

86982 ⁶

Beiträge

zur

Toxikologie des Ortho- und Para-Toluidin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

B. A. Treitenfeld.



Ordentliche Opponenten:

Privatdoc. Dr. F. Krüger. — Prof. Dr. B. Körber. — Prof. Dr. G. Dragendorff.

Dorpat.

Druck von C. Mattiesen.

1888.

58208

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Prof. Dr. G. Dragendorff.

Dorpat, den 21. Octbr. 1888.

Nr. 429.

Decan: Raehlmann.

Herrn Professor Dr. G. Dragendorff, auf dessen Veranlassung ich die vorliegende Arbeit unternahm, erlaube ich mir für die umsichtige und liebenswürdige Leitung meiner Untersuchungen ganz ergebenst zu danken.

Desgleichen danke ich Herrn Privatdocenten Dr. F. Krüger, für die Bereitwilligkeit mit der er mir die Hilfsmittel des Physiologischen Instituts zur Verfügung stellte.

D 90 954

Zu meiner Untersuchung des Toluidin vom Standpunkte der Toxikologie wurde ich durch die neueren Arbeiten über Anilin angeregt. Das Toluidin hat insofern eine praktische Bedeutung, als das rohe Anilinöl ein Gemisch von Anilin und Toluidin darstellt, in welchem Letzteres oft in recht grosser Menge vertreten ist.

Wenn nun über Vergiftungen von Menschen mit Toluidin bis jetzt noch nichts veröffentlicht worden ist, so dürfte dieses wohl nur darauf zurückzuführen sein, dass das Toluidin in der Farbenindustrie nur selten rein zur Verwendung kommt, und die durch Anilinöl herbeigeführten Vergiftungen einfach als Anilinvergiftungen aufgefasst wurden, während es sich bei ihnen doch oft um die Wirkung eines Gemisches handelte.

Die wenigen Angaben, welche sich in der Literatur über die Toluidinwirkung vorfinden, beziehen sich nur auf einzelne Aeusserungen dieser.

Eulenburg¹⁾ schliesst aus 3 Thierversuchen auf eine Aehnlichkeit der Wirkung von Toluidin mit der des Anilin, hält aber die Toluidindämpfe für giftiger. Er

1) Eulenburg, Handbuch der Gewerbe-Hygiene 1876.

beobachtete in einem Falle bei einem Kaninchen, nach einer Dosis von 1,0 grm. per os, eine 10 Stunden dauernde Betäubung, bei einem anderen Kaninchen nach 0,5 grm. per os anfangs verminderte Fresslust. In beiden Fällen folgte Genesung. Im dritten Falle setzte er eine Taube den Dämpfen von 70 Tropfen Toluidin aus. Es trat Schwanken, erschwerte Respiration und Erbrechen ein, und nach scheinbarer Erholung erfolgte am 4. Tage unter tonischen und klonischen Krämpfen der Tod.

Bei der Section erwiesen sich Venen und Herz gefüllt mit schwarzem, zum Theil geronnenem Blute.

Wenn nun Eulenburg sich auch darauf beschränkt die auffallendsten Vergiftungssymptome zu notiren, so geht aus denselben doch hervor, dass das Toluidin auf das centrale Nervensystem und auf das Blut wirkt.

Rabuteau¹⁾, dessen Abhandlung mir im Original nicht zugänglich war, fand gelegentlich seiner Studien über die curareartige Wirkung der von Anilin und Toluidin abgeleiteten quaternären Ammoniumbasen, dass weder Anilin noch Toluidin die motorischen Nerven lähmt.

Hammerbacher²⁾ fiel die Giftigkeit des Para-Toluidin auf, als er die Toluidine auf ihre Fähigkeit Aetherschweifelsäuren zu bilden untersuchte. Er beobachtete starke Depression, absolute Nahrungsverweigerung, Anurie, heftige Reizzustände der Nasen- und Rachen-schleimhaut und endlich Albuminurie. Nach der gleichen Dosis Ortho-Toluidin trat wohl Erbrechen auf, sonst aber nichts bemerkenswerthes.

1) Mem. de la Soc. de Biol. p. 29.

2) Pflüger's Archiv für Physiol. 33 pag. 102.

Hinsichtlich der Veränderungen, welche das Toluidin im Organismus erleidet, hat Hammerbacher¹⁾ nachgewiesen, dass Ortho-Toluidin Aetherschweifelsäure bildet, Para-Toluidin dagegen nicht. Er constatirt nach Eingabe von Ortho-Toluidin eine starke Zunahme der Aetherschweifelsäuren im Harn, spricht sich aber über den aromatischen Bestandtheil der gepaarten Verbindung nicht weiter aus.

Baumann und Herter²⁾ untersuchten nur das Para-Toluidin, und fanden keine Zunahme der Aetherschweifelsäuren.

Graebe und Schultzen³⁾ erwarteten nach Toluidin-Eingabe Amidobenzoensäure und Amidohippursäure im Harn, konnten dieselben aber nicht nachweisen.

Aus allem Vorhergehenden erhellt zur Genüge, dass wir uns bei dem Toluidin durchaus nicht einem toxiologisch indifferenten Körper gegenüber befinden. Hieraus, wie auch aus seiner Stellung als dem Anilin homologe Base, resultirt die Forderung, seinen physiologischen Wirkungen näher zu treten.

Meine Untersuchungen stellte ich sowohl mit Ortho- als auch mit Para-Toluidin an, da Hammerbacher (l. c.) bereits auf einzelne, wesentliche Unterschiede in ihrem Verhalten hingewiesen hatte.

1) l. c. pag. 101.

2) Zeitschrift für physiol. Chemie I, pag. 266.

3) Reichert's u. Du Bois-Reymond's Archiv 1867, pag. 169.

Das Meta-Toluidin musste ich unberücksichtigt lassen, weil es mir in gehöriger Reinheit nicht zu Gebote stand.

Als Versuchsthiere benutzte ich Katzen, Hunde und Frösche.

Das Gift wurde subcutan und per os applicirt. Wesentliche Unterschiede in Bezug auf Schnelligkeit des Eintritts oder Intensität der Erscheinungen gelangten dabei nicht zur Beobachtung. Ein erschwerendes Moment für die Beurtheilung lag in der ausserordentlich verschiedenen Empfindlichkeit sowohl der einzelnen Thiere, wie auch ein und desselben Thieres zu verschiedenen Zeiten, gegen das Gift.

