

## XIV.

## Beiträge zur Giftwirkung des Dinitrobenzols.

Von Dr. Armin Huber,

Privatdocenten in Zürich.

(Hierzu Taf. XI.)

Auf der technologisch-chemischen Abtheilung der eidgenössischen polytechnischen Schule in Zürich waren im Verlauf der letzten Jahre mehrfach Vergiftungsscheinungen bei Schülern aufgetreten, welche mit der Darstellung des Dinitrobenzols beschäftigt waren. Da zwei<sup>1)</sup> dieser Kranken auf die medicinische Universitätsklinik verlegt worden waren, wo ich während mehrerer Jahre als Assistenzarzt functionirte, hatte ich auch Gelegenheit, diese Kranken zu sehen und zu behandeln, und auf Anregung meines verehrten ehemaligen Chefs, des Herrn Prof. Eichhorst, machte ich mich anfänglich gemeinschaftlich mit demselben, später allein an die toxikologische Untersuchung des genannten Körpers.

Bevor ich jedoch auf diese Versuche eingehet, sollen die auf der Klinik geführten Krankengeschichten mitgetheilt werden.

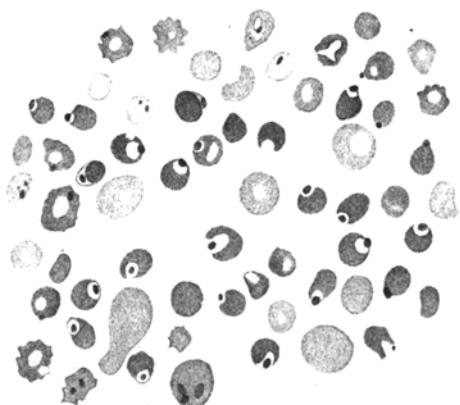
Beobachtung 1. St. Otto, Stud. der Chemie, 21 Jahre alt, aufgenommen auf die medicinische Klinik den 8. Juni 1888.

Anamnese und Befund. Pat. kam Abends kurz nach 5 Uhr zu Fuss auf die Klinik mit der Angabe, dass er mit der chemischen Darstellung des Dinitrobenzols aus Mono-Nitrobenzol beschäftigt gewesen sei. Etwa 1½ Stunden hatte er mit der Reinigung des erstgenannten Präparates zu thun. Bald nach Beendigung der Arbeit machten seine Collegen den Pat. darauf aufmerksam, dass er im Gesicht tief blau sei. Sofort lenkte sich der Verdacht auf das eben fabricirte Derivat. Man befürchtete ernstere Vergiftungsscheinungen und Pat. begab sich nach dem Krankenhaus, wo es ausser geringen Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit zu keinen weiteren subjectiven Beschwerden kam.

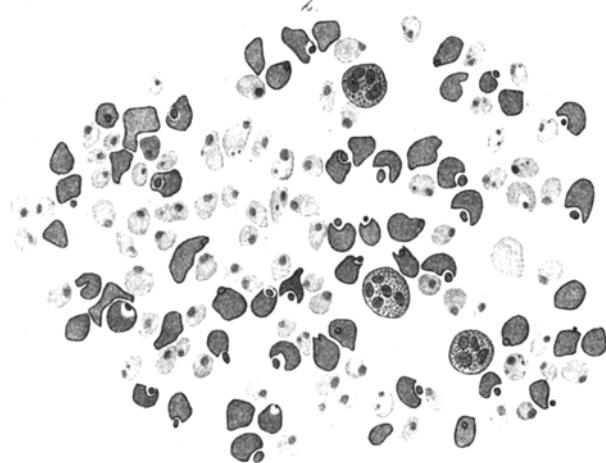
Pat. zeigte am Abend der Aufnahme eine ganz intensive Blaugrauverfärbung beider Wangen, der Lippen, der Ohrmuscheln und in geringem Grade der Nase. Auch die Schleimhaut der Lippen und Wange

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Correctur. Einen dritten viel schwereren hiehergehörigen Vergiftungsfall aus dem Jahre 1883 publicirt soeben J. Seitz-Zürich im Corresp.-Blatt für Schweizer Aerzte.

1.



2.



zeigt eine ausgesprochene bläulich-graue Verfärbung, desgleichen die Zunge. Am Körper und an den Extremitäten gar keine Blaufärbung, höchstens eine Andeutung am inneren Fussrand des rechten Beins. Herzaction stark beschleunigt, 124, regelmässig, Körpertemperatur 37,2. Keine Dyspnoe, kein Schwindel, gesteigerter Durst, stark dicker Puls.

Am folgenden Morgen war die Blaufärbung schon nicht mehr so hochgradig wie des Abends vorher. Puls langsamer, 104, voller und gespannter als zuvor. Pat. fühlte sich, obwohl er sehr unruhig geschlafen hatte, völlig munter, irgend eine Organveränderung konnte nicht wahrgenommen werden. Das aus der Fingerkuppe entleerte Blut erscheint etwas dunkel, aber zeigt doch keine eigentliche Chokoladefarbe. Spectroskopisch normal. Hämoglobin gehalt nach Fleischl 110 pCt., Blutkörperchenzahl nicht vermindert. Harn saturirt, Vogel's Skala 6, enthält keinen Zucker, überhaupt keine reducirende Substanz, kein Eiweiss. Pupillen reagiren gut, sind etwas enge. Augenhintergrund intact, ohne Blutung.

Des folgenden Tags hatte sich Pat. so weit erholt, dass er den Austritt verlangte, die Blauverfärbung war noch nicht ganz verschwunden, eine Behandlung der Vergiftung war nicht eingeleitet worden, es sei denn, dass dem Kranken ein gut gelüftetes geräumiges Zimmer zugewiesen worden war.

Beobachtung 2. Sw. Peter, stud. chem., 23 Jahre, aufgenommen 17. Mai 1889.

Pat. kam zu Fuss aus dem chemischen Laboratorium des Polytechnicums, wo er mit der Darstellung von Dinitrobenzol — zuletzt speciell mit dessen Reinigung — beschäftigt war. Pat. war Morgens, nachdem er 2 Stunden an der Arbeit gewesen, von seinen Kameraden darauf aufmerksam gemacht worden, dass er „blau aussiehe“. Er selbst fühlte noch nichts Besonderes. Um 12 Uhr stellte sich Kopfschmerz, Schwindel und Müdigkeit ein. Gegen  $\frac{1}{2}$  4 Uhr Abends kam Pat. in das Spital.

Befand: Grosser Mann mit gutem Knochenbau, guter Musculatur und entsprechender Ernährung. Puls frequent, 100—104, voll, doppelschlägig, regelmässig. Das Gesicht ist hochgradig livide, mit einem Stich ins Grünlich-Gelbe. Pupillen gleich und mittelweit, gut reagirend. Conunctiven zeigen intensiv blaue Verfärbung, desgleichen der Halo um die Augen und vor Allem zeigen die Lippen eine hochgradig blaue Verfärbung. Schleimhaut der Wange weniger blau verfärbt, desgleichen Gaumen und Zunge. Die Ohrmuscheln ziemlich stark bläulich, am übrigen Körper nirgends ausgesprochene Blaufärbung. Innere Organe intact. Starker Kopfschmerz, sonst keine subjectiven Beschwerden. Das Blut ist auffällig dicklich, dunkel, chokoladenfarbig. Spectroskopisch nur die Oxyhämoglobinstreifen erkennbar, Hämoglobin gehalt und Zahl der rothen Blutkörper normal. Im klaren dunklen Harn nichts Abnormes oder Auffälliges.

In der darauf folgenden Nacht trat etwas Erbrechen auf, der Kranke drängte des Morgens schon aus dem Spital entlassen zu werden, da der Kopfschmerz verschwunden war. Die Blaufärbung war etwas geringer geworden.

Diese Krankenbeobachtungen liessen jedenfalls vermuthen, dass das Dinitrobenzol zu diesen Vergiftungsscheinungen Veranlassung gegeben hatte, und es lohnte sich deswegen wohl, die toxikologische Wirkung dieser Substanz noch experimentell näher zu prüfen.

Eine Reihe von Vorversuchen am Frosche (A) machte ich gemeinschaftlich mit Herrn Professor Eichhorst, späterhin verfolgte ich die Sache allein.

#### A. Versuche am Frosch.

Die Thiere bekamen das Dinitrobenzol ausnahmslos in Substanz per os.

Versuch 1. Einmalige Dosis von 0,2. Nach einer Stunde schon dem Verenden nahe, nach 3 Stunden todt. Sectionsbefund: Herz leer, alle Organe blass, Magenwand intact.

Versuch 2. 0,1 Dinitrobenzol. Schon nach 5 Minuten Mattigkeit, nach 40 Minuten Ausgleiten mit den Hinterbeinen, nach 5 Stunden fast reactionslos. Wird des folgenden Tages (schein) todt gefunden. Bei der Section contrahirt sich noch das Herz ganz langsam. 12 Contractionen in der Minute. Das Blut zeigt auffällig braune Farbe.

Versuch 3. 0,05. Am ersten Tag etwas Mattigkeit, am folgenden Tag hockende Stellung ohne Reaction auf Stiche. Lässt die Extremitäten in unbequemster Stellung liegen. Vom 3. Tag an fehlt der Cornealreflex, 12 Herzcontributionen. Tod am 6. Tag. Section: Leere Herzammer, volle Atrien. Leber blass, mit einer Reihe subseröser Blutungen. Auch im Innern der Leber Blutungen. Kleine submucöse Magenblutungen. Peripherische Nerven, Hirn und Rückenmark bieten nichts Besonderes, ebenso wenig die übrigen Organe. An den Blutkörperchen fällt auf, dass die Kerne den Blutfarbstoff angenommen zu haben scheinen, während er aus dem Körper selbst mehr oder weniger verschwunden ist. Die Leber erscheint mikroskopisch hochgradig verfettet.

Versuch 4. Abgemagertes Thier erhält 0,025. Am folgenden Morgen todt. Bei der Section pulsiren die Vorhöfe noch, nicht aber der Ventrikel. An den Organen nichts Besonderes.

Versuch 5. 0,025. Am 2. Tag ist das Thier matter, oberflächliche Athmung. Am Abend des 2. Tages beim Kneifen keine Reaction mehr. Cornealreflex fehlt. Liegt flach ausgestreckt da. Am 3. Morgen todt. Hochgradige Verfettung der Leber, beginnende Herzmuskelverfettung. Keine deutliche Veränderung der Blutkörper. Blut braun.

Versuch 6. Unbekannte Dosis. Tod am 2. Tage. Poikilocytose, daneben die schon beschriebenen Veränderungen an den rothen Blutkörpern. Verfettung von Leber und Niere.

Versuch 7. 0,02. Am folgenden Tag sehr matt. Fällt häufig auf

den Rücken und gleitet aus. Reagirt auf Kneifen, aber langsam. Am 4. Tage todt: Blutaustritt unter die Submucosa des Magens. Blut chokoladefarben, an vielen Blutkörpern fällt auf, dass ihnen ein glänzendes Körnchen angehängt erscheint. Starke Leberverfettung. Herz unverändert. Verfettung von Nierenepithelien.

