

## XXVIII.

# Ueber die angebliche Bedeutung intravasculärer Gerinnungen als Todesursache bei Vergiftungen durch Anilin, chlorsaure Salze und Sublimat.

Aus dem Pathologischen Institut zu Marburg.

Von Dr. Wilhelm Falkenberg.

In einer Reihe von Arbeiten, die in den letzten Jahren erschienen sind, beschäftigt sich Silbermann mit der Todesursache bei verschiedenen Vergiftungen und glaubt diese bei einer ganzen Anzahl von Giften in weitverbreiteter capillarer Thrombose gefunden zu haben. Bei seinen ersten Versuchen<sup>1)</sup>, bei denen er mit Pyrogallussäure, Glycerin und Kali chloricum experimentirte, erzeugte er Hämoglobinurie, constatirte aber fast nie Thrombenbildung, was er dadurch erklärt, „dass das Fibrin-ferment bei Weitem nicht in den Mengen durch diese Körper erzeugt wird, wie durch reine Hämoglobin- oder Köhler'sche Fermentblutlösungen.

In einer zweiten Arbeit<sup>2)</sup> über denselben Gegenstand werden die gewonnenen Resultate bereits wesentlich anders dargestellt, ohne dass der Verfasser den hier vorhandenen Widerspruch zu erklären sucht. Jetzt ergab bei ganz acuten Vergiftungen mit Natrium chloricum, bei denen der Tod schon nach 30 bis 50 Minuten eintrat, ohne dass Häm- oder Methämoglobinurie sich einstellte, die am schwer kranken Thier vorgenommene Vivisection „manchmal Thromben in dem rechten Herzen, der Lungenarterie, der Pfortader, der Cava ascendens oder der Nierenvene, constant solche in den feineren Lungenarterienzweigen und in den Nieren- und Leber-

<sup>1)</sup> Ueber Hämoglobinämie und ihren Einfluss auf den Blutstrom. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 11. H. 5 u. 6.

<sup>2)</sup> Ueber intravitale Blutgerinnungen u. s. w. Deutsche med. Wochenschrift. XIV. No. 25. 1888.

capillaren; ebenso regelmässig war eine auffallende Erweiterung der Bauchgefässe zu constatiren“. Die Lunge ist „bald ganz anämisch, bald mit einigen Hämorrhagien durchsetzt und rauch- bezw. dunkelbraun, das letztere namentlich, wenn die Section erst mehrere Stunden post mortem erfolgt ist“. Verläuft die Vergiftung weniger stürmisch, tritt der Tod erst nach Stunden oder Tagen ein, — hierbei wird auch meist Hämoglobinurie beobachtet, — so finden sich „die grossen Thromben im rechten Herzen, der Pulmonalarterie, der Cava, Pfortader u. s. w. oft, dagegen sind constant Gefässverstopfungen in den Lungen-, Nieren-, Leber-, Magen-, Darm- und Hautcapillaren, ebenso regelmässig sieht man auch bei diesen Vergiftungsfällen eine bedeutende Erweiterung der Bauchgefässe und kleinere Blutungen in den Lungen, dem Magen, den Nieren und dem Darm“.

Für die ganz acut verlaufenden Vergiftungen führt Silbermann keine Versuchsprotocolle an, aus denen sich ersehen liesse, unter welchen Umständen oder in welchem Verhältniss zur Zahl der Versuche „manchmal“ Thromben im Herzen oder den grossen Gefässen gefunden wurden, auch vermisst man bestimmte Angaben über die Zeit, die von Beginn der Section bis zum Auffinden der Gerinnungen vergangen ist. Für die langsamer verlaufenden Vergiftungen findet sich in einer dritten<sup>1)</sup> ausführlicheren Arbeit, die man wohl als Ergänzung der zweiten aufzufassen hat, die Angabe, dass unter 21 Fällen von Vergiftungen mit Natr. chloric. in 17 „Blutgerinnungen in den verschiedensten Organen, so im rechten Herzen, im Stamm und einzelnen Zweigen der Pulmonalis, bald in den Cavis (namentlich an der Einmündungsstelle der Vena hepatica in die Cava ascendens) in einzelnen Pfortaderzweigen und in der Nierenvene“ beobachtet wurden und dass „fast immer“ Blutungen in den Lungen, den Nieren und in der Magen- und Darmschleimhaut sich vorfanden.

Silbermann hielt es nun a priori für höchst wahrscheinlich, dass sich ausser den grossen mit Scheere und Pincette auf-

<sup>1)</sup> Ueber das Auftreten multipler intravitaler Blutgerinnungen u. s. w. Dies. Archiv Bd. 117. 1889.

gefundenen Thromben auch in den kleinsten, einem so grob anatomischen Nachweis nicht zugängigen Gefässen Gerinnsel finden würden, die sich nach seiner Ansicht auf keine andere Weise würden ermitteln lassen, als durch Injection einer Farbstofflösung in die Gefässe des lebenden Thieres. Nach solchen Injectionen erschienen die verschiedensten Organe höchst ungleich gefärbt, wie marmorirt, einige Stellen waren gar nicht oder nur sehr wenig gefärbt, und Silbermann schloss daraus, dass in diese Partien die injicirte Farblösung nicht hingelangen konnte, da die betreffenden Gefässgebiete durch Blutgerinnsel unwegsam geworden seien. Aehnliche Verlegungen grösster und kleinster Gefässe durch Blutgerinnsel fand Silbermann bei Vergiftungen mit Glycerin, Pyrogallol, Anilin und Toluyldiamin; nähere Angaben fehlen.

Ausserdem sah er sich veranlasst, Arsenik und Phosphor auf gerinnungserregende Eigenschaften zu prüfen, weil sie angeblich ähnliche anatomische Bilder lieferten, wie die bisher behandelten Blutgifte. Bei 12 von 16 Vergiftungen mit Arsenik erhielt Silbermann Blutpfropfe in den verschiedensten Abschnitten des Gefässsystems, und bei Phosphorvergiftungen fand er unter 9 Fällen 7mal rothe Blutgerinnsel bei der Vivisection, während 11 Färbversuche ausnahmslos Verstopfungen in den kleinsten Gefässen nachwiesen. Die in den mitgetheilten Protocollen über seine Versuche mit Phosphor erwähnten Gerinnsel erscheinen aber so dürftig und unbedeutend, dass wir ihnen keine Beweiskraft beilegen können und nicht weitere Schlüsse daraus ziehen möchten.

Neuerdings<sup>1)</sup> hat Silbermann auch den Tod bei schweren Hautverbrennungen auf denselben Vorgang multipler Blutgerinnung zurückgeführt, doch kann auf diese Arbeit hier nicht näher eingegangen werden.

