

35926^u

Beiträge
zur
Toxikologie des Anilin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

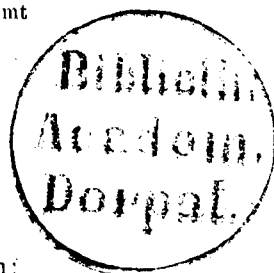
verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät der Kaiserl.
Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Roderich von Engelhardt.



Ordentliche Opponenten:

Doc. Dr. E. Stadelmann. -- Prof. Dr. C. Dehio. -- Prof. Dr. G. Dragendorff.

Dorpat.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.
1888.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.
Referent: Professor Dr. G. Dragendorff.

Dorpat, den 11. Mai 1888.

Nr. 166.

Prodecan: Dragendorff.



B 89 829

Indem ich vorliegende Arbeit der Oeffentlichkeit übergebe, ist es mir Pflicht und Bedürfniss Herrn Professor Dr. G. Dragendorff meinen wärmsten Dank auszusprechen für die freundliche Hülfe, die meiner Arbeit durch seinen erfahrenen Rath zu Theil wurde.

Herrn Prof. Dr. C. Dehio sage ich meinen Dank für die Anregung zum Thema meiner Arbeit.

Meinen hochverehrten Lehrern an der hiesigen Hochschule danke ich die Grundlagen medicinischen Wissens und insbesondere gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Ed. von Wahl, der mir sein freundliches Interesse während meiner ganzen Studienzeit bewahrt hat.

Einleitung.

Unter dem Titel „ein Fall von Anilinvergiftung“ erschien in der Berliner Klinischen Wochenschrift ein Aufsatz von Prof. C. Dehio ¹⁾ in Dorpat, der sowohl für die Toxikologie, als auch für die gesammte innere Medicin von hohem Interesse war; zum Bilde der Anilinvergiftung gehörten von nun an zwei wesentliche Kennzeichen der Blutgifte: Icterus und Hämoglobinurie.

Bereits vor einem Jahre war es F. Müller ²⁾ in Berlin gelungen die Methämoglobinbildung bei Anilinvergiftung nachzuweisen, und zugleich fand er sowohl freies Anilin, als auch ein Derivat desselben im Harn der Patientin. Dieses Derivat trat als Sulfo-säure im Harn auf und Müller vermuthet nach der Reaction, die der Körper lieferte, dass die Base der gepaarten Schwefelsäure das Paramidophenol sei.

1) Berlin. klin. Wochenschrift. 1888. Nr. 1. Dehio: Ein Fall von Anilinvergiftung.

2) Deutsche med. Wochenschrift. 1887. Nr. 2. Müller. Ueber Anilinvergiftung.

Wiederum war durch diese beiden Autoren eine Giftwirkung entdeckt worden, die in bekanntem Wechsel das Bild des Icterus und der Methämoglobinbildung darbot, wiederum drängte ein solcher Symptom-complex die Frage zur Entscheidung: ist der Icterus, der als Folge der Blutalteration auftritt, hämatogen oder hepatogen?

Noch eine zweite Frage, die schon lange eine Controverse unter den Autoren hervorgerufen hatte, trat in den Vordergrund: Ist die lividbläuliche Verfärbung, die nach Anilinvergiftung an den Lippen, der Zunge, dem Gaumen — bei höheren Graden auch an den Extremitäten auftritt, durch Cyanose bedingt oder findet eine Farbstoffimprägnation des Körpers durch Umbildung des Anilin statt?

Dehio beantwortet die Frage im Sinne der Farbstoffbildung, wie auch Dragendorff, — doch blieb diese Auffassung eine blosse Hypothese, denn der Nachweis eines Anilinderivates im Harn der Patientin, welchen Dragendorff führte, erklärte noch in keiner Weise die bläuliche Verfärbung.

Ebensowenig sichergestellt ist die Form, in der das Anilin den Organismus verlässt; Müller hält das Paramidophenol nach dem Vorgang Schmiedeberg's und Tauber's für das Umwandlungsprodukt des Anilin, ob aber letzteres auch rein ausgeschieden wird, darüber herrschen wiederum die verschiedensten Ansichten.

Solange das Anilinderivat, welches im Harn des Vergifteten erscheint, seiner chemischen Constitution nach unbekannt ist, muss auch der Nachweis der Anilinvergiftung ein fraglicher bleiben, und er kann erst mit einer Präcision geführt werden, wie dieselbe in forensischer Beziehung nothwendig ist, wenn die betreffende Anilinverbindung in ihren Reactionen hinreichend erkannt worden ist. Wie verändert sich das Anilin im thierischen Organismus und wie wird es ausgeschieden? Das waren die beiden Fragen, die der Beantwortung harreten.

An der Hand des Thierexperimentes versuchte ich diesen Theil der Toxikologie des Anilin der Klärung näher zu bringen.

Sollte mir daraus ein Vorwurf erwachsen, dass ich bloss einen Beitrag zur Anilinvergiftung liefere und die wichtigen Fragen der Methämoglobinbildung und des Icterus nur flüchtig berühre, so glaube ich dem entgegenhalten zu dürfen, dass ein geringer Einblick in die Litteratur der oben genannten Gegenstände genügt, um meine Ansicht zu rechtfertigen, dass eine ausführliche Besprechung dieser Fragen nicht mehr in den Rahmen einer Dissertation gepasst hätten.

Ebensowenig konnte ich das grosse Kapitel der Vergiftungsfälle heranziehen, welche angeblich durch Anilinfarben und deren Verunreinigungen hervorgerufen worden sind, denn die Mehrzahl der Autoren ist der Ansicht, dass reine Anilinfarben nicht die Bezeichnung der Gifte verdienen.

So habe ich in Obigem die Grenzen angedeutet, in denen sich meine Arbeit bewegen soll und nach einer kurzen historischen Uebersicht über den Stand der Anilinfrage will ich zu meinen Versuchen übergehen und die aus denselben resultirenden Thatsachen darlegen.

Historisches.

Mit dem rapiden Wachsthum der Anilinfarbenindustrie in Deutschland und England, nahm selbstverständlich die Zahl der beobachteten Vergiftungsfälle in den grossen Anilinfarbwerken beträchtlich zu.

Die Gewerbehygiene befasste sich mit der wichtigen Frage der Gesundheitsschädlichkeit von Anilinfarben und kam zu dem Resultat, dass dieselbe bloss durch die Darstellungsweise bedingt sei und durch leicht zu bewerkstelligende Abänderung derselben vollständig zu eliminiren sei.

Anders dagegen verhält es sich mit dem reinen Anilin.

Nachdem Wöhler und Frerichs ¹⁾ demselben die Giftwirkung abgesprochen, erklärte Hofmann ²⁾ Anilin doch für in gewissem Sinne schädlich für den Organismus. Friedländer ³⁾ verwarf diese Ansicht

1) Annalen der Chemie u. Pharmacie. Bd. 44. S. 343.

2) Wörterbuch der Chemie v. Liebig, Poggendorff und Wöhler. Suppl.-Bd. 1850. S. 239.

3) Friedländer. Nonnulla de experimento pharmacologico 1852. Dorpat. Diss.

und schloss sich wiederum der älteren Auffassung an. Schuchardt¹⁾ experimentirt an Fröschen und Kainchen, schildert die Symptome, die durch Convulsionen und Dyspnoë charakterisirt sind, geht aber der Frage, welches die Primärwirkung des Anilin sei, nicht auf den Grund. Dieselben Versuche wiederholt Turnbull²⁾ und findet eine auffallende Blaufärbung seiner Versuchsthiere, die er auf eine Oxydation des Anilin im thierischen Organismus zu einem bläulich-violetten Farbstoff dem Mauveïn zurückführt. Bald darauf wird das Anilin als schwefelsaures Salz von den beiden Engländern Mackenzie³⁾ und Knaggs⁴⁾ bei der Chorea in Anwendung gebracht. Auch hier tritt ihnen wiederum die eigenthümliche Färbung (mauve colour) entgegen, die von Fraser nach der Auffassung Turnbills und Letheby's⁵⁾ gleichfalls für Farbstoffimprägnation gehalten wird. Fraser schliesst aus seinen Beobachtungen, dass das Anilin die Rückenmarksfunktionen erhöhe, dagegen die Gehirnfunktion herabsetze.

Zwei französische Forscher Ollivier und Ber-

1) Archiv d. Pharmacie, 1861. XI Ig CVI Bd. S. 144 Schuchardt. Wirkung des Anilins auf den thierischen Organismus.

2) The Lancet 1861. T. II. S. 469. Turnbull. On the physiology and med. properties of sulphate of aniline etc.

3) Medical Times 1862. Vol. I. S. 239. Mackenzie u. Fraser. Poisoning by aniline etc

4) Ibid. S. 583. Knaggs. Case of poisoning by aniline.

5) Angeblich in Chem News 1862.

geron¹⁾ finden bei ihren Thierversuchen eine starke Alteration des Blutes: „das Blut coagulirt nicht, ist braun und klebrig und setzt sich in dichten Flocken in einem röthlichen Serum ab. Unter dem Einfluss von Sauerstoff wird es nicht röther. Die Blutkörperchen sind deformirt, granulirt und haben theilweise ihr Hämoglobin verloren. Das Anilin ist ein Blutgift.“ Charvet²⁾ beobachtet keine Blaufärbung bei Anilivergiftung und schliesst daraus, dass die Farbstoffbildung nur ein momentaner Effekt sei, der vom Organismus bald wieder beseitigt würde

Durch einen Vergiftungsfall mit dem sogenannten Magentaroth sieht sich Bergmann³⁾ veranlasst Versuche mit reinem Anilin anzustellen. Er widerspricht der Ansicht Ollivier's, dass das Anilin ein Blutgift sei und zählt es den Nervengiften zu; vorzugsweise wirke dasselbe auf das Rückenmark. Der Tod trete unter Entwicklung einer allgemeinen Paralyse ein, oder in Folge intensiver Zuckungen und Beschleunigung der Herz- und Athembewegungen.

Ebenso spricht sich Sonnenkalb⁴⁾ über die Anilinwirkung aus und fügt noch hinzu, dass das Anilin die Eigenschaft besitze Eiweiss zu coaguliren.

1) Journal de la physiologie Tome VI 1863, S 369. Ollivier et Bergeron. Recherches expérimentales sur l'action de l'aniline.

2) Annales d'hygiène publique. Deuxième série. T. XX. 1863. S. 281. Charvet. Etude sur une épidémie à la fabric. de la Fuchsine.

3) Bergmann. Ueber die giftigen Eigenschaften der Anilinfarben. 1863.

4) Sonnenkalb. Anilin und Anilinfarben etc. Leipzig 1864.

Ollivier's Ansicht theilt auch Starkow ¹⁾ der auch die directe Einwirkung des Anilin auf das Blut extra corpus untersucht: „Man sieht keine zerstörten Blutkörperchen und keine Blutkrystalle — aber das herausgeflossene Protoplasma stellt inselförmige Massen dar.“ Starkow vergleicht das Anilin in seiner Wirkungsweise mit dem Arsen- und Phosphorwasserstoff, welche das Hämoglobin vernichten, ohne den Hämatinstreifen wieder herzustellen. Dagegen bewirkt das Anilinsulfat allerdings die Umwandlung des Hämoglobin in saures Hämatin, welches sich spektroskopisch nachweisen liess. Fraglich erscheint ihm die Ansicht Letheby's, dass das Nitrobenzin sich im Organismus in Anilin umwandle und dadurch eine ähnliche Wirkung erhalte, wie letzteres.

Bei Anwendung des salzsauren Anilin gegen Psoriasis bemerkt Lailler ²⁾ Vergiftungserscheinungen, die er auf eine hochgradige Alteration des Blutes zurückführt: Das Anilin zerstört das Hämoglobin und bemächtigt sich des Sauerstoffs der Blutkörperchen.

Merkwürdiger Weise verwirft Hirt ³⁾ vollständig die Auffassung des Anilin als Blutgiftes, obgleich er in gewissem Sinne die Resultate von Ollivier und

1) Virchow's Archiv LII 1871. S. 464. Starkow. Zur Toxikologie der Körper der Benzingeruppe etc.

