kaninchen (1,9 kg), pro Kilogramm 0,15 ccm CCl_4 intravenös injiziert.

Symptome: Sofort tobsüchtig. Dann allgemeiner klonischer Krampf. Pupille mäßig verkleinert; liegt dann ganz schlaff da. Nach ca. 6 Stunden gestorben.

Sektion. Lungen: Alle linken Lappen zeigen mittelmäßige Blutungen. Die rechten Ober- und Mittellappen zeigen ebenfalls mittelgradige Blutung, im Unterlappen ist die Blutung leicht.

7. *Versuch*: Kaninchen (2,1 kg), pro Kilogramm 0,2 ccm CCl_4 intravenös injiziert.

Symptome: Bald tobsüchtig, schreit, unter allgemeinen klonischen und tonischen Krämpfen sofort gestorben.

Sektion. Lungen: Im linken Oberlappen hochgradige Blutung; im Unterlappen mittelgradige Blutung; in den rechten Ober- und Unterlappen hochgradige Blutung; im Mittellappen besonders deutlich.

8. *Versuch*: Kaninchen (1,8 kg), pro Kilogramm 0,5 ccm CCl_4 per os gegeben.

Symptome: Sitzt kraftlos da; nach ca. 5 Stunden frißt es etwas; danach wird es allmählich wieder munter; nach 70 Stunden unter Luftembolie getötet.

Lungen frei von Blutung.

9. *Versuch*: Kaninchen (1,3 kg), pro Kilogramm 2,5 ccm CCl_4 per os gegeben.

Symptome: Bald aufgeregt, tobsüchtig; dann legt es sich auf die Seite. Nach ca. 10 Min. allgemeiner klonischer Krampf. Nach ca. 40 Min. gestorben.

Sektion. Lungen: Im allgemeinen hochgradige Hyperämie; in linken Unterlappen und rechten Ober- und Unterlappen mittelmäßige Blutungen.

10. *Versuch*: Kaninchen (1,2 kg), pro Kilogramm 1,5 ccm CCl_4 per os gegeben.

Symptome: Läuft eine Weile unruhig umher; dann legt es sich auf die Seite. Nach 28 Stunden wurde das Tier tot gefunden.

Sektion. Lungen: Im allgemeinen hyperämisch; im rechten Oberlappen leichte Blutung.

Wie aus den obigen Tierversuchen zweifelsohne hervorgeht, kommen bei dem Vergiftungstod durch Tetrachlormethan stets Lungenblutungen vor. In den 2 Fällen, in denen die Tiere an der Vergiftung spontan nicht starben, fand das eine Mal ganz leichte Lungenblutung statt, das andere Mal gar nicht.

Im großen und ganzen ist die Lungenblutung um so hochgradiger, je größer die Arzneydosis ist, und je schneller der Vergiftungstod eintritt.

Wie entsteht nun die *Lungenblutung* bei der Tetrachlormethanvergiftung?

Darüber ist in der Literatur nichts zu finden. Zunächst habe ich jedenfalls untersucht, ob es irgendwelche anderen Mittel gibt, durch deren Anwendung in der menschlichen und tierischen Lunge Blutungen hervorgerufen werden; und ich habe gefunden, daß es die folgenden sind: Phosgen¹²⁾ 20), Schwefelkohlenstoff¹³⁾, Brommethyl¹⁵⁾, Chloroform¹⁶⁾, Leuchtgas¹⁷⁾, Arsen¹⁸⁾, Phosphor¹⁹⁾, Gold- und Platinpräparate²³⁾.

Die Ansichten darüber, wie in jedem Fall die Lungenblutung entsteht, sind sehr verschieden: entweder wird als Ursache ein lokaler Reiz oder entzündliche Hyperämie und Ödem oder eine Diapedese durch hämorrhagische Diathese oder Stauung durch Lähmung des Vasomotorenzentrums oder direkte Schädigung der Gefäßwände angegeben.

