

IV.

Zur Localisation des Tetrodon-Giftes¹⁾.

Von Dr. M. Miura und Dr. K. Takesaki.

Aus dem pathologischen Institut in Tokio.

Es war eine verbreitete Meinung, dass bei den zur Familie der Gymnodonten gehörigen Seefischen, z. B. bei Tetraodon inermis, „Eierstock, Leber, Darm, Gehirn und Grähten in abnehmender Intensität giftig seien“ (vergl. Lehrbuch der Toxikologie von Lewin, 1885, S. 422); dies gelte auch für andere Species derselben Gattung.

Erst Remy hat durch seine Experimente nachgewiesen, dass von allen Organen der genannten Fische ausschliesslich die Ovarien und Testikel gifthaltig sind. „Hunde, denen er die Ovarien oder die Testikel zu fressen gab, erkrankten sehr rasch unter Salivation, heftigem und häufigem Erbrechen und convulsiven Muskelcontractionen; nachdem die Thiere die eingeführte giftige Substanz unverdaut wieder ausgebrochen hatten, erholten sie sich rasch wieder. Um diese rasche Elimination zu verhüten; stiess Remy die Organe in einem Mörser zu Brei und benutzte die dadurch erhaltene Flüssigkeit zu subcutanen Injectionen. Obgleich Remy die Versuche im Winter ausführte, zu welcher Zeit die Genitalien der Fische atrophisch sind, konnte er doch auf diese Weise in weniger als 2 Stunden den Tod herbeiführen. Die Vergiftungssymptome bezogen sich hauptsächlich auf Störungen des Nervensystems und des Verdauungstractus. Die constantesten waren Unruhe, Salivation, Erbrechen sehr reichlicher schleimiger Massen, heftige Contractionen des Unterleibs, dann paralytische Erscheinungen, Erschlaffung der Sphincteren, heftige Dyspnoe, Cyanose, Erweiterung der Pupillen. Der Tod erfolgte unter Dyspnoe“ (s. Compendium der praktischen Toxikologie von Kobert, 1887, S. 158 bis 159).

¹⁾ Eine gleiche Mittheilung ist im 8. und 9. Heft der „Zeitschrift der Medicinischen Gesellschaft in Tokio“ am 5. und 20. Mai 1889 in japanischer Sprache erfolgt.

Im Gegensatz zu dieser Angabe behaupten einige bei uns noch mit voller Bestimmtheit, dass nicht blos die Genitalorgane jener Fische giftig, sondern auch deren Leber, Fleisch und Haut schädlich seien.

Bei dieser Sachlage schien es uns sehr geboten, bezügliche Experimente von Neuem anzustellen, und zwar zu dem Zwecke, die giftigen Organe oder Gewebstheile von den ungiftigen zu sondern.

I. Wie wir das Extract aus verschiedenen Organen und Gewebstheilen der genannten Fische gewonnen haben.

Da bei uns *Tetrodon rubripes* Schleg. allgemein als die giftigste Species anerkannt wird, so wurden von uns hauptsächlich die frischen Exemplare dieser Art, welche zwischen Ende März und Ende Juni 1888 in unsere Hände kamen, benutzt, um Extracte ihrer verschiedenen Organe und Gewebstheile auf folgender Weise darzustellen. Ein bestimmtes Quantum einzelner drüsiger Organe, wie der Leber, Milz, Nieren, Geschlechtsdrüsen, und musculöser Gewebe, Herz- und Skelettmuskeln, wurde in ganz frischem Zustande in einem eisernen Mörser zerrieben, während die derbe Haut nebst der Subcutanea mit einer Scheere in feine Stücke zerschnitten wurde. Der so erhaltene Brei wurde mit Alkohol übergossen, dann mit einem Glasstab sorgfältig gerührt und so einige Stunden bis mehrere Tage in je einem geschlossenen Kolben liegen gelassen. 30 Minuten bis 1 Stunde lang wurde dieser Inhalt einzelner Kolben auf das Wasserbad gebracht und dann filtrirt. Die Eindickung dieses Filtrates geschah gleichfalls auf dem Wasserbade.