2) L'union médicale 1873. S. 865. Lailler. Notes sur accidents graves par application etc.

3) Hirt. Krankheiten der Arbeiter 1875. Gewerbliche Vergiftungen S 87.

Bergeron bestätigen kann. Er prüft die Wirkung des Anilin auf Respiration und Circulation und findet hierbei, dass dasselbe anfangs das Athmungscentrum und die Herzbewegung reizt — dann aber lähmt und zwar stirbt das Thier an Herzlähmung.

Böhm¹⁾ widerspricht gleichfalls mit Entschiedenheit der Ansicht Ollivier's, ohne jedoch einen Beweis gegen dieselbe aufzubringen, ebenso wird auch mit Turnbull's Hypothese (Oxydation des Anilin zum blauen Farbstoff) verfahren. In Kürze führe ich die Allgemeinsymptome auf, wie Böhm sie in Uebereinstimmung mit den meisten Autoren bei der Anilinvergiftung schildert: Eingenommensein des Kopfes, Uebelkeit, Schwindel und Kopfschmerzen, Erbrechen; — Beklemmung, Athembeschwerden bei gleichzeitiger Somnolenz, die sich bis zur Bewusstlosigkeit steigern kann.

Die Frage der Ausscheidung des Anilin wird nur flüchtig von Böhm berührt: er erwähnt bloss, dass Bergmann der einzige Autor sei, dem es bisher gelungen sei, freies Anilin im Harn nachzuweisen, und dass die übrigen theilweise garnicht darnach geforscht, theilweise trotz aller Bemühungen dasselbe nicht gefunden haben. Obgleich er der Ansicht Hirt's nicht beistimmen kann, dass das Anilin ein Herzgift sei, zählt er es doch entschieden den Nervengiften zu und

1) Ziemssen. Handbuch der Intoxicationen XV. Böhm. Intoxic. durch Anilin und Anilinfarben 1876.

referirt dann die beim Thierversuch entdeckten Wirkungen: Muskelzuckungen, allgemeine Convulsionen, Anästhesie, Motilitätsstörungen und fügt hinzu: „die Herzfähigkeit wird wohl erst secundär durch Erschwerung der Athmung, da die Athmungsmuskeln gelähmt sind, alterirt“.

Schmiedeberg¹⁾ bestätigt die Ansicht Schuchardt's und Sonnenkalb's, dass freies Anilin sich nicht im Harn des Versuchstieres nachweisen lasse, „wenigstens nicht in allen Fällen“ und beweist, dass das gesammte zugeführte Anilin zur Bildung einer gepaarten Schwefelsäure gedient habe. Nachdem er die Bildung der Phenylschwefelsäure ausgeschlossen, vermuthet er, dass das Anilin als Paramidophenol diese gépaarte Verbindung im Organismus eingehe. Dieser Auffassung schliesst sich auch Tauber²⁾ an, der jedoch die Vermuthung Schmiedeberg's in bestimmterer Weise ausspricht.

Leloir³⁾ referirt den Vergiftungsfall, den Lailier beobachtete und weist darauf hin, dass sich im Harn Fuchsin habe nachweisen lassen. Auf Kosten des Sauerstoffs der Blutkörperchen soll sich das Anilin im Körper zu Fuchsin oxydiren. Er beobachtete ein

1 Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie Bd. VIII (1877) Schmiedeberg. Ueber das Verhalten des Ammoniaks etc.

2) Tauber. Verhalten der aromatischen Verbindungen im thier. Organismus. Jena 1878. Diss.

3) Gazette médicale de Paris 1879. T. I. 60 Ig. 6. Serie 8, 606. Leloir. Recherches cliniques et expérimentales sur l'empoisonnement par l'aniline.

starkes Sinken der Körpertemperatur bei einem Hunde, dem er 2,0 eines Anilinsalzes in die Saphena injicirte. Nachdem er gewissenhaft die früheren Hypothesen über die Primärwirkung des Anilin geprüft, kommt er zu dem Resultat: das Gift wirkt auf das Blut, indem es dasselbe unfähig zur Respiration macht. Extra corpus nimmt das mit salzsaurem Anilin gemengte Blut eine braun-violette Farbe an. Doch sollen die Blutkörperchen des vergifteten Thieres histologisch unverändert bleiben. Die chronische Vergiftung soll sich nach Leloir vorzugsweise in nutritiven und anämischen Symptomen äussern.

Grandhomme¹⁾, welcher Gelegenheit hatte an den grossen Farbwerken von vorm. Meister Lucius und Brüning zu Höchst Anilinvergiftungsfälle zu beobachten, schliesst sich Hirt's Ausführungen an. Turnbull's Ansicht über die Veränderung des Anilin im Körper und die dadurch bedingte Blaufärbung theilt er nicht, sondern erklärt letztere durch Cyanose. Er weist besonders darauf hin, dass Anilin sich im Harn der zum Experiment benutzten Thiere habe nachweisen lassen, dieses aber nicht in Vergiftungsfällen beim Menschen gelungen sei.

Ehe ich auf die letzten Arbeiten auf diesem Gebiete näher eingehe, will ich noch eines therapeutischen

1) Grandhomme. Die Theerfabriken der Actiengesellschaft von Meister Lucius und Brüning zu Höchst 1883.

Verfahrens erwähnen, welches Kremjanski¹⁾ einschlug. Er will in kurzer Zeit durch Behandlung mit Anilinöl und Anilinsalzen die Lungentuberculose geheilt haben und die Reihe seiner Krankengeschichten liefert ein nicht uninteressantes Material zum Bilde der milderen Anilinvergiftung. Seine therapeutischen Erfolge zu kritisiren liegt mir fern.

In der deutschen medicinischen Wochenschrift veröffentlicht F. Müller²⁾ einen Vergiftungsfall mit Anilinöl, der lethal endigte. In vieler Hinsicht ist dieser Fall von Interesse und bietet eine Menge neuer Gesichtspunkte dar. Das am Tage der Vergiftung der Patientin entnommene Blut ist braun und erweist durch die spectralanalytische Untersuchung die Gegenwart von Methämoglobin. Eine mikroskopische Untersuchung desselben liegt nicht vor. Der Harn enthält weder Eiweiss noch Blutfarbstoff, aber das Destillat desselben giebt die für das Anilin charakteristischen Reactionen. Ausserdem ist aber ein Theil des Anilin als gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden worden und die diesem Körper zukommende Reaction, lässt Müller vermuthen, dass er es mit der Paramidophenolschwefelsäure zu thun habe. Da Müller's Bericht, den einzigen Obductionsbefund nach Anilinvergiftung enthält, dessen ich habhaft werden konnte, will ich denselben genau referiren: Die grossen Venen,

1) Кремянскій. Заразы и чахотка. Харьковъ 1887.

2) l. c.

besonders die Jugularvenen prall gefüllt und auffallend weit. Im Lungenparenchym zahlreiche frische Blutungen. Das Nierenparenchym ist von graurother Farbe, die Glomeruli sehr blutreich. In den Harnkanälchen Gallertcylinder und Hämorrhagieen. In der Leber eine auffallend starke Pigmentablagerung, die Capillaren um die Vena centralis sehr weit. Magenschleimhaut leicht geschwollen und stellenweise roth gefleckt.

Die bläuliche Verfärbung, die in diesem Falle sehr deutlich ausgesprochen war, schreibt Müller vorzugweise der Cyanose zu, glaubt aber, dass die Methämoglobinbildung eine derartige Veränderung der Hautfarbe mitbedinge. Aehnliche Veränderungen, wie sie oben beschrieben wurden, ergeben die Blutuntersuchungen, die an Patienten nach Antifebrindarreichung vorgenommen wurden. Müller hat jedoch in keinem Falle eine histologische Veränderung der Blutkörperchen bemerkt.

Hier wird zum ersten Male das wichtige Moment der Methämoglobinbildung beobachtet, jener Primärwirkung der Blutgifte, welche den Chemismus der Blutkörperchen alteriren.

In dem von Dehio ¹⁾ beobachteten Vergiftungsfalle zeigt sich die Secundärwirkung des Anilin in prägnanter Form unter dem Bilde des Icterus, doch sei mir gestattet auf Dehio's Arbeit näher einzugehen.

1) l. c.

Nachdem Patientin in der Nacht vom 12. auf den 13. Febr. 1887 in selbstmörderischer Absicht circa 10,0 g. Anilinöl getrunken, tritt nach Eingabe von Milch reichliches Erbrechen ein, und am Morgen er giebt sich folgender status praesens: Vollkommene Bewusstlosigkeit, im Gesicht sowie an Händen und Füßen macht sich eine eigenthümliche graublauere Färbung geltend. Ebenso, ja noch intensiver sind Lippen, Zahnfleisch und Conjunctiven gefärbt. Auf Fingerdruck schwindet die Blaufärbung nicht. Die Athmung ist etwas beschleunigt, unregelmässig. Puls 132, von geringer Wellenhöhe. Körpertemperatur 36,9.

Im Laufe des ersten Tages sinkt die Körpertemperatur auf 35,7. Der von Dragendorff untersuchte Harn ergiebt die Anwesenheit von Anilin und Paratoluidin, sowie von Derivaten dieser beiden Stoffe, die wahrscheinlich als gepaarte Schwefelsäuren im Harn ausgeschieden worden sind. Ein Theil des Anilin, vermuthet Dragendorff, ist zu einem blauen Farbstoffe oxydirt worden, der die bläuliche Färbung der Extremitäten bedinge. In dieser Beziehung sieht Dragendorff seine bereits 1868 ausgesprochene Ansicht, es handele sich bei Anilinvergiftung nicht nur um Cyanose, bestätigt.

Am Abend ergiebt die Gmelin'sche Probe, die mit der Chloroformausschüttelung des Harnes vorgenommen wird, eine deutliche Gallenfarbstoffreaction. Der Icterus ist in den folgenden Tagen deutlich an der

Haut und den Scleren bemerkbar. Am 6. Krankheits-tage ist die Blaufärbung nicht mehr bemerkbar, am 7. tritt Hämoglobin im Harn auf und die rothen Blutkörperchen im Blute erweisen sich unter dem Mikroskop stark verändert. Die Zahl derselben ist bedeutend herabgesetzt. Am 10. Tage ist weder Hämoglobin noch Gallenfarbstoff im Harn nachzuweisen und langsam erfolgt die vollständige *restitutio ad integrum*.

Auf Grund seiner Beobachtungen spricht sich De hio für die Farbstoffimprägation im Sinne Turnbull's aus. Neben diesem Symptom hält De hio die nervösen Symptome gleichfalls für eine Primärwirkung des Anilin. Die verderbliche Einwirkung des Giftes auf das Blut macht sich in zweiter Linie bemerkbar. Nach dem Auftreten des Icterus, bei welchem sich jedoch in der ersten Zeit keine Gallensäuren im Harn nachweisen lassen, tritt die Hämoglobinurie auf, und gleichzeitig mit dieser eine Verminderung der rothen Blutkörperchen auf eine so geringe Zahl, dass hieraus die enorme Beeinträchtigung des Stoffwechsels (wie sich diese auch aus der quantitativen Analyse des Harnes erweisen lässt) leicht erklärt werden kann. Hieraus schliesst De hio, dass das Anilinöl zur Gruppe derjenigen Gifte gehöre, welche sowohl Icterus als Hämoglobinurie an demselben Individuum hervorzurufen vermögen. Um den Causalnexus zwischen diesen beiden Symptomen zu erklären, weist er auf die

Arbeiten Stadelmann's ¹⁾, Afanassjew's ²⁾, Naunyn's und Minkowsky's ³⁾, welche nach Eingabe von Toluylendiamin, eines dem Anilin und noch mehr dem Toluidin nahe verwandten Körpers, dieselben Symptome beobachteten und zu dem Resultate kommen, dass der Icterus ein durch Polycholie bedingter sei.

Diese beiden Arbeiten dürften wohl dazu beitragen das Bild der Anilinvergiftung in klareren Zügen zu zeichnen, als solches bisher gelungen. Die meisten Autoren begnügen sich, ältere Arbeiten auf dem Gebiet der Anilinvergiftung anzuführen, so dass auch die Litteratur der Toxikologie in dieser Beziehung nur bereits Bekanntes liefert.

