

VI.

Die Localisation des Giftes in den Miesmuscheln.

Aus dem pathologischen Institut zu Berlin.

Von Professor Dr. Max Wolff in Berlin.

Die nachfolgenden Untersuchungen sind mit Miesmuscheln angestellt, die von der Massenvergiftung in Wilhelmshaven herstammten; die Miesmuscheln kamen in mehrfachen Sendungen an Herrn Geheimrath Virchow, der die Güte hatte, mir wiederholt Material zu Untersuchungen zu überlassen.

Bei den Muscheln der dritten Sendung hatte sich die eigenthümliche Thatsache herausgestellt, dass dieselben vom Magen aus keine giftigen Wirkungen bei den Versuchsthiereu auslösten, obschon die Muscheln von demselben Fundort herstammten, wie die erste vom Magen aus sehr giftig wirkende Sendung. Entsprechend der Erfahrung nun, die ich mehrfach früher bei Milzbrandversuchen gemacht hatte, dass Milzbrandmaterial beim Futtern gar nicht oder viel unsicherer wirkte, als vom subcutanen Gewebe, brachte ich von denselben Miesmuscheln, die also vom Magen aus sich als ungiftig erwiesen hatten, in das subcutane Gewebe eines Kaninchens ein. Der Erfolg war ein eclatanter. Der Tod des Kaninchens erfolgte in kurzer Zeit innerhalb nicht ganz $\frac{1}{4}$ Stunde unter den charakteristischen Intoxicationerscheinungen, anfangs der Unruhe, bald eintretender Athemnoth, leichter Zuckungen, dann folgender Lähmungen und schliesslich mühsamster hörbarer Respiration. Ganz dasselbe Resultat habe ich gleich darauf noch in 2 andern Versuchen mit denselben Miesmuscheln nach subcutaner Infection bei Kaninchen erhalten. Nach diesem sicheren Erfolge vom subcutanen Gewebe aus, im Gegensatz zu der unsicheren Wirkung vom Magen wurde auch bei den folgenden Versuchen die Methode der subcutanen Beibringung der Miesmuscheln angewandt. Wie ich nun bei anderen Versuchen, bei Milzbrandimpfungen vielfach und zwar stets mit positivem Erfolg, Organ-

stücke selbst, ohne Extracte oder Culturen aus denselben zu machen, in das subcutane Gewebe eingelegt habe, so wurde auch hier der Körper der Miesmuscheln selbst in das subcutane Gewebe der Versuchsthiere eingebracht. Bei den 3 eben genannten positiven Versuchen sind jedesmal sämmtliche Weichtheile einer kleinen Muschel herauspräparirt und subcutan eingeimpft.

Es erhob sich nun aber die sehr wichtige weitere Frage, ob denn die Muschel nur in toto giftig sei, oder ob die Giftigkeit an bestimmte Organe gebunden wäre und eventuell an welche. Zur Lösung dieser Frage wurde zunächst in etwas gröberer und wenig anatomischer Weise so verfahren, dass ganz allgemein die dunkler gefärbten schwärzlichen oder bräunlich-grauen Partien des Innern der Muschel von den heller gefärbten gelblichen oder gelb-weissen Partien gesondert und beide Massen den Versuchsthiereu getrennt beigebracht wurden. Schon beim ersten am 12. November angestellten Versuch stellte sich die überraschende Thatsache heraus, dass nur das Kaninchen zu Grunde ging und zwar sehr schnell, in 5 Minuten, dem die dunkel gefärbten Theile in das subcutane Gewebe eingelegt und verrieben worden waren, während ein ebenso grosses Kaninchen, das auf dieselbe Weise und mit einer noch grösseren Masse der helleren Körpertheile von derselben Muschel geimpft worden war, völlig gesund blieb und weder an demselben noch am folgenden Tage irgend welche Intoxicationerscheinungen erkennen liess. — Eine Wiederholung desselben Doppelversuches am 13. November mit einer anderen Miesmuschel ergab dasselbe Resultat. Auch hier bekommt das mit der schwarzen Masse einer kleinen Muschel inficirte Kaninchen sofort Unruhe, Athemnoth, Lähmungserscheinungen, und der Tod tritt in noch kürzerer Zeit, nach 2 Minuten, ein, während das mit den gelbweissen Theilen geimpfte Controlthier während einer 24stündigen Beobachtungszeit keinerlei Symptome ergab. Um nun ganz sicher zu sein, dass diese Ergebnisse nicht durch Zufälligkeiten bedingt waren, wurden die beiden überlebenden mit den helleren Partien der Miesmuscheln erfolglos geimpften Kaninchen, später, nach 24 Stunden, ebenfalls mit den schwarzen Theilen der Miesmuschel inficirt. Der Erfolg der letzteren Impfungen war der-

selbe wie in den anderen Versuchen mit dem dunkleren Material: beide Kaninchen waren nach diesen letzten Impfungen in 2 Minuten todt.