Versuch 8. 0,01 (ein Theil wird vom Frosch wieder nach aussen gebracht). Am folgenden Morgen matt. Trägt Reflexzuckung. Am 3. Morgen wird er in jener merkwürdigen Zwangsstellung gefunden, in die er Abends vorher gebracht wurde: Das rechte Vorderbein hochgradig nach aussen abducirt. Lässt sich jetzt auf den Rücken legen. Macht in dieser Stellung aber schwache Abwehrbewegungen. Beim Kneifen der Extremitäten keine Reflexbewegung. Am 4. Morgen ist das Thier wieder munter. Erholt sich in einigen Tagen vollkommen. Bekommt dann später nochmals 0,005 und geht daran nach 8 Tagen zu Grunde. Nieren- und Leberverfettung.

Versuch 9. 0,005. Am folgenden Morgen reactionslos. Kein Cornealreflex. Keine Herzaction mehr.

Versuch 10. 0,005. Am selben Abend noch merkwürdige Bewegungslosigkeit, nur schwache und unbeholfene Fluchtversuche. Am 2. Morgen vollkommen reactionslos. Am 3. Tod. Section zeigt nichts Besonderes.

Versuch 11. 0,0025. Am 2. und 3. Tag etwas ruhiger als gewöhnlich. Rasche Atmung am 4. und 5., sonst nichts Auffälliges. Nach 9 Tagen nochmals 0,0025; erholt sich wieder. Dann 0,005: Ruhiges Dasitzen, zieht die Beine beim Kneifen an, springt aber nicht davon. Nach 14 Tagen 0,01. Am 3. Tag Tod. Blut braun, Leber verfettet.

Versuch 12. 0,005. Am selben Abend schon keine Fluchtversuche mehr beim Kneifen mit der Pincette, aber noch Anziehen der Beine. Der selbe Befund am folgenden Morgen, Hyperästhesie der Rückenbaut! In den ersten Tagen rasche Atmung, an den späteren Tagen langsame flache Respiration. Der Frosch kann den 4. Tag auf den Rücken gelegt werden, wendet sich nur mit grösster Mühe um. Am 5. Tage todt. Section: Kaffee-farbe des Blutes. Ventrikel leer. Vorhöfe gefüllt. Magen bluthaltig. Niere und Leber verfettet.

Versuch 13. 0,003. Frosch zeigt keine Reaction.

#### B. Versuche an Kaninchen.

Versuch I. 0,01 per os. Am folgenden Tage kalte Ohren, kontrahirte Gefässe, wenig Fresslust. Am 3. Tage Erholung, am 4. ganz munter. Später bekam das Thier gelegentlich einmal 0,05 — keine Erscheinungen! Dann 0,1, wieder keine Reaction. Dann 0,5: Am folgenden Tage bedeutende Veränderungen. Das Thier frisst nicht mehr, der Harn ist ganz dunkel, eigenthümlich breitspuriger, „vorsichtiger“ Gang. Dyspnoe: 105 keuchende Respirationen, Vorderbeine stark nach vorn gestreckt, Ueberschlagen der Beine, Harnmenge sehr gering, enthält Eiweiss, Blut, Cylinder. Das Thier erhält sich in diesem Zustande unter hochgradiger Abmagerung mehrere

Tage. Dann Tod. Section: Blut braun, chokoladenfarben. An der Oberfläche der Niere sehr zahlreiche bräunliche und schwärzliche Pünktchen zu sehen. Leber makroskopisch unverändert, mikroskopisch verfettet.

Versuch II. 0,3 per os. — Das Thier zeigt nichts Besonderes. Später nochmals 0,4, am folgenden Morgen tot. Blut braun, sonst keine auffälligen Organbefunde.

Versuch III. 0,5 per os in Pulver. Nach 3 Stunden etwas kühle Ohren. Etwa 4 Stunden nach der Vergiftung wird das Blut bereits auffällig dunkel befunden. Keine Lähmungen am selben Tage. Am folgenden Morgen liegt das Thier auf der einen Seite platt hingestreckt. 84 Respirationen. Keine Reflexzuckungen mehr. Die Hinterbeine total paralytisch. Pupillen reactionslos, weit. Rectaltemperatur = 34,4. Stark reducirender Harn. Tod 22 Stunden nach der Vergiftung. Section: Das rechte Herz entleert, ziemlich reichliches flüssiges, auffällig dunkles, theerartiges Blut, das auf Zusatz von Wasser zwar deutlich hell-rother wird, aber undurchsichtig getrübt bleibt. Lungen braunrot, von der trüben Blutbeschaffenheit herrührend. Leber nichts Besonderes. Milz tief schwarzblau, fast tintenschwarz. Nieren dunkel rothbraun. Harn nichts Besonderes. In Magen und Dünndarm noch Reste des Dinitrobenzol. Magen- und Dünndarmschleimhaut lebhaft injiziert. Centralnervensystem makroskopisch nichts Abnormes.

Das Blut erscheint in der Cuvette diffus getrübt, im durchfallenden Licht fast milchig durchscheinend. Spectroskopisch nur die beiden Oxystreifen zu erkennen. Nach Zusatz von Schwefelammonium verschwinden die Oxystreifen viel rascher als beim normalen Blut.

Versuch IV. 0,4 in Pulver. Blutkörperchenzahl 5 946 660. Am selben Tage merkt man beim Thier noch nichts Auffälliges. Am folgenden Tag auffällig ruhig. Ohren gesenkt, keine Spur von motorischer Störung. Soll fast nichts gefressen haben. Blutkörperchen = 3 936 000. Das Blut ist sehr dunkel, schmutzig braun, mikroskopisch ohne Besonderheit.

Das Thier bekommt am 2. Tag nochmals 0,2 Dinitrobenzol. Zeigt nun am Tag darauf hochgradige mikroskopische Veränderung des Blutes. Fast jedes rothe Blutkörperchen zeigt ein stark lichtbrechendes helles fast fettartig glänzendes rundes Anhängselchen. Auch schwimmen sehr viele vereinzelte solche kleine glänzende runde Tröpfchen im Gesichtsfelde herum. Keine Vermehrung der Leukocyten. — Am Nachmittag zeigt das Thier hochgradige Dyspnoe: 120—140 Respirationen. Die Exspiration ist häufig laut keuchend. Das Thier stellt sich mit den Vorderbeinen „orthopnoisch“ an der Wand auf. Am späteren Nachmittag kann es nicht mehr stehen, wälzt sich hin und her. Section ergiebt denselben Befund wie III.

Versuch V. 0,4 in 3 ccm Olivenöl per os. Am selben Tage nichts Besonderes. Am folgenden das Blut stark verändert, sowohl makro- wie mikroskopisch. Am 3. Tage eiskalte Ohren, grösste Mattigkeit, lässt sich kaum mehr passiv fortschieben, sehr blasse Schleimhäute. Am 4. Tag wird das Thier tot gefunden. Harn bietet nichts Abnormes. Section: Körper hoch-

gradigst abgemagert. Lungen blass. Leber stark verfettet. Milz schwarz-roth. Blut normales Spectrum.

Versuch VI. Ein Thier, das 24 Stunden gehungert und vorher 2 mal 24 Stunden nur Brod und Wasser bekommen hatte, erhält 0,4 DNB mit 3 ccm Olivenöl emulgirt per os. Am selben Abend erscheint das Blut schon etwas trüber und dunkler durch die Ohren durchschimmernd. Am folgenden Tag ist das Thier auffällig ruhig. Das Thier erholt sich wieder vollkommen. Bekommt dann später 0,3 in Oeleulsion subcutan<sup>1)</sup> (an einer Stelle), nachdem das Blut wieder ganz normal roth geworden war. Wenige Minuten nach der Injection beginnt eine hochgradige Dyspnoe, die sich so steigert, dass die Atemfrequenz nicht mehr bestimmt werden kann.  $\frac{1}{4}$  Stunde nach der Einspritzung wird eine Ohrvene angestochen: das Blut ist jetzt dunkel braunroth. Das Thier bewegt sich langsam, setzt die Vorderbeine langsam eines nach dem andern auf, die Hinterbeine hoch abhebelnd. Am folgenden Tag springt das Thier wieder besser. Erholt sich wieder vollkommen.

3 Tage später bekommt dasselbe Kaninchen 0,4 subcutan. 1 Stunde nach Injection starke Dyspnoe: 140 Respirationen. Sehr schwerfälliges Davon-hüpfen, Ohren kühl, 2 Stunden später hat es Mühe sich von der Seitenlage wieder aufrecht zu bringen. Streckt den Kopf nach vorn. Fällt bei Gehversuchen oft auf die Seite. Nach 3 Stunden fällt es noch öfters um. Das Thier wird erst folgenden Morgens todt gefunden. Leber zeigt beginnende Verfettung. Milz schwarz. Im Magen Blutungen, desgleichen vereinzelt im Dünndarm.

Im Harn lässt sich mittelst der m-Phenyldiaminreaction Dinitrobenzol nachweisen, dagegen nicht im Blute.

Versuch VII. 0,5 in Substanz per os. Blutkörperchen zur Zeit der Vergiftung 5 588 000. Am folgenden Morgen 4 856 000. Glänzende Körnchenbildung. Am 2. Tage zeigt das Blut ganz gewaltige Veränderung: Man findet wohl mehr Hämoglobintröpfchen etwa von der  $\frac{1}{2}$  Grösse eines Blutkörpers als rothe unveränderte Blutzellen. Blutkörperchenzahl = 1 004 000. Rectaltemperatur unter 35°. Paretischer Gang. Am 3. Tag todts gefunden. Section: Leber hochgradig verfettet, in der Harnblase ein blutrother Harn mit Oxystreifen, massenhaften Cylindern und keinen Erythrocyten (reine Hämoglobinurie).

Versuch VIII. Blutkörper 5 856 000. 0,3 an 8 Injectionsstellen subcutan.  $\frac{1}{4}$  Stunde später erscheint das Blut bereits dinitrobenzolisirt. Abends Schwäche und Mattigkeit.

Am folgenden Tage 3 636 000 Blutkörperchen. Mikroskopisch Poikilocytose und zapfenartige Anhängsel in ziemlich geringem Grade. Das Thier erholt sich vollkommen.

Bekommt ein zweites Mal subcutan 0,3, Abends etwas Schwerbeweglichkeit, erholt sich.

<sup>1)</sup> Wo es sich um subcutane Verabreichung handelt kam stets eine Emulsion mit Ol. oliver. zur Anwendung.

Ein drittes Mal = 1,0 per os. Folgenden Morgen hochgradig gelähmt; kann sich nur noch schleppend bewegen. Blut dick, dunkelschwarzbraun. Mikroskopisch schon verändert, sehr stark zerknittert. Viele freie Hämoglobintropfen. Dyspnoe. Tod in der Nacht vom 2. zum 3. Tag. Section: Starke Verfettung in der Leber. Blutungen in den Lungen. Milz intensiv schwarzblau. Im Magen Blutungen. Harnblaseninhalt blutig, enthält rothe Blutkörper und Nierenepithelien.

Spectroskopisch findet man im Blut neben den wohl ausgebildeten Oxyhämoglobinstreifen einen Streifen zwischen C und D. Im Harn nur Oxystreifen.