1) Archiv für experim. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XIV. E Stadelmann. Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Thierkörper. Ein Beitrag zur Lehre vom Icterus.

Bd. XV. Derselbe. Zur Kenntniss der Gallenfarbstoffbildung.

Bd. XVI. Derselbe. Weitere Beiträge zur Lehre vom Icterus.

2) Zeitschrift für klin. Med. Bd. VI, 1883. M. Afanassjew. Ueber Icterus und Hämoglobinurie.

3) Arch. für exp. Pathol. und Pharmacol. Bd. XXI, Naunyn und Minkowsky. Ueber den Icterus durch Polycholie etc.

I. Versuche mit Anilin und dessen Salzen an Thieren.

Ehe ich zur Schilderung der von mir an Katzen und Hunden angestellten Versuche übergehe, will ich nur kurz die von mir benutzten Präparate des Anilin beschreiben, sowie derjenigen Methoden Erwähnung thun, welche ich zum Nachweis des Anilin im Thierkörper in Anwendung brachte.

Zu meinen Versuchen benutzte ich erst möglichst reines Anilin, welches durch Reduction aus dem Nitrobenzol im hiesigen pharmac. Institut dargestellt wurde. Durch mehrfaches Umkrystallisiren und Auspressen des Benzol's, wurde dasselbe von seinen Verunreinigungen nach Möglichkeit befreit, darauf durch Einwirkung rauchender Salpetersäure das Nitrobenzol hergestellt, und dieses durch Zinn und Salzsäure zu Anilin reducirt. Dieses Anilin war von weisswein-ähnlicher Farbe, zeigte aber eine recht deutliche Verunreinigung mit Toluidin. Die späteren Versuche wurden mit einem Anilin angestellt, welches von Kahlbaum in Berlin dargestellt worden war und gleichfalls Toluidin enthielt, aber geringere Quantitäten. — Die

Substanz wurde in Wasser gelöst, dem Thier durch die Schlundsonde beigebracht, oder in unverändertem Zustande mit der Pravazschen Spritze subcutan injicirt.

Nachdem ich im Laufe meiner Versuche, wie auch durch eine Reihe von Controllversuchen constatirt hatte, dass das unveränderte Anilin sich am besten durch Ausschütteln der dasselbe enthaltenden Flüssigkeit mit Aether und zwar aus einer mit Ammoniak alkalisch gemachten Lösung isoliren lasse, habe ich dieser Methode den Vorzug vor der Ausschüttelung mit Petrolaether gegeben.

Anmerkung. Mit Amylalkohol wurden gleichfalls Ausschüttelungen vorgenommen, doch schien sich derselbe weniger zu diesem Zwecke zu eignen, da das Anilin sich offenbar durch die Einwirkung des Amylalkohols stark veränderte. Wenn eine wässrige Anilinlösung mit Salzsäure gekocht, darauf mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Amylalkohol ausgeschüttelt wurde, so nahm die anfangs klare, farblose Ausschüttelung an der Luft — bei Zimmertemperatur langsam —, schneller bei einer Temperatur von 50° C. eine prachtvoll rothe, fast murexidartige Färbung an.

Löste ich Anilin in Amylalkohol, so trat gleichfalls die oben beschriebene Färbung ein: nach dem Verdunsten des Alkohol's blieb ein bräunlicher harziger Rückstand nach, der sich in Amylalkohol wieder mit rother Farbe löste. Aus obigen Gründen schien es mir rathsam den Amylalkohol aus meinen Versuchen auszuschliessen.

Es trat nach Verdunstung des Aethers in dem Rückstand der Aetherausschüttelung eine schöne Violett-färbung auf Zusatz von Chlorkalklösung ein. —

Die von Jacquemin empfohlene Methode diese Reaction durch Zusatz eines Tropfens Schwefelammon noch empfindlicher zu machen (es tritt hierbei ein schnell vorübergehendes Rosenroth auf) leistete mir bei den Aetherausschüttelungen des Anilin keine Dienste.

Anmerkung. Die Empfindlichkeitsgrenze für die Chlorkalkreaction fand ich bei 0.001 mg reinem Anilin in einer Concentration der Lösung von 1 : 2500. Bei stärkerer Verdünnung gaben auch sehr viel grössere Quantitäten keine Violettfärbung. — Eine zweite Methode des Anilinnachweises kann ich ihrer Unzuverlässigkeit wegen nicht empfehlen: es wird zur Mischung von Anilinlösung mit Chlorkalklösung noch ein wenig verdünnte Carbolösung, die mit einem Tropfen Ammoniak versetzt ist, hinzugefügt und nun färbt sich die ganze Mischung blaugrün. Es tritt aber diese Färbung auch mitunter ein, wenn das Anilin fehlt, nur langsamer.

Die Kairinreaction ist nicht so empfindlich, wie die Chlorkalkreaction, daher brachte ich auch nur letztere in Anwendung.

Um das Anilin oder dessen Derivate aus den Leichentheilen zu isoliren, verfuhr ich nach der Dragendorffschen Methode. In Kurzem sei mir gestattet, die Hauptzüge derselben darzuthun: Nachdem ich das betreffende Organ zerkleinert und mit Wasser versetzt, welches mit wenig Schwefelsäure angesäuert worden war, wurde die ganze Portion in einem Mörser zu einem Brei verrieben. Darauf wurde das 3—4 fache Volum 95% Alkohols hinzugesetzt und nun die Portion 24 Stunden unter häufigem Umschütteln bei Zimmertemperatur

stehen gelassen. Von der nach dem Coliren der Masse gewonnenen Flüssigkeit wurde der Alkohol abdestillirt und die saure Lösung mit Petrolaether ausgeschüttelt. Nachdem auf diese Weise ein Theil der Fette und ähnliche Körper eliminirt worden waren, wurde die wässrige Flüssigkeit mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaction versetzt und nun mit Aether geschüttelt. In dieser Ausschüttelung musste das Anilin enthalten sein, wenn ein Theil desselben unverändert in den Organen deponirt war und es wurde dann nach der oben besprochenen Methode nachgewiesen.

Anmerkung. Ich sage ein Theil des Anilin, weil nach Angaben Müller's und Dragendorff's, ein andrer Theil desselben in veränderter Form als gepaarte Schwefelsäure den Körper verlassen soll.

Ich habe die Leichentheile gewöhnlich in drei Portionen behandelt: Leber, Blut und Mageninhalt.

Mit dem Harn¹⁾ verfuhr ich in ähnlicher Weise, doch wurde vorher mit dem angesäuerten Harn eine Chloroformausschüttelung vorgenommen, um den event. im Harn enthaltenen Gallenfarbstoff in reiner Lösung zu gewinnen. Ich möchte hier einschalten, dass ich den Nachweiss des Gallenfarbstoffes stets nach der

1) Leider gelang es mir nicht bei Katzen den Harn durch Katheterisiren zu erhalten, und so musste ich mich mit der Untersuchung des sich im Versuchskasten sammelnden Harnes beschränken. War der Harn mit Faeces verunreinigt, so habe ich die Untersuchung auf Gallenfarbstoffe selbstverständlich unterlassen.

Gmelin'schen Methode ausführte: der nach dem Verdunsten des Chloroforms nachbleibende Rückstand wird auf einem Uhrgläschen mit rauchender Salpetersäure in Berührung gebracht und zeigt dann den deutlichen Uebergang von Violett in Roth. Bei diesen Versuchen habe ich den grünen Farbenton niemals gesehen. In einzelnen Fällen habe ich auch mit diesem Rückstande die Pettenkofer'sche Probe angestellt, um die Anwesenheit von Gallensäuren nachzuweisen. Da nach Angabe Schmiedeberg's und Müller's das Anilin im Harn als gepaarte Schwefelsäure auftritt, kochte ich nach der alkalischen Aetherausschüttelung den Harn mit Salzsäure, versetzte wiederum stark mit Ammoniak und schüttelte die Flüssigkeit mit Aether. Auf diese Weise hoffte ich die Base der Sulfosäure isoliren zu können.

Zur Blutuntersuchung, sowie auch der spectralanalytischen Untersuchung des Harnes benutzte ich ein Spectroskop a vision directe von Hofmann. Dasselbe ist mit einer festen Scala versehen, die derartig eingestellt ist, dass die Linie C etwa auf 41, D auf 65 fällt. Darnach fielen die Absorptionsbänder des Oxyhämoglobin auf die Strecken von 65 bis 75 und 85 bis 105, der für das Methämoglobin charakteristische im Roth auftretende Streifen fiel auf den Raum 37 bis 45 dicht neben oder auf C.

Um die Veränderung des Blutes mikroskopisch nachzuweisen, versuchte ich verschiedene Flüssigkeiten,

die von den Autoren empfohlen werden, um die Form der Blutkörperchen längere Zeit unverändert zu erhalten. Die besten Dienste leistete mir die sogenannte Pacinische Flüssigkeit. Unter einem Tropfen dieser Flüssigkeit gewann ich das Blut durch einen Messerstich, so dass dasselbe garnicht mit Luft in Berührung kam und es liessen sich die Blutkörperchen in dieser Weise suspendirt ein paar Stunden unverändert erhalten.

Anmerkung. Die physiol. Kochsalzlösung (0.6 %) schien stark auf die Blutkörperchen einzuwirken. Nach kurzer Zeit waren die meisten gequollen, so dass sie im mikroskop. Bilde eine gleichmässige Kugelform angenommen hatten. Ebenso wenig kann ich die Methode von Biondi empfehlen, der das Blut mit 2 % Osmiumsäurelösung versetzt und auf diese Weise auch Dauerpräparate hergestellt hat, ohne dass die Form der Blutkörperchen gelitten hatte. In meinen Versuchen schrumpften die Blutkörperchen schon nach kurzer Zeit sehr stark zusammen.

Einzelne Versuche, die ich mit dem in der Pacinischen Flüssigkeit suspendirten Blute anstellte, lassen mich vermuthen, dass in dieser Weise behandeltes Blut, mit gekochter Agar-Agargelatine versetzt, sich zur Herstellung von Dauerpräparaten eignet.

Blutkörperchen vom Menschen leiden bald unter der Behandlung mit Pacinischer Flüssigkeit. Sie quellen stark und bersten. Obige Versuche wurden mit normalem und pathologischem Katzenblut angestellt.

Versuch I.

17/II. 11^h. Eine mittelgrosse junge Katze erhält per os 0,5 Anilin in 5 Ccm. Wasser gelöst.

Ein geringer Theil der Lösung wird während der Eingabe ausgewürgt.

11^h 25^m. Das Thier scheint von Schwindel ergriffen; beim Versuch sich im Versuchskäfig aufzurichten, fällt das Thier und wankt unruhig hin und her.

11^h 45^m. Das Thier wird dyspnoisch.

12^h. Oberflächliches und schnelles Athmen.

Die Temperatur, die vor Eingabe des Giftes im After 40,7 ergab, wird jetzt gemessen und ergibt ein Sinken derselben bis 37,9. Das Thier liegt matt und theilnahmslos da.

12^h 15^m. Das Thier will sich erheben, bricht aber zusammen.

Leichte Zuckungen in der hinteren Extremität.

Die Prüfung der Motilität ergibt, dass dieselbe vollständig erhalten ist.

1^h 10^m. Temperatur 34,3. Das Thier liegt auf der Seite, macht mit den Füßen Gehbewegungen. Defaecation.

1^h 40^m. Seitenlage. Coma.

2^h 40^m. Tod.

18/II. 10^h 30^m. Section: Das Blut ist dunkelbraun und ergibt, spectroscopisch untersucht, das Methämoglobinspectrum. Die Leber ist deutlich icterisch. In dem Centrum der Acini die Intralobularvene dunkelbraun. Die Gallenblase ist mit goldorangefarbener Galle gefüllt. Der Ductus choledochus ist frei und im Duodenum gallig gefärbte Speisereste.

In der Darmschleimhaut leichte Ecchymosen. Von den Organen wurde bloss die Leber auf Anilin und dessen Derivate nach der bereits besprochenen Methode untersucht, jedoch resultatlos. Mageninhalt und Blut wurden nicht untersucht. 3—4 Ccm. Harn aus der Harnblase wurden direct mit Chlorkalk versetzt, worauf der Harn eine hellviolette Verfärbung zeigte, also eine unsichere Anilinreaction gab.