Diese hier kurz referirten Angaben Silbermann's stehen in höchst auffallendem Gegensatz zu allen übrigen über diese Gifte gemachten Untersuchungen, — und deren ist keine kleine Zahl. Eine ganze Reihe von schädigenden Momenten ist für den Eintritt des Todes herangezogen worden, aber nie\* sind von

<sup>1)</sup> Untersuchungen über die Krankheitserscheinungen und Ursachen des Todes nach schweren Hautverbrennungen. Dieses Archiv Bd. 119.

irgend einem Autor intravitale Blutgerinnsel von irgend welcher Bedeutung gefunden worden. Erst Silbermann glaubt solche als einheitliche Hauptursache für den Eintritt des Todes bei diesen doch recht heterogenen Giften nachweisen zu können, ohne sie freilich als einzige Ursache in Anspruch zu nehmen. Das Primäre sind nach ihm Capillarthrombosen, besonders auch in der Lunge, dadurch werde die Athmungsfläche bedeutend verkleinert, ausserdem aber entstehe dadurch Stauung im rechten Ventrikel und im ganzen venösen Gefässgebiet, während im arteriellen Gebiet „eine grossartige Anämie“ herrschen soll. Ausser durch diese Circulations- und Respirationshindernisse werde das Leben noch gefährdet durch spätere (fettige, nekrotische und nekrobiotische) Degenerationsvorgänge in den verschiedensten Organen, als Folge von Gefässverlegungen, schliesslich könne auch noch die Niere durch die gleiche Ursache insuffizient werden. In Bezug auf die Entstehungsweise seiner Thromben schliesst sich Silbermann im Allgemeinen den Anschauungen Alexander Schmidt's an, indem er meint, dass durch Einwirkung der Gifte das Fibrinferment im Blute vermehrt werde und Gerinnungen erzeuge.

Auch von anderer Seite ist in neuerer Zeit der Entstehung von spontanen intravasculären Gerinnungen bei Einfuhr gewisser Gifte, denen man eine Fermentwirkung zuschrieb, eine besondere Bedeutung beigelegt worden; namentlich ist von Jolles<sup>1)</sup> und Heineke<sup>2)</sup> und unabhängig von diesen von Kaufmann<sup>3)</sup> diese Wirkung für das Sublimat in Anspruch genommen worden. Kaufmann kommt zu dem Schluss, dass das Wesen der Sublimatvergiftung in einer Alteration des Blutes durch das Gift zu suchen sei, und dass der Tod die Folge von Capillarverstopfungen, namentlich in der Lunge, aber auch in den Nieren, dem Darm und der Leber sei.

Unter diesen Umständen erschien eine Nachprüfung dieser Angaben, die eine so hervorragende Bedeutung für die Erklärung einer so grossen Zahl verschiedenartigster pathologischer Prozesse

<sup>1)</sup> Untersuchungen über die Sublimatvergiftung u. s. w. I.-D. Erlangen 1886.

<sup>2)</sup> Die Fermentintoxication und deren Beziehung zu Sublimat- und Leuchtgasvergiftung. Deutsches Archiv für klin. Medicin. 42. 1888.

<sup>3)</sup> Die Sublimatintoxication. Habilitationsschrift. Breslau 1888.

beanspruchen, sehr nothwendig. Herr Prof. Marchand hatte die Güte, mir diese Nachuntersuchungen zu überweisen und mir bei Anstellung meiner Experimente in freundlichster Weise seine weitgehendste Unterstützung angedeihen zu lassen, wofür ich ihm, meinem hochverehrten Lehrer, auch an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank sagen möchte. Das Resultat dieser Untersuchungen habe ich in meiner Inauguraldissertation (Marburg 1890) niedergelegt, auf die ich bezüglich Einzelheiten verweisen möchte; hier sollen nur in Kurzem unsere Versuchsergebnisse zusammengestellt werden.

Die Gifte, mit denen wir experimentirten, waren Anilin, Natrium chloricum und Sublimat, und unsere Aufgabe war, sicherzustellen, ob wirklich nach Einverleibung dieser Gifte Thrombose in den grösseren oder kleineren Gefässen oder in den Capillaren sich einstellt; daneben aber richten wir unsere Aufmerksamkeit auch auf das mikroskopische und spectroscopische Verhalten des Blutes, letzteres namentlich bei unseren Versuchen mit Anilin, dessen Wirkung auf das Oxyhämoglobin zwar schon bekannt, aber doch noch nicht methodisch untersucht war.

Die erste Aufgabe suchten wir zu lösen, indem wir sofort nach dem Tode die Section vornahmen, dabei durch Streichen und Anschneiden den Inhalt der Gefässe prüften und an frischen mit dem Doppelmesser oder Rasirmesser angefertigten Schnitten durch die wichtigsten Organe den Inhalt der Capillaren mikroskopisch beobachteten. Fanden wir in den Capillaren wohlerhaltene, von einander gut abgegrenzte rothe Blutkörperchen, die bei geringem Druck auf das Deckglas leicht in den Capillaren sich fortbewegten, so glaubten wir uns berechtigt, Capillarthrombose auszuschliessen.

Der von Silbermann und auch Kaufmann zu dem gleichen Zweck angewandten Autotinction durch Infusion einer Farbstofflösung, Indigocarmin, Eosin oder Phloxinroth, konnten wir nicht die Bedeutung beimessen, wie es von jenen Forschern geschehen ist. Wenn Störungen in der Circulation nachgewiesen werden sollen, muss doch verlangt werden, dass das Mittel, mit dem dies geschieht, die Circulationsverhältnisse möglichst wenig ändert. Wenn aber Silbermann einem Kaninchen von 1700 g, dessen Blutmenge man also auf  $\frac{1}{18} \cdot 1700 = 95$  ccm annehmen darf, zu diesem Blut noch 400 ccm Indigocarmin in das Gefässsystem injicirt, so kann man doch bei einer derartigen Ueberfüllung des Gefässsystems nicht mehr von normaler Circulation sprechen! Einem Kaninchen von 2000 g =  $\frac{1}{18} \cdot 2000 = 111$  ccm Blut werden sogar 500 ccm Farblösung injicirt und gleiche Mengen wendet Kaufmann bei seinen Kaninchen an, die freilich zum Theil bis 2700 g schwer waren. Es ist übrigens nicht recht einzusehen, weshalb Silbermann

bei seinen Kaninchen so grosse Mengen verwendet, da er in einem anderen Versuch bei einem viel grösseren Thier, einem Jagdhund von 6,3 kg, mit der gleichen Farbstoffmenge auskommt. Bei den Infusionen mit Phloxinroth wendet Silbermann freilich geringere Mengen an und vermeidet so diese colossale Ueberfüllung des Gefässapparates; aber auch hier, glauben wir, ist der Schluss, dass die ungefärbten Partien durch capilläre Thrombose von der Circulation ausgeschlossen seien, nicht zwingend. Denn da der Tod der Thiere schon während der Infusion oder doch gleich nach derselben erfolgte, ist es doch nicht so unwahrscheinlich, dass während dieser Zeit kleine Gefässgebiete durch Contraction der zuführenden Gefässe oder auch, z. B. am Magen oder Darm, durch unregelmässige, isolirte Contraction glatter Musculatur von der Circulation ausgeschlossen waren. Die von uns angewandte Methode entbehrt dieser Fehlerquellen. Sollte dagegen eingewandt werden, dass wir vielleicht zu unseren mikroskopischen Untersuchungen zufällig normale Theile eines Organs verwandt hätten, während sich an anderen Stellen, die ungefärbt das gleiche makroskopische Aussehen darböten, Thromben gefunden hätten, so möchten wir erwidern, dass nach unserer Ansicht überhaupt capilläre Thrombosen von solcher Kleinheit, dass sie makroskopisch keine Veränderung an dem Organ hervorrufen, weder locale Störungen hervorrufen können, noch für die Gesamtcirculation oder gar das Leben irgend welchen Werth haben. Infarkte aber, keilförmige, bis weit in die Marksubstanz der Nieren reichende, von der Circulation ausgeschlossene Partien, wie sie Silbermann bei den Farbstoffinfusionen gefunden hat, sind doch zweifellos auch ohne diese schon makroskopisch zu erkennen. Wir möchten hier darauf aufmerksam machen, dass der von Silbermann und Kaufmann mehrfach gebrauchte Ausdruck „Capillarthrombose“ oder „Capillarverstopfung“ nicht das richtige trifft, denn Gefässverstopfungen, die über ein irgendwie grösseres Gebiet sich erstrecken, können sich unmöglich allein auf die Capillaren beschränken; in einem solchen Falle müssen auch die in dem betreffenden Gebiet verlaufenden grösseren Gefässe thrombosirt sein, und dann lässt sich auch schon makroskopisch am frischen Präparat erkennen, ob das Blut flüssig ist oder nicht. — Der Vollständigkeit wegen unterzogen wir auch die gehärteten Organe unserer Versuchsthiere einer genauen mikroskopischen Untersuchung, ohne zu glauben, dass sich etwa dadurch eine intravitale Thrombenbildung sicher nachweisen liesse. Wir sind vielmehr ebenfalls der Ansicht, dass sich an gehärteten Präparaten nicht bestimmen lässt, ob sich in den kleinen Gefässen ganz frisch entstandene Gerinnungsthromben (im Gegensatz zu Blutplättchenthromben, um die es sich in diesem Fall nicht handelt) oder postmortale Gerinnsel vorfinden; wir können jedenfalls nicht Heineke<sup>1)</sup> beistimmen, wenn er gelegentlich der mikroskopischen Beschreibung einer gehärteten Leber bei Sublimatvergiftung behauptet: es „waren alle Pfortaderäste und einzelne Centralvenen derart mit Blut vollgepfropft, dass eine Thrombosirung während des Le-