Eine Normirung der Dosis war aus obigem Grunde sehr erschwert. Die tödtliche Dosis für annähernd gleich schwere, erwachsene Katzen schwankte für das Ortho-Toluidin meistens zwischen 0,3—0,8, obgleich auch einmal der Tod nach 0,15 und 0,2 eintrat. Das Para-Toluidin erwies sich im Allgemeinen als giftiger. Hunde fand ich, wenn ich das Gift auf dasselbe Körpergewicht berechnete, im Ganzen weniger empfindlich.

Bei Fröschen trat fast constant der Tod ein, wenn die Dosis 0,005 überstieg.

Die Symptome

zeigen im Allgemeinen eine grosse Uebereinstimmung, abgesehen von graduellen und zeitlichen Verschiedenheiten. Die ersten Vergiftungserscheinungen treten gewöhnlich eine halbe bis eine Stunde nach Einführung des Giftes auf. Das Thier macht beständig Leckbewegungen,

wird dyspnoisch, legt sich in selteneren Fällen gleich auf die Seite, viel häufiger jedoch geräth es in einen rauschähnlichen Zustand, wird unruhig, bewegt sich unsicher, fällt leicht um, die hinteren Extremitäten sind am stärksten in der Bewegungsfähigkeit beeinträchtigt. Jede stärkere Bewegung erhöht die Dyspnoe. Allmählig bildet sich ein mehr weniger starker Speichelfluss und eine livide Verfärbung der Mundschleimhaut aus. Zuweilen erfolgt auch Erbrechen und Defaecation, meist aber nur bei innerlicher Darreichung des Giftes. Im weiteren Verlauf schwindet die motorische Unruhe, das Thier liegt bewegungslos, schlaff da, zeitweilig oder beständig auf der Seite. Die Sensibilität ist stark herabgesetzt, dagegen zuckt das Thier bei jedem stärkeren Geräusch zusammen. Jetzt treten in leichteren Fällen ganz vorübergehend tonische oder klonische Krämpfe auf, in schweren dagegen schwache, beständige Zuckungen ganzer Muskelgruppen oder aber der gesammten Muskulatur, diese dauern mit abnehmender Intensität meist bis zum Tode fort. In einigen Fällen fehlten die Convulsionen. Nach grösseren Gaben kommt constant Anurie vor und tiefes Coma.

Die Temperatur sinkt von vorn herein mit mehr oder weniger gleichmässiger Schnelligkeit, sie erreichte in einem Falle ihr Minimum bei 30,5°. Der Puls ist immer beschleunigt, erreicht zuweilen ganz bedeutende Zahlen, wird aber später unregelmässig und die Frequenz nimmt beständig ab (Agone).

Das Blut zeigt oft schon nach 2—3 Stunden histologische Veränderungen, die rothen Blutkörperchen sind maulbeerförmig etc. Einige Stunden später ist das Blut braun, enthält Methämoglobin.

Die Athmung ist zuweilen röchelnd, oberflächlich, verhält sich aber hinsichtlich ihrer Frequenz analog dem Pulse. Gegen Ende zeigt sie den Cheyne-Stokes'schen Typus.

Unmittelbar vor dem Tode erweitern sich die Pupillen ad maximum, dann sistirt die Athmung und etwa 5 Minuten später das Herz. Der Tod erfolgt in der Mehrzahl der Fälle nach 24—36 Stunden, in ganz vereinzelt aber, selbst nach relativ kleiner Dosis von 0,2, schon nach 3—6 Stunden.

In Fällen, die mit Genesung endigen, treten die beschriebenen Symptome weniger prägnant auf. Die Zuckungen und das Coma fehlen meist und die Anurie ist nicht constant. Das Thier ist apathisch und frisst nicht. Die beginnende Reconvalescenz kennzeichnet sich durch allmähliges Ansteigen der Temperatur, welche in solchen Fällen meist nicht unter $34,5^{\circ}$ sinkt. Dieses Ansteigen beginnt gewöhnlich innerhalb der ersten 12—24 Stunden. In den nächsten Tagen erreicht dann die Temperatur die Höhe von $39,5$ — 40° und kehrt dann allmählig zur Norm zurück. Nach 3—4 Tagen lässt sich gewöhnlich keine erhebliche Störung des Allgemeinbefindens mehr bemerken. Die Temperatursteigerung während der Reconvalescenz dürfte wohl nur mit der Regeneration des Blutes in Zusammenhang stehen.

In der geschilderten Weise äussert sich die Wirkung des Ortho-Toluidin und im Wesentlichen auch die des Para-Toluidin. Letzteres ruft ausserdem noch Reiz- und Entzündungserscheinungen von Seiten der Schleimhäute hervor, welche ich mit einer Ausscheidung des Toluidin auf die Schleimhaut in Verbindung bringen möchte.

Die Cyanose ist im Allgemeinen etwas weniger ausgeprägt als beim Ortho-Toluidin. Gewöhnlich trat neben dem Speichelfluss heftiges Niessen auf. In einem Falle kam es nach 3tägiger Application von 0,5—1,0 grm. per os zu starker Entzündung sämtlicher Schleimhäute, welche, nach Aussetzung des Mittels sich selbst überlassen, nach 10 Tagen zur Heilung gelangte.

Beide Toluidine führen nach längerer Anwendung zu Icterus und Hämoglobinurie.

Fröschen wurde das Gift ausschliesslich subcutan beigebracht in Form einer 5%igen salzsauren Lösung.

Wurde die Injection in eine Extremität gemacht, so trat wenige Minuten darauf Unbeweglichkeit des betreffenden Beines ein, welche einige Zeit anhielt. Das Bein war meist schlaff, in einzelnen Fällen machte sich eine gewisse Steifheit bemerkbar. Wurde die Injection in den Rücken gemacht, so trat in einzelnen Fällen Opisthotonus auf, in anderen Fällen dagegen als erstes Symptom vorübergehend allgemeine Paralyse. Die Thiere lagen wie leblos da, wurden sie künstlich respirirt, so erfolgten bald spontan einzelne Respirationsbewegungen; nach etwa 5 Minuten rufen sensible Reize schon deutliche Reaction hervor. Dann wird der Herzschlag sichtbar und etwas später treten schwache Athembewegungen auf, die sich allmählig verstärken. — In der Mehrzahl der Fälle zeigen sich anfangs nur Respirationsstörungen, die Athmung ist flach und beschleunigt oder mühsam, der Thorax macht starke unregelmässige Excursionen während er unter normalen Verhältnissen bei ruhiger Athmung keine Bewegungen erkennen lässt.