Nach diesen Vorversuchen, die also eine Differenz in der Wirkung der verschiedenen Theile der Muscheln zweifellos gemacht, wurden nun die einzelnen Organe der giftigen Muscheln streng anatomisch herauspräparirt und einzeln auf ihre giftigen Eigenschaften geprüft. Ich bemerke hierbei ausdrücklich, dass zu diesen Intoxicationsversuchen vielfach lebende Muscheln genommen wurden, die noch hörbare Geräusche machten, auf Reizung deutlich reagierten, den Fuss contrahierten, ihre Schalen zusammenklappten. Das Leben der angewandten Muscheln wird hier besonders gegenüber der Hypothese hervorgehoben, dass das Muschelgift eigentlich nur ein Fäulnissgift sei, und dass die giftigen Wirkungen der Muschelthiere auf Fäulnissproducte zurückzuführen wären. Herr Geheimrath Virchow hat bereits gegenüber dieser Vorstellung in seinem Vortrage („Ueber die Vergiftungen durch Miesmuscheln im Wilhelmshaven“, Berliner klinische Wochenschrift 1885, No. 48) darauf hingewiesen, dass von irgend welchen Erscheinungen der Fäulniss an diesen Muscheln absolut nichts wahrzunehmen war. Also mit lebenden oder, wenn todt, doch unter allen Umständen frischen Miesmuscheln sind die nachfolgenden Isolationsversuche angestellt.

1. Zunächst springt am meisten in die Augen an der unteren die Bauchfläche vorstellenden Seite der Miesmuschel ein ziemlich umfangreicher, zungenförmiger, bräunlicher Körper, das Bewegungsorgan der Miesmuschel, der Fuss mit den seidenartigen vom Fuss secernierten Byssusfäden. Der aus den geöffneten Schalen hervortretende Fuss hat sehr verschiedene Functionen. Er dient zum Kriechen im Sande, zum Eingraben in Schlamm, zum Anstemmen des Körpers an verschiedenartigste Objecte. Es war nun sehr wohl möglich, dass ein so exponirtes Organ wie der Fuss, wenn auch vielleicht nur durch adhärente Bestandtheile, Ursache der beobachteten giftigen Wirkungen der schwarz-braunen Massen gewesen war, mit denen der Fuss gleichzeitig in den ersten Versuchen beigebracht worden war. Es wurde deshalb der Fuss vorsichtig isolirt abgeschnitten, fein zer-

theilt und zerdrückt und in das subcutane Gewebe eingelegt. So bekam am 15. November ein Kaninchen den ganzen Fuss einer Giftmuschel subcutan beigebracht; das Kaninchen zeigte danach keinerlei Erscheinungen, während ein mit der Leber derselben Muschel geimpftes Controlkaninchen unter stärkster Dyspnoe nach 12 Minuten todt war. Am 14. November bekam ein Frosch von einer andern Giftmuschel den zerkleinerten Fuss allein unter die Haut des Oberschenkels eingeschoben ohne irgend welchen Erfolg, während der Controlfrosch, mit der Leber geimpft, nach einer Viertelstunde Lähmungserscheinungen zeigte und noch nach 6 Stunden ohne irgend welche Reflexe ruhig auf dem Rücken liegt. Der Versuch mit dem Fuss ist in derselben Weise und stets mit demselben negativen Erfolg bei Kaninchen und Fröschen wiederholt angestellt worden. Ja sogar, wenn denselben Thieren öfters, 2 auch 3 mal, der zerdrückte Fuss in das subcutane Gewebe eingeschoben wurde, traten niemals Intoxicationsercheinungen danach auf.

Hiernach kann das Bewegungsorgan der Miesmuscheln als ungiftig bezeichnet werden.

2. In zweiter Linie wurden der Mantel und die Kiemen der Miesmuscheln einer besonderen Prüfung unterzogen. Die Miesmuschel besitzt einen umfangreichen, in 2 Lappen getheilten Mantel, der den Körper des Thieres umgiebt. Der Mantel, das Absonderungsorgan für die Schalen, lässt sich leicht aus der festen Kalkschale herauspräpariren. In gleicher Weise wurden auch die Athmungsorgane der Miesmuscheln, die Kiemen abpräparirt. Die Kiemen bei *Mytilus edulis* bilden ein Paar ziemlich breiter Blätter, welche hinter den Mundlappen entspringen und längs der Seiten des Rumpfes nach hinten verlaufen. Die abpräparirten Kiemen und der Mantel der Giftmuscheln wurden also gleichzeitig zu Infectionsversuchen verwandt, fein zerschnitten, in das subcutane Gewebe eingelegt und hier durch Verreiben noch möglichst fein vertheilt. Ich führe nur einige der mit diesen Organen erhaltenen Versuchsergebnisse hier kurz an. Ein Kaninchen bekommt am 13. November Kiemen und Mantel einer lebenden ziemlich grossen Giftmuschel subcutan; innerhalb 24 Stunden werden keinerlei Erscheinungen beobachtet; hingegen war bei einem Controlkaninchen, das nur die dun-

kel gefärbten und an Masse viel geringeren Theile derselben Giftmuschel subcutan bekommen hatte, der Tod nach 2 Minuten unter den bekannten paralytischen Erscheinungen eingetreten. Darauf bekam nun am 14. November dasselbe Kaninchen, das also am Tag vorher erfolglos mit Kiemen und Mantel inficirt worden war, ebenfalls die schwarz-bräunlichen Theile einer Giftmuschel beigebracht, worauf der Tod des Thieres in $\frac{1}{4}$ Stunde paralytisch eintrat. — In einem anderen Versuch war ein Kaninchen bereits einmal am 13. November mit den gelb-weissen Massen einer Giftmuschel, die wie in den Vorversuchen nicht weiter isolirt worden waren, inficirt worden. Das Thier war nach 24 Stunden hiernach noch völlig gesund geblieben und wird am 14. November noch einmal und zwar dieses Mal nur mit Kiemen und Mantel einer auf ihre Giftigkeit geprüften Muschel inficirt. Auch hiernach blieb die Wirkung innerhalb der nächsten 5 Stunden völlig aus. Dasselbe Kaninchen bekam sodann schliesslich ein Stück Leber derselben Miesmuschel eingeimpft, worauf der Tod in 5 Minuten erfolgte.