Um festzustellen, wie bei Tetrachlormethanvergiftung die Lungen-

blutung entsteht, habe ich weitere Tierversuche im Pathologischen Institut des Rudolf Virchow-Krankenhauses ausgeführt.

a) *Tierversuch*: Kaninchen (1,7 kg), pro Kilogramm 3,0 ccm CCl_4 per os gegeben.

Symptome: Bald tobsüchtig. Unter klonischem und tonischem Krampf sofort gestorben. Epistaxis.

Sektionsbefund: Pleurahöhle ist leer, in der Umgebung der Trachea keine Blutung.

Lungen: Riechen nach Tetrachlormethan.

Linke Lunge: Oberlappen etwa zu $\frac{2}{3}$ durchblutet, dunkelbraunrot, besonders die hinteren Abschnitte; Unterlappen zu $\frac{3}{4}$ durchblutet, besonders hinten und unten. Die übrigen Lungenabschnitte hellrosa, aber nicht gebläht.

Rechte Lunge: Im Oberlappen nur kleine, unscharf begrenzte Blutungen, Mittellappen etwa zu $\frac{3}{4}$ durchblutet, fleckig und unscharf; in Unterlappen $\frac{3}{4}$ des Gewebes durchblutet, scharf gegen das normale Gewebe abgegrenzt; starke Hyperämie der interlobulären Septen. In der Trachea blutiger Schleim, hellrot. In den Bronchien flüssiges Blut. Die Leber dunkelbräunlichrot, nicht hyperämisch, keine Blutung. Die Nieren: Glatt, Oberfläche reichlich bluthaltig, besonders in der Rinde. Das Herz: In Diastole stehen geblieben; in Ventrikeln und Vorhöfen reichlich geronnenes Blut. Herzmuskel etwas schlaff. Milz: Mittlerer Blutgehalt. Magen und Darm: Stark gefüllt, keine Erosionen zu sehen. Hirn: Keine Blutung. Blutgehalt nicht vermehrt. Uterus: Etwas hyperämisch.

Mikroskopischer Befund: Folgende Organe wurden in diesem und allen folgenden Fällen mikroskopisch untersucht; die Lunge, Leber, Niere, Herzmuskel, Milz, Hirn. Die Organe wurden sofort nach dem Tode in 10proz. Formalin fixiert und Gefrierschnitte mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Sudan III und Peroxydase-Reaktion gefärbt.

Lunge: Die Form und Größe der Alveolen ist unverändert; nur sehr wenige Alveolen sind lufthaltig; die meisten sind angefüllt mit einer homogenen, geronnenen Masse, die klumpig und fadenförmig ist und etwa wie geronnenes Serum aussieht; sie färbt sich sehr stark mit Eosin rot, doch sind in ihr nirgends rote Blutkörperchen sichtbar. Es ist anzunehmen, daß diese Masse aus Serum und zahlreichen aufgelösten roten Blutkörperchen bzw. aus ihrem Hämoglobin besteht. Diese Annahme wird bekräftigt dadurch, daß die gleichen Massen nicht nur das Lumen aller Bronchialäste erfüllen, sondern auch ebenso im Lumen der Arterien und Venen liegen; auch in letzteren sind nirgends rote Blutkörperchen vorhanden. An anderen Stellen der Lunge, an denen noch etwas Luftgehalt übrig ist, sieht man die Alveolarwände von stark erweiterten Capillaren erfüllt, die noch gut erhaltene, rote Blutkörperchen enthalten. Aber auch hier ist in vielen Alveolen die oben beschriebene hämoglobinhaltige Flüssigkeit vorhanden, keine Verfettung der Endothelien.

Leber: In der Leber sind die Leberzellen gut erhalten; scharfe Zellgrenzen; große, runde Leberzellenkerne ohne Degenerationszeichen; auch Kupffersche Sternzellen gut erhalten. Gallengangsepithelien normal, dunkel und klein. Die intralobulären Capillaren sind schwach gefüllt. Die interlobulären Gefäße dagegen enthalten reichlich gut fixierte, scheibenförmige, reichlich hämoglobinhaltige Erythrocyten. Im allgemeinen in den Leberzellen keine Verfettung, nur vereinzelte Leberzellen in der Läppchenperipherie enthalten große Fetttropfen, die Kupfferschen Sternzellen enthalten reichlich feintropfiges Fett.