In diesem ersten Versuch, in welchem es mir vor Allem darauf ankam die Allgemeinsymptome kennen zu lernen, unter denen das Bild der Anilinvergiftung verläuft, zeigte es sich bereits, dass wir es nicht mit Paralysen zu thun haben, sondern alle Symptome weisen auf Schwindel hin. Convulsionen treten in ganz geringem Grade auf. Die Dyspnoë ist intensiv und die Temperaturabnahme eine sehr starke. Um das Bild zu vervollständigen ergibt sich aus dem Sectionsprotokoll die Bildung des Methämoglobin im Blute und der beginnende Icterus, ein Symptomencomplex, der vollständig zu dem der Blutgifte gehört.

Versuch II.

19/II 11^h. Ein junger weisser Kater von 2200 g. erhält per os 0,2 Anilin.

11^h 15^m. Leichtes Schwanken und Unbehagen.

11^h 25^m. Bläulich violette Verfärbung der Nase, Lippen, Zunge und des Zahnfleisches.

12^h 35^m. Aus dem Ohr wird ein Tropfen Blut entleert. Dasselbe ist dunkelbraun, die rothen Blutkörperchen zeigen aber keine wesentliche Structurveränderung (Es wurde unter physiol. Kochsalzlösung untersucht). Schnarchender Athem.

12^h 50^m. Starke Athemnoth, starkes Schwanken. Die lividbläuliche Verfärbung nimmt zu.

4^h 30^m Stat. id.

20/II 9^h 20^m. Das Thier ist sehr matt. In der Nacht ist Harn gelassen worden, der kein Methämoglobinspectrum ergiebt. Die Gmelin'sche Probe giebt ein fragliches Resultat. Die Blaufärbung an der Nase etc. ist noch deutlich sichtbar.

11^h 45^m. Das Blut ist braun, zeigt verminderte Geldrollenbildung. Die Structur der Blutkörperchen ist verändert: sie sind leicht granulirt. Die Zahl der weissen ist so vermehrt, dass etwa das Verhältniss der rothen zu dem der weissen sich wie 44 : 1 herausstellt.

1^h 50^m. Harn wird gelassen, der rothorange ist und eine deutliche Gmelin'sche Reaction ergiebt. Unter dem Mikroskop zeigen sich gelbtingirte Epithelien, aber keine Cylinder.

21/II. Das Thier hat sich erholt und gefressen. Eine grosse Menge Harn wird sauer mit Chloroform ausgeschüttelt und die Ausschüttelung auf Gallenfarbstoffe geprüft. Die verschiedensten Methoden werden dazu in Anwendung gebracht und geben die für Gal-

lenfarbstoff charakteristischen Reactionen. Der Harn ergiebt einen geringen Gehalt an albuminartigen Substanzen.

22/II. Die Blaufärbung hat aufgehört. Das Thier ist ganz munter. Das Blut zeigt noch eine geringe Vermehrung der weissen und einzelne entfärbte rothe Blutkörperchen.

23/II. Der Harn giebt deutliche Gallenfarbstoffreaction. Mit der Chloroformausschüttelung wird die Pettenkofer'sche Probe angestellt, ergiebt aber keine deutliche Gallensäurenreaction.

25/II 12^h. Ein Tropfen Blut, unter Pacinischer Flüssigkeit entleert, zeigt noch einzelne Blutkörperchen verändert, die Zahl der weissen scheint zur Norm zurückgekehrt zu sein.

Versuch III.

25/II 7^h. Derselbe Kater erhält 0.2 Anilin per os.

26/II 11^h. Das Blut ist braunroth. Die rothen Blutkörperchen sind von ganz verschiedener Grösse, dabei stark verändert. Am Rande derselben schnüren sich kleine stark lichtbrechende Körner ab, so dass das Blutkörperchen wie mit Warzen bedeckt erscheint, andere haben die eigenthümlichsten Formen angenommen (Poikilocyten). Das Verhältniss der rothen zu den weissen ist 70 : 1. Das Thier ist müde und apathisch, dabei ist die Blaufärbung ausgesprochen.

Der Harn reagirt sauer und wird mit Petrol-
aether alkalisch ausgeschüttelt. Die Ausschüttelung
gibt keine Chlorkalkreaction, dafür tritt aber diese
ganz deutlich auf dem Filter ein, durch welchen die
Ausschüttelung filtrirt wurde. Somit ist Anilin im
Harn nachgewiesen. Keine Gallenfarbstoffreaction in
der sauren Chloroformausschüttelung.

Es werden mit dem Harn noch verschiedene Aus-
schüttelungen vorgenommen, die aber von geringem
Interesse sind, da sie mir nur geringe Anhaltspunkte
für die späteren Untersuchungen lieferten, mir aber
die Voraussetzung bestätigten, dass ein Anilinderivat,
welches sich nicht auf obige Weise isoliren liess, im
Harn vorhanden sein müsse.

2^h. Der Harn giebt weder Gallenfarbstoff, noch
deutliche Gallensäurenreaction.

27/II 9^h 30^m. Der in der Nacht gelassene Harn
ist dunkelroth und reagirt schwach alkalisch. Spec-
troskopirt ergiebt er das exquisite Methämoglobinspect-
rum. Unter dem Mikroskop zeigen sich grosse Haufen
grünlicher Körnchen (bei durchfallendem Licht). Die-
selben haben sich zu Cylindern zusammengeballt.
Blutkörperchen sind nicht zu finden. Mit Quajactinc-
tur und Terpentinoel giebt der Harn eine prachtvolle
Blaufärbung; mit Essigsäure und Ferrocyankali einen
starken rothbraunen Niederschlag, wodurch die An-
wesenheit des Blutfarbstoffes sich bestätigt. — Die

saure Chloroformausschüttelung giebt weder Gallenfarbstoff noch Gallensäurenreaction.

Die Blaufärbung hat aufgehört.

12^h. Ein Tropfen Blut aus dem Ohr entnommen zeigt eine schön rothe Farbe; trotzdem sind die rothen Blutkörperchen stark verändert; Schatten (Ponfick) in grosser Menge, dieselben Körnerhäufchen, wie im Harn und deutliche Vermehrung der weissen Blutkörperchen.

27/II. Der Harn giebt das Methämoglobinspectrum, sowie die übrigen Blutfarbstoffreactionen. Gallenfarbstoff und Gallensäuren sind nicht vorhanden.

28/II. Der Harn ist normal.

Ebenso die an den zwei folgenden Tagen untersuchten Harnmengen.

Die Versuche II und III sind von hohem Interesse, da sie genau die Symptome ergeben, wie Dehio und Müller sie bei Vergiftung des Menschen mit Anilin beschrieben: Icterus und Methämoglobinurie. Zugleich lässt sich das Anilin im Harn nachweisen. Die Veränderung der rothen Blutkörperchen geht sowohl dem Icterus, wie der Methämoglobinurie voraus, aber während der Methämoglobinurie zeigt das entleerte Blut schon wieder seine normale rothe Farbe, obgleich die Form der rothen Blutkörperchen stark verändert ist. Wie ist dieser Widerspruch zu lösen? — Vielleicht dürfte man annehmen, dass die restitutio ad integrum eine derartige Ueberladung der gesunden rothen Blutkörperchen mit Sauerstoff zu Wege bringe,

dass die rothe Farbe des Oxyhämoglobin gegenüber dem geringen Methämoglobingehalt des Blutes vorwalte. Ich habe das Blut nicht spectrokopirt, kann also nicht mit Sicherheit behaupten, dass kein Methämoglobin im Blute vorhanden war. — Schon dieser Fall weist auf die äusserst eigenthümlichen Uebergänge hin, die das Hämoglobin sowohl intra wie extra corpus erleidet. Jedenfalls scheint das Methämoglobin mitunter eine sehr labile Verbindung zu sein, die leicht durch die geringsten Reductions- oder Oxydationsprozesse Veränderungen erleidet, wie das auch die folgenden Untersuchungen ergeben werden.

Versuch IV.

10/III 11^h 35^m. Derselbe Kater erhält 0.3 Anilin per os.

12^h 30^m. Die Blaufärbung tritt ein. Die übrigen Symptome sehr schwach, vielleicht weil das Thier vor Eingabe des Giftes reichlich gefressen hatte.

5^h. Das Blut ist unverändert.

11/III. Die alkalische Aetherausschüttelung des Harnes ergibt eine schwache violette Chlorkalkreaction (Anilin).

12/III. Der Harn giebt schöne Gallenfarbstoffreaction. Das Blut giebt das Oxyhämoglobinspectrum; zeigt aber einzelne Blutkörperchen verändert.

Versuch V.

21/III 4^h. Derselbe Kater erhält 0.2 Anilin sulfuric. per os.

22/III. Deutliche Blaufärbung, Mattigkeit und Dyspnoë. Die alkalische Aetherausschüttelung des Harnes giebt schwache Chlorkalkreaction (Anilin). Wird der Harn direct mit Chlorkalklösung versetzt, färbt er sich kirschroth und auf nachfolgenden Zusatz von Salzsäure violett (später habe ich diese Reaction nicht mehr erhalten).

23/III. Eine kleine Menge Harn wird auf Sulfosäuren untersucht, und ergiebt die Anwesenheit derselben.

24/III. Der Harn ist stark mit Faeces verunreinigt und wird nicht untersucht. Da eine starke Diarrhoe eingetreten war, beschloss ich dem Thier eine lethale Dosis beizubringen. Hier möchte ich die Methode einschalten, der ich mich zum Nachweis der Sulfosäuren bediente: Nachdem der Harn mit Chlorbaryum im Ueberschuss versetzt worden war, wurde er filtrirt, das Filtrat wurde reichlich mit Salzsäure versetzt und $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde gekocht; der sich dabei bildende Niederschlag gehörig auf dem Filter ausgewaschen, reducirt und das Schwefelbaryum mit Nitroprussidnatrium geprüft. In obigem Versuch zeigte sich also im Harn wiederum das reine Anilin und ein Derivat desselben, das voraussichtlich im Harn als gepaarte Schwefelsäure vorhanden war. Ich verweise

hierbei auf Versuch XVIII, der mir den Beweis lieferte, dass es sich hierbei nicht um die Phenolschwefelsäure handelte.

Versuch VI.

24/III 5^h. Der Kater erhält 0.5 Anilin sulfuric. per os.

6^h. Blaufärbung, Seitenlage und starke Dyspnoë. In der Nacht: Tod.

25/III 11^h. Section: Das Blut ergibt das Oxyhämoglobinspectrum, die Leber icterisch. Die Pfortader prall gefüllt. Von den drei Portionen, die auf Anilin untersucht werden, ergibt bloss der Mageninhalt ein positives Resultat.

Versuch VII.

28/II 7^h Abends erhält ein grosser Kater von 3200 g per os 0.4 Anilin.

9^h 30^m. Seitenlage und in der Nacht: Tod.

29/II 9^h. Section: Die Blaufärbung der Lippe, des Gaumens und der Zunge deutlich ausgesprochen. Das braune, klebrige Blut giebt sofort spectroscopirt das Methämoglobinspectrum. Die Leber ist gross und sehr blutreich. Das mikroskopische Präparat derselben zeigt starke Dilatation der um die Centralvene gelegenen Capillaren, stellenweise Trübung des Leberparenchyms. Zahlreiche Hämorrhagieen, die in braunen breiten Strichen das Leberparenchym durchsetzen.

Dabei scheint der Blutfarbstoff in den Capillaren heller als die bräunlichen Massen, die in die Leberzellen eingedrungen oder von diesen aufgenommen sind. Die Nieren sind sehr blutreich und prall elastisch; das mikroskopische Präparat zeigt frische Hämorrhagieen in den gewundenen Kanälchen, und bräunliche Krystalle die dem Bilde der Hämatoïdinkrystalle entsprechen. Der Magen ist mit stark gallig gefärbtem Inhalt gefüllt. Die Gallenblase gefüllt und Ductus choledochus frei. Die Milz zeigt, mikroskopirt, nichts Abnormes. Der aus der Harnblase entleerte Urin giebt mit Chlorcalcium violette Anilinreaction. Von den Leichentheilen giebt das Blut in der alkalischen Aetherausschüttelung deutliche Anilinreaction, ebenso auch nach dem Kochen mit Salzsäure die alkalische Aetherausschüttelung der Leber. Im Mageninhalt ist das Anilin nicht mehr nachzuweisen.