Analoge Versuche sind auch an Fröschen mehrfach angestellt worden. Wiederholt sind von derselben Giftmuschel Fuss, sodann Kiemen und Mantel, und schliesslich Leber isolirt herauspräparirt und je 3 Fröschen gleichzeitig subcutan eingeschoben worden. Man konnte an diesen neben einander liegenden Vergleichsfröschen sehr instructiv demonstrieren, wie die mit Fuss oder Kiemen und Mantel geimpften Thiere sich stets energisch gegen jeden Angriff wehrten, während die mit der Leber inficirten Frösche sämmtlich nach 10 Minuten bis $\frac{1}{4}$ Stunde gelähmt waren und stundenlang reactionslos dalagen.

Nach diesen Versuchen müssen also ebenso wie der Fuss auch die Kiemen und der Mantel der Miesmuscheln als ungiftig gelten.

3) Ein besonderes Interesse und eine besondere Versuchreihe beanspruchten die Geschlechtsdrüsen der Muscheln wegen der verbreiteten Annahme, dass in ihnen die eigentliche Ursache für die Giftwirkung zu suchen sei. Die Muschelthiere sind mit Ausnahme weniger Gattungen getrennten Geschlechtes; auch die Familie Mytilidae mit *Mytilus edulis* ist getrennt geschlechtlich. Die Geschlechtsdrüsen liegen zwischen den Einge-

weiden, sie umlagern die Darmschlingen und kommen dicht an die Leber heran. Bei *Mytilus edulis* gehen auch immer reichliche Genitalverzweigungen in den Mantel hinein. Es soll nun also nach einer sehr verbreiteten Annahme die Giftentwicklung bei den Muscheln von der Eibildung abhängig sein; man hat hierfür besonders das Vorkommen der Vergiftungen fast ausschliesslich in den heissen Sommermonaten, in denen die Eier der Thiere sich entwickeln, angeführt. Abgesehen davon, dass die Massenvergiftung in Wilhelmshaven Mitte October stattgefunden hat, stimmen auch meine directen Versuche nicht mit obiger Annahme überein. Unter den untersuchten Miesmuscheln habe ich vielfachst weibliche Thiere gefunden, ja sogar bei mancher Sendung, z. B. der dritten, war die überwiegende Mehrzahl der Thiere, die ich untersucht habe, Weibchen. Die Ovarien waren oft ausserordentlich reich entwickelt und quollen als röthliche weiche Massen hervor. Es wurden nun gerade solche Miesmuscheln, deren Ovarien von Eiern strotzten, ausgewählt und subcutan verimpft. So bekommt am 21. November ein Meerschweinchen den sehr grossen Eierstock sowie den Mantel, in welchem sich der mikroskopischen Untersuchung zufolge ebenfalls reichlichst Eier vorfanden, subcutan beigebracht; das Thier zeigte danach weder an demselben noch am folgenden Tage irgend welche Vergiftungserscheinungen. Als Controlversuch zu dem eben genannten Versuche diente ein Meerschweinchen von gleicher Grösse, dem nur die vorsichtigst vom Eierstock abpräparirte und an Masse viel kleinere Leber derselben Miesmuschel subcutan eingeimpft wurde; das letztere Thier starb nach 10 Minuten unter Lähmungserscheinungen, die zeitweise von Zuckungen unterbrochen sind. Bei einer zweiten Versuchsreihe am 18. November bekam ein Meerschweinchen wiederum den Eierstock wie den Mantel, beide sehr Eireich, von einer anderen Miesmuschel beigebracht; Vergiftungserscheinungen fehlen danach bei einer 3tägigen Beobachtungszeit. Am 21. November bekommt dasselbe Meerschweinchen noch einmal den von Eiern strotzenden Eierstock und Mantel einer zweiten Miesmuschel subcutan eingeimpft; auch nach dieser zweiten Impfung traten keinerlei Intoxicationerscheinungen auf. Als dasselbe bis dahin ganz muntere Thier schliesslich am 24. November mit Lebersaft

allein von einer dritten Miesmuschel subcutan geimpft worden war, trat der Tod in 5 Minuten unter Lähmungserscheinungen ein. Dass aber nicht etwa die Eier der erfolglosen Impfungen vom 18. und 21. November von an und für sich ungiftigen Miesmuscheln herrührten, dafür liegt der Beweis darin, dass die vom Eierstock frei präparirte Leber der Miesmuschel vom 18. den Tod eines Meerschweinchens in 20 Minuten und die frei präparirte Leber der Miesmuschel vom 21. den Tod eines anderen Meerschweinchens sogar bereits in 2 Minuten mit der charakteristischen Paralyse herbeigeführt hatte. Von an und für sich ungiftigen Miesmuscheln kann also bei den obigen erfolglosen Impfungen mit den Eiern nicht die Rede sein. Analoge Versuche sind übrigens mehrfach und zwar stets mit negativem Erfolge hinsichtlich der Ovarien ausgeführt worden.