Niere: Epithel der Harnkanälchen und Glomeruluszellen gut erhalten; der Blutgehalt ist mittelstark; die roten Blutkörperchen in Capillaren und großen Ge-

fäßen zeigen keine Veränderungen; in den großen Gefäßen sind die ersten Anfänge einer Blutkörperchenverklumpung und -auflösung bereits sichtbar. Nierenepithel nicht verfettet.

Herz: Herzmuskelfasern gut erhalten; gute Kernfärbung; reichlicher Blutgehalt; die roten Blutkörperchen sind nur zum Teil erhalten; in vielen Capillaren und großen Gefäßen dagegen sind sie bereits verklumpt und in Auflösung begriffen; nirgends Blutungen. Keine Verfettung.

Milz: Keine Veränderung in den Follikeln und der Pulpa; starker Blutgehalt

der roten Pulpa; Blutkörperchen überall gut erhalten; geringe Verfettung im Zentrum der Malpighischen Körperchen, sonst nirgends Fetttropfen zu sehen.

Hirn: Die Ganglienzellen in der Hirnrinde sind getrübt und etwas blaß; der Kern färbt sich nur blaß und unscharf; der Blutgehalt ist mittelstark; Blutungen finden sich nicht.

b) Tierversuch: Kaninch. (1,5 kg), pro Kilogramm 2,0 cem CCl_4 per os gegeben.

Symptome: Bald aufgeregt, unruhig, Dyspnöe; dann die hinteren Extremitäten nachgeschleppt; dann legt es sich kraftlos auf die Seite; nach ca. 22 Stunden unter klonischem und tonischem Krampf gestorben.

Sektionsbefund. Lungen: *Siehe Abb. 1.* Frei von Verwachsungen. Der linke Oberlappen ist im allgemeinen bräunlichrosa; einzelne Lungenläppchen sind etwas dunkel bräunlichrot. Der linke Unterlappen ist ebenso beschaffen, doch ist die Zahl der hyperämischen Läppchen noch größer. An der rechten Lunge im allgemeinen gleiche Verhältnisse, hyperämische Lobuli im Ober- und Mittel-

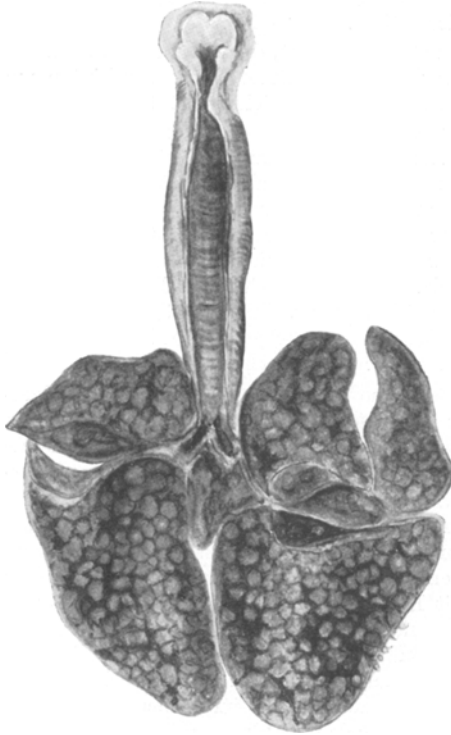


Abb. 1. Lungen von Versuch *b*. Leichtgradige Blutung. Tier 22 Stunden nach der Vergiftung gestorben. Frisches Präparat.

lappen außerdem noch etwa anderthalb Dutzend fleckige, etwa linsengroße, mehrere Lobuli umfassende Blutungen, besonders an der Hinterfläche. Leber: Oberfläche glatt, auf der Schnittfläche deutliche Läppchenzeichnung, gelblichbraun. Herz: Stillstand in Diastole; beide Ventrikel sehr erweitert und reichlich geronnenes Blut enthaltend. Herzmuskel etwas schlaff und trübe. Nieren: Oberfläche glatt, etwas hyperämisch; auf der Schnittfläche sehr deutliche Zeichnung, hellbräunlichrot. Milz: Mittlerer Blutgehalt. Gehirn: Nicht hyperämisch, keine Blutung. Magenschleimhaut: Nicht hämorrhagisch. Dünndarmschlingen: Stark injiziert. Halsorgane: Frei von Blutungen.