Nach diesen verschiedenen Anfangsstadien verlaufen

die einzelnen Fälle in mehr übereinstimmender Weise. Eine Abweichung von dem Wirkungsbilde bei Warmblütern tritt hier in sofern ein, als die Frösche sich im Laufe des Tages mehrmals scheinbar erholen, um nach einiger Zeit wieder vollständig zu collabiren. Die Athmung sistirt dann zuweilen 1 Minute oder ist unregelmässig und kaum wahrnehmbar, der Thorax steht dabei oft in hochgradiger Inspirationsstellung, während das Thier schlaff und reactionslos meist mit offenen, zuweilen aber auch mit geschlossenen Augen daliegt. Allmählig treten dann leise Zuckungen, meist zuerst in den hinteren Extremitäten auf, und das Thier erholt sich. In dieser Periode der Erholung zeigen die Thiere zuweilen erhöhten Bewegungstrieb, grösstentheils aber sind sie ruhig und ziemlich apathisch. Die Sensibilität ist stark herabgesetzt. Die Reflexerregbarkeit durch Gehörseindrücke zeigt keine Steigerung.

Eine Wirkung aufs Blut ist intra vitam nicht zu bemerken.

Der Tod tritt nach einer Dosis von 0,007 nach 4—12 Stunden ein, nach grösserer oft in wenigen Minuten.

Sectionsbefund.

Bei mit Toluidin vergifteten Hunden und Katzen ergab die Section Folgendes:

Pupillen hochgradig erweitert.

Schädelhöhle: Die Venen der Dura und Pia meist stärker gefüllt mit theerfarbigem Blut. Am Gehirn nichts Abnormes.

Brusthöhle: Lungen stark collabirt, hellroth. In einigen Fällen fanden sich vereinzelt subpleurale Ecchy-

mosen. Der Blutgehalt der Lungen war ein mittlerer. — Die obere Hohlvene war stark gefüllt, im Herzbeutel kein fremder Inhalt. Der rechte Ventrikel war stark gefüllt mit theerfarbigem Blut und zahlreichen Gerinnseln, der linke Ventrikel contrahirt, leer oder nur wenige Gerinnsel enthaltend.

Bauchhöhle: Meist kein fremder Inhalt vorhanden, nur in 2 Fällen von Para-Toluidin-Vergiftung fanden sich einige Cub-Cm. einer schwach blutig gefärbten, sehr eiweissreichen Flüssigkeit vor. Die Untersuchung dieser Flüssigkeit auf Para-Toluidin fiel negativ aus. Milz gewöhnlich dunkel braunroth mit einzelnen schwarzblauen Flecken, blutreich. Leber meist gross, blutreich, in einzelnen Fällen icterisch mit stark gefüllter Gallenblase, (hier war eine mehrmalige Application des Giftes vorausgegangen).

Am Magen wurde nichts Erwähnenswerthes beobachtet. Der Darm war meist stark contrahirt, im Uebrigen normal.

Die Venen der Bauchhöhle waren meist stark gefüllt mit theerfarbigem Blut.

Die Nieren waren in wenigen Fällen hyperämisch, in den meisten war die Rindensubstanz blass, die Marksubstanz von mittlerem Blutgehalt oder zuweilen hochgradig anämisch.

Die Harnblase fand ich gewöhnlich leer, zuweilen schwach gefüllt, ihre Schleimhaut blass.

Das Knochenmark war rothbraun gefärbt.

In den verschiedensten Körpertheilen lassen sich, ähnlich wie bei der Anilinvorgiftung, Farbstoffpartikelchen

mikroskopisch nachweisen. Nach subcutaner Application finden sie sich am zahlreichsten im subcutanen Bindegewebe der Injectionsstelle.

Wenden wir uns nunmehr zu den pathologischen und chemischen Vorgängen im Gefolge der Toluidinvergiftung, soweit diese einer ausführlicheren Besprechung bedürfen.

Blut und Blutdruck.

Die Gestaltveränderungen, welche bei Versuchen mit Hunden und Katzen die rothen Blutkörperchen durch das Toluidin erleiden, sind dieselben, die auch unter dem Einfluss verschiedener anderer hämocytoytischer Agentien zur Beobachtung gelangen. Es sind die verschiedenen Veränderungen, welche die Blutkörperchen im Allgemeinen bis zu ihrer Auflösung durchlaufen und sehe ich daher hier von einer eingehenden Schilderung derselben ab. Die Zerfallserscheinungen treten frühestens 2—3 Stunden nach Einführung des Toluidin auf.

Neben diesen Zerfallsproducten der Blutkörperchen findet man im Blut noch Pigmentpartikelchen und zwar beobachtete ich 1) blaue, durchsichtige; 2) dunkle, deren Farbe der Undurchsichtigkeit wegen nicht bestimmt werden kann, sie haben keine bestimmte Gestalt, meist geradlinige Conturen, und schimmern am Rande grünlich oder röthlich durch; 3) sah ich noch braune, durchsichtige Schollen mit krummlinigen Conturen. Der Menge nach überwiegen die dunklen; die braunen sind weniger zahlreich, die blauen sind am spärlichsten vertreten und meist sehr klein. Diese farbigen Partikelchen sind Oxydationsproducte des Toluidin. Eisenchlorid bewirkt in Toluidin-

lösung einen blaugrünen Niederschlag, welcher unter dem Mikroskop obige drei Typen zeigt. Dementsprechend möchte ich annehmen, dass die sub 2 bezeichneten dunklen Partikelchen im Blut in der That grüne sind.

Die mikroskopische Untersuchung führte ich 1) an Blut aus, welches durch Einstich unter Pacinischer Flüssigkeit dem Thier entnommen worden, und 2) an Blut, welches auf erwärmtem Objectträger schnell getrocknet worden war. Die erste Methode ist freilich die bequemere, führt aber leicht zu Irrthümern, wenn man sich damit begnügt ein oder zwei Präparate anzufertigen, da die Vertheilung der veränderten rothen Blutkörperchen unter den normalen, und die der weissen unter den rothen keine gleichmässige ist. An grossen getrockneten Blutpräparaten sieht man Partien, die sich auf mehrere Gesichtsfelder ausdehnen, in denen sich nur normale Blutkörperchen finden, mit solchen abwechseln, in denen sich nur veränderte vorfinden, oder in denen bald die einen, bald die andern überwiegen.

Die Methämoglobinämie tritt einige Stunden nach dem Beginn der histologischen Veränderung des Blutes auf. Sie wird selbst nach solchen Toluidinmengen beobachtet, die noch keine Temperaturherabsetzung bewirken und ist nie eine totale. Selbst im Augenblick des Todes überwiegen noch die Oxyhämoglobinstreifen ganz bedeutend. Tritt Genesung ein, so schwindet das Methämoglobin gewöhnlich am 3. Tage, während die Blutkörperchen noch mehrere Tage später Maulbeerform aufweisen.