Aber auch die von manchen Seiten geäusserte etwas unbestimmte Vorstellung, dass sich unter dem Einfluss der Eibildung oder der Befruchtung ein allgemeiner pathologischer Zustand bei den Miesmuscheln ausbilden und das Giftigwerden derselben bedingen soll, muss als unzulässig für die Erklärung der Giftwirkung zurückgewiesen werden. Ich verweise hierbei unter anderen auf die später folgenden Versuche, in denen mit den Eiern zugleich auch sämtliche übrigen Weichtheile der Miesmuscheln, ausgenommen die Leber, in Wasser verrieben und zur Injection gelangt sind, und doch keine Vergiftung durch alle diese Theile zu Stande kam. Wo war hier der allgemeine pathologische Zustand? Ferner hebe ich gegenüber der letzteren Annahme hervor, dass ich bei mehreren Miesmuscheln trotz sorgfältiger mikroskopischer Untersuchung überhaupt keine Eier und kein Sperma finden konnte. Es waren das sehr magere, kleine, wenig entwickelte Individuen, und die Vorstellung liegt gewiss nahe, dass es sich hier um noch unreife Ovarien und unreife Hoden handelte. Trotzdem wirkte die Leber solcher Thiere charakteristisch giftig.

Nach allen diesen Versuchen kommt man also schliesslich dahin, dass weder die Eier noch ein allgemeiner pathologischer Zustand unter dem Einfluss der Eibildung oder der Befruchtung, entgegen dieser weit verbreiteten Annahme, für die Giftigkeit der Miesmuscheln in Anspruch genommen werden darf.

4) Nachdem die Ungiftigkeit der Theile sub 1)—3) einzeln nachgewiesen worden war, wurde in einer vierten Versuchsreihe wieder mehr summarisch verfahren, in der Weise, dass sämtliche Weichtheile der Miesmuschel ganz aus der Kalkschale herauspräparirt, fein zerschnitten, in das subcutane Gewebe eingelegt und hier verrieben wurden, mit Ausnahme eines Organes, das schon mehrfach erwähnt und gleich noch näher besprochen werden muss, nämlich der Leber. Der Versuch ist mehrfach in der eben genannten Weise angestellt worden. So bekam z. B. am 16. November ein Kaninchen, das bereits zweimal den Fuss von Giftmuscheln ohne Erfolg subcutan bekommen hatte, alle Weichtheile einer ganz ausgenommenen Muschel ausser der Leber subcutan eingelegt. Das Thier befand sich bis auf eine kleine locale Infiltration vollkommen wohl bis zum 27. November, während das Control-Kaninchen, das nur die weiche Leber derselben Muschel bekommen hatte, nach 20 Minuten todt ist. — In gleicher Weise bekam am 17. November ein Meerschweinchen die bis auf die Leber auspräparirten Weichtheile einer Giftmuschel frischer Sendung subcutan eingepflegt; auch dieses Thier hat bis zum 21. November keinerlei Vergiftungserscheinungen gezeigt. Ein Control-Meerschweinchen, mit der Leber derselben Miesmuschel inficirt, ist nach 15 Minuten todt. Auch das überlebende mit allen Weichtheilen dieser Giftmuschel vorher erfolglos geimpfte Meerschweinchen stirbt am 21. November nach Beibringung der Leber einer anderen Giftmuschel in 2 Minuten unter paralytischen Erscheinungen.

Ganz derselbe Versuch ist nun noch wiederholt bei Kaninchen und Meerschweinchen mit demselben negativen Erfolge angestellt worden nach Beibringung aller Weichtheile der Giftmuschel mit Ausnahme der Leber; sobald aber die letztere denselben Thieren beigebracht wurde, gingen die Thiere ausnahmslos zu Grunde.

Mit der eben besprochenen Versuchsreihe, der Einbringung der Weichtheile der Muscheln in toto und der exacten Vertheilung derselben im subcutanen Gewebe, ist dem negativen Resultat zufolge gleichzeitig die Ungiftigkeit der bisher noch nicht einzeln geprüften Organe der Miesmuscheln constatirt. Es müssen demzufolge als ungiftig gelten die Verdauungsorgane, das Herz

sammt Herzblut, die Nieren, das Nervensystem, die Sinnesorgane sowie die Muskeln.

5) Bei allen bisherigen Versuchen, bei denen die geimpften Thiere am Leben geblieben sind, ist sorgfältigst vermieden worden, ein Organ mit in das subcutane Gewebe der Impfthiere einzubringen, nemlich die Leber der Miesmuscheln. Die Leber, oberhalb des Fusses gelegen, ist ein umfangreiches, gelblich-bräunliches, weiches Organ, das an seiner oberen Seite den kugligen Magen umschliesst und auch mehrfache Darmschlingen umlagert. Ferner kommen die Geschlechtsdrüsen hier noch in sofern in Betracht, als die vielfach gelappten Schläuche derselben dicht an die Leber herantreten und neben letzterer aufsteigen. Es hat sich nun bei den Infectionsversuchen das ausserordentlich bemerkenswerthe Factum ergeben, dass alle Thiere, sowohl Kaninchen als Meerschweinchen, die nur mit der von allen benachbarten Organen vorsichtigst frei präparirten Leber allein geimpft worden sind, übereinstimmend zwischen 2 und längstens 20 Minuten unter den charakteristischen Vergiftungsercheinungen zu Grunde gingen. Dieses Resultat habe ich in 10 Versuchen gesehen. Wiederholt ist das Experiment, wie bereits oben bei einigen Versuchen angegeben, in der Weise angestellt, dass den Thieren zunächst sämmtliche übrigen Weichtheile einer Miesmuschel beigebracht wurden; als sich die Weichtheile schadloß erwiesen hatten, bekamen dieselben Thiere ein Stück Leber derselben Miesmuschel, worauf sie in kürzester Zeit übereinstimmend starben.

