

(Aus der Universitäts-Hautklinik Königsberg, Pr. [Direktor: Prof. W. Scholtz].)

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der Haut nach Ätzung mit Dichlordiäthylsulfid (Gelbkreuz) und Mineralsäuren.

Von

Dr. I. Dörffel und cand. med. Pöpping.

Mit 10 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. März 1935.)

Der große Krieg brachte den alten Gedanken der chemischen Waffe zur neuen Entfaltung. Aus rein kriegstechnischen Gründen teilte man die Kampfstoffe in drei große Gruppen ein:

1. Die Grünkreuzgruppe (Phosgen, Chlorpirrin, Perstoff usw.) als Offensivkampfstoffe wegen ihrer Flüchtigkeit.
2. Die Gelbkreuzgruppe (Dichlordiäthylsulfid oder Lost, Lewisit usw.) als Defensivkampfstoffe wegen ihrer geringen Flüchtigkeit.
3. Die Blaukreuzgruppe (Arsine) als Maskenbrecher.

Dichlordiäthylsulfid.

Das uns in der Dermatologie besonders interessierende Dichlordiäthylsulfid aus der Gelbkreuzgruppe ist der wichtigste Vertreter der blasenziehenden Kampfstoffe. Seine chemischen und physikalischen Eigenschaften sind insbesondere von *Flury* und *Wieland*, *Muntsch*, *Büscher* u. a. eingehend geschildert.

Wirkungsweise des Dichlordiäthylsulfids.

Zahlreiche eingehende Untersuchungen des Dichlordiäthylsulfids, die auf deutscher Seite hauptsächlich von *F. Flury*, *Wieland* und Mitarbeitern, *Büscher* u. a. veröffentlicht wurden, und vor allem auch Arbeiten von Amerikanern, führten uns dem Verständnis seiner Wirkungsweise näher. Sie blieben aber in einigen wichtigen Punkten nur Erklärungsversuche.

So ist nach *Flury* Dichlordiäthylsulfid ein Zellgift, und wirkt als solches unmittelbar auf alle Zellen, mit denen es in Berührung kommt: in erster Linie also die bedeckenden Epithelien, an denen eine irreversible Schädigung zur Zellnekrose führt. Daß Dichlordiäthylsulfid durch lange Anwesenheit in unzersetztem Zustand die lang andauernde Zellnekrose bewirkt, ist nicht anzunehmen, da es im Vergleich zur Dauer der

Schädigung rasch zersetzt wird. Die bekannte Eigenart der Dichlordiäthylsulfid-Wirkung muß vielmehr in der Art der Schädigung der Gewebe gesucht werden. *Flury* spricht von Pathobiose in Anlehnung an den Begriff Nekrobiose und stellt die Wirkung des Dichlordiäthylsulfids zwischen die reversiblen Schädigungen (Restitutio), die durch Narkoticis hervorgerufen werden, und die irreversiblen Schädigungen (Nekrobiose), wie sie die Ätzgifte bewirken. Pathobiose kann bis zum Ende des individuellen Zellebens bestehen und nach *Flury* auf Tochterzellen übertragen werden. Die schädigende Wirkung erstreckt sich auch auf die Blutgefäße und bewirkt dadurch Ernährungsstörungen des betroffenen Gewebes und erschwert den Zutritt der Abwehrkräfte des Organismus. Weiter wird sekundär durch Bakterien, die auf der geschädigten Haut einen guten Nährboden finden, der Heilverlauf gestört.

Dieses erklärt das Zustandsbild der Dichlordiäthylsulfid-Vergiftung. Wodurch ist es aber bedingt, daß die Schädigung erst so spät klinisch erkennbar wird und daß Dichlordiäthylsulfid so anhaltende und verheerende Wirkungen im Organismus hervorruft? *Flury* erörtert die Möglichkeiten der Einwirkungsweise und spricht von einer intracellulären Säureabspaltung. Nach ihm soll der Stoff als unzersetztes Molekül die Epidermis durchwandern, dann infolge seiner Lipoidlöslichkeit in die Zellen eindringen und hier in Berührung mit Wasser eine hydrolytische Zersetzung in Thiodiglykol und Salzsäure erfahren. Da aber dieser Vorgang allein die lang dauernde Schädigung nicht erklären kann, wirft *Flury* die Frage auf, ob analog vieler schwefelhaltiger Agentien „tiefgreifende Störungen der Zellfunktion“ durch Entstehung zellfremder schwefelhaltiger Kondensations- und Additionsverbindungen eine Rolle spielen. Weiter erörtert *Flury* die Möglichkeit, daß Dichlordiäthylsulfid im Organismus zu Sulfoxid und Sulfon oxydiert wird und diese ebenfalls die Schädigung hervorrufen. Eine weitere Eigenschaft des Dichlordiäthylsulfids wird von dem Amerikaner *Allen* zur Erklärung der Wirkung hervorgehoben. Er nimmt an, daß Dichlordiäthylsulfid mit den Aminen des Protoplasmaeiweißes in Reaktion tritt und daß dadurch eine Störung der Zellfunktion mit dem Ergebnis einer Geschwürsbildung hervorgerufen wird.

Auf interessante Zusammenhänge verschiedener Faktoren, die bei der Dichlordiäthylsulfidvergiftung eine Rolle spielen und manche Eigentümlichkeit erklären können, haben die Amerikaner *Smith*, *Clowes* und *Marshall* hingewiesen: so auf den Einfluß der Oberflächenadsorption der Haut, Widerstand gegen den Gasdurchtritt, Dicke der Haut, Sättigungs Kapazität und Schwellenkonzentration des Giftes, die nötig ist, toxische Wirkungen in den tieferen Zellschichten hervorzurufen. Eine Erörterung dieser Faktoren ist hier nicht möglich; es kann nur auf die amerikanischen Arbeiten verwiesen werden. Die Wirkungsweise des Dichlordiäthylsulfids ist also auch heute noch größtenteils hypothetisch.

Klinisches Bild der Dichlordiäethylsulfid-Verätzung beim Menschen.

Wir wollen hier einen kurzen Beitrag zum klinischen Bild beim Menschen einschalten.

Geringe an Talkum adsorbierte Spuren von Gelbkreuz waren während des Versuchs auf die Hände der Verff. (besonders stark bei *Pöpping*) gelangt und ermöglichen es uns, die charakteristischen Hautschädigungen auch am Menschen zu verfolgen.

Subjektiv und objektiv wird während 7 Stunden nach dem Arbeiten mit Dichlordiäethylsulfid nichts bemerkt (Latenzstadium). Dann stellt sich Jucken und Brennen und leichte, diffuse Rötung distal von den Grundgelenken des 3.—5. Fingers an der Außenfläche in Ausdehnung von 4×2 cm ein. Nach 10 Stunden ist die Rötung bläulichrot und einigermaßen gegen die Umgebung abgesetzt. Sie nimmt in den folgenden 2 Stunden noch an Intensität zu und ist schließlich mit einem scharfen Rand deutlich von der umgebenden Haut abgegrenzt. Die entzündete Stelle und die Umgebung in $\frac{1}{2}$ cm Breite schwollen ödematos an. Jucken und Brennen nehmen stärkere Grade an, so daß das Schlafen unmöglich wird. Der entzündete Herd wird jetzt blaß, anämisch und setzt sich mit einem geröteten Strich scharf gegen die 1 cm breit leicht gerötete umgebende Haut ab. Nach 12 Stunden zeigen sich am Rande des blassen Herdes kleine, weißlichgelbe Fleckchen, die in 1 Stunde deutlich über dem Hautniveau stehen und als beginnende Bläschen zu erkennen sind. 17 Stunden nach der Verätzung sind die Bläschen voll entwickelt, prall mit einer klaren, gelblichen Flüssigkeit gefüllt, wie sich beim sterilen Anstechen einer Blase zeigt. Perl schnurartig umranden sie den Herd, der unterdessen noch blasser geworden ist. Die Hand zeigt jetzt das charakteristische eindrucksvolle Bild der Dichlordiäethylsulfid-Vergiftung (Abb. 1). Das Allgemeinbefinden hat stark gelitten. Das Brennen und Jucken ist quälend geworden. In diesem Stadium wird der Inhalt eines Bläschens steril entnommen und auf den eigenen linken Unterarm gebracht, um die in der Literatur umstrittene Frage der Ungiftigkeit des Bläscheninhalts nachzuprüfen. Die betupfte Stelle zeigt keine Reaktion und bestätigt somit die besonders von *Büscher* schon festgestellte Ungiftigkeit der Blasenflüssigkeit.