<sup>1)</sup> a. a. O.

bens angenommen werden musste“. Ein derartiger Befund durfte doch höchstens als hochgradige Stauung gedeutet werden; übrigens findet man gleiche Bilder auch an ganz normalen Organen bei Einwirkung starken Alkohols.

### 1. Versuche mit Anilin.

Schon ziemlich früh wurden Vergiftungen mit Anilin bekannt, und die Zahl der Intoxicationen, die aber meist keinen üblen Ausgang nahmen, nahm immer mehr zu, je ausgedehntere Verwendung dieser Stoff in der Technik fand. Schon Letheby<sup>1)</sup> berichtet über einen solchen von Mackenzie ärztlich beobachteten Vergiftungsfall und gab eine auch von späteren Autoren bestätigte Schilderung der Vergiftungssymptome, von denen wir Bewusstlosigkeit, erschwerte Respiration und eine eigenartige blaue Verfärbung der Schleimhäute, aber auch der gesamten Haut (der Vergiftete sah aus wie ein Patient im letzten Stadium der Cholera) hervorheben möchten.

Bei Thieren bewirkte das Gift schnelle Lähmung, Bewusstlosigkeit und Tod, die Section wies u. a. überall im Körper schwarzes und nicht geronnenes Blut nach. Letheby sprach das Anilin als starkes Narcoticum an.

Aehnliche Vergiftungserscheinungen hatte schon vordem Schuchardt<sup>2)</sup> constatiren können, der an Fröschen und Kaninchen experimentirte; er fand ausser heftigen allgemeinen Krämpfen noch starke Herabsetzung der Sensibilität in den hinteren Theilen des Körpers; der Einfluss auf Respiration und Herzschlag konnte nicht unter bestimmte Gesichtspunkte gebracht werden, weil die der Respiration dienenden Muskeln beträchtlichen Antheil an den klonischen Krämpfen nahmen.

Olivier und Bergeron stellten ebenfalls 1863 Thierversuche an und fanden, dass das Blut braun wurde und ein röthliches Serum abschied, während die rothen Blutkörperchen deformirt und zum Theil entfärbt waren; sie sprachen daraufhin das Anilin als Blutgift an. Dagegen trat Bergmann<sup>3)</sup> auf, der es für ein Nervengift hielt, das besonders auf das Rückenmark einwirke. Beide Ansichten fanden unter den vielen Autoren<sup>4)</sup>, die sich in der

<sup>1)</sup> On the physiological properties of nitrobenzol and anilin. Proceed. of the Royal Soc. London. XII. 1863.

<sup>2)</sup> Ueber die Wirkung des Anilins auf den thierischen Organismus. Dieses Archiv Bd. 20. 1861.

<sup>3)</sup> Ueber die giftigen Eigenschaften der Anilinfarben. Prager Vierteljahrsschrift für die praktische Heilkunde. XXII. 4. 1865.

<sup>4)</sup> Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medicin u. s. w. von Eulenberg

Folge mit diesem Gifte beschäftigten, und die unter den Symptomen alle die eigenartige livid-bläuliche Verfärbung schon im Beginn der Vergiftung hervorhoben, ihre Vertreter; ein sicheres Resultat, wodurch der Tod veranlasst wird, wurde aber nicht gewonnen. Erst Müller<sup>1)</sup> gelang es bei einer Patientin, die Anilinöl getrunken hatte, in dem schon makroskopisch braunen Blut intra vitam Methämoglobin nachzuweisen; der Sectionsbericht der am nächsten Tage verstorbenen Patientin erwähnt zahlreiche Hämorrhagien im Herzen, den Lungen, Nieren und auch in der Leber. Eine gleiche Wirkung auf das Blut konnte er bei Vergiftungen mit Antifebrin constatiren und er glaubt, diese auf den im Antifebrin enthaltenen Anilinrest zurückführen zu können. Einen zweiten, aber nicht tödtlich verlaufenden Fall beobachtete neuerdings Dehio<sup>2)</sup>. Nach ihm wirkt Anilin sowohl auf das Nervensystem, als auch auf das Blut (Hämoglobinurie, Icterus, Verringerung der Zahl der rothen Blutkörperchen und Veränderung ihrer Form).

v. Engelhardt<sup>3)</sup> konnte in Thierversuchen Methämoglobin im Blute und im Harn nachweisen, ausserdem constatirte er Icterus, Zerfall rother Blutkörperchen und Vermehrung der farblosen. Eine Wirkung auf das Nervensystem leugnet er und erklärt die gefundenen Störungen in der Motilität durch den „Schwindel, der wohl bei den meisten, die Blutkörperchen zerstörenden Giften auftritt“. Bei der Section seiner Thiere fand auch er mehrere Male in Leber, Milz und Niere mikroskopisch zahlreiche Hämorrhagien, ferner konnte er in Blut, Harn, Leber, Milz u. s. w. mikroskopisch eigenthümliche blauschwarze Pigmentschollen nachweisen, die er für ein Oxydationsproduct des Anilin, für Anilinschwarz hält, und die er ausser der Stauung und Methämoglobinbildung mit heranzieht zur Erklärung der auch von ihm beobachteten blauen Verfärbung. In ähnlicher Weise hatte Letheby eine Umwandlung des Anilin in Mauvein oder Magenta angenommen. — Mehrmals findet sich in der Literatur in Sectionsberichten über Thierversuche und über die wenigen bei Menschen tödtlich verlaufenen acuten Vergiftungen die Angabe, dass das Blut dünnflüssig im Herzen und den grossen Gefässen gewesen sei; jedenfalls ist bisher von einem gerinnungserregenden Einfluss, wie ihn Silbermann gefunden haben will, niemals die Rede gewesen.

In Kürze sei hier noch erwähnt, dass nicht nur dem Amidobenzol eine deletäre Wirkung auf das Blut zukommt, sondern dass auch eine Reihe der Nitroverbindungen des Benzols (Nitrobenzol: Filehne, Lewin) als Blut-

1877: Zur Kenntniss der Nitrobenzol- und Anilinwirkung von Häussermann und Schmidt und ebendort 1880: Die Theerfarbenfabriken der Herren Meister, Lucius und Brüning zu Höchst a. M. von Grandhomme, u. a.; genauere Literaturangaben vgl. Inaug.-Dissert. von v. Engelhardt, Dorpat 1888.