Es ist nicht sehr schwierig, bei den Miesmuscheln die Genitalorgane sowie den Magen von der Leber zu trennen, während die Entfernung der Darmschlingen, die, wie oben erwähnt, von der Leber eingeschlossen werden, allerdings auf Schwierigkeiten stösst. Um nun auch die Möglichkeit auszuschliessen, dass bei unseren Versuchen die giftige Wirkung vom Darm resp. dem Inhalt desselben herrührt, wurden die Infectionsversuche noch in einer anderen Weise wiederholt. Mit einem stumpfen Messerrücken strich ich vorsichtig über die weiche Leber einer lebenden Muschel hin, wobei die Eröffnung von Magen und Darm, die in situ bleiben und durch ihre Wandungen

resistent sind, mit Sicherheit vermieden werden kann. Man erhält auf diesem Wege Lebersaft allein in genügender Menge für weitere Versuche. Zwei am 24. November mit diesem Lebersaft allein geimpfte Meerschweinchen starben nach 5 resp. 10 Minuten. Ein am 28. November mit Lebersaft allein geimpftes Meerschweinchen ist nach 8 Minuten todt, ein am 1. December in derselben Weise geimpftes Thier stirbt in 10 Minuten. Sämmtliche inficirten Thiere zeigten die charakteristischen Intoxicationerscheinungen.

Es kann nach diesen Versuchen gar keinem Zweifel unterliegen, dass die Leber allein als das eigentliche Giftorgan der Miesmuschel anzusehen ist.

6) Bei den bisherigen Versuchen sind die Weichtheile der Miesmuscheln in Substanz eingeimpft worden. Um nun aber auch die entfernte Möglichkeit auszuschliessen, dass die zum Theil festeren Organe in Substanz ungünstigere Resorptionsverhältnisse abgaben für etwa in ihnen vorhandenes Gift als die weiche Leber und dass daraus die Unwirksamkeit ersterer einerseits, sowie die giftige Wirkung der Leber andererseits bei den bisher angestellten Versuchen resultirte, wurden in den nachfolgenden Versuchen die Weichtheile sowohl wie die Leber herausgenommen, sorgfältig in Wasser verrieben und in dieser Form getrennt inficirt. Der Erfolg dieser Anwendungsweise ergibt sich aus nachstehenden kurzen Angaben. Am 27. November wurden sämmtliche Weichtheile mit Ausnahme der Leber von einer ziemlich grossen weiblichen Muschel, deren Ovarien prall mit Eiern gefüllt sind, in 4 ccm Wasser exact verrieben. Die Flüssigkeit ist dickflüssig und röthlich gefärbt von den zahlreichen Eiern. Hiervon bekamen 2 Meerschweinchen und 1 Kaninchen je 1 Pravaz'sche Spritze voll subcutan injicirt; es treten hiernach keinerlei Intoxicationerscheinungen auf bei allen 3 Thieren innerhalb einer 24stündigen Beobachtungszeit. Von derselben Miesmuschel wurde nun die an Masse viel kleinere vorsichtig herauspräparirte Leber ebenfalls in 4 ccm Wasser verrieben und hiermit 2 Meerschweinchen zu je 1 Pravaz'schen Spritze voll subcutan injicirt; beide Thiere sind im Gegensatz zur ersten Versuchsreihe nach 10—15 Minuten todt. — In gleicher Weise ist der Versuch noch 3 Mal bei Meer-

schweinchen und 1 Mal bei Kaninchen mit anderen Miesmuscheln wiederholt worden. Kein einziges der Thiere, welche die in Wasser vertheilten Weichtheile zu 1—1½ Pravaz'schen Spritzen bekommen hatten, zeigte während einer mindestens eintägigen Beobachtungszeit irgend welche Vergiftungssymptome; während 2 Controlversuche mit der in Wasser verriebenen Leber derselben Miesmuscheln ein Meerschweinchen nach 15 Minuten paralytisch tödtete und bei einem zweiten Meerschweinchen nach 10 Minuten Allgemeinerscheinungen auslöste; der Tod trat in letzterem Falle, bei dem nur eine verhältnissmässig kleinere Partie der Leber in Wasser verrieben worden war, erst nach 4 Stunden auf.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass die Injection der in Wasser verriebenen Organe der Miesmuscheln nur das bestätigt hat, was auch die früheren Infectionsversuche in Substanz ergeben haben, dass die Leber als alleiniger Gift-sitz der Miesmuscheln anzusehen ist.