Das hier auftretende Methämoglobin liegt in sehr stabiler Modification vor, es lässt sich im Blute, welches

mit destillirtem Wasser gemischt in offenem Gefäss aufbewahrt wird, noch bis zum 8. Tage nachweisen. Später findet man nur den Streifen des reducirten Hämoglobin oder die etwas verschwommenen Streifen des Oxyhämoglobin.

Wird das methämoglobinhaltige Blut mit Schwefelammonium versetzt, so schwindet zuerst der Absorptionsstreif des Methämoglobin und so wie die beiden Streifen des Oxyhämoglobin zum Streifen des reducirten Haemoglobin verschmelzen, tritt zwischen C und D, näher zu D als der Methämoglobinstreif, ein Absorptionsstreifen von mittlerer Intensität auf, er liegt zwischen 43—47 (Spectroscope à vision directe von Hoffmann in Paris ¹⁾). Es ist dieses der Streif des Sulfhämoglobins, welcher bekanntlich auftritt, wenn zur Reduction des Oxy-Hämoglobin Schwefelammonium benutzt wird, er ist jedoch im normalen Blut bei gleicher Verdünnung meistens blasser und etwa von der Breite eines Theilstrichs der Scala. Wird in defibrinirtem Rinderblut sämtliches Oxyhämoglobin durch Toluidin in Methämoglobin übergeführt und nun Schwefelammonium zugesetzt, so schwindet zuerst der Methämoglobinstreif und es treten sehr starke und breite Oxyhämoglobinstreifen auf, letztere blassen jedoch sehr schnell wieder ab und verschmelzen zum Streifen des reducirten Hämoglobin. Der Streif des Sulfhämoglobin liegt jetzt näher zu C, zwischen 40 und 44.

Bei Fröschen gelang es mir nicht innerhalb der Blutbahn Methämoglobin zu erzeugen. Wurde das Blut

¹⁾ Die Scala dieses Spectroscops ist so eingetheilt, dass die Linie des Kalium auf 1, die des Lithium auf 24,5, die des Natrium auf 60 und die des Thallium auf 98 fällt.

des am 2. Tage nach der Toluidinjection getödteten Thieres spectroscopisch geprüft, so fanden sich nur die Oxyhämoglobinstreifen, nachdem aber das Blut, mit Wasser verdünnt, einige Stunden gestanden hatte, trat Umwandlung des sämtlichen Oxyhämoglobin in Methämoglobin ein. Dieses abweichende Verhalten des Froschblutes kann nur so erklärt werden, dass die Blutkörperchen eine grosse Widerstandsfähigkeit gegen den auflösenden Einfluss des Toluidin besitzen, darauf weist auch die äusserst geringe Formveränderung hin, welche an ihnen beobachtet wurde. Bekanntlich bildet sich aber Methämoglobin nur aus gelöstem Hämoglobin und nicht innerhalb der Blutkörperchen. Dasselbe trat denn auch gleich auf, sobald im toluidinhaltigen Blut die Auflösung der Blutkörperchen durch destillirtes Wasser bewerkstelligt wurde. Dass hier nicht etwa die Toluidinmenge zu klein gewesen war, beweist der hohe Grad der Methämoglobinbildung. Es scheint hieraus hervorzugehen, dass die Auflösung der Blutkörperchen und die Methämoglobinbildung von zwei verschiedenen Eigenschaften des Toluidin abhängig sein müssen. — Wurde zu dem toluidinhaltigen Froschblut, gleich nach der Verdünnung mit Wasser, Schwefelammonium zugesetzt, so zeigte sich der Sulfhämoglobinstreif näher zu C, und zwar besass er seine grösste Intensität zwischen 41 und 43. Er dehnt sich, allmählich ablassend, zuweilen bis 45 und 46 aus, ist also relativ stark, seine Verschiebung nach links ist ganz dieselbe wie im Säugethierblut, in dem die Methämoglobinbildung eine totale war. Ich möchte auch hier eine unmittelbar vor der Reduction erfolgte Methämoglobinbildung annehmen, da offenbar dem Methämoglobin die

Fähigkeit zugesprochen werden muss, die Intensität und Lage des Sulfhämoglobinstreifen in dieser Weise zu modificiren.

Die Schnelligkeit und Intensität der Methämoglobinbildung ist, abgesehen von der verschiedenen Resistenz der Blutkörperchen, abhängig von der Menge und Qualität des betreffenden Agens. Diesbezügliche Versuche stellte ich mit defibrinirtem Rinderblut und 1% iger Lösung von salzsaurem Ortho- u. Para-Toluidin an. Das Hämoglobin eines Cem. Blut wird vollständig in Methämoglobin übergeführt durch 0,5 der Ortho-Toluidin- und 1,0 der Para-Toluidinlösung. Auch in Bezug auf die Schnelligkeit, mit welcher die Wirkung eintritt, zeigen sich analoge Differenzen. Nach Zusatz von 1,0 der Lösung beginnt die Umwandlung durch Ortho-Toluidin nach 35 Minuten, durch Para-Toluidin nach 80 Minuten, sie ist beendet nach 4 und 6 Stunden. Grössere Toluidin-Mengen wirken schneller.

Der Blutdruck¹⁾ erfährt bei Katzen und Hunden nach kleiner Dosis und langsamer Resorption anfangs eine geringe Steigerung, die 2—3 Minuten nach der subcutanen Injection beginnt und etwa 10 Minuten dauert. Hierauf kehrt der Blutdruck auf kurze Zeit zur Norm zurück und es beginnt dann ein beständiges, gleichmässiges Sinken. Nach grosser Dosis fehlt die Steigerung. Das Sinken beginnt ganz regellos meist innerhalb der ersten Stunde und dauert unaufhaltsam bis zum Tode fort. In zwei Fällen sank der Blutdruck vor dem Tode auf 40—80 Mm., in einem Falle sogar bis auf 28. Die niedrigste Zif-

¹⁾ Die Blutdruckmessungen führte ich mit dem Kymographium von Ludwig aus.

fer, die in einem nicht tödtlich verlaufenden Falle beobachtet wurde, war 44 Mm.

Die Athmung verflachte sich gewöhnlich nach Ablauf von 1—2 Stunden so weit, dass die respiratorischen Druckschwankungen nicht mehr bemerkbar waren. Die pulsatorischen Schwankungen zeigten erst viel später eine Abnahme. — Dyspnöische Reizung der Medulla oblongata durch zeitweiligen Verschluss der Trachea vermochte keine Steigerung des Blutdrucks zu bewirken. Das Sinken des Blutdrucks wurde also durch Lähmung des vasomotorischen Centrums bedingt.

Icterus.