Versuch IX. 5064000 Blutkörperchen. 0,3 auf 2 Stellen vertheilt subcutan.  $\frac{1}{2}$  Stunde später Blut bereits dunkel. Das Thier wird schwach und matt. Status idem am 2. und 3. Tag. Der Harn reducirt stark Fehling'sche Lösung, ist braunschwarz, zeigt weder Eiweiss- noch Gallenfarbstoffreaction. Dagegen giebt er nach vorausgegangener Reduction m-Phenyldiamin-reaction. Wird er direct mit Aether ausgeschüttelt, so erfolgt keine Reaction im Aetherextract. Dagegen giebt der nachträglich wieder reducirete Aetherextract die Reaction. Es geht also daraus hervor, dass der Harn unverändertes Dinitrobenzol enthält.

Am 3. Tag wird das Thier wieder etwas munterer. Allmähliche Erholung. Der Harn reducirt später nicht mehr Fehling.

Bekommt später 0,5 subcutan. Zeigt wenige Minuten hernach exquisite motorische Schwäche.  $\frac{1}{4}$  Stunden nach Injection wird das Thier schon auf der Seite liegend getroffen. Wälzt sich von der einen auf die andere Seite. 70 unregelmässige Atemzüge. Hier und da erfolgt eine kräftige stossartige Einziehung an der Thoraco-abdominalgrenze, wie von einem gewaltigen Zwerchfellkrampf herrührend. Beim Kneifen der Vorderbeine erfolgt meistens eine Reflexzuckung, nicht dagegen an den Hinterbeinen. Die Ohren eiskalt, die Atmung wird während der Beobachtung bedeutend langsamer, Luftschnappen, finale sehr tiefe keuchende Atmung. Eine Stunde nach der Vergiftung Tod. Section: Bauchvenen stark gefüllt, Blut sehr dunkelbraunroth. An den Organen makroskopisch nichts wahrzunehmen. Das Blut zeigt spectroskopisch keine Veränderung. Aber exquisiter Dinitrobenzolnachweis in demselben.

Versuch X. 1,0 in 20 ccm Olivenöl per os. Schon nach  $\frac{1}{2}$  Stunde ein deutlicher Unterschied in der Blutfärbung zwischen diesem und normalem Thier. Im Verlauf des Nachmittags das Thier matter, beschwerlicher Gang. Am folgenden Tag hatte sich das Thier ganz auffällig erholt. Der Harn schwarzbraun, enthält mikroskopisch nichts Besonderes, giebt sehr starke Dinitrobenzolreaction. Im Blute viele Poikilocyten, auffällige Verschiedenheiten der Grösse der Blutkörper: Makro- und Mikrocyten. 2336000 Erythrocyten. Das Thier erscheint stark abgemagert, springt aber lebhaft davon, wenn auch känguruhartig.

Versuch XI. 0,2 in 20 Oel per os. Nach ganz kurzer Zeit Blutver-

änderung. Am 2. Tag 3328000, am 4. Tag schon wieder 4884000 Blutkörper, ohne mikroskopische Besonderheiten.

Bekommt alsdann 1,0 zu Brei mit Wasser angerührt, per os.

Am Abend desselben Tages schwerfälliger Gang, aber immerhin keine deutliche Lähmung. Ohren sehr kühl. Am folgenden Morgen wird das Thier tot im Käfig gefunden. Abends 8 Uhr hatte man es noch in hockender Stellung gesehen. Section bot den gewöhnlichen Befund. Im Magen kleine Blutungen. Das Blut zeigte im Spectrum neben dem Oxystreifen einen Streifen zwischen C und D und zwar bei 55 (C = 48 — D = 62). (Näheres hierüber s. einen speciellen Abschnitt.)

**Versuch XII.** Ein kleiner Hund, lebhaftes Thier (5525 g) bekommt Morgens 11 Uhr (7. Jan. 1891) 0,6 Dinitrobenzol in Substanz per os. Der Hund wird 5 Uhr Abends selbigen Tags tot gefunden. Um  $3\frac{1}{2}$  Uhr traf man ihn stark heulend und keuchend atmend (28 in der Minute) auf der Seite liegend, den Kopf stark nach vorn gereckt. Um 2 Uhr soll das Thier noch stehend im Käfig gewesen sein, als man ihm das Fressen reichte. Hatte aber dazumal ängstlichen Ausdruck. Um 3 Uhr fing es an zu heulen. Section: Blut sehr dunkel, aber vielleicht etwas weniger schmutzigbraun, als das der Kaninchen. An den übrigen Organen nichts Auffälliges, Milz blass, rothbraun (im Gegensatz zu Kaninchenbefund). Magen enthält wässrigen Schleim. Im Blut wurde spectroskopisch neben den normalen Streifen ein Streifen in Roth, zwischen C und D, gefunden.

#### Inhalationsversuche.

**Versuch XIII.** Ein kräftiges Kaninchen wird etwa 1 Stunde lang derart heissen Alkohol-Dinitrobenzoldämpfen ausgesetzt, dass das in einen knapp passenden Behälter eingepferchte Thier den Kopf gerade über die dampfende Schaale halten muss. Es tritt durchaus keine Dinitrobenzolvergiftung ein: keine Blutveränderung, keine Paresen. Das Thier bleibt munter, geifert stark und zeigt sehr lebhafte Ohrgefäßinjection.

**Versuch XIV.** Eines anderen Tages wird das Thier eine Stunde lang den Dämpfen eines Gemisches von etwa 2 ccm Mono- und etwa 20 g Dinitrobenzol auf 50 ccm kochenden Alkohols ausgesetzt. Ausser Speichelstoss zeigte das Thier auch jetzt und in der Folge absolut keine Veränderung.

#### Spectroskopische Versuche.

Erst der Versuch VIII ergab spectroskopisch etwas Ungewöhnliches, obwohl ausnahmslos das Leichenblut aller Kaninchen auf's Genaueste untersucht und mit normalem Blut verglichen worden war. Es galt nun genau zu bestimmen, welcher Substanz dieser Streifen im Roth angehört. Am nächstliegenden war anzunehmen, er möge durch Bildung von Hämatin, oder aber von Methämoglobin entstanden sein, während eine dritte Möglichkeit darin bestand, dass der Streifen einen specifischen „Dinitrobenzolstreifen“ darstellte, der vielleicht identisch sein möchte mit dem von Filehne gefundenen Nitrobenzolstreifen.

Zur genaueren Untersuchung kam vor Allem das Blut des Versuchsthi-

res XI: Im Reagenzröhren zeigt dieses Blut in sehr concentrirter Lösung einen Streifen im Roth zwischen C und D, bedeutend näher bei C als bei D. Grün erscheint bei dieser Versuchsanordnung gänzlich ausgelöscht. Wird dieselbe Lösung in eine Cuvette gebracht, so sieht man 2 intensive Oxyhämoglobinstreifen, während der Streifen im Roth vollkommen verschwunden ist. Wird dagegen diese Lösung in der Cuvette noch concentrirter gemacht, so erscheint der Streifen im Roth auch wieder, und zwar an derselben Stelle wie im Röhrchen, während auch die Oxystreifen noch deutlich vorhanden sind.

Um zu entscheiden, ob dieser Streifen im Roth in seiner Lage mit derjenigen des sauren Hämatins bezw. des Methämoglobins übereinstimmt, wird einmal normales Kaninchenblut mit wenig HCl vermenkt, andererseits aus Hämatin eine salzsäure Hämatinlösung dargestellt und Folgendes festgestellt; ad HCl-Blut: 1) Es zeigt sich, dass der Hämatinstreifen des HCl-Blutes seine Lage je nach der Dichtigkeit der Lösung wechselt: Er erscheint um so weiter nach rechts, je dunkler die Lösung. 2) Der Hämatinstreifen ist nur bei einer gewissen, nicht zu geringen Concentration des Blutes zu sehen, während sonst nur die Oxyhämoglobinstreifen sichtbar werden. 3) Es gelingt einen solchen Concentrationsgrad herzustellen, dass der Streifen im Roth in seiner Lage vollkommen dem Hämatinstreifen saurer Lösung entspricht, während der Streifen des Versuchstierblutes um 2 bis 3 Theilstriche der Skala weiter nach rechts steht.

Es wird etwas normales, frisch der Ohrvene des lebenden Kaninchens entnommenes Blut mit wenigen Grammen Dinitrobenzol vermenkt und etwa 1 Stunde leicht erwärmt gehalten und dann spectroskopisch untersucht. (In Zukunft als DNB-Blut bezeichnet.) Dieses Blut zeigt nun auch einen Streifen im Roth und zwar stimmt er in seiner Lage bei einem bestimmten Concentrationsgrade der Blutlösung vollkommen mit dem Hämatinstreifen überein.

Bringt man zum Leichenblut des Thieres XI  $\text{Am}_2\text{S}$  und  $\text{NH}_3$ , so bleibt der Streifen im Roth bestehen, ebenso diejenigen im Grün (nur werden diese schwächer). Bringt man dagegen zum HCl-Blut die entsprechenden Reduktionsmittel, so erscheinen sehr bald (so gut wie sofort) die Streifen des reducirten Hämatins: gegenüber den Oxyhämoglobinstreifen bedeutend nach rechts binaus gerückte Streifen im Grün. Der Streifen im Roth wird bedeutend schwächer, verschwindet aber nicht vollkommen.

Wird DNB-Blut mit Schwefelammonium und Ammoniak versetzt, so bleiben die Oxystreifen unverändert, und der Streifen im Roth rückt um etwa 3 Theilstriche nach rechts.

Zwei Tage später zeigten diese Lösungen folgendes Verhalten: Der Streifen im Roth des DNB-Blutes ist bedeutend breiter geworden. Das Thier XI-Blut zeigt immer noch den Streifen im Roth: etwas weiter nach rechts als die anderen Lösungen. Auch heute lässt sich wieder feststellen, wie sehr der Streifen im Roth der HCl-Blutlösung in seiner Lage variiren kann: Die eine dunklere Lösung zeigt den Streifen im Roth 4 Theilstriche weiter nach rechts verlagert als eine nicht unbedeutend hellere.

Das mit  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  und  $\text{NH}_3$  versetzte Thier XI-Blut zeigt heute immer noch den Streifen im Roth und daneben einen breiten Streifen im Grün (reducirtes Hämoglobin!), während das mit den eben genannten Mitteln versetzte  $\text{HCl}$ -Blut, bei noch eben angedeutetem Absorptionsstreifen im Roth, im Grünen die beiden nach rechts verschobenen Streifen des reducirten Hämatins zeigt.

Vor der spectroskopischen Untersuchung des Hundebloodes (Versuch XII) wird die Lage der Linien C, D und E in unserem Spectroskop bei unverrückbar gemachter Skala bestimmt. C liegt bei 48, D bei 62 und E bei 80,5.

Eine mässig verdünnte Lösung dieses Hundebloodes in die Eprouvette gebracht zeigt den Streifen im Roth zwischen 50 und 52, Grün dunkel. Bringt man zu diesem Blute Schwefelammon und Ammoniak, so wird dieser Streifen um mindestens 2 Theilstriche nach rechts verschoben. In der Cuvette zeigt das „nicht reducirete Blut“ die beiden Oxyhämoglobinstreifen, das reduciret den Streifen des reducirten Hämoglobins.

Späterhin wurde nochmals bei ausserhalb des Thierkörpers mit DNB versetztem Blut die Lage der Streifen bestimmt, sowohl ohne als mit Zusatz der Reductionsmittel.

Es zeigt sich dann:

- 1) ohne Zus. ein Streifen im Roth zw. 50 u. 52, im Grün zw. 62 u. 66 u. 70 u. 77
- 2) nach - von  $\text{Am}_2\text{S}$  - - - 52 - 55, - - - 62 - 66 - 70 - 77
- 3) - - -  $\text{NH}_3$  - - - 54 - 58, - - - 60 - 65 - 70 - 77
- 4) - - -  $\text{Am}_2\text{S} + \text{NH}_3$  - - - 52 - 55, - - - 60 - 65 - 70 - 77

Mein verehrter Freund, Herr Carl Egli, Prof. der Chemie an der Zürcher Cantonsschule hatte die Freundlichkeit ganz unabhängig von meinen Befunden die Bestimmung auch vorzunehmen, damit wir so zu möglichst sicheren Resultaten gelangen würden. Er bestätigte beinahe ohne Ausnahme meine Bestimmungen, nur dass es ihm einmal gelang, nach Zusatz von Schwefelammon und Ammoniak nicht nur einen Streifen in Roth, zwischen 52 und 55, sondern noch einen schwachen Schatten zwischen 47 und 49 wahrzunehmen. In einem zweiten Versuche gelang dies nicht mehr. Nach längerem Stehen wurden die Streifen im Roth des mit den genannten Reagentien versetzten Blutes nach links hin nicht unbedeutend breiter.

Ueber die Schlussfolgerungen betreffend die Zugehörigkeit der Streifen im Roth und über einiges andere Bemerkenswerthe werde ich mich weiter unten aussprechen.

#### Pathologisch-Anatomisches.

Milz, Leber, Nieren, Herz, Rückenmark und einige peripherische Nerven verschiedener Versuchskaninchen (IV, V, VII, IX) waren in Alkohol, und

zum Theil in Müller'scher Flüssigkeit gehärtet worden, und wurden nachträglich untersucht. Die pathologisch-anatomische Ausbeute war aber eine noch viel geringere als an den frischen Präparaten. Durchweg zeigte sich auch in den Schnitten hochgradige Stauungsmilz. In einigen Versuchen (V, VII) fanden sich in der Niere Veränderungen. In Versuch V findet man körnige abgestossene Massen mit noch deutlich gekernten Nierenepithelien vermengt in den gewundenen Harnkanälchen, und in den Henle'schen Schleifen der Niere VII lagen sehr lange Hämoglobincylinder. Ganz intact waren durchwegs die Glomeruli und die Kernfärbung der Harnkanälchenepithelien war überall eine tadellose.

Weder in den Leber- noch Herzmuskel-schnitten zeigte sich eine Abnormalität, während in den frisch untersuchten Organen die Leber ausnahmslos entweder schon makroskopisch oder dann sicherlich mikroskopisch mehr oder weniger hochgradige Verfettung aufwies, und Körnung und kleinere und grössere Fettropfen waren auch hin und wieder an den frisch untersuchten Herzmuskelfasern wahrzunehmen.

Constant so weit untersucht, war die Intactheit an Rückenmarksschnitten, sowie an peripherischen Nerven.

Die subpleuralen, sowie die submucösen Magen- und Darmblutungen sind schon angeführt worden.

Wenn wir nun in Kürze die Versuchsergebnisse zusammenstellen sollen, so finden wir für den Frosch die tödtliche Dosis des Dinitrobenzols bei 0,005—0,01 (Vers. 11), für das Kaninchen ist sie nach meinen Versuchen beinahe 100mal grösser: 0,4 bis 0,5, für den Hund liegt sie, nach dem einzigen Versuch zu schliessen, jedenfalls sehr nahe derjenigen des Kaninchens, wenn nicht darunter: 0,6 tödte ja schon nach wenigen Stunden.

Als die imponirendsten Vergiftungssymptome bei den Versuchstieren treten auf: Veränderungen des Blutes, Lähmungen und hochgradige Dyspnoe.

Das Blut des Frosches war nicht erschöpfend untersucht worden, vor Allem fehlten spectroskopische Untersuchungen. Ofters aber ist in den ausführlicheren hier nicht wiedergegebenen Versuchsprotocollen die Chocoladenfarbe des Blutes erwähnt; auch ist öfters angegeben, wie im schwersten Stadium der Vergiftung der Frosch seine Hautfarbe zum Dunkeln, in's Schwarzbraune, wechselte, was recht wohl mit der Veränderung der Blutfarbe in Zusammenhang gebracht werden kann. Ein merkwürdiger Befund am Froschblut war in einigen Malen (besonders bei recht hohen Dosen) die Entfärbung des Blutkörperchenstromas, und eine relativ stärkere Pigmentirung des Kernes.

Viel eingehender ist alsdann das Blut des Kaninchens untersucht worden, und geht aus den doch recht zahlreichen Beobachtungen unwiderleglich hervor, dass das Dinitrobenzol ein sehr schweres Blutgift ist. Die ausnahmslose Veränderung der Blutfarbe — ein trübes dunkles Chocoladenbraunwerden ist in den Protocollen erwähnt — macht schon *a priori* wahrscheinlich, dass sich auch substantiell parallel gehende Veränderungen vorfinden müssen, und diese Vermuthung wird auch vollkommen bestätigt durch die mikroskopische Untersuchung, durch die Blutkörperchenzählung und durch den spectroskopischen Befund.

Die mikroskopischen Veränderungen sind ganz gewaltige, in ihren Erscheinungen einheitliche: Hochgradigste Zerstörung der rothen Blutkörper, Zerknitterung derselben, Abschnürungen von einzelnen oder mehreren kleineren Hämoglobintröpfchen, Bildung von Blutkörperchentrümmern. Ich verweise zur Illustrirung des Gesagten auf die beigegebenen Abbildungen, welche die Blutpräparate von Versuch VI und VII wiedergeben (s. Taf. XI.).

Dass eine ungeheuere Menge von Blutkörperchen dabei wirklich zu Grunde geht, darüber belehren uns eine Reihe systematischer Zählungen mittelst des Thoma-Zeiss'schen Apparates. Versuchstier VII zeigt vor der Vergiftung = 5588000, am Tage nach derselben nur mehr 4856000 und einen Tag später noch 1004000 Blutkörper, am dritten Tage nach der Vergiftung Tod. Bemerkenswerth ist auch Versuch X, in welchem sich das Kaninchen mit nur mehr 1416000 Erythrocyten wieder erholt!

Von grossem Interesse war uns das spectroskopische Verhalten des Blutes. Nach einer Reihe von Misserfolgen waren wir anfänglich geneigt anzunehmen, dass überhaupt eine spectroskopische Veränderung sich nicht einstelle, bis wir später (Versuch VIII) ein Spectrum fanden, das als Auffälligkeit neben den beiden normalen Oxyhämoglobinstreifen einen Streifen im Roth aufwies, der wegen seines eigenthümlichen Verhaltens gegenüber Schwefelammonium und Ammoniak, trotz der unter Umständen zu erzielenden Coincidenz der Lage mit dem Streifen des sauren Hämatins und des Methämoglobin weder der einen noch der anderen dieser Substanzen zugesprochen werden darf, sondern

als ein „Dinitrobenzol“-Absorptionsstreifen taxirt werden muss. Ganz unaufgeklärt ist die Erscheinung, dass bei ein und derselben Thiergattung der Streifen bald fehlt, bald vorhanden ist. Denn wir dürfen dieses Factum nicht etwa auf die Höhe der Dosirung zurückführen, da ich späterhin bei Gelegenheit nicht hierher gehöriger Versuche Kaninchen mit noch höheren Dosen DNB vergiftete und trotzdem jede Andeutung der bewussten Streifen fehlte. Möglich, dass das Gift eine bestimmte Zeit (1 bis mehrere Tage) auf das Blut eingewirkt haben muss, bezw. das Thier so lange am Leben bleiben muss, wenn es überhaupt spectroskopisch etwas Abnormes zeigen soll. Allein dann müssen wir auch postuliren, dass die Giftmenge eine beträchtlich hohe, die minimal lethale bedeutend überschreitende sei, denn bei allen vor dem Thier VIII zu Grunde gegangenen haben wir ja den Streifen vermisst. Aber auch gegen diese so wie so schon etwas geschraubte Hypothese scheint der Versuch XII zu sprechen: Das Leichenblut des nach wenigen Stunden nach der Vergiftung zu Grunde gegangenen Hundes zeigte den Streifen im Roth. Wir wären also gezwungen für das Hundeblut wieder anderes Verhalten anzunehmen, ich abstrahirte aus äusseren Gründen von weiteren dahin gehenden Versuchen, und bin deshalb nicht im Stande, etwas Positives in dieser Richtung auszusagen.

Im Gegensatz zu diesem Verhalten soll die Regelmässigkeit, ja Ausnahmslosigkeit hervorgehoben werden, mit welcher das ausserhalb des Tieres mit DNB vermengte Blut in einer grösseren Anzahl von Versuchen den „Dinitrobenzol“-Streifen zeigte.

Durch den Nachweis des m-Phenyldiamin im durch Zinn und Salzsäure reducierten Blut des dinitrobenzolisirten Thieres, was uns mehrere Male mit Leichtigkeit gelang, ist der directe Nachweis erbracht, dass das Dinitrobenzol als solches in's Blut übergeht und als solches kreist.

Ein Versuch sollte darüber belehren, ob vielleicht auch Dinitrophenol im Blut nachweisbar wäre.

Das Blut des Versuchsthieres XI wurde mit HCl angesäuert und mit Aether gut ausgeschüttelt, der Aether abdestillirt, der Rückstand alkalisch gemacht und wieder ausgeäthert. Der zweite Aetherextract musste das Dinitrobenzol, der alkalische Rück-

stand das Dinitrophenol enthalten. Der Rückstand wird ange-säuert, mit Aether extrahirt und mit Eisenchlorid, Chlorkalk, Bromwasser und Kal. bichrom. auf Phenol geprüft. Die Probe fällt hierauf negativ aus, während stark ausgesprochene Reaction für Dinitrobenzol besteht.

Eine recht bemerkenswerthe Veränderung des Blutes durch das Dinitrobenzol besteht darin, dass das DNB-Blut mit Wasser verdünnt nicht mehr, wie das normale Blut reine Lackfarbe wird, sondern zum Theil noch Deckfarbe bleibt und fast leicht milchig getrübt erscheint.

Endlich soll noch die Schnelligkeit hervorgehoben werden, mit welcher im lebenden Körper die Blutfarbe des vergifteten Thieres sich ändert. Bei subcutaner Anwendungsweise handelte es sich in einem Falle (Versuch IX) um beinahe „sofortige“ Veränderung, bei Darreichung des Mittels per os konnte ein Unterschied in der Blutfarbe der Ohrgefässen schon nach  $\frac{1}{2}$  Stunde nachgewiesen werden. Das Dinitrobenzol geht also offenbar sehr rasch in die Blutbahn über und in der Raschheit des Blutfarbe-wechsels findet auch der hochgradig deletäre Charakter des DNB als Blutgift seinen besten Ausdruck.