Nach 2 Tagen sind die Bläschen noch unverändert; die zentralen weißen Partien aber haben gräuliche Verfärbung angenommen. Im Verlaufe der nächsten Tage schrumpfen die Bläschen allmählich zusammen und lösen sich zum Teil mit dem Verbande ab. Die fleckiggrau verätzte Stelle ist noch von glatter Epidermis bedeckt. Der hyperämische Hof um den Herd ragt jetzt etwa $1\frac{1}{2}$ cm in die Umgebung hinein. Am 6. Tage ist das Bild, mit dem nach 24 Stunden verglichen, anders geworden. An Stelle der Blasen, die beim Verbandwechsel zerstört worden sind, sind jetzt rings um den Herd schmutzig grüngelb belegte Gewebsdefekte vorhanden. Die Umgebung ist leicht gerötet und geschwollen.

In der Mitte hebt sich allmählich die Epidermis stückweise in Fetzen ab und es entsteht ein schmierig belegtes flaches Ulcus. Dieses Bild ändert sich während 2—3 Wochen kaum. Das Gewebe am Grunde des Geschwürs ist weißlich gefärbt, zweifellos stark geschädigt und lässt die Entwicklung einer tiefergehenden Nekrose befürchten. Dann scheinen Granulationen die Heilung einzuleiten, aber nach einiger Zeit ist der Zustand wieder der alte. So wechselt das Bild bis zur 4. Woche. Die

Schmerhaftigkeit ist in dieser Zeit groß. Gute Granulationen gewinnen allmählich die Oberhand; gleichzeitig beginnt am Rande die Epithelisierung. Der letzte Gewebsdefekt schließt sich in der 6. Woche. Die Narbe ist glatt und liegt in Höhe der übrigen Haut. Zentral ist sie rotbräunlich pigmentiert, am Rande weiß mit vereinzelten Teleangiektasien. Noch monatelang besteht Schmerzempfindlichkeit. Stärkere Reize, wie Temperaturunterschiede, ungewohnte Inanspruchnahme der Hand rufen bis heute noch Rötung, Schwellung und subjektive Beschwerden hervor.



Abb. 1. Blasenbildung auf dem Höhepunkt
(nach etwa 24 Stunden).

Dieses Krankheitsbild zeigt große Ähnlichkeit mit der Klinik der akuten Röntgenschädigung 3. Grades, wie dies schon von *Büscher* betont worden ist: Erst nach einer Latenzzeit Eintritt von Schmerzen und Rötung, Schwellung und Blasenbildung; dann Abstoßung der Epidermis und Ausbildung einer Erosion bzw. Ulcus mit diphtheroidem Belag und fehlender Tendenz zur Bildung gesunder Granulationen. Schließlich kommt es zur Abheilung mit empfindlicher pigmentierter Narbe und zahlreichen Teleangiektasien in der Umgebung (bleibende Gefäßschädigung).

Lehrreich ist die Feststellung, daß *Pöpping* im Laufe der Zeit nach dem Arbeiten mit Dichordiäthylsulfid offenbar überempfindlich geworden ist. Geringe Spuren einer Lösung 1:1000 rufen bei ihm eine deutliche

Reaktion hervor, während bei mehreren Versuchspersonen dieselbe Wirkung erst durch eine Lösung 1:100 bedingt wird.

Im Rahmen dieser Arbeit haben wir nun Versuche unternommen, um auf Grund von makroskopischen und mikroskopischen Studien den morphologischen Ablauf einer gesetzten Dichlordiäthylsulfid-Schädigung der Haut beim Tier im Vergleich mit Verätzungen durch Mineralsäuren zu verfolgen.

Tierversuche.

Die Untersuchungen wurden an 10 Kaninchen, an 4 sechs Wochen alten Schweinen in Narkose ausgeführt; an letzteren deswegen, weil die Schweinehaut morphologisch der Menschenhaut am ehesten gleicht. Das besagt allerdings nicht, daß die so gewonnenen Ergebnisse, ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind. Bei der Unmöglichkeit aber, derartige Untersuchungen beim Menschen durchzuführen, leistet die Haut von Schweinen immerhin gute Dienste.

Versuche mit Dichlordiäthylsulfid an *weißen Mäusen* erwiesen sich als ungeeignet. Am Rücken war schonende Enthaarung schwer durchführbar. Bei Betupfung der Ohren fielen diese schon nach einigen Stunden bis zum Ansatz am Kopf ab. Bei entsprechenden Versuchen mit Mineralsäuren schrumpften die Ohren sogleich zusammen und fielen nach kurzer Zeit ebenfalls ab.

Vorbereitung der Tiere und Versuchsanordnung.

Die störenden Haare der Kaninchen und die Borsten der Schweine wurden sorgfältig und möglichst schonend durch Auszupfen bzw. Rasieren entfernt, und zwar 8 Tage vor dem Beginn eines jeden Versuchs, um die durch die Enthaarung entstehende Reizung der Haut abklingen zu lassen und diese Fehlerquelle auszuschalten.

Als Ätzmittel wurden unverdünntes Dichlordiäthylsulfid und seine Lösungen in Benzol in Verdünnung 1:10, 1:50, 1:100 verwendet, ferner rauchende Salpetersäure, konzentrierte Salzsäure, konzentrierte Schwefelsäure und die Normallösungen dieser Säuren.

Geätzt wurden 2 Schweine und 4 weiße Kaninchen mit Dichlordiäthylsulfid und seinen Verdünnungen, sowie weitere 2 Schweine und 6 Kaninchen mit den genannten Mineralsäuren; bei den Kaninchen etwa 2 cm, bei den Schweinen etwa 5 cm von den Dornfortsätzen entfernt. Die Tiere wurden nicht eher im Stall freigelassen, als bis die letzten Spuren der Ätzmittel in die Haut eingezogen waren.

Das Auftragen der Ätzmittel geschah mit gleichen, etwa stecknadelkopfdicken Glasstäben. Um möglichst gleichmäßiges Auftragen zu gewährleisten, wurden die Stäbchen bis zu einer bestimmten Marke in die Flüssigkeit getaucht, so daß sie nur leicht mit dem Ätzstoff benetzt waren, und diese durch einmaligen 1 cm langen Zug auf die Haut gebracht.

Ein direktes Zerfließen der aufgebrachten Substanz auf der Haut war ausgeschlossen. Danach wurden fortlaufend Aufzeichnungen über das makroskopische Verhalten der geätzten Stellen vorgenommen und nach folgenden Zeiten die betroffenen Hautstellen excidiert: nach 10 Min., 1 Stunde, 2 Stunden, 6 Stunden, 12 Stunden, nach 1, 2, 3, 6 und 9 Tagen und noch nach 2 und 3 Wochen, falls nicht inzwischen der Prozeß abgeheilt war.

Einige Fehlerquellen ließen sich nicht ausschalten. So war es unvermeidbar, daß die Tiere sich an den Wänden des Stalles scheuerten oder die betupften Stellen mit Schmutz verunreinigten. Schützende Verbände wurden von den Tieren abgerissen und gaben ihnen nur Anlaß, noch mehr zu scheuern.

Makroskopische Veränderungen.

Aus den mehrfach unter den gleichen Bedingungen durchgeführten Versuchsreihen ergaben sich folgende Veränderungen:

I. Versuchsreihe (Dichlordiäthylsulfid-Ätzung bei Schweinen).

Ätzmittel: 1. Dichlordiäthylsulfid unverdünnt;

2.	"	1: 10	in Benzol verdünnt
3.	"	1: 50	" " "
4.	"	1: 100	" " "

Nach 10 Min. nimmt der Ätzstrich und die Umgebung in $\frac{1}{2}$ cm Breite bei der allmählich mit *unverdünntem* Dichlordiäthylsulfid verätzten Haustelle blaßrötliche Färbung an. Nach 15 Min. ist um diesen $\frac{1}{2}$ cm breiten verätzten Hautstreifen auch die weitere Umgebung $\frac{1}{2}$ cm breit leicht gerötet. Das Ganze beginnt ödematos anzuschwellen. Im Verlaufe von 2 Stunden zeigen *auch die übrigen Ätzstellen* bei den Verdünnungen ähnliche, aber nicht so stark ausgeprägte Reaktionen, während die bei *unverdünntem* Dichlordiäthylsulfid jetzt schon eine Größe von 4×2 cm erreichen und bläulichrot verfärbt sind. Die Veränderungen nehmen während 12 Stunden nach der Verätzung an Intensität und Ausdehnung zu. Zu dieser Zeit sind die durch *unverdünntes* Dichlordiäthylsulfid geschädigten Stellen tief rotblau verfärbt, stark geschwollen und scharf gegen die in 3—4 cm Ausdehnung ebenfalls geröte und geschwollene Umgebung abgesetzt. Bei den Verdünnungen sind nach 12 Stunden entsprechend geringere Grade dieser Veränderungen vorhanden. Bis zu 24 Stunden nach der Verätzung nehmen die bläuliche Verfärbung, die Schwellung und Hyperämie der umgebenden Hautpartien noch an Intensität und Deutlichkeit zu, bleiben aber bei den Verdünnungen weiter in der Entwicklung zurück. Das Tier ist jetzt nicht mehr so munter wie vorher. Es liegt sehr tief in das Stroh eingewühlt und kommt nur zum Fressen hervor, das noch leidlich geschieht. Das Krankheitsbild hat nun an allen Stellen den Höhepunkt der Entwicklung erreicht und bleibt bis zum 2. Tage ungefähr erhalten.