<sup>1)</sup> Ueber Anilinvergiftung. Deutsche med. Wochenschrift 1887.

<sup>2)</sup> Ein Fall von Anilinvergiftung. Berliner klinische Wochenschr. 1888.

<sup>3)</sup> Beiträge zur Toxikologie des Anilin. Inaug.-Diss. Dorpat 1888.

gifte wirken. Nach Röhl<sup>1)</sup> lässt sich bei Vergiftungen mit Dinitrobenzol bei Hunden und Fröschen, nicht aber bei Kaninchen, der Methämoglobinstreifen nachweisen, während das Blut bei Vergiftungen mit Roburit (Ammoniumnitrat + Metadinitrobenzol + Nitrobenzol) den für Nitrobenzol charakteristischen Streifen zeigt, der mit dem Methämoglobinstreifen nicht identisch sein soll; ausserdem wurde ein Zerfall rother Blutkörperchen beobachtet.

Um den Verlauf der Blutveränderung genauer zu studiren, verfahren wir in derselben Weise, wie Marchand bei seinen früheren Versuchen über die Giftwirkung chlorsaurer Salze vorgegangen war. Wir banden das Versuchsthier auf, legten eine Art. femoralis frei, banden in diese eine Glascanüle ein und verschlossen die Arterie oberhalb mittelst Klemmpincette. Durch Lösen dieser Pincette konnten wir dann jederzeit eine Blutprobe aus dem lebenden Thiere entnehmen. Ein Theil des so gewonnenen Blutes wurde, um die Zeit der Gerinnung zu bestimmen, ruhig bei Seite gestellt, und ein anderer Theil wurde in einem sauberen Reagenzgläschen durch Schlagen mit einem Fischbeinstab defibrinirt und dann sofort unter Zusatz von Aq. dest. spektroskopisch untersucht. Unser Spectroskop war bei allen unseren Untersuchungen so eingestellt, dass die Natriumlinie mit der 10 der Scala zusammenfiel, die beiden Oxyhämoglobinstreifen des normalen Blutes lagen dann, bei einer Verdünnung von 1 Theil Blut auf 60 Aq. dest., von 10,1—10,6 und 11,2—12,2, der Streifen des sauren Hämatin (Blut + Salzsäure) befand sich zwischen 8,0 und 8,7, der Methämoglobinstreifen (Blut + Ferricyankalium) zwischen 8,6 und 9,2. Das von uns in allen Versuchen angewandte Präparat war das käufliche, angeblich chemisch reine Anilin von Merck; absolute Reinheit war übrigens für den vorliegenden Zweck ohne Belang.

Bei dem 1. Hund, dem wir am 9. Juli 1889 0,5 g Anilin pro Kilo mittelst Pravaz subcutan injicirten, konnten wir auf diese Weise das Vorhandensein von Methämoglobin im kreisenden Blute nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden nachweisen, die Menge des im Blute vorhandenen Methämoglobins nahm bis zum Tode zu, wie man aus dem Deutlicherwerden des für Methämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen im Roth schliessen konnte. Der Tod erfolgte nach  $6\frac{1}{2}$  Stunden unter Erbrechen, nachdem während der letzten drei

<sup>1)</sup> Ueber acute und chronische Intoxicationen durch Nitrokörper der Benzolreihe. I.-D. Rostock. 1890.

Stunden am ganzen Körper andauerndes Zittern beobachtet worden war. Die Section wies keine besonderen Organveränderungen nach; eine capilläre Thrombose war in keinem Organ nachweisbar. Unter den rothen Blutkörperchen fanden sich mehrere, die ihren Farbstoff zum Theil verloren hatten, andere Veränderungen waren an ihnen nicht deutlich wahrnehmbar.

Ein ähnliches Resultat hatte die Vergiftung eines 2. Hundes, dem wir pro Kilo 0,6 g Anilin injicirten. Bei diesem liess sich schon nach 30 Minuten Methämoglobin im Blute nachweisen; nach  $4\frac{1}{2}$  Stunden trat im Harn Hämoglobin auf und der post mortem aus der Blase gewonnene Harn ergab auch Absorption im Roth; er enthielt Methämoglobin; nach  $5\frac{1}{2}$  Stunden traten eigenthümliche klonische Krämpfe auf, die bis zum Tode andauerten, der nach 8 Stunden durch künstlichen Pneumothorax herbeigeführt wurde. Die sofort vorgenommene Section wies in den geraden Harnkapälchen Hämoglobincylinder nach, an den übrigen Organen fanden sich keine Veränderungen, insbesondere bestanden keine Gerinnungen weder in den grossen noch in den kleinen und kleinsten Gefässen. Die Vergiftung zweier Meerschweinchen, die sich viel resistenter gegen Anilin erwiesen, als die Hunde, ergab bezüglich des Vorhandenseins intravasculärer Gerinnungen ebenfalls ein durchaus negatives Resultat; die Umwandlung von Oxyhämoglobin in Methämoglobin liess sich aber auch hier nachweisen, und auch bei diesen Thieren nahm, je mehr die Vergiftung fortschritt, auch die Menge des im Blute circulirenden Methämoglobins zu, was sich abgesehen von dem spectroscopischen Befund schon makroskopisch durch eine stärkere Braunfärbung des Blutes bemerkbar machte. Von sonstigen Vergiftungssymptomen fielen noch besonders auf die auch schon bei den Hunden bemerkte eigenthümlich bläulich-livide Verfärbung der sichtbaren Schleimhäute, lebhaftes Convulsionen und Motilitätsstörungen.

Schliesslich vergifteten wir noch ein Kaninchen mit Anilin, indem wir ihm innerhalb  $4\frac{1}{2}$  Stunden pro Kilo 1,5 g Anilin subcutan injicirten und wandten bei diesem, als es nach  $8\frac{1}{2}$  Stunden schwer krank war, zum Nachweis eventueller Thromben die von Silbermann empfohlene Autotinction mit Phloxinroth an. Das Resultat war eine völlig gleichmässig rothe Färbung sämmtlicher Organe mit Ausnahme einiger weniger kleiner Partien in den Lungen und am Magen, die blässer erschienen. Die letzteren lassen sich genügend durch isolirte Contraction der betreffenden Wandpartien erklären. Bezüglich des Befundes an der Lunge konnte zunächst nicht sicher ausgeschlossen werden, dass nicht bei der Infusion etwas Luft mit in die Vene gelangt war, oder dass nicht kleine, beim Einbinden der Canüle gebildete Gerinnsel mit in den Kreislauf geschwemmt waren, im höchsten Grade auffallend war, dass sich die erwähnten, sehr geringen Veränderungen nur in der Lunge, und in keinem anderen Organ vorfanden. Jedenfalls waren diese Partien viel zu klein, um irgend welche Störungen im kleinen oder grossen Kreislauf herbeizuführen oder gar den Tod zu veranlassen. Im Herzen und den grossen Gefässen war das Blut flüssig.