7) Schliesslich ist noch eine Versuchsreihe angestellt worden und hierbei ebenso verfahren, wie es Salkowski („Zur Kenntniss des Giftes der Miesmuschel“ dies. Arch. Bd. 102 S. 578) zur Prüfung der Giftigkeit der ganzen Muschel gethan hat, nemlich die Extraction mit Alkohol angewandt, der Alkohol verdampft, der Rückstand mit Wasser verrieben und, ohne zu filtriren, injicirt. Ich wollte sehen, ob nach diesem Verfahren, nach welchem sehr leicht ein intensiv giftig wirkender Auszug ohne Verlust gewonnen wird, nicht doch vielleicht schliesslich noch toxische Substanz in den Weichtheilen mit Ausnahme der Leber nachgewiesen werden kann. Zu dem Zwecke wurden folgende Versuche angestellt. Am 4. December wurden die Weichtheile von 4 Miesmuscheln (2 Weibchen, strotzend von Eiern, 2 ohne Eier oder Sperma befunden) bis auf die Leber herauspräparirt; das Gewicht dieser Weichtheile betrug 30 g. Sodann wurden die 4 Leber derselben Miesmuscheln gesondert herauspräparirt; ihr Gewicht betrug 8 g. Die Weichtheile ebenso wie die Leber wurden möglichst fein zerdrückt, mit 200 ccm Alkohol übergossen, 1 Stunde auf dem Wasserbade in Kolben digerirt, alsdann der Alkohol abfiltrirt. Die Filtrate wurden auf Schalen über dem Wasserbade eingedampft und der gelbe Rückstand der Weichtheile sowohl wie der grünlich-braune Rückstand der Leber

mit je 12 ccm sterilisirtem Wasser verrieben. Es wurden nun von dem Extract der Weichtheile einem Kaninchen 2 Pravaz'sche Spritzen voll und einem Meerschweinchen $1\frac{1}{2}$ Spritzen voll subcutan injicirt. Bei beiden Thieren stellten sich weder an diesem noch am folgenden Tage irgend welche Intoxicationsercheinungen heraus.

Ganz anders ist der Verlauf bei der Injection mit dem Leberextract. Ein ebenso grosses Kaninchen, das nur $1\frac{1}{2}$ Pravaz'sche Spritzen voll von dem Leberextract bekommen hatte, ist in 8 Minuten todt, und ein Meerschweinchen, das nur 1 Pravaz'sche Spritze voll Leberextract erhalten hatte, stirbt sogar schon nach 2 Minuten. — Die weiteren mit denselben obigen Extracten angestellten Versuche erwähne ich hier nur ganz kurz. Von 3 Meerschweinchen und 1 Kaninchen ist kein einziges Thier nach dem Extract der Weichtheile mit irgend welchen Vergiftungssymptomen erkrankt, während die 4 mit dem Leberextract injicirten Controlthiere sämmtlich in 10 Minuten bis zu $\frac{1}{2}$ Stunde theils unter rein paralytischen Erscheinungen, theils mehr convulsiv zu Grunde gingen. Dieses Resultat ist um so mehr bemerkenswerth, weil das aus einer viel grösseren Masse (s. o.) gewonnene erfolglose Extract der Weichtheile niemals in kleinerer, meist aber in grösserer Dosis zur Injection verwandt wurde, als das todbringende Extract der Leber.

Die vorstehenden Versuche mit dem alkoholischen Extract der Weichtheile einerseits und der Leber andererseits stehen also in ihren Ergebnissen in voller Uebereinstimmung mit den Resultaten, die wir bei der Injection mit den Organen in Substanz und mit den wässrigen Verreibungen derselben erhalten haben. In keinem Falle also, in welcher Form auch die Weichtheile in allen Versuchsreihen zusammengenommen, Kaninchen und Meerschweinchen beigebracht worden sind, ist irgend ein Thier unter charakteristischen Intoxicationsercheinungen erkrankt, während sämmtliche mit den Lebern inficirte Thiere in allen Versuchsreihen unter charakteristischen Vergiftungsercheinungen gestorben sind. Auch bei Fröschen, die im Allgemeinen für diese Versuche weniger günstige Thiere als Meerschweinchen und Kaninchen sind, gilt dasselbe Resultat, dass die Leber allein die intensivste und schnellste Wirkung ausübt. Ich habe nur 2 Mal bei

Fröschen sehr mässige Lähmungserscheinungen nach Infection von Mantel und Kiemen gesehen, die aber viel weniger ausgeprägt und viel schneller vorübergehend waren, als bei den Controlfröschen, denen die Leber allein beigebracht worden war. Solche seltenen Abweichungen von dem allgemeinen Resultat sind gewiss leicht erklärlich dadurch, dass Sporen von Gift von der Leber aus, besonders wenn die angewandten Miesmuscheln zufällig einmal nicht mehr ganz frisch sind, auch in die benachbarten Organe diffundiren können.

Es muss also auf Grund aller angestellten Versuche, die sich auf 50 belaufen, entgegen mannichfachen anderweitigen Hypothesen, bei dem sehr bemerkenswerthen Factum bleiben, dass die Leber als eigentlicher Giftsitz der Miesmuschel anzusprechen ist. An diesen Giftsitz werden alle weiteren theoretischen Untersuchungen über das Gift in den Miesmuscheln vorwiegend anzu knüpfen haben.

Zunächst will Coldstream anatomisch die Leber bei giftigen Muscheln grösser, dunkler und weicher als gewöhnlich gefunden haben. Ich kann diese Merkmale nicht als durchgreifend anerkennen. Vergleicht man eine grössere Anzahl gleich grosser Exemplare giftiger und nachgewiesener Maassen ungiftiger Muscheln, so wird man die Leber sehr variabel in Bezug auf Grösse und Consistenz finden. Viel häufiger, wenn auch ebenfalls nicht constant, möchte ich den Unterschied in der Färbung hinstellen, jedoch nicht so, dass die Leber giftiger Muscheln dunkler ist, wie Coldstream will, sondern, dass sie im Gegentheil heller und zwar heller gelb erscheint, als die nicht giftige. Auch mikroskopisch habe ich mehrfach in der Leber solcher giftigen Muscheln reichlicher und in grösserer Form Pigment angetroffen als in ungiftigen. Als fernerer Unterschied zwischen giftigen und ungiftigen Muscheln ergab sich, dass die Fettanhäufung in der Leber giftiger Muscheln oft ausgiebiger erschien, als bei nicht giftigen, sowie, was möglicherweise mit letzterer Thatsache im Zusammenhang steht, dass die acinöse Structur der Leber giftiger Muscheln oft gelockert, weniger erhalten war als bei nicht giftigen. Ich wiederhole aber, dass alle diese Unterschiede nur einem Totaleindruck entsprechen und

nicht so constant sind, dass darauf hin eine sichere Diagnose zu stellen ist, ob Giftmuschel vorliegt oder nicht.