Versuch VIII.

7/III 10 30^m. Ein Kater von 3000 g erhält per os 0,25 Anilin. Temp. 38,2 (vor der Eingabe im anus gemessen).

11^h 20^m. Blaufärbung. Pupillen dilatirt.

11^h 30^m. Temp. 37,2.

12^h 30^m Temp. 35,5. Das Blut giebt das Methämoglobinspectrum. Dyspnoe. Schwindel. Erbrechen.

4^h 10^m. Das Thier ist sehr matt. Die Blutuntersuchung ergibt eine geringe Veränderung der

rothen Blutkörperchen. Es scheint eine Ausstossung des Hämoglobin stattzufinden, worauf dasselbe sich in Körnerhäufchen im Serum deponirt.

5^h Temp. 34,6. Blaufärbung deutlich. Starker Schwindel. Salivation.

8/III 9^h 30^h. Der in der Nacht gelassene Harn giebt Chlorkalkreaction. Das Blut zeigt Vermehrung der weissen und geringe Veränderung der rothen Blutkörperchen.

9/III 10^h. Der Kater ist munter, die Blaufärbung verschwunden.

Versuch IX.

9/III 11^h. Der Kater erhält subcutan 0,1 Anilin.

12^h. Dunkelbrauner Harn, der sauer reagirt. Sowohl Gallenfarbstoffe, wie auch Methämoglobin im Harn vorhanden.

4^h 10^m. Das Thier hat erbrochen. Reichliche stark gelbe Defäcation. Das Thier ist sehr matt. Das Blut zeigt wenige veränderte Blutkörperchen.

10/III. Dunkelbrauner Harn von der Nacht giebt das Oxyhämoglobinspectrum und deutliche Gallenfarbstoffreaction. Keine Reaction auf Gallensäuren. Unter dem Mikroskop zeigt der Harn gelbliche Massen, die bei auffallendem Licht gelbröthlich, bei durchfallendem grünlich erscheinen. Offenbar sind es zerfallene Blutkörperchen oder zusammengeballter Blutfarbstoff („Tröpfchen“. Boström).

11/III. Der Harn giebt Gallenfarbstoffreaction, kein Hämoglobingehalt.

12/III. Gallenfarbstoffreaction im Harn undeutlich. Keine Gallensäuren.

Versuch X.

21/III. Derselbe Kater erhält per os 0,2 Anilin sulfuric.

22/III. Der Harn giebt mit Chlorkalk eine schwache Reaction, ebenso die alkalische Aetheraus-schüttelung. Die wässrige Flüssigkeit giebt, mit Salzsäure gekocht und dann mit Aether alkalisch ausgeschüttelt, eine prachtvoll rothe Ausschüttelung. Wird zu der Aetheraus-schüttelung Chlorkalklösung hinzugefügt, so färbt sich diese blaugrün, während der Aether entfärbt wird. Deutliche Blaufärbung.

23/III. Die Harnuntersuchung gelang nicht.

24/III. Die Untersuchung des Harnes ergibt keine verwerthbaren Resultate.

Versuch XI.

24/III 5^h. Derselbe Kater erhält per os 0,5 Anilin sulfuric.

6^h. Blaufärbung, Schwanken, Dyspnoë.

10^h. Erbrechen.

25/III. Grosse Mattigkeit.

26/III. Dunkelbraunrother Harn von der Nacht wird untersucht. Methämoglobinspectrum und schwache Gallenfarbstoffreaction.

Wird der Harn mit Salzsäure versetzt, dann Chlorkalklösung vorsichtig hinzugefügt, so bildet sich an der Berührungsstelle eine purpurrothe Zone. Dieselbe Färbung, aber schneller, tritt nach Ansäuerung des Harnes mit Essigsäure ein. Die alkalische Aetherausschüttelung giebt die bekannte Chlorkalkreaction des reinen Anilin. In der wässrigen Flüssigkeit tritt dieselbe Reaction, wie oben ein, also nachdem das reine Anilin bereits durch die Ausschüttelung entfernt wurde.

Die Prüfung auf Sulfosäuren ergiebt die Anwesenheit derselben.

Die wässrige Flüssigkeit giebt wiederum nach dem Kochen mit Salzsäure die schön rothgefärbte Aetherausschüttelung. Mit der Ausschüttelung werden im Reagensglase folgende Reactionen ausgeführt:

Schwefelsäure, Salpetersäure und Salzsäure entfärben den Aether und färben sich selbst kirschroth. Essigsäure entfärbt und färbt sich selbst purpurviolett. Natronlauge entfärbt den Aether und färbt sich selbst blau. Chlorkalk entfärbt den Aether und färbt sich dunkelgrün. Natronlauge nach dem Zusatz von Essigsäure zur rothen Aetherlösung hinzugefügt, färbt sich blaugrün. Das Spectrum der rothen Aetherlösung zeigt eine Absorption bis 15, dann wieder leichte Trübung von 65 bis 77 und von da an vollständige Absorption.

28/III. Keine Blaufärbung. Dunkelbraunrother Harn, der das Methämoglobinspectrum giebt. Kein Gallenfarbstoff.

12^h. Normaler Harn. Das Blut zeigt eine beträchtliche Veränderung: bedeutende Vermehrung der weissen, theilweise totale Entfärbung der rothen Blutkörperchen. Zahlreiche Schatten, eigenthümliche farblose Sternformen und die bereits in früheren Versuchen geschilderten Veränderungen, nur in sehr viel stärkerem Grade.

In späteren Versuchen will ich nur kurz auf die hier genau geschilderte Untersuchung des Harnes zurückverweisen und nur die Abweichung von dem obigen Befunde anführen. Es zeigt sich also, dass ein Derivat des Anilin im Harn vorhanden sein muss, welches bei der mit dem Harn vorgenommenen alkalischen Aetherausschüttelung nicht in den Aether übergeht. Erst nach dem Kochen mit Salzsäure gelingt dieses, also muss das Anilin in einer Verbindung im Harne vorliegen, die erst durch die Salzsäure gespalten wird und dann aus alkalischer Lösung in den Aether übergeht.

Versuch XII.

28/III 1^h. Derselbe Kater erhält subcutan 0·8 Anilin.

1^h 15^m. Starke Zuckungen der Gesichtsmuskeln. Versucht sich aufzurichten, bricht aber zusammen. Dilatation der Pupillen. Dyspnoë.

4^h. Tiefes Coma mit Zuckungen der Nacken- und Extremitätenmuskulatur.

7^h. Aussetzender Athem.

10^h. Tod.

29/III 10^h Section: Das am Abend des 28/III gleich nach dem Tode dem Thier entnommene Blut ergiebt das Methämoglobinspectrum, ebenso wie das während der Section dem Herzen entnommene. Das Pfortaderblut zeigt das Oxyhämoglobinspectrum. An der Injectionsstelle in der Haut zeigen sich leichte Entzündungserscheinungen. Die Venen sind strotzend mit Blut gefüllt. Die Leber ist gross und icterisch. Die Gallenblase mit dunkelgrüner, sehr consistenter Galle gefüllt. Die Nieren sind klein. Die Milz ist sehr gross: ein frisches Präparat derselben, unter dem Mikroskop untersucht, ergiebt folgenden eigenthümlichen Befund: Es zeigen sich grosse gelbdurchsichtige Drusen, die scheinbar aus den auch im Harn (Versuch IX) auftretenden Tröpfchen bestehen. Um eine solche Druse haben sich in grösserer Anzahl weisse Blutkörperchen gelagert, die theils grössere, theils kleinere Tröpfchen bereits verschluckt haben. Andere wiederum umfassen seitlich die aus der Druse prominirenden gelblichen Massen.

Die Leichentheile werden in vier Portionen untersucht und zwar: Leber, Blut, Mageninhalt und Milz und geben starke Reactionen auf Chlorkalklösung. Dagegen tritt keine Rothfärbung des Aethers ein nach dem Kochen mit Salzsäure. Auch der Nachweis der Sulfosäuren gelingt nicht. Die nachträglich vorge-

nommene mikroskopische Untersuchung der Niere, Milz und Lippe, ergab eine Imprägnation der Gewebe mit den später genauer beschriebenen blauen und gelben Pigmentschollen.

Versuch XIII.

14/III 9^h 30^m. Ein Kater von 2900 g erhält subcutan 0,2 Anilin.

Im Laufe des Tages die bekannten Symptome.

15/III. Der Harn giebt eine schwache Chlorkalkreaction.

Die nach dem Kochen mit Salzsäure erhaltene rothe Aetherausschüttelung giebt dieselben Reactionen wie bei Versuch XI. Ebenso auch die spectralanalytische Untersuchung. Die Aetherausschüttelung scheidet beim Verdunsten eine bräunliche Substanz aus, die auf Zusatz von Chlorkalk dunkelgrün wird.

Das Blut ist stark verändert.

16/III. Der Harn giebt die Gallenfarbstoffreaction, aber keine Gallensäurenreaction.

17/III 10^h. Blaufärbung und Dyspnoë. Das Thier ist sehr abgemagert, sehr matt, stimmlos. Pupillen verengert. Das Blut giebt das Oxyhämoglobinspectrum, aber die Blutkörperchen sind sehr stark verändert.

Der Harn giebt Gallenfarbstoffreaction.

10^h Abends: Tod.

18/III Section: Gelblich gefärbtes Unterhautzellgewebe. An der Injectionsstelle ist die Haut dunkel-

violett, blau und gelb gefärbt. Ein mikroskopisches Präparat der Haut von der Injectionsstelle ergibt eine Imprägnation des Unterhautzellgewebes mit Anilinfarbstoffen, die eine rosenrothe, gelbe und hellblaue Färbung aufweisen. Das Blut aus der Pfortader giebt das Oxyhämoglobinspectrum. Die Leber ist icterisch. Sonst der bekannte Sectionsbefund. Der zähe, dunkelgelbe Harn aus der Harnblase wurde nach der Städeler-Frerichs'schen Methode auf Gallensäuren untersucht: Der zur Trockene verdampfte Harn wurde mit Alkohol ausgezogen, dieses Extract verdunstet, der Rückstand mit absolutem Alkohol behandelt und der trockene Rückstand dieses zweiten Extractes in Wasser aufgelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Bleiessig gefällt, der Niederschlag abfiltrirt, dann mit kochendem Alkohol extrahirt. Durch kohlen-saures Natron wurde das event. vorhandene Bleisalz der Gallensäuren im Alkoholextracte in das Natronsalz übergeführt, das Filtrat verdampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol extrahirt. Aus dieser alkoholischen Lösung werden event. die Gallensäuren durch Aether ausgeschieden und lassen sich durch die Pettenkofer'sche Reaction nachweisen. Die sorgfältig geführte Untersuchung ergab ein negatives Resultat. Sowohl Blut, wie Leber — der Mageninhalt wurde nicht untersucht. — ergaben keinen Anilingehalt.

Versuch XIV.

14/III 9^h 30^m erhält ein Kater von 3000 g. per os 0,35 Anilin.

10^h 30^m. Die Blaufärbung ist sehr stark ausgesprochen, und der ganze Symptomencomplex tritt sehr energisch auf.

11^h 30^m. Seitenlage und Erbrechen. Coma.

12^h Tod. Section: Das Blut giebt das Methämoglobinspectrum. Die Leber scheint nicht deutlich icterisch zu sein. Die Harnkanälchen in der Niere hämorrhagisch infiltrirt. Venöse Hyperämie der Hirnsinus. Ein frisches Präparat der Leber wird auf die „Blutkörperchenhaltigen Zellen (Naunyn)“ untersucht. Dieselben scheinen vorhanden zu sein. In dem mit Sublimat behandelten Präparat zeigt sich eine intensive Pigmentirung der Leber (Gallenfarbstoff?). Das in Alkohol gehärtete Präparat giebt folgenden Befund: Die in braunen Strichen angeordneten Hämorrhagieen (cf. Vers. VII), Krystalle in der für das Hämatoidin charakteristischen Form und die gelben, stark lichtbrechenden Tröpfchen, die theilweise von den Leberzellen aufgenommen zu sein scheinen. Die 3 Portionen geben deutliche Chlorkalkreaction.