Bildung von Methämoglobin konnte bei diesem Thier intra vitam nicht nachgewiesen werden (analog dem Verhalten von Kaninchen gegen chloresaurer Salze), dass aber auch hier das Blut alterirt war, beweist der Umstand, dass in dem kurz vor dem Tode gelassenen Harn sich die beiden Oxyhämoglobinstreifen nachweisen liessen, und dass sich in den geraden Harnkanälchen Hämoglobincylinder vorfanden; der Blutfarbstoff ist also auch hier durch das Gift frei geworden und wurde dann durch die Nieren ausgeschieden. Mikroskopisch liessen sich auch hier, wie in den vorigen Versuchen, an den Blutkörperchen keine besonders auffälligen Veränderungen nachweisen, einige erschienen gequollen, auch wohl etwas schwächer gefärbt, aber einen Zerfall in kleine Trümmer wie nach Vergiftung mit chloresaurer Salzen scheint das Anilin nicht zu veranlassen.

Auf Grund dieser Beobachtungen sprechen auch wir dem Anilin eine charakteristische Wirkung auf das Blut zu, glauben aber auch, dass es ausserdem noch direct auf das Nervensystem wirkt, wegen der eigenartigen Krämpfe, die schon zu einer Zeit auftreten können, wo die Blutveränderung noch nicht nachweisbar ist (Meerschweinchen I, II und Kaninchen). Die Wirkung auf das Blut und das Nervensystem machen wir auch für den Eintritt des Todes verantwortlich, jedenfalls war von Thromben im Herzen, den grossen oder kleinen Gefässen oder den Capillaren nichts nachzuweisen.

## 2. Versuche mit chloresaurem Natron.

Unsere Versuche mit Natrium chloricum stellten wir nur an Katzen und Hunden an, weil diese Thiere nach früheren Experimenten besonders gut auf das Salz reagierten. In 7 Versuchen, in denen wir theils acut tödtliche, theils mehrere Tage andauernde Vergiftungen erzielten, konnten wir kein einziges Mal intravitale Gerinnungen in den grossen Gefässen oder in den Capillaren beobachten, während sonst alle Vergiftungssymptome, wie sie durch frühere Arbeiten<sup>1)</sup>, besonders durch die Untersuchung von Marchaud<sup>2)</sup>, festgestellt waren: Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin, Uebergang des Blutfarbstoffes in den Harn, Zerfall rother Blutkörperchen in

<sup>1)</sup> v. Mering, Das chloresaure Kali u. s. w. Berlin 1885. — Falck, Beiträge zur Kenntniss der Chloratwirkung. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 45. — v. Limbeck, Ueber die Art der Giftwirkung der chloresaurer Salze. Arch. f. exper. Path. 1889.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 77 u. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 22 u. 25.

kleine Trümmer oder Entfärbung derselben bis zu farblosen Schatten, deutlich ausgeprägt waren. Die Ausscheidung des freigesetzten und veränderten Hämoglobins durch die Nieren liess sich nicht nur durch das Auftreten der Oxyhämoglobin- bzw. Methämoglobinstreifen im Harn nachweisen, sondern zeigte sich auch bei der Section, dadurch, dass in der Mehrzahl der Fälle, bei 3 Katzen und 1 Hunde, sich in der Blase dickbreiige, grünliche Massen vorfanden, die bei einem 7280 g schweren Hunde ein Gewicht von 57 g erreichten und quasi einen soliden Abguss der sehr stark ausgedehnten Blase darstellten. Mikroskopisch bestanden diese Massen bei den Katzen aus feinsten hellglänzenden Körnchen, die, zum Theil mit einander verklebt, sich als cylindrische Ausgüsse gerader Harnkanälchen erwiesen; beim Hunde bestanden sie dagegen aus ebenfalls stark glänzenden Tropfen von verschiedener Grösse<sup>1)</sup>. Uebrigens unterschieden sich Katzen und Hunde, trotz der Gleichartigkeit der Vergiftungssymptome, auch in der Art der mikroskopisch nachweisbaren Veränderung des Blutes, eine Beobachtung, die Marchand schon in seinen früheren Experimenten hatte machen können: Bei Katzen überwiegt der Zerfall die rothen Blutkörperchen in kleine Trümmer, bei Hunden tritt dagegen die Entfärbung derselben in den Vordergrund. Die breiigen Massen in der Blase waren in Wasser unlöslich, konnten also nicht Hämoglobin sein, aber auch aus reinem Hämatin konnten sie schwerlich bestehen,

<sup>1)</sup> Bezüglich der Uebergangsfähigkeit gelöster Substanzen von der Mutter auf den Fötus ist von Interesse, dass in einer der 3 mit chloresaurem Natron vergifteten Katzen, deren Blut durch Methämoglobin dunkelbraun gefärbt war, drei ziemlich ausgetragene Föten mit unverändertem hellrothem Blute gefunden wurden. Ein mit Anilin vergiftetes und durch Autotinction mit Phloxin gleichmässig roth gefärbtes Kaninchen war ebenfalls trächtig. Der gravide Uterus war gleichmässig roth, die Föten ungefärbt; die Placenten liessen eine gefärbte mütterliche und eine ungefärbte fötale Hälfte erkennen.

Wertheimer und Meyer (Archives de Physiol. 5. S. T. 2. 1890. Janv.) haben ebenfalls bei 2 Hündinnen beobachtet, dass nach Vergiftung mit Anilin und mit Metatoluidin das Blut der Föten frei von Methämoglobin geblieben war. Die an der angegebenen Stelle citirte Untersuchung von Wertheimer und Meyer über die Vergiftung mit Anilin und Toluidin, C. R. de la Soc. de Biol. 1889 war uns leider nicht bekannt geworden.

weil sie sich weder in Säuren noch Alkalien lösten. Wir glauben daher es hier mit einer noch unbekannten Modification des Blutfarbstoffs zu thun zu haben, über deren Natur uns spätere Untersuchungen aufklären müssten. Die gleichen Massen fanden sich auch auf mikroskopischen Schnitten durch die Niere als sog. Hämoglobincylinder in den geraden Kanälchen, diese zum grossen Theil völlig unwegsam für den Harn machend, bei den Hunden hatten sich in einigen Kanälchen diese Massen zu säulenartigen Krystallen umgebildet.

Bei einem Hunde machten wir auch bei dieser Vergiftung eine Autotinction, indem wir dem schwer kranken Thier in die Carotis herzwärts 125 g einer 1procentigen Phloxinroth-Kochsalzlösung injicirten. Das Ergebniss war eine durchaus gleichmässige Rothfärbung sämmtlicher Organe, nur im Unterlappen der rechten Lunge fand sich eine ganz kleine, unbedeutende atelektatische Stelle von dunkelbrauner Farbe. Selbst wenn wir uns also jetzt die Ansichten Silbermann's bezüglich des Werthes der Autotinction aneignen wollten, würde dieser Versuch direct gegen das Vorhandensein irgend welcher intravitalen Gerinnungen sprechen, und trotzdem dürfte der Hund, der bei der Injection schon fast moribund war, auch ohne dieselbe sehr bald gestorben sein. — Wir glauben uns daher auch heute noch zu der Behauptung berechtigt, dass das Wesen der acuten Chloratvergiftung in einer Alteration der rothen Blutkörperchen besteht, und dass der Tod eintritt unter den Zeichen der mangelhaften Sauerstoffaufnahme und allgemeiner Entkräftung in Folge des Zugrundegehens zahlreicher rother Blutkörperchen in der Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin. Thrombose der grösseren Gefässe oder der Capillaren kommt als Todesursache nicht in Betracht.