Eine weitere Frage ist nun die, ob in der Leber das Muschelgift producirt wird oder ob die Leber nur aufzufassen ist als Giftdepot von aussen aufgenommenener giftiger Stoffe, etwa wie Phosphor, Arsen, Kupfer u. s. w. bei den einschläglichen Vergiftungen auch in die Leber abgelagert werden können. Bekanntlich ist ja eine derartige Aufnahme giftiger Substanzen aus dem umgebenden Medium vielfach zur Erklärung der Giftwirkung der Miesmuscheln herangezogen worden. Von anorganischen Stoffen war es besonders gerade das Kupfer, dessen Aufnahme von den kupferbeschlagenen Schiffen aus die Muscheln giftig machen sollte. Kupfer wird nun in der That ja wie bei Vergiftungen an Menschen und Thieren nachgewiesen, in grösserer Menge in die Leber deponirt als in andere Organe. Mit Rücksicht auf die Kupferfrage aber bei den Miesmuscheln hat Herr Geheimrath Virchow (l. c.) schon darauf hingewiesen, dass die giftigen Muscheln aus Wilhelmshaven sich auch in grosser Menge an einem Wasserprahm befanden, der nicht gekupfert, sondern ein hölzernes Gefäss war und dass die giftigen Muscheln unmittelbar auf der Holzwand aufgesessen haben. Von einer Ablagerung von Kupfer in die Leber der Miesmuscheln und einer dadurch bedingten Giftwirkung kann also nicht die Rede sein.

In gleicher Weise muss vorläufig dahin gestellt bleiben, ob die Aufnahme fertig gebildeter Gifte organischer Natur seitens der Miesmuscheln aus dem umgebenden Medium (aus stagnirendem Wasser, einmündenden Abflüssen, Schlamm, Abfällen aus den Schiffen u. s. w.) und ihre Ablagerung in die Leber als Ursache der Giftwirkung der Miesmuscheln zu gelten hat. Bis jetzt fehlt die Hauptsache für diese Hypothese, der Nachweis eines derartigen präformirten Giftes in dem umgebenden Medium, das ganz so wirkt, wie die Muschel selbst; doch sind nach dieser Richtung hin die localen Verhältnisse gewiss noch weiter zu erforschen.

Es ist vorläufig am wahrscheinlichsten, dass das Gift in der Muschel selbst entsteht und den vorstehenden Untersuchungen gemäss in der Leber gebildet wird. Wie weit Bakterien bei dieser Giftproduction in Betracht kommen, darüber sind die

Untersuchungen noch nicht abgeschlossen, da ich bisher noch keine Zeit gefunden habe, die neuerdings mit der Leber angestellten Culturen ausgiebig zu prüfen.

Herr Geheimrath Virchow hat bereits in seinem Vortrage auf die Aehnlichkeit der Muschelvergiftungen mit den Vergiftungsfällen durch Fischgifte hingewiesen. Auch in Bezug auf Localisation des Giftes auf bestimmte Organe ergeben sich gewisse Analogien zwischen Muschelgift und Fischgift. Nach den ausführlichen Zusammenstellungen in den toxicologischen Lehrbüchern von Husemann und Lewin ist es bei einzelnen Fischen die Leber, bei anderen sind es die Eierstöcke oder die Eier, bei noch anderen der Kopf, die als toxisch gelten. Ich erinnere hier besonders an die in unseren Gegenden wiederholt vorgekommene Vergiftung durch Barbeneier, *Cyprinus Barbus*, während die Personen, die nur von dem Fischfleisch gegessen hatten, gesund blieben. In gleicher Weise wird auch von einigen Arten der japanischen Giftfische berichtet, dass die Vergifteten von dem Rogen des Fisches genossen hatten, während die von anderen Theilen ausschliesslich Essenden nicht erkrankten. Beim Stör, bei verschiedenen Haifischarten gilt wiederum die Leber als besonders giftig.

Wenn es also nach diesen Beobachtungen auch keinem Zweifel unterliegt, dass die Giftwirkung auch bei den Fischen sich auf bestimmte Organe localisirt, so wären doch weitere experimentelle Untersuchungen analog den bei den Miesmuscheln gemachten zur Controle dieser Angaben sehr wünschenswerth. Soweit mir bekannt, existiren nur für sehr wenige japanische Giftfische derartige Experimente, und haben sich hier in hervorragender Weise der Eierstock resp. die Eier als giftig erwiesen, wodurch allerdings die Giftfische mit den Giftmuscheln in Bezug auf den Giftheerd in einen gewissen Gegensatz treten würden.

Was nun die Symptome der Muschelvergiftung anbetrifft, so sind 3 Formen derselben aufgestellt, die exanthematische, die choleraartige und die paralytische. Ich habe bei meinen Versuchsthiern nach subcutanen Impfungen niemals Exantheme gesehen, weder diffuse noch circumscripte, auch nicht einmal direct an den Impfstellen.

In gleicher Weise ist die choleraartige Form (Durchfall)

niemals bei meinen Versuchsthieren nach subcutaner Impfung zur Beobachtung gelangt; auch in den allerdings seltenen Fällen, in denen ich Muschelmasse in den Magen der Kaninchen gebracht habe, habe ich keinen Durchfall beobachtet. Ueberhaupt scheint die Diarrhoe nicht so häufig, wie man es nach der Bezeichnung dieser Form glauben sollte. In dem Berichte von Herrn Kreisphysicus Dr. Schmidtman an Herrn Geheimrath Virchow wird besonders darauf hingewiesen, dass in keinem Falle bei den Vergifteten spontaner Durchfall aufgetreten war.

Unsere Versuchsthierc zeigten nur die dritte oben genannte Form der Erkrankung, die Paralyse. Ich kann den in dieser Beziehung von Herrn Geheimrath Virchow und Herrn Prof. Salkowski (l. c.) geschilderten Symptomen nichts hinzufügen. Die sehr bald nach der Impfung eintretende Unruhe und Athemnoth, das Sinken des Kopfes, das darauffolgende Niederdrucken des ganzen Thieres, die Unfähigkeit sich wieder zu heben, die bald eintretende Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten, die Steigerung der Dyspnoe bisweilen bis zu hörbarer Respiration und der Tod der Thiere zwischen 2—15 oder 20 Minuten sind so charakteristische und stets wiederkehrende Erscheinungen gewesen, dass man schon aus den ersten Symptomen den ganzen weiteren Verlauf der Vergiftung vorher sagen konnte. — Nur äusserst selten habe ich hiervon Abweichungen gesehen, und dann waren es in ihrem Verlauf protrahirte Fälle. Namentlich in einem Fall, in dem nach Injection der in Wasser verriebenen Leber der Tod erst nach 4 Stunden eingetreten war, prävalirten convulsive Erscheinungen in ausgesprochener Weise. Wahrscheinlich handelte es sich hierbei um anderweitige Complicationen mit dem eigentlichen Muschelgift. Jedenfalls haben die Symptome der Muschelvergiftung in keinem Falle irgend welche Analogie mit den Fäulnissvergiftungen geboten, deren ich im Laufe der Jahre sehr viele gesehen habe, auch nicht mit den acutesten Formen der letzteren; ich hebe das auch in Bezug auf die Symptome gegenüber der von manchen Seiten supponirten Identificirung des Muschelgiftes mit den Fäulnissgiften hervor.

Schliesslich erwähne ich noch einige andere Versuchsreihen. Man kann die Giftigkeit der Miesmuscheln ganz erheblich herab-

setzen, wenn man die Thiere hungern lässt. Mit etwas angefeuchtem Filtrirpapier einfach umhüllt, habe ich verschiedene Miesmuscheln 3 Wochen lang ohne Nahrungszufuhr am Leben erhalten. Die Thiere magern dabei selbstverständlich ab und ihre vitalen Aeusserungen waren nach dieser Zeit nicht mehr sehr energisch, aber sie sind doch zweifellos vorhanden. Es stellte sich nun das bemerkenswerthe Factum heraus, dass derartige Miesmuscheln, die von einer anfänglich ausserordentlich giftigen Sendung herührten, nach 3wöchentlichem Hungern so erheblich an Giftigkeit verloren hatten, dass nur noch $\frac{1}{3}$ der damit inficirten Thiere zu Grunde ging, trotzdem eine 2—3 mal grössere Infectionsdosis als früher genommen wurde. Auf die theoretischen Möglichkeiten über diese Abnahme der Giftigkeit gehe ich nicht ein; vielleicht kann man auf diesem Wege eine totale Entgiftung der Miesmuscheln erreichen.

Im Gegensatz zu diesen Versuchen wird das Muschelgift in der Leber durch Eintrocknen nicht zerstört. Die Leber verschiedener frischer Muscheln, über Schwefelsäure 8 Tage vollkommen getrocknet, pulverisirt, dann in Wasser verrieben, tödtete Meerschweinchen bei der subcutanen Injection ebenso schnell und unter denselben paralytischen Erscheinungen wie die frische Muschel selbst.

Dass übrigens nicht alle Miesmuscheln giftig sind, dafür kann ich den Beitrag liefern, dass Miesmuscheln, die ich zu derselben Zeit aus einer hiesigen Handlung bezogen und andere, die ich aus Norderney, wo sie in grösster Menge an den in die See hineingebauten Steindämmen sich ansetzen, erhalten und frisch geimpft habe, keinerlei Vergiftungserscheinungen auslösten. Die Diagnose aber, ob Giftmuschel vorliegt oder nicht, aus äusseren Kennzeichen, ist bisher unsicher. Für die Praxis ergiebt sich deshalb auf Grund unserer Versuche die wichtige Vorschrift, dass, wenn man die Miesmuschel als Nahrungsmittel nicht überhaupt ausschliessen will, wozu allerdings noch ausgedehnte Untersuchungen der Muscheln verschiedenster Herkunft wünschenswerth sind, wenigstens unter allen Umständen der Genuss der Leber vermieden werden soll, die leicht zu erkennen und von dem übrigen Muschelkörper abzutrennen ist.