Mikroskopischer Befund. Lungen: *Siehe Abb. 2* und *Abb. 3.* Im Lungengewebe sind nur wenige lufthaltige Abschnitte vorhanden. Die meisten Alveolen sind mit Blut angefüllt; auch die Capillaren sind sehr hyperämisch und besonders die

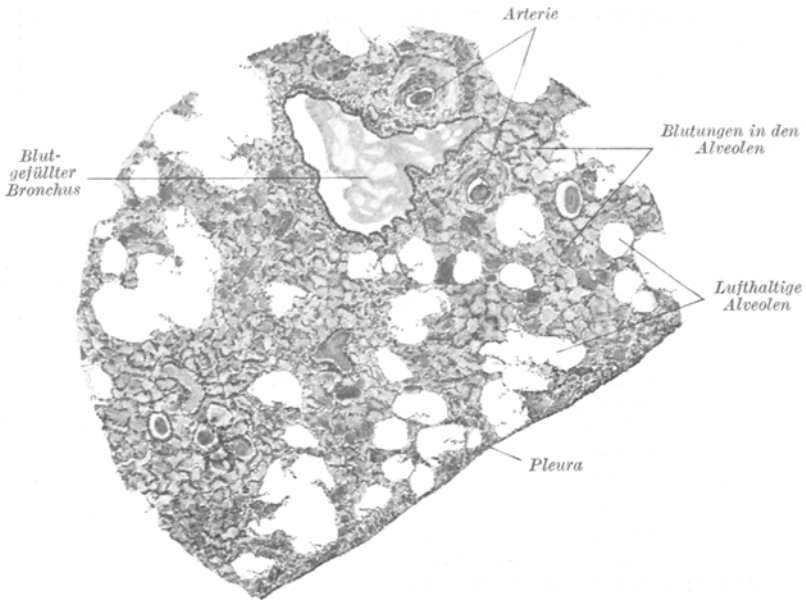


Abb. 2. Lunge. Blutungsherd von Versuch *b*. Hämatoxylin-Eosin, schwache Vergrößerung.

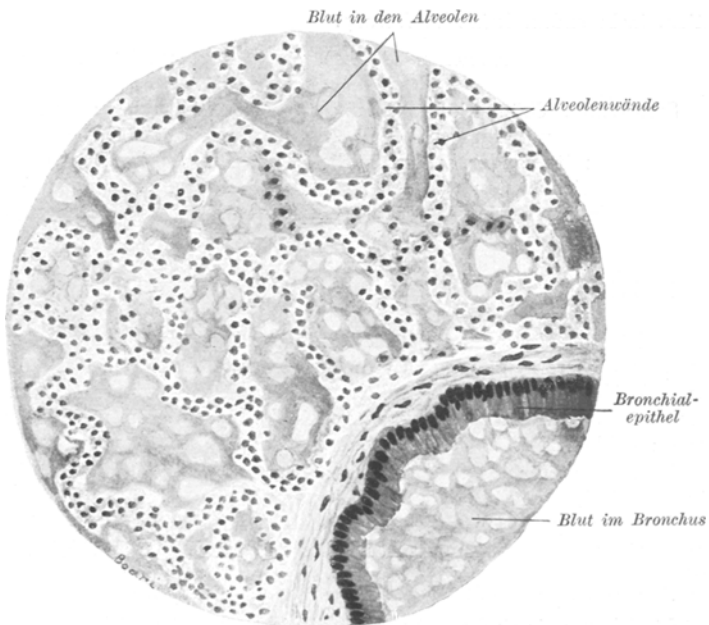


Abb. 3. Lunge. Blutungsherd von Versuch *b*. Hämatoxylin-Eosin, starke Vergrößerung.

großen Venen mit Blut prall gefüllt. Dieses Blut ist überall stark zersetzt; es besteht aus einer homogenen, stark mit Eosin gefärbten Masse, in der sich keine einzelnen roten Blutkörperchen abgrenzen lassen. Auch im Lumen der Bronchien sind ebensolche homogenen Massen zersetzten Blutes vorhanden. Die Arterien sind kontrahiert und leer und erscheinen dadurch sehr dickwandig; im Sudanpräparat erkennt man, daß die Alveolarepithelien nicht verfettet sind und überall gute Kernfärbung haben.

Leber: Das ganze Leberparenchym zeigt eine starke Hyperämie; alle Capillaren sind sehr stark mit Blut überfüllt, doch finden sich keine Hämorrhagien. Der Zusammenhang der Leberzellen ist an den meisten Stellen etwas gelockert (Dissoziation). Die Kerne der meisten Leberzellen sind in karyorrhektischem Zerfall begriffen. Es besteht eine hochgradige Verfettung der Leberzellen und Kupfferschen Sternzellen. An der Verfettung nehmen alle Leberzellen teil, sie ist kleintropfig, doch besonders hochgradig und etwas größertropfig in der Peripherie der Läppchen. Die Leukocyten nirgends vermehrt. Niere: Zeigt nur schwachen Blutgehalt; hyperämisch nur die intermediäre Zone zwischen Mark und Rinde; nirgends Hämorrhagien. Nierenzellen überall gut färbbar; eine Verfettung in den Epithelien ist nicht vorhanden. Die Blutkörperchen sind morphologisch gut erhalten.

Herz: Herzmuskel zeigt reichlichen Blutgehalt; die Muskelfasern zeigen gute Kernfärbung, und die Querstreifung ist deutlich erhalten; die Blutkörperchen haben überall ihre normale Form bewahrt. Leukocyten nicht vermehrt, dagegen sieht man in den Muskelfasern herd- oder streifenweise deutliche Verfettung. Die Verfettung ist nicht sehr stark, besteht aus sehr feinen sudanroten Körnchen, die gleichmäßig im Protoplasma verteilt sind. Milz: Sie ist sehr blutreich; die Blutkörperchen überall gut geformt; die Follikel deutlich erhalten, es findet sich nirgends Verfettung. Gehirn: Im Gehirn keine Hyperämie vorhanden; die Form der roten Blutkörperchen überall gut erhalten. An den Ganglienzellen sieht man keine Degeneration, insbesondere keine Verfettung.

c) *Tierversuch*: Kaninchen (1,7 kg), pro Kilogramm 0,3 ccm CCl_4 intravenös injiziert.

Symptome: Unter klonischen und tonischen Krämpfen sofort gestorben.

Sektionsbefund. Lungen: *Siehe Abb. 4.* Beide Lungen sind durchsetzt von zahlreichen, miteinander zusammenfließenden Blutungsherden von dunkelroter Farbe; am reichlichsten und größten sind die Blutungen in den Unterlappen. In den Oberlappen liegen sie am zahlreichsten an den vorderen Rändern. Im rechten Mittellappen sind sie kleinfleckig über die ganze Oberfläche verteilt, und hier sind streifenförmige und netzförmige Ausläufer zwischen den Lungenläppchen sichtbar. Das lufthaltige Lungengewebe blaßrosa. Es beträgt höchstens noch $\frac{1}{10}$ des gesamten Lungengewebes. Leber: Dunkelbraunrot, glatte Oberfläche; auf dem Durchschnitt Läppchenzeichnung schwach. Nieren: Blaß gelbbraun; auf der Schnittfläche gute Nierenzeichnung. Herz: Etwas schlaff; es ist in diastolischem Stillstand. Beide Ventrikel sind reichlich mit geronnenem Blut gefüllt; die Muskulatur etwas trübe. Gehirn: Frei von Blutungen. Milz: Schlaff, nicht sehr blutreich. Magen: Schleimhaut blaß. Halsbindegewebe: Keine Blutung.

Mikroskopischer Befund. Lungen: Fast die ganze Lunge ist luftleer; die Alveolen sind angefüllt mit einer völlig homogenen Blutmasse; diese Blutmasse besteht aus koaguliertem Serum, färbt sich aber mit Eosin intensiv rot; die gleichen Massen füllen auch das Lumen der Venen und Bronchien aus. Die Arterien enthalten nur wenig davon und sind ziemlich stark kontrahiert; nirgends finden sich mehr erhaltene Blutkörperchen; die Alveolarepithelien zeigen pyknotische, stark gefärbte Kerne; sie sind nicht verfettet; die Leukocyten nicht vermehrt. Leber: Zeigt normalen Läppchenbau, ist hyperämisch, besonders an der Oberfläche.

Die Blutkörperchen haben in den Capillaren und vielen größeren Gefäßen gut erhaltene Form. In vielen anderen großen Gefäßen, besonders Pfortaderästen, dagegen befinden sich die gleichen homogenen, stark eosinroten, zersetzten, Blutmassen wie in der Lunge. Die Leberepithelien haben gute Kernfärbung, gute Zellgrenzen; sie sind nicht verfettet und nicht dissoziiert. Kupffersche Sternzellen nicht verfettet. Niere: Mittleren Blutgehalt, keine Blutungen. Die Form der roten Blutkörperchen ist gut erhalten. Die Nierenepithelien zeigen normale Kernfärbung und sind nicht verfettet. Herz: Der Herzmuskel ist etwas hyperämisch, rote Blutkörperchen sind überall gut erhalten. Die Kerne der Muskelfasern färben sich gut; die Querstreifung ist deutlich und eine Verfettung des Muskelplasmas nicht vorhanden. Milz: Von mittlerem Blutgehalt, nicht hyperämisch. Die Blutkörperchen in ihrer Form gut erhalten. In den Follikeln stellenweise geringe Fettablagerung, sonst nirgends Verfettung. Gehirn: Nicht hyperämisch, keine Blutungen. Die roten Blutkörperchen in den Capillaren sind gut erhalten. Die Ganglienzellen zeigen gute Kernfärbung, sie sind nicht verfettet.

d) Tierversuch: Kaninchen (2,0 kg) pro Kilogramm 1,0 ccm CCl_4 per os gegeben.

Symptome: Läuft eine Weile unruhig umher. Nach ca. 4 Minuten hintere Extremitäten nachgeschleppt. Etwas dyspnoisch. Nach 3 Stunden allmählich gebessert. Nach 24 Stunden durch Luftembolie getötet.

Sektionsbefund. Lungen: Im allgemeinen mäßig hyperämisch, aber keine Blutung.

Mikroskopischer Befund.

Lungen: Lungengewebe überall luftthaltig; die Capillaren in den Alveolenwänden sind hyperämisch, enthalten jedoch überall gut fixierte Blutkörperchen. Die Arterien sind leer und kontrahiert, sehen dadurch dickwandig aus; nirgends ist Auflösung des Blutfarbstoffs eingetreten. Keine Verfettung im Lungengewebe.

e) Tierversuch: Kaninchen (2,2 kg), pro Kilogramm 1,5 ccm CCl_4 per os gegeben.

Symptome: Sofort etwas dyspnoisch. Aufgeregt, sitzt dann kraftlos da. Nach ca. 7 Stunden wieder munter. Nach 23 Stunden durch Luftembolie getötet.

Sektionsbefund: Lungen im allgemeinen mäßig hyperämisch. Keine Blutungen.

