

Virchows Archiv  
für  
pathologische Anatomie und Physiologie  
und für  
klinische Medizin.

Band 180. (Siebzehnte Folge Bd. X.) Heft 3.

---

XX.

**Experimentelle Beiträge  
zur Ätiologie des primären Verbrennungstodes.**

(Aus dem Institute für gerichtliche Medizin der Universität in Graz.)

Von

Dr. Hermann Pfeiffer, Assistenten am Institute.

(Hierzu Tafel IX und 10 Kurven im Text.)

---

I. Literaturübersicht.

Des großen Umfanges des experimentellen Teiles dieser Arbeit wegen muß ich leider auf eine vollständige Wiedergabe der so umfangreichen einschlägigen Literatur verzichten. Ich werde daher nur in aller Kürze jener Arbeiten hier Erwähnung tun, die für das Verständnis meiner Versuchsanordnung unumgänglich nötig sind. Im übrigen sei auf die ziemlich lückenlose Zusammenstellung von Weidenfeld hingewiesen.

Ich kann es nicht umgehen, der hauptsächlichsten älteren Theorien über die Ursachen des primären Verbrennungstodes und ihrer Begründer zu erwähnen.

Hier muß die Retentionstheorie Edenbuizens<sup>10</sup> genannt werden, die im Prinzip schon durch die Exzisionsversuche Wertheims<sup>12</sup> an der verbrannten Haut letal verbrannter Tiere und den lebensrettenden Einfluß dieser Operation widerlegt wurde. Wertheim<sup>12</sup> und nach ihm Ponfick<sup>18</sup> suchten in den Blutveränderungen die Ursache des primären Verbrennungstodes, während diesen Falk<sup>17</sup> durch den Wärmeverlust, Baraduc<sup>9</sup> und Tappeiner<sup>23</sup> durch die Eindickung des Blutes erklären zu können vermeinten.

Sonnenburgs<sup>19</sup> bekannte Reflextheorie wurde von Lesser<sup>20</sup> erfolgreich bekämpft, der mangels anderer Handhaben gleichfalls den Blutveränderungen ätiologische Bedeutung zuschreibt.

Diesen verschiedenartigen Hypothesen älteren Datums steht nun eine ganze Reihe anderer Erklärungsversuche gegenüber, deren gemein-

same Grundannahme die Entwicklung eines giftigen Prinzipes im Organismus der Verbrannten ist.

Hier wäre zunächst Lustgarten<sup>29</sup> zu nennen, der als erster aus den Organen Verbrannter nach der Briegerschen<sup>41</sup> Ptomaindarstellungsmethode einen Körper gewinnen konnte, „welcher zwar die allgemeinen Toxinreaktionen gab, aber keine deutliche Giftwirkung zeigte“. Er nimmt an, daß diese Substanz das Produkt der Bakterienzersetzung der verbrannten und eiternden Haut und Resorption dieser Bakteriengifte, die Ursache des eintretenden Todes sei. Reiss<sup>33</sup> konnte nachweisen, daß der Harn Verbrannter toxisch wirke. Seine Wirkung erscheint ihm ähnlich jener der Pyridinbasen, und er meint, daß, theoretisch genommen, zu ihrer Bildung bei der Verbrennung alle Vorbedingungen gegeben seien. Der Verbrennungstod sei also als eine Autointoxikation mit Pyridinbasen aufzufassen.

Ahnliche Befunde wie Lustgarten<sup>29</sup> erhielten Kijanitzin<sup>35</sup> und Spiegler und Fränkel<sup>36</sup>, von denen ersterer das gewonnene Produkt als ein Alkaloid, letzterer als ein echtes Pepton anspricht. Es sei das Abbauprodukt des durch die Hitze veränderten Eiweißmoleküls, nicht aber, wie Lustgarten meint, ein Bakteriengift.

In zwei ausführlichen Arbeiten kamen ferner Ajello und Parascandolo<sup>39</sup> zu den Resultaten, daß die Ursache des primären Verbrennungstodes ein von ihnen dargestelltes Ptomain sei, welches sich am Orte der Hitzeeinwirkung und zwar durch diese allein, ohne Hinzutun des Organismus bilde. Von hier resorbiert, habe es den Tod zur Folge. Dies ist eine Ansicht, die scheinbar auch durch die Befunde von Vassalle und Sacchi<sup>34</sup> gestützt wird.

Weidenfeld<sup>44</sup> brachte in die Bauchhöhle seiner Versuchstiere zerkleinerte und rasch aufgekochte Hautstücke ein. Nach seinen Angaben starben die Tiere unter ähnlichen Symptomen wie Verbrannte, wenn nur die eingekochte Haut an Größe eine bestimmte untere Grenze überschritten hatte. Ungekochte Haut aber und zu geringe Mengen gekochter Haut wurden von den Tieren reaktionslos vertragen. Daraus zieht der Autor den Schluß, daß am Orte der Hitzeinwirkung ein Gift entstehe und dieses für den primären Verbrennungstod ätiologische Bedeutung besitze.

Während meine Arbeiten ihrem Abschlusse nahe waren, erhielt ich Kenntnis von den Untersuchungen Dieterichs<sup>45</sup>, nach dessen Angaben im Blute Verbrannter Iso-, Auto- und Hetero-Hämolsine und Agglutinine auftreten sollen. Diese Körper und die durch sie bedingten Blutveränderungen macht der Autor für den Eintritt des Todes verantwortlich.

Vor kurzem erschien endlich eine Arbeit von Parascandolo<sup>46</sup>, die sich mit den histologischen Veränderungen befaßt, welche nach Vergiftung von Tieren mit des Autors „Verbrennungsgift“ an den inneren Organen in die Erscheinung treten. Auf Grund dieser histologischen Veränderungen vergleicht Parascandolo die Wirkung des Giftes mit der des Abrin, Ricin und des Aalblutes.

Ich muß hier ausdrücklich betonen, daß Parascandolo auch hier an der Ptomainnatur seines Präparates festhält und von einer biologisch komplexen Eigenschaft dieses Körpers nichts zu berichten weiß. —

Da ich der drei letztgenannten Arbeiten im experimentellen Teil noch ausführlicher Erwähnung tun muß, so möge hier dieser kurze Hinweis genügen.<sup>1)</sup>

Es ergeben sich bei Durchsicht der Literatur folgende Befunde nach Hautverbrennungen, wobei ich von den Veränderungen des Ortes der Hitzeinwirkung ganz absehen will:

#### A. Unwidersprochene Angaben.

##### a) Vitale Befunde.

1. Veränderungen der Erythrocyten (Brouardel<sup>19</sup>, Ponfick<sup>18</sup>, Lesser<sup>20</sup>, Hoppe-Seyler<sup>21</sup> u. a. m.).
2. Hämoglobinämie während der ersten Stunden nach der Verbrennung (Lesser<sup>20</sup>, Hoppe-Seyler<sup>21</sup>, Tappeiner<sup>23</sup>).
3. Hämoglobinurie (Tappeiner<sup>23</sup> u. a. m.).
4. Cerebrale Störungen (übereinstimmend alle Autoren).
5. Das Auftreten giftiger Substanzen im Harn (Reiss<sup>23</sup>) und Serum (Ajello und Parascandolo<sup>39</sup>) Verbrannter.
6. Gastrointestinale Störungen (Diarröen, Erbrechen) (übereinstimmend alle Autoren).

Intra vitam wurde ferner durch das Tierexperiment erhärtet, daß:

7. die Absperrung der Blutzufuhr zum Verbrennungsort während der Hitzeinwirkung lebensrettend wirkt (Scholz);
8. Die Abtragung der verbrannten Teile sofort nach der Verbrennung den Eintritt des Todes verhindert (Wertheim<sup>12</sup>), später aber (2, 5 10<sup>h</sup>) auf den letalen Verlauf keinen Einfluß mehr hat (Ajello und Parascandolo<sup>39</sup>).

##### b) Postmortale Befunde.

1. Schwere parenchymatöse und fettige Entartung der drüsigen Organe (alle Autoren übereinstimmend);
2. Hyperämien der Unterleibsorgane (namentlich Schjernig<sup>25</sup>).
3. Ecchymosen und Geschwüre des Magen-Darmtraktes (Curling<sup>16</sup>, Klebs<sup>15</sup>, Liebermann<sup>28</sup>, Schjernig<sup>25</sup>, nicht beobachtet von Weidenfeld<sup>44</sup> u. a. m.).

<sup>1)</sup> Anm. bei der Korrektur: Während der Drucklegung dieser Arbeit gelangte ich zur Kenntnis einer jüngst erschienenen, vorzüglichen experimentellen Arbeit von Stockis (Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XI, p. 201), welche die alte Shok-Theorie auf Grund sehr exakter Befunde neuerlich vertritt. Ich werde in einer späteren Arbeit darauf ausführlich zurückzukommen haben.

4. Bei protrahiertem Verlaufe das Auftreten von Pneumonien, Pleuritiden, Meningitiden, Nephritiden (Schjernig).

5. Das Auftreten giftiger, durch chemische Isolierung darstellbarer Substanzen aus den Leichenteilen Verbrannter (Lustgarten, Kijanitzin, Spiegler und Fränkel, Ajello und Parascandolo).

B. Angaben, die zweifelhaft erscheinen, da sie von anderen Autoren bestritten werden oder ungenügend erhärtet sind.

1. Eindickung des Blutes (pro: Baradue<sup>9</sup>, Tappeiner<sup>29</sup>, Hok<sup>32</sup>; contra: Wilms<sup>42</sup>, Catiano<sup>22</sup>).

2. Die Bildung giftiger Produkte am Verbrennungsorte selbst (pro: Ajello und Parascandolo<sup>39</sup>, Weidenfeld<sup>44</sup>; contra: Lustgarten<sup>29</sup>, Spiegler<sup>36</sup>, Wilms<sup>42</sup>).

3. Die Bildung ausgedehnter Thromben und Gerinnungen als Ausdruck einer erhöhten Gerinnbarkeit des Blutes (pro: Klebs<sup>15</sup>, Silbermann<sup>28</sup>; contra: Wilms<sup>42</sup>, Hoppe-Seyler<sup>21</sup> u. a. m.).

Es läßt sich unschwer erkennen, daß im Laufe der Dezennien eine immer größere Zahl von Forschern den Tod nach ausgedehnten Hautverbrennungen als die Folge einer durch diese Verletzungsart bedingten Auto intoxikation betrachtet und den Veränderungen des Blutes nicht mehr jene Bedeutung zuschreibt wie zu einer Zeit, da man über positive Giftbefunde noch nicht verfügte.

Was nun aber die chemische Natur des giftigen Prinzipes, seine Wirkungsweise im Tierexperiment, seine Entstehungsart und seinen Entstehungsort anlangt, so sind die Angaben teilweise einander so widersprechend, teilweise so ungenau durchgearbeitet, daß sie zu sicheren Schlüssen keineswegs berechtigen. Ebenso erscheint auch heute noch der Beweis dafür ausständig, daß die beobachteten giftigen Substanzen wirklich den Tod der Verbrannten herbeizuführen imstande sind. Denn aus der Feststellung der Tatsache, daß im Organismus Verbrannter giftige Substanzen auftreten, kann noch nicht der strikte Schluß gezogen werden, daß diese Gifte auch ätiologische Bedeutung für die in Frage stehende Todesart gewinnen.

Auf Grund dieser Überlegungen ergab sich folgende für den Untersuchungsgang maßgebende Fragestellung:

1. Sind die von den Autoren nachgewiesenen Giftstoffe tatsächlich imstande, die klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen Verbrannter herbeizuführen?

2. Wie charakterisiert sich chemisch und biologisch das Gift?

3. Welche Stellung muß in genetischer und ätiologischer Hinsicht den Organveränderungen gegenüber den Giftbefunden

eingeräumt werden und inwieweit sind diese an und für sich geeignet, den Tod herbeizuführen?

4. Die Erledigung von Punkt 1 in bejahendem Sinne vorausgesetzt: sind diese Gifte Haptine im Sinne Ehrlichs, und ist es auf Grund dieser Haptinnatur möglich, ein antitoxisches Serum darzustellen und mit demselben eine ätiologische Therapie anzubahnen?

Ich muß nun gleich vorweg bemerken, daß ich bis heute über diesen letzten Punkt noch keine einwandfreien Resultate erzielen konnte, was seine Ursache in den enormen Schwierigkeiten hat, mit denen selbst der Versuch einer aktiven Immunisierung zu kämpfen hat.

## II. Versuchsanordnung bei der Verbrühung.

Die bei meinen Versuchen angewandte Methode der Verbrühung war folgende:

Die Tiere, stets ausgewachsene und gesunde Kaninchen, wurden vom Hinterteil nach aufwärts bis zum Rippenbogen kurz geschoren, mit Chloroform tief narkotisiert und ihnen dann über die präparierten Hautstellen mittels einer kurzen Schlauchleitung aus einem Gefäß siedendes Wasser während eines Zeitraumes von 30—50 Sekunden geleitet. Jene Körperteile, welche der Hitzeeinwirkung entzogen werden sollten, wurden durch kalte Kompressen geschützt. In jedem Falle wurde die Dauer der Verbrühung genau bestimmt. Bei einigen Kontrollversuchen wurden zur Verbrühung die Hinterpfoten der Tiere verwendet. Die Oberfläche der verbrühten Hautpartie schwankte zwischen 350 und 500 qcm, je nach der Größe des Tieres.

Nach Vornahme dieser Prozedur wurden die Tiere in Watte gepackt und diese mit Binden fixiert.

Da es sich im Verlaufe der Untersuchungen als unablässige Notwendigkeit erwies, den gesamten, nach der Verbrühung sezernierten Harn auf seine Giftigkeit und zwar während verschiedener Zeitperioden getrennt zu untersuchen, diese Forderung aber durch Katheterisation allein nicht zu erfüllen war, so sah ich mich dazu gezwungen, durch eine Schieberpinzette die Harnröhre abzuklemmen. Es wurde dann wiederholt in möglichst gleichmäßig gewählten, zeitlichen Abständen nach dem Eingriff den Tieren der gesamte Harn durch Expression in sterile Eprouvetten entnommen. So war ich in der Lage, einerseits immer den gesamten Harn in zahlreichen einzelnen Fraktionen zu gewinnen, andererseits auch meine Versuchstiere vor störenden urämischen Folgeerscheinungen zu schützen. Ich habe übrigens die Abklemmung und zwangsweise Harnentleerung zu Kontrollzwecken auch bei gesunden Tieren vornehmen müssen und konnte

mich dabei überzeugen, daß dieser Eingriff, wenn man nur oft den Harn entleert, ohne weitere Folgen für das Versuchsergebnis ist.

Ich habe auf diese Weise bis jetzt an 72 Kaninchen und einem Hunde Untersuchungen des Blutes, des Serums und des Harnes vorgenommen und weit über 50 chemische Analysen dieser Objekte, sowie der Organe verbrannter Tiere durchgeführt.

### III. Krankheitsverlauf, Allgemeinsymptome und Obduktionsergebnisse ohne Rücksicht auf Giftbefunde.

Je nach der Art und Aufeinanderfolge der Allgemeinsymptome und nach der Schnelligkeit des tödlichen Verlaufes der gesetzten Erkrankung lassen sich die Tiere in drei Kategorien scheiden:

1. solche, bei denen innerhalb der ersten Stunde der Tod eintrat (Zahl der beobachteten Fälle 3 (= 4,7%).

Diese Tiere gingen unter lebhaft sich steigerndem Bewegungstrieb, stark beschleunigter, oberflächlicher Atmung, arythmischem, fliegendem Puls und terminalen Krämpfen wenige Minuten nach dem Eingriff zu grunde, obwohl derselbe weder eine größere Hautpartie betroffen, noch auch längere Zeit gewährt hatte, als bei den später zu beschreibenden Fällen.

Es fehlte hier nicht nur jegliche vitale Veränderung im Harn der verbrannten Tiere, sondern es war auch jedesmal der Sektionsbefund der inneren Organe ein völlig negativer.

Es sind dies gerade jene Fälle, bei denen aus äußeren Gründen von einer tiefen Narkose abgesehen werden mußte.

Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich den plötzlichen Eintritt des Todes bei diesen Fällen auf eine Shokwirkung zurückführe und sie ätiologisch ganz von den anderen trenne.

2. Je nach Größe, Alter und Rasse verschieden schnell starben doch die meisten Tiere innerhalb der ersten 3—24<sup>h</sup> (Zahl der Fälle 32 (= 50%). Dabei konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

a) Sofort nach der Verbrühung liegen die Tiere mit von sich gestreckten Extremitäten auf der Seite, die Respiration ist wesentlich beschleunigt, der Puls arythmischt und flatternd. Bald tritt Tremor der Extremitäten und des Kopfes, dann ein lebhafter Bewegungstrieb und Steigerung der Reflexerregbarkeit in die Erscheinung. Dieser Zustand kann einige Stunden unverändert anhalten und dann in die meist lange Agone übergehen.

b) Oder es verkehrt sich nach verschieden langer Zeit das Symptomenbild. Die Tiere werden rasch apathisch und somnolent, die Atemzüge werden immer langsamer, dabei beträchtlich vertieft, der Puls bleibt arhythmisch und ist selbst am Herzen kaum palpabel. Die Tiere gehen nach kürzerer oder längerer Zeit entweder in der Weise zugrunde, daß die Somnolenz immer mehr zunimmt und die Atmung endlich sistiert, wobei fast ausnahmslos die Herzaktivität zuletzt erlischt, oder es kommt neuerlich zu Exzitationen, die sich in Tremor und fluchtartigen Bewegungen manifestieren. Unter klonischen Krämpfen tritt der Tod ein.

Wir können demnach — was altbekannten Tatsachen entspricht — einem primären Stadium zentraler Reizung ein solches der Paralyse folgen sehen, das in einer zweiten Reihe von Fällen sub finem in ein kurzwährendes Reizstadium überging.

Zeichen gastrointestinaler Störungen fehlten bei diesen relativ rasch eingegangenen Tieren fast vollständig. In seltenen Fällen konnte ich aber auch hier breiige bis dünnflüssige, übelriechende Stuhlentleerungen sehen.

Entnahm ich den Tieren innerhalb der ersten 24<sup>h</sup> nach der Verbrennung Blut und ließ das Serum im Eiskasten absetzen, so konnte ich fast ausnahmslos beobachten, daß es nicht farblos war, sondern durch gelösten Blutfarbstoff mehr oder minder rot gefärbt erschien (Lesser u. a. m.). Native Blutpräparate wurden nur in wenigen Fällen untersucht, da ja die Veränderungen der Erythrocyten schon oft Gegenstand eingehender Untersuchungen waren. Immerhin konnte ich aber in den während der ersten Stunden nach der Verbrennung untersuchten Fällen wiederholt das Auftreten zerfallener, gequollener und verbogener Blattscheiben beobachten. — Der während dieser Zeit exprimierte oder bei der Obduktion angetroffene Harn ist spärlich, trüb und reagiert entsprechend der Pflanzennahrung der Tiere alkalisch, ist ausnahmslos eiweißhaltig und enthält oft reichliche Mengen gelösten Blutfarbstoffes, während geformte Blutelemente und Zylinder fehlen.

Die Sektionsbefunde dieser Gruppe von Versuchstieren sind selten negative. Die Organe der Bauchhöhle zeigen eine deutliche Hyperämie, die großen drüsigen Organe besonders aber die Nieren zeigen sich schwer degeneriert, wenn auch z. B. eine akute parenchymatöse Nephritis nur ausnahmsweise beobachtet werden konnte. Häufig findet man Ecchymosen in der Magen- und Darmschleimhaut. Deutlich ausgesprochene Ecchymosen oder gar die für protrahiert verlaufende Fälle so charakteristischen Geschwürsbildungen konnten nur ausnahmsweise angetroffen werden. Der Herzmuskel zeigte gleichfalls häufig eine deutliche Degeneration, Veränderungen der Lungen, sowie Thrombosen fern vom Orte der Hitzeeinwirkung konnten niemals beobachtet werden. Das Blut erwies sich als flüssig.

3. Bei einer dritten Gruppe von Versuchstieren (Zahl der beobachteten Fälle 29 [= 45,3%]) trat der Tod erst nach

der 24. Stunde ein oder ließ bis zum dritten, ja selbst vierten Tage nach der Verbrühung auf sich warten.

Die nervösen Allgemeinsymptome glichen völlig den sub 2 geschilderten, nur verlief das Stadium der Somnolenz weitaus protrahierter.

Entnahm man diesen Tieren innerhalb der ersten 24<sup>h</sup> Serum oder Harn, so war auch hier in demselben Maße Hämoglobinämie bzw. Metahämoglobinurie zu beobachten, wie bei den innerhalb der ersten 24<sup>h</sup> eingegangenen Tieren. Untersuchte man aber nach dieser Zeit, so konnte fast ausnahmslos ein Fehlen von freiem Blutfarbstoff in Serum und Harn konstatiert werden. Das Serum setzte sich dann wieder farblos ab wie jenes von Normaltieren, native Blutpräparate zeigten keinerlei Veränderung gegenüber der Norm, der Harn bekam seine strohgelbe Farbe zurück, zeigte aber dabei um so deutlicher sauere Reaktion, und wurde klar, je später nach der Verbrennung er gewonnen wurde. Er behielt seinen durch Essbachs Reagens kontrollierten Eiweißgehalt (Normalkaninchenharn gab keinen Niederschlag mit Essbach).

Die Sektionsbefunde sind bei diesen Fällen außerordentlich prägnante: Von der nunmehr viel deutlicher ausgesprochenen parenchymatösen und fettigen Degeneration von Niere und Leber und der allgemeinen Injektion und Hyperämie der Bauchorgane abgesehen, erscheint das anatomische Bild bei Kaninchen durch die exquisiten und außerordentlich typischen Veränderungen des Magen-Darmkanals charakterisiert. In wohl ausgeprägten Fällen (Tafel IX) erscheint der immer mit Futter prall ausgefüllte Magen in seiner geröteten und verdickten Schleimhaut besät mit etwa hanfkorngroßen, kreisrunden Geschwürchen. Ihre Ränder fallen steil gegen die Muscularis ab, die nun nach der Zerstörung der Schleimhaut bloßliegt. Die Zahl dieser Geschwürchen kann im Magen allein 70—90 betragen, ihr Sitz ist vorzugsweise im Fundus des Magens zu suchen. Häufig erscheinen sie bedeckt von einer gleichfalls im Kreise sich begrenzenden Schicht geronnenen und angedauten Blutes, die sich schon durch vorsichtige Wasserspülung entfernen läßt. Zwischen diesen deutlich ausgebildeten Geschwüren, die oft gegen die freie Bauchhöhle nur durch eine dünne Muskellage und den Peritonealüberzug begrenzt sind, findet man zahlreiche mehr minder kreisrunde Ecchymosen. Dies sind die beiden Extreme der hier vorgefundenen Veränderungen, zwischen denen in ununterbrochener Reihe Übergänge sich auffinden lassen, so daß schon daraus die Genesis der Geschwüre aus den Ecchymosen deutlich erkennbar ist. Diese wird aber noch klarer, wenn man bedenkt, daß Geschwüre sowohl wie auch Ecchymosen in der ersten Gruppe der Fälle immer fehlten, im Magen-Darmkanal von Tieren, die der Verbrühung innerhalb der ersten 24<sup>h</sup> erlagen, die Geschwüre nur ausnahmsweise und vereinzelt, die Ecchymosen aber als gewöhnlicher Befund angetroffen wurden, bei protrahiert verlaufenen Fällen aber gerade das verkehrte Verhältnis Platz griff.