### 3. Versuche mit Sublimat.

Unseren eigenen Versuchen mit Sublimat, zu denen wir Meerschweinchen und Kaninchen verwandten, sei vorausgeschickt, dass man früher als Todesursache bei diesen Vergiftungen das Auftreten einer Urämie oder eine allgemein lähmende Wirkung des Quecksilbers annahm. Jolles war der erste, der auf die Aehnlichkeit einer Sublimatvergiftung mit der Fermentintoxication hinwies und es als höchst wahrscheinlich hinstellte, dass bei der Sublimatvergiftung das Blut innerhalb der intacten Gefässbahn gerinnt.

Dass Kaufmann ähnliche Anschauungen hat und den Tod als Folge intravitaler Capillarverstopfungen, namentlich in Lungen, Darm und Nieren, auffasst, haben wir schon oben erwähnt; daneben aber macht er aufmerksam auf „die allgemeine Anämie und Kachexie in Folge Untergangs rother Blutkörperchen und profuser blutig-seröser Diarrhöen“, und auf die eventuelle „Urämie in Folge von Insufficienz der Nieren durch Degeneration und Mangel an genügendem Blutdruck“.

Der gleichen Ansicht bezüglich der zahlreichen intravitalen capillaren Thrombosen huldigt Kunkel<sup>1)</sup>, ausserdem hebt er die deletäre Wirkung auf das Herz hervor. Nur bei ganz minimalen Dosen Quecksilbers wird die Herzarbeit gesteigert, der Blutdruck steigt und die Diurese wird vermehrt. Sowie etwas grössere Mengen zur Wirkung kommen, sinkt der Blutdruck stark und andauernd; die Zahl der circulirenden rothen Blutkörperchen steigt und sinkt mit dem Blutdruck, was Kunkel in einer uns nicht ganz verständlichen Weise durch zeitweiliges Steckenbleiben eines Theils der rothen Blutkörperchen in einzelnen Gefässgebieten erklärt.

Das Resultat unserer Versuche war nun folgendes:

Bei den acuten, in wenigen Stunden tödtlich verlaufenen Vergiftungen, in denen die Thiere unter den Zeichen eines plötzlichen Collapses zu Grunde gegangen waren, wies die Section, abgesehen von einigen wenigen kleinen Hämorrhagien in der Lunge eines Kaninchens keine Veränderungen an den Organen nach, insbesondere bestanden keine intravasculären Gerinnungen, vielmehr erwies sich das Blut überall als dünnflüssig.

Bei den subacut verlaufenen, über mehrere Tage sich erstreckenden Vergiftungen, konnten auch wir die auch von Anderen sowohl bei Menschen als bei Thieren gefundenen charakteristischen Veränderungen am Darm: starke Hyperämie, Hämorrhagie und Nekrose der Schleimhaut auf der Höhe der Falten, besonders der Valvula spiralis, nachweisen, und bei 2 Kaninchen fanden sich mehr oder minder zahlreiche Kalkcylinder und Nekrose der Epithelien in den gewundenen bezw. geraden Harnkanälchen. Sonstige Organveränderungen bestanden nicht. Das Blut war im ganzen Körper dünnflüssig mit sehr geringer Tendenz zum Gerinnen, nur in den zu den nekrotischen Partien des Darms führenden kleinen Gefässen war bei einem Meerschweinchen, welches erst mehrere Stunden nach dem Tode secirt wor-

<sup>1)</sup> Ueber die acute Quecksilbervergiftung (Sitzungsberichte der Würzburger phys.-med. Gesellschaft 1889, VII.).

den war, das Blut geronnen, und es liess sich nicht entscheiden, ob die Gerinnung erst post mortem eingetreten war.

Ein Versuch mit Farbstoffinjection bei einem Kaninchen, dem wir innerhalb 4 Tagen pro Kilo 0,08 Sublimat in 2 Dosen subcutan injicirt hatten, und dem wir am 4. Tage, als das Thier schwer krank und durch profuse Durchfälle ausserordentlich geschwächt war, vorsichtig 45 ccm einer 1 procentigen Phloxinroth-Chlornatriumlösung in die rechte Vena jugularis infundirten, lieferte wiederum eine durchaus gleichmässige rothe Färbung sämmtlicher Organe. Im Darm fanden sich wiederum die erwähnten nekrotischen, grünlich schwarzen Stellen auf der Höhe der Querfalten, die gleichmässig rothe Färbung ging aber unmittelbar bis an diese Partien heran, von fleckiger Zeichnung war nirgends etwas wahrzunehmen. Würde diese Autotinction negativ ausgefallen sein, d. h. würde sich eine fleckige, ungleichmässige Zeichnung an den Organen haben nachweisen lassen, so hätten wir dem Versuch keinen bedeutenden Werth beimessen können, da wir, wie schon oben ausgeführt, der Meinung sind, dass auch andere Ursachen als kleine Thromben eine ungleiche Färbung veranlassen können; aus dem positiven Ergebniss, der völlig gleichmässigen rothen Färbung sämmtlicher Organe insbesondere auch der Darmschleimhaut, glauben wir aber mit voller Sicherheit auf die Abwesenheit aller Circulationshindernisse, also auch von Thromben schliessen zu dürfen.

Wir können demnach nach unseren bisherigen, wenn auch nicht zahlreichen, so doch unserer Meinung nach völlig beweiskräftigen Versuchen auch für die Sublimatvergiftung eine multiple capilläre Thrombose nicht als Todesursache ansehen.

Nachdem die bisherigen Versuche in Bezug auf die Bildung von Gerinnseln im Leben nur negativ ausgefallen waren, haben wir schliesslich noch 2 mit Injection von Aether gemacht, da dieser nach Hanau, Eberth und Schimmelbusch u. A. ebenfalls nicht selten tödtliche Gerinnung in den Gefässen bei directer Einführung hervorrufen soll. In einigen früheren Versuchen, die Herr Prof. Marchand mit Aetherinjection bei Kaninchen gemacht hatte, hatte er ebenfalls zuweilen rapide eintretende Gerinnung erhalten, während dieselbe in anderen Fällen nicht gefunden wurde. Gleichzeitig wurde damit die Autoinjection von

Phloxinroth bezw. Eosin verbunden. Die Versuche, auf die wir hier etwas näher eingehen wollen, wurden in folgender Weise eingerichtet:

Nachdem bei einem kräftigen Kaninchen die rechte V. jugularis externa in grosser Ausdehnung freigelegt worden war, wurde in das centrale Ende der Carotis derselben Seite eine mit Kochsalzlösung ganz gefüllte Canüle eingebunden, welche mit der die Farbstofflösung enthaltenen Spritze in Verbindung stand. Die Carotis wurde unterhalb der Canüle durch eine Klemme abgeschlossen. Sodann wurde in eine ebenfalls freigelegte Vene des rechten Ohres Aether injicirt mittelst einer Pravaz'schen Spritze. Beim ersten Versuch wurde eine Spritze, unmittelbar darauf eine zweite injicirt. Hierbei wurde die Jugularis durch gasförmig gewordenen Aether erweitert und es wurde beim Einströmen in den Thorax ein zischendes Geräusch hörbar. Darauf sah man Blut mit Gasblasen gemischt in der Jugularis auf- und absteigen; doch blieb das Blut durchaus dünnflüssig. Sehr bald traten krampfartige Zuckungen auf, die in Erstickungskrämpfe übergingen. Unmittelbar beim Aufhören der Athmung wurden 40 ccm Phloxinrothlösung langsam injicirt. Die beiden Aetherinjectionen waren in Zeit von 5 Minuten gemacht worden, der Stillstand der Athmung folgte nach weiteren 5 Minuten.

