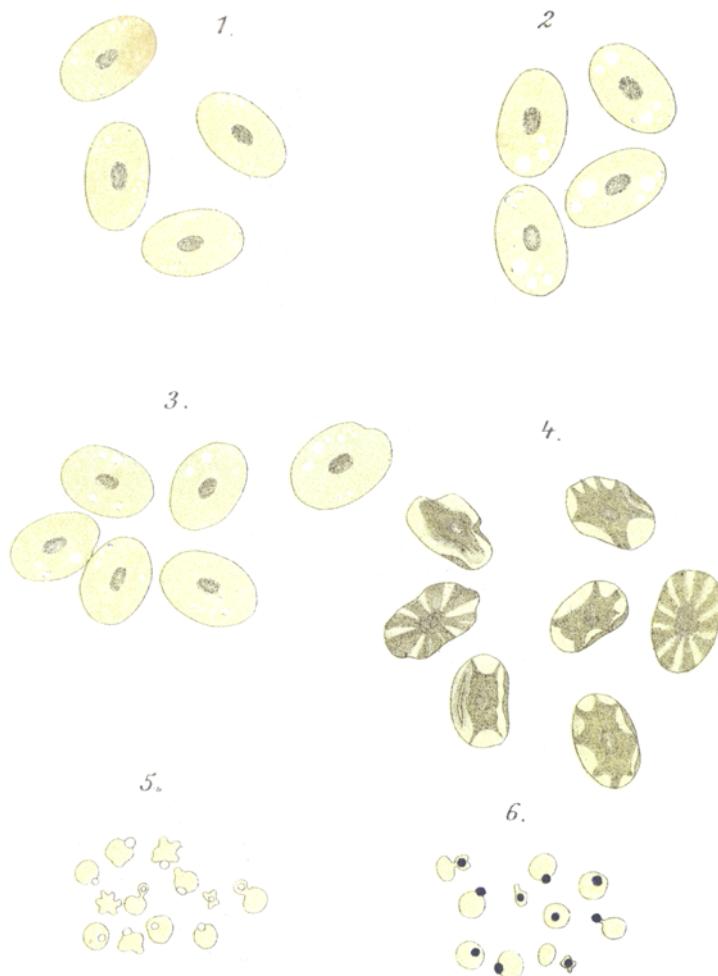


## 2. Morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen durch Gifte.

(Hierzu Taf. III.)

In der letzten Zeit hatte ich Gelegenheit, eine Anzahl Amine und Amidine aus der Fettreihe, wie aus der aromatischen Reihe, ferner das neuerdings von Curtius dargestellte Hydracin, sowie eine Reihe von Phenylhydrazinderivaten auf ihre pharmakodynamischen Eigenschaften zu prüfen. Eine umfassende Mittheilung über die Wirkungsweise dieser Körper soll später erfolgen; hier will ich nur kurz die interessanten Veränderungen schildern, die jene Substanzen an den rothen Blutkörperchen der Kalt- und Warmblüter hervorrufen. — Es sind dies zwei Reihen von Veränderungen: die eine derselben findet sich nur bei Vergiftung mit Phenylhydrazin und dessen Derivaten und ist für diese geradezu pathognostisch; — die zweite tritt mit grosser Regelmässigkeit ein bei Ammoniak, Diamin (oder Hydrazin), Hydroxylamin, den Aminen und Amidinen der Fettreihe, den wahren Amiden wie den Amidinen der aromatischen Reihe, wird jedoch auch durch gewisse andere blutschädigende Agentien hervorgerufen.

Diese zweite Kategorie von Gestaltveränderungen ist besonders charakteristisch beim Kaltblüter. Figur 1 zeigt die rothen Blutkörperchen eines durch 0,05 g Chlorammonium vergifteten Frosches. Das Blut ist 2 Stunden nach Beibringung des Giftes aus dem noch schlagenden Herzen entnommen. In den Erythrocyten finden sich 3, 4, 5 und mehr kleinere und grössere, runde, stark lichtbrechende Kügelchen. Dieselben sind farblos; die grösseren Kugeln erscheinen, namentlich bei stärkerer Vergrösserung, durch Contrastwirkung; violett. Sie erwecken fast den Anschein von Vacuolen, sind aber in Wirklichkeit keine solche. Denn zerquetscht man die rothen Blutkörperchen durch Andrücken des Deckglases, so treten jene Gebilde aus dem Stroma heraus und schwimmen nunmehr frei im Plasma umher. Dieselben können ferner durch wässrige Bismarkbraunlösung gefärbt werden, während das übrige Blutkörperchen, mit Ausnahme des Kerns, ungefärbt bleibt. Durch verdünnte Salzsäure werden jene



Kugeln aufgelöst, durch Essigsäure und Alkohol nicht. Sie stellen offenbar durch die Giftwirkung jener Körper geschädigtes und aus dem Stroma sich ausscheidendes Protoplasma dar. — Die kleineren Kugeln scheinen später zu grösseren zusammenzufliessen; wenigstens finden sich in einem späteren Stadium der Vergiftung, beispielsweise nach 24 Stunden, in den rothen Blutkörperchen statt zahlreicher kleinerer wenige grosse ungefärbte Kugeln, wie dies Figur 2 zeigt.