Fig. I.

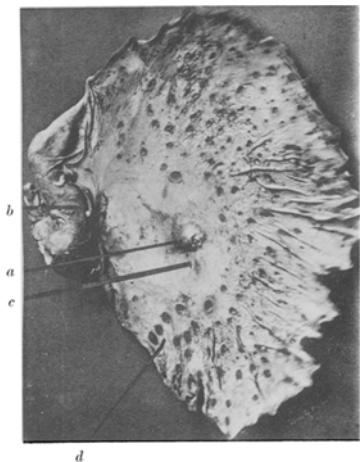


Fig. II.

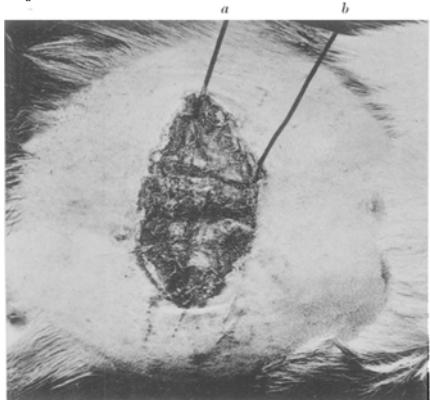


Fig. III.



Ähnliche Befunde ergaben auch die Schleimhäute der übrigen Darmabschnitte, wenn auch die Zahl und Ausbildung der Geschwüre gegen den Magen zurückstand.

Entsprechend dem Orte der Schleimhautveränderung erweist sich dann auch meistens das Peritonäum nicht als glatt und glänzend, sondern ist mit Fibringerinnseln bedeckt und lebhaft injiziert. Bei einem Kaninchen, welches die Verbrühung 3 Tage überlebt hatte, war es zur Perforation eines Geschwüres im Colon ascendens und zur Ausbildung einer circumscripten fibrinösen Peritonitis gekommen. Die genauere histologische Untersuchung dieser Geschwürsbildungen mußte vorläufig aus äußeren Gründen unterbleiben.

Bevor ich weiter unten auf Grund der biologischen Eigenschaften des nachgewiesenen Giftes der Entstehungsweise dieser eigentümlichen Magendarmveränderungen näher zu treten mich bemühen werde, muß ich schon hier ein Bedenken entkräften, welches im Sinne der Angaben Schjernigs erhoben werden könnte. Dieser Autor konnte zusammen mit Jürgens im ganzen Darmtrakt von Kaninchen Geschwürsbildungen auftreten sehen, wenn er die Tiere am Bauch verbrühte. Diese Veränderungen fehlten aber, wenn die Verbrühung am Rücken erfolgte. Er schließt aus diesen Versuchen, daß direkte Hitzeeinwirkung auf den Darm Anlaß zu diesen Veränderungen gebe. Leider sind die Versuche und die Kontrollen nicht ziffermäßig festgelegt und auch über die Versuchsanordnung (Zeit der Hitzeeinwirkung) keine Angaben aufzufinden.

Gegen diese Auffassung Schjernigs muß eingewendet werden:

1. daß bei der kurzen Zeitdauer der Hitzeinwirkung bei meiner Versuchsanordnung diese Genese schon deshalb auszuschließen war, weil sich sogar die tieferen Lagen der Bauchmuskeln nach der Verbrühung als unverändert erwiesen. (Vgl. auch die Temperaturkurve X!)

2. Wäre wirklich die Hitzeinwirkung für die Geschwürsbildung verantwortlich zu machen, so hätte in jenen ganz akut verlaufenden Fällen die Darmwand Veränderungen aufweisen müssen. Dies war aber tatsächlich nicht der Fall.

3. Ich konnte an drei Kontrolltieren, denen ich die beiden Hinterpfoten unter Vermeidung der Bauchhaut verbrannte,

sowohl was die Zahl wie auch was den Sitz und die Ausbildung anlangt, genau dieselben Veränderungen beobachteten.

4. Diese meine Erfahrungen finden in der Versuchsanordnung und den Ergebnissen Weltis, der die Ohren von Kaninchen verbrühte und ebenfalls Geschwürsbildungen im Darm auftreten sah, eine Bestätigung.

Aus der Würdigung dieser Tatsachen heraus erscheinen mir die Schlüsse Schjernigs als unhaltbar. Ich will nun noch eine kurze statistische Übersicht über die Sektionsbefunde folgen lassen:

1. Eine genaue Leichenöffnung wurde an 66 Tieren vorgenommen.

2. Das Ergebnis war, von den Veränderungen des Serums und Harnes abgesehen, in 18 Fällen ( $= 27,3\%$ ) negativ und zwar: 1. bei allen innerhalb der ersten 4<sup>h</sup> eingegangenen Tieren (5); 2. bei 12 Tieren, bei denen zwischen der 4.—48. Stunde der Tod eingetreten war; 3. in einem Fall, der 48<sup>h</sup> nach der Verbrühung gelebt hatte. Nach dieser Zeit fehlten negative Beobachtungen immer.

3. Ein positives Ergebnis hatten die Obduktionen in 46 Fällen ( $= 72,2\%$ ), in 2 Fällen waren nur unwesentliche Veränderungen an den Nieren zu beobachten. Vor der 3. Stunde nach der Verbrennung (1 Fall) wurde nie ein positiver Befund erhoben.

Es ergaben sich:

a) Veränderungen der Nieren 46 mal ( $= 69,6\%$ ), niemals vor der 3. Stunde nach der Verbrühung. In einem Fall ausgesprochene akute parenchymatöse Nephritis.

b) Veränderungen des Darms fanden sich 27 mal ( $= 40,9\%$ ) und zwar:

$\alpha$ ) Ecchymosen allein 9 mal ( $= 13,6\%$ ) und zwar nie vor der 5., nie nach der 48. Stunde des Krankheitsverlaufes.

$\beta$ ) Ecchymosen und Darmgeschwüre 18 mal ( $= 26,2\%$ ) und zwar nie vor der 24. Stunde, vorwiegend aber nach der 36. Stunde.

c) Veränderungen des Magens fanden sich 17 mal ( $= 25,7\%$ ) und zwar:

$\alpha$ ) Ecchymosen allein 4 mal ( $= 6\%$ ), nicht vor der 5., nie nach der 26. Stunde.

$\beta$ ) Ecchymosen mit Geschwüren des Magens 13 mal ( $= 19,7\%$ ) und zwar nicht vor der 29., vorwiegend aber zwischen der 48. und 96. Stunde.

d) Perforationsperitonitis vom Colon aus kam 1 mal zur Beobachtung, ebenso 1 mal ein circumscripter pneumonischer Herd im rechten Unterlappen.

- e) Degeneration des Herzmuskels kam oft zur Beobachtung, doch kann ich hierfür keine ziffermäßigen Belege erbringen.
- f) Degenerationen der Leber wurden gleichfalls sehr häufig beobachtet.
- g) Thrombenbildungen und Embolien an Orten, die vom Verbrennungsherd entfernt lagen (Gehirn, Lunge etc.), konnten nie beobachtet werden.
- h) Das Blut war meist von dünnflüssiger Beschaffenheit, Gerinnsel im Herzen selten.

Fassen wir diese Beobachtungen kurz zusammen:

1. Bei einer kleinen Anzahl von Versuchstieren erfolgte der Tod sofort nach der Verbrühung.
2. Selbst nach Ausschaltung dieser für unsere Untersuchungen unverwendbaren Fälle ergeben sich bei gleicher Dauer und relativer Ausdehnung der Verbrühung wesentliche Differenzen in der Schnelligkeit des Todeseintrittes.
3. Innerhalb der ersten 24<sup>h</sup> nach der Verbrühung gehen im Blute Veränderungen vor sich, die sich sowohl im mikroskopischen Bilde wie auch im Hämoglobingehalte des Serum und der daraus resultierenden Methämoglobinurie erkennen lassen.
4. Nach dieser Zeit verschwinden die angegebenen Veränderungen wieder.
5. Der zuerst hämorrhagische Harn enthält auch nach Verschwinden des Blutfarbstoffes Eiweiß und reagiert sauer.
6. Die cerebralen Symptome äußern sich in einem primären Stadium der Reizung, welches dann meist in Apathie und Somnolenz übergeht. Diese können terminal durch eine neuerlich auftretende Steigerung der Reflexerregbarkeit unterbrochen werden.
7. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen werden um so ausgesprochener, eine je längere Zeit zwischen der Verbrühung und dem Eintritt des Todes verstrichen ist. Sie charakterisieren sich in den oben detaillierten Befunden.

#### IV. Die Giftbefunde in Harn und Serum Verbrannter und die Wechselbeziehungen zwischen denselben.

Es erschien mir von wesentlicher Bedeutung, zunächst unter möglichster Vermeidung aller chemischen Eingriffe, das

von den Autoren beschriebene Gift in seiner Wirkungsart und Entstehungsweise zu studieren. Dabei konnte ich mich auf die Angaben von Reiss stützen, der eine giftige Wirkung des Harnes Verbrannter auf weiße Mäuse in einer Menge beobachten konnte, in der Normalharn von diesen Tieren gut vertragen wurde. Endlich erschienen mir auch die Angaben von Ajello und Parascandolo wichtig, daß das Blut verbrannter Tiere für Individuen derselben Art giftige Eigenschaften besitze.

Sollte ich auf diesem Wege zu brauchbaren Resultaten kommen, so mußte ich zunächst Kontrollen mit dem Normalserum und Normalharn meiner Versuchstiere machen.

Ich schicke der Anführung meiner Versuche voraus, daß ich immer für zahlreiche Parallelversuche ein Paradigma gebe und daß ich es mir nie gestattet habe, aus Versuchen Schlüsse zu ziehen, die nicht durch Wiederholungen erhärtet werden konnten. Es wurden endlich die Versuchsmaterialien in allen jenen Fällen einer Filtration durch bakteriendichte Filter unterzogen, wo ein Verdacht an der Sterilität gegeben war.

Versuch I. a) Maus, 15 g, erhält 1 ccm normales Kaninchenserum subcutan und bleibt gesund.

b) Maus, ca. 15 g, erhält 0,5 ccm Normalkaninchenserum und bleibt gesund.

c) Maus, ca. 15 g, erhält 1 ccm Normalhasenharn subcutan und bleibt gesund.

d) Maus, ca. 15 g, erhält 0,5 ccm desselben Injektionsmaterials und bleibt gesund.

Dasselbe negative Ergebnis hatte die subcutane Verimpfung der gleichen Mengen normalen Menschen- und Hundeharns und normalen Menschen- und Hundeserums.

Versuch II. Meerschweinchen, 350 g, erhält subcutan unter die rasierte Bauchhaut 3 ccm normalen Hasenharnes; andere Versuchstiere dieselben Mengen von normalem Menschenharn, normalem Kaninchen- und Menschenserum. Nach Resorption der injizierten Flüssigkeiten erscheinen die Injektionsstellen vollkommen normal und bleiben es auch bei fortgesetzter Beobachtung.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen die Bestätigung der Angaben von Reiss, daß normaler Harn und normales Serum der in Betracht kommenden Versuchstiere von der weißen Maus in Mengen von 0,5—1 ccm

gut vertragen werden, und daß auch diese Flüssigkeiten, subcutan in den genannten Mengen Meerschweinchen injiziert, keine nekrotisierenden Eigenschaften besitzen.

Verimpfte ich aber in zahlreichen, weiter unten festgelegten Versuchen den Harn oder das Serum verbrannter Kaninchen in gleichen Mengen auf weiße Mäuse von annähernd demselben Gewichte wie die oben erwähnten, so gingen die Tiere in einigen Stunden unter ganz typischen Erscheinungen zugrunde, die ich bei der biologischen Charakterisierung des Giftes näher spezifizieren werde.

Verimpfte ich weiter solche für Mäuse giftige Harne subcutan auf Meerschweinchen, so gingen die Tiere zwar nicht zugrunde, doch es entstanden an der Injektionsstelle zunächst ausgedehnte Hämorragien in der zunderartig morschen, zerfallenden und dabei blassen Haut, die sich später zu einer tiefgehenden Nekrose der Epidermis und der mit dem Harn in Berührung gekommenen Muskelschichten ausbildete. In den nächsten Tagen kam es dann zu einer vollständigen Vertrocknung der nekrotisierten Partien (Taf. IX) und später unter Abstoßung des ursprünglich gebildeten Schorfes zur Entwicklung eines tiefgreifenden, schön granulierenden Geschwürs, das unter aseptischer Behandlung innerhalb von 2—3 Wochen in Heilung überging. In einigen Fällen gingen aber die Tiere unter zunehmender Kachexie zugrunde.

Es blieb nun noch die Frage offen, ob die für andere Tierarten (Mäuse, Meerschweinchen) giftigen Eigenschaften des Harnes und Serums verbrannter Kaninchen auch an diesen Tieren selbst giftige Effekte erzeugen könnten.

Dafür mögen — ich erinnere hier auch an die einschlägigen Versuche von Ajello und Parascandolo mit dem Blute verbrannter Tiere an artgleichen — folgende Versuche belehren:

Kaninchen, 300 g, erhält 4 ccm eines für Mäuse giftigen Kaninchenharnes intraperitoneal. Das Tier ist nach 5 Stunden unter schweren Streckkrämpfen eingegangen.

Kaninchen, 950 g, erhält 5 ccm eines toxischen Verbrennungsharnes vom Kaninchen subcutan injiziert. Am Orte der Injektion entsteht eine typische, schwere, oben näher beschriebene Nekrose.

Das gleiche Resultat konnte mit dem für Mäuse giftigen Harne verbrannter Meerschweinchen für Meerschweinchen gewonnen werden.

Es erschienen somit schon durch diese ersten Versuche die Angaben von Reiss bezw. Ajello und Parascandolo bestätigt und erweitert, daß dem Harne und den Seren verbrannter Tiere ganz bestimmte und zwar für die eigene wie auch für fremde Spezies wirksame giftige Eigenschaften innewohnen.

Doch konnte ich schon bei meinen ersten Versuchen die Wahrnehmung machen, daß keineswegs jeder Harn und jedes Serum, das ich verbrannten Tieren entnahm und sofort verarbeitete, die oben kurz skizzierten Eigenschaften habe, daß vielmehr neben exquisit giftigen Harnen und Seren auch relativ oder vollständig ungiftige zur Beobachtung kamen.

Deutlicher als weitere Worte werden folgende ziffermäßigen Darstellungen sprechen, die ich nach dem vorläufigen Abschluß meiner Arbeiten aus den Protokollen entnahm:

#### 1. Harnbeobachtungen.

Der Harn von 41 Tieren wurde 61 mal auf seine Giftigkeit geprüft. Er erwies sich dabei 41 mal als giftig, 17 mal als ungiftig, 3 mal konnten zuverlässige Resultate nicht gewonnen werden.

Was die Zeitspanne, die zwischen der Verbrennung und der Gewinnung des Harnes lag, und ihre Beziehung zur Giftigkeit anlangt, so konnten darüber folgende Daten erhoben werden:

Zeit nach der Verbrennung	Gesamtzahl der Harne	Giftige Harne	Ungiftige Harne	Fragliche Harne
15 Min.	1	—	1	—
2 h	2	—	2	—
4 h	1	1	—	—
5 h	4	2	2	—
7 h	1	—	1	—
12 h	9	5	4	—
16 h	4	3	1	—
24 h	16	10	4	2
36 h	9	8	1	—
48 h	6	6	—	—
56 h	2	2	—	—
72 h	4	3	1	—
96 h	2	1	—	1
Summe	61	41	17	3

Man ersieht aus dieser Tabelle, daß die Verhältniszahl der giftigen Harne zu den ungiftigen zuungunsten der letzteren bis zur 56. Stunde nach der Verbrennung ansteigt, dann aber eine Abnahme erfährt. (Vergl. Kurve I.)

Doch sind auch noch andere Faktoren bestimmend. So wurde:

a) hämorrhagischer Harn an 30 Tieren 47 mal und zwar 2—24<sup>h</sup> nach der Verbrennung regelmäßig, nach dieser Zeit nur 1 mal und zwar nach 36<sup>h</sup> beobachtet. Die Reaktion war immer eine alkalische.

Die Harne wurden 27 mal auf ihre Giftigkeit geprüft: 13 Harne waren giftig, 11 ungiftig, über 2 konnte ein sicheres Urteil nicht gewonnen werden.

Also: Verhältnis der Anzahl der giftigen Harne zu den ungiftigen annähernd wie 1:1.

b) Eiweißhaltiger, dabei aber nicht hämorrhagischer Harn wurde an 28 Tieren 45 mal beobachtet und zwar nie vor der 14. Stunde, meist aber erst nach der 24. Stunde nach der Verbrennung.

Von diesen Harnen wurden 26 auf ihre Giftigkeit geprüft: 17 davon erwiesen sich als giftig, 8 als ungiftig, über einen konnte ein sicheres Urteil nicht gewonnen werden (Unmöglichkeit der Sterilisierung!).

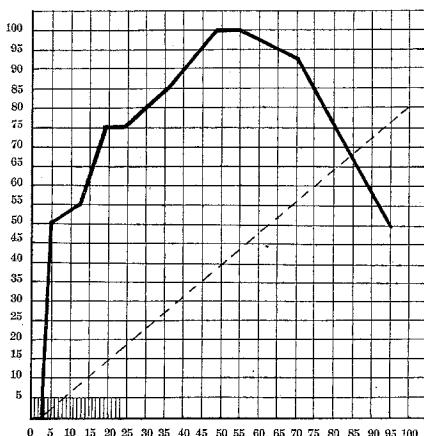
Verhältnis der Anzahl der giftigen Harne zu den ungiftigen annähernd wie 2:1.

c) Die Reaktion des Harnes wurde an 43 Tieren 75 mal geprüft.

Als alkalisch erwies sich der Harn 38 mal und zwar immer innerhalb der ersten Stunden nach der Verbrennung, nie nach der 36.—48. Von diesen 38 Harnen erwiesen sich 26 als hämorrhagisch; die Giftigkeit wurde 28 mal geprüft: sie war 15 mal +, 2 mal ?, 13 mal —.

Verhältnis der giftigen Harne zu den ungiftigen annähernd wie 1:1.

Als sauer erwiesen sich 37 Harne, von denen keiner hämorrhagisch



Kurve 1.

— Prozentuelle Zahl der in verschiedenen Zeitintervallen nach der Verbrühung beobachteten Giftharne, ..... Prozentuelle Zahl der in verschiedenen Zeitintervallen beobachteten giftigen Seren.  
 ■■■■■ Periode der Hämoglobinämie und Methämoglobinurie. Einheit der Abscisse: = 1 Stunde nach der Verbrühung. Einheit der Ordinate: = 1 % Giftbefunde gegenüber der beobachteten Gesamtzahl.

war. Die saueren Reaktion konnte nie vor der 20. Stunde (1 Fall) konstatiert werden, gehörte aber im weiteren Krankheitsverlauf zu den regelmäßigen Erscheinungen. Von diesen Harnen wurden 20 auf ihre Giftigkeit geprüft. 17 mal wurden giftige, 3 mal ungiftige Harnen beobachtet. 1 mal konnte ein sicheres Urteil nicht gewonnen werden.

Verhältnis der giftigen Harnen zu den ungiftigen wie 5:1.

## 2. Serumbeobachtungen.

Es wurde das Serum von 13 Tieren 25 mal untersucht und 25 mal auf seine Giftigkeit geprüft.

Von diesen Seren zeigten sich 11 mehr minder durch gelösten Blutfarbstoff rot gefärbt und dies bei einer Entnahme innerhalb der ersten 6—24<sup>h</sup> nach der Verbrennung. 14 Seren waren klar und farblos und zwar bei einer Entnahme nach der 24. Stunde.

Von diesen Seren erwiesen sich im ganzen 13 als giftig, 10 als ungiftig. In bezug auf 2 Proben konnte die Toxizität mit Sicherheit nicht erwiesen werden.

Von den 11 hämoglobinhaltigen Seren waren 2 giftig, 9 ungiftig (= 1:4). Von den 14 klaren und farblosen Seren waren 11 giftig, 3 ungiftig (= 4:1).

Aus dem Mitgeteilten glaube ich folgende Schlüsse ziehen zu dürfen:

1. Innerhalb der ersten Stunden nach dem Eingriffe konnte niemals, innerhalb der ersten 24<sup>h</sup> konnte nur in 20% der untersuchten Fälle durch das Tierexperiment für den Harn Gift nachgewiesen werden.

2. Ohne mit diesem relativ geringen Materiale Statistik treiben zu wollen, glaube ich doch diesen Befunden in Kurve 1 bildlichen Ausdruck geben zu dürfen. Als Einheit ist auf die Ordinate die Verhältniszahl der beobachteten giftigen Harnen (Seren) zu den ungiftigen in Prozenten, als Einheit auf der Abscisse ist eine Stunde nach der Verbrennung aufgetragen. Giftige Harnen und Seren werden demnach im allgemeinen um so häufiger angetroffen, je weiter man sich zeitlich vom Augenblicke der Verbrennung entfernt. Während aber nun die prozentuelle Zahl giftiger Seren konstant ansteigt, sieht man, daß für den Harn nach der 56. Stunde eine nicht un wesentliche Abnahme des Prozentsatzes der Giftbefunde eintritt.

3. Die Toxizität des Harnes hängt nicht zusammen mit seinem Gehalte an Blutfarbstoff, auch nicht mit seiner saueren

oder alkalischen Reaktion, da zahlreiche hämorrhagische, alkalische und sauere Harne angetroffen wurden, die als vollkommen ungiftig sich erwiesen.

4. Ebenso konnte nachgewiesen werden, daß auch die Toxizität der Seren nicht zusammenhänge mit ihrem Gehalte an Blutfarbstoff.

5. Es muß deshalb die Giftigkeit des Harnes und Serums Verbrannter zusammenhängen mit dem Auftreten einer Substanz, die vor dem Eingriffe nicht, oder doch nicht in solchem Ausmaße vorhanden war, als daß sie im Tierexperiment nachweisbar gewesen wäre.

6. Der in gleichen Zeiträumen nach der Verbrennung sezernierte Harn bezw. das im Organismus kreisende Blut verschiedener, denselben Versuchsbedingungen unterworffener Versuchstiere unterliegt in seiner Giftigkeit ganz wesentlichen Schwankungen.

7. Sollten die weiter unten angeführten Versuche er härten, daß der Verbrennungstod die Folge einer Intoxikation mit dem beobachteten Gifte ist, so muß unter dieser Voraussetzung eine alleinige Retention normaler, im Organismus kreisender Stoffe (Edenbuizen) zurückgewiesen werden. Denn diese gleichzeitige Zunahme der Giftigkeit in Harn und Serum könnte *a priori* bedingt sein a) durch Überproduktion und konsekutive Retention einer spurweise den normalen Organismus passierenden Substanz; b) durch Bildung und konsekutive Retention einer dem gesunden Organismus fremden Substanz.

Aus der Inkongruenz zwischen Giftbefunden in Harnen und Seren, die bei verschiedenen Versuchstieren in gleichen Intervallen nach der Verbrühung gewonnen, beobachtet wurde, erweist es sich für den weiteren Untersuchungsgang als wesentlich, klarzulegen, wie bei ein und demselben Versuchstiere das Auftreten giftiger Substanzen abläuft.

Um diesen Verhältnissen näherzutreten, mußte zuerst für Harn und Serum ein Maß der Giftigkeit gefunden werden. Dabei will ich zunächst der größeren Einfachheit halber ganz von den nekrotisierenden Eigenschaften des beobachteten Giftes absehen, was um so eher statthaft ist, als die lokale Wirkung

mit dem letalen Verlaufe einer Vergiftung nichts zu tun zu haben scheint.

Als Gifteinheit (E) wurde nun jene Giftmenge gewählt, die bei subcutaner Applikation imstande ist, 1 Mausgramm eben noch zu töten und das ohne Rücksicht auf die Zeit, in der nach ihrer Einverleibung sowohl die ersten Krankheitssymptome auftreten, als auch der Exitus letalis erfolgt.

Vermag demnach ein Verbrennungsharn oder Serum in der Menge von 1 ccm eben noch eine Maus von 15 g zu töten, so enthält er 15 E im Kubikzentimeter; genügen geringere Mengen, um die gleiche Zahl von Mausgrammen zu töten, so werden die in der kleinsten letalen Harnmenge enthaltenen Giftmengen auf 1 ccm Harn als Mengeneinheit umgerechnet, so daß z. B. ein Harn, der in der Menge von 0,5 ccm eine Maus von 15 g Gewicht eben noch zu töten vermag, als 30wertig, einer, bei dem noch 0,2 ccm genügt hätten, um ein Tier von demselben Gewichte zu töten als 75wertig bezeichnet wird, da der erstere 30 E, der zweite 75 E im Kubikzentimeter enthält.

Bestimmt man so für zeitlich verschiedene Harn- und Serumfraktionen nach Verbrühungen die Zahl der Gifteinheiten im Kubikzentimeter, und trägt ihre Zahl auf die Ordinate eines Koordinatensystems auf, während man die Stundenzahl, die seit der Verbrennung verstrichen ist, als Einheit für die Abszisse wählt, so muß man in Form einer Kurve Aufschluß über das zeitliche Auftreten und die graduellen Unterschiede der biologisch nachweisbaren Giftmengen erhalten.

Kompliziert werden diese Bestimmungen dadurch, daß auch normaler Menschen- und Tierharn in konzentrierten Rückständen bei den Versuchstieren den Tod zur Folge hatte. Dadurch mußte der Nullpunkt des Systems ungenau werden.

Da die Injektion von 2 ccm Normalharn als unschädlich für weiße Mäuse sich erwies, größere Mengen aber nicht gut in die Subcutis dieser kleinen Tiere eingebracht werden konnten, ohne neue Fehlerquellen zu schaffen, so mußte ich trachten, auf andere Weise diesen Schwierigkeiten beizukommen, weshalb folgendes Versuchsparadigma durchgeführt wurde:

Nach den Methoden der später ausführlich zu besprechenden Giftdarstellung werden 500 ccm Normalmenschenharn und 100 ccm Normal-

hasenharn im Vacuum bei einer  $38^{\circ}$  C. nicht übersteigenden Temperatur soweit eingeengt, daß in beiden Fällen 1 ccm des Rückstandes == 10 ccm Harn entsprachen und dieser Rückstand nun in verschiedenen Mengen und Verdünnungsgraden auf weiße Mäuse von 15 g Gewicht subcutan verimpft. Es zeigte sich, daß von diesen Rückständen fast unabhängig von den Verdünnungsgraden jene Mengen eine Maus eben noch zu töten vermochten, die 5 ccm Normalharn entsprachen, so daß (für die Rückstände gerechnet) die Giftigkeit des Normalharns für 1 ccm == 3 E entspricht. Dabei bin ich mir wohl bewußt, daß: 1. diese 3 E des Normalharnes a priori keineswegs identisch mit jenen anderen E des Verbrennungsharnes sein müssen; und daß 2. konzentrierte Lösungen einer innerhalb gewisser Grenzen giftigen Substanz intensiver wirken als verdünnte Lösungen.

Diese Fehlerquelle suchte ich dadurch zu paralysieren, daß ich, wie oben erwähnt, mit verschiedenen Verdünnungen (1 : 1, 2, 3 phys. Kochsalzlösung) arbeitete.

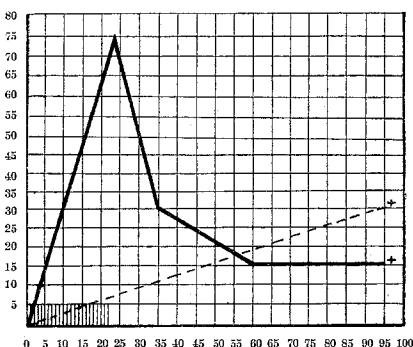
Dem Nullpunkt würde demnach eine supponierte Flüssigkeit entsprechen, welche in 1 ccm 0 E enthält. Da nun Normalharn nach obiger Berechnung 3 E pro Kubikzentimeter enthält, so mußten für die Kurven Teilstrich 0—3 ganz außer Betracht gelassen und als Ausgangspunkt der Harnkurve eben jener Teilstrich 3 gewählt werden.

Anders lag die Sache für das Serum, für dessen nach obiger Methode hergestellte Vacuumrückstände ich niemals giftige Eigenschaften nachweisen konnte. Daher fiel der Ausgangspunkt der Serumkurve mit dem Nullpunkt des Koordinatensystems zusammen.

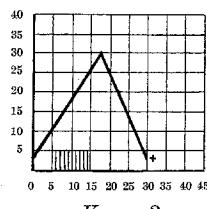
Verfolgte ich nun in der oben angegebenen Art an einzeln entnommenen Harn- und Serumfraktionen verbrannter Tiere die Giftigkeit, so ergab sich als Typus der in Kurve 2 gekennzeichnete Verlauf.

Harn sowohl wie Serum zeigten in diesem Falle trotz ihres Gehalts an Blutfarbstoff innerhalb der ersten 4<sup>h</sup> nach dem Eingriff keine giftigen Eigenschaften. Dann folgte bis zur 24.<sup>h</sup> ein ununterbrochenes Ansteigen der Giftigkeit des Harnes, während gleichzeitig das Serum im Tierexperimente als ungiftig sich erwies. Im Harne folgt dann dieser Akme ein zunächst rasches, dann langsamer werdendes Absinken unter fortwährender Zunahme der Giftigkeit im nunmehr farblosen Serum, so daß es endlich terminal zu einer Kreuzung beider Kurven kommt, was uns sagt, daß in dieser Zeitperiode die Giftigkeit des Serums jene des gleichzeitig sezernierten Harnes übertrifft.

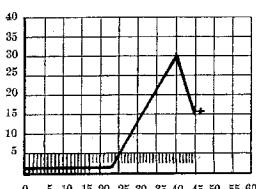
Ich habe in dieser Kurve mit Absicht einen, was die Größe der Giftwerte für den Harn anlangt, extremen Fall wiedergegeben, da er die Wechselbeziehungen zwischen Harn und Serum am schönsten wiederspiegelt. Meistens enthält, und dafür mögen auch die anderen Kurven (3—6) ein Beleg sein, der Harn zur Zeit seiner größten Giftigkeit nicht mehr als 30 bis höchstens 50 E, das Serum niemals mehr wie 30 E. Bei allen derart untersuchten Fällen kam es aber sub finem zu der Kurvenkreuzung, woraus wohl gewisse Schlüsse zu ziehen erlaubt ist.



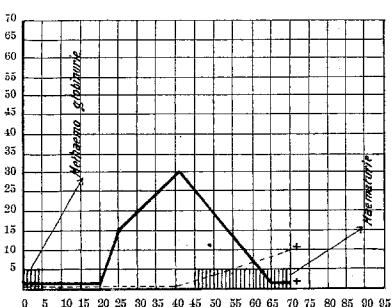
Kurve 2.



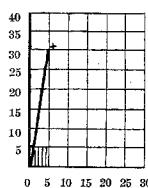
Kurve 3.



Kurve 4.



Kurve 5.



Kurve 6.

— Harnkurve. .... Serumkurve. ■■■■■ Periode der Hämoglobinämie und Methämoglobinurie. ■■■■■ Nekrotisierende Eigenschaften des Harnes ohne Rücksicht auf deren Intensität. (Wo in den Kurven diese Zone nicht eingetragen ist, war sie zwar auch vorhanden, konnte aber in ihrem zeitlichen Ablaufe nicht näher bestimmt werden. Einheit der Abscisse: 1 Stunde nach der Verbrühung. Einheit der Ordinate: 1 E.)

Ferner möchte ich hier noch eines weiteren Falles Erwähnung tun (Kurve 4), bei dem die Verbrühung in ganz derselben Flächenausdehnung und während derselben Zeitspanne vorgenommen wurde und dessen Harn bis zur 30.<sup>h</sup> im Mäuseversuch vollständig im Stiche ließ, dann bis zur 40.<sup>h</sup> ein rasches Ansteigen, terminal ein ebensolches Absinken der neurotoxischen Eigenschaften zeigte. Besonders hervorgehoben zu werden verdient auch die Tatsache, daß die lokale Wirkung auf die Cutis von Meerschweinchen schon in der 18.<sup>h</sup> des Krankheitsverlaufes nachweisbar war, zu einer Zeit, da die neurotoxischen Eigenschaften vollständig fehlten.

Einen, was das verspätete Auftreten der giftigen Eigenschaften anlangt, ähnlichen Verlauf zeigte ein letal verbrannter Hund (Kurve 5). Die terminale Hämaturie erklärt sich, wie sich bei der Sektion herausstellte, aus einem ulcerösen Prozeß in der Blase des Tieres.

Dieses Beispiel und dann Kurve 3 und 4 lassen ferner deutlich die Unabhängigkeit der Giftwirkung des Harnes und Serums von ihrem Hämoglobingehalte erkennen. Ein Gegenstück zu Kurve 4 und 5 bildet wieder Kurve 6, die zeigt, daß bei akutem Verlauf auch schon 5<sup>h</sup> nach der Verbrennung relativ reiche Giftmengen aufgefunden werden können.

Endlich möchte ich nochmals ausdrücklich hervorheben, daß die nekrotisierenden Eigenschaften eines Harnes nicht immer Hand in Hand gehen müssen mit den auf das Zentralnervensystem wirkenden.

Ein Beispiel dafür bot Harn vom Hasen 44, der bei saurer Reaktion 4 × 24<sup>h</sup> nach der Verbrennung in der Menge von 0,5 ecm noch eine Maus von 15 g zu töten vermochte, der aber bei Meerschweinchen, subcutan eingebracht, an der Injektionsstelle keine Wirkung zu äußern vermochte.

Der entgegengesetzte Fall lag in der nach 18<sup>h</sup> sezernierten Harnfraktion der Kurve 4 (Hase 59) vor.

Rekapitulieren wir kurz die gefundenen Tatsachen:

1. Die Giftigkeit des Harnes letal verbrannter Tiere steigt innerhalb der ersten Stunden nach der Verbrennung an und erscheint unabhängig von seinem Gehalte an Blutfarbstoff und

seiner Reaktion. Die Giftigkeit sinkt, nachdem sie einen gewissen Höhepunkt erreicht hat, bis zum Tode konstant ab.

2. Die Giftigkeit des Serums ist innerhalb der ersten 24<sup>h</sup> nach der Verbrennung biologisch nur in 20% der Fälle nachweisbar, nimmt dann konstant bis zum Tode des Tieres zu und übertrifft endlich meistens terminal die Giftigkeit des gleichzeitig sezernierten Harns. Auch die Giftigkeit des Serum erschien völlig unabhängig von seinem Hämoglobingehalt.

3. Das Gift erscheint demnach früher im Harn als im Serum verbrannter Tiere biologisch nachweisbar.

4. Außer diesem sub 1 und 2 angeführten typischen Verlauf kommen aber auch Fälle zur Beobachtung, in denen das Auftreten der Giftsubstanz wesentlich beschleunigt oder verzögert erscheint.

5. Die nekrotisierenden und neurotoxischen Eigenschaften erscheinen sowohl in ihrer Größe als auch in ihrem zeitlichen Auftreten bis zu einem gewissen Grade unabhängig voneinander.

Was die Tatsache betrifft, daß das Gift im Harn früher nachweisbar ist als im Serum, so läßt sie sich zwanglos aus der elektiven Tätigkeit des Nierenepithels erklären. Dafür sind nicht nur die Versuche Haidenhains mit indigoschwefel-saurem Natron ein Beleg, sondern auch Beobachtungen, die ich aus anderem Anlaß machen konnte.

Ein ausgewachsenes Kaninchen erhält um 11<sup>h</sup> unter die Rückenhaut 20 ccm einer 10 prozentigen Ferrocyanalkaliumlösung eingespritzt. Vom Zeitpunkt der Injektion ab bis zur Tötung des Tieres wird in einzelnen Proben das Blut des Tieres auf seinen Gehalt an der eingeführten Substanz durch Zusatz einer 10 prozentigen Eisenchloridlösung geprüft, immer mit negativem Erfolg. Nach 6<sup>h</sup> wird das Tier getötet und seine Organe, sein Harn und Blut mit Eisenchlorid geprüft. Es ergab sich das Resultat, daß die Nierenpyramiden, das Nierenbecken, der Harn und die Injektionsstelle intensive Berlinerblaureaktion zeigten, während in allen anderen Organen diese so empfindliche Probe im Stiche ließ.

Was die später folgende Abnahme der Giftigkeit des Harnes unter gleichzeitiger Zunahme derselben im Serum betrifft, so dürfte sich dies in einer funktionellen Nierenschädigung begründen, die ja, wie oben erwähnt, bei den Obduktionen gerade zu einer Zeit in schwerer parenchymatöser und fettiger Degeneration sich dokumentiert, wo die Abnahme der

Giftigkeit des Harns schon statistisch in die Erscheinung tritt. Die durch das Gift geschädigten Nieren vermögen es nicht mehr in demselben Maße auszuscheiden, es kommt zu seiner Anhäufung im Kreislauf und damit zum Ansteigen der Giftigkeit des Serums unter gleichzeitiger Abnahme des Giftgehaltes des Harns.

Nach diesen Versuchen bleibt aber, da ich von relativ großen auf kleine Tiere experimentiert habe, immer noch der Beweis zu erbringen, ob wirklich das nach Verbrühungen in Harn und Serum erscheinende Gift in solcher Menge produziert wird, daß der Tod des Versuchstieres auf seinen Einfluß zurückgeführt werden muß.

Darüber vermögen nun die folgenden Überlegungen Aufschluß zu geben:

Dem Hasen 26 von 3600 g Gewicht wird während 3 Tagen nach der Verbrühung im ganzen 120 ccm Harn exprimiert, von dem durchschnittlich 0,5 ccm 15 Mausgramme akut zu töten vermag. Der nach dem Eingriff exprimierte Gesamtharn ist also imstande, 3600 Mausgramme zu töten. Sub finem wurde von dem Tiere 20 ccm Serum gewonnen, daß seinerseits 30 E pro Kubikzentimeter hatte, also einen Giftwert von 600 E repräsentierte, so daß demnach die Gesamtmenge des in Harn und Serum zur Beobachtung gelangenden Giftes mindestens 4200 E betrug. Sehen wir nun von jenen Giftmengen ganz ab, die sich, wie ich später zeigen werde, aus den Organen solcher Tiere auf chemischem Wege gewinnen lassen und setzen wir in seiner Empfindlichkeit dem Gift gegenüber das Kaninchengramm = dem Mausgramm (obwohl ich mehrere Anhaltspunkte dafür habe, daß das Kaninchengramm empfindlicher ist), so ergibt sich die zwingende Folgerung, daß dieses verbrannte Tier dem in seinem Körper produzierten Gifte erlegen ist.

Ich bin also auf Grund dieser Untersuchungen zur Bejahung der ersten eingangs aufgeworfenen Frage gelangt und kann somit auf festen, experimentellen Grundlagen wenigstens für eine ganze Reihe letaler Verbrennungsfälle den Annahmen früherer Autoren zustimmen.

#### V. Untersuchungen mit dem in Harn und Serum beobachteten Giften.

Über die Wirkungsweise giftiger Harne und Seren auf weiße Mäuse, Frösche, Meerschweinchen und Kaninchen konnte ich folgende Befunde erheben:

Je nach der Giftigkeit des verimpften Materials verschieden schnell, oft schon innerhalb der ersten Stunde, oft erst nach einem mehrstündigen bis 24 stündigen Intervall vollständigen Wohlbefindens tritt bei weißen

Mäusen ein äußerst charakteristischer Symptomenkomplex in die Erscheinung: Die Tiere werden apathisch und verlieren die Freßlust. Gleichzeitig macht sich auch zunehmende Schwäche bemerkbar. Dabei kann man lebhafte Polyurie und häufig auch Methämoglobinurie beobachten. Je nach der Giftigkeit des Materials verschieden, oft schon kurz nach Ausbruch der ersten Krankheitssymptome ist das Bild verkehrt. Der Beginn dieses Umschlages der Erscheinungen wird häufig dadurch angezeigt, daß die noch somnolent im Käfig sitzenden Tiere den Schwanz geradeaus in die Höhe richten. Hält man sie mit einer Pinzette an den Hinterpfoten fest, so werden durch diesen Reiz heftige Schüttelkrämpfe ausgelöst, während normale Tiere sich eifrig umkehren und durch Beißen und Benagen das Hindernis zu entfernen suchen. Oft ganz spontan, oft aber erst nach Berühren oder Kneifen beginnen die Vergifteten unter lebhaften Bewegungen, denen aber jede Koordination fehlt, wie betrunken hin und herzutumeln, fallen dabei von einer Seite auf die andere und bleiben endlich hilflos mit den Pfoten zappelnd liegen. Berührt man sie unsanft oder kneift sie in den Schwanz oder in die Hinterpfoten, so werden dadurch sofort heftige tonisch-klonische Streckkrämpfe hervorgerufen. Die Hinterpfoten werden ruckweise nach hinten geschmeckt, wodurch die Tiere oft zu ganz absonderlichen Luftsprüngen gezwungen werden, die Vorderpfoten kreuzen sich krampfhaft über der Brust, der Rücken krümmt sich kyphotisch, der Kopf wird dorsal flektiert, der Schwanz in einem dorsal konkaven Bogen aufgerichtet. Die Atmung, die während des ersten Stadiums eher beschleunigt und oberflächlich war, wird immer langsamer, dabei in ihren Exkursionen wesentlich vertieft und zeigt das Cheyne-Stokesche Phänomen. Während der Krampfanfälle sistiert die Atmung meist vollständig, der Brustkorb steht in Exspirationsstellung. Ein solcher Krampfanfall hält, indem er in tonische Starre übergeht, jedesmal etwa 30 Sekunden an, um dann allmählich nachzulassen und einem Zustand von Somnolenz und Bewegungslosigkeit Platz zu machen, in dem die Tiere wie tot auf der Seite liegen. Allmählich kommt dann der oben bezeichnete Atemtypus wieder zur Beobachtung, das Tier richtet sich etwas auf, bis dann in einem neuen Anfall das oben geschilderte Bild sich wiederholt. Im weiteren Verlaufe bildet sich eine weit ausgebreitete Lähmung aus, die zuerst die hinteren Extremitäten ergreift. Nach stundenlang hingedeckter Agone tritt unter Stillstand der Atmung der Tod ein.

Injiziert man eine eben noch krankmachende Harn- oder Serumdosierung, so zeigen sich dieselben Erkrankungssymptome, ihr Erscheinen ist aber zeitlich wesentlich verzögert. Unter Nachlaß der Reflexsteigerung und des rauschartigen Zustandes tritt allmählich wieder Genesung ein. Vervielfacht man aber die letale Dosis, so verkürzt sich der Ausbruch der Erscheinungen wesentlich, ja es kann selbst blitzartig unter lebhaften Bewegungen und Krämpfen der Tod eintreten.

Für diese Angaben seien folgende Beobachtungen ein Beleg:

1. Serum III des Hasen 26 tötet in 26<sup>h</sup> eine Maus von ca. 15 g Gewicht. Die ersten Erscheinungen treten erst nach 6<sup>h</sup> auf. Die halbe Menge (0,5 ccm) injiziert, versetzt eine Maus von annähernd demselben Gewicht erst nach 12<sup>h</sup> in den geschilderten Erkrankungszustand. Nach 24<sup>h</sup> ist Erholung eingetreten. Das Tier bleibt am Leben.

2. Harn I des Hasen 44 tötet eine Maus in 1<sup>h</sup>. Zwischen der Injektion und dem Auftreten der ersten Symptome war ein Zeitintervall von einigen Minuten.

Die Sektionsbefunde solcher ganz akut eingegangener Tiere sind völlig negative. Doch findet sich in der Blase häufig ein deutlich hämorrhagischer Harn. An Tieren aber, bei denen der Krankheitsverlauf ein mehr protrahiert war, findet man oft den Darmtrakt erfüllt mit stark blutig gefärbten, breiigen bis dünnflüssigen Inhaltmassen. Die Nieren zeigen mehr minder deutliche Degeneration.

Bei Fröschen, die bei Applikation in den Rückenlymphsack beiläufig sechsmal empfindlicher gegen das Gift sind als die Mäuse, treten die Erregungs- und Krampfzustände weitaus mehr in den Hintergrund, während Lähmungen vorwiegend das Krankheitsbild beherrschen. Unter primärem Respirationsstillstand gehen die Tiere zugrunde. Auch Meerschweinchen und junge Hasen, die ich durch entsprechende Harnmengen vergiftete, zeigten den für Mäuse so typischen rauschartigen Zustand nicht, sondern gingen im Verlaufe einiger Stunden unter zunehmender Somnolenz zugrunde. Über die Sektionsbefunde an diesen Tieren werde ich weiter unten zu berichten haben.

Die lokale Wirkung des Giftes mag Tafel IX und folgende Wiedergabe illustrieren:

Meerschweinchen von 500 g erhält am 1./3. 4 ccm des Harnes eines verbrannten Kaninchens unter die rasierte Bauchhaut injiziert. Einige Minuten nach der Injektion ist die Stelle durch ein teiges Oedem und auffallende Hautblässe gekennzeichnet.

Nach 2<sup>h</sup>: Die Haut ist über der Injektionsstelle in der Ausdehnung eines Guldenstückes blaß, anämisch, daneben mit Hämorragien durchsetzt. Sie fühlt sich morsch an. Die Epidermis lässt sich bei einfacher Darüberstreifen als feines Häutchen ablösen. Am Rande dieser kreisförmigen Zone hat sich ein hämorrhagischer, düster roter Hof ausgebildet. Das Oedem besteht fort.

Nach 2 Tagen: Das Gewicht des Tieres 400 g, die Haut an der Injektionsstelle in einen dunkelbraunroten, trockenen, harten Schorf umgewandelt (vgl. Taf. IX).

Nach 7 Tagen: Der Schorf hat sich abgestoßen. An seine Stelle ist ein mächtiger Substanzverlust zum Vorschein gekommen, der bis in die mittleren Lagen der Bauchmuskeln reicht. Sein Rand ist scharf, steil abfallend, etwas infiltriert, die Basis mit Granulationsgewebe bedeckt. Im Umkreise hat sich ein reaktiver Entzündungshof ausgebildet.

Nach 2 Wochen ist das Geschwür vom Rande her völlig überhäutet. Das Gewicht des Tieres ist wieder zur Norm zurückgekehrt.

Ich machte ferner die Erfahrung, daß ein Harn, der, an Meerschweinchen gemessen, keine nekrotisierende Wirkung entfaltete, an Hasen dennoch schwere lokale Symptome hervorrief, was wohl auf die größere Zartheit und Hinfälligkeit der dünnen Hasenhaut zurückgeführt werden muß.

Andererseits war es wichtig, festzustellen, wie sich der zeitliche Eintritt und der Verlauf der lokalen Wirkung äußerte, wenn eine nekrotisch wirkende Flüssigkeit verdünnt wurde:

Harn 13, 36<sup>h</sup> nach der Verbrennung entnommen, erzeugt unverdünnt bei einem Meerschweinchen von 450 g Gewicht sofort eine typische Nekrose.

1 ccm Harn + 2 ccm Kochsalzlösung und 1 ccm Harn + 1 ccm Kochsalzlösung erzeugen keine lokalen Symptome. Harn 60 erzeugt unverdünnt und in der Verdünnung 1 Harn : 2 Kochsalzlösung sofort typische Erscheinungen, in der Verdünnung 1 : 3 nur ein am nächsten Tage verschwundenes Oedem. Die Haut bleibt unverändert.

Zur Entscheidung der Frage, ob das Gift auch vom Magendarmkanal aus seine Wirkung entfalten könne, sei folgender Versuch angeführt:

Eine Maus erhält auf Brot angetrocknet 5 ccm eines giftigen Verbrennungsharnes, der in der Menge von 0,5 ccm eine Maus desselben Gewichtes zu töten vermochte hatte. Das Tier verzehrt das ganze Futter, zeigt nach 12<sup>h</sup> die typischen Krankheitssymptome und ist nach 36<sup>h</sup> tot.

Es war ferner wichtig, zu erfahren, ob das Gift auch auf Schleimhäute und unverletzte Epidermis nekrotisierend wirken könne:

Es wurden einem Meerschweinchen und einem jungen Hasen während einer Stunde 4 mal je 3 ccm eines stark nekrotisch wirkenden Harnes in den Bindehautsack eingeträufelt und jedesmal durch rasches Verschließen der Lidspalte das Abfließen der Flüssigkeit durch einige Zeit verhindert.

In keinem Falle stellten sich im Verlaufe der nächsten Tage irgend welche Veränderungen der beschickten Bindehaut ein.

Ferner wurde eine Gazekompresse mit stark nekrotisierendem Harne getränkt und einem jungen Hasen auf der rasierten Bauchhaut fixiert. Auch diese Applikationsweise blieb ohne jeden Erfolg.

Da ich aus Mangel an entsprechendem Material an größeren Tieren mit dem Harn und Serum verbrannter Hasen nicht in ausreichender Weise experimentieren konnte, sondern zu diesen Versuchen das aus den Organen gewonnene Gift verwenden mußte, so werde ich über die Wirkung intravenöser und intraperitonealer Injektionen, sowie über die eigentümliche Kachexie, die nach Injektion an sich nicht letaler Giftmengen manchmal beobachtet werden konnte, erst später zu berichten haben.

Auch die Wirkung auf den Darmkanal, die sich bei Mäusen in Form von Blutungen und breiigen bis flüssigen Stühlen bemerkbar machte, will ich dort nochmals eingehender erwähnen.

Über die Labilität des Giftes und die für seine Erhaltung günstigen und ungünstigen Bedingungen habe ich folgende Erfahrungen gemacht:

1. Serum vom Hasen 18,  $72^h$  nach der Verbrühung gewonnen, vermag, sofort nach dem Absetzen in der Menge von 0,5 ccm einer weißen Maus von 12 g Gewicht injiziert, diese in  $28^h$  zu töten.

Das Serum bleibt durch 3 Tage bei Zimmertemperatur dem diffusen Tageslicht ausgesetzt und ist nun selbst in der Menge von 1 ccm ohne jede Giftwirkung auf ein annähernd gleichschweres Versuchstier.

2. Serum vom Hasen 44, welches in der Menge von 1 ccm eine Maus in  $36^h$  zu töten vermochte hatte, wurde 8 Tage vor Licht geschützt im Eiskasten gehalten. Nach dieser Zeit hatte sich in seiner Giftwirkung nichts geändert.

3. Wurde nun dieses durch  $8^h$  dem direkten Sonnenlichte oder durch 4 Tage dem diffusen Tageslicht ausgesetzt, so erwiesen sich beide Proben als ungiftig.

4. Verbrennungsharn 44 (korrespondierender Versuch zu Versuch 2!), welcher durch 8 Tage von Licht geschützt im Eiskasten bei seiner natürlichen, eben noch schwach sauren Reaktion aufbewahrt worden war und vor dieser Zeit in der Menge von 0,5 ccm eine Maus in  $16^h$  getötet hatte, war nachher, in derselben Menge eingebracht, unwirksam.

5. Harn vom Hasen 20 tötete sofort nach der Entnahme eine Maus von 15 g in der Menge von 0,5 ccm innerhalb von  $8-10^h$ . 5 ccm dieses

Harnes werden auf dem Wasserbad eingedampft (Reaktion neutral, Hitzegrad ca. 80° C., Dauer der Hitzeeinwirkung 30'). Mit Kochsalzlösung auf das frühere Volumen gebracht, zeigte er, auf die Maus selbst in der doppelten der früher letalen Menge überimpft, keinerlei Giftwirkung. Auch seine nekrotisierende Eigenschaft war vollständig verloren gegangen.

6. Andererseits konnte ich aber die Beobachtung machen, daß giftige Harne im getrockneten Zustande über Schwefelsäure im Vacuum aufbewahrt und vor Licht geschützt selbst nach einem Monat keine wesentliche Abnahme der Giftigkeit erkennen ließen.

Aus allen diesen Versuchen konnte ich folgende Schlüsse ziehen:

1. Das in Harn und Serum verbrannter Tiere auftretende Gift zeigt eine intensive und bei Mäusen außerordentlich charakteristische Wirkung auf das Zentralnervensystem, die zunächst mit einem Stadium der Reizung einsetzt und dann in ein solches der Lähmung übergeht und unter primärem Stillstand der Atmung zum Tode führt.

2. Außer dieser auf das Nervensystem, also in die Ferne wirkenden Komponente besitzt das Gift zunächst noch eine zweite, die am Orte der Einverleibung selbst angreift, dort zur Bildung ausgedehnter Nekrosen führt und keinerlei Fernwirkung auf das Zentralnervensystem äußert.

3. Diese beiden Komponenten sind nicht in allen Giften gleich stark ausgebildet und manchmal sogar in ihrem zeitlichen Auftreten voneinander getrennt.

4. Manche Gifte äußern eine Wirkung auf den Darmkanal, die sich im Auftreten von Blutungen und Diarrhöen zu erkennen gibt.

5. Bei Einverleibung der eben letalen oder krankmachenden Dosis ist meistens vor dem Auftreten der ersten Krankheitsscheinungen eine Periode völligen Wohlbefindens vorhanden, die sich aber durch Steigerung der Dosis vollkommen aufheben, durch Verringerung verlängern lässt. Daraus folgt, daß dem Gift keine Incubationszeit eigentlich ist.

6. Die nekrotisierenden Eigenschaften des Giftes äußern sich schon innerhalb kurzer Zeit nach der Einverleibung. Durch entsprechende Verdünnungen lässt sich diese Wirkung mildern oder vermeiden.

7. Der beobachtete Giftkörper zeigt in wässriger Lösung dem diffusen Tageslicht, noch mehr aber dem direkten Sonnenlichte ausgesetzt große Zersetzung, die sich aber im Harn auch bei Ausschluß des Lichtes nicht vermeiden läßt. Selbst die kurze (30') Einwirkung höherer Hitzegrade zerstört ihn vollständig. Im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet und vor Licht geschützt, zeigt er größere Beständigkeit.

8. Das Gift passiert bakteriendichte Filter.

9. Es vermag auch unter Entwicklung desselben Krankheitsbildes auf weiße Mäuse vom Darmkanal aus zu wirken.

10. Auf unverletzte Schleimhäute und Cutis konnte bei direkter Applikation eine nekrotisierende Wirkung nicht beobachtet werden.

11. Aus der Labilität des Giftes in wässrigen Lösungen folgernd, muß das Postulat gestellt werden, daß möglichst bald nach der Gewinnung der Giftgehalt einer Flüssigkeit erprobt werde, da sonst Versuchsfehler nicht ausgeschlossen werden können.

12. Aus all diesen bisher gewonnenen Erfahrungen heraus ergeben sich schon gewisse Analogien, aber auch bestimmte Differenzen mit altbekannten, von tierischen Organismen gebildeten Giften und zwar ganz besonders mit den Schlangengiften. Mit diesen teilt es namentlich die stark nekrotisierenden und neurotoxischen Eigenschaften und den Mangel einer Incubationszeit. Ferner kann auch die Ähnlichkeit der Wirkung mit den Nucleoproteiden nicht von der Hand gewiesen werden.

13. Über die wahre Giftigkeit der beobachteten Substanz können keinerlei Angaben gemacht werden, da der Gehalt an wirksamem Prinzip der Flüssigkeiten unbekannt ist.

Es lag nun bei Berücksichtigung dieser Eigenschaften und in Erinnerung an die Versuche von Dieterichs nahe, nach einer hämolytischen und agglutinophoren Giftgruppe zu suchen.

Dieterichs konnte nach seinen Angaben nachweisen, daß das Serum verbrannter Tiere für artgleiche Blutkörperchen lösende und agglutinierende Eigenschaften erwerbe. Da ich auf diese Versuche bei Besprechung der Ursache der Blutveränderungen ausführlich zurückzukommen haben werde und dort auch meine ausgedehnten Nachprüfungen beschreiben

werde, so verweise ich auf diese Stelle und beschränke mich hier darauf, nur jener interessierenden Schlußfolgerungen Erwähnung zu tun, die ich aus diesen Versuchen mir zu ziehen erlaube:

1. Die innerhalb der ersten Stunden nach der Verbrennung von Dietrichs beschriebenen hämolytischen und agglutinierenden Eigenschaften des Serums Verbrannter für artgleiche Erythrocyten erwiesen sich in meinen Versuchen als nicht so deutlich nachweisbar, als daß daraus irgendwelche Schlüsse in positivem Sinne gezogen werden dürften. Die Versuche Dieterichs berechtigen ihn, ganz abgesehen von ihrer geringen Zahl und ihrem zweifelhaften Ausfall, schon deshalb nicht zu seinen Schlußfolgerungen, weil in denselben auch nicht auf die, schon normalerweise im Serum vorhandenen Isohämolysine und Isoagglutinine Rücksicht genommen wurde.

2. Es erscheint mir also auch die Annahme Dieterichs als unbewiesen, daß der Tod nach ausgedehnten Hautverbrennungen angesehen werden müsse als die Folge dieser Blutveränderungen.

3. Ferner ergibt sich aus den hier mitgeteilten Versuchen die Verneinung der Frage nach einer hämolytischen und agglutinophoren Giftgruppe.

4. Die nekrotisierende Komponente vermag in keiner Weise auf die Erythrocyten zerstörend zu wirken.

Es entstand nun die Frage, auf welche Weise die lokale Nekrose zustande komme:

In Erinnerung an die Versuche von Flexner und Noguchi<sup>50,51</sup> über das Hämorrhagin des Krotalusgiftes injizierte ich einem jungen Hasen von 500 g Gewicht in die Vena jugularis 10 ccm stark nekrotisierend wirkenden Harnes. Es konnten bei der Sektion des Tieres im Verlaufe der Vena jugularis bis nahe zum Herzen, ferner in den Gefäßscheiden der großen Bauchgefäße zahlreiche flächenförmige Blutaustretungen beobachtet werden.

Wenn nun auch bei diesen und ähnlichen Versuchen keine Durchlöcherungen und Risse in den Gefäßwänden gesehen werden konnten, wie sie das Krotalusgift erzeugt, so bewiesen doch die bei der intravenösen Applikation auftretenden

Hämorrhagien, daß größere Mengen eines frei im Kreislauf zirkulierenden, nekrotisierend wirkenden Giftes eines energischen Einflusses auf die Gefäßwandungen nicht entbehren.

Dennoch betrachte ich diese Detailfrage nicht als gelöst, möchte aber schon heute unter allem Vorbehalt die Vermutung aussprechen, daß es gerade die erwähnten Gefäßschädigungen sind, die, in Zusammenhang mit der Einwirkung auf die Gewebszellen überhaupt, die lokalen Erscheinungen hervorrufen.

Es war schon für die Beurteilung der stets nebenherlaufenden Immunisierungsversuche von Wichtigkeit, zu erfahren, ob Normalkaninchenserum für dieses Gift bindende (neutralisierende) Eigenschaften besitze:

Harn 60, mit intensiv nekrotisierend wirkenden Eigenschaften wird in Versuch a mit der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung, in Versuch b mit der gleichen Menge normalen Kaninchenserums versetzt. Beide Proben kommen auf 1<sup>h</sup> in den Thermostaten bei 37° und werden nachher zwei Meerschweinchen subcutan injiziert. Einem dritten Tiere wird dieselbe Menge unverdünnter Harnes beigebracht. In allen Fällen tritt gleichzeitig und gleich intensiv die lokale Nekrose auf.

Ein zweiter, die Bindung der neurotoxischen Komponente betreffender Versuch konnte nur mit einem chemisch dargestellten Gifte ausgeführt werden:

Lösung 5355. Es wird die einfache und doppelte letale Dosis für 15 Mausgramme mit je 1 ccm normalem Kaninchenserum und andere Proben mit je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung versetzt und auf 1<sup>h</sup> in den Brutschrank gebracht. Die damit injizierten Tiere starben in derselben Zeit wie jene, die eine unverdünnte einfache bzw. doppelte letale Dosis erhalten hatten. Was die Bindung an das Zentralnervensystem und defibriniertes Blut anlangt, so konnten darüber eindeutige Resultate in bejahendem Sinne bis heute nicht gewonnen werden.

Es erübrigत noch einer großen Reihe von Versuchen Erwähnung zu tun, die ihren Ausgang von folgender Beobachtung nahmen:

Am 23./3. werden 8 Mäuse mit folgendem Injektionsmaterial beschickt: 2 mit normalem Kaninchenserum 1,0 und 0,5 ccm; 2 mit normalem Kaninchenharn in denselben Mengen; 2 weitere mit dem Verbrennungsserum des Hasen 11 und endlich 2 mit dem Verbrennungsharn des Hasen 11, alle mit denselben Mengen. Diese 8 Mäuse und 2 ungeimpfte, völlig gesunde Tiere wurden um 6<sup>h</sup> zusammen in einen aus Eisendraht gefertigten Käfig gegeben. Am nächsten Morgen erweisen sich alle Tiere schwer krank und das unter jenen typischen Symptomen,

die ich oben für die Wirkung von giftigem Verbrennungsharn beschrieben habe: Polyurie, Reflexsteigerung, klonisch-tonische Krampfanfälle usw. Im Laufe des Tages waren alle Tiere, geimpfte wie ungeimpfte, tot!

Ich vermutete zunächst, daß dieses überraschende Resultat bedingt sei durch Giftstoffe, welche die Mäuse beim Benagen der Gitterwände des Käfigs aufgenommen hatten und brachte daher zwei Tage später eine Gruppe von 8 Mäusen, von denen 2 mit dem Serum verbrannter Tiere geimpft, die anderen aber gesund und ungeimpft waren, in ein großes gläsernes Standgefäß von 16 cm Durchmesser und 20 cm Höhe. Am nächsten Morgen zeigten zunächst nur die geimpften Tiere typische Krankheitserscheinungen, im Verlaufe des Tages aber erkrankten alle Tiere unter dem so außerordentlich charakteristischen Krankheitsbilde; 24<sup>h</sup> später waren sie eingegangen.

Es konnte also dem exakt gereinigten Glasgefäß die Schuld an diesem Resultat nicht beigegeben werden.

Ich wiederholte den Versuch in einem anderen Raume mit demselben Erfolge. Ebenso war eine Infektion und Übertragung der Krankheitskeime aus den bakteriologisch völlig negativen Herzblut- und Milzbefunden und der Tatsache auszuschließen, daß die vorrätig gehaltenen, mit den geimpften Tieren in keiner Berührung stehenden Mäuse gesund blieben.

Es blieb mir, so ungern ich mich auch zu dieser Folgerung entschloß, zur Erklärung nur mehr eine Übertragung des unorganisierten, sterilen Giftes von Tier zu Tier übrig. Von der Richtigkeit dieser Vermutung sollte mich folgender Versuch überzeugen:

Es werden im Institute weit voneinander entfernt 5 zylindrische Glasgefäße von dem Durchmesser von 9 und der Höhe von 16 cm aufgestellt. Der Boden ist mit einer dünnen Lage Watte bedeckt, in jedem Käfig befindet sich reichlich Nahrung. Es kommen in

Gefäß 1: eine völlig intakte Maus;

Gefäß 2: eine mit 0,5 ccm normalem Kaninchenserum geimpfte und eine unberührte Maus;

Gefäß 3: eine mit 0,5 ccm Serum eines verbrühten Kaninchens geimpfte und eine unberührte Maus;

Gefäß 4: eine mit 0,5 ccm Harn des verbrühten Hasen 11 geimpfte und eine unberührte Maus;

Gefäß 5: eine mit 0,5 ccm Harn des verbrühten Hasen 12 geimpfte und eine unberührte Maus.

Die Tiere der Gefäße 1 und 2 waren am nächsten Morgen gesund und blieben es auch. Die Mäuse 4 und 5 zeigten schwere, typische Symptome und starben unter diesen Erscheinungen, die Tiere aus dem 3. Gefäß wurden schwerkrank, erholten sich aber am zweitnächsten Tage.

Der Versuch war eindeutig genug! Es blieben nun für die Übertragung des Giftes nur noch zwei Wege offen: 1. die Exspirationsluft bei Annahme eines flüchtigen Giftes; 2. der Harn und die Fäces unter der Voraussetzung a) daß das Gift ein harnfähiger Körper sei und b) vom Darmkanal aus zur Wirkung gelangen könne. Die beiden Bedingungen für die zweite Möglichkeit waren damals ebenso bewiesen (vergl. Fütterungsversuche!), wie ich die Annahme eines flüchtigen Giftes auf Grund seines Verhaltens bei der Vacuumdestillation von der Hand weisen mußte. Durch folgende Versuchsanordnung wurde diese zweite Möglichkeit erhärtet, während die erste ausgeschlossen wurde:

Die Glasgefäße wurden durch exakt passende Drahtgitter derart in zwei Kammern geteilt, daß diese in Gefäß A nebeneinander, in den Gefäßen B und C übereinander gelegen waren.

In Gefäß A wurde in eine Abteilung eine mit giftigem Harn geimpfte, in die andere Abteilung eine gesunde Maus gebracht. Maus 1 ging in 24<sup>h</sup> ein, Maus 2 blieb gesund.

In Gefäß B. In die obere Kammer wurde eine injizierte, in die untere Kammer eine gesunde Maus gebracht, so daß der Harn des kranken Tieres durch die Maschen des Gitterbodens zum gesunden Tier gelangen mußte. Beide Mäuse starben fast gleichzeitig unter typischen Symptomen.

In Gefäß C wurden die verkehrten Verhältnisse geschaffen, so daß die oben befindliche Maus mit der Respirationsluft der unter ihr kranken, nicht aber mit ihrem Harn in Kontakt kam. Das injizierte Tier starb, das unberührte blieb gesund.

Damit war einwandsfrei die Übertragung durch den Harn erwiesen, gleichzeitig aber auch eine Direktive dafür gegeben, wie ich mich in Zukunft vor diesen störenden Fehlerquellen schützen könne. Ich habe nun auch in den weiteren Versuchen für jede einzelne Maus ein frisch gereinigtes Gefäß benutzt und kam nur so zu klaren Versuchsergebnissen.

So verblüffend anfangs diese sich regelmäßig wiederholenden Befunde auch auf mich wirkten, so hatten sie ja an und

für sich nichts Merkwürdiges bei der Gewohnheit dieser Tiere, sich gegenseitig zu belecken und auch stark mit Dejekten verunreinigtes Futter zu verzehren. Ein anderes Gesicht gewann aber diese Angelegenheit durch folgenden, oft wiederholten und erhärteten Versuch:

Am 10./4. wird eine Maus mit 0,5 ccm Verbrennungsharn injiziert und eine gesunde Maus hinzugegeben. Am 11./5. 8<sup>h</sup> a. m.: Beide Tiere schwer und typisch krank. Die ungeimpfte (kleinere) Maus stirbt am Nachmittag, die geimpfte ist schwer krank, aber noch am Leben. Die tote Maus wird entfernt und eine zweite gesunde Kontrollmaus zu dem injizierten Tier gegeben. Am 12./6. Beide Mäuse schwer krank, leben aber noch. Die zweite Kontrollmaus kommt mit einer gesunden in einen reinen Käfig. Beide Mäuse nach einigen Stunden schwer und typisch krank. Am Abend liegen sie anscheinend in Agone auf der Seite. Die ursprünglich geimpfte stirbt. Am 13./6. die Kontrollmäuse krank, erholen sich im Laufe des Tages und bleiben dann gesund. Am 10./6. waren aber gleichzeitig mit der oben genannten noch andere Mäuse mit demselben Material in größeren und kleineren Mengen geimpft worden. Aus diesen Versuchen hatte sich ergeben, daß 0,5 ccm dieses Verbrennungsharnes eben die kleinste letale Dosis darstellte, kleinere Mengen unwirksam waren.

Diese mehrmals wiederholte Versuchsreihe sagte mir:

Obwohl die geimpfte Maus ursprünglich die kleinste letale Dosis bekommen hatte, vermochte das eingeführte Gift auf drei andere Mäuse übertragen zu werden und eine Maus früher zu töten als die geimpfte, bei den andern aber schwere Krankheitssymptome hervorzubringen. Diese Tatsache ist schlechterdings mit einer einfachen Gifteinengung durch die Nieren nicht zu erklären. Denn wenn auch das Gift quantitativ im Harn erschien, so war doch seine quantitative Aufnahme durch die gesunden Mäuse ausgeschlossen. Sie konnten höchstens Bruchteile des vom geimpften Tiere ausgeschiedenen Harnes und somit Bruchteile des ursprünglich eingebrachten Giftes aufnehmen.

Ich registriere hier nur diese ganz eigentümlichen Tatsachen und enthalte mich jeglicher Schlußfolgerung.<sup>1)</sup> Doch sei

<sup>1)</sup> Verständlich wäre diese Erscheinung dann, wenn es gelänge, experimentell nachzuweisen, daß das vom injizierten Tiere ausgeschiedene Gift bei dem Kontrolltiere eine Urämie erzeugt und der urämische Harn dieses wiederum als Giftquelle für das nächstfolgende Tier fungiert.

der Versuche von Calmette und Déléarde<sup>54</sup> erwähnt, die mit dem Mageninhalt von mit Abrin vergifteten Fröschen ganze Reihen anderer, einen nach dem andern töten und so den Nachweis für die Magenausscheidung dieses Giftes erbringen konnten. Diese Versuche haben vielleicht in den hier wiedergegebenen Tatsachen mutatis mutandis ein Analogon. Ferner sei unter jedem Vorbehalte auf die später zu besprechenden Inkongruenzen hingewiesen, die sich hinsichtlich der Thermolabilität der neurotoxischen Komponente im Verbrennungsharne und dem aus den Organen chemisch gewonnenen Extrakten ergaben.

Ich konnte ferner dieselbe Giftübertragung beobachten, wenn ich eine tote Maus in ein reines Gefäß legte und eine hinzugegebene gesunde sie zu verzehren anfing. Sorgte ich aber für reichliches Futter, so daß der Kadaver nicht berührt wurde, so blieb die Erscheinung aus.

So oft ich nun auch diese Erfahrungen an Mäusen machen konnte, so gelang es mir bei einigen Versuchen niemals, dieselben für Meerschweinchen oder Kaninchen zu bestätigen, was mit den verschiedenen Lebensgewohnheiten dieser Tiere zusammenhängen dürfte.

Angesichts dieser Tatsachen war es von Wichtigkeit, zu erfahren, wie der Harn größerer vergifteter Tiere auf andere wirke. Darüber existiert nun schon eine Angabe in der Literatur und zwar in der letzten Arbeit Parascandolos. Er konnte beobachten, daß der Harn von Tieren, die er mit seinem (allerdings stark veränderten) „Verbrennungsgift“ getötet hatte, auf andere Tiere giftig wirke.

Ich konnte leider in zwei Versuchen am Meerschweinchen dafür keine sicheren Anhaltspunkte gewinnen. Ich möchte aber diesen Resultaten deshalb keine Bedeutung beilegen, da es mir damals nicht gelang, den vom Tiere secernierten Gesamtharn zu erproben, so daß ich ein Übersehen der gerade wirksamen Fraktion nicht ausschließen kann.

Bei der großen Labilität dieser Giftsubstanz mußte ich mich von vorneherein wegen der geringen Hoffnung, sie rein darstellen zu können, auf die Feststellung ihrer Fällbarkeit

bezw. Löslichkeit durch gewisse, hier in Betracht kommende Reagentien beschränken.

Durch Untersuchungen an über 50 Objekten (Harnen und Organen) konnte ich folgendes feststellen, was zum Teil die Angaben früherer Autoren bestätigt: Das Gift ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Glyzerin, unlöslich in Chloroform, Äther und Petroläther. Es fällt vollständig in schwach salzsaurer Lösung durch Quecksilberchlorid, leidet aber durch das nun notwendig werdende Einleiten von Schwefelwasserstoff zur Entfernung des Quecksilbers ungemein und verliert dabei alle nekrotischen Eigenschaften.

Die Substanz erscheint weiter fällbar durch Phosphorwolframsäure und geht bei Spaltung dieser Doppelverbindung mit Bariumkarbonat in das Filtrat über. Sie ist z. T. fällbar durch Aussalzen der wässerigen Lösung mit Ammonsulfat bis zur vollständigen Sättigung. Diese Fällung ist aber keine vollständige, da sowohl das Filtrat vom Ammonsulfatniederschlag, wie auch dieser selbst nach nahezu quantitativer Entfernung der Ammonsalze die charakteristischen Eigentümlichkeiten des Giftes zeigt. Es ist bei der Destillation im Vacuum nicht flüchtig und bleibt im Destillationsrückstand.

Aus diesen Angaben, die sich vollständig mit jenen Spieglers und Ajello und Parascandolos decken, läßt sich über die Natur dieses Körpers kein Anhaltspunkt gewinnen.

Doch bin ich nach allen bisher wiedergegebenen Erfahrungen berechtigt, zu sagen, daß dieser Körper weder ein Ptomain ist, wie es Ajello und Parascandolo offenbar als Kunstprodukt erhielten, noch auch irgend etwas mit der Pyridinbase zu tun hat, die Reiss als Verbrennungsgift anspricht. Es handelt sich um einen sehr labilen Körper unbekannter chemischer Natur, der, wie ich oben gezeigt habe, in mancher Hinsicht Ähnlichkeiten, in vielen andern aber große Differenzen mit den Schlangengiften und den Nucleoproteiden aufweist.

## VI. Die Versuche, das wirksame Prinzip aus den Organen zu gewinnen.

Durch alle oben niedergelegten Erfahrungen über Labilität, Löslichkeit und Fällbarkeit des Giftes waren von vornehmerein

meinen Versuchen ebenso gewisse Direktiven gegeben, wie sich bestimmte Methoden von selbst ausschlossen.

Es konnte nur eine Methode zur Gewinnung eines unveränderten Giftkörpers führen, die erstens die Anwendung höherer Temperaturen zu umgehen wußte und zweitens in kurzer Zeit ein Produkt lieferte, das sich dann im Vacuum über Schwefelsäure vor Licht geschützt konservieren ließ.

Diesen zwei Postulaten ist bisher keiner der Autoren gerecht geworden, die sich mit der Darstellung des giftigen Prinzipes aus Organen verbrannter Tiere befaßten.

Ajello und Parascandolo ebenso wie Kijanitzin verwendeten die Briegersche Methode der Ptomaindarstellung, die nur auf dem Wege höherer Temperaturen und durch wiederholte Umfällungen ein Resultat gibt.

Dementsprechend erhielten die Autoren auch einen Körper, der zwar heftige Wirkungen auf das Zentralnervensystem äußerte, dem aber die anderen charakteristischen Eigenschaften fehlten, weshalb man ihn als Kunstprodukt bezeichnen muß, das weit davon entfernt ist, das wirkliche „Verbrennungsgift“ darzustellen.

Wenn nun auch Parascandolo bei seiner jüngsten Arbeit über dieses Thema gewisse Modifikationen seiner ursprünglichen Technik angewendet hat, so blieben doch seine Resultate dieselben.

Dem ersten eingangs erwähnten Postulat kam ich auf Anraten Prof. Pregls dadurch nach, daß ich mir für meine Versuche die Vacuumdestillation bei einer  $40^{\circ}$  C nicht übersteigenden Temperatur nutzbar machte, ein Weg, der in Hinblick auf die Löslichkeit des Giftes in Alkohol leicht und schnell durchführbar war und somit auch der zweiten Forderung gerecht wurde.

Der Untersuchungsgang war demnach meistens folgender:

1. Extraktion der in der Fleischmühle gemahlenen und gewogenen Organe bei natürlicher, schwach alkalischer Reaktion mit absolutem Alkohol, durch 2—4<sup>h</sup> vor Licht geschützt bei Zimmertemperatur oder im Eiskasten.

2. Auspressen des Organbreies und Filtration des gewonnenen Saftes.

3. Fällung des klaren Filtrates mit der vierfachen Menge absoluten Alkohols. Das Filtrat von diesem Niederschlag wird nun im Vacuum bei einer  $40^{\circ}$  C nicht übersteigenden Temperatur bis zur Syrupdicke eingeengt.

Dieser Rückstand wurde nun entweder weiter mit absolutem Alkohol so lange ausgefällt, bis neuerlicher Zusatz keinen Niederschlag erzeugte oder aber direkt:

4. in kleinen Mengen absoluten Alkohols aufgenommen, der dabei entstehende Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vacuum über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur vor Licht geschützt getrocknet.

Vor seiner Verwendung wird der nun alkoholfreie Rückstand in  $H_2O$  aufgenommen. Es resultiert eine gelblich gefärbte klare Lösung, die dann endlich durch Berkefeld-Filter filtriert wird.

Da häufig bei wohlgenährten Tieren die durch den Alkohol gelösten Fette ein Schäumen der Flüssigkeit im Vacuumapparat bedingten und eine weitere Einengung vereitelten, extrahierte ich die Organe manchmal auch mit destilliertem Wasser.

Ich muß gleich hier bemerken, daß auch diese Einengungsmethode von wesentlichen Giftverlusten begleitet war, die sich vielleicht am besten durch die Anwendung jenes Apparates vermeiden ließen, den Faust<sup>52</sup> zur Darstellung seines Sepsin vor kurzem angewendet hat. Er verdampfte, da ihn die Vacuumdestillation im Stiche ließ, die wässrige Lösung seines Ausgangsmateriales in der Menge von 5—6 l mittelst eines sog. Zentrifugal-Drehstromventilators Type V. D. L. 45 der Firma Siemens und Halske in einem Luftstrom von  $23^{\circ}$  in 6—8<sup>h</sup> vollständig zur Trockene. Der Rückstand wurde dann erst einer Weiterbehandlung unterzogen. Diese Methode hätte gegenüber der Vacuumdestillation, die ja nur unter Anwendung des schädlichen Alkohols praktisch durchführbar ist, drei große Vorteile: 1. die größere Schnelligkeit der Darstellung; 2. die Vermeidung schädlich wirkender Reagentien; 3. die Möglichkeit, bei weit niedrigeren Temperaturen arbeiten zu können.

Ich war leider nicht in der Lage, mich dieses Apparates bedienen zu können, glaube aber, daß man damit zu wesentlich besseren Resultaten kommen wird.

Außer dieser Methode der Vacuumdestillation bei der Gewinnung dieses Giftes bediente ich mich auch des Aussalzens des wässrigen Extraktes durch Ammonsulfat, ferner der Quecksilberchlorid und Phosphor-Wolframsäure-Fällung, endlich auch der Briegerschen Ptomainmethode,

ohne dadurch zu besseren Resultaten gekommen zu sein. Diese blieben im Gegenteil hinter jenen zurück, die ich durch Alkohol allein erzielte.

Untersuchte ich nun die wässrige Lösung eines solchen Extraktes auf seine Giftigkeit, so zeigten damit geimpfte Mäuse dieselben typischen Erscheinungen, wie nach Injektion von Verbrennungsharn. Auch die Übertragung von Maus zu Maus wurde beobachtet. Die lokale Wirkung auf die Haut von Meerschweinchen war dieselbe intensive wie bei Harninjektionen. Die erhaltenen Giftmengen waren aber bei Bearbeitung verschiedener Tiere verschieden groß, was ja nach den gleichfalls wechselnden Harn und Serumbefunden nicht verwundern darf. Die Giftmengen entsprachen aber auch in den günstigsten Fällen keineswegs den gestellten Erwartungen. Von den vielen differenten Resultaten will ich nur folgende anführen:

So erhielt ich z. B. aus 850 g eines Hasen, dessen Serum sub finem 30E in 1 ccm enthalten hatte, 3000E in 40 ccm Flüssigkeit. Es kamen somit auf 1 g Tier = 3,53E, wobei 1 ccm Lösung = 21 g des Tieres entsprach.

In einem andern Falle aus 1360 g eines akut gestorbenen Tieres 337,5 E in 45 ccm Flüssigkeit. Es hatte also diesmal 1 g Tier = 0,25E geliefert.

In einem dritten Fall erhielt ich wieder aus 1300 g 3850E oder 1g Tier entsprach 2,96E.

Die größte Giftmenge, die ich überhaupt bei meinen Versuchen aus einem Tier erhielt, betrug 4600E aus 1000 g, so daß 1 g = 4,6E entsprachen.

Wie ich oben erwähnte, zeigten diese Extrakte im Tierexperimente völlige Analogie mit dem giftigen Harn und Serum verbrannter Tiere und in wässriger Lösung dieselbe Zersetzungsfähigkeit, wofür folgende Versuche ein Beleg sein mögen:

Lösung 3435 hatte sofort nach ihrer Darstellung eine Maus von 15 g in der Menge von 0,5 ccm in 15 Minuten getötet und am Meerschweinchen die typische Nekrose erzeugt. Die Lösung wurde 32 Tage vor Licht geschützt, bei neutraler Reaktion im Eiskasten aufbewahrt und zeigte dann auf Maus und Meerschweinchen verimpft in 1 ccm keine Giftigkeit mehr, könnte auch keinerlei lokale Erscheinung mehr hervorrufen.

Dasselbe Gift aber im Vacuum über Schwefelsäure vor Licht geschützt aufbewahrt, hatte nach derselben Zeit seine Giftigkeit fast vollständig erhalten.

Bei Versuchen aber, dieses Gift durch Erwärmung zu zerstören, ergaben sich, gegenüber dem im Harn beobachteten folgende widersprechende und wechselvolle Befunde:

Wurden die Giftlösungen 33, 34, 35 durch 30 Minuten auf dem kochenden Wasserbade abgedampft und auf das ursprüngliche Volumen ergänzt, so hatten sie zwar ihre nekrotisierende Wirkung vollständig verloren, töteten aber in derselben kleinsten Menge eine Maus von ca. 15 g wie vor dem Erhitzen. Das wirksame Prinzip einer anderen Lösung wieder ging durch halbstündiges Erhitzen auf dem Wasserbade bei eben noch nachweisbarer saurer Reaktion in allen seinen Teilen vollständig verloren.

Diesen Ergebnissen gegenüber noch widersprechender war das Resultat des folgenden Versuches:

Ein fast vollkommen ungiftiger Extrakt aus den Organen eines akut an Verbrennung zugrunde gegangenen Hasen enthielt in der Menge von 1 ccm eben noch die krankmachende Dosis und äußerte lokal keinen Einfluß auf die Haut von Meerschweinchen. Von zwei Proben dieser Lösung wurde nun die eine bei annähernd neutraler, die andere bei eben weinsaurer Reaktion durch 30 Minuten eingedampft, auf das ursprüngliche Volumen ergänzt und nun abermals auf die Versuchstiere überimpft. Die bei saurer Reaktion erhitzte Lösung hatte ihren geringen Giftgehalt vollständig verloren, die neutrale Probe tötete nunmehr aber eine Maus von 15 g in der Menge von 0,5 ccm in 5 Minuten, ohne eine lokale Wirkung am Meerschweinchen äußern zu können.

Denselben wechselvollen Verlauf zeigten zahlreiche andere Erhitzungsversuche, aus denen sich folgendes Gesamtresultat ableiten läßt:

1. Die nekrotisierenden Eigenschaften einer aus den Organen gewonnenen Giftlösung ging selbst durch kurzdauerndes Erhitzen zugrunde.

2. Die neurotoxischen Eigenschaften aber konnten — und dies unabhängig von der Reaktion des Lösungsmittels bei der gleichen Zeitdauer der Hitzeinwirkung — in verschiedenen Lösungen das eine Mal gleichfalls zerstört werden, zeigten sich aber in einer zweiten Reihe von Versuchen thermostabil, in einer dritten Reihe endlich konnte eine ganz wesentliche Zunahme der giftigen Wirkung beobachtet werden.

Dieses wechselvolle und den Harnbefunden gegenüber so widersprechende Verhalten konnte verschiedene Ursachen haben. Einmal konnte der aus den Organen extrahierte Körper trotz

seiner weitgehenden Analogien von der im Harn beobachteten Giftsubstanz verschieden sein. Die Thermostabilität der neurotoxischen Eigenschaften des chemisch dargestellten Körpers konnte dann aber auch nur vorgetäuscht werden dadurch, daß an die Stelle des durch die Hitze in Wirklichkeit zerstörten, in diesem Falle mit dem Harngift identischen Giftes ein neu sich abspaltender Körper getreten war, der zwar eine ähnliche Wirkung auf das Nervensystem äußerte, lokal aber keinerlei Erscheinungen hervorrief und demnach mit dem ursprünglichen Gifte gar nichts zu tun hatte. Die Bedingungen für seine Bildung mußten aber dann trotz scheinbar gleicher Versuchsanordnung verschiedene gewesen sein.

Ich muß hier auf die Erfahrungen Ajellos und Parascandolos hinweisen, die aus Organen normaler Tiere nie ein giftiges Prinzip extrahieren konnten, welche aber dann zu scheinbar positiven Resultaten kamen, wenn sie ihr Untersuchungsmaterial vorher über der offenen Bunsenflamme verbrannten. Aus der Giftwirkung und der Übereinstimmung der chemischen Reaktionen dieses Körpers mit dem aus den Organen verbrannter Tiere gewonnenen Produkt zogen sie den Schluß, daß beide Körper identisch seien, also auch das Verbrennungsgift durch die Hitze allein, ohne Mitwirkung des Organismus, sich bilde. Ich möchte diesen weitgehenden Schlußfolgerungen schon deshalb nicht beipflichten, da ja aus der Giftwirkung und einigen identischen chemischen Reaktionen zweier rein nicht dargestellter Körper um so weniger auf ihre Identität geschlossen werden darf, als ja in beiden Fällen Kunstprodukte vorlagen. Immerhin zeigen aber diese Befunde gewisse Analogien mit dem oben beobachteten Vorgang. Endlich müssen in dieser Hinsicht auch noch die Erfahrungen Fausts erwähnt werden, der bei der Darstellung des „Sepsin“ durch Stehenlassen der Lösungen an der Sonne manchmal eine Anreicherung beobachten konnte, ein Verhalten, das er auf das Vorhandensein von „Vorstufen“ zurückführte.

Auf welche der oben angeführten Möglichkeiten diese scheinbare Inkongruenz in der Thermolabilität zweier Körper zurückzuführen ist, die in ihrer komplexen biologischen Wirkung so vollständige Analogien aufweisen, vermag ich heute nicht

zu entscheiden. Diese Entscheidung aber wird mit Sicherheit erst dann zu fällen sein, wenn es gelingen sollte, gegen das im Harn beobachtete und das aus Organen extrahierte Gift getrennt zu immunisieren und beide Körper gegenseitig durch ihre Antikörper abzusättigen.

Ich habe nun noch einige Beobachtungen nachzutragen, die ich aus Mangel an geeigneten Harnmengen nur mit dem chemisch gewonnenen Körper machen konnte.

Sie betreffen die von vornehmerein wahrscheinliche, weitaus intensivere Wirkung des Giftes bei intravenöser und intraperitonealer Applikation:

So starb ein kleiner Hase von 500 g, dem ich 300E intravenös eingebracht hatte, innerhalb 1<sup>h</sup> unter heftigen Krämpfen und zeigte an seinem Gefäßsystem die früher erwähnten zahlreichen Blutaustritte in den Gefäßscheiden.

Ebenso ging ein Hase von 1720 g nach intraperitonealer Einverleibung von 750E in kurzer Zeit zugrunde.

Bei der Sektion zeigte sich die Bauchhöhle erfüllt mit reichlichen Mengen eines hämorrhagischen, serösen Exsudates. Die Darmwandungen waren bedeckt von Ecchymosen, ihr Inhalt bestand aus dünnflüssigen, blutig tingierten Inhaltsmassen.

Endlich muß ich der bei meinen Immunisierungsversuchen gemachten Erfahrung Erwähnung tun, daß mir häufig Tiere nach Einverleibung von Giftmengen, welche ein Drittel oder die Hälfte der letalen Dosis betrugen, unter den Erscheinungen einer starken, progredienten Kachexie eingingen, die oft erst im Verlaufe von Wochen den Tod zur Folge hatten. Bei dem durch Extraktion aus den Organen gewonnenen Giftkörper hämolytische oder agglutinierende Eigenschaften nachzuweisen, gelang mir ebensowenig wie mit giftigen Verbrennungsharnen. Ebenso schlugen die Versuche fehl, eine Bindung einer seiner Komponenten an normales Serum nachzuweisen.

Wie oben erwähnt wurde, kamen Ajello und Parascandolo bei ihren Untersuchungen der Organe gesunder Tiere immer zu ungiftigen Endprodukten. Es ist selbstverständlich, daß ich diese Kontrollen an gesunden Tieren nicht unterlassen durfte. Ich wurde dabei durch folgendes Resultat überrascht:

Gesunder Hase von 1500 g wird entblutet, seine inneren Organe und Muskeln gemahlen. 587 g davon mit Wasser durch 2<sup>h</sup> vor Licht ge-

schützt extrahiert, der abgepreßte Saft mit Alkohol ausgefällt und das Filtrat im Vacuum auf die gewohnte Weise weiterbehandelt. Es resultierten endlich nach Aufnahme in Wasser 25 ccm einer schwach gelblich gefärbten Lösung. 1 ccm davon einer Maus injiziert, erzeugten bei dem Tiere nach 12<sup>h</sup> dieselben typischen Erscheinungen, wie wenn ich Verbrennungsharn injiziert hätte. Auf Meerschweinchen überimpft, äußerte die Lösung energisch nekrotisierende Wirkung.

Ich habe diese Untersuchungen normaler Organe bei veränderter Methode (immer aber unter Ausschluß höherer Temperaturen) oft wiederholt, ohne jemals zu einem völlig negativen Resultate zu kommen. Die Giftwirkung dieser Extrakte äußerte sich auf Mäuse und Meerschweinchen in ganz derselben Weise, als hätte ich Verbrennungsharn oder das aus den Organen verbrannter Tiere gewonnene Gift überimpft. Auch dieser Körper ließ sich von Maus zu Maus übertragen und zeigte im übrigen eben dieselbe Zersetzung bei Stehen in wässerigen Lösungen und ein wechselndes Verhalten gegen Hitzeeinwirkung, indem zwar regelmäßig dadurch die nekrotisierenden Eigenschaften zerstört wurden, die neurotoxische Wirkung aber einmal vernichtet, ein andermal wieder intensiv verstärkt wurde.

Freilich war, wie man aus dem oben mitgeteilten Versuche sehen kann, eine ganz wesentliche Differenz in der Menge des Giftes zu beobachten, die ich aus gesunden und aus verbrannten Tieren gewinnen konnte, indem bei letzteren gewöhnlich 3000 E und mehr gewonnen wurde, hier aber die Ausbeute durchschnittlich den zehnten Teil ausmachte. Immerhin kam ich aber bei verbrannten Tieren manchmal zu keinen besseren Resultaten als bei gesunden, was ja nach dem oben Gesagten begreiflich erscheint. Dadurch komplizierte sich die Bewertung der Giftbefunde aus verbrannten Tieren ganz wesentlich und es waren wieder zwei Möglichkeiten gegeben:

Entweder es handelte sich in beiden Versuchsreihen um denselben Körper (den im normalen Organismus gefundenen Körper will ich kurz Normalgift im Gegensatz zum Verbrennungsgift bezeichnen!). Diese Annahme ließe wieder zwei Deutungen zu: das bei der Verbrennung in großer Menge entstehende Gift findet sich auch spurenweise im Körper gesunder Tiere, eine Annahme, die viel Verlockendes hätte! Oder das

Normalgift — seine Identität mit dem Verbrennungsgift noch immer vorausgesetzt — entsteht aus ungiftigen Verbindungen durch chemische Manipulation als Kunstprodukt. Es war ferner die zweite Möglichkeit nicht auszuschließen, daß diese beiden zwar biologisch und chemisch so weitgehende Analogien zeigenden Körper verschieden seien und miteinander nichts zu tun hätten. Auch unter dieser Annahme stand die Entscheidung offen, ob dieses Normalgift als ein im gesunden Organismus wirklich kreisender Körper, oder aber als Kunstprodukt aufzufassen sei. — Auch hier muß eine exakte Entscheidung dieser Frage nach der Identität so lange verwehrt sein, bis es gelingt, gegen beide aktiv zu immunisieren und beide wechselseitig durch ihre Antikörper abzusättigen.

Dafür aber, daß dieses „Normalgift“ bis zu einem gewissen Grade als Kunstprodukt aufzufassen sei, sprechen folgende Beobachtungen:

So ließ sich z. B. die Giftausbeute aus normalen Organen dadurch wesentlich steigern, daß ich bei  $35^{\circ}$  durch 24 h mit Alkohol extrahierte. Diese Anreicherung erfolgte in solchem Ausmaße, daß die nun erhaltenen Giftmengen ganz gleich jenen waren, die ich aus Organen Verbrannter bekommen hatte.

Ferner konnte ich durch zweitägige Andauung von 130 g Fibrin mit Pankreatinum pur. sicc. Merk oder Pepsin-Salzsäure in schwach alkalischer Lösung bei  $35^{\circ}$  und nachfolgender Alkoholfällung und Einengung des Filtrates einen Extrakt gewinnen, der biologisch von denselben Eigenschaften war, wie die anderen beobachteten Gifte. Derselbe Versuch mit einem Liter defibrinierten Ochsenblutes lieferte ein negatives Resultat.

Ich erinnere hier daran, daß Brieger durch Andauung von Fibrin mit Magensaft ein heftig wirkendes Gift erhielt, ein Versuch, den später Kijanitzin mit demselben Erfolge wiederholt hat. Freilich fehlt jede Angabe über eine nekrotisierende Wirkung dieses Körpers. Es kommt demnach unter verschiedenen Versuchsbedingungen, deren mögliche Zahl hier keineswegs erschöpft scheint, zur Bildung von giftigen Abbauprodukten der Eiweißkörper, die zwar in ihrer biologischen Wirkung und ihrem chemischen Verhalten weitgehende Analogien zeigen, deren völlige Identität heute aber noch nicht als bewiesen angesehen werden darf.

Dafür, daß schon normalerweise ein Körper den Organis-

mus passiert, welcher beträchtliche, nekrotisierende Eigen-schaften auf die Cutis von Meerschweinchen äußert, sprechen die Versuche Uhlenhuths, der nach Injektion von normalen Tierseren an der Injektionsstelle Infiltrate und Nekrosen beob-achten konnte. Ich konnte in zahlreichen Versuchen diese Angaben Uhlenhuths bestätigen, die im übrigen für die Beurteilung meiner in den früheren Kapiteln mitgeteilten Ver-suche ganz belanglos sind<sup>1)</sup>). Der Vollständigkeit wegen will ich noch anführen, daß ich, um mich vor groben Versuchsfehlern zu schützen, eine ganze Reihe bekannter Stoffwechselprodukte auf ihre biologische Wirkung prüfte, und diese Körper zum Teil unwirksam, zum Teil von wesentlich anderer Wirkung fand.

Angesichts dieser verwickelten und einer endgültigen Lö-sung nur auf weiten Umwegen zugänglichen Fragen muß ich hier eines strikten Urteiles mich enthalten.

Eines muß ich aber heute schon hervorheben: Sollten weitere Untersuchungen ergeben, daß tatsächlich das „Normal-gift“, mit dem „Verbrennungsgift“ identisch und kein Kun-stprodukt ist, so entstünde die Frage: handelt es sich bei der Verbrennung um Überproduktion dieses normalerweise nur in Spuren im Organismus kreisenden Giftes, oder aber nur um seine Retention.

Diese Frage, die ein neues Aufrollen der alten Retentions-theorie freilich in verändertem Sinne (Retention durch die Nieren, nicht durch die Haut) in sich schließen würde, kann aber auf Grund Wertheims und meiner Beobachtungen als ent-schieden betrachtet werden: die Wertheimschen Versuche haben ja gezeigt, daß die Exzision einer Hautfläche gut ver-tragen wird, die an Größe jener verbrannten entspricht, die unfehlbar den Tod zur Folge hat, und daß andererseits eine rasch nach der Verbrennung ausgeführte Exzision des ver-brannten Bezirkes lebensrettend wirkt (vergl. auch die darauf Bezug nehmenden Versuche Ajellos und Parascandolos). Es ist demnach schon daraus im Zusammenhang mit den von

<sup>1)</sup> Anm. bei der Korrektur: Diese Befunde wurden mittlerweile von mir einer eingehenden Kontrolle unterzogen (Wiener klin. Wochenschr. 1905). Die dabei erhaltenen Resultate bestätigen die hier ausge-sprochene Ansicht.

mir in Harn und Serum beobachteten Giftmengen und in Würdigung des Verlaufes der Giftkurven mit Sicherheit eine Überproduktion anzunehmen.

Andererseits darf ich aber auch, auf eben diese Kurven gestützt, neben der Überproduktion einer terminalen Retention des Giftes nicht durch die verbrannte Haut, wohl aber durch die infolge der Giftwirkung geschädigten Nieren das Wort reden.

Es wäre demnach ceteris paribus die Prognose quoad vitam um so günstiger, je leistungsfähiger und widerstandskräftiger die Nieren in einem bestimmten Falle angetroffen oder erhalten werden können. Andererseits läßt sich unter der oben angeführten Voraussetzung leicht ableiten, welche neuen Gesichtspunkte sich für die Pathogenese der Uraemie gewinnen ließen!

## VII. Untersuchungen über den Entstehungsort des Giftes.

Über diese Frage findet man weitgehende Differenzen zwischen den Autoren. Der Versuche Ajellos und Parascandolos und ihrer Schlußfolgerungen habe ich schon Erwähnung getan. Im Hinblick auf folgende Überlegungen aber erscheinen mir diese nicht beweiskräftig.

1. Die Autoren hatten es niemals mit einem unveränderten Giftkörper zu tun und kannten seine Wirkung im biologischen Experimente nur unvollkommen.

2. Aus gewissen, wenn auch weitgehenden chemischen Analogien unreiner Körper und der Tatsache ihrer Giftwirkung allein auf ihre Identität zu schließen, erscheint mir um so weniger zulässig, als beide Körper unter wesentlich verschiedenen Versuchsbedingungen gewonnen wurden.

Den auf dieser mindestens unbewiesenen Annahme basierenden Schlüssen der Verfasser, es entstünde das Verbrennungsgift allein durch die Hitzewirkung am Orte der Verbrennung und ohne jedes Zutun des lebenden Organismus, widersprechen ferner die Resultate Lustgartens und Spieglers, die niemals aus dem Verbrennungsorte selbst giftige Produkte erhielten.

In relativ einwandfreier Weise scheint Weidenfeld diese Frage erledigt zu haben. Er konnte nachweisen, daß rasch

aufgekochte Haut und Muskulatur, lebenden Tieren in die Bauchhöhle gebracht, diese um so rascher töteten, je größer die Menge des Materials war, daß aber andererseits die Einführung nichterhitzter Haut unschädlich war. Freilich muß schon von vornherein gegen diese Versuche dasselbe Bedenken erhoben werden, wie gegen diejenigen Ajellos und Parascandolos. Die Weidenfeldschen Versuche beständen also wesentlich in dem Nachweise, daß gekochte Haut giftig wirkt; darüber lehren sie uns aber nichts, ob diese Wirkung auf einen dem „Verbrennungsgifte“ identischen Körper zurückzuführen sei. Diese Bedenken gelten hier in viel höherem Maße, da der Verfasser nicht einmal den Versuch gemacht hat, das Gift zu gewinnen.

Von den Resultaten, die Reiss durch Erhitzen von Serumalbumin und Einleiten der Verbrennungsgase in Kochsalzlösung erhielt, können wir nach allem Vorhergehenden füglich absehen.

Viel wichtiger als alle diese Angaben erscheint mir aber im Hinblick auf die Giftbefunde die zuerst von Wertheim gemachte Erfahrung, daß eine Exzision verbrannter Hautpartien dann lebensrettend wirke, wenn sie rasch nach der Verbrennung vorgenommen werde. Diese Tatsache beweist ganz klar, daß der Verbrennungsort Anlaß zu Giftbildung gibt und daß seine Produkte, mögen sie nun von vornherein giftig oder ungiftig sein, kurze Zeit nach der Verletzung schon in solcher Menge im Kreislaufe zirkulieren, daß diese allein den letalen Verlauf bewirken können.

Demgegenüber waren nur zwei Möglichkeiten gegeben:

1. Das Verbrennungsgift bildet sich tatsächlich, wie Ajello und Parascandolo bzw. Weidenfeld annehmen, am Orte der Verbrennung allein durch die Hitzeinwirkung. Oder mit anderen Worten: die von der Hitze getroffenen Eiweißkörper werden durch diese selbst und allein durch sie bis zur Bildung des giftigen Prinzipes abgebaut. Es würde also ein fertiges giftiges Produkt unverändert resorbiert. Oder

2. Es kommt durch die Hitzeinwirkung zunächst nur zu einer Nekrose des lebenden Zellprotoplasmas und damit zu einer Veränderung des Eiweißmoleküls, das nun an und für

sich noch nicht giftig wirkt. Erst der sicherlich auch durch das veränderte Ausgangsmaterial beeinflußte Abbau jenes nekrotisierten Eiweißes führt zur Bildung jener giftigen Zwischen- oder Endprodukte, die wir dann in Serum und Harn in die Erscheinung treten sehen. Dieser Ansicht neigt sich auf Grund seiner negativen Resultate am Verbrennungsorte selbst Spiegler zu.<sup>1)</sup>

Sollte die erste Annahme zu Recht bestehen, so müßten folgende Postulate aufgestellt werden:

1. Es müssen sich sofort nach der Verbrennung am Ort der Hitzeinwirkung quantitativ jene Giftmengen wiederfinden, die während des Krankheitsverlaufes zur Beobachtung kommen, und es muß sich die Identität beider exakt beweisen lassen. Als nicht beweiskräftig wären alle Untersuchungen anzusehen, die längere Zeit nach der Verbrennung am Verbrennungsherde vorgenommen werden. Denn es könnte ein negativer Ausfall dadurch bedingt sein, daß in der Zwischenzeit der größte Teil des wirklich nur durch die Hitzeinwirkung gebildeten Giftes resorbiert wurde, dieses also an seinem Entstehungsorte nicht mehr nachweisbar wäre. Ebensowenig dürfte aber nach dieser Zeit auch ein positiver Ausfall der Untersuchung als entscheidend angesehen werden, da ja auch am Verbrennungsorte in der Zwischenzeit eine Abspaltung giftiger Produkte aus ursprünglich ungiftigen nicht auszuschließen wäre.

2. Aus einer toten Hautpartie oder aus Organen, die in ihrer Ausdehnung oder in ihrem Gewichte jenen entsprechen, deren Verbrühung beim lebenden Tiere mit Sicherheit den Tod zur Folge hat, müssen sich mindestens ebenso große Mengen eines völlig zu identifizierenden Giftes durch Erhitzen gewinnen lassen, als nach der Verbrennung im lebenden Tiere nachweisbar werden. Dabei darf aber die Erhitzung nicht — wie Ajello und Parascandolo es getan haben — in einem solchen Ausmaße und auf eine Art und Weise geschehen,

<sup>1)</sup> Anm. bei der Korrektur: Es kann übrigens auch die Möglichkeit nicht von der Hand gewiesen werden, daß das sog. „Verbrennungsgift“ nichts Anderes darstellt als ein pathologisches Sekretionsprodukt der durch die Hitze zwar geschädigten, nicht aber nekrotisierten, tiefer gelegenen Zellen des Verbrennungsherdes.

daß es dabei zur Bildung von störenden Produkten kommt, wie sie ja bei der trockenen Destillation aller organischen Verbindungen entstehen. Da eine kurzdauernde (30—50'') Verbrühung mit siedendem Wasser das Erscheinen des Giftes im Organismus und dadurch den Tod des Tieres zur Folge hat, so mußte durch eine völlig analoge Versuchsanordnung — die Richtigkeit der Hypothese vorausgesetzt, die Veranlassung zur Bildung einer quantitativ und qualitativ völlig übereinstimmenden Giftmenge kommen.

Soll nun die zweite der oben angeführten Annahmen Gültigkeit erlangen können, so darf im Gegensatze zu den positiven Giftbefunden im Organismus sowohl am Verbrennungs-orte sofort nach der Hitzeeinwirkung, wie auch in Eiweißmengen, welche innerhalb der oben angedeuteten Grenzen erhitzt werden, kein Gift oder wenigstens kein identisches Gift sich nachweisen lassen.

Man sieht schon aus diesen Überlegungen, wie wenig die von Weidenfeld angewendete Versuchsanordnung geeignet erscheint, Licht in diese Verhältnisse zu bringen. Denn auf diesem Wege war a priori keine der oben erwähnten Möglichkeiten auszuschließen, da die von dem Verfasser angegebene Giftwirkung aufgekochter Haut ebensogut auf die Resorption eines präformierten Giftes, wie auch auf die Bildung einer durch den Abbau aus ursprünglich ungiftigem Material entstehenden Substanz sich zurückführen ließ. Ich habe zur Klärung dieser Verhältnisse zunächst folgende Versuche gemacht:

In drei gesonderten Versuchen wurden die verbrühten Hautstellen von drei sofort nach dem Eingriff eingegangenen Hasen, jedesmal in einem Flächenausmaß von 250—400 qcm mit dem darunterliegenden subcutanen Fettgewebe, aber ohne die intakte Muskulatur, zerkleinert und in der gewohnten Weise weiter behandelt. Der Gesamtrückstand, auf Mäuse verimpft hatte keinerlei giftige Wirkung.

In vier Versuchen wurde ferner jedesmal 400—2000 g Pferdefleisch fein gemahlen, mit Wasser zu einem dicken Brei angerührt und dieser unter beständigem Umrühren entweder nur bis zur Coagulation des Eiweißes oder aber (in zwei Fällen) über diese hinaus noch 3—5 Minuten auf dem kochenden Wasserbade erwärmt.

Nach dem Abkühlen wurde die Masse mit der Brühe selbst bei Zimmertemperatur noch 1—3<sup>h</sup> extrahiert und dann wie gewöhnlich weiter behandelt. Sowohl die ursprüngliche wässrige Brühe, wie auch der endliche Rückstand vermochte keinerlei Giftwirkung auszuüben.

In zwei Versuchen wurden 120 bezw. 180 qcm menschlicher Leichenhaut denselben Versuchsbedingungen ausgesetzt. Das Resultat war ebenfalls vollständig negativ.

Ich möchte hier den Unterschied ausdrücklich hervorheben, der sich bei Vergleichung dieser negativen Resultate nach Erhitzung und der positiven Befunde ohne diesen Eingriff ergab.

Es konnte also weder aus dem Verbrennungsorte gleich nach der Hitzeeinwirkung noch auch aus Eiweißkörpern, die bis zur Coagulation und etwas über diese hinaus in wässriger Aufschwemmung erwärmt wurden, ein Gift gewonnen werden. Aus diesen Versuchsergebnissen ließ sich aber auf die Weidenfeldschen Versuche nur insoweit ein Schluß ziehen, als danach die Giftwirkung der von ihm eingebrachten Haut nicht mehr auf alleinige Resorption einer präformierten Giftsubstanz bezogen werden konnte.

Über die zweite Möglichkeit, daß es durch resorative Abspaltung ursprünglich ungiftiger Produkte zur Bildung und Resorption eines Giftes und damit zum Tode der Tiere kommen könne, darüber durfte ich mir noch kein Urteil erlauben. Bestanden aber diese Versuche und die auf ihnen basierenden Schlußfolgerungen des Autors zu Recht, so mußte ich auf Grund neugewonnener, an verbrannten Tieren gemachter Erfahrungen folgende Forderungen aufstellen:

Ist der Tod nach Einbringung gekochter Hautstücke wirklich mit dem primären Verbrennungstode identisch, so muß er nicht nur unter denselben Allgemeinsymptomen eintreten, sondern auch im Harn und Serum der operierten Tiere ebenso wie bei den verbrannten das Gift erscheinen und direkt biologisch sich nachweisen lassen. Ferner stand, wenn auch nur mit Wahrscheinlichkeit zu erwarten, daß die aufgekochte Haut als Giftquelle, wenigstens nach ihrer Einbringung in die Bauchhöhle gewisse Giftmengen liefere, die sie vor ihrer Beeinflussung durch den lebenden Organismus aufzuweisen nicht vermocht hatte.

Es durfte mir also bei der Nachprüfung der Weidenfeldschen Versuche nicht genügen, bei dem Tod nach Einbringung aufgekochter Hautstückchen eine Peritonitis auszu-

schließen, sondern ich mußte die einzelnen Harn- und Serumfraktionen der operierten Tiere ganz analog, wie ich dies an Verbrannten getan, auf ihre Giftigkeit prüfen und endlich auch nach dem Tode der Tiere die eingebrachte Haut untersuchen.

Weidenfeld ging bei seinen Versuchen so vor, daß er noch lebenswarm Meerschweinchen oder Kaninchen die rasierte und desinfizierte Haut abzog, sie zerkleinerte, „rasch“ aufkochte oder in kochendes Wasser warf, wobei die Hitzeeinwirkung „sehr kurz“ währte. Die zerkleinerten Hautstückchen wurden nun in die Bauchhöhle der Versuchstiere gebracht. Diese starben, wenn die Größe der eingebrachten Haut eine gewisse untere Grenze überstiegen hatte.

Ich konnte mich zunächst in 8 Versuchen an Meerschweinchen überzeugen, daß rasch aufgekochte und unaufgekochte Tierhaut, auch wenn ich unter allen möglichen Kautelen zu Werke ging, keineswegs so leicht steril zu gewinnen und einzubringen sei. Ich kam insofern zu keinen einwandfreien Versuchsergebnissen, als die Tiere wohl rasch zugrunde gingen, der Inhalt ihrer Bauchhöhle aber nach dem Tode keineswegs steril befunden wurde, wenn auch die Erscheinungen einer Peritonitis in einzelnen Fällen geringfügige waren. Sie bestanden meist nur im Vorhandensein eines serös-hämorrhagischen Exsudates und einzelnen Verklebungen der Darmschlingen mit den Hautstückchen. Ich muß übrigens hier bemerken, daß mir manche jener Weidenfeldschen Versuche nicht einwandfrei erscheinen, denen der Verfasser Beweiskraft beimißt. So z. B. jener Versuch V, in dem die Bauchhöhle nicht steril befunden wurde und der Verfasser annimmt, die Bakterien seien „sicherlich“ vom Darme eingewandert, da das Tier 12<sup>h</sup> vor der Sektion gelegen hatte. — Ich führte den ungünstigen Verlauf meiner Versuche auf die zahllosen Haarbälge einer stark behaarten Tierhaut zurück, die auch nach exakter Reinigung noch pathogene Keime enthalten konnten. Ihre Vernichtung durch kurzdauerndes Erhitzen (Coagulation) konnte auch nicht gesichert erscheinen.

Ich hoffte mit menschlicher Haut und an Kaninchen zu besseren Resultaten zu kommen:

Von einem Kadaver, der noch lebenswarm dem Institute eingeliefert wurde, wird nach gründlicher Desinfektion mit Lysol, Seife, Äther usw. 495 qcm = 60 g Haut ohne Fettgewebe mit sterilen Instrumenten sorgsam abpräpariert, möglichst rasch in sterilen Gefäßen zerkleinert, in siedendes Wasser geworfen, 50 Sekunden der Hitze ausgesetzt und dann auf Eis rasch zur Abkühlung gebracht. Diese Haut wird nun einem Hasen von 1800 g durch eine Laparotomiewunde intraperitoneal eingebracht, die Wunde exakt vernäht und verbunden, der Penis des Tieres behufs quantitativer Harngewinnung abgeklemmt. Das Tier erholt sich rasch aus der Narkose und wird nach 4½ Tagen durch Verbluten getötet, da es innerhalb dieser Zeit keinerlei Erkrankungssymptome gezeigt hatte. Der Harn

dieses Tieres wurde in 10 verschiedenen Fraktionen an Mäusen und Meerschweinchen geprüft, ohne auf eines dieser Tiere in irgend einer Weise eine Giftwirkung zu äußern. Nach Tötung des Tieres wurde die Haut aus der Bauchhöhle (94 g; Gewichtszunahme durch weitere Quellung) gesammelt und chemisch untersucht. Der Gesamtrückstand, auf eine Maus überimpft, vermochte keinerlei Krankheitssymptome hervorzubringen.

Man beachte die quantitativen Verhältnisse dieses Versuches und die Angabe Weidenfelds, daß die Raschheit des Todeseintrittes in bestimmtem Zusammenhang mit der Größe (bezw. dem Gewichte) der eingebrachten Haut stehe!

So tötete im Versuche I (Weidenfeld, a. a. O. S. 344 Abschnitt D):

150 qcm Haut = 15 g einen Hasen von 700 g in 30<sup>h</sup>; oder  
0,21 " " = 0,02 g 1 g Kaninchen " 30<sup>h</sup>;

im Versuche II:

230 qcm Haut = 34 g einen Hasen von 800 g in 17<sup>h</sup>; oder  
0,3 " " = 0,042 g 1 g Kaninchen " 17<sup>h</sup>;

im Versuche III:

tötete 300 qcm Haut = 25 g einen Hasen von 1400 g gar nicht, oder  
0,21 " " = 0,02 g 1 g Kaninchen nicht.

In meinem Versuche liegen die Verhältnisse so:

495 qcm Haut = 60 g vermochten 1800 g Kaninchen nicht zu töten  
oder 0,27 " " = 0,033 g " 1 g " " "

Es zeigten sich dabei auch keinerlei Erkrankungssymptome.

Den ersten Weidenfeldschen Versuch auf mein Tier umgerechnet, übersteigt mein Versuch diesen relativ um 117 qcm Haut = 24 g!

Mein Tier hätte also unbedingt vor der 30. Stunde nach der Operation tot sein müssen.

Drei weitere Versuche an Meerschweinchen, von denen 2 je 25 g gekochter Menschenhaut, einem ungekochte Menschenhaut intraperitoneal eingeführt wurde, verliefen negativ, indem die Tiere 8—10 Tage am Leben blieben und dann getötet wurden.

Gegen diese Versuche hätte freilich eingewendet werden können, daß nicht artgleiche Haut wie in den Weidenfeldschen eingebracht wurde. Es mußte die allerdings etwas weit hergeholt Möglichkeit zugegeben werden, daß aus artfremdem Eiweiß eine Abspaltung des Giftes unmöglich wäre.

Immerhin konnte aber schon aus diesen Versuchen geschlossen werden:

1. daß kein präformiertes Gift in aufgekochter Haut vorhanden ist;

2. daß artfremde aufgekochte Haut intraperitoneal lediglich als Fremdkörper wirke und als solcher gut vertragen werde.

Ein völlig eindeutiges Resultat liefern aber folgende Versuche:

Hase, 700 g, erhält am 24./6. 2<sup>h</sup> p. m. 300 ccm rasch aufgekochter von einem sterbenden Kaninchen gewonnener Haut im Gewichte von 17 g eingebracht.

Es wirkten also in diesem Versuche:

300 qcm Hasenhaut = 27 g auf 700 g Kaninchen; oder

6,43 " " = 0,04 g " 1 g.

Nach Weidenfeld töten aber 150 qcm = 15 g 700 g Kaninchen in 30<sup>h</sup> und 230 qcm = 34 g 800 g Kaninchen in 17<sup>h</sup>.

Der Eintritt des Todes mußte also bei meinem Versuche vor der 17<sup>h</sup> erfolgen. Das Tierchen blieb (mit abgeklemmtem Penis!) 48<sup>h</sup> am Leben, während welcher Zeit sein Gesamtharn in 4 Proben mit vollständig negativem Resultat biologisch geprüft wurde. Die Sektion zeigte zahlreiche Hautstückchen an Darmschlingen adhärent, ein seröses Exsudat in der Bauchhöhle mit positivem bakteriologischem Befunde. Die eingebrachte Haut erwies sich bei der nachfolgenden chemischen Untersuchung als ungiftig.

In einem zweiten Fall brachte ich einem Hasen von 1700 g 795 qcm = 74 g gekochter Hasenhaut ein. Auch in diesem Falle hätte nach den Weidenfeldschen Angaben der Tod unter Symptomen des Verbrennungstodes vor der 17.<sup>h</sup> eintreten sollen. Das Tier starb nach 2½ Tagen an Peritonitis, ohne daß in seinem Harn oder in der eingebrachten Haut Gift hätte nachgewiesen werden können.

Diese Versuche beweisen zur Genüge:

1. daß die Angaben Weidenfelds über den Zusammenhang zwischen der Größe der eingebrachten gekochten Haut und der Schnelligkeit des nun folgenden Todeseintrittes nicht zu Recht bestehen;

2. daß nach Einbringung aufgekochter Haut auch in doppelt so großem Ausmaß als dem von Weidenfeld geforderten weder im Harn noch in der Haut selbst irgend eine dem Verbrennungsgift ähnliche Substanz zu beobachten ist;

3. daß der Tod nach Einbringung aufgekochter Haut mit dem Verbrennungstode nichts zu tun hat.

Aus all diesen oben angeführten Versuchen kam ich nicht zu der Überzeugung, daß sich das Verbrennungsgift am Orte der Hitzeeinwirkung und durch diese allein bilde. Ich sehe mich vielmehr zu der Annahme gezwungen, es werde zunächst durch die Hitzeinwirkung das Eiweißmolekül soweit verändert,

daß unter Aufnahme dieser ursprünglich ungiftigen Substanz das giftige Produkt aus diesen sich abspalte.

### VIII. Versuche und Bemerkungen zur Pathogenese der Organveränderungen.

#### A. Zur Entstehung der Blutveränderungen.

Ich habe schon früher der Versuche Dieterichs<sup>45</sup> Erwähnung getan, durch die er nach seinen Angaben nachweisen konnte, daß das Serum verbrannter Tiere für homologe und heterologe Erythrocyten hämolytische und agglutinierende Eigenschaften gewanné. Diese Eigenschaft sei am stärksten ausgeprägt während der ersten Stunden nach der Verbrennung.

Seine Versuchstechnik war folgende:

Die Versuchstiere — Meerschweinchen und Kaninchen — wurden durch 12 Sekunden zu zwei Dritteln ihrer Körperoberfläche mit 90° Wasser verbrüht und ihnen während der ersten und fünfzigsten Stunde nach dem Eingriffe Blut entnommen. Das im Eiskasten sich absetzende Serum war immer rosenrot gefärbt.

Die Blutkörperchen, die der Autor zu seinen Versuchen verwendete, wurden artgleichen Tieren entnommen, vier- und fünfmal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und aus ihnen dann eine 4—5 p. c. Emulsion hergestellt. In kleinen Eprouvetten wurden dann folgende Versuchsbedingungen geschaffen:

Eprouv. Nr.	1	2	3	4	5	6
5 p. c. E. gtt.	20	20	20	20	20	0
Serum gtt.	1	2	4	6	0	6

Mit Kochsalzlösung auf das gleiche Niveau!

Nach energischem Durchschütteln kamen die Proben auf 2<sup>h</sup> in den Thermostaten (37,5° C.) und wurden nach nochmaligem Durchschütteln in den Eiskasten gestellt. Nach 24<sup>h</sup> wurde dann die verschiedene Färbungsintensität der über den ungelösten Blutkörperchen befindlichen klaren Flüssigkeit in den verschiedenen Röhrchen verglichen. Da Dieterichs, wie oben erwähnt, immer eine Rotfärbung des zu untersuchenden Serum beobachten konnte, so diente Eprouvette 6 als Kontrolle für die richtige Beurteilung der eingetretenen Hämolyse. Außerdem wurde im hängenden Tropfen mikroskopisch die agglutinierende Kraft der Seren auf die Blutkörperchen untersucht.

Es zeigte sich nun bei seinen Versuchen, daß in den Eprouvetten 1—4 in steigendem Maße eine intensivere Rotfärbung der über den Erythrocyten stehenden Flüssigkeiten zu beobachten war, als in dem Kontrollröhrrchen 6, während 5 immer farblos blieb. Eine vollständige Hämolyse der zugesetzten Blutkörperchen konnte niemals beobachtet werden.

Ich habe schon oben betont, daß ich in den ersten Stunden nach der Verbrühung regelmäßig hämoglobinhaltiges und atoxisches Serum fand, während es sich nach der 24.<sup>h</sup> gewöhnlich wieder klar und farblos absetzte und erst im weiteren Verlaufe giftige Eigenschaften zeigte. Es schien also schon nach diesen Beobachtungen unwahrscheinlich, daß die keineswegs deutlich ausgesprochenen hämolytischen Eigenschaften, von denen Dietrichs berichtet, in Zusammenhang mit dem beobachteten Gifte stünden.

Dagegen konnte aus diesen Tatsachen nicht der Schluß gezogen werden, ob nicht doch in den ersten Stunden infolge der Wirkung eines mit dem später in die Erscheinung treten den Gifte in keinen Beziehungen stehenden Lysines die Blutveränderungen erzeugt würden.

Über die hämolytischen Eigenschaften der Seren verbrannter Tiere habe ich nun folgende Versuche angestellt:

Die Technik derselben war in allen Einzelheiten mit jener Dietrichs kongruent. Es kam eine annähernd 5 p.c. Emulsion gewaschener homologer Erythrocyten in Anwendung, die wechselseitigen quantitativen Verhältnisse waren die oben angeführten. Brutschrank und Eiskasten kamen während derselben Zeiträume in Anwendung. Es wurde nach 2, 4, 8, 12 und 24<sup>h</sup> abgelesen.

Das Ergebnis war das folgende (s. die Tabellen auf S. 422).

Es geht aus diesen Tabellen hervor, daß deutlich wahrnehmbare und als solche sicher zu diagnostizierende Hämolyse und Agglutination bei meinen Versuchen niemals beobachtet werden konnte, wenn auch in einzelnen Fällen — und zwar gerade in denen, wo es sich um ein atoxisches Serum handelte — eine etwas stärkere Rotfärbung gegenüber den Kontrollröhren zu bemerken war. Doch war diese Erscheinung nur so undeutlich ausgesprochen, daß ich mich zu positiven Schlüssen nicht berechtigt halten durfte.

Es wurden ferner noch folgende Gift enthaltende Flüssigkeiten, die alle stark nekrotisierende Eigenschaften aufwiesen, in derselben Weise untersucht:

1. Ein sehr giftigwirkender Verbrennungsharn vom Kaninchen und drei ebensolche von Meerschweinchen. Resultat vollständig negativ. (Kontrollen mit Normalharnen.)

2. Das chemisch gewonnene Gift 46,47 und zwar in Versuch a: in unverändertem Zustande mit starker Lokalwirkung auf die Haut von Meerschweinchen; in Versuch b: nachdem durch Erwärmen die nekrotisierenden Eigenschaften zerstört waren.

In beiden Fällen war das Ergebnis völlig negativ.

Aus diesen Versuchsreihen glaube ich folgende Schlüsse ziehen zu dürfen:

1. Die innerhalb der ersten Stunden nach der Verbrennung von Dieterichs beschriebenen geringen hämolytischen und agglutinierenden Eigenschaften des Serums für artgleiche Erythrocyten erwiesen sich in meinen Versuchen nicht so deutlich nachweisbar, als daß daraus irgend welche Schlüsse in positivem Sinne gezogen werden dürfen. Die Versuche Dieterichs berechtigen ihn, ganz abgesehen von ihrer geringen Zahl und ihrem zweifelhaften Ausfalle, schon deshalb nicht zu seinen Schlußfolgerungen, da in denselben auch nicht auf die schon normalerweise im Serum vorhandenen Isohämolysine und Isoagglutinine Rücksicht genommen wurde.

#### 1. Seren verbrannter Kaninchen.

Serum Nr.	Stundenzahl nach der Verbrennung	Makroskopische Eigenschaften	Giftigkeit	Hämol. Eigenschaften	Agglut. Eigenschaften
normal	—	gelblich	—	—	—
56,1	18	rotgefärbt	—	Spur	—
56,2	26	schwach rot- gefärbt	—	—	—
56,3	40	farblos	+	—	—
57	4	stark rotgefärbt	—	Spur	—
59	24	eben noch rot- gefärbt	—	—	—
60	46	farblos	+	—	—
61	42	farblos	+	—	—

#### 2. Seren verbrannter Meerschweinchen.

Serum Nr.	Stundenzahl nach der Verbrennung	Makroskopische Eigenschaften	Giftigkeit	Hämol. Eigenschaften	Agglut. Eigenschaften
1	1½	stark rotgefärbt	—	—	—
2	1	" "	—	—	—
3	3	" "	—	—	—
4	7	" "	—	—	—

2. Den eindeutigen Giftbefunden in Harn und Serum und der vielfach erhobenen Beobachtung gegenüber, daß verbrannte Tiere die nach Verbrennung auftretende kurze Periode der Hämoglobinämie und Methämoglobinurie um beträchtliche Zeit überleben, diesen Tatsachen gegenüber erscheint mir auch die Annahme Dieterichs als unbewiesen, daß der Tod nach ausgedehnten Hautverbrennungen aufzufassen sei als die Folge dieser Blutveränderungen.

3. Ferner ergibt sich aus den hier mitgeteilten Versuchen die Verneinung der oben aufgeworfenen Frage nach einer hämolytischen und agglutinierenden Giftgruppe.

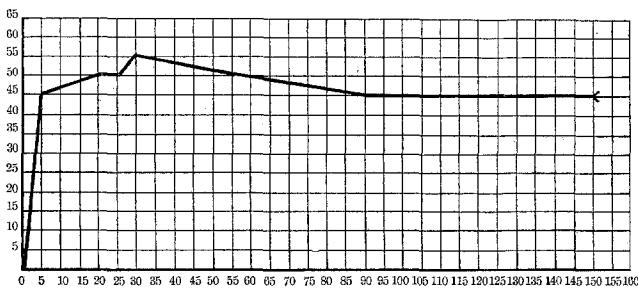
Wenn nun auch durch diese Versuche die Erklärungsmöglichkeit der in Rede stehenden Veränderungen aus der Wirkung eines Lysines von der Hand gewiesen werden mußte, so waren sie damit noch keineswegs in ihren Entstehungsursachen klargelegt.

Da ich nun in zahlreichen Fällen beobachtet hatte, daß die Hämoglobinämie und Methämoglobinurie, also der Ausdruck der Blutschädigung, ganz besonders in den ersten Stunden nach dem Eingriffe in die Erscheinung trat, dann aber aus dem klinischen Bilde verschwindet, da ich anderseits die Wirkung eines Lysines aus den oben angeführten Gründen von der Hand weisen mußte, so war die Frage naheliegend, ob diese Schädigung der Erythrocyten nicht durch die Hitzewirkung allein erklärt werden könnte.

Sollte ich diesem Gedanken mit einiger Begründung experimentell folgen, so mußte ich als erste Voraussetzung fordern, daß sofort nach der Verbrühung die Zerstörung der Blutkörperchen sich zeige. Um diese Frage klarzustellen, unternahm ich verschiedene Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen, für welche der folgende ein Beispiel sein möge:

Einem Meerschweinchen, 450 g, wird in tiefer Narkose die Carotis freigelegt, nach Absperrung des Gefäßes dieses durchtrennt und etwa 1 ccm Blut in ein kleines, schiefgestelltes Eprouvettchen entleert. Dann wird das Tier in ausgiebiger Weise zu zwei Dritteln seiner Körperoberfläche verbrüht und ihm während der Verbrühung und 4, 15, 20, 25, 60 bis 150 Minuten nach dem Eingriffe Blut in derselben Weise ent-

nommen. Die noch vor Gerinnung des Blutes schieflagegestellten Eprouvetten kamen in den Eiskasten. Sofort nach Auspressung des Serums, welches sich an dem schiefen Blutkuchen schön absetzte, ohne daß ich genötigt gewesen wäre, durch Ablösen des geronnenen Blutes nachzuhelfen und so durch rein mechanische Momente Fehlerquellen zu schaffen, wird das Serum mit aufwärtsgekrümmten Kapillarpipetten vorsichtig abgesaugt. Sein beträchtlicher Hämoglobingehalt wurde in folgender Weise geprüft. 0,1 ecm Serum werden mit 1,0 qcm phys. Kochsalzlösung in der einen Kammer des Hämometers von Fleischl verdünnt und die Färbungsintensität dieser Flüssigkeit nach der Skala des Keiles abgelesen. Die Anwendung der sonst üblichen Kapillare mußte aus dem Grunde unterbleiben, weil damit nur zu geringe Färbungsgrade erzielt werden konnten, als daß



Kurve 7.

Hämoglobingehalt im Serum von verbrühten Meerschweinchen. Die Testlösung wurde hergestellt aus 0,1 des zu prüfenden Serum + 1,0 phys. Kochsalzlösung. Einheit der Abscisse: 1 Minute nach der Verbrühung. Einheit der Ordinate:  $1^{\circ}$  der Hämometerskala nach Fleischl.

man sie mit der Färbung des Keiles in Einklang hätte bringen können. Das Ergebnis dieses Versuches illustriert Kurve 7, in welcher als Einheit auf der Ordinate die abgelesenen Fleischelgrade, als Einheit auf der Abscisse die nach der Verbrennung verflossene Zeit in Minuten aufgetragen wurden.

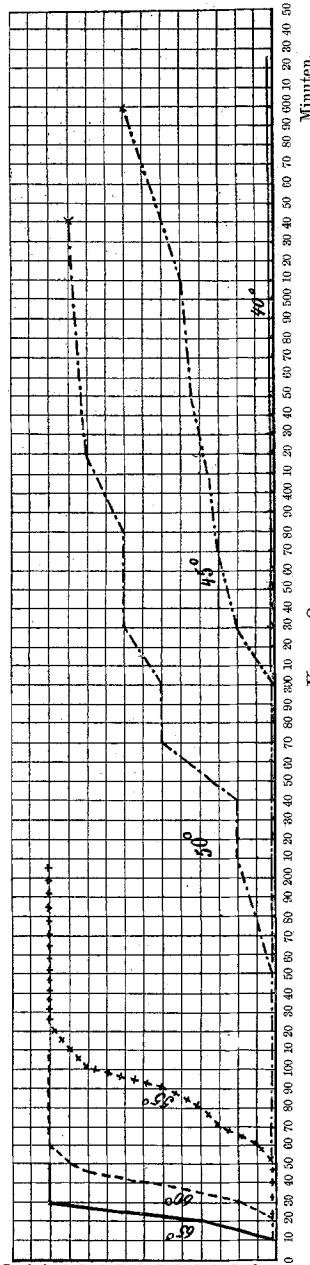
Aus dieser Kurve geht hervor, daß schon 5 Minuten nach dem Eingriffe eine beträchtliche Hämoglobinämie ( $= 45^{\circ}$  Fleischl) besteht, während die Färbung des kontrollierten normalen Serum vor dem Versuche nach Fleischl überhaupt nicht bestimmt werden konnte und in einem reinen, schönen Gelb bestand.

Dieser und ähnliche Versuche am Kaninchen bestätigten also die Vermutung, daß sofort nach der Hitzeeinwirkung die Schädigung der Erythrocyten

in einem intensiven Hämoglobin gehalte des Serum sich dokumentiere.

Da somit die Möglichkeit gegeben war, die Hämoglobinämie aus der Hitzeeinwirkung allein erklären zu können, so ging ich daran, den schädigenden Einfluß zu studieren, welchen höhere Temperaturen auf die roten Blutkörperchen ausübten. Ich bediente mich dabei folgender Versuchsanordnung:

Aus dem durch Schütteln mit Glasperlen defibrinierten Blute eines Kaninchens werden die Erythrocyten durch Zentrifugieren ausgeschleudert, dreimal mit 0,86 p. c. Kochsalzlösung gewaschen und dann aus dem Blutkörperchensedimente eine annähernd 10 p. c. Erythrocytenaufschwemmung in 0,86 p. c. Kochsalzlösung gemacht. Diese wird zu je 2 ccm in kleine Eprouvetten abgefüllt und diese dann der unten näher bezeichneten Hitzeeinwirkung im Thermostaten ausgesetzt. Kontrollröhrchen wurden bei Zimmertemperatur und im Eiskasten gehalten. Nach verschiedenen langen Zeiträumen werden dann die Röhrchen zur raschen Abkühlung auf Eis gestellt, nach dem Erkalten sofort zentrifugiert, bis die Blutkörperchen



Kurve 8.

Graphische Darstellung des schädigenden Einflusses von Temperaturen zwischen 40—65° C. auf eine etwa 10% Aufschwemmung von gewaschenen Kaninchen Erythrocyten in 0,86% NaCl-Lösung. Testlösung wurde hergestellt aus 0,1 der zu prüfenden Flüssigkeit + 1,0 phys. NaCl - Lösung. Einheit der Abscisse: 1 Minute der Hitzeeinwirkung. Einheit der Ordinate: 1° der Fleischskala. (Der Versuch wurde abgebrochen im Augenblicke der Koagulation.)

vollständig abgeschieden waren. Die überstehende klare Flüssigkeit wurde nun in der Weise auf ihren Hämoglobingehalt geprüft, also auf den Ausdruck der durch die Hitze eingetretenen Blutkörperchenschädigung, daß immer 0,1 und zu Kontrollzwecken auch 0,2 ccm der mehr minder rotgefärbten Flüssigkeit in der Fleischl-Kammer mit 1.0 ccm Kochsalzlösung verdünnt und die Färbungsintensität nach der Skala abgelesen wurde. Die so resultierenden Zahlen wurden dann auf der Ordinate eines Koordinatensystems, die Zeit der Hitzeeinwirkung in Minuten und bei Temperaturen über  $70^{\circ}$  in Sekunden auf der Abscisse angegeben. So wurde die Wirkung von Temperaturen zwischen 40 und  $65^{\circ}$  bzw. 70 und  $90^{\circ}$  geprüft, wozu bemerkt werden muß, daß bei den höheren Hitzegraden

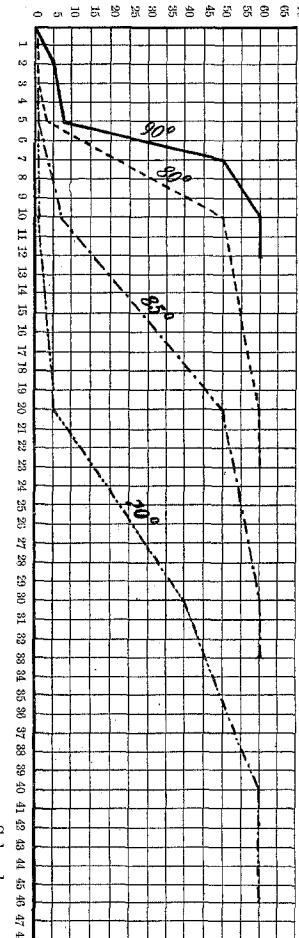
immer im Augenblicke der Eiweißkoagulation und der damit verbundenen Farbenänderung der Versuch abgebrochen wurde.

Es ergaben sich dabei die in den Kurven 8 und 9 wiedergegebenen Verhältnisse.

Es läßt sich entnehmen, daß schon durch relativ geringe Hitzegrade eine intensive Schädigung der Erythrocyten bewirkt werden kann, was ja altbekannten Tatsachen entspricht.

Darüber, ob die in diesen Versuchen in Frage kommenden Verhältnisse auch Gültigkeit haben für jene, welche bei der von mir geübten Verbrühung wirklich Platz greifen, darüber möge Kurve 10 Anhaltspunkte geben.

Sie gibt die Temperaturverhältnisse wieder,



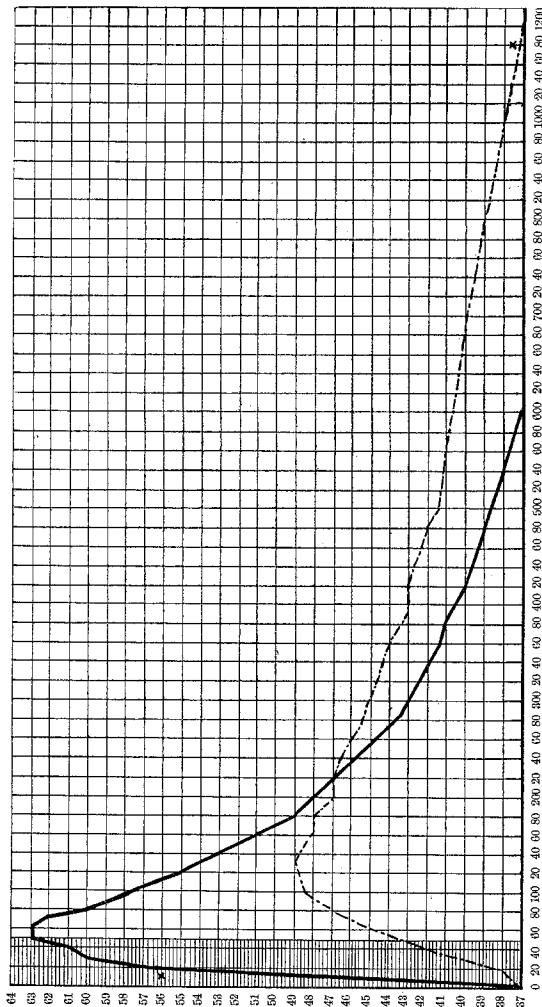
Kurve 9.

Sekunden

Graphische Darstellung des schädigenden Einflusses von Temperaturen zwischen  $70-90^{\circ}\text{C}$  auf eine etwa 10% Aufschwemmung von gewaschenen Kaninchen Erythrocyten in 0,86% NaCl-Lösung. Testlösung wie in Kurve 8. Einheit der Abscisse: 1 Sekunde der Hitzeeinwirkung. Einheit der Ordinate: 10 der Hämoneterskala nach Fleischl.

welche während einer Verbrühung mit Wasser von  $94^{\circ}$  während 50 Sekunden in der Subcutis und dem visceralen, die Muskelschicht des Abdomens eines Kaninchens überziehenden Peritonealblatte herrschen. Der Versuch wurde in folgender Weise angestellt:

In die Subcutis und den Peritonealraum eines ausgewachsenen Kaninchens, und zwar direkt innen an die Bauchwand angelegt, werden Thermometer eingeführt, die gesetzten Kontinuitätstrennungen vernäht und hierauf das Tier an diesen geschorenen Stellen in der gewohnten Weise während eines Zeitraumes von 50 Sekunden verbrüht. Während der Hitzeeinwirkung



Kurve 10.

Temperaturverhältnisse in der Subcutis und dem parietalen Blatte des Peritoneums eines Kaninchens, welches durch 50 Sekunden mit  $94^{\circ}$  Wasser verbrüht wurde. — Temperaturkurve in der Subcutis. .... Temperaturkurve im Peritonealblatte. Hatched area: Dauer der Hitzeeinwirkung. Einheit der Abscisse: 1 Sekunde. Einheit der Ordinate: Celsiusgrade.

und bis zur Rückkehr zur Norm werden von 10 zu 10 Sekunden die Thermometergrade abgelesen und auf die Ordinate eines Koordinatensystems als Einheiten aufgetragen, während auf der Abscisse die Sekundenzahl verzeichnet wird.

Es ergibt sich aus diesem Versuche und ähnlichen anderen:

1. In der Subcutis erreicht die Temperatur während der Verbrühung selbst rasch ansteigend ihr Maximum von etwa  $63^{\circ}$  und kehrt dann allmählich in einem Zeitraume von etwa 10 Minuten zur Norm zurück.

2. Im Peritonealraume kommt, was ja leicht verständlich ist, die Temperatursteigerung erst später zur Geltung. Sie überschreitet  $50^{\circ}$  nicht und kehrt im Verlaufe von etwa 20 Minuten zur Norm zurück.

3. Demnach werden für die Blutgefäße der Cutis durch die Verbrühung Temperaturextreme zwischen  $94^{\circ}$  (Temperatur des Wassers) und  $75^{\circ}$  (Temperatur der Subcutis), für die Gefäße der Bauchwand Temperaturextreme zwischen  $63^{\circ}$  (Temperatur der Subcutis) und  $50^{\circ}$  (Temperatur des Peritonaeum), für die oberflächlich gelegenen Peritonealorgane Extreme zwischen  $50^{\circ}$  und der Norm gesetzt.

4. Aus diesen Tatsachen erhellt zur Genüge, daß wenigstens für die Blutgefäße der Cutis und Subcutis und vielleicht auch für die Gefäße der oberflächlich gelegenen Bauchwandschichten Bedingungen durch eine derartige Verbrühung geschaffen werden, welche für sich allein schon eine intensive Blutschädigung zur Folge haben müssen.

Ich stehe daher nicht an, aus dem negativen Ausfalle aller hämolytischen Versuche, aus dem sofortigen Eintritte der Hämoglobinämie nach der Hitzeinwirkung, ihrem Verschwinden aber zur Zeit der Giftanreicherung im Serum, und endlich aus den hier zuletzt mitgeteilten Versuchen zu folgern:

daß sich die Blutveränderungen nach ausgedehnten Hautverbrühungen zwanglos und allein auf die durch die Hitze gesetzte Blutschädigung zurückführen lassen.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Anm. bei der Korrektur. Während der Drucklegung dieser Arbeit

### B. Zur Entstehung der Magen-Darmveränderungen.

Während die Magen-Darmveränderungen, wie Weidenfeld neuerdings in seiner klinisch so bedeutsamen Arbeit hervorhebt, beim Menschen nur sehr selten zur Beobachtung kommen, bilden sie, auf was schon Awdakoff hinweist, bei Kaninchen einen häufig wiederkehrenden Befund.

Das in Taf. IX gegebene Bild zeigt ganz eigentümliche, ich glaube bisher ohne Analogie dastehende Veränderungen. Die Theorien, die sich in der Literatur über die Entstehung der Darmgeschwüre vorfinden, bauen sich alle auf sehr gezwungene und unwahrscheinliche Hypothesen auf, die einer objektiven Betrachtung nicht standhalten können. Die Autoren sind, von Catianos überlebten Anschauungen abgesehen, insgesamt geneigt, die Geschwüre ätiologisch auf Blutveränderungen zurückzuführen und zwar auf Bildung von Thromben und Gerinnungen des durch die Hitzeeinwirkung geschädigten Blutes. Dabei scheint es — die Richtigkeit dieser Annahmen zunächst zugestanden — immerhin verwunderlich, warum gerade der Magen und Darm relativ so oft Sitz solcher Veränderungen ist, während sie an anderen Körperstellen fast regelmäßig fehlen. Es scheint verwunderlich, daß die schon ihrer Funktion wegen so reich vascularisierte Darmschleimhaut für solche Gerinnungen disponiere, die doch logischerweise dort zu erwarten wären, wo Endarterien oder überhaupt ungünstigere Strömungsbedingungen für das Blut vorhanden sind.

Diesen Widerspruch fand schon Welti auffällig; er greift daher zu seiner des Tatsächlichen vollkommen entbehrenden Hypothese, daß ganz eigentümliche Wirbelbildungen im Blutstrom der Darmschleimhaut Gerinnung und Thrombosierungen bedingen. Decker<sup>53</sup> meint, daß Kontraktionen der Wandmuskulatur zu Stauungen und diese wieder überhaupt leicht zu Schleimhautblutungen führen. Es war nun bei der dem Abrin und Ricin in mancher Hinsicht verwandten Wirkungsweise des Giftes der Gedanke naheliegend, ob es nicht wie durch den Harn so auch durch den Magendarmkanal ausgeschieden werde und so

kam Burkhart (Archiv f. klin. Chirurgie Bd. 75, Hft. 4) in jüngster Zeit auf Grund unabhängiger Versuche zu völlig kongruenten Resultaten.

dort Gefäßveränderungen mit konsekutiver Ecchymosen- und Geschwürsbildung erzeuge. Diese Art der Ausscheidung wurde bekanntlich von Calmette und Déléarde für das Abrin nachgewiesen, indem sie mit dem Mageninhalt von vergifteten Fröschen, von einem Versuchstier auf ein zweites fortimpfend ganze Reihen von Tieren töten konnten. Ich suchte nun durch eine Reihe von Versuchen dieser Frage näherzutreten.

Der Mageninhalt von verbrannten Kaninchen, meist aus reichlichen Mengen angedauten Grünfutters bestehend, wurde sofort nach seiner Gewinnung ausgepreßt, der Preßsaft mit Sodalösung neutralisiert, nach Trülligkeit klar filtriert und zur Sterilisierung durch ein Berkefeld-Filter gesaugt. Diese letztgenannte Prozedur ist zwar der schleimigen Beschaffenheit des Filtrates wegen langwierig und verdirbt die Apparate, darf aber der Darmbakterien wegen keineswegs unterlassen werden.

Auf diese Weise wurde in 3 Fällen ein klares, bakterienfreies Filtrat erhalten, das aber, an Mäusen und Meerschweinchen geprüft, als ungiftig sich erwies.

Ebenso und mit demselben Mißerfolge wurde das von einem Hunde Erbrochene untersucht. Dieses negative Ergebnis gestattet aber, wie ich glaube, keineswegs den sicheren Schluß, daß eine Giftausscheidung nicht stattfindet, da die stark sauere bzw. alkalische Reaktion des Untersuchungsmateriales, ferner der Einfluß der Verdauungsfermente und endlich die beträchtliche Verdünnung trotz erfolgter Ausscheidung einen biologischen Nachweis im Tierexperimente vereiteln konnte.

In Anbetracht folgender Umstände glaube ich aber diese Geschwürsbildungen wenn auch nicht als Folge einer Giftausscheidung, so doch als einen Effekt des im Organismus kreisenden Giftes auffassen zu dürfen:

1. Denn es ist die Genesis aus primären Blutveränderungen heraus, namentlich gegenüber der eigentümlichen Lokalisation, von der Hand zu weisen.

2. Auch die Entstehung durch direkte Hitzeinwirkung erscheint nicht annehmbar. Dagegen sprechen nicht nur meine Kontrollversuche, in denen ich nur die unteren Extremitäten, als auch die Versuche von Welti, der die Ohren von Kaninchen verbrühte, wo also eine direkte Hitzeinwirkung ausgeschlossen war und es dennoch zur Bildung dieser Geschwüre kam. Dagegen spricht auch die Temperaturkurve für den

Peritonealraum verbrühter Kaninchen, deren ich bei Besprechung der Blutveränderungen Erwähnung getan habe, wenn man außerdem bedenkt, daß ja der Fundus und der größte Teil des Magens unter den Rippenbogen gelegen sind und bei meinen Versuchen überhaupt einer Hitzeeinwirkung nicht ausgesetzt sein konnte und gerade dieser Teil der Lieblingssitz solcher Veränderungen ist.

2. Es konnte bei vielen mit dem Gift getöteten Mäusen und in einigen Fällen auch bei Hasen und Meerschweinchen eine intensive Wirkung des Giftes auf den Darmkanal beobachtet werden (blutige Diarröen, Blutungen).

3. Diese Darmveränderungen wurden niemals unmittelbar während der ersten Stunden nach der Verbrennung beobachtet, zu einer Zeit also, wo die an sich geringfügigen Blutveränderungen im Vordergrunde der Erscheinungen stehen. Sie wurden vielmehr regelmäßig erst dann gefunden, wenn seit der Verbrennung eine gewisse Zeit verstrichen war und es, wie die Kurven beweisen, zu einer Anhäufung des giftigen Prinzipes im Organismus gekommen war.

Wie für eine Reihe anderer Organveränderungen, so mag auch hier für den Darm die primäre Gefäßschädigung durch das Gift in Betracht kommen. Diese kombiniert sich aber hier mit der spezifischen, entzündungserregenden Wirkung des Giftes auf den Darmtrakt und den eigentümlichen physiologischen Bedingungen dieses Körperabschnittes, so daß aus diesen 3 Momenten zusammengenommen die Prädilektionsstelle jener Veränderungen zwanglos sich erklärt. Es scheint, wie sich aus den Übergangsformen leicht erkennen läßt, zunächst zur Bildung von Ecchymosen und aus diesen sekundär zur Geschwürbildung zu kommen, wobei der eiweißverdauenden Wirkung der Verdauungsfermente eine große Bedeutung zugesprochen werden muß.

Ebenso wie für die Darmveränderungen möchte ich auch für die Degeneration der Nieren und des Herzmuskels die Wirkung jenes Giftes verantwortlich machen, welches, wie wir gesehen haben, nicht nur bei direkter Einwirkung heftige nekrotisierende Eigenschaften besitzt, sondern auch die Gefäßwände zu schädigen vermag.

Damit soll aber keineswegs gesagt sein, daß für die bei protrahiertem Krankheitsverlaufe auftretenden Pneumonien, Nephritiden usw. nicht auch andere ätiologische Momente bakterieller Natur von wesentlicher Bedeutung sind.

Ich möchte endlich noch folgende, ganz allgemeine Folgerungen aus dem oben Mitgeteilten ziehen:

Der Eintritt des Todes nach ausgedehnten Hautverbrennungen hat eine verschiedene Ätiologie:

Vom primären Verbrennungstode als der Folge einer Vergiftung ganz abzutrennen sind jene Fälle, die innerhalb der ersten Stunden (2—6<sup>h</sup>) nach der Hitzeinwirkung zugrunde gehen. Sie sind meiner Ansicht nach, und das in Übereinstimmung mit allen Autoren, zur Kategorie des Shoktodes zu rechnen. Für den letalen Verlauf aller anderen innerhalb der ersten Tage der Verletzung erliegenden Fälle ist wohl in erster Linie eine Intoxikation mit dem besprochenen Gifte verantwortlich zu machen.<sup>1)</sup> Dieser Körper dürfte aller Wahrscheinlichkeit nach ein Abbauprodukt des durch die Hitze veränderten Eiweißmoleküls sein.

Der nach Verbrennungen beobachtete Spättod (nach 14 Tagen bis 3 Wochen) scheint zwar nicht durch das Gift als solches direkt veranlaßt zu sein. Immerhin aber dürfte hier die primäre Gefäßschädigung und die Schwächung des Gesamtorganismus durch das Gift eine Rolle spielen. Dies insoweit, als dadurch für zufällig hinzukommende Zwischenursachen (Infektion u. dgl.) der Boden vorbereitet wird.

Ich bin am Schlusse meines Berichtes angekommen und muß es selbst als einen Mangel bezeichnen, daß er nur über Tierversuche zu berichten weiß. Es stand mir aber, wie sehr ich mich auch bemühte, kein klinisches Material zur Verfügung. Es muß demnach weiteren Untersuchungen am Menschen überlassen bleiben, klarzustellen, ob und inwieweit die hier im Tierexperimente erhobenen Befunde auf den Menschen

<sup>1)</sup> Anm. bei der Korrektur: Die Fälle dieser Gruppe dürften aller Wahrscheinlichkeit nach jenen entsprechen, für deren letalen Ausgang Stockis (a. a. O.) seinen „Chock ralenti“ beschuldigt, worauf näher einzugehen ich einer späteren Arbeit vorbehalte.

zu übertragen sind oder welche Korrekturen sie hier erfahren müssen. Gleichzeitig betone ich hier ausdrücklich, daß das meinen Untersuchungen zugrunde liegende Material, namentlich was die Kurven für Harn und Serum anlangt, heute noch zu gering ist, als daß ich daraus allgemeinbindende Schlüsse in quantitativem Sinne mir mit Sicherheit zu ziehen erlauben dürfte. Es muß ebenso wie die unerledigte Frage nach der Haptinnatur Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, festzustellen, inwiefern eine auf einem ausgedehnten statistischen Materiale fußende Erfahrung sich mit diesen meinen ersten Beobachtungen deckt.

Endlich gebührt es mir noch, meinem verehrten Chef, Herrn Prof. Kratter, für die vielfache Förderung dieser Arbeit zu danken. Ganz besonders bin ich aber Herrn Prof. Pregl für die zahlreichen Ratschläge zu Dank verpflichtet, mit denen er den Fortgang dieser Untersuchungen unterstützte. Endlich muß ich auch Herrn Dr. Polland, der mich oft bei meinen Versuchen unterstützte, dafür herzlich danken.

### Literatur.

1. Fabry von Helden, *De ambustionibus.* 1607.
2. Kirkland, *Abhandlung von Brandschäden.* 1769.
3. Earle Méans, *Of lessening the effects of fire upon the human body.* 1779.
4. Mouline, *Dissertation sur la brûlure.* Paris 1812.
5. Dzondi, *Über Verbrennung usw.* Halle 1825.
6. Bodin, *Essai sur la brûlure.* Paris 1830.
7. Dugueron, *Dissert. sur les brûlures.* Paris 1830. (1—7 zitiert nach Ajello und Parascandolo l. c.)
8. Dupuytren, *Leçons orales.* Paris 1839.
9. Baraduc, *Des causes de la mort à la suite de brûlure etc.* Paris 1862.
10. Edenbuizen, *Beiträge zur Physiologie der Haut.* Zeitschr. f. rationnelle Med. XVII. Bd. S. 35. 1863.
11. Billroth, *Arch. f. klin. Chirurgie.* Bd. VI. 1865. S. 405.
12. Wertheim, *Wiener med. Jahrbücher.* 1868. S. 37.
13. Cresson Stilet, *Boston medic. Journal.* 1864. LXX.
14. Brouardel, *Annales d'hygiène.* 1868.
15. Klebs, *Handbuch der pathol. Anatomie.* 1868.

16. Curling, Med. chir. transact. Vol. XXV.
17. Falk, Über einige Allgemeinerscheinungen nach umfangreichen Hautverbrennungen. Dies. Arch. 1871. Bd. LIII. S. 29.
18. Ponfik, Über plötzliche Todesfälle nach Verbrennungen. Berl. klin. Wochenschr. 1876 Nr. 17 und 1877 Nr. 46.
19. Sonnenburg, Die Ursache des rasch eintretenden Todes nach Verbrennungen. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1877. Bd. IX. — Dies. Arch. Bd. LXXX S. 381. — Deutsche Chirurgie, Billroth-Luke. 1879. 14. Lieferung.
20. Lesser, Über Todesursachen bei Verbrennung. Dies. Arch. Bd. LXXIX. 1880. S. 248.
21. Hoppe-Seyler, Über Veränderungen des Blutes bei Verbrennungen der Haut. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1881.
22. Catiano, Über die Störungen nach ausgedehnten Hautverbrennungen. Dies. Arch. Bd. LXXXVII. 1882. S. 345.
23. Tappeiner, Veränderungen des Blutes und der Muskeln nach ausgedehnten Hautverbrennungen. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1881. Nr. 31.
24. Foá, Referat in Virchow-Hirschfeld XVI. 1882. Bd. I.
25. Schjernig, Über den Tod infolge von Verbrennung usw. Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin. 1884. Bd. XLI. 1885. Bd. XLII.
26. Kronecker, Über die den Geweben günstigen Flüssigkeiten. Deutsche med. Wochenschr. 1882. Nr. 19.
27. Welti, Über die Todesursachen nach Hautverbrennungen. Zieglers Beiträge. Bd. IV. 1889/90.
28. Silbermann, Dies. Arch. Bd. CXIX. 1890. S. 488.
29. Lustgarten, Wien. klin. Wochenschr. 1891.
30. Hunter, Brit. med. Journal. 1890.
31. Salvioli, Archivio per le scienze med. Vol. XV. 12.
32. Hock, Über die Pathogenese des Verbrennungstodes. Wiener med. Wochenschr. 1893. Nr. 17. S. 738.
33. Reiss, Beiträge zur Pathogenese der Verbrennung. Arch. f. Dermat. und Syphilis. 1893.
34. Vasalle und Sacchi, Riforma medica. 1893. Nr. 46.
35. Kijanitzin, Zur Frage der Todesursachen nach ausgedehnten Hautverbrennungen. Dies. Arch. Bd. CXXXI.
36. Spiegler, Kritisch-experimentelle Beiträge zur Kenntnis des Verbrennungstodes. Wiener med. Blätter. 1896. S. 259.
37. Spiegler und Fraenkel ebenda. 1897. Nr. 5.
38. Tomasoli, La methode des lavages de l'organisme avec les serums artificiels appliques contre les dermatoses autotoxiques. Verhandlungen des III. internationalen Kongresses f. Dermatol. London 1896. Monatshefte 1892. Bd. XXV.
39. Ajello und Parascandolo, Le Ptomaine quale cagione di morte nelle scottature. Gazetta degli ospedali e delle Cliniche. 1896. Nr. 83.

40. Dieselben, Sulla cagione della morte per scottature e per inverniciamiento. Ebenda. 1897. Nr. 79.
41. Brieger, Über Ptomaine. Drei Monographien. 1885/86.
42. Wilms, Die Ursache des Todes nach ausgedehnten Hautverbrennungen. Grenzgebiete der Mediz. und Chir. Bd. VIII. 1901. Heft 4, 5. S. 395 ff.
43. Scholz, Ein Beitrag über die Ursachen des Todes bei Verbrennungen und Verbrühungen. Mitteilungen aus der Hamburger Staatskrankenanstalt. Bd. II. H. 5.
44. Weidenfeld, Über den Verbrennungstod. Arch. f. Dermat. und Syphilis. Bd. LXI. Heft 1—3.
45. M. M. Dieterichs Gedanken über die Erscheinungen, hervorgerufen im tierischen Organismus durch ausgedehnte Hautverbrennungen und über die Therapie der letzteren. Russki chirurgi tschewski Archiv. 1903. V. pg. 775—789.
46. Parascandolo, Experimentelle Untersuchungen über Verbrennung. Wiener med. Wochensch. Nr. 14, 15, 16. 1904.
47. Mjöen, Deutsche Apothekerzeitung. T. 13, S. 591.
48. Nagelwoorth, Chemikerzeitung. T. 22, S. 974.
49. Awdakoff, St. Petersburger med. Wochenschr. 1876.
50. Openheimer, Toxine und Antitoxine. Jena 1904. Verlag G. Fischer.
51. Flexner und Noguchi, Journ. of exper. med. VI, 277, (1902).
52. Faust, Archiv f. experim. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 51. Heft 2, 3. 1904. S. 248.
53. Decker, Beitrag zur Ätiologie des Magengeschwüres. Berl. klin. Wochenschr. 1887. S. 369.
54. Calmette und Déléarde, Sur les toxines non microbiennes. Ann. Past. X. 675. (1896).
55. Uhlenhuth, Zeitschrift für Hygiene. Bd. 26. S. 384.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. IX.

- Fig. 1. Magen des Hasen 27, der durch 30 Sekunden verbrüht wurde und 54<sup>h</sup> nachher zugrunde ging. a Cardia, b Pylorus, c Ecchymosen, d Geschwüre.
  - Fig. 2. Lokalwirkung des Giftes nach subcutaner Injektion von 2 ccm eines giftigen Verbrennungsharnes an einem Meerschweinchen, 3 Tage nach der Injektion. a Nekrotisierte und verschorfte Cutis, b Einstichöffnung.
  - Fig. 3. Lokalwirkung des Giftes nach Abstoßung des Schorfes an einem Meerschweinchen. 10 Tage nach Injektion von 3 ccm giftigen Verbrennungsharnes.
-