Bei der unmittelbar darauf vorgenommenen Section wurde das Herz stark gefüllt, auf mechanische Reize noch reagirend gefunden; Aetherblasen waren in den grossen Gefässen nicht sichtbar. Die Phloxinrothfärbung war noch nicht gleichmässig, namentlich im Unterhautgewebe; auch die Lungen waren sehr blass, röthlich-weiss, kaum mit rosigem Schimmer; offenbar hatte die Herzkraft nicht mehr hingereicht, den Farbstoff vom linken Ventrikel aus durch die ganze Circulation hindurch zu treiben. Lippen und Conjunctiven waren stark geröthet, auch die graue Substanz des Gehirns war gleichmässig roth, das Blut war überall dünnflüssig, auch in den Lungenarterien war keine Spur von Gerinnsel erkennbar.

Bei dem zweiten Thier wurde die Injection sehr langsam und in kleinen Mengen vorgenommen, so dass in der Zeit von 12 Uhr 11 Min. bis 12 Uhr 23 Min.  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  Spritze in drei Dosen injicirt wurde. Hier war besonders deutlich die rapide Gasentwicklung in den Gefässen am Hals zu beobachten; durch die stark ausgedehnten Venen sah man das Blut tropfenweise durch grosse Gasblasen getrennt herablaufen. Nach jeder einzelnen Injection wiederholte sich diese Erscheinung gleichzeitig mit Beschleunigung der Athmung (etwa 140 Respirationen). Sehr bald wurde das mit Gasblasen gemischte auf- und abschwankende Blut dunkler, anscheinend lackfarbig, blieb aber flüssig.

12 Uhr 25 Min. war die Athmung ganz oberflächlich; sofort wurde Eosinlösung injicirt, doch musste von weiterer Injection Abstand genommen werden, nachdem 30 ccm verbraucht waren, da der Tod inzwischen eintrat.

Gleichzeitig mit dem Eintritt des Todes wurde in der V. ju-

gularis die Bildung eines weichen Gerinnsels constatirt, welches die Vene ganz ausfüllte. Der Befund war bei der unmittelbar erfolgten Eröffnung ziemlich derselbe wie vorher: nicht sehr gleichmässige Röthung der Organe; besonders grosse Blässe der Lungen, in welchen einige kleine Blutextravasate sich fanden. Blut überall dünnflüssig, abgesehen von dem weichen Gerinnsel in der Jugularis, welches sich nicht in die Vena cava und das rechte Herz fortsetzt.

Diese Versuche hatten demnach ebenfalls ein ziemlich negatives Resultat. Dass der Aether einige Male umfangreiche Gerinnungen in den Venen und dem rechten Herzen hervorruft, andere Male nicht, muss jedenfalls von besonderen Bedingungen abhängen. Die Gerinnung entsteht bei der Aetherinjection zweifellos in Folge seiner direct das Blut abtödtenden Wirkung. Als Ursache des Todes darf dabei noch die starke Gasentwicklung, sowie die Wirkung auf das Nervensystem nicht ausser Acht gelassen werden, und es ist keineswegs sicher, wenn sich auch bei schneller Eröffnung grosse Gerinnsel im Herzen finden, dass dieselben auch thatsächlich schon vorher vorhanden waren und nicht erst im Momente des Todes entstanden sind. Wir wählten deswegen die directe Beobachtung des Vorganges an der freigelegten Vena jugularis. Daraus schien hervorzugehen, dass, solange das Blut überhaupt in Bewegung ist, auch hier, beim Aether keine Gerinnung eintritt. Ueberdies zeigen auch diese Versuche den höchst zweifelhaften Werth der Farbstoffinjection; der Zustand des Inhalts der Gefässe kann sich in wenigen Minuten, ja Secunden so sehr ändern, dass die Injection durch die Carotis in ihrem Effect fast ganz einer Leicheninjection gleichkommt; Gerinnsel, die sich beispielsweise im Momente des Todes in der Vena jugularis gebildet haben, können durch die Injection fortgeschwemmt und in die Lungengefässe gespült werden, ohne dass man im Stande ist, zu entscheiden, ob derartige Embolien vorher vorhanden waren, oder nicht.

Bei keinem einzigen unserer Versuchsthiere gelang es uns, nach Vergiftungen mit Anilin, Natr. chloricum und Sublimat diejenigen Veränderungen im Gefässsystem nachzuweisen, welche von Silbermann und für das Sublimat von Kaufmann u. A. als constante Befunde hervorgehoben und als die Todesursache angesehen wurden.

Was zunächst die umfangreichen Gerinnungen in dem Herzen und den grossen Gefässen betrifft, so kann es keine Schwierigkeit machen, solche zu finden, wenn sie wirklich vorhanden sind. Wenn wir also bei Thieren unmittelbar nach dem Stillstand der Athmung oder während des Todes das Blut im Herzen wie den grösseren Gefässen überall dünnflüssig finden, so ist das ein Befund, der nicht zu missdeuten ist. Dagegen ist es sehr leicht möglich, Gerinnsel zu finden, welche vor dem Tode im circulirenden Blute noch nicht vorhanden waren; denn auch bei grosser Gewandtheit erfordert doch immer das Aufschneiden einer grösseren Zahl von Gefässen eine gewisse, wenn auch nur geringe Zeit, innerhalb welcher bei schnell gerinnendem Blute sich kleinere und grössere Coagula leicht bilden können. Daher können wir auch den Befunden von Silbermann, bei denen hier und da kleine lockere Gerinnsel in einer der Herzhöhlen oder in einem Aestchen der Lungenarterie angegeben werden, irgend welche beweisende Kraft nicht zusprechen. Das sowohl von Silbermann, als auch von Kaufmann in einer Reihe von Fällen angegebene Vorhandensein „mächtiger Thromben“ im Herzen, wie in den grossen Gefässen als angeblich vitale Erscheinung, ist weder mit den früheren zahlreichen Versuchen, noch mit unseren jetzigen in Einklang zu bringen.

Grössere Schwierigkeiten dürfte es auf den ersten Blick machen, die vielfach erwähnten „capillären Thromben“, über deren angebliche Bedeutung wir uns bereits oben mehrfach geäussert haben, aufzufinden. Wenn man die Darstellung von Silbermann u. A. liest, könnte man in der That glauben, dass es schwer zu entscheiden sei, ob das Blut in den kleinen und kleinsten Gefässen flüssig ist, oder nicht, und dass es erst besonderer Hülfsmittel wie der Autotinction bedürfe, um dies festzustellen. Unserer Ansicht nach ist gerade diese Methode aus den oben angegebenen Gründen hierzu sehr wenig geeignet, denn es werden dadurch Fehlerquellen eingeführt, welche gerade hier vermieden werden müssen. Findet man in der That bei dieser Methode ungefärbte Bezirke, so ist dadurch noch keineswegs der Beweis einer vorher vorhandenen Gefässverlegung durch Thromben geliefert; denn eine solche kann durch allerlei nachträgliche Zufälligkeiten, ungleichmässige Contraction der kleinen