Die eben geschilderte Veränderung tritt auf bei Ammoniak, Hydroxylamin, Hydrazin, Trimethylamin, Aethenylamidin und höheren Homologen; ferner bei den wahren Aminen der aromatischen Reihe, in denen Wasserstoff in den Seitenketten der Homologen des Benzols durch die Amidogruppe ersetzt ist (z. B.  $C_6H_5CH_2NH_2$  Benzylamin,  $C_6H_5.CH_2.CH_2.NH_2$  Aethylphenylamin), schliesslich bei Benzenylamidin und höheren Homologen, sie fehlen dagegen merkwürdiger Weise bei der Vergiftung mit Anilin (Amidobenzol) und Anilinderivaten. Diese letzteren sind zwar bekanntlich alle mehr oder minder heftige Blutgifte; aber jene eben besprochenen Veränderungen vermögen sie nicht hervorzubringen.

Aber auch für die übrigen Ammoniakderivate (als solche kann man ja die genannten Körper alle auffassen) sind jene Veränderungen nicht pathognostisch; denn sie treten auch auf bei Schädigung des Blutes durch concentrirte Lösungen indifferenter Salze. Die als Folge der reinen Concentrationswirkung auftretenden Veränderungen der rothen Blutkörperchen habe ich in dem vorausgehenden Aufsatz: „Die Wirkung concentrirter Salzlösungen“ beschrieben. Es entwickeln sich nur die Veränderungen auf Injection von Ammoniakderivaten sehr rasch, innerhalb weniger Stunden, auf Injection concentrirter Salzlösungen sehr langsam, erst in 3—5 Tagen. Im Uebrigen scheinen die Veränderungen in beiden Fällen identisch zu sein, wie sich aus der Beobachtung von Figur 3 ergiebt. Dieselbe zeigt die rothen Blutkörperchen eines Frosches am 5. Tage nach der Injection von 1 ccm gesättigter Kochsalzlösung.

Bei Warmblütern sind gleich sinnfällige Erscheinungen bei der Vergiftung mit Ammoniakderivaten nicht vorlianden. Aber auch hier findet durch die genannten Körper eine Schädigung der rothen Blutkörperchen statt. Einem chlorammoniumvergifteten Säuger (Kaninchen, Hund) entnommenes Blut zeigt, ohne

Zusatz untersucht, rapide Formveränderungen der rothen Blutkörperchen; dieselben zeigen Zacken und Einkerbungen und erscheinen zu einer Zeit schon stechapfelf- und maulbeerförmig, wo (im Controlpräparat) die Erythrocyten eines gesunden Thieres sich grössttentheils noch unverändert zeigen. — In 0,6prozentiger Kochsalzlösung quellen die geschädigten rothen Blutkörperchen weit rascher als normale, und geben zum grossen Theil nach einiger Zeit ihren Farbstoff ab, hierbei zu Schatten werdend. Die Folgen solcher Blutschädigung geben sich bei der Selbstfärbung eines vergifteten Thieres zu erkennen. Hier zeigen sich, wie bei vielen anderen blutschädigenden Agentien<sup>1)</sup>, zahlreiche Stellen in Lunge, Magen, Darm und Nieren ungefärbt: es finden also unter dem Einfluss jener Körper in ausgedehnten Capillargebieten Strombahnverlegungen statt. — Die Folgen der Einspritzung concentrirter Kochsalzlösung auf das Blut des Säugers habe ich in der oben citirten Arbeit beschrieben.

Ganz verschieden von den eben geschilderten — aber ebenfalls sehr charakteristisch — sind die Gestaltveränderungen, die durch Phenylhydrazin und dessen Derivate an den Erythrocyten herbeigeführt werden. Figur 4 zeigt die rothen Blutkörperchen eines durch 0,03 g Acetylphenylhydrazin (-Pyrodin oder Hydracetin) vergifteten Frosches. Das Blut eines solchen Thieres erscheint braun bis braungrün, und lässt spectroskopisch den Streifen des Methämoglobin erkennen. Die rothen Blutkörperchen zeigen das Bild hochgradiger Schrumpfung; ein Auftreten von Tröpfchen und Kückelchen wie bei NH<sub>3</sub> und verwandten Körpern findet in keinem Stadium der Vergiftung statt. Der gleichmässige Contour ist verloren gegangen; der Rand erscheint gefaltelt, eingebuchtet, oft auch umgeschlagen. Die gleichmässige mattgelbe Färbung ist verschwunden; das Zooid ist zum Theil in Segmente angeordnet, zum Theil in einen den Kern umgebenden, mit Zacken und Ausläufern versehenen Ballen zusammengezogen. Der Kern selbst ist nicht mehr oval, sondern mehr oder minder difform, verschmälert, eckig und mit Einkerbungen und Vorsprüngen versehen.