Nächst der Blutveränderung bilden Lähmungen das her-vorstechendste Symptom der acuten Dinitrobenzolvergiftung beim Thiere. Aber wenn wir nach unseren Beobachtungen ein typisches Bild derselben beschreiben sollten, so würde es uns doch recht schwer fallen. Als Frühscheinung der Vergiftung treten beim Frosch und beim Kaninchen geringe Paresen sämmtlicher Extremitäten auf. Langsame und träge Reaction, langsames Auf-setzen der Beine, scheinbar vorsichtiger abtastender Gang, auf-fallend hochbeiniger Gang, känguruhartiges Hüpfen sind des öf-ten vermerkt. Schliesslich sind als Spätstadien bei Frosch und Kaninchen (und auch beim Hunde) ausgesprochene totale schlaffe Lähmungen aller Extremitäten häufig beobachtet. Das hintere Extremitätenpaar ist beim Kaninchen gewöhnlich früher und hochgradiger gelähmt, als das vordere.

Krämpfe kamen nur ein einziges Mal andeutungsweise zur Beobachtung (Vers. IX, subcut. Inject.).

Im Acme-Stadium der Vergiftung waren die Pupillen der Kaninchen fast durchweg starr und etwas erweitert.

Die Dyspnoe äusserte sich in dem ersten Stadium der Vergiftung als rasche ziemlich flache Athmung, die dann beim Kaninchen später äusserst tief, keuchend und dem entsprechend langsamer wird. Gegen den Exitus hin ist die Athmung gerade zu auffällig langsam, sehr vertieft, mit starker Flanken-einziehung, hin und wieder findet man Andeutung wahrer Orthopnoe: die Thiere richten sich mit den Vorderfüssen an Wänden und Gegenständen auf. Häufig wird Luftschnappen beobachtet.

Hier wird nun wohl am passendsten jenes Symptom berührt, das bei der Vergiftung des Menschen eine so hervorragende Rolle spielt, ich meine die Blaufärbung von Haut und Schleimhäuten, die Cyanose.

Bei unseren Thieren tritt sie so sehr in den Hintergrund, besonders auch gegenüber der hochgradigen Anämie, dass wir höchstens von einem Livor der Lippen und Zunge und Con-junctiven, nicht aber von einer Blausucht zu sprechen berech-tigt sind.

Was den Harn anbetrifft, so ändert er so gut wie aus-nahmslos unter der Einwirkung einer genügend starken Giftdose seine Farbe. Er wird dunkel braungelb bis tief schwarzbraun. In den späteren Stadien der Vergiftung oder bei sehr hochdosier-ger Intoxication wird der Harn nur sehr spärlich gelassen. Aus-nahmsweise findet man im Verlaufe der Vergiftung eine stark reducirende Substanz im Harn (Vers. III u. IX). Unter Umständen kann der Urin das Bild des acut nephritischen darbieten (Ver-such I). Im siebenten Versuche wurde Hämoglobinurie beob-achtet. Endlich ist uns zu verschiedenen Malen der Nachweis des Dinitrobenzols im Harn durch die Phenylendiaminreaction gelungen. Die Probe kam in der Weise zur Ausführung, dass etwas Harn mit Zinn (Stanniol) und rauchender HCl versetzt wurde; dann erwärmt man unter lebhaftem Umschütteln. Nach einiger Zeit macht man mit NaOH alkalisch, schüttelt mit Aether aus und verdampft den Aetherextract. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen, und giebt, so die Probe positiv ausfällt, mit  $\text{NO}_2\text{H}$  deutliche Gelbfärbung.

Um darzuthun, dass es wirklich das Dinitrobenzol ist, das wir durch diese Probe nachwiesen und nicht etwa ein Abspaltungsproduct desselben, z. B. das Phenylendiamin selbst,

das neben Nitranilin aus dem DNB sich hätte bilden können, wurde einmal der Harn auch direct, ohne vorausgehende Reduction ausgeäthert, und dann die Probe mit Nitrose angestellt. Sie fiel negativ aus, während der noch nachträglich reducire Aetherextract wieder deutliche Meta-Phenylendiaminreaction ergab. Der Harn enthält also gerade wie das Blut, was übrigens wohl anzunehmen war, unverändertes Dinitrobenzol. Auf Phenole wurde der Harn, gerade wie auch das Blut, mit negativem Resultat untersucht.

In den ersten Stadien der Vergiftung wird eine constante Beeinflussung der Rectaltemperatur des Thieres nicht beobachtet, während im späteren Verlauf eine hochgradige Herabsetzung derselben regelmässig auftritt. Doch darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass gerade als eines der ersten Vergiftungssymptome eine auffallende Kühle der Ohren sich zeigt, so dass wir daraus wohl höchst wahrscheinlich auf ein Sinken der Hauttemperatur schon zu Beginn der Vergiftungserscheinungen schliessen dürfen.

Das Dinitrobenzol wirkte am schnellsten und intensivsten, was übrigens auch zum Vornherein zu erwarten war, wenn es in Lösung in's Unterhautzellgewebe gespritzt wurde. Ein wesentlicher Unterschied in der Giftwirkung konnte nicht gefunden werden, ob man das Gift als Pulver, Lösung, Emulsion oder Brei in den Magen verbrachte.

Endlich soll noch der Versuch XIII hervorgehoben werden, in welchem es nicht gelang, beim Kaninchen durch Zuführung des Dinitrobenzols in Alkoholdämpfen Vergiftungerscheinungen herbeizuführen. Der Controlversuch XIV mit dem einfachen, sehr viel flüchtigeren Mononitrobenzol, der zu demselbem Ende führte, zeigt jedenfalls so viel, dass aus dem negativen Ausfall des erstgenannten Versuches nicht etwa auf die Unmöglichkeit einer solchen Vergiftungsweise beim Menschen geschlossen werden darf.

Ueber die Organbefunde der mit DNB vergifteten Kaninchen brauchen wir uns nicht mehr auszulassen, sondern verweisen auf S. 250.

Um nach der Darlegung unserer eigenen Versuche auf das bisher in der Literatur über das Dinitrobenzol Bekannte überzugehen, muss zum Vornherein hervorgehoben werden, dass bis

in die neueste Zeit das DNB in der toxikologischen Literatur eine kaum gewürdigte Substanz war.

Ich fand es nur von einem russischen Forscher, Starkow<sup>1)</sup>, angeführt, in einer Arbeit: „Zur Toxikologie der Körper der Benzingruppen, des Nitroglycerin, der Salpeter- und Schwefelsäure“. Eines seiner Versuchsergebnisse lautet: „Das Binitrobenzin, dessen giftige Wirkung in der Toxikologie eine neue bis jetzt noch unbekannt gewesene Thatsache ist, bietet in toxikologischer Hinsicht, abgesehen von seinen anderen Eigenschaften insofern noch Interesse, als die stark giftige Wirkung dieses Präparates in keinem Verhältnisse zu seiner schwachen Löslichkeit steht“. Im Uebrigen constatirt Starkow, dass das Blut in allen Fällen, ohne Ausnahme ausser den 2 Oxystreifen noch einen Absorptionsstreifen auf der Grenze des rothen und orangen Theiles des Spectrums, entsprechend der Frauenhofer'schen Linie C zeige. Dieser Streifen wurde von ihm auch im Blut erhalten, welches in unmittelbarer Berührung mit DNB ausserhalb des Organismus gebracht wurde. Restituirende Mittel, wie Schwefelammonium oder eine ammoniakalische Lösung von weinstein-saurem Eisenoxyd rückten den Streifen etwas nach rechts. Nach Einwirkung aber von  $\text{NH}_3$  verschwand er, nur die 2 Oxyhämoglobinstreifen hinterlassend. Auch wird hier in einer gelegentlichen Bemerkung angeführt, dass 3 Gran (0,18 g) DNB in den Magen eines Hundes mittlerer Grösse eingeführt, als eine wenn auch länger wirkende (2—3 Tage), so doch absolut tödtliche Gabe bezeichnet<sup>2)</sup>.

Vor 2 Jahren hat Prosser White<sup>3)</sup> über 50 Vergiftungsfälle von Mono- und Dinitrobenzol berichtet, aus dem Referat und nach dem Titel des Originals zu schliessen, sind aber wohl auch im Original die Vergiftungserscheinungen zwischen Mono- und Dinitrobenzol nicht gesondert beschrieben, sondern wohl alle unter einem Bilde betrachtet. Der Autor betont die ziemlich ausgedehnte Verwendung des DNB zur Herstellung des Explosivstoffes Roburit.

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 52. 1871.

<sup>2)</sup> Diese Notiz, wenn sie mir gegenwärtig gewesen wäre, hätte mich bei dem Hundeversuch allerdings zu grösserer Vorsicht mahnen müssen.

<sup>3)</sup> The toxic effects of nitrobenzol. Practitioner. XLIII. 1. Juli 1889.  
Refer. in Schmidt's Jahrb. 1890. No. 2. S. 13.

Sodann giebt Nieden<sup>1)</sup> in Bochum Bericht über einen Fall von Roburitvergiftung mit Amblyopie, welche jedenfalls auf eine Vergiftung mit DNB hinausläuft: Kurzathmigkeit, Herzklöpfen, Brechneigung, Appetitlosigkeit, Benommenheit des Kopfes und heftige Schwindelerscheinungen. Bei Fortdauer dieser Erscheinungen Amblyopie. Dabei bestand hochgradige Blaufärbung der Haut.

Diese Roburitvergiftungen kommen in der in Witten gelegenen Fabrik recht häufig vor: von 33 Arbeitern waren innerhalb Jahresfrist 25, bald mehr bald minder heftig erkrankt, wobei allerdings alle in Genesung übergingen.

Nachdem ich meine Versuche bereits vollständig abgeschlossen hatte, wurde ich durch eine Arbeit Falkenberg's<sup>2)</sup> auf eine Dissertation von Röhl<sup>3)</sup> aufmerksam gemacht.

Verfasser dieser Arbeit, unter Nasse's Leitung und Thierfelder's mikroskopischer Beihilfe geschrieben, geht von der Giftwirkung des Roburit aus, nach seinen Untersuchungen ein Gemenge von etwa 4 Theilen Ammoniumnitrat mit 1 Theil rohem Meta-Dinitrobenzol.

Im Symptomenbild der chronischen Arbeitervergiftung in der Roburitfabrik hebt Röhl Folgendes hervor: Allgemeine Entkräftung, Abmagerung, Verdauungsbeschwerden, mehr oder weniger starke Leber- und Milzschwellung, schmutzig gelbe Verfärbung der Haut. Die Schleimhäute werden blass und nehmen in schweren Fällen, die mit Athemnoth verbunden sind, eine schmutzig cyanotische Färbung an. Kopfschwindel, Mückentanzen und starker Nebel vor den Augen. Bei längerer Einwirkung des Giftes treten sensible Reizerscheinungen der unteren Extremitäten ein. Taubheit und Kältegefühl, filziges Gefühl unter den Fusssohlen ist verbunden mit Kriebeln in den Beinen, schliesslich Gefühl von Schwere in den Beinen und mühsame Beweglichkeit. Der Urin zeigt verschiedene Verfärbungen: goldgelb, roth und schwärzlich. Eiweiss und Zucker wurden nicht gefunden. Das Blut hat bei den Schwerkranken eine mehr oder weniger tief chocoladenbraune Farbe. Je nach der Schwere der Krank-

<sup>1)</sup> Centralbl. f. prakt. Augenheilkunde. XII. Jahrg. 1888.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 123. Heft 3. 1891.

<sup>3)</sup> Ueber acute und chron. Intoxications durch Nitrokörper der Benzolreihe. Rostocker Dissertat. 1890.

heit schwankt die Wiederherstellungsdauer zwischen 3 Wochen bis  $\frac{1}{2}$  Jahr. Am längsten bleibt bleiches Aussehen und Sehstörung.

In Folge seiner vorwiegend chronischen Vergiftungsversuche am Frosch, Kaninchen und Hund kommt dann Röhl zu folgenden Schlussfolgerungen über die Wirkung der Nitrokörper der Benzolreihe (Nitro- und Meta-Dinitrobenzol). Es lassen sich 2 Hauptwirkungen feststellen: 1) eine Wirkung auf das Centralnervensystem, die sich kund giebt in Lähmungen einfacher und complicirter Natur, und ferner in Krämpfen, und 2) eine Hauptwirkung, die sich auf die im Blute der Versuchsthiere vor sich gehenden Veränderungen bezieht, und zwar ergab sich hier: a) dass das mit  $H_2O$  versetzte Blut nicht vollkommen lackfarben wird, wie normales Blut, sondern mehr oder weniger Deckfarbe bleibt; b) dass eine charakteristische Änderung der Form der rothen Blutkörper eintritt; c) dass bei bestimmten Thieren Absorptionsstreifen im Spectrum auftreten, und zwar einmal der Methämoglobinstreifen — bei den mit DNB behandelten Hunden und Fröschen, aber nicht bei den Kaninchen, und dann der vom Methämoglobinstreifen etwas nach dem Blau zu liegende Nitrobenzolstreifen Filehne's (bei den mit Roburit und bei den mit Nitrobenzol vergifteten Kaninchen).

An einer anderen Stelle lässt sich Röhl folgendermaassen über die Wirkung der Gifte auf das Blut aus: Die rothen Blutkörperchen erleiden eine fortschreitende, zu allmählicher Zerstörung führende Formveränderung durch den Uebergang rother Blutscheiben in „Schatten“, deren Peripherie stark lichtbrechende Körnchen einnehmen, und durch Bildung von Mikrocyten. Neben dieser Formveränderung der rothen Blutkörperchen (vielleicht auch mit in Folge von ihr) tritt eine Umwandlung des OHgl in MetHgl bezw. Nitrobenzol-Hämoglobin oder eine andere dem Wesen nach noch nicht bekannte Umsetzung des Hämoglobins z. B. bei den Kaninchen ein. Dadurch verliert das Blut die dem Hämoglobin inne wohnende Fähigkeit der zur Oxydation der Gewebe genügenden Aufnahme von O. Die Folge davon ist die dunkle Farbe des nitro- bzw. dinitrobenzolisirten Blutes, ferner Dyspnoe, Cyanose, und im weiteren Verlaufe Lähmungen . . . . Das Metadinitrobenzol liess extra vitam im Blutspectrum sicher den Methämoglobinstreifen erkennen, während

intra vitam nur bei Hunden und Fröschen, — nicht bei Kaninchen — dieses Resultat erzielt wurde.

Röhl unterscheidet 3 verschiedene Intoxicationsgrade; er charakterisiert und erklärt sie auf folgende Weise:

1) Geringster Grad: Störung des allgemeinen Wohlbefindens = Folge der Blutveränderung, indem durch die beginnende Zersetzung des Blutes die O-Zufuhr in den Geweben zerstört wird.

2) Mittlerer Grad: Lähmungen erst in dem einen, dann in dem anderen Extremitätenpaare; weiterhin Lähmung der Respirationsmuskeln und starke Dyspnoe. Diese Erscheinungen sind Folgen der Einwirkungen auf das Centralnervensystem, weil das O-arme und relativ CO<sub>2</sub>-reiche Blut auf die Centren der motorischen Leitungsbahnen und der Respiration im Hirne und verlängerten Marke einen lähmenden Einfluss ausübt.

3) Höchster Grad: allgemeine Lähmung, Caput obstipum, Trismus, dann Tetanus, und Opisthotonus sind wohl zum grössten Theil auf Rechnung des Centralnervensystems zu setzen. Dieser Grad tritt hauptsächlich bei rapidem Verlaufe der acuten Vergiftungen auf.

Soweit Röhl! — Nun erschien vor wenigen Monaten eine weitere unserren Gegenstand betreffende Arbeit von Schröder und Strassmann<sup>1)</sup>.

Bei der Besprechung des klinischen Bildes hebt Schröder als besondere Auffälligkeiten desselben hervor die Magendarmkatarrhe, die colossale Abgeschlagenheit der meist sehr kräftigen Männer, und die Blaufärbung der Lippen. Auffällig war auch die dunkle Farbe des Harns. Gallenfarbstoff konnte nicht nachgewiesen werden, dagegen gelang es mehrfach die Phenylendiaminreaction zu erhalten. Es war demnach Dinitrobenzol als solches im Harne vorhanden.

Im experimentellen Theil dieser Arbeit (von Schröder und Strassmann) wird gelegentlich eines Kaninchenversuches erwähnt, dass sich im Blut auffällig viel veränderte Blutkörper (zackige Formen mit stark glänzenden Punkten am Rande) fanden. Erwähnt sei hier auch ein Versuch am Kaninchen, vermittelst Dampfform Vergiftungserscheinungen hervorzurufen, er fiel vollkommen negativ aus.

<sup>1)</sup> Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medicin. April 1891. Suppl.-Heft.

Die genannten Autoren kommen zu dem Schlusse, dass das Dinitrobenzol vor Allem ein Nervengift sei, ein Körper, der Lähmungen der gesammtten Musculatur herbeiföhre, und durch Lähmung der Athemmuskeln schliesslich zum Tode föhre. Sie rasonniren dabei folgendermaassen: „Was den Mechanismus der Giftwirkung anlangt, so hat die mikroskopische und spectroskopische Untersuchung zwar in einzelnen Versuchen Abweichungen des Blutes von der Norm ergeben, doch haben wir weder constante noch schwere Veränderungen des Blutfarbstoffes oder der Blutkörperchen nachweisen können. Es findet sicher keine Bildung von Methämoglobin statt und Beweise für eine erhebliche Dissolution der rothen Blutkörperchen fanden sich weder am Blute selbst, noch an den anderen Organen. Die Einwirkung des DNB auf das Nervensystem erklärt uns vollkommen die beim Menschen beobachteten und durch den Magendarmkatarrh und die Gelbsucht allein nicht genügend motivirte Allgemeinerscheinungen, vor Allem die grosse Muskelschwäche und Hinfälligkeit, so dass also von dieser Seite her die Annahme einer Blutalteration nicht mehr nothwendig erscheint.“

Ich habe bis jetzt keine Gelegenheit gehabt eine sehr eingehende Arbeit Filehne's<sup>1)</sup> zu erwähnen: „Ueber die Giftwirkung des Nitrobenzols.“ Damit mich meine vorgesteckte Arbeit nicht zu weit abfähre, hatte ich mir vorgenommen, zwar die für mich in Betracht kommenden Versuchsanordnungen mit dem DNB möglichst in Anlehnung an Filehne's Arbeit vorzunehmen, mich aber andererseits mit dem Mononitrobenzol gar nicht zu befassen. So nun aber unsere Versuche abgeschlossen und eine überaus grosse Aehnlichkeit in der Giftwirkung des Di- mit dem Mononitrobenzol sich ergab, was ja übrigens keineswegs überrascht, so erschien es mir unnatürlich, sollte man die grundlegende Experimentalstudie Filehne's nicht mit in die Besprechung hereinziehen.

Filehne fand, dass das Nitrobenzol auf Frösche nur lähmend wirke, auf Warmblüter je nachdem lähmend allein oder krampferregend, oder beides. „Hier hängt die Art der Wirkung von der Schnelligkeit des Uebertritts des Giftes aus dem Blute

<sup>1)</sup> Kritisch-experimentelle Untersuchung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. IX. 1878.

in das Centralnervensystem ab. Bei schnellem Uebertritt sind nur Krämpfe, bei sehr protrahirtem Uebertritt nur Lähmungen die Folge. Das Blut der Säugetiere wird chocoladebraun. Dyspnoe ist constant, besonders bei schnellerer Wirkung. Das Blut, welches im nitrobenzolvergifteten Thiere kreist, verliert die Fähigkeit O aufzunehmen. Der Volum-Procentgehalt sinkt bei Hunden bis unter 1 pCt. im arteriellen Blute (statt 17 pCt.). In Folge der hierdurch bedingten Dyspnoe exhalirt das Thier mehr CO<sub>2</sub> als in der Norm, während es weniger O aufnimmt. Die Blaufärbung der nitrobenzolvergifteten Menschen, für die sich am Thiere stets Analogien finden, erklärt sich aus dem Angegebenen. Kaninchen sterben bevor ihr Blut gänzlich aufhört arterialisirbar zu sein und das Kaninchenblut zeigt bis zum letzten Augenblick keine Aenderung des spectroskopischen Verhaltens. Beim Hunde entsteht zwischen den Linien C und D und zwar rechts neben der Stelle des Hämatinstreifens ein Absorptionsstreifen, der auch vom Blut der Leichen (aber weiter links) geliefert wird, deren Blut aber nicht mehr arterialisirbar ist und trotz Schüttelns mit Luft die Oxyhämoglobinstreifen nicht mehr liefert. Eine Umwandlung des Giftes in Anilin oder in Blausäure im Organismus kommt nicht vor.“

Diese Ergebnisse Filehne's sind uns in mehrfacher Beziehung wichtig. Einmal giebt er jenem Absorptionsstreifen im Roth seine ganz eigenartige Stellung, indem er ihn weder den Hämatinstreifen saurer Lösung [Starkow, Lewin<sup>1)</sup>], noch dem Methämoglobin zuschreibt, sondern ihn als eigentlichen „Nitrobenzolstreifen“ taxirt.

Die Lage unseres Streifens, sein Verhalten gegen Zusatz von Am<sub>2</sub>S lassen es mehr wie wahrscheinlich erscheinen, dass unser Dinitrobenzolstreifen vollkommen dem Nitrobenzolstreifen Filehne's entspreche.

Röhl bleibt uns leider den Beweis vollkommen schuldig, dass er es wirklich mit dem Methämoglobinstreifen zu thun hatte: der Widerspruch früherer Forscher bezüglich der Klärung des „Nitrobenzolstreifens“ hätten ihn veranlassen sollen, den DNB-Streifen in seiner Lage und in seinem Verhalten zu den Reduktionsmitteln, gegen Alkalien u. s. w. genau zu beschreiben.

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 76.

Ganz auffälligerweise fand Röhl ein einziges Mal den Nitrobenzolstreifen Filehne's bei einem Kaninchen, das mit Roburit vergiftet war, wo also in der That doch auch das m-Dinitrobenzol die Ursache des Streifens gewesen sein muss — aber bei den Versuchen mit dem rohen und gereinigten Dinitrobenzol fand er dann, wie schon früher geschildert, den „Methämoglobin“streifen.