Versuch XV.

4/IV 10^h. Ein Kater von 3000 g. erhält per os 0.3 Anilin.

4^h. Eine kleine Portion Harn giebt die be-

kannte Reaction auf Chlorkalkzusatz nach Ansäuerung mit Essigsäure. Deutliche Anilinreaction tritt in der alkalischen Aetherausschüttelung des Harnes auf. Der Nachweis der Sulfosäuren wird geführt. Die Aetherausschüttelung nach dem Kochen mit Salzsäure ist prachtvoll roth und giebt die bekannten Reactionen (vgl. Versuch XI und XIII).

In der Nacht: Tod.

5 IV. Section: Das Blut aus dem Herzen giebt das Methämoglobinspectrum, während das der Pfortader entnommene das Oxyhämoglobinspectrum ergibt. Alle Organe sind sehr blutreich. Die Leber ist nicht icterisch. In der Milz finden sich unter dem Mikroskop veränderte rothe Blutkörperchen und die Hämoglobintropfen; ausserdem eigenthümliche schwarzblaue Pigmentschollen von verschiedenster Grösse. Die Harnblase enthält 20 ccm. trübgelben Harn, der eine schöne Zonenreaction mit Essigsäure und Chlorkalk giebt. Nachdem die Organe in bekannter Weise behandelt worden sind, geben Mageninhalt und Leber die Anilinreaction. Im Blut tritt diese nicht auf. Ausserdem gelingt es, auch aus der Leber die rothe Aetherausschüttelung nach dem Kochen mit Salzsäure zu erhalten. Dieselbe giebt die bekannten Reactionen. Der Nachweis der Sulfosäuren gelingt nicht. Die nachträglich vorgenommene mikroskopische Untersuchung der gehärteten Präparate ergibt Folgendes:

In der Mucosa und Submucosa der Zunge und

Lippe finden sich die kleinen blauen Pigmentschollen eingelagert, daneben gelbe und hellblaue Farbstoffkörnchen. In der Lippe zeigt sich stellenweise fuchsinartig verfärbtes Gewebe.

Die Leber und Milz zeigen die bereits oben beschriebenen Hämorrhagieen in ausgedehntem Maasse.

Bei diesem Versuch möchte ich auf das Auftreten der schwarzblauen Pigmentschollen aufmerksam machen, welches für die Entscheidung der Frage, ob Dyanose oder Farbstoffimprägation bei Anilinvergiftung eintritt, von Wichtigkeit ist. Andererseits muss ich darauf hinweisen, dass es mir gelungen ist, in diesem Fall auch aus der Leber in der rothen Aetherausschüttelung das Derivat des Anilin zu gewinnen.

Versuch XVI.

14/IV 12^h. Ein kleiner Hund von c. 4000 g. erhält per os 0,7 Anilin, aber würgt einen Theil sofort aus.

4^h. Blaufärbung der Zunge.

15/IV. Der Harn giebt schöne Zonenreaction und die alkalische Aetherausschüttelung eine intensive Chlorkalkreaction. Unter dem Mikroskop zeigen sich die schwarzblauen Pigmentschollen (wie im Milzpräparat von Versuch XV).

Das Blut ist wenig verändert, enthält aber gleichfalls das schwarzblaue Pigment.

Versuch XVII.

15/IV 1^h. Derselbe Hund erhält subcutan 1,0 Anilin.

4^h 30^m. Der Hund schwankt, wie von starkem Schwindel ergriffen. Die Zunge stark bläulich verfärbt. Das Blut ist braun und zeigt eine intensive Veränderung der rothen Blutkörperchen, sowie die Körnerhaufen. Die blauen Pigmentschollen sind in dem kleinsten Blutstropfen, der aus dem Ohre entleert wurde, zu finden.

16/IV. Der Hund hat sich erholt und ist munter. Der Harn giebt schöne Anilinreaction in der alkalischen Aetherausschüttelung, sonst normal.

Versuch XVIII.

16/IV 10^h. Derselbe Hund erhält subcutan 2,0 Anilin.

4^h. Seitenlage. Coma. Das Blut ist braun und zeigt intensive Zerstörung der rothen Blutkörperchen.

17/IV. Der Harn von der Nacht giebt kein Methämoglobinspectrum, es zeigen sich aber veränderte rothe Blutkörperchen, Cylinder und blaue Pigmentschollen. Die Zonenreaction ist sehr deutlich.

11^h. Tod.

18/IV Section: Die Blaufärbung ist sehr deutlich. Das Blut in den Venen, theilweise geronnen, giebt das Oxyhämoglobinspectrum. Die Leber ist

nicht icterisch. Ein frisches Präparat derselben zeigt die blauen Pigmentschollen und Hämoglobintropfen. Dieselben finden sich auch in einem der Milz entnommenen Präparate. Die mikroskopische Untersuchung der Leber, Zunge und Haut (Injectionsstelle) ergibt im Allgemeinen dieselben Resultate, wie in den letzten Versuchen (vgl. Vers. XV). Besonders stark ist die Zunge mit gelben und grünen Körnchen imprägnirt.

Die Untersuchung der Organe ergibt Folgendes: In der alkalischen Aetherausschüttelung der Leber und des Blutes gelingt der deutliche Nachweis des Anilin. Nach dem Kochen mit Salzsäure giebt die alkalische Aetherausschüttelung der Leber im Rückstande nach dem Verdunsten des Aethers eine grünviolette Reaction auf Zusatz von Chlorkalklösung, während bei der aus dem Blute gewonnenen Ausschüttelung auf Zusatz von Chlorkalklösung eine braunviolette Färbung eintritt.

Einen Versuch, den ich in grösserem Maasstabe anstellte, will ich an dieser Stelle einschalten: eine grössere Portion Hundeharn, der Anilin und dessen Derivate enthielt, wurde zuerst mit Aether alkalisch ausgeschüttelt und darauf die wässrige Flüssigkeit mit Salzsäure gekocht. Der entweichende Dampf wurde durch ein Kühlrohr geleitet und das Destillat aufzufangen. Dasselbe wurde darauf auf Phenol untersucht: die mit Quecksilberoxyd und mit Bromwasser

angestellten Reactionen ergaben die Anwesenheit einer so geringen Menge Phenol, dass diese entschieden nicht hinreichte, um das Quantum der gepaarten Schwefelsäuren zu erklären. Die mit Salzsäure gekochte Flüssigkeit wurde mit Aether alkalisch ausgeschüttelt und dabei erhielt ich die rothe Aetherausschüttelung, welche wiederum die bekannten Reactionen gab. Von der Aetherausschüttelung wurde der Aether abdestillirt: das Destillat war vollkommen farblos und gab keine verwerthbaren Reactionen. Der nachbleibende braune Rückstand löste sich in Wasser mit rothgelber Farbe und gab folgende Reactionen:

Säuren färben die Wasserlösung schön roth.

Wird hierauf Natronlauge hinzugefügt, wird die Flüssigkeit blaugrün, dann grau.

Chlorkalklösung färbt die angesäuerte Lösung gelbbraun.

Versuch XIX.

12/IV 12^h. Eine grosse Hündin von 14,7 Kilo erhält per os 1,0 Anilin.

3^h. Starkes Erbrechen.

13/IV. Der Harn giebt die bekannte Anilinreaction und die rothe Aetherausschüttelung. Die Sulfosäure lässt sich nachweisen.

14/IV. Der dunkelgelbe Harn enthält blaue Pigmentschollen und Gallenfarbstoff.

Allgemeinbefinden gut.

Versuch XX.

27/IV 10^h. Dieselbe Hündin erhält per os 2,0 Anilin.

11^h 30^m. Blaufärbung der Zunge etc. sehr deutlich. Der Harn giebt die Zonenreaction und sehr schöne Reaction auf reines Anilin in der alkalischen Aetherausschüttelung.

12^h 15^m. Sehr starke Salivation: Der Speichel wird mit dem Harn zusammen aufgefangen und mit Aether alkalisch ausgeschüttelt. Der Rückstand der Ausschüttelung giebt eine intensive violette Reaction auf Zusatz von Chlorkalklösung.

Die alkalische Aetherausschüttelung nach dem Kochen mit Salzsäure ist schwach rosa und giebt wiederum die violette Chlorkalkreaction.

8^h. Der Harn giebt starke Reactionen.

In der Nacht: Tod.

28/IV. Section: Das Blut giebt am 30/IV untersucht das Methämoglobinspectrum. Venöse Hyperämie. Leber icterisch. Milz stellenweise deutlich rosenroth gefärbt. In den Leberzellen finden sich kleine Pigmentkörnchen (Blutfarbstoff?) in grosser Menge eingeschlossen. In Milz und Leber viel blauschwarzes Pigment. Die Leber ergiebt in der ersten Ausschüttelung deutliche Anilinreaction.

Versuch XXI.

Um den icterischen Katzenharn auch nach der Hoppe-Seyler'schen Methode auf Gallensäuren zu untersuchen, erhält ein starker Kater zuerst 0,2 dann nach zwei Tagen 0,3 Anilin, worauf am zweiten Tage icterischer Harn gelassen wird. Der Harn ist am dritten Tage noch stärker icterisch. Die beiden Harne werden auf Gallensäuren nach folgender Methode untersucht: Der Harn wurde mit Kalkmilch im Ueberschusse erhitzt, dann filtrirt, das Filtrat eingedampft, mit Salzsäure im Ueberschusse versetzt und so 24 Stunden stehen gelassen. Die Flüssigkeit wird von den am Boden sich ausscheidenden Krystallen abfiltrirt und das Filtrat mit einem starken Ueberschusse von Salzsäure $\frac{1}{2}$ Stunde lang gekocht, dann im Wasserbade bis zur Syrupconsistenz eingedampft, mit vielem Wasser versetzt und filtrirt. Die auf dem Filter nachbleibende schwarze Masse wird mit kaltem Alkohol extrahirt, das Alkoholextract mit Thierkohle entfärbt und zur Trockene verdunstet. Mit diesem Rückstande wurde die Pettenkofer'sche Reaction angestellt, die keine Rothfärbung ergab, also keine Anwesenheit von Gallensäuren ergab.

Um die Einwirkung des Giftes an Fröschen zu beobachten, injicirte ich den Thieren das Anilin subcutan. Die Extremität, in welche das Gift in reinem

Zustande applicirt worden war, schien gelähmt; zugleich entwickelte sich eine enorme, fast krampfartige Beschleunigung der Respiration, sehr erhöhte Reflexerregbarkeit, und nachdem das Thier sich erholt hatte, stellte sich nach einer zweiten Injection deutlicher Opisthotonus ein. — In den ersten 24 Stunden nach Eingabe des Giftes konnte ich unter dem Mikroskop in den durch die Capillaren der Schwimnhaut sich fortbewegenden rothen Blutkörperchen keine Veränderung entdecken. Vielleicht trat eine Vermehrung der Leukocyten ein. Nach 24 Stunden war deutlich an einzelnen Blutkörperchen eine Formveränderung nachzuweisen, sowie fast an jedem ein an der Oberfläche haftendes Tröpfchen, das offenbar den Farbstoff enthielt und ausgeschieden wurde.

So zeigte sich auch hier, scheinbar erst in zweiter Linie die Einwirkung des Giftes auf das Blut; dieselbe trat langsam und viel weniger intensiv auf, als bei Warmblütern. Es deutet dieser Umstand auf eine bedeutende Verschiedenheit in der Resistenzfähigkeit der rothen Blutkörperchen gegenüber toxischen Eingriffen. Es scheint dieses aber nicht allein bei verschiedenen Thierspecies, sondern sogar bei verschiedenen Individuen derselben Gattung, der Fall zu sein, und aus diesem Grunde lässt sich weder eine *dosis toxica* noch eine *dosis lethalis* für eine bestimmte Thierklasse fixiren. Die individuelle Verschiedenheit in der Widerstandsfähigkeit ist zu gross.

Zusammenstellung der Resultate.