Das auf diese Weise gewonnene, fast neutral oder schwach sauer reagirende Extract einzelner Organe und Gewebstheile hat theils eine mehr dünnflüssige (Herz-, Skelettmuskeln, Nieren, Milz, Haut), theils eine ölige Beschaffenheit (Leber, Geschlechtsdrüsen), hellgelbe (Haut, Milz) bis tief braune Färbung (Leber, Geschlechtsdrüsen), und ist entweder fast geruchlos (Milz), oder von ganz widrigem Geruch (Leber).

II. Wie wir unsere Experimente angestellt haben.

Zu unserem Zwecke haben wir blos Kaninchen benutzt. Die Experimente sind in der Weise angestellt, dass wir einem

Thiere ein bestimmtes Extract in grosser Quantität subcutan einföhrten und beobachteten, ob das Thier unter den charakteristischen Vergiftungserscheinungen zu Grunde gehe oder nicht.

In folgenden Tabellen sind die Resultate unserer Experimente zusammengestellt:

III. Resultate der Experimente.

T a b e l l e I.

Tetrodon rubripes; männlich; Gesamtgewicht 5200,0.
22. März 1888 zur Untersuchung bekommen.

Namen der Organe und Gewebstheile.	Gesamtgewicht der einzelnen Organe und Gewebstheile.	Quantum, welches zur Bereitung des Extractes benutzt wurde.	Gesamtmenge des einzelnen Extractes in ccm.	Menge des Extractes, welche subcutan injicirt wurde in ccm.	Resultat.
Leber	430,0	200,0	4,5	1,0	negativ
Nieren	50,0	50,0	—	50,0	negativ
Herz	11,0	11,0	2,0	2,0	negativ
Milz	7,0	7,0			
Hoden	1340,0	500,0	7,0	2,0	negativ
Skeletmuskeln	—	500,0	10,5	2,0	negativ
Haut	—	350,0	—	1,5	negativ
				350,0	negativ

T a b e l l e II.

Tetrodon rubripes; weiblich; Gesamtgewicht 1321,0.
7. April 1888 zur Bearbeitung bekommen.

Leber	101,0	100,0	6,0	2,0	negativ
Nieren	22,0	22,0	1,5	1,0	negativ
Herz	3,0	3,0	2,0	2,0	negativ
Milz	3,0	3,0	1,3	1,3	negativ
Ovarien	53,0	80,0	5,0	2,0	negativ
Muskeln	—	200,0	5,5	3,0	negativ
Haut	—	100,0	3,5	3,0	negativ

T a b e l l e III.

Tetrodon rubripes; männlich; Gesamtgewicht 1470,0.
7. April 1888 zur Untersuchung bekommen.

Leber	127,0	100,0	3,6	3,6	negativ
Nieren	26	26	10,0	1,5	negativ
Herz				2,5	negativ
Milz					
Testikel	76	76	4,5	2,0	negativ
Skeletmuskeln	—	200,0	2,5	2,0	negativ
Haut	—	50,0	—	50,0	negativ

T a b e l l e IV.

Tetrodon rubripes; männlich; Gewicht 4500,0.

20. April 1888 zur Bearbeitung bekommen.

Namen der Organe und Gewebstheile.	Gesammtgewicht der einzelnen Organe und Gewebstheile.	Quantum, welches zur Bereitung des Extractes benutzt wurde.	Gesamtmenge des einzelnen Extractes in ccm.	Menge des Extractes, welche subcutan injicirt wurde in ccm.	Resultat.
Leber	407,0	200,0	—	—	negativ
Muskel	—	200,0	—	200,0	negativ
Haut	—	100,0	5,0	3,0	negativ

T a b e l l e V.