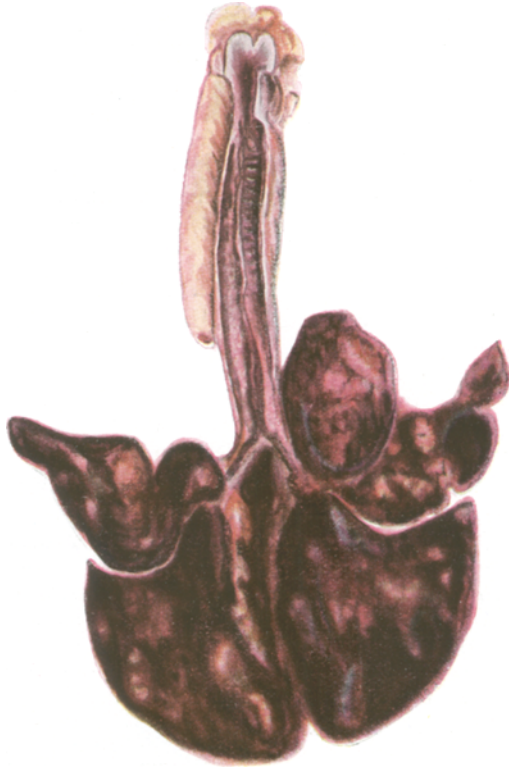


Abb. 4. Lungen von Versuch *c*. Hochgradige Blutung. Tier sofort nach der Vergiftung gestorben. Frisches Präparat.

Mikroskopischer Befund. Lungen: Überall gut lufthaltig; die Capillaren in den Alveolenwänden sind hyperämisch; überall gut fixierte, rote Blutkörperchen; ohne hämolytische Veränderungen. Die Arterien sind kontrahiert und sehen dickwandig aus, sie sind blutleer. Nirgends Verfettung.

In den obigen Tierversuchen kann man eine Verfettung von Leber, Nieren und Herz feststellen, welche schon beobachtet wurde; sonst haben wir noch eine *Degeneration der Ganglienzellen (a)* in einem Falle beobachtet, welche noch niemals beschrieben wurde.

Über den Zustand des Lungengewebes mit den Blutungsherden kann man folgende Aufschlüsse erhalten, nämlich daß 1. nur wenige Alveolen lufthaltig sind; 2. die meisten Alveolen und Venen mit einer homogenen, geronnenen Masse und zerstörten Blutkörperchen angefüllt sind (Hämolyse); 3. die Arterien nur wenig davon enthalten und durch Kontraktion ziemlich dickwandig aussehen; 4. keine Veränderungen an den Endothelien vorhanden sind; 5. keine Ruptur der Gefäßwände gefunden werden konnte, wenn es auch nicht ausgeschlossen werden kann, daß Rupturen der Capillarwände vorhanden sein könnten, weil innerhalb so sehr kurzer Zeit so hochgradige Blutungen vorkommen.

Wie kommt es nun, daß die Blutung meistens in der Lunge vorkommt, ausgenommen einige mündlich berichtete Fälle, in denen Magenschleimhautblutungen beobachtet wurden?

Dies ist eine interessante Frage. Nach *Herbert S. Wells* Arbeit²⁴⁾ soll Tetrachlormethan, wenn es in den Darm hineintritt, sofort in den Lungen erscheinen und ein Teil davon innerhalb kurzer Zeit durch die Lunge ausgeschieden werden. Danach kann man vermuten, daß das Blutgift Tetrachlormethan sich binnen kurzer Zeit in den Lungengefäßen anhäuft, und wenn es eine gewisse Konzentration erreicht hat, zuerst hier die Hämolyse des Blutes bewirkt; andererseits kommt bei Tetrachlormethanvergiftung auch eine hämorrhagische Diathese mit Diapedese (besonders siehe 2. Versuch) vor, und dadurch wird noch mehr der Durchtritt des in Hämolyse begriffenen Blutes durch die Gefäßwände erleichtert.

Zusammenfassung.

1. Bei dem akuten Tetrachlormethanvergiftungstod sieht man an den Tieren stets Lungenblutungen.

2. Auch bei den spontan nicht gestorbenen Fällen kann man es beobachten.

3. Diese Blutungen sind um so hochgradiger, je größer die Arzneydosis ist, und je schneller der Vergiftungstod eintritt.

4. Bei der Tetrachlormethanvergiftung kommt es zu Hämolyse des Blutes — insbesondere in den Lungen.

5. Durch die Tetrachlormethanvergiftung wird eine hämorrhagische Diathese bewirkt.

6. Die Ursache der Blutungen bei der Tetrachlormethanvergiftung ist vermutlich hämorrhagische Diathese (eine Schädigung der Capillärwände), die zu Diapedese des Blutes führt.