Unser höchst inconstant positiver spectroskopischer Befund findet würdige Pendants in den Beobachtungen Röhl's einer- und Schröder und Strassmann's andererseits: Röhl fand seinen „Methämoglobin“streifen stets im extravitalen Blutspectrum, intra vitam nur beim Hunde und Frosch, Schröder und Strassmann vermissten jedes abnorme spectroskopische Verhalten bei Hunden und Kaninchen und ich fand jenen Streifen im Roth zeitweise im Leichenblute bei Kaninchen und beim Hunde und konnte ihn mit Leichtigkeit extra vitam erzeugen.

Es ist recht schwer zu sagen, worauf diese Differenzen beruhen, dass die mehr oder weniger chronische bzw. acute Vergiftung, und die grössere oder geringere Resistenzfähigkeit der betreffenden Thiergattung und des einzelnen Individuumus dazu beitragen werden, erscheint mir wahrscheinlich, allein eine bestimmte Erklärung vermögen wir nicht abzugeben.

Wir haben schon in der Zusammenfassung unserer eigenen Befunde genügend hervorgehoben, dass wir die Blutveränderung als die constanteste und wohl als eine der wesentlichsten Giftwirkungen betrachten müssen: Unsere Zählungen, die makro- und mikroskopischen Beobachtungen sprechen ja deutlich genug. Auch Thierfelder und Röhl kamen zu demselben Resultate, nur fehlen hier Blutkörperchenzählungen. Dass Schröder und Strassmann über ihren schwer pathologischen Blutbefund<sup>1)</sup> so leichten Herzens hinweggehen, ist schwer verständlich: wohl schon die Ausnahmslosigkeit mit der das DNB-Blut seine Farbe und seine Beschaffenheit ändert, hätte die genannten Autoren davon abhalten sollen, die Blutveränderung als eine zufällige Nebensache zu betrachten.

Bei diesem Anlass soll einer Arbeit von Heinz<sup>2)</sup> gedacht werden, welcher bei der Einwirkung von Phenylhydrazin und

<sup>1)</sup> s. das Citat auf S. 260 oben.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. 122, S. 112.

seinen Derivaten genau dieselben Veränderungen an den Blutkörpern der Warmblüter wahrnahm, welche wir bei der Einwirkung des Dinitrobenzols constatirten. Dabei macht Heinz ganz besonders auf das Verhalten der so veränderten Blutkörperchen gegen Methylviolett aufmerksam; in einer gesättigten Lösung von Methylviolett in 0,6 prozentiger NaCl-Lösung färben sich jene Knöpfe intensiv violett. Es sei naheliegend in jenen farbstoffgierigen Kugeln durch das Phenylhydrazin abgetötetes Protoplasma zu vermuten, das von den rothen Blutkörpern ausgestossen wurde.

Heinz erklärt die beschriebenen Veränderungen der rothen Blutkörper, namentlich ihr Verhalten gegen Methylviolett für geradezu pathognostisch für Vergiftungen mit Phenylhydrazin und seinen Derivaten. Wir haben nun speciell dem Methylviolett gegenüber das Tinctionsvermögen der knopfförmigen Anhängsel bezw. der freien Protoplasmakügelchen nicht geprüft; allein gegenüber dem Eosin und Hämatoxylan ist das Verhalten ein vollständig analoges, wie Heinz es schildert: Diese Knöpfchen sind eben merkwürdig chromophil, und damit glaube ich den Beweis vervollständigt zu haben, dass diese Blutveränderungen nicht nur, wie Heinz meint, für die Phenylhydrazinreihe charakteristisch sind, sondern auch durch Nitrokörper der Benzolreihe hervorgebracht werden können.

Im Uebrigen möchten wir noch darauf aufmerksam machen, wie sehr häufig unmittelbar an der dem Knöpfchen zunächst anliegenden Stelle der Erythrocyten der Farbstoff (Eosin) bei nahe oder vollkommen fehlen kann, offenbar jener Stelle entsprechend, von welcher das Protoplasma sehr ausgiebig für den austretenden Tropfen zur Verwendung kam.

Ueber die Deutung und Bedeutung der lähmenden Wirkung des Dinitrobenzols sind, wie wir bereits angedeutet haben, die Meinungen auch noch nicht recht abgeklärt. Röhrl gesteht ja zwar bei der acutesten Vergiftung eine primäre Hauptwirkung auf das Centralnervensystem zu, während er bei den weniger acuten Formen die Einwirkung auf das Hirn als secundäre betrachtet wissen möchte, hervorgerufen durch die gewaltige Blutalteration. Wie dem gegenüber Schröder und Strassmann das DNB geradezu als Nervengift bezeichnen, haben wir schon

mitgetheilt. Unsere eigenen Beobachtungen am Thiere führen uns dazu, eine directe Einwirkung des DNB's auf das Centralnervensystem anzunehmen. Die so zu sagen „plötzliche Lähmung“ nach subcutaner Injection giebt uns, wie mir scheint, die Berechtigung dazu. Auch giebt unserer Anschauung Filehne eine Stütze, insofern er auch beim Mononitrobenzol eine solche Einwirkung festgestellt hat. Wir stehen nicht an, das Dinitrobenzol sowohl als Blut- wie auch als Nervengift zu bezeichnen.

Die übrigen Vergiftungserscheinungen, auch die pathologisch-anatomischen Befunde lassen sich aus der Blutveränderung leicht erklären. Die starke Verfettung der Leber versteht sich bei dem O-Mangel des Organismus unschwer. Submucöse und subpleurale Blutungen sind Erscheinungen, welche schwere Blutgifte mit Regelmässigkeit erzeugen.

Nicht ohne Weiteres verständlich erscheint die relativ rasche Wirkung des Giftes und die hochgradige Giftigkeit desselben bei seiner fast völligen Unlöslichkeit: Auf die Löslichkeit im Magensaft sowohl des Pflanzen- wie Fleischfressers dürfen wir jedenfalls absolut nicht rechnen, sondern worauf wir werden recurriren müssen, das ist die Galle mit ihrem Fett- und Oelgehalt. Ein ad hoc angestellter Versuch überzeugte uns direct von der Löslichkeit des Dinitrobenzols in Kaninchengalle.

Ueber das Schicksal des Giftes im Thierkörper nur ein Wort! Während bei der Vergiftung mit Mononitrobenzol eine Anilinbildung im Körper durch Reduction durchaus nicht zu den chemischen Unwahrscheinlichkeiten gehörte — Filehne gelang es allerdings nicht, Anilin nachzuweisen — so liegen die Verhältnisse beim Dinitrobenzol ganz anders. Hier könnte es sich höchstens um die Bildung von Nitranilin neben m-Phenylendiamin handeln. Wir haben aber das m-Phenylendiamin erst im reducirten Blut und Harn nachweisen können, es muss also das DNB als solches im Blute kreisen. Wir haben auch um so weniger Lust und Grund, die Spaltung des Nitrokörpers im Organismus zu postuliren, als wir keineswegs die Bildung eines besonderen Farbstoffes supponiren, um die Blausucht beim Menschen zu erklären, sondern in der genauer geschilderten Veränderung des Blutes in Verbindung mit der Anämie und dem O-Mangel eine hinreichende Erklärung für dieses Symptom finden.

Eine praktisch recht wichtige Frage, die vielleicht gerade so gut ihre Stelle gleich zu Beginn unserer Abhandlung gefunden hätte, darf nicht unbeantwortet bleiben, sie lautet: Ist es wirklich das Dinitrobenzol, welches bei unseren Patienten die Vergiftungserscheinungen hervorrief, oder ist es etwa das Mononitrobenzol, das bei der Darstellung des ersteren in Frage kommt? Nach unserer sicheren Ueberzeugung ist es wirklich das Dinitrobenzol, welches die betreffenden Vergiftungen erzeugte, denn sowohl unsere beiden Kranken als auch ein dritter schwerer Erkrankter, über den eben jetzt Seitz im Corr.-Bl. f. Schweizer Aerzte Mittheilung macht, gaben übereinstimmend an, dass sie erst im Anschluss an den letzten Act der Umkristallisirung des DNB behufs Reinigung Vergiftungssymptome wahrgenommen hätten.

Herr Prof. Lunge, Vorstand der chemisch-technologischen Abtheilung der eidgenössischen polytechnischen Schule, auf dessen Abtheilung die Vergiftungen vorkamen, gab mir in liebenswürdigster Weise folgende Auskunft über den Modus procedendi:

„In etwa 3 Liter siedenden Alkohols wurde Dinitrobenzol aufgelöst und längere Zeit gekocht. Bei dem schwersten Vergiftungsfalle sei jener Laborant mehrfach darauf aufmerksam gemacht worden, er möge den Kopf nicht so sehr über den siedenden Alkohol stecken. Beim Fortgehen hätte der Praktikant nur etwas Kopfweh verspürt, erst nach einigen Stunden hätte sich die höchst intensive Cyanose ausgebildet.“ Herr Prof. Lunge ist auch vollkommen überzeugt, dass in diesen Vergiftungsfällen das Di- und nicht das Mononitrobenzol angeschuldigt werden müsse: „Der siedende Alkohol reisse kleinere Mengen DNB mit fort. Es komme hier der Satz zur Geltung, dass beim Verdampfen eines Gemisches zweier flüchtiger Körper, sei es dass er sich auflöse oder nicht, neben den Dämpfen des leichter flüchtigen eine gewisse Menge des schwerer flüchtigen mitgenommen werde, und zwar mehr als dem Unterschiede in den Dampfspannungen entspreche, nehmlich im Verhältniss zu den Dampfspannungen multiplizirt mit den Molekulargewichten.“

Ich habe bei der Anführung der Thiervergiftungsversuche durch DNB-Alkoholdämpfe bereits angedeutet, dass wir aus dem negativen Ausfall jener Versuche keineswegs auf die Unmöglichkeit einer derartigen Vergiftung beim Menschen schliessen dür-

fen: dagegen spricht schon der negativ ausgefallene Versuch mit Mononitrobenzol, von dem beim Menschen Vergiftungsfälle in Dampfform genügend bekannt sind. Uebrigens ist es, wie bereits gemeldet, Schröder und Strassmann so wenig wie mir gelungen, ein Kaninchen durch DNB-Dämpfe zu vergiften.

Um unsere Arbeit praktisch werthvoller zu machen, habe ich mich an einige Anilinfarbenfabriken und andere chemische Gewerke gewandt, in welchen Dinitrobenzol fabricirt wird, um Auskunft darüber zu bekommen, in welchem Grade Vergiftungen durch Dinitrobenzol bei ihnen vorkämen. Diesen Berichten vorausgängig seien aber noch einige Daten über das Dinitrobenzol und seine Verwendung wiedergegeben, welche ich dem Werke von Schulz, Chemie des Steinkohlentheers, entnehme.