Da es nicht in meiner Absicht lag die gesammte Symptomatologie der Anilinvergiftung an Thieren zu beobachten, so will ich dieselbe erst in zweiter Linie berücksichtigen und mich zuerst zu den am Anfange meiner Abhandlung aufgeworfenen Fragen wenden, die sich auf den Chemismus des Anilin im thierischen Organismus beziehen.

Die Frage, ob die lividbläuliche Verfärbung der Zunge, des Gaumens etc. bei Anilinvergiftung durch Cyanose oder durch Farbstoffimprägnation bedingt sei, muss ich dahin beantworten, dass beide Momente diese auffallende Verfärbung bedingen.

Wenn in meinen Thierversuchen die Dyspnoë eines der regelmässig wiederkehrenden Symptome ist, wenn in den Sectionsprotokollen immer wieder die pralle Füllung des Venensystems hervorgehoben werden musste, so ist die Cyanose auch *intra vitam* erwiesen. Sie ist die Folge der Dyspnoë, deren Ursachen ich später näher beleuchten möchte.

Aber gleichzeitig findet eine Farbstoffimprägnation statt. Wenn es mir gelungen ist, in jedem Blutstropfen, in den Organen, wie Leber und Milz, im Harn die schwarzblauen Pigmentschollen nachzuweisen, so müsste mich dieses Moment wesentlich in der An-

nahme bestärken: es handele sich um eine Umänderung des Anilin in Farbstoff. Ich versuchte das Pigment zu lösen, aber nicht ein einziges Lösungsmittel vermochte es. Carbonsäure griff die Farbschollen nicht an, folglich hatte ich es nicht mit Indigo zu thun.

Unter den Anilinfarbstoffen ist das Anilinschwarz ein sehr widerstandsfähiger und in den meisten Lösungsmitteln unlöslicher Körper. Durch intensive Oxydation des salzsauren Anilin mit Kali chloricum und Kupferchlorid stellte ich mir den Körper dar, und war überrascht, mich von der Aehnlichkeit dieses synthetisch gebildeten Anilinproductes und des sich im Organismus bildenden Farbstoffes, mit Hülfe des Mikroskopes überzeugen zu dürfen. Dieselben schwarzen Schollen am Rande bläulich durchscheinend, in dem einen, wie im anderen Falle.

Das Anilinschwarz löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit violetter Farbe, wovon ich mich überzeugte. Die im Harn und Blut gefundenen Pigmentschollen lösten sich nicht in concentrirter Schwefelsäure, doch dürfte der Grund dafür vielleicht in dem Umstande liegen, dass sich das Pigment im Organismus fest an organische Substanzen geheftet hatte und dort in einer festeren Verbindung vorlag, als diejenige war, die ich durch Synthese gewonnen hatte.

Das Mikroskop schien mir die Identität jener beiden Farbstoffe wahrscheinlich zu machen, so dass ich annehmen möchte, dass das Anilin sich im Blut

theilweise zu jener hohen Oxydationsstufe, dem Anilinschwarz oxydirt habe.

In den Fällen, in welchen ich den Thieren das Gift subcutan beigebracht hatte, zeigte sich eine Imprägnation des Unterhautzellgewebes mit rothen, blauen und gelben Farbstoffen, ja das Gewebe machte stellenweise den Eindruck eines mit Fuchsin gefärbten mikroskopischen Präparates. Auch hier Oxydationsprodukte des Anilin, offenbar Fuchsin- und Anilinblauartige Substanzen, die die Färbung bedingten.

Neben den blauen Pigmentschollen liess sich das reine Anilin in vielen Fällen gleichfalls in den Organen, im Blut und im Harn nachweisen. Je grösser die Dosis war, die dem Thier beigebracht wurde, desto stärker trat die Anilinreaction in der ersten alkalischen Aetherausschüttelung auf. Es schien aber das Anilin in keinem constanten Verhältniss zu seinem Derivat ausgeschieden zu werden, denn die Menge des unverändert ausgeschiedenen Anilin schien mit Vergrösserung der Dosis schneller zu wachsen.

Wie bereits die Untersuchung Müller's zeigt, wurde ein Theil des Giftes als gepaarte Sulfosäure ausgeschieden. Der Nachweis der Sulfosäuren im Harn gelang mir gleichfalls und zwar in grösserer Quantität, als dass ich die Anwesenheit derselben durch die geringe Menge des Phenols hätte erklären können. In dem Versuch XX erhielt ich sogar nach dem Kochen des Harns mit Salzsäure und darauf-

folgender alkalischer Ausschüttelung wiederum die Reaction des reinen Anilin, so dass ich annehmen kann, dass ein Theil des Anilin sich direct mit der Schwefelsäure gepaart habe und durch das Kochen mit Salzsäure wiederum in Freiheit gesetzt worden sei. Jedenfalls war aber auch hier der grössere Theil des Giftes nicht als Anilin mit der Schwefelsäure verbunden, sondern als Derivat desselben.

Es sollte dieses Derivat nach Schmiedeberg, Tauber und Müller das Paramidophenol sein. Müller wies dasselbe durch eine von Richter angegebene Reaction nach.

Das Paramidophenol lässt sich nach den Lehrbüchern durch Reduction des Paranitrophenol z. B. mit Zinn und Salzsäure oder Eisen und Salzsäure darstellen, ist dabei ein höchst veränderlicher Körper, der in kurzer Zeit bereits seine charakteristischen Eigenschaften einbüsst.

Wird das Paramidophenol mit Zink und Salzsäure durch vorsichtiges Erwärmen auf dem Dampfbade dargestellt, so entsteht eine farblose Flüssigkeit, die sich in kurzer Zeit an der Luft braungelb färbt und allmählig trübt. Setzt man zu dieser Flüssigkeit einen Tropfen Chlorkalklösung, so färbt sich dieselbe anfangs violett, geht aber sofort in gelbgrün und olivgrün über. Wird nach Zusatz von Phenol ein Tropfen Eisenchloridlösung dem Paramidophenol hinzugefügt, so entsteht eine prachtvoll rothe Färbung, die auf

Zusatz von Natronlauge oder Ammoniak in blau übergeht (Richter und Müller). Säuren verändern die schwach saure Paramidophenollösung garnicht. Natronlauge, direct hinzugesetzt, wird schön violett, ebenso Eisenchlorid. Fügt man verdünnte Schwefelsäure (1 : 16) und Kaliumbichromat zum Paramidophenol, so entsteht sofort eine Violettfärbung und beim Erwärmen bildet sich Chinon, welches an seinem charakteristischen Geruch erkennbar ist.

Aus saurer Lösung lässt sich das Paramidophenol mit Aether nicht ausschütteln, dagegen aus neutraler und alkalischer. Die Aetherausschüttelung ist fast farblos, nimmt aber, wenn die wässrige Lösung sich durch Einwirkung von Luft bereits braungelb gefärbt hatte, eine rothe oder rothbraune Färbung an. Die wässrige Flüssigkeit hat eine dunkel schwarzgrüne Farbe, die in tief braunviolett übergeht. Hier handelt es sich jedenfalls um eine durch Lufteinwirkung (event. Mithülfe von Alkali) erfolgende Zersetzung des Paramidophenol.

Wird die rothe Ausschüttelung mit einer Säure geschüttelt, so wird diese selbst dunkelroth und entfärbt den Aether. Fügt man nun Natronlauge hinzu, so färbt sich diese blau; fügt man Chlorkalklösung hinzu, färbt sich diese gleichfalls blau, geht aber sofort in dunkelolivgrün über. Verdunstet man die rothe Aetherausschüttelung auf dem Uhrglase, so bleibt ein röthlichbrauner Rückstand, der durch Säuren roth gefärbt

wird. Wird hierzu Chlorkalklösung gebracht, so färbt sie sich blau, dann grün, ebenso bei Zusatz von Natronlauge. Eisenchlorid macht violett. Ebenso gelingt die Phenol-Eisenchloridprobe sehr schön.

Anmerkung. Das Paramidophenol lässt sich auch mit Amylalkohol aus alkal. Lösung ausschütteln. Beim Verdunsten des Alkohol's scheiden sich rothe Tröpfchen aus (wie bei den Versuchen mit Anilin und Amylalkohol), die sich in Amylalkohol wieder mit rother (murexidartiger) Farbe lösen. Die ganze Flüssigkeit wird im Lauf von 24 Stunden eine braune harzige Masse. Dragendorff erhielt dieselbe Farbe bei den mit Menschenharn (siehe Dehio: l. c.) nach Anilinvergiftung mit Amylalkohol vorgenommenen Ausschüttelungen.

Mit einer grösseren Portion der aus dem Harn (Versuch XX) durch Kochen mit Salzsäure gewonnenen alkalischen Aetherausschüttelung controllirte ich die Uebereinstimmung beider Körper. Die Reactionen traten präzise ein, nur selbstverständlich viel schwächer, da ich es ja im Harn mit ganz geringen Quantitäten zu thun hatte. Somit darf ich wohl annehmen, dass der Nachweis der Paramidophenylschwefelsäure im Harn der mit Anilin vergifteten Thiere gelungen ist. Noch hinzufügen will ich, dass in einzelnen Fällen (in Versuch XIX) die nach dem Kochen mit Salzsäure mit dem Harn vorgenommene alkalische Aetherausschüttelung mir gleichfalls ein rothgelbes Product lieferte, das sich aber mit Säuren nicht aus dem Aether entfernen liess. Die Säure

färbte sich gelb, während der Aether eine violettrosa Farbe behielt.

Ein ähnliches Derivat erhielt ich, wenn der Reductionsprozess des Paranitrophenol noch nicht vollendet war, in der alkalischen Aetherausschüttelung. Wir haben es offenbar im letzteren Falle mit einem Zwischenproduct des Paranitrophenol und Paramidophenol zu thun, von dem ja allerdings bei den Thierversuchen nicht die Rede sein kann. Ich glaube, dass auch bei diesen ein Theil des Anilin noch in anderen Abkömmlingen desselben im Harn zu erwarten ist, da schon meine Versuche eine grosse Variabilität der Erscheinungsformen des Anilin darbieten, doch dürfte der Nachweis derselben mit vielen Schwierigkeiten verknüpft sein.

Wie weit die Verunreinigung der Toluidine die Verschiedenartigkeit der Resultate mitbedingte, gehört nicht mehr ins Bereich meiner Arbeit. Fasse ich kurz meine Resultate zusammen, so kann ich folgendes behaupten: Nach Einverleibung des Anilin, in reinem Zustande oder als Salz, wird dasselbe im Harn theils rein ausgeschieden, theils als Paramidophenylschwefelsäure und als blauschwarzes Pigment, welches wahrscheinlich Anilinschwarz ist. In den Organen lassen sich dieselben Substanzen mit Sicherheit gleichfalls nachweisen. Ich muss aber zugeben, dass sich noch andere Umwandlungsproducte des Anilin in den Organen und im Harn finden lassen würden.

Methämoglobinbildung und Icterus.

Die merkwürdige Variabilität im Auftreten des Methämoglobin- und Oxyhämoglobinspectrums bei der spectroscopischen Untersuchung des Blutes in meinen Versuchen wurde bereits betont. Ich möchte in knapper Form die Thatsachen geordnet darlegen, welche die Blutveränderung betrafen, und daran einige Vermuthungen anknüpfen, die vielleicht geeignet sein dürften, die Eigenthümlichkeit des Methämoglobin zu erklären.

1. Der mikroskopische Nachweis von intensiver Veränderung rother Blutkörperchen *intra vitam* bedingt noch nicht den spectralanalytischen Nachweis des Methämoglobin.

2. Methämoglobin lässt sich in dem Körperblute *intra vitam* nachweisen, während bloss eine sehr geringe Zahl der rothen Blutkörperchen verändert ist.

3. In manchen Fällen lässt sich im Leichenblut innerhalb der nächsten 24 Stunden nach dem Tode kein Methämoglobin nachweisen, obgleich dessen Anwesenheit kurz vor dem Tode constatirt war, oder dasselbe ist z. B. in den Jügarvenen vorhanden, während das Pfortaderblut das Oxyhämoglobinspectrum liefert.

4. Einzelne Methämoglobinlösungen lassen sich tagelang an der Luft unverändert aufbewahren, während andere sich sofort in Oxyhämoglobin verwandeln.