Von da ab beginnt eine Umwandlung. Die rotblauen Ätzstellen sind mit einem grauen Schimmer überzogen und von etwa 1 mm breiten, leicht wallartigen und geröteten Rändern umgeben. Die Schwellungen nehmen jetzt allmählich ab. *Qualitativ sehen jetzt alle Veränderungen gleich aus*, quantitativ stufen sie sich aber mit dem Grad der Verdünnung stark ab. Bei den mit 1: 100 verdünntem Dichlordiäthylsulfid betupften Stellen ist es nur zur Ausbildung von unregelmäßigen, einigermaßen scharf begrenzten, jetzt dunkelrot gefärbten Fleckchen gekommen, deren umgebende Haut $\frac{1}{2}$ cm breit leicht gerötet und geschwollen ist.

Bis zum 6. Tag ist die Schwellung und die Hyperämie der Hautpartien um die geschädigten Hautstreifen ganz zurückgegangen. Die Umgebung der Ätzstreifen schuppt jetzt mit schmutzigbraunen Lamellen ab. Die unmittelbar betroffenen Stellen sind bei unverdünntem Dichlordiäthylsulfid und auch bei den Verdünnungen dunkelbraunrot, mit bräunlichen, schmutzigen Auflagerungen bedeckt, unregelmäßig begrenzt und nicht mehr scharf von der Umgebung abgesetzt. Bei den Verdünnungen ist alles entsprechend schwächer ausgeprägt. Die Auflagerungen an den mit 1:100 verdünntem Dichlordiäthylsulfid verätzten rotbraunen Stellen lösen sich teilweise schon ab und lassen leicht gerötete, frische Haut erkennen. Gewebsdefekte und nässende Stellen haben sich nirgends gebildet.

Das Befinden des Tieres hat sich vom 4. Tag ab gebessert; es ist munterer und zeigt wieder größere Freßlust.

An den Ätzstellen mit reinem Dichlordiäthylsulfid wandeln sich die Herde vom 8.—14. Tage zu schmutzig braunen Borken bis 1 cm Dicke. Aus diesen quillt auf Druck vom 9. Tage an grüngelblicher Eiter hervor. Die Eiterung hört nach 2 Tagen auf, die Krusten verbacken. Die Borken auf den übrigen Stellen sind glatt und zeigen keine Eiterungen. Alle sind von einem roten Saum umgeben und beginnen sich am Ende der 2. Woche am Rande abzulösen. 3 Wochen nach Verätzung sind die Krusten und Borken an allen Ätzstellen größtenteils abgefallen. Die Reste lassen sich leicht abheben. An ihrer Stelle befindet sich glatte, epithelisierte Haut, während die Umgebung noch etwas schuppt.

II. Versuchsreihe (Dichlordiäthylsulfid-Verätzung bei Kaninchen). Versuchstiere: 4 weiße Kaninchen.

Ätzmittel: Dichlordiäthylsulfid und seine Verdünnungen wie bei der 1. Versuchsreihe.

Das Bild der Dichlordiäthylsulfid-Verätzung an der Kaninchenhaut verläuft im wesentlichen wie bei den Schweinen. Es bestehen nur einige geringe Unterschiede in der Form und Ausbildung der einzelnen Erscheinungen, die durch die Verschiedenheit der Häute bedingt sind. Der Ablauf der Veränderungen ist vom 3. Tage ab schneller als bei den Schweinen. Auch bei unseren Tierversuchen besteht eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Bild einer Röntgenverbrennung.

Vergleichsversuche mit Mineralsäuren.

I. Versuchsreihe (Mineralsäureverätzung bei Schweinen). Versuchstiere: Zwei 6 Wochen alte Schweine.

Ätzmittel: An jedem Tier rauchende Salpetersäure, konzentrierte Salzsäure, konzentrierte Schwefelsäure und die Normallösungen dieser Säuren.

Beim Berühren der Haut mit den Säuren treten sofort Veränderungen ein. Rauchende Salpetersäure färbt die Ätzstriche hellgelb (Xanthoproteinreaktion) unter Bildung eines kleinblasigen gelben Schaumes, der nach einiger Zeit eingetrocknet. Bei der konzentrierten Salzsäure tritt eine graue Verfärbung auf, während konzentrierte Schwefelsäure die Haut mehr schwärzlichgrau färbt. Es ist ein wesentlicher Unterschied in der Verfärbung durch diese Säuren vorhanden. Er wird besonders deutlich beim Vergleich der verätzten Stellen und ist für das geübte Auge einwandfrei feststellbar. Die Haut wird durch die konzentrierte Säuren etwas zusammengezogen und sinkt ein. Um die scharf begrenzten Ätzstriche bilden sich sofort etwa 3 mm breite hyperämische Zonen, die sich in der weiteren Umgebung verlieren. Die Wirkung der konzentrierten Salzsäure ist nicht so stark, wie die der übrigen Säuren. Die Normallösungen der genannten drei Säuren bedingen nur eine gelbe bzw. graurötliche Verfärbung der geätzten Haut.

Die Bilder ändern sich während 2 Stunden nicht. Dann bilden sich um die scharf begrenzten Ätzstellen der konzentrierten Säuren etwa 1 mm breite *anämische Randzonen*, die sich ebenfalls scharf von der hyperämischen jetzt etwas geschwollenen

Umgebung absetzen. Im Verlauf von 12 Stunden nach der Verätzung werden die Verfärbungen noch etwas dunkler und die anämischen Randzonen 2—3 mm breit. Die Schwellung und Rötung der umgebenden Hautpartien nehmen ab.

Die mit den *Normallösungen* geätzten Hautstriche sind mit kleinen Schüppchen bedeckt, die 24 Stunden nach dem Auftragen der Lösungen abfallen; bei der normalen Salpetersäure, die etwas stärker wirkt, erst nach 4 Tagen.

24 Stunden nach der Verätzung zeigen die Ätzstellen der konzentrierten Säuren Schorfbildung, die während der nächsten Tage zunimmt; die Rötung und Schwellung der Umgebung geht weiter zurück. Bei der konzentrierten Salzsäure löst sich die Haut am 4. Tag lamellös ab.

Am 6. Tage beginnt die Demarkation der durch rauchende Salpetersäure und konzentrierte Schwefelsäure verätzten Hautstelle. Sie löst sich am Rande mit einem schmalen Saum und wird unter leichter Schorfbildung (oder leichter Eiterung) allmählich abgestoßen.

Nach 14 Tagen sind die geätzten Stellen zu derben Borken geworden, die sich jetzt abheben lassen, wobei eine leicht gerötete Haut freigelegt wird. Die Epithelisierung hat noch nicht die Mitte erreicht, ist aber in kurzer Zeit vollständig.

II. Versuchsreihe (Mineralsäureverätzung bei Kaninchen). Versuchstiere: 2 weiße Kaninchen.

Ätzmittel: Rauchende Salpetersäure, konzentrierte Salzsäure, konzentrierte Schwefelsäure und die Normalösungen dieser Säuren.

Auch bei Verätzungen durch Mineralsäuren bestehen in den Veränderungen bei Kaninchen und Schweinen keine wesentlichen Unterschiede. Die weiche und zarte Beschaffenheit der Kaninchenhaut bedingt lediglich eine etwas stärkere und deutliche Ausprägung der bei den Mineralsäureverätzungen an Schweinen beschriebenen Bilder.

Hervorzuheben ist, daß auch bei den Kaninchen ein deutlicher Unterschied in der Färbung der durch die konzentrierten Säuren hervorgerufenen Verätzungen besteht und aus der Verfärbung ein Rückschluß auf die Art der Säure gezogen werden kann.

Histologische Veränderungen.

Die mikroskopischen Bilder aller Verätzungen zeigen wie die makroskopischen Veränderungen bei Schweinen und Kaninchen weitgehende Übereinstimmung. Lediglich der zeitliche Ablauf der Veränderungen ist bei den Kaninchen schneller. Wir beschränken uns deshalb auf die Beschreibung der histologischen Bilder der verätzten Schweinhaut.

Dichlordiäthylsulfid-Verätzung bei Schweinen.

Die Schnitte der *nach 10 Min.* vorgenommenen Excisionen zeigen bereits deutliche Veränderungen, auch bei den mit 1: 50 und 1: 100 verdünntem Dichlor-diäthylsulfidverätzten Hautstellen, bei denen makroskopisch zu dieser Zeit noch nichts zu erkennen war. Die pathologischen Bilder sind hier allerdings bei weitem nicht so stark ausgeprägt wie beim unverdünnten Dichlordiäthylsulfid, zeigen aber auch im Verlauf des Krankheitsbildes qualitativ entsprechendes Aussehen.

Bei der mit unverdünntem Dichlordiäthylsulfid verätzten Haut (vgl. Abb. 2) erscheint die Epidermis streckenweise noch normal. Die Kern- und Zellform ist hier im allgemeinen gut erhalten. Nur an einzelnen Stellen zeigt die Epidermis stärkere Veränderungen, die darin bestehen, daß sie in den oberflächlichen Lagen durch eine Ansammlung von Fibrin, Rundzellen und Detritus von der Unterlage abgehoben ist und so bläschenförmige Hohlräume entstehen. Die abgehobenen Zellen lassen Kern und Protoplasma in ihrer Form noch deutlich erscheinen, während ein Unterschied farberisch nicht mehr besteht. Die darunter im Rete liegenden epithelialen Elemente zeigen eine gewisse Unruhe in ihrer Form: der Kern ist zum

Teil voluminös gequollen oder pyknotisch verändert. Durch intracelluläre Ödembildung ist er auch an manchen Stellen sickelartig an die Zellwand verlagert. Die basale Schicht ist unregelmäßig gewuchert. An manchen Stellen, an denen intracelluläres Ödem zu einer Aufhellung der Epidermis führt, ist diese von parakeratotischen Auflagerungen bedeckt; sonst ist die Epidermis überall mit normalen Hornlamellen versehen. Vereinzelt finden sich in den Hornlamellen umschriebene leukocytäre Ansammlungen (Mikroabscesse; beginnende Krustenbildung). Die Cutis ist im oberen und mittleren Drittel stark ödematos verändert, insbesondere erscheinen die Lymphgefäß stark erweitert; es haben sich „Lymphseen“ (*Unna*) gebildet. Die Cutis ist zellreich durch perivasculäre Infiltration, die den Verlauf der Gefäße bis in die Papillen deutlich erkennen läßt. Die Infiltrate bestehen aus gewucherten Gefäßwandelementen, neutrophilen Leukocyten, Plasmazellen und einzelnen eosinophilen Leukocyten. Die Anhangsgebilde der Haut erscheinen unverändert. Nur

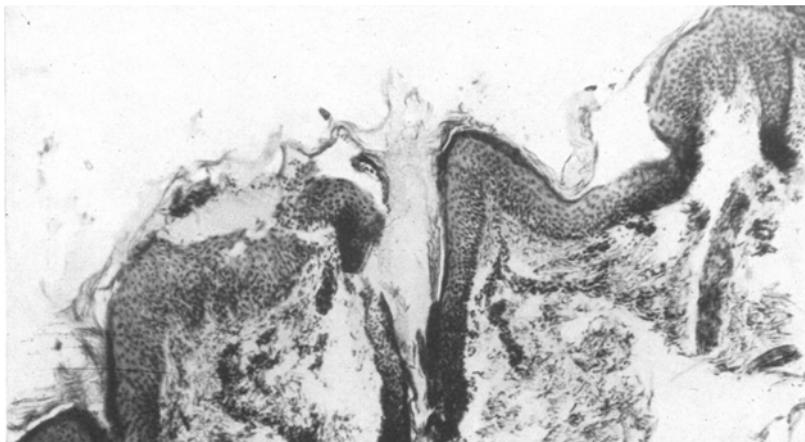


Abb. 2. Nach 10 Min. excidiert (reines Dichlordiäthylsulfid).

die großen Schweißdrüsenausführungsgänge zeigen einen fibrinösen Desquamationsprozeß, so daß das Lumen ausgefüllt ist. Die epithelialen Elemente der zur Zeit erweiterten Haarfollikeln weisen mancherorts geringe Vakuolenbildung auf. Die Veränderungen sind am Ort der Einwirkung der Ätzmittel am stärksten und nehmen allmählich nach der Tiefe und den Rändern an Intensität ab, reichen aber über den eigentlichen schmalen Ätzstrich beträchtlich hinaus. Ähnlich sind die Veränderungen bei den Verdünnungen. Die Epidermis ist hier im ganzen erhalten, zeigt aber deutlich beginnende Spongiose und Auflockerung. Die kollagenen Fasern sind gequollen. Um die Gefäße befinden sich Infiltrate wie oben. Die pathologischen Erscheinungen nehmen in den Schnitten nach 1 und 2 Stunden stärkere Grade an.

Nach 6 Stunden sind die Veränderungen weiter fortgeschritten. Bei dem unverdünnten Dichlordiäthylsulfid zeigt die Epidermis starke Saftdurchtränkung (intra- und intercelluläres Ödem) und Leukocyteneinfiltration. Stellenweise ist sie gewuchert, stellenweise abgeflacht. Die oberflächlichen Schichten der Epidermis sind aufgelockert und haben zum Teil den Zusammenhang mit den tieferen Zelllagen verloren, so daß sie ballotierend abhängen. Die epidermalen Elemente sind meist noch gut erhalten, wenn auch zum Teil recht blaß gefärbt. Einzelne Kerne in der basalen und spinösen Schichte sind voluminös vergrößert, andere verkleinert. Mancherorts in der Basalschichte sind die Zellelemente in Wucherung geraten.

Es bilden sich anscheinend neue Zellen, die aber in Form und Größe von der Norm abweichen und unregelmäßig sind. Die Hornschicht ist zum größten Teil abgestoßen (wie weit dies artifiziell beim Schneiden geschehen ist, lässt sich nicht entscheiden). Diese Veränderungen sind nicht einheitlich und gleichmäßig in der ganzen Epidermis vorhanden. Sie finden sich neben normal erscheinenden Stellen. Die Epidermis-Cutisgrenze ist durch Infiltrate, die zum Teil in der Cutis, zum Teil in der Epidermis liegen, verwischt. Zelltrümmer liegen hier und da verstreut. Die Gefäße sind bis tief in die Cutis hinab erweitert und mit Erythrocyten prall gefüllt. Die Gefäßwandelemente selbst sind teilweise gequollen und nehmen fast epithelialähnlichen Charakter an. Die Bilder bei den *Verdünnungen* sind ähnlich. Die Epidermis (Abb. 3)



Abb. 3. Nach 6 Stunden excidiert (verdünntes Dichlordiäthylsulfid).

ist aufgehellt und zeigt Ödembildung. An einer Stelle ist sie stark aufgesplittet und mit Leukocyten durchsetzt, an einer anderen Stelle der stärksten Einwirkung sind nur noch Reste der Basal- und Stachelzellenschichten vorhanden. Diese sind weitgehend vakuolisiert. Der obere Teil des epidermalen Restes ist verschmiert, ohne Zellgrenzen, acidophil und zum Teil gelblich gefärbt. Die zu den Defekten hin in die Epidermis einwandernden Leukocyten sammeln sich zu Mikroabscessen an. Neben den perivaskulären Infiltrationen sind auch diffuse aus neutrophilen Leukocyten, Rundzellen und Lymphocyten vorhanden. Die Gefäßerweiterung ist in diesen Schnitten noch nicht deutlich festzustellen.

Nach 12 Stunden sind die Gefäße überall weit und prall mit Erythrocyten gefüllt, stellenweise ist bei den mit unverdünntem Dichlordiäthylsulfid geätzten Stellen Blut ins Gewebe übergetreten (Abb. 4, Randpartie). Die Epidermis hat sich unterschiedlich gefärbt, zum Teil mehr rötlichviolett. Hier sind die Kerne noch erhalten, während das Protoplasma verschmiert ist. Die deutliche Hornschicht ist an manchen Stellen parakeratotisch. An mehreren Stellen haben sich unter der Epidermis bläschenartige Hohlräume gebildet, die zum Teil mit Fibrin und Zelltrümmern gefüllt sind. Infiltrate liegen diffus subepithelial und gehen in die Basalzellenschichten über; diese zeigt kolliquative Degeneration.

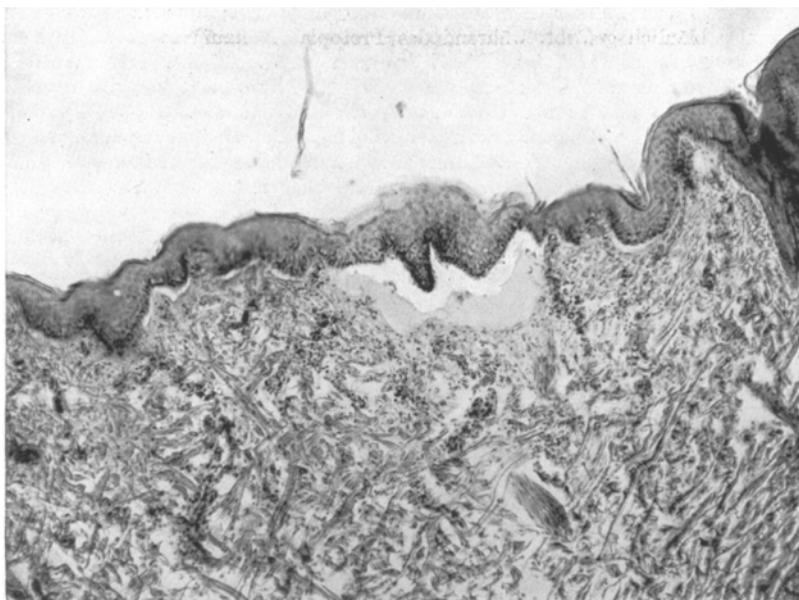


Abb. 4. Nach 12 Stunden excidiert (reines Dichlordiäthylsulfid).

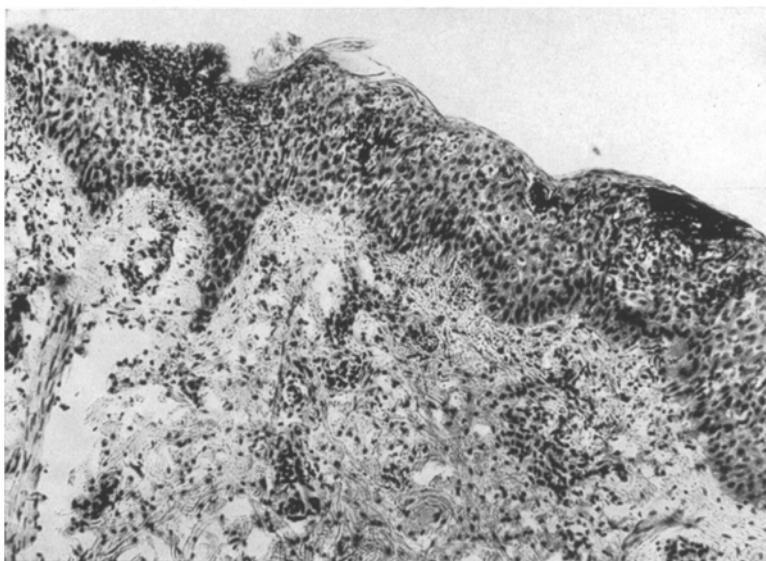


Abb. 5. Nach 2 Tagen excidiert (reines Dichlordiäthylsulfid).

In einem Schnitt nach 24 Stunden, der durch unverdünntes Dichlordiäthylsulfid verätzten Hautstellen weist die Epidermis stellenweise durch ungleiche

Färbbarkeit auf stärker nekrotische Vorgänge hin; nur noch die Kerne sind hier bläulich gefärbt, während das Protoplasma kaum Farbstoff mehr angenommen hat und blaß ist. Die Zellgrenzen sind verwischt. Die untere Epidermisschicht wird von neutrophilen Leukocyten durchsetzt, die aus der Cutis einwandern und auch in den Gefäßen zahlreich zu sehen sind. Die oberflächlichen Cutisanteile sind mit Kerntrümmern übersät. Die Schweißdrüsen zeigen an manchen Stellen geringe epitheliale Veränderungen und Entzündungsscheinungen. Ebenso scheinen manche Haare einem Zerstörungsprozeß anheimzufallen. Die Hornschicht ist gelblich verfärbt. An einzelnen Stellen ist die Epidermis gewuchert. Auch die Cutis hat sich hier nicht mehr gut gefärbt. Absceß- und Bläschenbildung

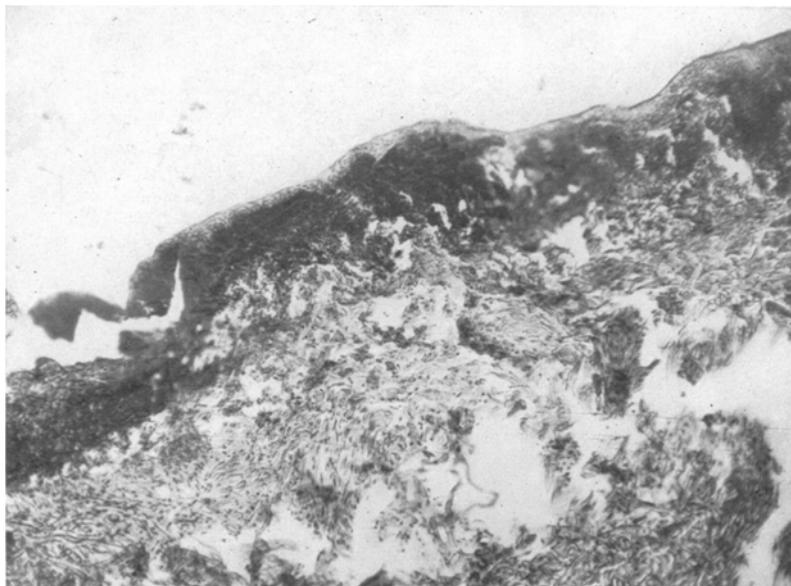


Abb. 6. Nach 3 Tagen excidiert (reines Dichlordiäethylsulfid).

sind deutlich bei 1:10 verdünntem Dichlordiäethylsulfid, während bei den größeren Verdünnungen Bläschen im Entstehen sind und polymorphe kernige Leukocyten an der Epithelgrenze und im Epithel verstreut liegen. Stellenweise ist die Basalzellenschicht akanthotisch gewuchert. Die Veränderungen nehmen im allgemeinen entsprechend den Verdünnungen an Stärke ab. Auffallend sind die vielen eosinophilen Leukocyten, die bei den Schnitten der Kaninchenhaut oft so zahlreich sind, daß einzelne Gefäße von ihnen angefüllt erscheinen.

Nach 2 Tagen finden sich in allen Schnitten in der Epidermis zahlreiche polymorphe kernige Leukocyten, die sich zu Mikroabscessen ansammeln (Abb. 5). In nach Gram gefärbten Schnitten sind einige Häufchen von Staphylokokken zu sehen. Im Schnitt bei unverdünntem Dichlordiäethylsulfid haben weite Teile der epithelialen Zellelemente Farbstoff nicht mehr genügend angenommen und sind noch deutlicher als früher hellgelblich verfärbt. Die Kerne schimmern blaßbläulich durch. Nur die Basalzellen und die untersten Schichten der Stachelzellen färben sich einigermaßen normal. Die Hornschicht ist schmutzig gelblich verfärbt. Ödem und perivaskuläre Infiltratbildung der Cutis sind wie früher vorhanden; der Anteil der

polymorphkernigen Leukocyten ist größer. Subepitheliale Hohlräume lösen teilweise den Zusammenhang der Epidermis mit der Cutis.

Nach 3 Tagen lagern massenhafte Leukocytenansammlungen bandartig in der Cutis (Abb. 6 und 7), gehen dann in die unteren Schichten der Epidermis und weiter auch in die oberen Schichten über. An den Stellen, wo die Leukocyten nur noch in den oberen Epidermislagen zu finden sind, wird die untere epitheliale Grenzschicht aus Stachelzellen gebildet. Basalzellen fehlen hier fast ganz.

Dort, wo in der Epidermis keine Leukocyten liegen, zeigen die Zellen gute Kern- und Protoplasmafärbarkeit. Andererorts ist es zu einer weitgehenden Veränderung der Färbarkeit gekommen, vor allem des Protoplasmas, das hier fleck-

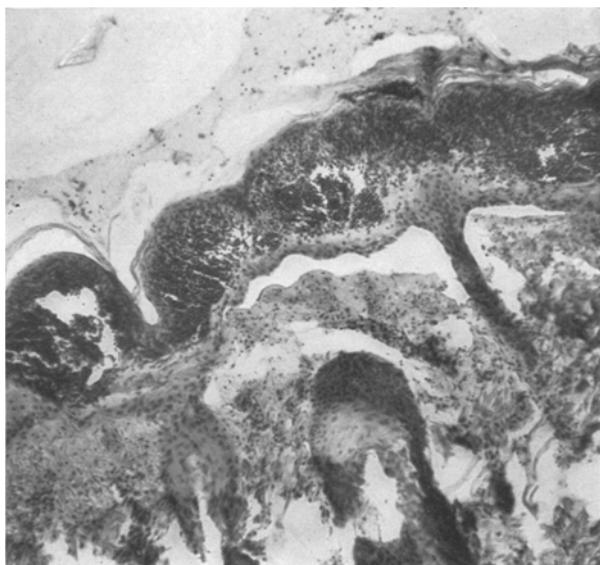


Abb. 7. Nach 3 Tagen excidiert (reines Dichlordiäthylsulfid).

förmig blaßgrau bis graugelblich gefärbt ist. Teilweise ist die Epidermis akanthotisch gewuchert, teilweise verschmälert, atrophisch.

Die Bilder der epidermalen Veränderungen nach 6 Tagen sind ähnlich. (Ein Teil der excidierten Hautstücke ließ sich wegen der Härte nicht schneiden.)

Am 9. Tage ist bei dem mit unverdünntem Dichlordiäthylsulfid geätzten Schnitt die Epidermis unregelmäßig gewuchert, in der Mitte verschmälert und teilweise aufgesprengt. In einer großen Aufsprengrungsstelle liegt ein Blutungsherden, der von neutrophilen Leukocyten durchsetzt ist und sich in beginnender Organisation befindet. Die Epidermis ist unter den krustösen Auflagerungen atrophisch geworden auch bei der Verdünnung 1: 10. Hier fehlen an einzelnen Stellen die Basalzellen (Abb. 8). Das Ödem in der Cutis ist jetzt nicht mehr so stark, statt dessen sind die kollagenen Fasern homogenisiert und bilden grobe Balken, zwischen denen teilweise mit Blut und Leukocyten gefüllte Fibrinmaschen liegen. Die Färbungen der Schnitte nach *Unna* auf Elazin, Kollazin, Elastin, Kollastin zeigen die erwarteten degenerativen Veränderungen.

Nach 14 Tagen ist im Schnitt bei unverdünntem Dichlordiäthylsulfid die Epidermis stark akanthotisch gewuchert. An wenigen Stellen sind die oberflächlichen

Schichten der Epidermis mit scharfer Abgrenzung blasser gefärbt. Sonst ist das Gefüge fest, nur an einigen Stellen, an denen noch Leukocyten liegen, etwas aufgelockert; an den Rändern normal.

In der Cutis gehen die entzündlichen Veränderungen zurück; sie zeigt grobe Balkenbildung, nimmt aber im Vergleich zu früher wieder besser Eosin an. Diffuse histocytäre Infiltrate verteilen sich im Schnitt. Die Verdünnungen zeigen ähnliche, aber schwächere Grade dieser Veränderungen.

Bei 1: 100 verdünntem Dichlordiäthylsulfid ist die Epidermis gut erhalten. Sie zeigt nur an einigen Stellen von der übrigen Epidermis deutlich abgrenzbare

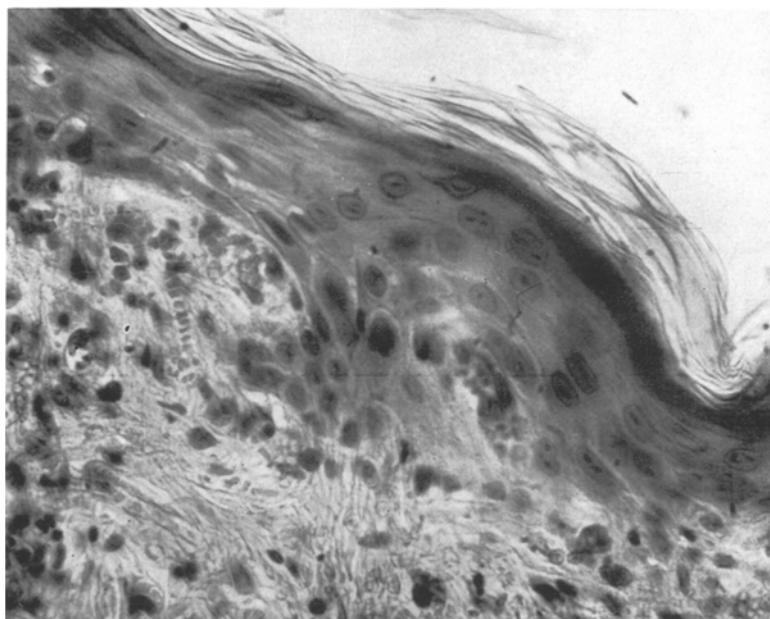


Abb. 8. Nach 9 Tagen excidiert (verdünntes Dichlordiäthylsulfid).

Bezieke, in denen die Basalzellenschicht fehlt und die Epidermis insgesamt nur aus syncytialen voluminösen Stachelzellen besteht, so daß an dyskeratotische Vorgänge erinnernde Bilder auftreten. Hier ist noch geringe Vakuolisierung vorhanden. Auf der Epidermis lagern, von ihr durch normale Hornlamellen getrennt, Krusten aus Leukocyten und Zelldetritus zum Teil mit Blutfarbstoff getränkt.

Nach 3 Wochen ist die Epidermis in allen Schnitten wieder vollständig. Einzelne Zellelemente sind noch etwas unregelmäßig geformt. In der Mitte ist die Epidermis breit und akanthotisch gewuchert. Die Cutis bei unverdünntem Dichlordiäthylsulfid zeigt noch etwas Ödem und breite, regellose Balkenbildung. Ein diffuses Infiltrat liegt subepithelial. Hier und bei 1: 10 verdünntem Dichlordiäthylsulfid befindet sich die Cutis in Regeneration. Fibroblastenvermehrung und erweiterte Gefäße weisen auf bindegewebigen Ersatz hin. Die übrigen Schnitte zeigen keine deutlichen Veränderungen mehr.

Mineralsäurenverätzung bei Schweinen.

Die histologischen Veränderungen durch Mineralsäuren sind *grundätzlich* von denen der Dichlordiäthylsulfid-Vergiftung verschieden. Schon makroskopisch sieht

man, daß das Gewebe koaguliert und fest wird. Die verätzten Herde schrumpfen zusammen und heben sich ziemlich scharf von den nichtgeätzten Partien ab. Dementsprechend sind auch die histologischen Bilder ganz anders. Ein wesentlicher Unterschied im histologischen Geschehen zwischen den einzelnen konzentrierten Mineralsäuren hat sich dabei nicht ergeben. Rauchende Salpetersäure setzt die stärksten Veränderungen, etwas geringer ist die Wirkung der konzentrierten Schwefelsäure, während die Schädigungen durch konzentrierte Salzsäure noch schwächer sind. Die mikroskopischen Bilder der Normallösungen der Säuren zeigen entsprechend dem makroskopischen Aussehen geringere Erscheinungen.

Bei der rauchenden Salpetersäure ist nach 10 Min. die Epidermis im histologischen Präparat an den Rändern normal. Zur Mitte hin kommt man ganz plötzlich in die veränderte Epidermis. Hier ist sie fester gefügt, dunkler gefärbt und läßt an manchen Stellen bräunliche Verfärbung durchschimmern. Dies betrifft das Protoplasma. Die Kerne sind blau gefärbt. Die breite Hornschicht ist gelblich-grünlich verändert. Die Cutis in dem verätzten Bezirk ist schwach gefärbt, homogenisiert, am Rande des Herdes mit geringer perivaskulärer Infiltration durchsetzt.

Bei der konzentrierten Schwefelsäure ist die Epidermis in den oberflächlichen Schichten stark verändert und zeigt keine deutlichen Zellgrenzen mehr. Die Kerne sind nicht zu erkennen. Die Epidermis hat sich hier rot gefärbt, vielleicht durch Säurereste, die noch im Gewebe liegen. An dieser Stelle sind Erythrocytenhaufen vorhanden, die möglicherweise durch Anätzen von Gefäßen entstanden sind. Die Cutis ist nach der Mitte zu, je mehr man sich dem Herd nähert, kompakter und dadurch stärker rot gefärbt und auch nach der Subcutis zu deutlich von normalen Cutisschichten zu trennen. Sie zeigt am Rande etwas Ödem und leichte perivaskuläre Infiltrate aus Rundzellen, Lymphocyten und vereinzelten Leukocyten. In der Mitte finden sich ebenfalls perivaskuläre Infiltrate, aber keine deutliche Gefäßzeichnung. Diese Veränderungen sind in allen Schnitten nach 10 Min. mehr oder weniger vorhanden.