Tetrodon rubripes; weiblich; Gewicht 2500,0.

3. Mai 1888 zur Bearbeitung bekommen.

Leber	223,0	100,0	10,0	3,0	negativ
Nieren	41,0	41,0	2,0	2,0	negativ
Herz					
Milz					
Ovarien	245,0	100,0	10,0	2,0	positiv
Muskeln	—	100,0	—	1,5	positiv
Haut	—	100,0	3,0	100,0	negativ
				3,0	negativ

T a b e l l e VI.

Tetrodon rubripes; männlich; 2900,0 schwer.

11. Mai 1888 zur Untersuchung gekommen.

Leber	242,0	100,0	4,5	2,5	negativ
Nieren 40,0	52,0	52,0	6,0	4,0	negativ
Herz 5,0					
Milz 7,0					
Hoden	233,0	100,0	9,5	4,0	negativ
Muskeln	—	100,0	4,0	3,0	negativ
Haut	—	194,0	—	3,5	negativ

T a b e l l e VII.

Tetrodon rubripes; weiblich; Gewicht 3600,0.

25. Mai 1888 zur Bearbeitung bekommen.

Leber	229,0	100,0	—	—	negativ
Nieren	24,0	34,0	5,0	2,0	negativ
Herz	5,0				
Milz	5,0				
Ovarien	625,0	100,0	8,0	2,0	positiv
Haut	—	54,0	5,0	3,0	negativ

T a b e l l e VIII.
Tetrodon rubripes; männlich; Gewicht 7300,0.
31. Mai 1888.

Namen der Organe und Gewebs-theile.	Gesamtgewicht der einzelnen Organe und Gewebs-theile.	Quantum, welches zur Bereitung des Extractes benutzt wurde.	Gesamtmenge des einzelnen Extractes in ccm.	Menge des Extractes, welche subcutan injicirt wurde in ccm.	Resultat.
Nieren	81,0	81,0	3,0	3,0	negativ
Herz					
Milz	325,0	100,0	5,0	5,0	negativ
Hoden					
Muskeln	—	150,0	3,0	3,0	negativ
Haut	—	155,0	5,0	5,0	negativ

T a b e l l e IX.
Tetrodon rubripes; weiblich; Gewicht 3000,0.
7. Juni 1888 zur Bearbeitung bekommen.

Leber	310,0	100,0	—	—	negativ
Nieren	27,5	27,5	—	—	negativ
Herz					
Milz	328,0	200,0	—	—	positiv
Ovarien					
Muskeln	—	100,0	—	—	negativ
Haut	—	50,0	—	—	negativ

T a b e l l e X.
Tetrodon rubripes; männlich; Gewicht 2900,0.
7. Juni 1888 zur Bearbeitung bekommen.

Leber	175,0	100,0	5,0	5,0	negativ
Nieren	37,0	37,0	5,0	2,0	negativ
Herz					
Milz	557,0	100,0	12,0	4,0	negativ
Hoden				4,0	negativ
Muskeln	—	100,0	8,0	5,0	negativ
Haut	—	50,0	5,0	5,0	negativ

T a b e l l e XI.
Tetrodon rubripes; weiblich; Gewicht 4200,0.
9. Juni 1888 zur Bearbeitung bekommen.

Ovarien ganz atrophisch	85,0	85,0	—	85,0	negativ
-------------------------	------	------	---	------	---------

T a b e l l e XII.
Tetrodon rubripes; männlich; Gewicht 3600,0.
9. Juni 1888 zur Untersuchung gekommen.

Hoden	88,0	88,0	—	88,0	negativ
-------	------	------	---	------	---------

Nach diesen Resultaten unserer Experimente ist die Giftigkeit nur bei der weiblichen Geschlechtsdrüse, besonders in ihrem reifen Zustande, mit Sicherheit constatirt, während dieselbe im ganz atrophischen Zustande, wie die übrigen Organe und Gewebtheile, keine deutliche toxische Wirkung äusserten.