Arterien oder der Musculatur in der Umgebung, oder auch durch die zunehmende Schwäche der Herzkraft während der Infusion und andere Umstände weit eher herbeigeführt werden. Wenn wir aber andererseits in der Lage sind, auch mit Anwendung dieses Hilfsmittels bei den angeblich stets Thromben bildenden Giften eine ganz gleichmässige Färbung der Organe zu erhalten, wie dies in mehreren Versuchen uns gelang, so lässt sich dieser Befund sehr wohl als Beweis gegen das Vorhandensein von Gefässverlegungen durch Gerinnungen verwerthen. Bei dieser unserer Ansicht von dem zweifelhaften Werth der Autotinction müssen wir auch trotz der jüngst erschienenen Mittheilung Filehne's: „Zur Technik des Nachweises intravitaler Gefässverstopfungen mittelst Selbstfärbung<sup>1)</sup>“ beharren. Nachdem Filehne die oben erwähnten Bedenken gegen diese Methode einer sachlichen Würdigung unterzogen hat, glaubt er dennoch die Methode als sehr sicher hinstellen zu müssen, indem er andeutet, dass wir die Farbinjection wohl noch post mortem fortgesetzt und dadurch auch bei normalen Thieren eine ungleichmässige Färbung erhalten hätten. Dies ist erstens nicht richtig, da wir vor Allem betont haben, dass wir bei den vergifteten Thieren eine ebenso gleichmässige Färbung erhalten haben, wie bei normalen. Ausserdem findet sich in unseren a. a. O. ausführlich mitgetheilten Protocollen bei allen Autotinctionsversuchen angegeben, dass das Thier erst nachträglich durch Chloroform oder durch Anschneiden der Carotis getödtet, oder dass es sofort nach der Injection gestorben sei, und bei dem mit Natr. chloric. vergifteten Hunde fanden wir sogar noch nach der Eröffnung des Thorax das Herz regelmässig pulsirend. Demnach dürften wohl die Versuchsergebnisse bei vergifteten Thieren nicht ihre Erklärung durch eine bei uns vermuthete fehlerhafte Behandlung dieser Methode ihre Erklärung finden, sondern sie gewinnen, gerade wenn man den Ansichten Filehne's folgt, noch weit mehr an Beweiskraft.

Sehr viel sicherer, als die Autotinction, ist jedoch zweifellos die directe Untersuchung der frischen Organe mit blossem Auge eventuell mit Hülfe des Mikroskops. Ob das Blut in einem frischen, sonst nicht krankhaft veränderten Organ flüssig ist oder

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 121. S. 606. 1890.

nicht, lässt sich auf diese Weise sehr einfach entscheiden; der leiseste Druck mit dem Finger genügt schon, um das Blut wegzudrücken, auf jedem frischen Durchschnitt tritt dasselbe flüssig hervor, so dass das Organ sofort verblasst. Es erscheint überflüssig, auf diese an sich so selbstverständlichen Dinge einzugehen. Wenn man schliesslich, um jeden Zweifel zu vermeiden, sich mit Hülfe des Mikroskops überzeugt, dass das Blut in den Gefässen frei beweglich ist, so ist auch den strengsten Anforderungen Genüge geleistet. Schwierigkeiten können nur da entstehen, wo Veränderungen der Organe vorliegen, welche sich bereits durch makroskopisch leicht sichtbare Farbenunterschiede auszeichnen, also an Theilen, welche von Stase, Nekrose, Hämorrhagie und dergleichen betroffen sind. Die kleinen verstreuten, punktförmigen Hämorrhagien, welche sich auch in einzelnen unserer Versuche fanden, haben für die vorliegende Frage so gut wie gar keine Bedeutung; dieselben kommen weder als störende Ursachen für die Circulationsverhältnisse des Körpers in Betracht, noch sind sie als Ausdruck einer allgemeinen Neigung des Blutes zur spontanen Gerinnung aufzufassen. Kleine punktförmige Blutungen gehören bekanntlich besonders in den Lungen und den serösen Häuten bei allen möglichen Zuständen, welche mit Erstickungserscheinungen, starken Druckschwankungen im Gefässsystem einhergehen, zu den gewöhnlichsten Befunden, ganz abgesehen von den Veränderungen der Gefässwandungen, wie bei Anämie und gewissen Vergiftungen (z. B. Phosphor). Zu jenen oben erwähnten Veränderungen der Organe gehört auch die dysenterische Affection der Darmschleimhaut bei Sublimat-Vergiftungen, welche bei den Kaninchen in so charakteristischer Weise hauptsächlich auf der Höhe der Valvula spiralis des Dickdarms localisirt ist. Dass hier fast ausschliesslich auf der Höhe der Falten inmitten der hämorrhagischen, an die oberflächliche Nekrose angrenzenden Theile der Mucosa stark gefüllte Gefässe vorhanden sind, deren Inhalt sich im Zustand der Stase, möglicherweise auch der Gerinnung findet, soll nicht bestritten werden; dasselbe Verhalten finden wir überall, wenn auch nur durch eine rein locale Einwirkung eine Nekrose eintritt (Typhus, Aetzung). Es ist aber wohl schwer anzunehmen, dass diese so eigenthümlich localisirte Affection auf einer ganz allgemei-

nen Gerinnung erregenden Fermentwirkung im circulirenden Blute beruht, von welcher sonst nirgends im Körper, nicht einmal an den unmittelbar daneben befindlichen Theilen der Darm-schleimhaut Spuren aufzufinden sind. Höchst wahrscheinlich handelt es sich um locale Einwirkungen, welche mit der Ausscheidung des Giftes im Darm in Zusammenhang stehen dürften, und welche sich, wie in ähnlichen Fällen, zunächst an den am meisten hervorragenden Theilen der Falten bemerkbar machen. Darauf deutet auch die gerade auf diese Stellen beschränkte Ablagerung der schwarzen Körnchen in der Gefässwand (Schwefelquecksilber?), welche wir ebenso wie Heilborn<sup>1)</sup> beobachteten.

Wir kommen demnach auf Grund der vorstehenden Versuche zu dem Resultat, dass die tödtliche Wirkung der oben bezeichneten Gifte mit einer intravitalen Blutgerinnung in den Gefässen nichts zu thun hat.

#### Nachtrag von Prof. Marchand.

Es war nicht beabsichtigt, bei der vorstehenden Untersuchung specieller auf die histologischen Veränderungen des Darmes bei der Sublimatvergiftung einzugehen, wenn dieselben auch keineswegs ausser Acht gelassen worden waren. Zur Ergänzung des Vorhergehenden mögen indess hier einige Angaben über die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung der Darmveränderungen folgen, da dieselben für die Beurtheilung der Natur des Processes nicht unwesentlich sind.

Zur Untersuchung wurden Theile aus dem Dickdarm der beiden oben erwähnten Kaninchen benutzt, welche nach subacuter Vergiftung mit Sublimat gestorben waren, ausserdem der Darm eines dritten Thieres, welches (erst nach Abschluss der obigen Arbeit) mit Sublimat vergiftet und nach Eintritt der dünnen Darmentleerungen durch Verblutung getödtet worden war. In diesem Falle wurde von der Aorta aus eine Injection mit blauer Leimmasse vorgenommen.

Auch bei diesem Thiere waren die Darmveränderungen bereits sehr stark ausgebildet, der freie Rand der Valvula spiralis des Dickdarmes war stark verdickt, von schwärzlicher Färbung, an anderen Stellen des Dickdarms fanden sich Blutergüsse in der Schleimhaut und beginnende Nekrosen. Die zur Untersuchung entnommenen Darmstücke wurden in Alkohol (z. Th. erst in Müller'scher Flüssigkeit) gehärtet und nach Einbettung in Celloidin in der Längsrichtung, also im Ganzen senkrecht zur Spiralklappe geschnitten, so dass die Schnitte die ganze Dicke der Klappe und den angrenzenden Theil des Darmes umfassten.

<sup>1)</sup> Heilborn, Archiv für experimentelle Pathologie. Bd. VIII.