In dem Präparat der *rauchenden Salpetersäure nach einer Stunde* ist die Epidermis am Rande tadellos erhalten und gut gefärbt. Dann kommt man zur Mitte hin über eine Zone stärker gewucherter und aufgelockerter Epidermis, die wie verwischt aussieht, zu dem eigentlich veränderten Herd. Die Epidermis ist hier zusammengeschrumpft und blau bis blauschwarz verfärbt, von gelber bis livider Hornschicht bedeckt. Die Epithelgrenzen sind verwaschen. Über dem pathologisch am stärksten veränderten Gewebe liegt eine dichte Blutkruste mit neutrophilen und einigen eosinophilen Leukocyten. Die Cutis ist zusammengeschrumpft und scharf, wie abgerissen, von der normalen getrennt. Die kollagene Faserung ist nicht mehr vorhanden, sondern nur eine homogenisierte, eosinophile Grundsubstanz.

Ähnliche Veränderungen zeigen die übrigen Schnitte nach 1 Stunde.

Bei der konzentrierten Salzsäure ist das eben geschilderte Bild schwächer vorhanden.

Bei der *konzentrierten Schwefelsäure* ist die Cutis an den Stellen der stärksten Einwirkung livid verfärbt, sonst aber den übrigen Schnitten ähnlich.

Die histologischen Präparate der Excisionen nach 2, 6, 12 und 24 Stunden und nach 2 Tagen zeigen, wie sich allmählich Bilder einer produktiv-regenerativen Entzündung (Fibroblastenvermehrung!) entwickeln. Die Epidermis ist an den Stellen der stärksten Einwirkung zerstört. Es finden sich hier Krusten aus Blutmassen, die von Kerntrümmer und einigen Entzündungszellen durchsetzt sind. Die Zellgrenzen der Epidermis sind verwaschen und schlecht gefärbt. An den Rändern ist die Epidermis etwas gequollen und beginnt akanthotisch zu wuchern. Neutrophile Leukocyten und Rundzellen wandern in sie hinein. Die Cutis in den verätzten Bezirken ist bei den meisten Schnitten in Form eines Keiles, dessen Spitze zur Subcutis sieht, konsolidiert und schmutzig bläulich verfärbt. Die kollagenen Fasern bilden grobe Balken. Die Gefäße sind teilweise erweitert und von perivaskulären

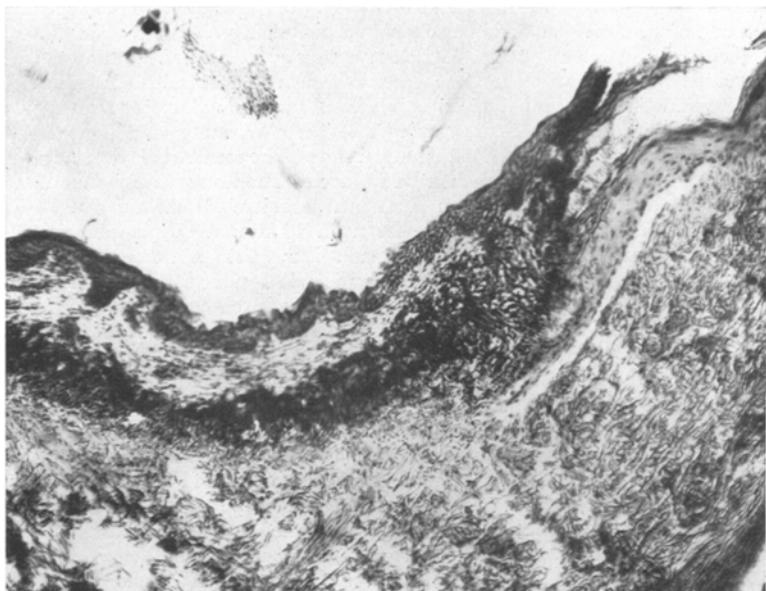


Abb. 9. Nach 6 Tagen excidiert (rauchende Salpetersäure).



Abb. 10. Nach 14 Tagen excidiert (rauchende Salpetersäure).

Infiltraten umgeben. Die konsolidierten Herde gehen ziemlich scharf abgesetzt in die umgebende Cutis über. Diese ist aufgelockert und meistens gut gefärbt.

Bei den *Normallösungen* ist die Wirkung wesentlich geringer. Die Epidermis zeigt spongoide Auflockerung mit umschriebener Bläschenbildung und schlechtere Färbarkeit; sie ist aber sonst tadellos erhalten. Polymorphe Leukocyten wandern in sie hinein und sammeln sich teilweise zu Mikroabscessen an. In der Cutis kommt es mehr zu exsudativen Prozessen. Die Gefäße sind erweitert und sind mit Erythrocyten gefüllt. Die Cutisteile um die Gefäße sind aufgelockert und von perivasculären Infiltraten durchsetzt. Die kollagenen Fasern zeigen teilweise unregelmäßige Balkenbildung.

Diese Veränderungen bei Normallösungen sind nicht sehr hochgradig und in ihrem weiteren zeitlichen Ablauf verschieden. Während bei den mit den Normallösungen der Salpeter- und Schwefelsäure geätzten Hautstellen makroskopisch nach 24 Stunden die Epidermis sich abgeschuppt hat und die pathologischen Stellen kaum mehr erkennbar sind, zeigt die normale Salzsäure noch eine geringe Wirkung. Hier ist im histologischen Bild die Epidermis unregelmäßig gewuchert, gut gefärbt und mit Krustenresten bedeckt. Die Cutis in der Mitte ist teilweise etwas konsolidiert, am Rande aufgelockert. In den oberflächlichen Schichten befinden sich um die Gefäße noch einige Infiltrate. Grobe Balkenzeichnung ist ebenfalls deutlich.

Die Präparate der durch rauchende Salpetersäure und konzentrierte Säuren verätzten Hautstellen vom 3. Tage zeigen, wie sich die polymorphe Leukocyten und Rundzellen zu Demarkationslinien um die verätzten Bezirke ansammeln. Die Veränderungen in der Epidermis und der Cutis sind wie oben beschrieben.

Am 6. Tage ist der Abstoßungsvorgang in den Schnitten deutlich. Zentral ist die Epidermis durch einen Blutungsherd abgehoben. Darunter befindet sich eine schmale Zone verfärbten Cutisgewebes, das durch eine dichte, bandförmige Demarkationszone aus Leukocyten und Rundzellen von den tieferen schmutzig grünlich verfärbten Cutisschichten getrennt wird (Abb. 9). An den Rändern ist die Epidermis akanthotisch gewuchert und schiebt Epithelsprossen unter den Leukocytenwall.

Nach 14 Tagen ist das verätzte Gewebe abgestoßen. Die neugebildete Epidermis ist stark verbreitert und noch von schmutzigen gelblichen Schüppchen bedeckt (Abb. 10). Die papilläre Zeichnung fehlt bei der rauchenden Salpetersäure, bei der konzentrierten Salzsäure ist sie angedeutet.

Die Cutis ist fibromatos, mit Fibroblasten durchsetzt. Die Gefäße sind erweitert und mit Blut gefüllt. Die Subcutis weist breite Bindegewebssepten und leichte Infiltrate auf. An manchen Stellen reicht das subcutane Fettgewebe bis fast an die Epidermis heran.

Beurteilung.

Das histologische Geschehen bei der Dichlordiäthylsulfid-Vergiftung läßt sich in unseren Versuchen mit den Anschauungen *Flurys* über die Wirkungsweise des Dichlordiäthylsulfids in Einklang bringen. Die intracelluläre Aufquellung, die nach 10 Min. bereits deutlich in Erscheinung tritt, kann auf unmittelbare Einwirkung des Dichlordiäthylsulfids auf die Zellen als Zellgift zurückgeführt werden.

Weiter erscheint uns *Flury's* Annahme des pathobiotischen Zustandes der Zellen und die Übertragbarkeit der Pathobiose auf Tochterzellen wahrscheinlich. Wir sehen nämlich in den meisten Schnitten, daß die geschädigte Epidermis akanthotisch wuchert und daß oberflächliche Zellen zugrunde gehen, finden aber nicht, daß die neuen Zellen, wie zu

erwarten wäre, fest gefügt und ganz frei von Ödem sind. Dagegen sind vielmehr fast durch die ganze Reihe der Schnitte Ödem und Auflockerung vorhanden. Zusammenhängend zugrunde gegangene Epidermisstreifen, wie sie bei den Mineralsäuren durch einen Leukocytenwall abgestoßen werden, sehen wir bei Dichlordiäthylsulfid in unseren Versuchen nicht, sondern nur einzelne Zellhaufen, die absterben. Da aber andererseits makroskopisch dicke Schuppenkrusten vorhanden sind, ist anzunehmen, daß nach und nach Zellen in den oberen Schichten der Epidermis zugrunde gehen und verbacken, bis nach 2—3 Wochen die schädigende Wirkung auf die Zellen verschwindet und die Epidermis festgefügt, aber noch akanthotisch gewuchert ist.