Fast ausnahmslos trat der Icterus sowohl bei Katzen als auch bei Hunden erst nach wiederholter Ingestion grösserer Toluidinmengen auf. Wurde jeden Tag eine Dosis verabfolgt, so war gewöhnlich schon am dritten Tage der Icterus deutlich ausgeprägt. Er trat dagegen relativ später oder garnicht auf, wenn das Mittel in grösseren Zeiträumen bei gleicher Dosis gegeben wurde. Nach einmaliger Ingestion blieb er immer aus, wenn die Harnsecretion nicht sistirte, nur in einem Falle, wo die Anurie sich über die ersten 2 Tage ausgedehnt hatte, war der Harn kurze Zeit schwach icterisch. Es bedurfte also einer längeren Anwesenheit des Toluidin im Blut um jene Mengen von Methämoglobin zu bilden, die nicht mehr eliminiert werden konnten und zum Icterus führen mussten. Es fanden sich nur Gallenfarbstoffe im Harn, Gallensäuren konnte ich in keinem Falle in den mir zur Verfügung stehenden Harnmengen nachweisen. — Das Para-Toluidin scheint im Ganzen einen stärkeren Einfluss auf

das Zustandekommen des Icterus zu besitzen als das Ortho-Toluidin. Bei der grossen Unsicherheit in der Dosirung konnte ich in dieser Beziehung zu keinem sicheren Schluss gelangen. Dieser Unterschied beruht wahrscheinlich auf der geringeren Zersetzlichkeit des Para-Toluidin im Organismus.

Hämoglobinurie.

Der Blutfarbstoff erschien meist als Oxy- und Methämoglobin im Harn, und gewöhnlich innerhalb der ersten 12 Stunden nach der letzten Application des Toluidin in den Fällen, wo mittlere Dosen in 3—4 tägigen Intervallen gereicht worden waren. Unter solchen Umständen fand jede neue Dosis zum Zerfall mehr weniger vorbereitete Blutkörperchen vor, die Auflösung wurde also beschleunigt, während Leber und Milz allmählich mit gelöstem Blutfarbstoff überfüllt worden waren. Letzterer musste schliesslich sich den Ausweg durch die Nieren suchen. Dass es bei dieser Applicationsweise häufiger zur Hämoglobinurie als zum Icterus kam, glaube ich dadurch erklären zu können, dass hier der Aufenthalt des Toluidin im Blut immer nur ein vorübergehender war. Es wurden also grössere Mengen Hämoglobin in Lösung gebracht, bevor aber die für das Zustandekommen des Icterus nothwendigen Bedingungen eintreten konnten, verliess das Toluidin das Blut, resp. wurde in minder schädliche Verbindungen übergeführt.

In einem vereinzelt Falle trat erst schwacher Icterus auf, wurde das Toluidin ausgesetzt, so fand sich schon 2 Tage darauf nur Oxyhämoglobin im Harn, der Gallenfarbstoff war geschwunden.

Elimination des Toluidin durch die Nieren.

Auf die Anurie als häufiges Symptom habe ich bereits hingewiesen. Das Zustandekommen ist durch die Lähmung der Vasomotoren zur Genüge erklärt. In mehreren Fällen kam es jedoch, entsprechend dem geringeren Grade der Lähmung, nicht zur vollständigen Sistirung der Harnsecretion und es wurden schon innerhalb der ersten Stunden geringe Mengen eines stärker pigmentirten Harns entleert.

Ortho-Toluidin.

Der Harn damit vergifteter Thiere direkt mit Chlorkalklösung versetzt, giebt keine Reaction, wird er dagegen zuerst mit Essigsäure angesäuert und dann mit einigen Tropfen einer 1% igen Chlorkalklösung vorsichtig gemischt, so entsteht eine braune bis violette Färbung. Es ist dies dieselbe Reaction welche v. Engelhardt¹⁾ im Harn mit Anilin vergifteter Thiere erhielt. Diese Reaction tritt schon im Harn auf, welcher 2—3 Stunden nach der Vergiftung secernirt wird. In diesem ersten Harn ist sie ziemlich schwach und zeigt sich nur dann, wenn der angesäuerte Harn mit Chlorkalklösung überschichtet wird, die Berührungszone färbt sich schwach braun. Im späteren Harn, namentlich am 2. Tage, ist die Reaction viel stärker, nach geringerer Toluidindosis ist die Färbung braun, nach grosser violett. Am dritten Tage ist die Reaction schon sehr schwach, es tritt nur der braune Farbenton auf, wird mit jedem weiteren Tage blasser und schwindet entsprechend der Dosis am 4.—6.

1) v. Engelhardt, Beiträge zur Toxikologie des Anilin. Diss. Dorpat 1888.

Tage. Das Ortho-Toluidin konnte ich nur in denjenigen, wenigen Fällen nachweisen, in welchen nach grösserer Dosis die Anurie nicht eintrat, also die Ausscheidung rasch erfolgen konnte, unter solchen Umständen war noch nicht alles Ortho-Toluidin in Paramidophenolschwefelsäure umgewandelt worden (s. später). Ich bediente mich hierbei der Ausschüttelungsmethode von Dragendorff. Der mit Schwefelsäure angesäuerte Harn¹⁾ wurde mit Petroleumäther behufs Entfernung einzelner die Reaction störender Substanzen ausgeschüttelt, alsdann wurde er durch Ammoniak alkalisch gemacht und abermals mit Petroleumäther, Schwefeläther oder Chloroform ausgeschüttelt, in welche das Toluidin aus alkalischer Lösung übergeht. In dem Verdunstungsrückstande des ätherischen Extractes wurde das Toluidin durch Chlorkalklösung und Schwefelammonium nachgewiesen, mit welchen Ortho-Toluidin eine carmoisinrothe Färbung giebt. (Näheres über die Reaction s. später). Nach der Intensität der Reaction zu urtheilen, ist die Menge des unverändert ausgeschiedenen Toluidin eine sehr kleine, der grösste Theil erscheint als Aetherschwefelsäure im Harn. In den meisten Fällen ist sämmtliches Toluidin zersetzt.

Die Untersuchungen Hammerbacher's (l. c.) hatten bereits ergeben, dass Ortho-Toluidin eine starke Vermehrung der Aetherschwefelsäuren im Harn bedingt, somit handelte es sich nur noch um die Isolirung und

1) Die Säure wurde in sehr geringer Menge zum kalten Harn zugesetzt und hierauf die Ausschüttelung sofort vorgenommen. Unter solchen Umständen konnte von einer etwaigen Zerlegung der Aetherschwefelsäure keine Rede sein.

Feststellung des aromatischen Paarlings dieser Sulfo-säuren. Bei der Isolirung verfuhr ich in derselben Weise wie Baumann¹⁾: Der Harn wurde mit etwas Essigsäure und hierauf mit Chlorbarium im Ueberschuss versetzt. Nachdem der Niederschlag sich gehörig abgesetzt hatte, wurde er abfiltrirt. Das Filtrat wurde nach Zusatz von Salzsäure 1 Stunde lang erhitzt, dabei färbte sich dasselbe dunkelroth und setzte einen schwarzbraunen Niederschlag ab. Dieser bestand aus schwefelsaurem Baryt und einer harzigen, in heissem Alcohol löslichen Masse. Letztere kommt im normalen Harn in annähernd gleicher Menge vor. Das von diesem Niederschlag befreite Filtrat ist orange- bis kirschroth. Diese Färbung rührt zum grössten Theil vom Urorubin her und ist ungefähr ebenso intensiv wie im normalen Harn. Das Urorubin geht aus saurer Lösung in Aether über und wurde daher der stark saure Harn mit Aether ausgeschüttelt. Letzterer färbte sich intensiv carmoisinroth.

Der vom Aether isolirte, bräunlichgelbe Harn wurde nun mit Ammoniak oder Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaction versetzt und abermals mit Aether ausgeschüttelt, dieser färbte sich blass bräunlichroth, er wurde abgehoben und filtrirt. Aus dieser ätherischen Lösung wurde die aromatische Substanz durch Schütteln mit schwach salzsäurehaltigem Wasser in wässrige Lösung übergeführt. Letztere nahm dabei die blass bräunlichrothe Farbe des Aethers an, während dieser eine schwach bernsteingelbe Farbe erhielt (von einem normalen Harnfarbstoff herührend).

1) Baumann, Zeitschrift für physiol. Chemie I, pag. 70. 1877.

Die wässrige Lösung des Paarlings giebt sämtliche Reactionen des Paramidophenol:

- 1) Eisenchlorid und Carbonsäure: roth, nach Zusatz von Ammoniak: blau (Richter).
- 2) Eisenchlorid: intensiv purpurroth.
- 3) Chlorkalklösung (5%): roth; bei sehr starker Verdünnung der Paramidophenollösung entsteht zuerst eine gelbe Färbung, welche später in eine rothe übergeht.
Schwächere Chlorkalklösung (1%) giebt keine Reaction.
- 4) Kaliumbichromat: roth.
Die Reactionen 2, 3 und 4 gehen nach Zusatz von Ammoniak ebenfalls in blaue Färbungen über.
- 5) Ammoniak: blau.
- 6) Natronlauge: braun, dunkelt nach.
- 7) Natronlauge und Carbonsäure: braungrün, geht durch grün in blau über.

Diese Reactionen 2—7 stellte ich an reinem salzsauren Paramidophenol fest, welches zu diesem Zweck besonders dargestellt war. Die Reaction 1 hat bereits Richter angegeben.

Das Paramidophenol, welches ich aus dem Harn isolirte, zeigte nur in Bezug auf 2 Reactionen scheinbare Abweichungen. Mit Eisenchlorid gab es kein schönes Purpurroth, sondern Braunroth, das Blau nach Zusatz von Ammoniak blieb aus, statt dessen wurde die Färbung braun. Dieses verschiedene Verhalten wird bedingt durch einen Ueberschuss von Salzsäure, der sich nicht immer vermeiden lässt, da man es bei der Ueberführung des

Paramidophenol aus der ätherischen in die wässrige Lösung mit einer unbestimmten Menge zu thun hat. Die zweite übrigens nur scheinbare Abweichung betrifft die Reaction 6. Natronlauge giebt keine Braun-, sondern Blaufärbung. Da Phenol normaliter im Harn vorkommt, so haben wir hier eben nur die Reaction 7 vor uns.

Auf diese Reaction 7 möchte ich noch mit einigen Worten zurückkommen, da sie eine gewisse praktische Bedeutung hat. Wird nämlich der Lösung von salzsaurem Paramidophenol eine geringe Menge Natronlauge und darauf etwas Carbonsäure zugesetzt, so geht die durch Natronlauge bedingte braune Färbung in eine braunrothe über. Setzt man diese Mischung in offener Schale durch häufiges Umrühren dem Einfluss der Luft aus, so wird sie blau. Schüttelt man sie jetzt mit Aether aus, so färbt sich dieser ziemlich stark carmoisinroth, während die wässrige Flüssigkeit noch dunkler blau wird. Ganz dasselbe beobachtet man auch, wenn man den mit Salzsäure gekochten Harn nach Zusatz von Alkali viel mit der Luft in Berührung bringt. Die dunklere Färbung des Aethers rührt in diesem Falle von Zersetzungsproducten und nicht etwa von einem grösseren Gehalt an Paramidophenol her. Bei quantitativer Bestimmung muss also, um Fehlerquellen zu vermeiden, bei möglichstem Ausschluss der Luft gearbeitet werden. Die auszuschüttelnde Flüssigkeit muss neutral oder äusserst schwach alkalisch reagiren und schwach braun aussehen. Ist sie dunkelbraun oder sogar blau, so giebt sie sehr wenig an den Aether ab. Am meisten geht in Amylalcohol über, weniger in Aether und am wenigsten in Petroleumäther und Chloroform. Der Amylalcohol hat jedoch den Nach-

theil, dass er auch das rothbraune Zersetzungsproduct aufnimmt, welches die Reaction stört. Der Aether eignet sich daher am meisten zur Ausschüttelung.

Para-Toluidin.

Nach directem Zusatz von Essigsäure und Chlorkalklösung zum Harn tritt eine rothe Färbung auf, es ist das eine Reaction des Para-Toluidin. Es erscheint hauptsächlich unverändert im Harn und lässt sich durch Aether und noch vollkommener durch Chloroform aus alkalischer Lösung ausschütteln. Der Verdunstungsrückstand giebt mit Chromsäure die charakteristische blass kirschrothe Färbung wie auch alle übrigen Reactionen des Para-Toluidin. Nach dieser Ausschüttelung wurde der alkalische Harn mit Essigsäure angesäuert und auf Aetherschwefelsäuren untersucht, welche hier nur eine geringe Zunahme zeigten. Bei dieser Gelegenheit stellte sich eine bedeutende Verminderung zweier normaler Harnbestandtheile heraus, der harzigen Masse, die durch Erhitzen mit Salzsäure gefällt wurde, und des Urorubin. Der Harn wurde durch Erhitzen mit Salzsäure braun, der abfiltrirte Niederschlag enthält von der harzigen Masse im Allgemeinen 3 mal weniger als normaler Harn. Die saure Aetherausschüttelung war schwach röthlich gefärbt, die alkalische hellgelb. Aus Letzterer geht die gelbe Substanz durch Schütteln mit Salzsäure vollständig in diese über. Durch Natronlauge im Ueberschuss geht die Farbe in eine blass grünliche und dann in eine blaugrüne über, durch Ammoniak und Phenol wird sie allmählich hellgrün, durch Ammoniak allein tritt keine Aenderung der Farbe ein. Die gelbe Farbe der ätherischen Lösung

ist lichtbeständig, wochenlang dem Lichte ausgesetzt, büst sie fast garnichts an Intensität ein. Wird der Aether verdunstet, so bleibt eine bräunlichgelbe, weiche Masse zurück, die einen starken aromatischen, nicotinähnlichen Geruch hat. Eine ähnliche gelbe Substanz findet sich auch im normalen Harn, sie unterscheidet sich aber von der obengenannten dadurch, dass sie weder mit Natronlauge, noch auch mit Ammoniak und Phenol die oben erwähnten Reactionen giebt, und dem Sonnenlicht ausgesetzt in wenigen Tagen die Farbe verliert. Im Extract des Para-Toluidinharns waren neben dieser gelben Substanz wahrscheinlich noch Spuren von Paramidophenol vorhanden ¹⁾. Ich muss mich hier auf die blosse Vermuthung beschränken, da ich den gelben Färbstoff nicht zu entfernen vermochte, der möglicherweise die Reactionen störte. Das Grün konnte sich aus dem Gelb des Harnfarbstoffes und dem Blau der Paramidophenolreaction zusammengesetzt haben und die anderen Reactionen blieben aus irgend einem Grunde aus.

Mikroskopisch findet man im Harn sowohl nach Ortho-, wie auch nach Para-Toluidin ziemlich constant dieselben farbigen Partikelchen wie im Blut, jedoch weniger zahlreich.

Chemischer Nachweis des Toluidin in den Organen.

Reagentien:

Das Ortho-Toluidin lässt sich durch Chlorkalk und Schwefelammonium noch bei einer Verdünnung von

¹⁾ Das Para-Toluidin, mit dem ich arbeitete, war rein, völlig farblos, crystallinisch.

1:100,000 sicher nachweisen. Es giebt mit Chlorkalk allein eine violette Färbung, diese ist noch wahrnehmbar, wenn 2 Ccm. einer Lösung von schwefelsaurem Ortho-Toluidin 1:30,000 mit einem Tropfen Chlorkalklösung, welche in 1000 Theilen das Lösliche von einem Theil 25%igen Chlorkalks enthält, versetzt werden. Bei Ueberschuss von Chlorkalk entsteht je nach der Concentration der Toluidinlösung eine gelbe oder gar keine Färbung. Einige Zahlen mögen dieses veranschaulichen.

Ortho-Toluidinlösung 2 Ccm. 1:10,000	Chlorkalklösung 1 Tropfen.	Reaction.
	1:1000	sehr blass violett.
	1:500	stärker "
	1:100	blass strohgelb.

Durch Zusatz von Schwefelammonium wird die mit überschüssigem Chlorkalk bereitete gelbe oder farblose Lösung carmoisinroth. Dieser Zusatz geschieht am zweckmässigsten in der Weise, dass man das Schwefelammonium tropfenweise an der Wand des Reagensglases herabgleiten lässt.

Diese Reaction benutzte ich ausschliesslich um das aus den Organen abgeschiedene Ortho-Toluidin nachzuweisen. Das Para-Toluidin giebt mit obigen Reagentien eine blass orangerothe Färbung und ist in starker Verdünnung nicht nachweisbar. Auch im Allgemeinen sind die Farbenreactionen des Para-Toluidin nicht sehr intensiv.

Die Chromsäure halte ich für das geeignetste Reagens auf Para-Toluidin. Wird auf einem Uhrgläschen zu

einer schwachen Para-Toluidinlösung das halbe Volumen concentrirter Schwefelsäure und ein Tropfen Kaliumbichromatlösung hinzugefügt, so entsteht in kurzer Zeit eine kirschrothe Färbung, diese beginnt mit einem violetten oder einem ganz eigenthümlichen dunkelbraunen Farbenton an der Berührungszone der Flüssigkeiten.

Hinsichtlich der übrigen Reactionen verweise ich auf Dragendorff's Ermittlung von Giften, 3. Auflage, pag. 281.

Die Isolirung des Toluidin aus den Körpertheilen geschah nach der Ausschüttelungsmethode von Dragendorff.

Beide Toluidine lassen sich aus alkalischer Lösung ausschütteln durch Petroleumäther, Schwefeläther und Chloroform. Der Petroleumäther aber erwies sich nicht immer als ausreichend und bediente ich mich daher der beiden letzteren.

Die Leichentheile wurden nach gehöriger Zerkleinerung erst 24 Stunden mit schwefelsäurehaltigem Wasser, und hierauf weitere 24 Stunden nach Zusatz von dreifachem Volumen absoluten Alcohols, macerirt. Hierauf wurde die Masse colirt und der Alcohol durch Destillation entfernt. Der saure, wässrige Auszug wurde zuerst zur Entfernung der Fette mit Petroleumäther ausgeschüttelt, hierauf mit Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaction versetzt und nun mit Schwefeläther oder Chloroform ausgeschüttelt. Der von der wässrigen Flüssigkeit getrennte Aether wurde filtrirt und auf Uhrgläschen verdunstet. Der Verdunstungsrückstand wurde auf Toluidin untersucht.

Das Untersuchungsmaterial wurde in 3 Theilen verarbeitet: I. Blut und Brustorgane. II. Leber und Milz

III. Magen und Darm. Zur Untersuchung gelangten die Leichentheile derjenigen Thiere, die innerhalb der ersten 36 Stunden gestorben waren. In diesen Fällen war meist sehr wenig vom Gift durch den Harn ausgeschieden und es hatte sich auch noch nicht alles Ortho-Toluidin in Paramidophenol umwandeln können. Das Resultat der Untersuchung war daher in jedem dieser Fälle sowohl für das Ortho-, wie auch für das Para-Toluidin ein positives. Was nun jede der drei Portionen einzeln betrifft, so war die Intensität der Reactionen eine annähernd gleiche.

Das Paramidophenol lässt sich aus den Organen durch die Ausschüttelmethode nicht isoliren, da es sich während der Extraction zersetzt.

Schluss.