7. Außerdem wird der Vorgang der Blutungen, d. h. der Austritt des Blutes, besonders begünstigt dadurch, daß das Blut in Hämolyse begriffen ist.

8. Ruptur der Gefäßwände kann man nicht beobachten.

9. Außer den Lungenblutungen sieht man manchmal Verfettung und Degeneration von Leber, Nieren und Herz sowie Degeneration der Ganglienzellen.

Herrn Dr. *Christeller*, Vorstand der Pathologischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses, möchte ich an dieser Stelle für freundliche Leitung meinen herzlichsten Dank sagen. (30. Sept. 1925.)

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Hall, Maurice C.*, The use of carbon tetrachlorid for the removal of hookworms. Journ. of the Americ. med. assoc. **77**, Nr. 21. 1921. — ²⁾ *Leach, Dr. C. N.*, Carbon tetrachlorid in the treatment of hookworm disease. Journ. of the Americ. med. assoc. **78**, Nr. 23. 1922. — ³⁾ *Lambert, S. M.*, Carbon tetrachlorid in the treatment of hookworm disease. Journ. of the Americ. med. assoc. **79**, Nr. 25. 1922; **80**, Nr. 8. 1923. — ⁴⁾ *Docherty*, Value of carbon tetrachlorid as an anthelmintic. Journ. of the Americ. med. assoc. 1923. — ⁵⁾ *Abe, K.*, Keioigaku 1923. — ⁶⁾ *Igarashi, K.*, Jikazasshi 1924, Nr. 287. — ⁷⁾ *Fujii, S.*, Nihonnaikagakkaizasshi 1924. — ⁸⁾ *Kawamura, R.*, Hokuetsuigakkaizasshi Nr. 254. — ⁹⁾ *Hamaguchi, J.*, Hokuetsuigakkaizasshi Nr. 254. — ¹⁰⁾ *Takasaka, T.*, Jikkeniho 1925, Nr. 126. — ¹¹⁾ *Kobert*, Lehrbuch der Intoxikation. — ¹²⁾ *Rambousek*, Gewerbliche Vergiftungen. — ¹³⁾ *Kunkel*, Handbuch der Toxikologie. — ¹⁴⁾ *Koelsch*, Zur Toxikologie des Tetrachlormethans. Zentralbl. f. Gewerbe-Hyg. **4**, H. 4. 1916. — ¹⁵⁾ *Goldschmid, E.*, und *E. Kuhn*, Brommethylvergiftung mit tödlichem Ausgang. Zentralbl. f. Gewerbe-Hyg. u. Unfallverhüt. **8**. 1920. — ¹⁶⁾ *Teschendorf, W.*, Zur Chloroformnachwirkung im Tierversuch. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **90**, H. 5 u. 6. 1921. — ¹⁷⁾ *Gey, R.*, Zur pathologischen Anatomie der Leuchtgasvergiftung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **251**. 1924. — ¹⁸⁾ *Grote, Louis R.*, Pathologische Anatomie der Arsenvergiftung. 1912. — ¹⁹⁾ *Petri, Else*, Zur pathologischen anatomischen Diagnostik und Histologie der Phosphorvergiftung. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **25**, H. 2. — ²⁰⁾ *Roos, A.*, Phosgenvergiftung. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätswesen. 3. Folge **48**. 1914. — ²¹⁾ *Lamson u. a.*, The pharmacology and toxicologie of carbon tetrachloride. Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **22**, Nr. 4. 1923. — ²²⁾ *Lehmann*, Experimentelle Studien über den Einfluß technisch, hygienisch wichtige Gase und Dämpfe auf den Organismus. Die gechlorte CH der Fettreihe. Arch. f. Hyg. 1911, Nr. 74. — ²³⁾ *Haus Gelpke*, Zur Frage der Capillarvergiftung durch Gold und Platin. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1921. — ²⁴⁾ *Wells, Herbert S.*, A quantitative study of the absorption and excretion of the antelmintic dose of carbon tetrachloride. Bull. of the Johns Hopkins hosp. 1924. November.