Vor allem scheinen uns aber das makroskopische und das mikroskopische Bild bei der Dichlordiäthylsulfid-Verätzung weitgehende Ähnlichkeit mit den gewöhnlichen Veränderungen der röntgengeschädigten Haut aufzuweisen. Die Strahlenwirkung führt nach *Händly* zu regressiven Veränderungen, die schließlich zum Untergang der betroffenen Zellen Anlaß geben. Dieser Forscher glaubt, daß entsprechend der Anschauung *Heineckes*, *v. Wassermanns*, *v. Hertwicks* u. a. die einzelne Zelle direkt geschädigt wird und daß ferner, wie *Ricker* und seine Mitarbeiter betonen, durch eine Alteration des Blutkreislaufs, besonders in den Capillaren, auf dem Wege über die Gefäßnerven der Kreislauf gestört wird. Entsprechend scheint uns auf Grund unserer Versuche der nachhaltige Einfluß der Dichlordiäthylsulfid-Verätzung bedingt zu sein. Gerade die Spätschädigung, wie sie *Pöpping* heute noch an sich selbst beobachtet (Zirkulationsstörung, Ödem und Schmerzen bei stärkeren Temperaturunterschieden und abnormer Inanspruchnahme der Hand), spricht wohl in diesem Sinne.

Es ist ganz interessant, daß wir in Schnitten einige Wochen nach erfolgter Dichlordiäthylsulfid-Verätzung atypische Epithelwucherungen und angedeutete dyskeratotische Vorgänge beobachtet haben, wie sie gerade bei röntgengeschädigter Haut vorkommen und dort schließlich zur Carcinombildung führen. Soweit wir die Literatur übersehen, ist allerdings eine carcinomatöse Umwandlung auf dem Boden von Gelbkreuzverätzung nicht bekannt geworden. Immerhin sollte man an die Möglichkeit eines derartigen Vorkommens denken.

Wesentlich anders ist die Wirkung der Mineralsäuren. Diese lassen das getroffene Gewebe scharf abgegrenzt zusammenschrumpfen, so daß die Färbung dieser Stellen im Schnitt im ganzen dunkler erscheint. Auch die Cutis zeigt diese scharf abgesetzte Konsolidierung.

Im Laufe der nächsten Tage weist die Cutis regenerativ produktive Vorgänge auf. Es sammeln sich dann polymorphekernige Leukocyten und Rundzellen zu Demarkationslinien unterhalb der verätzten Epidermis an, während am Rande der Epidermis Epithelsprossen unter den Leukocytenwall vordringen und den Zusammenhang der geschädigten

Epidermis mit der Cutis lösen. Nach 14 Tagen ist die Abstoßung vollständig. Die Cutis ist jetzt von Fibroblasten durchsetzt. Es tritt schließlich eine tadellose Narbenbildung ein, die keine Späterscheinungen aufweist.

Hervorzuheben ist noch, daß sich aus den Verfärbungen, die die konzentrierten Säuren auf der Haut von weißen Kaninchen und Schweinen hervorrufen, Rückschlüsse auf die Art der Säuren ziehen lassen. Während Salpetersäure durch die Gelbfärbung des Gewebes besonders deutlich hervorsticht, bewirkt Salzsäure hellgraue und Schwefelsäure mehr schwärzlich graue Verfärbung.

Zusammenfassung.

I. Makroskopische Veränderungen durch:

a) *Dichlordiäthylsulfid*. Nach 10 Min. tritt leichte Rötung des Ätzstriches auf, die allmählich zunimmt, ebenso Schwellung, schließlich mehrere Zentimeter weit um den Ätzstrich herum.

Vom 3. bis zum 6. Tage beobachtet man Rückgang der Schwellung und Rötung und am 6. Tage Beginn oberflächlicher Geschwürsbildung mit Krusten- und Borkenbildung. Diese stoßen sich nach etwa 3 Wochen ab: Sehr langsame Reinigung der Geschwürsfläche und Bildung gesunder Granulationen mit schließlich Heilung.

b) *Mineralsäuren*. Anders ist das makroskopische Verhalten bei den Mineralsäuren. Hier kommt es im Augenblick des Auftragens zu einer Schrumpfung und Einziehung der betroffenen Hautstellen durch Koagulation des Zelleiweißes und bei rauchender Salpetersäure zu Gelbfärbung durch Bildung von Xanthoprotein, bei konzentrierter Schwefelsäure zu einer schwärzlichen Verfärbung durch Entstehung von Hämatin.

Nach 2 Stunden bilden sich um die geschrumpften Ätzstellen anämische, wallartige Randzonen, von denen aus nach einigen Tagen die Abstoßung der verätzten Hautpartien beginnt. Diese lösen sich am 6. Tage vom Rande aus mit einem schmalen Saum ab und werden derb und fest. Nach 2—3 Wochen ist dann die Abstoßung vollständig.

II. Mikroskopische Veränderungen.

a) *Dichlordiäthylsulfid*. Bei Dichlordiäthylsulfid kommt es in unseren Versuchen schon nach 10 Min. zu einer Saftdurchtränkung der Epidermis, bei der durch intra- und interzelluläres Ödem die Zellen und der Zellverband aufgelockert werden. Auch die Cutis ist ödematos verändert. Die Gefäßwandelemente sind zum Teil geschädigt.

Es bilden sich perivasculäre Infiltrate aus Gefäßwandelementen, neutrophilen Leukocyten, Plasmazellen und einzelnen eosinophilen Leukozyten. Die pathologischen Veränderungen reichen, allmählich geringer

werdend, beträchtlich über den eigentlichen Ätzstrich hinaus. Das betroffene Gewebe wird durch die Ödembildung voluminöser. Ähnliche, allerdings sehr viel geringere Grade dieser Veränderungen sehen wir auffallenderweise nach 10 Min. auch bereits bei den Verdünnungen, obwohl zu dieser Zeit makroskopisch noch nichts zu erkennen gewesen ist.

Nach 6 Stunden sind die mikroskopischen Bilder weitergehend verändert. An den Stellen der stärksten Einwirkung färben sich die Kerne der Epithelzellen noch blau, während das Protoplasma keinen Farbstoff mehr annimmt. Leukocyten wandern in die ödematisierte und zum Teil aufgesplittete Epidermis hinein und sammeln sich stellenweise zu Mikroabscessen an. Die Blutgefäße sind bis tief in die Cutis hinab stark erweitert und mit Blut gefüllt (Gefäßwandelemente!). Auffallend sind die vielen eosinophilen Leukocyten, die in den Infiltraten liegen. Die Leukocyteneinwanderungen nehmen bis zum 3. Tage zu. Die Schnitte der folgenden Tage zeigen, daß die Epidermis stellenweise akanthotisch zu wuchern beginnt; stellenweise gehen die geschädigten Zellen zugrunde und bilden mit den durchgewanderten Leukocyten und Erythrocyten und zusammen mit dem Stallschmutz die dicken Borken, die wir makroskopisch nach 8—14 Tagen sehen.

Die klinischen und histologischen Veränderungen ähneln weitgehend den Bildern bei akuten Röntgenschädigungen.

Es wurden auch bei der abheilenden Gelbkreuzverätzung ähnlich wie bei röntgengeschädigter Haut Epithelwucherungen und angedeutete dyskeratotische Vorgänge gefunden.

b) Mineralsäuren. Die Wirkung der Mineralsäuren auf das Gewebe ist *grundätzlich* anders. Die verätzten Stellen koagulieren und werden strukturlos. Das umgebende Gewebe setzt sich im Laufe der nächsten Tage durch einen starken Leukocytenwall ab. Es bildet sich eine deutliche Demarkationslinie. Das geschädigte Gewebe wird keilartig abgestoßen, während gesundes Epithel allmählich von den Seiten her den Defekt überdeckt. Schließlich bleibt eine reaktionslose Narbe.

Schrifttum.

- Büscher, Hermann: Grün- und Gelbkreuz. Hamburg: R. Himmelheber & Co. 1932. — Flury, F.: Z. exper. Med. 13 (1921). — Dtsch. Z. gerichtl. Med. 7, H. 2/3 (1926). — Meyer, J.: Der Gaskampf und die chemischen Kampfstoffe. Leipzig: S. Hirzel 1926. — Muntsch, O.: Inaug.-Diss. Würzburg 1928. — Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfgaserkrankungen, 1932. — Smith, Clowes and Marshall: J. of Pharmacol. 13, 1 (1919).