<sup>1)</sup> Vgl. Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau: Multiple intravitale Blutgerinnungen bei chlorsauren Salzen, Arsen, Phosphor u. s. w. Dieses Archiv Bd. 117.

Phenylhydrazin und Phenylhydrazinderivate bringen auch beim Warmblüter äusserst charakteristische Veränderungen der rothen Blutkörperchen hervor. Damit dieselben sich völlig entwickeln können, bedarf es ungefähr 24 Stunden. Figur 5 zeigt das Blut eines Kaninchens, 24 Stunden nach der subcutanen Injection von 0,1 Acetylphenylhydrazin. Es fallen hier stark lichtbrechende Kugeln auf, die dem Blutkörperchen meist knopfförmig aufsitzen; oft hängen sie mit diesem nur durch einen mehr oder minder dicken Stiel zusammen; zuweilen sind sie völlig losgetrennt, und schwimmen, von einem Fetzen Protoplasma umgeben, im Blutplasma herum. Sehr charakteristisch ist das Verhalten der so veränderten rothen Blutkörperchen gegen Methylviolett. In einer gesättigten Lösung von Methylviolett in 0,6 prozentiger NaCl färben sich jene Knöpfe intensiv violett; jedes einzelne Blutkörperchen zeigt dann in seinem Innern, an der Peripherie, an einem Stiele haftend einen oder mehr blaue Knöpfe; ausserdem schwimmen solche blaue Kugeln, von einem Rest von Protoplasma umgeben, frei umher. Die Methylviolettfärbung macht jene Gebilde schon sichtbar, wenn die Erythrocyten ohne Zusatzflüssigkeit noch kaum verändert erscheinen. Es ist naheliegend, in jenen farbstoffgierigen Kugeln durch das Phenylhydrazin abgetötetes Protoplasma zu vermuten, das von den rothen Blutkörperchen ausgestossen wird. — Die rothen Blutkörperchen von Mensch und Hund zeigen dasselbe Verhalten wie die Kaninchenblutkörperchen. — Irgendwie ähnliche Erscheinungen haben wir bei keinem der zahlreichen, von uns untersuchten Blutgifte zu constatiren vermocht. Die beschriebenen Veränderungen der rothen Blutkörperchen, namentlich ihr Verhalten gegen Methylviolett, ist daher geradezu pathognostisch für Vergiftungen mit Phenylhydrazin und dessen Derivaten. Ich fand dieselben bei folgenden Körpern: Acetylphenylhydrazin (Pyrodin), Diacetylphenylhydrazin, Acetyläthylphenylhydrazin, Monobenzoylphenylhydrazin, Aethylenphenylhydrazin, Methylphenylacetylhydrazin, Aethylenphenylhydrazinbernsteinsäure, Acetylphenylcarbizin und Acetylphenylsulfocarbizin<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Heinz, Die praktische Verwendbarkeit von Phenylhydrazinderivaten als Fiebermittel. Berliner klinische Wochenschrift. 1890. No. 3.

Wenn die soeben geschilderten schweren Veränderungen der rothen Blutkörperchen einen gewissen Grad erreichen, werden sie natürlich mit dem Leben des Thieres unverträglich. So gehen Thiere, die sich von den acuten, d. i. den Nebenwirkungen jener Körper scheinbar völlig erholt hatten, nach einiger Zeit, — Frösche nach 4—6 Tagen, Kaninchen je nach der Schwere der Vergiftung in 2—10 Tagen — zu Grunde.

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel III.

- Fig. 1. Rothe Blutkörperchen einer *Rana esculenta*, 2 Stunden nach Injection von 0,05 Chlorammonium.
- Fig. 2. Rothe Blutkörperchen von *R. temporaria*, 24 Stunden nach Injection von 0,025 Chlorammonium.
- Fig. 3. Rothe Blutkörperchen von *R. temporaria*, 5 Tage nach Injection von 1 ccm conc. NaCl-Lösung.
- Fig. 4. Rothe Blutkörperchen von *R. temporaria*, 4 Stunden nach Injection von 0,03 Pyridin.
- Fig. 5. Rothe Blutkörperchen von Kaninchen, 24 Stunden nach Injection von 0,1 Pyridin.
- Fig. 6. Dieselben nach Färbung mit Methylviolett-Kochsalzlösung.

### 3. Pyridin und Piperidin, Chinolin und Dekahydrochinolin.

Die einfachsten Vertreter der Alkaloidgruppe sind bekanntlich Pyridin und Chinolin. Piperidin ist völlig hydrirtes Pyridin; völlig hydrirtes Chinolin — also Dekahydrochinolin — ist in neuester Zeit Herrn Dr. Bamberger in München darzustellen gelungen. Die Beziehungen der genannten vier Körper ergeben sich aus den Structurformeln derselben:

