

### L i t e r a t u r.

1. Albrecht, zit. bei Neuhäuser. — 2. Arnold, zit. bei Hildebrand. — 3. Askanazy, Berl. klin. Wschr. 1908 Nr. 35; Zieglers Beitr. Bd. 14. — 4. Burkhardt, D. Ztschr. f. Chir. 1900 Bd. 55. — 5. Busse, Virch. Arch. 157 Bd. S. 347 u. 377. — 6. Dobbertin, Zieglers Beitr. Bd. 28 S. 60. — 7. Driesen, zit. bei Pick. — 8. Graupner, Zieglers Beitr. Bd. 24 S. 385 u. 389. — 9. Grawitz, Virch. Arch. Bd. 93, S. 39; Langenbecks Arch. Bd. 30 S. 824. — 10. v. Hansemann, Berl. klin. Wschr. 1894 S. 717; Ztschr. f. klin. Med. 1902 Nr. 44 S. 1. — 11. Hildebrand, Arch. f. klin. Chir. Bd. 47 S. 225, Bd. 48 S. 343. — 12. Kaiserling, Virch. Arch. Bd. 167 S. 296. — 13. Kaufmann, Lehrbuch. — 14. Kelly, Zieglers Beitr. Bd. 28 S. 280. — 15. Lubarsch, Virch. Arch. Bd. 135. — 16. Marchand, Internat. Beitr. z. Virch. Festschr. Bd. 189 S. 1. — 17. Manasse, Virch. Arch. Bd. 133 S. 391, Bd. 142, 143, 145. — 18. Neuhäuser, Langenbecks Archiv Bd. 79 S. 468. — 19. Orgler, s. Kaiserling. — 20. de Paoli, Zieglers Beitr. Bd. 8 S. 140. — 21. Pick, Arch. f. Gynäk. Bd. 64. — 22. Poll, Hertwigs Lehrbuch d. Entwicklungsgesch. — 23. Ricker, Ztbl. f. Path. 1896 S. 303, 1897 Bd. 8. — 24. Störck, Zieglers Beitr. Bd. 1908. — 25. Sudeck, Virch. Arch. Bd. 133 S. 405. — 26. Ulrich, Zieglers Beitr. Bd. 18 S. 588. — 27. Weiss, Zieglers Beitr. Bd. 24.

### E r k l ä r u n g d e r A b b i l d u n g e n a u f T a f . IV u n d V.

- Fig. 1. Vergrößerung 60 fach. Gieson - Färbung. Maligne Geschwulst der Nebenniere (Teil I, 5). Mäßige Gliederung in Zellsäulen; Riesenzellen.
- Fig. 2. Vergrößerung 800 fach. Dasselbe Präparat. Schaumstruktur der mäßig scharf begrenzten Zellen; nirgends hydropische Quellung.
- Fig. 3. Embryonale Nebenniere (Teil I, II). Grenze zwischen 2. Glomerul. (a) und Fasciculata (b). Pseudolumina (c).
- Fig. 4. Schrumpfnierenadenom (Teil I, II<sub>a</sub>). Hypernephroide Umwandlung der Zottengefäße-endothelen a bei Erhaltensein des axialen Bindegewebes b und der Zottenepithelien c.
- Fig. 5. Fall V (Teil II<sub>ab</sub>). Malignes Papillom der Niere. Hypernephroide Umwandlung des Zottenbindegewebes a bei Erhaltensein der axialen Gefäße (b) und der Zottenepithelien c.

### X.

## Über die Grundwirkung des Quecksilbers.

(Aus dem Medizinisch-chemischen und Pharmakologischen Institute der Universität Bern.)

Von

Georg Priebsch.

Um die namentlich durch Kaufmann<sup>1</sup> aufgeworfene Frage zu entscheiden, ob die durch eine Quecksilbervergiftung hervorgerufenen Gewebsveränderungen auf intravital entstehende Gerinnungen zurückzuführen sind oder nicht, hat Bürgi<sup>2</sup> Hg-Vergiftungen bei Tieren erzeugen lassen, deren Blut durch vorherige Hirudinbehandlung ungerinnbar gemacht war.

Die ersten diesbezüglichen Versuche hat Frau Kohan<sup>3</sup> angestellt. Als Versuchstiere dienten ausschließlich Kaninchen, bei denen bekanntlich die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch Hirudin am leichtesten und am konstantesten aufzuheben ist. Ausgehend von den grundlegenden Angaben von Franz<sup>4</sup> und Boding<sup>5</sup> über die Hirudinwirkung, injizierte sie den Kaninchen durchschnittlich 0,1 g Hirudin pro dosi, teils in die Vena jugularis, teils in die Randvene des Ohres. Das Blut blieb dann gewöhnlich etwa 24 Stunden ungerinnbar, selbst wenn die

Tiere gleichzeitig mit Hg vergiftet worden waren. Handelte es sich nicht um akute, in einem Tage letal endigende Vergiftungen, so wurde die Injektion des Hirudins am zweiten Tage wiederholt. Länger dauernde Hg-Vergiftungen bei gleichzeitiger Hirudinbehandlung konnte Frau K o h a n nicht erzielen.

Nachdem einige anfängliche Fehler in der Versuchsanordnung überwunden waren, wurde den Tieren immer zuerst Hirudin intravenös und gleich nachher Sublimat subkutan injiziert. Frau K o h a n hat sowohl akute wie subakute Hg-Vergiftungen untersucht, doch gelang es ihr, wie schon oben erwähnt, nicht, subakute Hg-Vergiftungen bei gleichzeitiger Hirudinbehandlung zu erzielen. Das Hauptergebnis ihrer Arbeit war, daß sowohl die Vergiftungssymptome wie auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Quecksilber-Hirudin-Tieren die gleichen waren wie bei den nur mit Quecksilber vergifteten Tieren.

Die zur Entscheidung gestellte Frage schien hiermit im wesentlichen gelöst; merkwürdig war aber, daß die mit Hirudin behandelten Tiere an viel kleineren Dosen Hg und viel rascher starben als die Tiere, welche nur Hg bekamen. Aus dieser Tatsache wurde geschlossen, daß das Hirudin die Hg-Wirkung in irgend-einer Weise aktiviere.

Fräulein P r u s s a k<sup>6</sup> hat dann die Untersuchungen von Frau K o h a n wieder aufgenommen und hauptsächlich festzustellen gesucht, welches die minimalen tödlichen Dosen von Hg resp. Hirudin seien, wenn beide Mittel miteinander gegeben werden. Sie fand, daß wenn man die Dosis von 0,1 Hirudin anwendet, 0,01 Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht immer noch akut wirkt, 0,0075 Sublimat pro kg dagegen nicht mehr. Geht man jedoch von einer Dosis von 0,01 g Sublimat pro kg aus, so wirken 0,0075 Hirudin noch akut tödlich, 0,05 dagegen nicht mehr. Fräulein P r u s s a k ist es außerdem gelungen, einen Fall von subakuter Hg-Vergiftung unter andauernder Hirudinwirkung zustande zu bringen und zu untersuchen.

Ich habe mir nun auf Veranlassung von Prof. B ü r g i die Aufgabe gestellt, durch gründliche pathologisch-anatomische Untersuchungen von Tieren, die durch Hg teils mit, teils ohne gleichzeitige Hirudinbehandlung getötet waren, die genannten Ergebnisse zu stützen und zu erweitern und gleichzeitig auch durch genaue Beobachtung der vergifteten Tiere die eigentümliche Beeinflussung der Hg-Wirkung durch das Hirudin zu studieren.

Bei meinen Versuchen habe ich für die intravenösen Injektionen fast ausschließlich die Randvene des Ohres benutzt. Die Injektionen wurden sehr langsam und unter peinlicher Vermeidung jeder Luftembolie vorgenommen. Nur einmal war ich, als bei einer subakuten Vergiftung mehrere Hirudininjektionen gemacht werden mußten, genötigt, für die letzte derselben eine vena jugularis frei zu legen. Die Sublimateinspritzungen wurden in 1 prozentiger Lösung immer subkutan ausgeführt, und ich ließ sie regelmäßig, wenn nicht besondere Verhältnisse vorlagen, direkt der Hirudininjektion folgen. Die Tiere wurden dann bis zu ihrem Tode beobachtet. Die Sektion wurde, so weit es anging, gleich nach dem Exitus der Tiere vorgenommen. Wenn sie aus irgend einem Grunde später erfolgte, so habe ich dies in den Protokollen angegeben.

Untersucht wurden bei der Sektion hauptsächlich Darm und Nieren, letztere zum Teil auch mikroskopisch. Doch wurde auch dem Verhalten der übrigen Bauch- und der Brustorgane jedesmal die notwendige Beachtung geschenkt. Darm und Nieren wurden deshalb besonders genau untersucht, weil ja an diesen Organen die sinnfälligsten Veränderungen, die von K a u f m a n n als anämische Nekrose angesprochen wurden, gefunden werden. Geachtet wurde ferner auf die eventuellen Gerinnsel im Herzen und in den großen Gefäßen. Das Gehirn, an dem niemals bei akuten und subakuten Hg-Vergiftungen große Veränderungen wahrgenommen worden waren, kam nur selten zur Untersuchung.

Herr Professor Dr. Guillebeau, Direktor des pathologisch-anatomischen Instituts der veterinär-medizinischen Fakultät der Universität Bern, ist mir bei der Ausführung der histologischen Arbeiten behilflich gewesen, wofür ich ihm sowie für die Erlaubnis, die Hilfsmittel seines Institutes benutzen zu dürfen, an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden die Präparate nach drei verschiedenen Methoden fixiert.

I. F-Präparat: in Formol.

II. O-Präparat: in einer Flüssigkeit, die folgende Zusammensetzung hat: Kal. bichromat 2,5%, Osmiumsäure, Platinbichlorid, Essigsäure ca 1,0%.

III. Hg-Präparat: in einer 3 prozentigen Sublimatlösung, der eine geringe Menge Salpetersäure zugesetzt war.

Die Sublimat- und Formolschnitte wurden in Hämatoxylin und Orange gefärbt und entwässert. Alle Präparate wurden darauf in Xylol aufgehellt und in Paraffin eingebettet. Die Osmiumschnitte wurden nachträglich mit Safranin gefärbt.

Aus Zweckmäßigkeitgründen wird die Untersuchung der Nieren erst am Ende des Sektionsprotokolles besprochen werden.

### A k u t e Q u e e c k s i l b e r v e r g i f t u n g .

**V e r s u c h 1.** Ein weißes Kaninchen von 2080 g Körpergewicht erhält am 28. Oktober, vormittags  $9\frac{3}{4}$  Uhr, 0,1<sub>2</sub> g Hg Cl pro kg Körpergewicht subkutan.

Schon nach 10 Minuten zeigen sich starke Unruhe, erhöhte Atmungsfrequenz, vermehrte Schreckhaftigkeit. Nach 60 Minuten beträgt die Zahl der Atemzüge 130 in der Minute. Nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden stellt sich Durchfall ein, der immer stärker wird, die Atmung erscheint jedoch ruhiger. Nach 5 Stunden ist der Befund folgender: Starkes vesikuläres Atemgeräusch in beiden Lungen, Zahl der Atemzüge 90 in der Minute; Respiration tief und etwas angestrengt. Herztonen pochend. Die Temperatur ist über der Körperoberfläche ungleichmäßig verteilt. Die Ohren und Extremitäten fühlen sich kalt an. Die Schleimhäute und die früher rosarot gefärbte innere Haut der Ohrmuschel sind zyanotisch verfärbt. Freßlust ist seit der Einspritzung nicht mehr vorhanden. Das Tier macht einen schwerkranken Eindruck und führt seine Bewegungen ataktisch aus. Am Morgen des 29. um acht Uhr sitzt das Tier apathisch in der Käfigecke. Der Durchfall hat seit 8 Uhr abends nachgelassen. Es ist sehr schwach, die Atemzüge sind sehr angestrengt und erfolgen nur 48 mal in der Minute. Ein Versuch, das Tier zur Fortbewegung zu bringen, ist erfolglos. Um 9 Uhr stellen sich Krämpfe ein, die jedoch nur kurze Zeit anhalten. Die Zahl der Atemzüge wird geringer, das Tier wird zusehends schwächer, die Krampfanfälle werden häufiger. Atmung wird mit gestrecktem Kopfe ausgeführt. Der Tod tritt unter suffokatorischen Erscheinungen um  $9\frac{3}{4}$  Uhr, 24 Stunden nach der Injektion, ein.

Gewicht nach dem Tode 2020 g; Gewichtsverlust 60 g = 2,88% des Körpergewichts.

**S e k t i o n s b e f u n d:** Das Unterhautzellgewebe ist an der Injektionsstelle serös-blutig infiltriert. Die Unterhautgefäße sind mit geronnenem Blut gefüllt. Bei Eröffnung der Bauchhöhle zeigen das Peritoneum, die vorliegenden Darmteile und das Zwerchfell starke Gefäßinjektionen.

Die Lungen sind kollabiert, auf der Schnittfläche läßt sich mit dem Messer eine schaumige Flüssigkeit abstreichen. Auf Druck zeigen sich in den größeren Lungengefäßen Blutpfropfen. Das Herz ist stark gefüllt, namentlich im rechten Abschnitt. In beiden Kammern, rechten und linkem Vorhof starke Blutgerinnung.

Das Zwerchfell ist glatt und glänzend, die Leber erscheint wenig vergrößert, relativ weich und sehr blutreich. Die Struktur der Leberläppchen ist gut erkennbar. Der Magen ist sehr stark

mit trockenen Futtermassen gefüllt. Die Gefäße desselben sind stark injiziert. An der Einmündung der Kardia in den Magen ist die Schleimhaut des letzteren auf die Länge von 3 cm und die Breite von 1 cm stark verdickt, von dunkler Farbe. Die Oberfläche dieser Verdickung ist uneben, das Gewebe feucht, dunkelblau-rot, verfärbt. Die mikroskopische Untersuchung eines Zupfpräparates zeigt in den Ausführungsgängen der Labdrüsen stellenweise abgelöste, zu Ballen kontrahierte Epithelien, feines Pigment und zahlreiche Schleimpuppen. An einigen weiter von dieser eben beschriebenen Stelle gelegenen Punkten ist das Gewebe von Blut unterlaufen, die Milz ist scheinbar normal. Der Darm zeigt besonders im Dickdarm starke Gefäßinjektionen. Der Blind- und Grinddarm zeigen im ganzen Verlaufe punktförmige Blutungen. Die Blinddarmfalten sind an der Spitze von dunkler Farbe, geschwollen und zeigen kleine Substanzverluste. Die Harnblase ist stark gefüllt, die großen Gefäße, insbesondere die Vv. cavae sup. und inf., Vv. femorales, die jugulares und andere waren strotzend mit geronnenem Blut gefüllt.

Das Gewicht beider Nieren zusammen beträgt 15 g. Sie sind etwas vergrößert. Die Kapsel löst sich leicht. Das Gewebe relativ weich und feucht. Auf dem Durchschnitt erscheint die Rinde hellbraun, das Mark dunkelrot, die Markstrahlen in der Rinde etwas getrübt. Die Untersuchung des Zupfpräparates zeigt in der Rinde die Glomeruli stark mit Blut gefüllt. In den gewundenen Harnkanälchen zeigen sich im Protoplasma der Zellen zahlreiche Körnchen. Ein Teil der absteigenden Kanäle ist mit feinen Tropfen gefüllt, in andern befindet sich geronnenes Blut. Einige derselben sind etwas trocken und stark nekrotisch. Das Mark zeigt starke Füllung der Blutgefäße. Im

F-Präparat sind die Gefäße der Glomeruli mäßig gefüllt, infolgedessen ist der Glomerulus etwas kollabiert. Um denselben ein freier Raum. Die gewundenen Harnkanälchen sind größtentheils in gelbe körnige Zylinder verwandelt, da dieselben mit feinkörnigem geronnenem Blute angefüllt sind. Stellenweise ist ein Teil der roten Blutkörperchen noch erhalten. In den auf- und absteigenden Röhrchen ebenfalls körniger Inhalt. Epithel ist zum Teil geschrumpft und nekrotisch, jedoch kommen auch wenig veränderte Harnkanälchen vor. Dieselben zeigen im Protoplasma Lücken von 10 Mikra und darüber, offenbar gefüllt mit seröser Flüssigkeit (Ödem). Im Mark deutliche Hyperämie, stellenweise sind die Sammelröhren mit körnigem Blut angefüllt. Außerdem kommen zahlreiche ein bis zwei Mikra große, runde schwarze Pigmentkörper vor. In den Sammelröhren mit körnigem Inhalt ist neben dem Inhalt der Epithelbelag ziemlich intakt. Im

O-Präparat: sind relativ normale auf- und absteigende Äste zu sehen. Im

Hg-Präparat: haben die ebengenannten Äste manchmal geringen körnigen Inhalt, welcher nach den Sammelröhren des Marks zu an Menge zunimmt.

Bei diesem Versuche fiel vor allem auf, daß der Tod erst nach 24 Stunden eintrat, da die Erfahrung gelehrt hat, daß Tiere, welche 0,05 bis 0,1 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht bekamen, gewöhnlich schon nach 12 bis 15 Stunden starben.

Es schien wegen der zahlreichen akuten, tödlichen Hg-Vergiftungen, welche schon beim Kaninchen beobachtet worden sind, und namentlich auch mit Rücksicht auf die vielen derartigen Fälle, die im pharmakologischen Institut der Berner Hochschule durch Frau K o h a n und Fräulein P r u s s a k untersucht waren, unnötig, mehr als eine akute Vergiftung ohne Hirudin herzustellen. Ich habe daher im übrigen nur noch akute Hg-Vergiftungen unter gleichzeitiger Hirudinwirkung untersucht.

#### A k u t e   V e r g i f t u n g e n   m i t   H i r u d i n   u n d   Q u e c k s i l b e r .

V e r s u c h 2. Graues Kaninchen 2200 g schwer, erhält am 7. November, morgens um 1/211 Uhr, 0,1 g Hirudin und 0,04 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht.

Nach 10 Minuten die schon bei Versuch 1 beschriebenen Erscheinungen, bestehend in Unruhe, schnellem Atmen, Schreckhaftigkeit und starkem Zittern. Nach einer halben Stunde liegt das Tier unter Zeichen der größten Angst in einer Ecke des Käfigs. Die Zahl der Atemzüge beträgt 120 in der Minute. Die Hinterfüße sind weit vom Körper abgestreckt. Die Atemzüge werden ruhiger und sind nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden auf 65 in einer Minute gesunken. Das Tier versucht öfter zu trinken, Freßlust ist jedoch ganz aufgehoben. Nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden stellt sich Durchfall ein. Die Kräfte nehmen zusehends ab. Nach  $5\frac{1}{2}$  Stunden tritt der Tod ein, jedoch nicht unter den im Versuch 1 beschriebenen suffokatorischen Erscheinungen, sondern allmählich unter langsamem Aufhören der Atmung.

Gewichtsverlust 70 g = 3,2% des Körpergewichts.

**Sektionsbefund:** Das Unterhautzellgewebe ist an der Injektionsstelle stark infiltriert. Die Gefäße der Unterhaut zeigen starke Füllungen mit nicht geronnenem Blute. In den Pleurasäcken kein Inhalt. Pleura glatt und glänzend. Interkostalgefäß stark mit Blut gefüllt. Am Herzbeutel keine nachweisbaren Veränderungen. Das Herz ist schlaff, rechte Kammer und rechter Vorhof mit wenig flüssigem Blut gefüllt. Lungen rosarot gefärbt und kollabiert. Auf der Durchschnittfläche lässt sich mit dem Messer eine blutig-schaumige Flüssigkeit abstreifen.

Das Zwerchfell und Bauchfell glatt und glänzend. Die Gefäße derselben stark injiziert. Die Leber relativ weich, stark bluthaltig. Struktur der Leberläppchen gut erkennbar. Magen mit grünlichen Futtermassen stark gefüllt. Die Schleimhaut zeigt stellenweise geringe Schwellung und Rötung. In der Gegend der Labdrüsen ist die Schleimhaut auf eine Länge von 4 cm und einer Breite von 3 cm von dunkelbrauner Farbe. Ferner zeigen sich im Antrum pylori kleine punktförmige Blutungen. Die Milz ist stark geschwollen, dunkelblaurot verfärbt. Auf der Schnittfläche ist die Pulpa flüssig. Am Dünndarm und seiner Serosa lassen sich außer starker Gefäßinjektion keine Veränderungen nachweisen. Am Blinddarm ebenfalls starke Gefäßfüllung. Im Saccus caecus und am Ende des Proc. veriformis einige wenige punktförmige Blutungen. Auf den Faltenhügeln des Blinddarmes lassen sich Veränderungen nicht nachweisen. Am Colon und Rectum keine nachweisbaren Veränderungen. Harnblase ist nicht gefüllt. Die großen Gefäße stark mit flüssigem Blute injiziert.

Die Nieren sind 18 g schwer, relativ weich, etwas vergrößert. Kapsel löst sich leicht. Auf dem Durchschnitt ist die Rinde gelblich grau, die intermediäre Zone rot, die Papille blaßgrau, die Markstrahlen deutlich erkennbar. Im

F-Präparat sind die Glomeruli wie bei Versuch 1. An einzelnen Orten in der Kapsel zwischen den Schlingen der Gefäße feinkörniger hämorrhagischer Inhalt. Die Röhren des Labryrinthes enthalten oft eine Menge feinkörnigen, gelben Exsudats. Das Protoplasma zeigt starke, gelbe Körnung, ist oft von der Unterlage abgelöst, oft auch mazeriert. Die Kerne jedoch noch färbar (beginnende Nekrose). In den auf- und absteigenden Kanälchen oft rote Blutkörperchen. Die Blutgefäße des Markes stark mit Blut gefüllt, in den Sammelkanälchen wenig Veränderungen.

O- u. Hg-Präparat zeigen fast genau dasselbe Bild.

**Versuch 3.** Rehfarbenes Kaninchen, 1850 g schwer, erhält am 18. November, vormittags  $9\frac{1}{4}$  Uhr, 0,1 g Hirudin und 0,1 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht. Nach 10 Minuten die bekannten Erscheinungen. Dieselben steigern sich zusehends. Nach 1 Stunde hat das Tier starkes Zittern, große Schwäche und Unruhe. Es kann sich kaum aufrecht erhalten und hat 140 Atemzüge in der Minute. Der Tod tritt zwei Stunden nach Injektion ein unter den bei Versuch 2 beschriebenen Erscheinungen.

Gewicht des Tieres nach dem Tode 30 g mehr. Urin wurde in der Beobachtungszeit nicht abgesetzt.

**Sektionsbefund:** Die Gefäße der Unterhaut sind injiziert. Pleura glatt und glänzend. Am Herzbeutel keine Veränderung nachweisbar. Das Herz ist schlaff und enthält wenig flüssiges Blut im rechten Ventrikel. Lunge kollabiert, auf dem Durchschnitt eine blutig-schaumige Flüssigkeit abstrechbar. Zwerchfell glatt und glänzend.

Leber weich, wenig vergrößert. Struktur der Läppchen erkennbar. Magen stark gefüllt. In der Schleimhaut desselben in der Labdrüsengegend einige punktförmige Blutungen. Die Milz vergrößert, blaurot verfärbt, Pulpa flüssig. Der Dünndarm zeigt starke Gefäßinjektion. Im Blinddarm nur wenige punktförmige Blutungen, besonders im Saccus caecus und im Proc. vermiformis. Im Grimmdarm und Rektum keine nachweisbaren Veränderungen. Mastdarm ist jedoch mit halbfesten Kotmassen stark gefüllt. Durchfall war nicht eingetreten. Die Harnblase ist gefüllt, die großen Körpergefäße enthalten viel flüssiges Blut.

Die Nieren wiegen 19 g. Kapsel löst sich leicht. Das Gewebe relativ weich und feucht. Auf dem Durchschnitt ist die Rinde ziemlich rot, schwach gestreift, die intermediäre Zone dunkelrot, Papille ebenfalls. Im Zupfpräparat zeigen die Gefäße der Glomeruli starke Füllung, die gewundenen Harnkanälchen sind von ungewöhnlicher Durchsichtigkeit, die Markkanälchen scheinen wenig verändert. Im

F-Präparat zeigen die Röhrchen des Labyrinths eine mäßige Menge feinkörnigen Inhalts. Das Epithel ist ziemlich intakt, etwas körnig. In der intermediären Zone und im Mark sind die Gefäße stark mit Blut gefüllt. Im

O-Präparat ist das Exsudat in den Sammelröhren besonders schön zu sehen. Diese Färbungsreaktion weist darauf hin, daß das Exsudat vom Blute stammt, da die Blutkörperchen in diesem Präparat ebenfalls stark rot gefärbt sind. Im

Hg-Präparat ist in einzelnen Kapseln ziemlich viel feinkörniger Inhalt zu sehen.

Diese beiden akuten Hg-Vergiftungen bei gleichzeitiger Hirudinwirkung können als vollständig gelungen angesehen werden. Wir werden später sehen, daß relativ häufig, häufiger als nach den früheren Erfahrungen zu erwarten war, die Versuche in der einen oder andern Weise mißlangen. Die mutmaßlichen Gründe hiefür sollen ebenfalls weiter unten zur Besprechung gelangen.

Im Anschluß an diese Versuche lasse ich die Protokolle einiger Versuche folgen, die zu einem unerwarteten Ergebnis führten und daher nicht ohne weiteres in die Gruppe der akuten Hg-Vergiftungen eingereiht werden können, die aber doch ihrer besonderen Verhältnisse wegen einige Aufmerksamkeit verdienen.

**V e r s u c h 4.** Ein weiß und braun geflecktes Kaninchen von 1380 g Körpergewicht erhält am 30. Oktober, nachmittags 5 Uhr, 10 Minuten 0,05 g Hirudin in die Ohrvene und gleich darauf 0,04 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht.

Nach 10 Minuten die bekannten Erscheinungen. Nach einer Stunde sitzt das Tier ängstlich in der Ecke. Zahl der Atemzüge 100 in der Minute, Herzschlag klopfend. Nach 1½ Stunden stellt sich Durchfall ein. Nach 2 Stunden ist die Atmung auf 60 in der Minute heruntergegangen. Sie erfolgt angestrengt. Nach 4 Stunden sind die Bewegungen ataktisch, nach 6 Stunden ist das Tier sehr schwach; die Temperatur ist über die Körperoberfläche ungleichmäßig verteilt; Ohren und Extremitäten fühlen sich kalt an. Psyche stark benommen.

Am andern Morgen um 9 Uhr ist das Tier wider Erwarten noch am Leben und scheinbar wohl. Der Gewichtsverlust beträgt 145 g = 10% des Körpergewichts. Das Tier erholt sich aufallend schnell. Die Freiblutz, die am Tage vorher vollständig darnieder lag, stellt sich wieder ein und am 2. November, drei Tage nach dem Versuch hat das Tier sein ursprüngliches Gewicht wieder bekommen.

Nachträglich stellt sich heraus, daß das Hirudin, welches verwendet wurde, vorher infolge eines Irrtums gekocht worden war.

**V e r s u c h 5.** Rehfarbenes Kaninchen, 1930 g schwer, erhält am 31. Oktober, morgens 11 Uhr, 0,05 Hirudin und 0,04 Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht,

Die Erscheinungen sind dieselben wie bei den vorherigen Versuchen, Nach 2½ Stunden beträgt die Atmung 90 in der Minute. Das Tier ist unruhig und trinkt hin und wieder Wasser,

Freßlust ist nicht vorhanden, 6 Stunden nach der Injektion stellt sich Durchfall ein, Um 12 Uhr nachts lebt das Tier noch, ist jedoch um 8 Uhr morgens verendet und todesstarr. Gewicht nach dem Tode 1825 g. Gewichtsverlust 105 g = 5,4%. Sektion 24 Stunden nach dem Tode.

**Sektionsbefund:** Die Gefäße des Unterhautzellengewebes stark injiziert. Der Herzbeutel etwas verdickt, die Koronargefäße stark gefüllt. In beiden Kammern und Vorkammern, besonders im rechten Ventrikel, viel halbgeronnenes Blut. Die Lungen zeigen im rechten unteren Lappen Hypostase. Sie sind kollabiert, auf dem Durchschnitt schaumig blutige Flüssigkeit. Die Interkostalgefäße stark mit flüssigem Blut gefüllt.

Zwerchfell glatt und glänzend. Die Leber etwas vergrößert, sieht wie gekocht aus, Läppchenzeichnung gut erkennbar. Der Magen ist mit Futtermassen stark gefüllt. Die Schleimhaut zeigt an der Kardia kleine punktförmige Blutungen. Die Gefäße des ganzen Darms und der Serosa sind stark injiziert. Das Blut in denselben nicht vollständig geronnen. Die Milz ist geschwollen und blaurot verfärbt. Am Blind-, Grimm- und Mastdarm lassen sich außer Gefäßinjektion und geringen Blutungen im Proc. vermiformis keine Veränderungen nachweisen. Die Blase mäßig gefüllt, die großen Gefäße zeigen wenig z. T. nicht geronnenes Blut.

Das Gewicht der Nieren beträgt 15 g. Das Organ ist klein. Die Rinde ist entfärbt, da das Präparat 24 Stunden in Alkohol lag. Das Mark stark bluthaltig. Das in Kochsalzlösung zubereitete Zupfpräparat zeigt in einzelnen gewundenen Harnkanälchen abgelöste, zu starren Ballen umgewandelte Epithelien. In anderem Harnkanälchen sieht man viel feinkörnigen gelben Inhalt. Im Glyzerin-Zupfpräparat sind die Trübungen in den Epithelien deutlicher sichtbar. Im Mark sieht man einige Kanälchen, die ebenfalls eine Menge feinster Körner enthalten. Das Blut ist in diesem Präparat lackfarben.

Diese beiden Versuche waren mit einer Hirudindosis angestellt worden, welche nach den Untersuchungen von Fräulein Prussak die gleichzeitig gewählte Hg-Menge nicht unbedingt zu einer akut tödlich wirkenden machte.

Um die Frage zu prüfen, ob das Hirudin durch kürzeres Kochen an aktivierender Wirkung für die Hg-Vergiftung einbüßt, wurde noch ein zweiter Versuch gemacht, für welchen Versuch II als Kontrollversuch zu gelten hat.

**Versuch 4.** Graues Kaninchen, 2820 g schwer, erhält am 7. November, morgens 11 Uhr, 0,1 g Hirudin, das eine Minute gekocht wird und 0,04 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht.

Nach etwa 10 Minuten die bekannten Erscheinungen. Die Atmungsfrequenz wird stärker und erreicht nach 2½ Stunden den Höhepunkt von 120 in der Minute. Durchfall stellt sich erst nach 5 Stunden ein. Nach 6 Stunden ist die Atmung auf 88 in der Minute heruntergegangen. Tod tritt am andern Morgen um 8 Uhr ein, 21 Stunden nach der Injektion. Gewichtsverlust 110 g = 3,9% des Körpergewichts.

**Sektionsbefund:** Unterhautgefäß stark injiziert. Pleura glatt und glänzend. Interkostalgefäße stark gefüllt. Herzbeutel zeigt keine nachweisbaren Veränderungen. In der rechten Kammer und im rechten Vorhof geronnenes Blut. Lunge kollabiert, sonst wie gewöhnlich.

Zwerchfell und Bauchfell glatt und glänzend. Gefäße derselben stark gefüllt. Leber etwas vergrößert, relativ weich. Die einzelnen Lobuli erkennbar. Der Magen ist stark gefüllt. In der Gegend der Labdriisen zeigt die Schleimhaut starke Blutungen. Ebenso sind im Antrum pylori unter der Schleimhaut kleine punktförmige Blutungen erkennbar. Die Milz ist etwas vergrößert, dunkelblaurot. Die Pulpa erscheint normal. Am Dünndarm, außer Gefäßinjektion, keine nachweisbaren Veränderungen. Der Saccus caecus des Blinddarmes etwas geschwollen. Ebenso die Faltenhügel des Blinddarmes. Im proc. vermiformis nur wenige punktförmige Blutungen. Am Anfangsteil des Kolon sind die Poschen ebenfalls etwas geschwollen. Am Rectum lassen sich außer Gefäßinjektionen keine Veränderungen nachweisen. Die Harnblase ist mäßig gefüllt, die großen Körpergefäße enthalten viel geronnenes Blut.

Das Gewicht der Nieren beträgt 19 g. Die Kapsel löst sich leicht, das Gewebe ist relativ weich. Auf dem Durchschnitt ist die Rinde braungelb, das Mark dunkelrot. Markstrahlen gut erkennbar.

Wenn wir nun einerseits die Versuche 4 und 5 und andererseits die Versuche 6 und 2 betrachten, so finden wir doch, daß die Tiere, die gekochtes Hirudin bekommen haben, länger lebten, als die Kontrolltiere. Das eine Versuchstier, das 0,05 gekochtes Hirudin und 0,04 Sublimat bekam, blieb überhaupt am Leben, das andere, das 0,1 Hirudin und 0,04 Sublimat erhalten hatte, lebte bis zum andern Morgen, also 15½ Stunde länger als das Kontrolltier in Versuch 2.

Es scheint somit, daß die von uns beobachtete sogenannte Aktivierung des Hirudins bei Hg-Vergiftungen durch das Kochen ähnlich herabgesetzt wird, wie die gerinnungsaufhebende Wirkung nach den Versuchen von F r a n z. Allerdings glaube ich an dieser Stelle nicht verschweigen zu dürfen, daß eben doch erhebliche Unterschiede in der individuellen Empfindlichkeit sowohl für Hg als auch für Hirudin zu bestehen scheinen, so daß es eigentlich nötig wäre, die Versuche in dieser Richtung noch weiter fortzusetzen, bevor ein sicheres Urteil gefällt werden darf.

Daß derartige wesentliche individuelle Differenzen vorkommen, zeigen uns aufs deutlichste die folgenden Versuche.

**V e r s u c h 7.** Graues Kaninchen 2250 g schwer, erhält am 10. November, vormittags 11 Uhr 0,1 g Hirudin und 0,04 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht.

Nach etwa 10 Minuten die schon vorher beschriebenen Erscheinungen. Nach 2½ Stunden stellt sich Durchfall ein. Nach 3 Stunden hat die Zahl der Atemzüge ihren Höhepunkt von 120 in der Minute erreicht, auf welcher Höhe sie sich bis 5 Uhr abends erhält. Das Tier macht um diese Zeit einen schwer kranken Eindruck und scheint in den nächsten Stunden zu verenden. Am andern Tage lebt das Tier noch und hat sich scheinbar etwas erholt. Die Beobachtung des Tieres wird ausgesetzt. Der Tod tritt jedoch am 13. mittags, also drei Tage nach der Injektion, ein.

**S e k t i o n s b e f u n d:** Die Gefäße der Unterhaut sind stark injiziert. Die Pleura glänzend, Herzbeutel verdickt, Herz schlaff mit wenig halbfüssigem Blut gefüllt. Die Koronargefäße stark gefüllt. Lungen kollabiert.

Das Zwerchfell ist glatt und glänzend, Gefäße desselben stark injiziert, die Leber etwas vergrößert, relativ weich, Struktur deutlich erkennbar. Der Magen mittelstark gefüllt. In der Gegend der Labdrüsen kleine Blutungen unter der Schleimhaut. Am Dünndarm keine besonderen Veränderungen nachweisbar. Der Blinddarm zeigt die typischen Erscheinungen der Quecksilbervergiftung auf den Faltenhöhen. Im Proc. vermiformis bis erbsengroße gelblich-braune Geschwüre mit rotem Rand und von unregelmäßiger Form. Die Poschen des Grimmdarmes sind im Anfangsteile desselben geschwollen und von dunkel brauner Farbe. Am Rectum keine nachweisbaren Veränderungen. Harnblase stark gefüllt. Die großen Gefäße mit schlecht geronnenem Blut injiziert.

Die Nieren wiegen 16 g. sind relativ weich und glänzend. Die Kapsel löst sich leicht. Auf dem Durchschnitt erscheint die Rinde gelblich braun, die intermediäre Zone dunkelrot, die Papille grauot. Markstrahlen gut erkennbar.

**V e r s u c h 8.** Rehbraunes Kaninchen, 1550 g schwer, erhält am 13. November, vormittags 1/11 Uhr, 0,08 g Hirudin und gleich darauf 0,05 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht.

Nach kurzer Zeit stellen sich die bekannten Erscheinungen ein. Der Höhepunkt in der Atmungsfrequenz ist um 4 Uhr nachmittags erreicht. Durchfall tritt nicht ein. Am Abend 1/7 Uhr beträgt die Atmung 74 in der Minute. Körpertemperatur über der Körperoberfläche ungleich-

mäßig verteilt. Das Tier ist sehr schwach und kaum imstande sich zu bewegen. Am andern Morgen lebt es noch, hat des Nachts Durchfall gehabt und scheint den Anfall ebenso wie Versuchstier 7 zu überstehen. Der Tod tritt jedoch am selben Tage mittags 1 Uhr ein. Sektion nach etwa 24 Stunden.

**Sektionsbefund:** Unterhautgefäß injiziert. Pleura glatt und glänzend. Herzbeutel nicht verändert. Herz schlaff, enthält wenig Blut. Lungen kollabiert, auf dem Durchschnitt blutig-schaumige Flüssigkeit.

Die Leber ist wenig vergrößert, weich, blutreich. Struktur der Läppchen erkennbar. Der Magen stark gefüllt. In der Labdrüsengegend zahlreiche Blutungen in der Schleimhaut. Milz vergrößert und dunkelblaurot verfärbt. Am Dünndarm außer Gefäßinjektionen keine nachweisbaren Veränderungen. Im Blinddarm zeigen die Faltenhöhen Blutungen und Schwellungen, jedoch in geringer Ausdehnung. Der Grimmdarm zeigt fast gar keine Veränderung, ebenso der Mastdarm. Die großen Gefäße sind mit halbgeronnenem Blute gefüllt.

Die Nieren wiegen 11 g. Kapsel löst sich leicht. Auf dem Durchschnitt ist die Rinde blaß graubraun. Die intermediäre Zone dunkelrot. Das Mark blaßrot.

**Versuch 9.** Weißes Kaninchen, 1800 g schwer, erhält am 6. November, mittags 11 Uhr, 0,02 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht.

Das Tier fühlt sich nach der Einspritzung ganz wohl, atmet normal. Am andern Tage ist das Tier recht matt, Atmung erfolgt tief und angestrengt, 56 mal in der Minute. Freßlust ist nicht vorhanden.

Das Kaninchen starb am dritten Tage, ohne eine weitere Einspritzung erhalten zu haben. Sektion zeigte nur geringe Veränderungen im Blinddarm, die übrigen Organe waren scheinbar normal.

Auch bei diesen Versuchen konnte der genauen Beobachtung nicht entgehen, daß die Intoxikationserscheinungen durch Hirudin wesentlich verschärft wurden. Die Tiere überstanden aber trotzdem die Gefahr der akuten Vergiftung und starben erst nachträglich. Möglich ist natürlich auch, daß ein Tier gelegentlich während eines Versuches an einer interkurrenten Krankheit stirbt, wie das vielleicht bei Versuch 9 der Fall war. Ich glaube daher, daß es auch nicht richtig wäre, alle konstatierten Unterschiede ohne weiteres auf individuell verschiedene Empfindlichkeit für Hg zurückzuführen, obwohl dieselbe zweifelsohne eine Rolle spielt. Doch komme ich darauf später noch einmal zurück.

Ich lasse nun eine Reihe von Versuchen folgen, bei denen ich durch geringere Gaben von Hg ohne Hirudin subakute Hg-Vergiftungen erzielte.

#### Subakute Quecksilbervergiftungen.

**Versuch 10.** Ein braun und weiß geflecktes Kaninchen von 1900 g Körpergewicht erhält am 27. Oktober, 4½ Uhr nachmittags, 0,025 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht. Am andern Morgen ist das Tier recht munter und zeigt vollständige Freßlust. Die zweite Injektion erfolgt am 28. Oktober, nachmittags 4½ Uhr. Auch kurz nach dieser Injektion ist das Tier verhältnismäßig munter. Um 6 Uhr abends sind die Bewegungen und die Psyche noch frei. Bei einer Visitation um 1/10 Uhr abends ist das Tier wider Erwarten tot und starr. Das Gewicht des Kadavers beträgt am Morgen des 29. Okt. 1810 g. Gewichtsverlust 160 g = 6,7% des Körpergewichts.

**Sektionsbefund:** Die Gefäße der Unterhaut stark injiziert, an der zweiten Injektionsstelle starke serös-blutige Infiltration. Die Lungen sind kollabiert. Auf dem Durchschnitt läßt sich mit dem Messer eine schaumig-blutige Flüssigkeit abstreichen. In beiden Pleurasäcken ist eine ganz geringe Menge einer gelblichen klaren Flüssigkeit. Der Herzbeutel ist etwas verdickt.

Im Herzen und zwar in allen Kammern und Vorkammern sehr viel geronnenes Blut, das bis in die großen Gefäße hineinragt.

Das Zwerchfell ist glatt und glänzend und seine Gefäße sind stark injiziert. Ebenso zeigen die Gefäße des Magens, Darmes, Bauchfelles und der Blase starke Füllung. Die Leber ist etwas vergrößert, relativ weich. Die Leberläppchen sind deutlich erkennbar. Der Magen ist mit grünlich-braungelben Futtermassen stark gefüllt. In der Gegend der Labdrüsen zahlreiche punktförmige Blutungen. Milz scheinbar normal. Am Dünndarm ist außer der bereits schon erwähnten Gefäßfüllung keine Veränderung nachzuweisen. Im Blinddarm zeigen sich die Falten verdickt und von braunroter Farbe. Der Proc. vermiformis zeigt zahlreiche Blutungen. Der Grimmdarm zeigt in seinem Anfang ebenfalls starke Schwellung der Poschen und zahlreiche Blutungen. Am Mastdarm keine besonderen Veränderungen. Die großen Gefäße sind stark mit geronnenem Blute gefüllt.

Das Gewicht der Nieren beträgt 20 g. Sie sind etwas vergrößert, die Kapsel löst sich leicht. Die Rinde erscheint blaß-gelbbraun, das Mark dunkelrot. An einigen Stellen erscheinen im Mark weiße, radiäre Streifen. Die Markstrahlen in der Rinde deutlich erkennbar. Die Untersuchung im Zupfpräparat zeigt einzelne Kanälchen, die mit zahlreichen trüben Körnern, wahrscheinlich Abkömmlingen der roten Blutkörperchen gefüllt sind. Zusatz von Essigsäure ändert nichts an denselben. Die meisten Harnkanälchen enthalten eine Anzahl dunkler Körner im Protoplasma. In den Glomeruli befindet sich Blut. Im

F-Präparat findet man in den Kapseln feinkörnigen Inhalt neben den Schlingen der Gefäße. Das Kapselfeptithel ist geblättert, feinkörnig und abgelöst. Das Labyrinth zeigt starkkörnig getrübte Epitheliien, die ebenfalls zum Teil von der Unterlage getrennt sind. An manchen Orten sind die Epitheliien aus der Verbindung mit der Nachbarschaft abgelöst und zu polygonalen Schollen geworden. In den Anfangsteilen der absteigenden Äste sind die Röhrchen in körnige Zylinder umgewandelt, mit Einbuße der Färbbarkeit der Körner. Im proximalen Ende des auf- und absteigenden Schenkels finden sich homogene, feinkörnige Zylinder und ebenso in den kleineren Sammelkanälchen. Das Epithel in den letzteren ist jedoch erhalten, die Kerne gut färbar.

O-Präparat: Das Exsudat ist intensiv rot gefärbt, sonst wie oben.

Hg-Pärparat: Nur die im F-Präparat angegebenen Veränderungen.

Versuch 11. Ein grau-weißes Kaninchen von 2170 g Körpergewicht erhält am 31. Oktober, mittags  $\frac{3}{4}$  12 Uhr, 0,02 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht.

Nach den bekannten Erscheinungen wird das Tier wieder ruhiger und erscheint etwa 2 Stunden nachher wieder vollständig munter. Am andern Morgen dasselbe Bild. Atmung 55 in der Minute. Mittags 12 Uhr wird eine zweite Injektion von 0,02 g pro kg Sublimat gemacht. Am 2. Oktober hat sich der Zustand kaum geändert. Um 3 Uhr desselben Tages erhält das Tier eine dritte, gleichgroße Einspritzung. Es tritt geringer Durchfall ein. Am Morgen des vierten Versuchstages ist das Tier tot. Gewichtsverlust 220 g = 10,1% des Körpergewichts.

Sektionsbefund: Die Gefäße der Unterhaut sind stark injiziert. Die Pleura ist glatt und glänzend. Das Herz ist namentlich im rechten Ventrikel mit zum Teil fibrinösen, geronnenen Blutmassen gefüllt. Die Lungen sind kollabiert. Auf dem Durchschnitt lässt sich mit dem Messer viel schaumige Flüssigkeit abstreichen.

¶: Das Zwerchfell ist glatt und glänzend. Die Leber vergrößert, relativ weich und blutreich, die Leberläppchen gut erkennbar. Der Magen, der mäßig gefüllt, zeigt in der Gegend der Labdrüsen unter der Schleimhaut zahlreiche punktförmige Blutungen. Die Milz erscheint nicht vergrößert. Der ganze Darm zeigt starke Gefäßfüllung. Im Saccus caecus des Blinddarmes und im Proc. vermiformis geringe Blutungen. Im übrigen Darm waren keine Veränderungen nachweisbar. Die großen Körpergefäße mit geronnenem Blut gefüllt.

Die Nieren wiegen 17 g, erscheinen vergrößert, Kapsel löst sich leicht. Die Rinde erscheint blaß-bräunlich, das Mark dunkelrot, Markstrahlen deutlich erkennbar.

Versuch 12. Graues Kaninchen, 1700 g schwer, erhält am 3. November, vormittags 11 Uhr, 0,02 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht.

Nach den bekannten Erscheinungen, die etwa 10 Minuten nach der Injektion auftreten, beruhigt sich das Tier bald und hat um 5 Uhr nachmittags 60 Atemzüge in der Minute. Am 4. November morgens ist das Tier vollständig munter und erhält nachmittags 3 Uhr die gleiche Injektion wie am Tage vorher. Nachts stellt sich Durchfall ein. Das Tier macht am Morgen des 5. November einen schwer kranken Eindruck, hat nur 48 Atemzüge in der Minute und wiegt nur noch 1590 g. Am 12., um 3 Uhr, erhält das Tier wiederum 0,02 Hg Cl<sub>2</sub> g pro kg. Am Abend stellt sich starke Unruhe und Schwanken der Nachhand ein. Um 9 Uhr desselben Tages verendet das Tier unter den bei 1 beschriebenen Erscheinungen. Gewichtsverlust 140 g = 8,2%.

**Sektionsbefund:** Die Gefäße der Unterhaut sind stark mit geronnenem Blut gefüllt. Die Pleura ist glatt und glänzend, das Herz, besonders im rechten Ventrikel, mit Blutgerinnsel gefüllt. Herzbeutel etwas verdickt. Die Lungen sind kollabiert, auf dem Durchschnitt schaumige Flüssigkeit.

Das Zwerchfell ist glatt und glänzend, seine Gefäße injiziert. Die Leber etwas vergrößert, relativ weich, Struktur der Leberläppchen gut erkennbar. Der Magen ist mäßig gefüllt, in der Schleimhaut desselben, in der Gegend der Kardia, viele bis erbsengroße Blutungen. Kleinere punktförmige Blutungen im Antrum pylori. Milz nicht vergrößert, Pula erscheint normal. Der Dünndarm zeigt außer starker Gefäßinjektion keine Veränderung. Der Blinddarm zeigt starke Schwellung der Faltenhügel mit Substanzerlust, im Proc. vermiformis, der etwas verdickt ist, ebenso wie im Saccus caecus zahlreiche Blutungen. Im Anfangsteile des Grimmdarmes ebenfalls starke Schwellung der Poschen, die nach dem Rektum zu ein wenig verschwinden. Der Mastdarm zeigt keine nachweisbaren Veränderungen. Die Harnblase ist stark gefüllt, die großen Körpergefäß stark mit geronnenem Blute injiziert.

Die Nieren, die etwas vergrößert sind, wiegen 19 g, sind relativ weich, die Kapsel löst sich leicht. Auf dem Durchschnitt erscheint die Rinde hellbraun, die intermediäre Zone braunrot, das Mark dunkelrot, Markstrahlen und Glomeruli deutlich erkennbar.

**Versuch 13.** Schwarzes Kaninchen, 2950 g schwer, erhält am 11. November, nachmittags 3 Uhr, 0,015 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht.

Die Injektion wird gut vertragen. Das Tier ist vollständig munter und erhält am nächsten Tage die gleiche Dosis Sublimat. Am Morgen des 13. ist Freßlust nicht mehr vorhanden. Das Tier erscheint krank und apathisch. Um 3 Uhr nachmittags desselben Tages dieselbe Dosis. Tod tritt am 14., morgens 10 Uhr, ein. Gewichtsverlust 225 g = 11% des Körpergewichts.

**Sektionsbefund:** Die Gefäße des Unterhautgewebes stark injiziert. Pleura glatt und glänzend. Interkolstalgefäß stark gefüllt. Der Herzbeutel etwas verdickt. Herzkammern und rechte Vorkammer stark mit geronnenem Blut gefüllt. Die Thromben reichen bis in die großen Körpergefäß hinein und können aus diesen teilweise leicht entfernt werden. Die Lungen sind kollabiert.

Das Zwerchfell ist glatt und glänzend, die Gefäße desselben injiziert. Die Leber ist vergrößert, relativ weich. Struktur der Leberläppchen gut erkennbar. Die Gefäße des Magens stark injiziert, der Magen mäßig mit festen Futtermassen gefüllt. Die Schleimhaut desselben zeigt rötliche Schwellungen und starke Blutungen in der Gegend der Labdrüsen. Die Milz ist wenig vergrößert, auf dem Durchschnitt ist die Pula normal. Im Dünndarm starke Gefäßinjektion. Der Saccus caecus des Blinddarmes ist stark verdickt. Die Schleimhaut desselben dunkelbraunrot gefärbt. Die Blinddarmfalten zeigen die bekannten Verdickungen. Außerdem in der Schleimhaut zwischen den Falten zahlreiche Blutungen. Der Proc. vermiformis ist ebenfalls stark verdickt. Die Schleimhaut desselben zeigt braunrote Färbung mit hellgelben verschiedenen großen Flecken und mehreren bis erbsengroßen Geschwüren. Der Grimmdarm zeigt an seinem Anfangsteil die bekannten Verdickungen auf den Faltenhöhen, die sich nach dem Ende zu verlieren und erst wieder kurz vor dem Eingang ins Rektum als kleine punktförmige Blutungen erscheinen, welche sich bis in den Anfangsteil des Mastdarms hineinerstrecken. Am Mastdarm sonst außer starker

Gefäßfüllung keine nachweisbare Veränderung. Die großen Körpergefäße stark mit geronnenem Blut gefüllt.

Das Gewicht der Nieren beträgt 20 g. Sie sind vergrößert. Kapsel löst sich leicht. Auf der Schnittfläche erscheint die Rinde braunrot, die Glomeruli als rote Punkte, die intermediäre Zone gerötet, die Papille blaßgrau. Im Zupfpräparat sind die Gefäße der Glomeruli stark gefüllt, das Epithel des Labyrinths ist getrübt. An manchen Stellen sind die Epithelzellen in hyaline, scharf abgegrenzte Schollen verwandelt. Zusatz von Essigsäure läßt die körnige Trübung in den Epithelien deutlicher hervortreten. In auf- und absteigenden Ästen an einigen Orten rote Blutzylinder. Die Blutkörperchen sind sternförmig und von ungleicher Größe. Im

F-Präparat sind die Kanälchen des Labyrinths teilweise in körnige Zylinder mit Kernschwund umgewandelt. An anderen Stellen, wo das Epithel derselben noch ziemlich gut erhalten ist, zeigen sich starke körnige Füllungen. In den auf- und absteigenden Schenkeln befinden sich homogene gelbe Zylinder mit Erhaltung der Epithelien im proximalen Teile. Im Mark starke Füllung der Gefäße.

O- und Hg-Präparat zeigen das gleiche Bild.

Vergleichen wir die bei diesen verschiedenen subakuten Vergiftungen auftretenden Verhältnisse, so finden wir eine ziemlich gute Übereinstimmung in der Giftempfindlichkeit der verschiedenen Tiere.

So starb

Versuchstier 10 bei 0,05 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg etwa 5 Stunden nach der zweiten Injektion,  
 Versuchstier 11 bei 0,02 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg in der Nacht nach der dritten Injektion,  
 Versuchstier 12 bei 0,02 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg 6 Stunden nach der dritten Injektion,  
 Versuchstier 13 bei 0,015 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg am Morgen des vierten Tages, 19 Stunden nach der dritten Injektion.

Frau Kohan hatte (siehe Versuch 7 ihrer Arbeit) einem Kaninchen am 10. Februar 1908 0,03 g Sublimat pro kg Körpergewicht injiziert. Das Tier hatte sich bis zum 12. Februar, nachdem es an Diarröen und an Mattigkeit gelitten hatte, anscheinend vollständig erholt. An diesem Tage erhielt es die gleiche Dosis, am 13. ebenfalls und schließlich noch am 14. Der Tod trat erst am Abend des 14. Februar ein.

Einem anderen Kaninchen (Versuch 8) hatte sie am 17. Februar nachmittags 0,02 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht injiziert. Die gleiche Dosis erhielt das Tier am 18., 19., 20. und 21. Februar. Am 21., abends 6 Uhr, trat der Tod ein.

Aus einem Vergleiche dieser Ergebnisse mit den meinigen geht hervor, daß immerhin gelegentlich große individuelle Unterschiede in der Hg-Empfindlichkeit der Kaninchen vorkommen. Die zwei von Frau K o h a n untersuchten Tiere waren bedeutend resistenter als die meinigen. Fräulein P r u s s a k hat keine subakuten Hg-Vergiftungen ohne Hirudin untersucht.

#### Subakute Hg-Vergiftung mit Hirudin.

**Versuch 14.** Braunrotes Kaninchen, 1825 g schwer, erhält am 10. November, vormittags 1/212 Uhr, 0,1 g Hirudin. Das Tier erscheint vollständig munter und frisst schon nach kurzer Zeit wieder mit gutem Appetit. 3 Stunden nach der Hirudininjektion erhält das Tier 0,005 g Hg Cl<sub>2</sub> pro kg Körpergewicht.

Das Tier scheint beide Injektionen gut zu vertragen und ist vollständig munter. Unruheerscheinungen nach den Injektionen blieben aus. Am Morgen des 11. um 1/211 Uhr erhält das Tier, das vollständig munter erscheint, wiederum 0,1 g Hirudin. Diese Injektion wird scheinbar schlecht ertragen. 1 1/2 Stunden nach derselben macht das Kaninchen einen schwer kranken Eindruck, hat stark vermehrte und angestrengte Atmung, erholt sich jedoch dann wieder so, daß

$3\frac{1}{2}$  Stunde nach der Hirudininjektion wieder 0,005 g pro kg Sublimat injiziert wird. Der Gewichtsverlust in den ersten 24 Stunden betrug nur 45 g. Am 12., morgens  $\frac{1}{2}10$  Uhr, erhält das Tier, das während der Nacht etwas Durchfall gehabt hat und sehr schwach ist, 0,1 g Hirudin in die Vena jugularis. Auch diese Injektion wird sehr schlecht vertragen und das Tier scheint moribund. Um  $\frac{1}{2}3$  Uhr bekommt es dieselbe Dosis Sublimat wie oben. Es wird zusehends schwächer, um  $\frac{1}{4}$  Uhr sind die Bewegungen nur noch ataktisch, der Tod tritt um 5 Uhr ein ( $7\frac{1}{2}$  Stunde nach der Hirudin- und  $2\frac{1}{2}$  Stunde nach der Hg Cl<sub>2</sub>-Injektion). Gewichtsverlust 190 g = 4,2%.

**Sektionsbefund:** Die Gefäße der Unterhaut sind stark injiziert. An den Injektionsstellen des Sublimats die bekannten Infiltrationen. Pleura ist glatt und glänzend, der Herzbeutel etwas verdickt, das Herz schlaff mit wenig flüssigem Blut gefüllt, die Lungen kollabiert, auf dem Durchschnitt derselben schaumig-blutige Flüssigkeit.

Das Zwerchfell ist glatt und glänzend, seine Gefäße injiziert. Die Leber ist relativ weich, etwas vergrößert und blutreich. Die Struktur der Leberläppchen deutlich erkennbar. Der Magen ist mit festen Futtermassen angefüllt, in der Labdrüsengegend kleinere und größere Blutungen unter der Schleimhaut, welche vereinzelt bis Hirsekorngröße haben. Die Milz ist etwas vergrößert. Auf der Kapsel befinden sich zahlreiche Verdickungen von jungem Bindegewebe. Die Pulpa ist braunrot von weicher Konsistenz. Am Dünndarm, der an seinem Anfangsteile mäßig gefüllt ist, lassen sich außer Gefäßinjektionen keine Veränderungen nachweisen. Der Blinddarm zeigt die typischen Veränderungen der Quecksilbervergiftungen. Die Blinddarmfalten sind stark geschwollen von dunkel-braunroter Farbe, körniger Oberfläche und zeigen auf der Höhe Substanzverlust. Der Proc. vermiformis zeigt in seinem Anfangsteile zahlreiche Blutungen, die sich nach der Spitze zu mehr und mehr verlieren. Im Anfangsteile des Kolons sind die Falten verbreitert und verdickt, ebenfalls von dunkelbraunroter Farbe und körniger Oberfläche. Ferner finden sich zwischen den Falten des Grimmdarmes hin und wieder punktförmige Blutungen, die nach dem Rektum zu verschwinden. Im Anfangsteile des Rektum auf einer Strecke von 3 cm ebenfalls punktförmige Blutungen in der Schleimhaut. Im ferneren Verlaufe desselben sind außer Gefäßinjektionen keine Veränderungen nachweisbar. Die großen Körpergefäße sind mit flüssigem Blut gefüllt.

Das Gewicht der Nieren beträgt 16 g. Die Kapsel löst sich leicht. Die Rinde erscheint blaß-graubraun, die intermediäre Zone rötlich, die Papille ist ganz blaß. Markstrahlen äußerst hell und intensiv weiß gestreift. Die mikroskopische Untersuchung des Zupfpräparates zeigt folgendes Bild: Im Rindenpräparat haben die gewundenen Harnkanälchen vielfach eine feinkörnige Trübung. Die Glomeruli zeigen eine mäßige Menge Blut. Die absteigenden Röhrchen haben eine starke Trübung, die bei auffallendem Licht weiß erscheint. Die Trübung röhrt von der Verwandlung der Epithelzellen in Schollen her. Diese letzteren sind von mehrfacher Zellengröße und haben einen eigentümlichen wachsähnlichen Glanz. Zusatz von Essigsäure hält die Schollen etwas auf. Im Markpräparat wenig Veränderungen.

**F-Präparat:** Im Labyrinth sind die Epithelien getrübt, stellenweise von der Umgebung als Schollen abgelöst. Im Anfangsteil des absteigenden Astes sind die Epithelien geschrumpft, voneinander abgelöst, sehr stark mit Hämatoxylin gefärbt. In proximaler Richtung finden sich gelbe, hyaline Zylinder. Das Epithel, das immer noch trocken ist, zeigt weniger Affinität zum Hämatoxylin.

**Hg- und O-Präparat:** dasselbe Bild.

Bei einer kritischen Betrachtung dieser akuten und subakuten Hg-Vergiftungen mit und ohne gleichzeitige Hirudinwirkung scheint es mir am zweckmäßigsten, zuerst die Vergiftungssymptome am lebenden Tier, dann die pathologisch-anatomischen Veränderungen ins Auge zu fassen.

Ich konnte im allgemeinen feststellen, daß das gleichzeitig gegebene Hirudin die Symptome der Hg-Vergiftung verstärkt und beschleunigt und befindet mich hierin in Übereinstimmung mit den früheren Untersuchungen, die am Medizinisch-

chemischen Institut der Universität Bern gemacht wurden. Es fiel mir bei genauerer Beobachtung hauptsächlich auf, daß die ersten Erscheinungen der Quecksilberversorgiftung, die anfängliche Beschleunigung und nachträgliche Verlangsamung der Atmung, die Diarrhoe, die Schreckhaftigkeit und die nachträgliche Apathie der Tiere bei gleichzeitigem Gebrauch von Hirudin viel rascher und intensiver auftraten. Kommt das Tier über das Stadium der ersten Gefahr, die durch Hirudin bedeutend vermehrt wird, heraus, so ist der weitere Verlauf der Hg-Vergiftung bei den Hirudin-Quecksilber-Tieren sehr häufig dem Bilde der gewöhnlichen subakuten Hg-Intoxikation entsprechend. Es fiel mir ferner auf, daß die nur mit Hg vergifteten Tieren im allgemeinen unter ausgesprochenen Erstickungskrämpfen zugrunde gehen, während die Kaninchen, welche Hg mit Hirudin bekommen hatten, ohne diese Krämpfe unter allmählichem Langsamerwerden und schließlichem Stillstand der Atmung starben. Bei dem einzigen subakuten Hg-Vergiftungsfall, den ich unter andauernder Hirudinvergiftung zu stande brachte, fiel mir auch auf, daß das Tier sichtlich stark unter der wiederholten Hirudininjektion litt. Die Frage, ob das Hirudin, wie anfänglich angenommen, ein wirklicher Aktivator für Hg sei oder vielleicht doch an und für sich toxische Eigenschaft besitze, muß ich vorderhand noch als eine offene bezeichnen. Im großen ganzen geht allerdings aus meinen Beobachtungen hervor, daß die Vergiftungssymptome bei Hirudin-Hg-Kaninchen und bei reinen Hg-Kaninchen ziemlich übereinstimmende waren. Dennoch weisen einzelne Erscheinungen wie z. B. der etwas verschiedenartig eintretende Exitus auf die Möglichkeit hin, daß das Hirudin doch nicht ohne Wirkung auf den Tierkörper ist, selbst wenn man von seiner gerinnungshemmenden Eigenschaft absieht. Man hat auch bei den Hirudininjektionen den unbestimmten Eindruck einer Schädigung und die Frage soll daher im hiesigen Institute noch weiter untersucht werden<sup>1)</sup>. Parallelversuche mit Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung anstelle des Hirudins bei mit Hg vergifteten Tieren, wie sie von B ü r g i und Frau K o h a n angestellt worden sind, haben gezeigt, daß es nicht die intravenöse Injektion an sich ist, welche einen schädigenden Einfluß ausübt.

Bei einem Vergleiche der durch Hg einerseits und durch Hg-Hirudin andererseits entstandenen pathologisch-anatomischen Veränderungen ist vor allem hervorzuheben, daß beide Gruppen im großen und ganzen dieselben Bilder zeigten; die bei den mit Hirudin behandelten Tieren aufgetretene Milzschwellung findet sich auch bei Kaninchen, die intravenöse Kochsalzlösung bekommen haben.

Bei der makroskopischen Untersuchung der verschiedenen Organe konstatierten wir bei beiden Vergiftungsarten hauptsächlich:

Starke Füllung der Gefäße, Blutungen in der Magenschleimhaut, Blutungen und Geschwürsbildung im Saccus caecus und Proc. veriformis des Blinddarmes, Rötung, Schwellung und Nekrose der Blinddarmfalten. Ebenso Blutungen und

<sup>1)</sup> Unterdessen hat Sievert in dem Pharmak. Institute Berns die Toxizität des Hirudins nachgewiesen. (Ztschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. VII. 532.)

Schwellungen in den ersten Grimmdarmposchen. An den Nieren konnten wir jedesmal eine hämorrhagische Nephritis feststellen.

Bei den Quecksilbertieren fanden wir regelmäßig ziemlich beträchtliche Gerinnsel im Herzen, bei den Hirudintieren nur dann, wenn die Sektion aus äußeren Gründen längere Zeit (tagelang) hatte verschoben werden müssen. Das Herz der Quecksilber-Hirudin-Tiere war sonst stets schlaff und enthielt wenig Blut.

Wir fanden also bei der Sektion von Quecksilber-Hirudin-Tieren einerseits und Quecksilbertieren andererseits eigentlich nur die Unterschiede, welche durch die in dem einen Fall hervorgerufene Gerinnungsunfähigkeit des Blutes und durch die intravenöse Injektion bedingt waren.

Auch der mikroskopische Befund der Nieren war bei beiden Vergiftungsarten im wesentlichen übereinstimmend. Bei den akuten Intoxikationen konstatierten wir trübe Schwellung, hämorrhagische Exsudation und beginnende Nekrose in den Tubuli contorti und im Anfangsteile des absteigenden Astes, bei den subakuten Vergiftungen dieselben Erscheinungen, die Nekrose jedoch vorgeschrittener mit stellenweiser Verwandlung der Epithelien der betroffenen Röhrchen in polygonale trübe Schollen.

Von besonderem Interesse erscheint mir die Tatsache, daß in den Nieren fast ausschließlich die Tubuli contorti und der Anfangsteil des absteigenden Astes, nicht aber oder nur in geringem Grade die Glomeruli ergriffen sind. Das Mark war fast gar nicht verändert. Die einzelnen Unterschiede in den Befunden waren nur quantitativer Art und lediglich bedingt durch die verschiedene Dauer der Schädigung.

Es kann hiermit als endgültig festgestellt betrachtet werden, daß die spezifischen Wirkungen des Quecksilbers nicht auf dem Umwege der intravitalen Blutgerinnung, sondern durch direkte Protoplasmenschädigung an den Stellen, an denen das Quecksilber zur Ausscheidung gelangt, entstehen.

#### L i t e r a t u r.

1. K a u f m a n n , Die Sublimatintoxikation. Breslau 1888. — 2. B ü r g i , Neue Untersuchungen über das Quecksilber. Korresp.-Bl. f. Schw. Ärzte 1908 Nr. 19. — 3. K o h a n , Quecksilbervergiftungen bei gleichzeitiger Hirudinwirkung. I.-Diss., Bern (Arch. f. exp. Path. u. Pharm.) — 4. F r a n z , Über die die Blutgerinnung aufhebenden Bestandteile des medizinischen Blutegels. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 49 S. 342—366. — 5. B o d o n g , Über Hirudin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 52 S. 242—261. — 6. P r u s s a k , Über Hirudin und Quecksilber. I.-Diss. Bern (noch nicht veröffentlicht).
-