Ohne auf die schwierige Frage des Verhältnisses vom Oxyhämoglobin zum Methämoglobin einzugehen, glaube ich, aus den oben ausgesprochenen vier Sätzen schliessen zu dürfen, dass wir es mit verschiedenen Formen des Methämoglobin zu thun haben. In dem einen Fall geht das Methämoglobin sehr schnell unter der Einwirkung der Luft, vielleicht auch des zum Verdünnen benutzten Wassers, in Oxyhämoglobin über, im andern Fall verhält es sich gegen diese Factoren längere Zeit hindurch indifferent. Die Annahme wäre vielleicht gerechtfertigt, dass wir es mit einer labileren und einer stabileren Form des Methämoglobin zu thun haben.

Wann tritt die eine, wann die andere Form auf?

Wenn durch die Untersuchungen von A. Schwartz ¹⁾ eine Einwirkung der Leukocyten auf Zerstörung und Wiederaufbau des Hämoglobin in Blutkrystall-Lösungen höchst wahrscheinlich gemacht worden ist, wenn in seinen Versuchen nach dem Schwunde, sowie vor dem Wiederauftreten des Oxyhämoglobin in jenen mit Leukocyten versetzten Blutkrystall-Lösungen stets das Methämoglobinspectrum auftritt, dürfte es da nicht wahrscheinlich sein, dass wir es im ersten Fall — Auftreten eines intensiven Methämoglobinstreifens nach dem Schwunde des Oxyhämoglobin — mit dem stabilen, im zweiten Fall dagegen mit dem labilen Methämo-

1) A. Schwartz. Ueber die Wechselbeziehung zwischen Hämoglobin und Protoplasma etc. Dorpat 1888. Diss.

globin zu thun haben. Diese letztere Form — ich möchte sie Restitutionsmethämoglobin nennen — ist den Einflüssen der Luft viel leichter ausgesetzt, da die Verbindung schon *intra corpus* auf dem Wege ist, sich zu Oxyhämoglobin umzuwandeln. Wir finden sie in den Fällen, wo kleinere Dosen Anilin längere Zeit gegeben wurden, also ein Wiederaufbau des Hämoglobin sich wohl schon etabliren konnte.

Die stabile Form — ich will sie Destructionsmethämoglobin nennen — ist in den Fällen nachweisbar, in welchen grosse Dosen des Giftes gegeben wurden, wo der Tod schnell erfolgte und keine beginnende *restitutio ad integrum* vorauszusetzen war.

Löst sich jetzt auch nicht der Widerspruch, dass in derselben Leiche das Pfortaderblut das Oxyhämoglobinspectrum, das der Jugularvenen aber das Methämoglobinspectrum lieferte?

Wäre es nicht denkbar, dass unter dem Einfluss der Milz (die nach Schwartz gleichfalls einen bedeutenden Antheil am Wiederaufbau des Hämoglobin hat) das Milzvenen und dadurch auch das Pfortaderblut jenes Restitutionsmethämoglobin enthielt, welches sich an der Luft sofort in Oxyhämoglobin verwandelt, während das Blut der Jugularvenen noch unter dem deletären Einfluss des Giftes steht und das Destructionsmethämoglobin enthält, das, auch mit Wasser verdünnt, das deutliche Methämoglobinspectrum giebt?

Ich konnte diese Frage nur beiläufig berühren,

wie ich bereits in der Einleitung zu meiner Abhandlung hervorhob — doch würde eine genauere Prüfung dieser Verhältnisse mit Sicherheit wichtige Thatsachen zu Tage fördern.

Um den Einfluss des Anilin auf das Blut extra corpus zu prüfen, wurden mehrere Blutproben mit verschiedenen Quantitäten einer wässrigen Anilinlösung von 1 : 100 versetzt. Auf 1 Ccm. Blut kamen in den verschiedenen Proben 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, und 5,0 dieser Anilinlösung. Im Verlauf von neun Tagen änderte sich das Oxyhämoglobinspectrum absolut nicht.

Dieselbe Quantität Blut wurde nun mit denselben Quantitäten einer kaltgesättigten etwa 10 % Anilinlösung versetzt. Nach 24 Stunden zeigte die erste Probe (auf 1 Ccm. Blut 0,25 der Anilinlösung) das Methämoglobinspectrum, während die anderen Proben zu einer fleischfarbenen Emulsion geronnen waren, die sich nicht spectrokopiren liess.

Mit einer kaltgesättigten Lösung von salpetersaurem Anilin stellte ich ähnliche Versuche an. Hier zeigte sich eine mit grosser Präcision auftretende Umwandlung des Oxyhämoglobin in Methämoglobin, die ich dazwischen im Laufe einer halben Stunde erzielte. Dabei verschwanden die dem Oxyhämoglobin entsprechenden Absorptionsstreifen fast vollständig, und nach Zusatz reducirender Substanzen traten diese wieder auf. Dann erschien das Spectrum des reducirten Hämoglobin und damit war erwiesen, dass

ich es anfangs nicht mit dem Spectrum des sauren Hämatin, sondern dem des Methämoglobin zu thun hatte.

Wenn Leber, Milz und Knochenmark vorzüglich die Organe sind, welche das abgenutzte Material der rothen Blutkörperchen in neu geschaffener Form wiederum dem Arbeitsfelde des Organismus zuführen, so muss ihnen diese Arbeit in besonders hohem Masse zufallen, wenn der Zerfall der rothen Blutkörperchen ein beschleunigter ist. Bei der Anilinvergiftung tritt dieser Umstand ein. Die Organe werden von dem modificirten Blutfarbstoff, der in Form von gelblichen Drusen, Tropfen und Körnchen auftritt, geradezu überschwemmt, wie ich dieses zu beobachten Gelegenheit hatte. Eines Theiles dieses zu reichlichen Materials entledigt sich der Organismus durch die Niere: es entsteht Methämoglobinurie, die Körnchen lassen sich auch mikroskopisch im Harn nachweisen. Ein anderer Theil wird vielleicht in Milz und Knochenmark den weissen Blutkörperchen einverleibt (s. Versuch XII) um den für spätere Zeit nothwendigen Blutfarbstoff aufzuspeichern und weiter zu verwenden. Die Leber hat ihre eigene ausgesprochene Function, und was sich ihr an überschüssigem Material bietet, wird in ihrer specifischen Thätigkeit verwandt. Aus dem Blutfarbstoff

entsteht wahrscheinlich der Gallenfarbstoff, ja die kleinen Blutfarbstoffkörnchen werden von den Leberzellen verschluckt, wie das auch andere Forscher gesehen haben, um innerhalb der Zelle den Umwandlungsprozess durchzumachen. Eine starke Ueberproduction von Gallenfarbstoffen findet statt, die Galle staut sich, weil die geringen Druckkräfte, mit denen sie zu rechnen hat, nicht im Stande sind, die Massen auf dem normalen Wege zu entleeren. Auch die Pfortader, in welcher wohl durch directe Resorption des Giftes vom Darmkanal aus eine besonders intensive Zerstörung der rothen Blutkörperchen stattfindet, führt der Leber das reiche Material zur Gallenfarbstoffbildung zu und bedingt zugleich eine Stauung in den Capillaren um die Vena centralis. Alle diese Momente begünstigen das Missverhältniss zwischen dem Druck in den Blutwegen und dem in den Gallengängen — es findet Resorption der Galle ins Blut statt, es entsteht Icterus.

Wenn nun bei der Anilinvergiftung die Gallensäuren im Harn nicht sicher aufzufinden sind und sich nur der Gallenfarbstoff im Harn nachweisen lässt, so glaube ich dieses Moment durch folgende Hypothese erklären zu können. Wenn im Blutfarbstoff das Material zur reichlicheren Gallenfarbstoffbildung geboten ist, so vertheilt sich die in keiner Weise veränderte Menge der Gallensäuren auf das gesammte Quantum der Galle, welches enorm gewachsen ist, so dass sich die

minimen Mengen von Gallensäuren, im Harn nicht mehr deutlich nachweisen lassen.

Wenn Stadelmann nachwies, dass bei dem durch Toluyldiamin erzeugten Icterus sich stets Gallensäuren im Harn finden liessen, so dürfte dieses wohl vielleicht auf eine nervöse Wirkung des Giftes auf die Centra der gesammten Gallenproduction zurückzuführen sein, wodurch dann auch die Menge der Gallensäuren eine übernormale wäre. Dass das Anilin anders als das Toluyldiamin auf die Thiere einwirkt, wäre möglich, da Stadelmann bei Katzen meist Hämoglobinurie und sehr geringen Icterus, bei Hunden nur Icterus durch Eingabe des Giftes erzeugte, ich aber beide Symptome vice versa an Katzen hervorrufen konnte.

Es müssten zur Bestätigung der oben angeführten Hypothese quantitative Gallenanalysen gemacht werden, um den Procentgehalt der Gallensäuren in der normalen und den in der pathologischen Galle zu eruiren.

Es stimmen meine Versuche somit fast vollständig mit den von Afanassjew bei Toluyldiaminvergiftung beobachteten Resultaten überein, so dass wir es also bei der Anilinvergiftung mit dem „hämohepato-genen Icterus (Afanassjew)“ zu thun haben.

Allgemeine Symptomatologie bei Anilinvergiftung.

Anknüpfend an die beiden ausführlicher beschriebenen Symptome der Methämoglobinbildung und des Icterus, will ich nur kurz den übrigen Symptomencomplex schildern. Die bereits kurze Zeit nach Eingabe des Giftes auftretende Dyspnoë ist das erste Moment, welches dem Beobachter auffällt. Das Thier athmet oberflächlich, schnell und unregelmässig. Bereits Leloir erklärte die Dyspnoë durch den Umstand, dass die rothen Blutkörperchen die Fähigkeit verloren hätten den Sauerstoff abzugeben — also als directe Folge der Blotalteration. Ich glaube, dass Leloir darin Recht hat, denn Muskelzuckungen die durch Erschwerung der mechanischen Athmungsarbeit, die Dyspnoë bedingen könnten, habe ich nicht beobachtet — ja bei Eingabe sehr grosser Dosen waren bloss Zuckungen der Gesichtsmuskulatur und leichte kaum Convulsionen zu nennende Bewegungen der hinteren Extremitäten bemerkbar. Paralysen und Paresen habe ich gleichfalls nicht constatiren können, glaube dagegen die Gesamtstörung der Motilität durch den Schwindel erklären zu können, der wohl bei den meisten die Blutkörperchen zerstörenden Giften auf-

tritt. — Die Herzthätigkeit ist beschleunigt und dieses Moment, sowie die Beschleunigung der Athmungsfrequenz sprechen direct gegen eine Resorption der Gallensäuren in grösseren Quantitäten, da diese gerade das umgekehrte Resultat bewirken. Die Dilation der Pupillen liess sich nicht constant beobachten, ebenso Salivation, die allerdigs in einzelnen Fällen sehr hochgradig auftrat. Die Temperatur sinkt rapid, (bei Katzen von 40,7—34,3 in Verlauf von 2 Stunden) was wohl durch verminderte Wärmeproduktion zu erklären ist, da ein grosser Theil der rothen Blutkörperchen zum Lebensprozess untauglich geworden ist, und dadurch der Gesamtstoffwechsel bedeutend herabgesetzt ist.

Der gesammte Symptomencomplex verdankt seine Entstehung der tief eingreifenden Zerstörung der Blutkörperchen; sonach ist das Anilin ein typisches Blutgift.

Dorpat im pharmac. Institut. Mai 1888.



Thesen.

1. Blutgifte, die den Chemismus der rothen Blutkörperchen alteriren, beeinflussen auch die Vitalität der Leukocyten.
 2. Jeder Icterus ist Stauungsicterus.
 3. Die Darreichung des Antifebrin ist bei anämischen Individuen contraindicirt.
 4. Bei Cardialgie in Folge von Magenerweiterung ist die Magenausspülung in erster Linie anzuwenden.
 5. Bei Magenerweiterung ist die quantitative Einschränkung der Diät von weit höherem Nutzen, als die qualitative.
 6. Der Spasme fonctionnel (Duchenne) ist keine coordinatorische Beschäftigungsneurose.
-