IV. Toxische Erscheinungen des Tetrodongiftes beim Kaninchen.

A. Ein mittelgrosses Kaninchen erhielt 3 Uhr 40 Min. Nachmittags, 6. Mai 1888, 2,0 vom Eierextract subcutan (vergl. Tab. V.).

4 Uhr 2 Min. Das vorher lebhaft herumlaufende Thier wurde in dieser Zeit bedeutend ruhiger, suchte eine Ecke des Zimmers, um sich da ganz still zu verhalten; die Athmung ist tief, 30 in einer Minute, heftige respiratorische Bewegung an der Nase bemerkbar. Als bald tritt die Erschlaffung der Nackenmusculatur und der 4 Extremitäten ein: die vordere, bezw. untere Fläche des Halses und des Rumpfes kommt mit dem Boden in Berührung, wobei sich das Thier fortwährend bestrebt, die erschlafften, allmählich nach der Seite rutschenden Beine in richtiger Stellung zu erhalten. Beide Pupillen sind stark erweitert, gleich gross, die Reaction undeutlich. Beide herabhängende Ohren sind geröthet und heiss.

Gegen 4 Uhr 3 Min. fiel das Thier nach einer Seite um und äusserte einigemal heftige klonische Krämpfe, um dann in einen total erschlafften Zustand überzugehen. Bei passiver Bewegung findet man am ganzen Körper des Thieres nirgend auch nur den geringsten Widerstand der Skelettmuskeln; es ist keine Athembewegung mehr wahrnehmbar. Dagegen sieht man an der Oberfläche der erschlafften Bauchdecken lebhaft peristaltische Bewegung des darunter befindlichen Darmes. Die Herzbewegung ist unfühlbar; Cornealreflex gänzlich aufgehoben. Die Ohren sind blasser, die Pupillen enger geworden.

4 Uhr 10 Min. Es wurde Thorax und Bauchhöhle geöffnet, wobei fast gar kein Tröpfchen Blut aus der Schnittwunde austrat; die peristaltische Bewegung des Darms erscheint sehr gesteigert. Die Contraction der Herzkammer zählte 20, die der Vorkammer 110. pro Minute.

Die blossgelegten Theile wurden mit einem zusammengelegten, mit lauwarmen Kochsalzlösung imbibirten Tuch bedeckt und weiter beobachtet.

5 Uhr 56 Min. Stillstand der Kammer in Systole.

6 Uhr 2 Min. Stillstand der rechten Vorkammer, indem sie sich prall mit Blut füllte. Die Todtenstarre beginnt schon vor dem Herzstillstand und erreicht nach dem letzteren einen hohen Grad.

Bei der gleich darnach stattgehabten Untersuchung der anderen Organe konnte man nur starke Blutfüllung der Leber, Nieren und Milz constatiren.

B. Ein kleines wohlgenährtes Kaninchen; 2 Uhr 30 Min. Nachmittags, 11. Juni 1888 wurden dem Thier 1,5 ccm Eierextract subcutan injicirt (vergl. Tab. V.).

2 Uhr 50 Min. Gestörte Coordination der Bewegung; dyspnoisches Athmen; starke Erweiterung der Pupillen.

Nach wenigen Secunden fiel das Thier plötzlich nach einer Seite und es zeigten sich einige Mal wiederholte klonische Krämpfe. Die Extremitäten wurden gestreckt, der Nacken nach hinten gebeugt. Die weiteren Erscheinungen glichen fast gänzlich denen im vorhin angeführten Falle. Der Herzstillstand erfolgte gegen 4 Uhr 30 Min.

C. Ein grosses Kaninchen; 28. Mai 1888, 2 Uhr 2 Min. Nachmittags, erhielt das Thier in die Subcutanea des Rückens 2 ccm des Eierextractes (vergl. Tab. VII).

8 Min. nach der Injection trat bedeutende Erweiterung der Pupillen und vollständige Paralyse der Skelettmuskeln ein, welcher allgemeine klonische Zuckungen vorangingen. Gesteigerte Darmperistaltik.

Gegen 3 Uhr war beginnender Rigor an den Beinen bemerkbar.

Um 4 Uhr trat Stillstand des Herzens ein.

D. Ein Kaninchen, mittelgross, wohlgenährt; Herzschläge 210; Athemfrequenz 116; der Pupillendurchmesser (vom oberen bis zum unteren Rande) 8 mm.

Gerade 2 Uhr Nachmittags, 10. Juni 1888, wurde ein Quantum von Eierextract (aus Versehen ist das Quantum nicht genau notirt) unter die Rückenhaut des Thieres gespritzt.

2 Uhr 7 Min. Die Beine vermögen wegen beginnender Parese die Belastung des Körpers nicht mehr auszuhalten; trotz fleissigen Bestrebens, die Körperlage richtig zu erhalten, gehen doch die geschwächten Beine immer auseinander, so dass die ventrale Seite des Körpers ab und zu mit dem Boden in Berührung kommt. Bald danach ruht der Unterkiefer auf dem Boden wegen Erschlaffung der Nackenmusculatur; die gerötheten Ohren hängen herab; die Athmung ist tief und langsam, 34 in der Minute. Mit dem Eintritt des clonischen Krampfes wirft sich das Thier auf die Seite; es erfolgt Koth- und Urinentleerung. Dieser krampfhaftige Zustand geht dann plötzlich in den vollkommen paralytischen über. Die Pupillen sind gleich gross, 15 mm weit, reactionslos; der Cornealreflex fehlt.

Um 2 Uhr 10 Min. misst die Weite der Pupillen 7 mm, um 2 Uhr 13 Min. 5 mm. In dieser Zeit ist an der Brustwand eine Herzthätigkeit weder sicht-, noch fühl-, noch hörbar.

2 Uhr 20 Min. Die Pupillenweite misst 5 mm. Der Brustkorb wurde eröffnet, wobei auffallende Anämie der Haut, Unterhaut und Musculatur bemerkbar war (fast gar kein Blutaustritt aus der Schnittwunde).

Die rhythmische Contraction an der Kammer beträgt 82 in der Minute.

3 Uhr 30 Min. Die Darmperistaltik, die vorhin sehr gesteigert war, ist in dieser Zeit sistirt; die Starre der Beine beginnt, während die rechte Vorkammer noch fortschlägt, welche ihre Thätigkeit gerade um 7 Uhr 43 Min. d. h. 5 Stunden 36 Minuten nach dem Eintritt der ersten Vergiftungserscheinungen, aufgibt.

Andere ähnliche Versuche werden hier nicht weiter angeführt.

V. Resumé.

Die Resultate unserer Experimente, bei welchen als Hauptobject *Tetrodon rubripes* genommen und als Versuchsthier das Kaninchen benutzt wurde, fassen wir, wie folgt, zusammen:

1. Die giftige Natur ist bei *Tetrodon rubripes* nur in der weiblichen Geschlechtsdrüse, dem Eierstock, mit Sicherheit nachgewiesen, während die alkoholischen Extracte der übrigen von uns untersuchten Organe und Gewebstheile keine deutlichen Vergiftungserscheinungen beim Kaninchen hervorriefen. Auch der Eierstock verhielt sich bei ganz atrophischem Zustand ungiftig.

2. Bei dem Tode des Versuchsthiers tritt regelmässig zuerst die Aufhebung der Respirationsthätigkeit mit der Paralyse der Skeletmuskeln und der Mydriasis neben gesteigerter Darmperistaltik auf; es folgt dann der Stillstand des Herzens. Bei Experimenten, welche wir im Jahre 1889 angestellt haben, sind wir zu demselben Resultate gekommen.