„Von den 3 isomeren DNBen findet nur die m-Verbindung Anwendung in der Technik und zwar zur Darstellung von m-Phenylendiamin bzw. Chrysoidin und Bismarkbraun. Man geht bei der Bearbeitung des m-DNB entweder vom Benzol oder vom Nitrobenzol aus und behandelt diese Substanzen mit einem Gemenge von concentrirter  $\text{NHO}_3$  und concentrirter Schwefelsäure in der Wärme. Die Operation wird in demselben Apparat vorgenommen, in welchem man das Benzol in Nitrobenzol umwandelt. Es muss jedoch eine Einrichtung getroffen sein, das Reactionsproduct von aussen erhitzten zu können. Nach einer Angabe verfährt man so, dass man in 100 kg Benzol eine Mischung von 100 kg  $\text{NHO}_3$  und 156 kg  $\text{H}_2\text{SO}_4$  einfliessen lässt, nach Beendigung der Reaction die Säure entfernt und das rückständige Nitrobenzol mit einem Gemenge von 100 kg  $\text{NHO}_3$  mit 156 kg  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zusammenbringt, und eine Zeit lang gelinde erwärmt. Man lässt das gebildete Reactionsproduct in warmem Zustande abfliessen und wäscht es wiederholt mit warmem und kaltem Wasser aus. In der Technik wird es gewöhnlich nicht weiter gereinigt. Um es von seinen Isomeren und den sonst gebildeten Nebenproducten zu befreien, genügt ein einmaliges Umkrystallisiren aus Alkohol. — Das reine m-DNB bildet lange, fast farblose Nadeln, die bei  $89,9^\circ$  schmelzen und schwer in kochendem Wasser, leicht in Aether und Alkohol löslich sind. Es siedet bei  $297^\circ$  unzersetzt. Reductionsmittel führen das m-DNB zunächst in m-Nitranilin und dann in m-Phenylendiamin über.“

Was nun meine Anfragen in chemischen Fabriken betrifft, gab mir in erster Linie Herr Prof. Gnehm, Director der „Gesellschaft für chem. Industrie in Basel“ folgende Auskunft:

„Da wir DNB nicht fabriciren, haben wir bis jetzt auch Vergiftungserscheinungen nicht beobachten können. Wir verwenden allerdings für gewisse Zwecke DNB, haben aber nie-mals Intoxicationen wahrnehmen können. Die mit dem Product in Berührung kommenden Arbeiter werden freilich zu grösster Reinlichkeit und Sorgfalt angehalten; sie sind verpflichtet, ob-schon sie nur mit der kalten Waare zu manipuliren haben, Handschuhe zu tragen und das Product nicht mit der Hand di-rekt zu berühren. Bei Befolgung dieser Vorsichtsmaassregeln ist für unsere Fälle jede Gefahr ausgeschlossen. Ganz anders liegt die Sache natürlich in jenen Fabriken, wo DNB fabricirt wird. Erst vor einigen Jahren hat mir der Besitzer einer solchen Fabrik von Vergiftungserscheinungen, die er bei Arbeitern hat beob-achten können, berichtet. Es war aber damals nicht klar, ob die Ursachen auf die Wirkung des DNB oder auf die bei der Darstellung entstehenden Dämpfe von salpetriger Säure zurück-zuführen waren.“

Auf freundliche Erkundigung bei 2 Herren Fabrikanten er-hielt dann Herr Prof. Gnehm folgende Zuschriften:

a. Auszug aus einem Briefe vom 8. März 1891.

. . . . . „Beim Nitrieren von Benzol oder Nitrobenzol be-hufs Darstellung von Dinitrobenzol selbst treten keine Vergif-tungserscheinungen auf, nur bei der weiteren Behandlung des-selben, wie Zerkleinern, Umkristallisiren u. s. w.; wobei kleine Mengen dieses Körpers mit der Haut oder den Kleidern in Be-rührung kommen, habe ich in seltenen Fällen Unzuträglichkeiten beobachtet. Dieselben treten insbesondere im Sommer bei heisser Witterung auf, während bei kühlerer Temperatur oder guter Ventila-tion kaum eine Vergiftung vorkommen dürfte. Auch beschränkt sich die Erscheinung nur auf ganz vereinzelte Personen, welche eine ausgesprochene Idiosynkrasie gegen Dinitrobenzol besitzen.“

Die Vergiftung giebt sich zunächst durch Cyanose der Lip-pen zu erkennen und folgt darauf rasch Uebelwerden. Wenn man in diesem Stadium den Patienten an frische Luft bringt,

ihn eventuell die Kleider wechselt lässt und dafür sorgt, dass das an seinen Händen etwa adhärende Dinitrobenzol durch Abwaschungen mit Spiritus vollständig entfernt wird, so ist absolut keine Gefahr vorhanden, und ist der Betreffende nach wenigen Stunden wieder vollkommen wohl.

Zweckmässig ist es, Leute, welche sich als empfindlich gegen DNB erweisen, von dieser Arbeit wegzunehmen. Auch empfiehlt es sich, alle Arbeiter lange Gummihandschuhe tragen zu lassen und die Luft im Arbeitsraume zu erneuern.

Dies ist namentlich dort erforderlich, wo, wie bei der Fabrication des Securits, eines Gemenges von Dinitrobenzol mit Ammoniumnitrat, ein Hantiren mit DNB im zerkleinerten Zustand stattfindet und kleinere Mengen abgewogen, in Patronen gefüllt und verpackt werden. Als besondere Vorbeugungsmaassregel empfiehlt sich die vollständige Enthaltung von stärkeren Spirituosen und der reichliche Genuss von Milch, sowie beim Auftreten von Vergiftungerscheinungen das Geben von schwarzem Kaffee,

Im Ganzen unterscheiden sich die Erscheinungen nicht von der Nitrobenzolvergiftung; in Folge der schwereren Flüchtigkeit des DNB treten die Erscheinungen seltener und weniger schwer zu Tage.“

#### b. Auszug aus einem zweiten Briefe vom 10. März 1891.

„Es sind in meiner Fabrik im Laufe der Jahre vereinzelte Fälle der Vergiftung von Arbeitern bei der Fabrication von Dinitrobenzol vorgekommen. Die Erscheinungen waren: Blauwerden der Lippen, Schwindel, heftige Kopfschmerzen, allgemeine Schlaffheit des Körpers und Appetitlosigkeit. Trinken von Milch mit Selterswasser vermischt und Einathmen frischer Luft beseitigten alsbald diese Symptome.

Die mit der Fabrication von Dinitrobenzol beschäftigten Arbeiter müssen besonders vor dem Einathmen von Dinitrobenzdämpfen und mit Dinitrobenzol geschwängerten Wasserdämpfen behütet werden. Die Fabrikräume müssen deshalb sehr gut ventilirt werden und die Einrichtungen so getroffen sein, dass ein Entweichen dieser schädlichen Dämpfe nicht oder doch kaum möglich ist. Bei richtiger Einrichtung wird sich ein geschickter

Arbeiter nach den bei mir gemachten Erfahrungen gegen eine Erkrankung zu schützen wissen.

Es ist nicht ein jeder gleich gut in dieser Fabrication zu verwenden. Ein Arbeiter mag auch den Einflüssen gegenüber empfindlicher sein, wie ein anderer.“

Sodann schrieb mir ein Freund, der als Chemiker in einer grossen Anilinfarbenfabrik Deutschlands angestellt ist: „Oft kommen DNB-Vergiftungen bei uns nicht vor, da es bei uns nicht dargestellt, sondern nur weiter verarbeitet wird. Intoxicationen können überall da auftreten, wo der Arbeiter damit in längere Berührung kommt, beim Transport, Zerkleinern, Abwiegen u. s. w. Die Leute sind häufig zu nachlässig, sich Hände oder Handschuhe sofort zu reinigen, beschmieren sich Kleider und Bart damit, und sind dadurch der Einwirkung dauernd ausgesetzt.“

Die Vergiftungsanzeichen sind dieselben wie bei leichter Anilinvergiftung: Blaufärbung der Lippen, Kopfweh, Schwindelanfälle, zerschlagene Glieder. Bei manchen Personen tritt ein rauschartiger Zustand ein. Die Empfänglichkeit scheint individuell sehr verschieden zu sein. Die Erkrankten werden in ein warmes Bad und dann in gewechselten Kleidern an die frische Luft gebracht. . . . Ratten crepiren öfters bei uns, nachdem sie das süß schmeckende DNB angefressen haben.“

Von einem weiteren Farbwerke kam mir folgendes Schreiben zu: „Wir beecken uns Ihnen zu erwiedern, dass auch wir leider Gelegenheit hatten zu beobachten, dass das DNB zu denjenigen Substanzen gehört, welche mit Vorsicht zu behandeln sind. Wir haben deshalb an den Apparaten Vorkehrungen getroffen, um eine directe Berührung der Arbeiter mit diesem Product möglichst zu vermeiden. Den betreffenden Arbeitern werden Arbeitskleider geliefert, welche sehr oft durch Waschen gereinigt werden, und wird darauf gehalten, dass die Arbeiter vor Beginn der Arbeit die Hände mit Fett einreiben. Es ist auch zu vermeiden, dass die beim Kochen des Productes mit wässrigen Flüssigkeiten auftretenden Dämpfe in den Arbeitsraum gelangen und haben wir deshalb Ventilatoren zum Absaugen dieser Dämpfe angebracht. Seit Anwendung dieser Vorsichtsmaassregeln haben wir störende Wirkungen des Dinitrobenzols nicht mehr beobachtet.“

Aus allen diesen Mittheilungen erhellt jedenfalls so viel, dass die Giftigkeit des Dinitrobenzols und die Gefahren bei dessen Darstellung genügend erkannt und in rationell betriebenen Gewerken auch entsprechend zu vermeiden gesucht werden. Dies letztere scheint bei genügender Vorsicht des Arbeiters in ausreichendem Maasse zu gelingen. Jedenfalls haben wir den Eindruck bekommen, dass nach den Berichten von Nieden, Röhl und Schröder die Erkrankungen in den Roburitfabriken relativ häufiger vorkommen, als in denjenigen Gewerken, wo DNB nur dargestellt wird. Die andauernde Berührung mit dem Pulver führt eben zu jenem schweren chronischen Vergiftungsbilde, die Dinitrobenzoldämpfe bei der Umkristallisirung zu dem meistens leichten, rasch vorübergehenden Bilde, wie es uns aus den eigenen Beobachtungen bekannt ist und aus den mitgetheilten Berichten der chemischen Fabriken.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, allen in der Arbeit genannten Herren für das liebenswürdige Interesse, das sie derselben entgegenbrachten, insbesondere aber den Herren Prof. Eichhorst und Prof. Egli für ihre Unterstützung mit Rath und That, sowie Herrn Prof. O. Wyss für die freundliche Ueberlassung der Arbeitsräume im hygienischen Institut ganz ergebenst zu danken.

---

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel XI.

Die Blutpräparate wurden nach Gaule's Sublimatmethode fixirt und mit Eosin und Hämatoxylin gefärbt.

Fig. 1 (Vers. VI) zeigt noch fast durchweg mit Eosin sich färbende Erythrocyten. Nur in der Nähe des austretenden Protoplasmafügelchens ist das Blutkörperchen ungefärbt geblieben, gelegentlich auch mal an einer anderen Stelle. Starke Poikilocytose.

Fig. 2 (Vers. VII) zeigt einen grossen Unterschied zwischen der einen und anderen Hälfte der rothen Blutkörper. Die einen haben den Eosinfarbstoff begierig aufgenommen, die anderen dagegen sind schattenhaft ungefärbt geblieben, nur das Hämoglobinknöpfchen ist intensiv roth gefärbt. Die „Schatten“ stehen einer vollständigen Auflösung sehr nahe, ihre Contouren sind im Präparat überhaupt nur mehr sehr schwer zu erkennen.