Vergleichen wir nun an der Hand meiner Versuche und der Dissertation v. Engelhardt's¹⁾ die Wirkungen des Anilin und Ortho-Toluidin mit einander, so sind dieselben im Wesentlichen einander gleich. Das Ortho-Toluidin erleidet im Organismus ganz dieselbe Veränderung wie das Anilin, sie werden beide zum Theil als Paramidophenolschwefelsäure ausgeschieden, ein anderer Theil dieser Gifte findet sich in Farbstoff umgewandelt, theils im Blut theils in gewissen Geweben während einiger Tage abgelagert. Auch Para-Toluidin zeigt dieselbe Wirkung, nur lässt sich eine Umwandlung desselben in Sulfosäure nicht nachweisen, Farbstoffbildung war gleich-

1) l. c.

falls erkennbar. Ersterer Umstand dürfte es erklären, warum Para-Toluidin im Körper stärker wirkt als Ortho-Toluidin, und warum Dragendorff¹⁾ in einem Falle von Vergiftung mit Anilinöl beim Menschen „nur geringe Mengen von unzersetztem Anilin, bedeutend grössere Mengen von Para-Toluidin“ aus dem Harn abscheiden konnte.

1) Sitzungsbericht der Dorpater Naturforscher-Gesellschaft 1887 pag. 213.

Thierversuche.

Wenn ich zum Schluss die Protocolle der einzelnen, von mir ausgeführten Thierversuche gesondert und in stark gekürzter Form vorführe, so geschieht das nur um das früher Zusammengestellte durch einige Zahlen etc. zu belegen. Um Wiederholungen zu vermeiden, werde ich dabei namentlich über die constanten Symptome kürzer hinweggehen.

Versuch I.

Katze Nr. 1. 2600 grm. schwer. Temp. 38,8.

28. III. 11^h. 0,2 O-Toluidin sulf. per os.
11^h 30'. Die ersten Symptome typisch, Leckbewegungen, Dyspnoe. — 12^h. Resp. schnarrend, 56. — Temp. 37,1. — Puls 140. — 1^h. Seitenlage und ein kurzdauernder, klonischer Krampf. Die Blutkörperchen zeigen bereits Veränderungen. — 5^h 15'. Beginn der Methämoglobinbildung. — 8^h. Resp. 60. — Temp. 35,8. — Puls 120—140. — Anurie.
29. III. 9^h. Resp. 48. — Temp. 36,7. — Puls 124. — Die übrigen Symptome schwächer, Krämpfe fehlen. — 7^h Abends. Resp. 34. — Temp. 38,0. — Puls 130. — Anurie.
30. III. In der Nacht waren 35 Ccm. Harn entleert worden, welche mit Chlorkalk und Essigsäure die braune Reaction gaben. Diese tritt dann auf, wenn sich nur Paramidophenolschwefelsäure im Harn findet.
9^h. Temp. 39,6. — Resp. und Puls annähernd normal. Cyanose und Methämoglobinämie sind geschwunden, Blutkörperchen noch maulbeerförmig. 7^h Abends. Temp. 38,8.
31. III. Allgemeinbefinden gut. Im Harn schwach braune Reaction.

Versuch II.

Katze Nr. 1. Temp. 39,3.

1. IV. 12^h. 0,3 O-Toluid. sulf. per os.

1^h. Erstes Symptom Seitenlage. — Resp. 60. — Temp. 37,7. — Puls 160—180. — 4^h. Kurzdauernder tonischer Krampf. — 7^h. Resp. unregelmässig 38—80. — Temp. 35,0. — Puls nicht zählbar. — Anurie. — In der Nacht Tod.

Section: Sehr starke venöse Hyperämie der Bauchorgane. In der Blase eiweisshaltiger Harn. — In den Organen Ortho-Toluidin nachweisbar.

Versuch III.

Katze Nr. 2. 2530 grm. schwer. Temp. 38,5.

1. IV. 12^h. 0,4 O-Toluid. sulf. per os.
1. IV. 1^h. Apathie und Cyanose. Resp. 40. — Temp. 37,4. — Puls 132. — 3^h. Die Blutkörperchen sind bereits verändert. — Temp. 35,5. — 7^h. Grosse Empfindlichkeit gegen Geräusche, zwei Stunden Seitenlage. — Resp. 90. — Temp. 35,8. Puls sehr schnell. — 8^h. Das Blut enthält Methämoglobin.
2. IV. 10^h. Salivation. — Resp. 45. — Temp. 36,5. — Puls 150. — Allgemeinbefinden besser. — 3^h. Harn 15 Ccm., enthält etwas Eiweiss. Reaction stark, braun. — 7^h. Resp. 45. — Temp. 39,5. — Puls 136.
3. IV. 10^h. Resp. 30. — Temp. 39,0. — Puls 124. — Allgemeinbefinden gut. — Harn, Reaction schwach, das Eiweiss ist geschwunden. — 7^h. Resp. 28. — Temp. 39,7. Puls 110.

Versuch IV.

Katze Nr. 2. 12^h. 0,5 O-Toluid. sulf. per os.

- 12^h 20'. Eintritt der Symptome, sie sind im Ganzen leichter als im Versuch III. Keine Seitenlage. — 4—6^h. Harn, Reaction violett. — 8^h. Erbrechen.
5. IV. Im Harn Met- und Oxyhämoglobin. Die Reaction violett ¹⁾.

Versuch V.

Katze Nr. 2.

11. IV. 1^h. 0,25 O-Toluid. sulf. per os.
Symptome relativ stark. — 5—6^h. Spärlicher Harn. — Reaction violett. — Vorübergehende Seitenlage.
12. IV. Harn reichlicher, Reaction violett.
13. IV. Harn stark pigmentirt, nicht icterisch.

¹⁾ Bei dieser Reaction liess sich fast immer neben Paramidophenol noch Ortho-Toluidin im Harn nachweisen.

Versuch VI.

Katze Nr. 2.

15. IV. 10^h. 0,8 O-Toluidin subcutan.
10^h 20'. Leckbewegungen und Unruhe. — 11^h. Seitenlage, Zuckungen in den Beinen. Respirat. oberflächlich, 38. — Temp. 36,2. — Puls 120—160. — 12^h. Blut braun. — Die Zuckungen dauern fort. — 8^h. Schwache Zuckungen. — Resp. schnarrend, 24. — Temp. 32,1. — Puls aussetzend. — Anurie. — In der Nacht Tod.
16. IV. Section. Die grossen Venen mässig stark gefüllt. — An den Lungen mehrere kleine Hämorrhagien. — Harnblase schwach gefüllt mit blutigem Harn (Met- und Oxyhämoglobin). — In den Organen ist Ortho-Toluidin nachweisbar.

Versuch VII.

Hund Nr. 3. 5800 grm. schwer. Temp. 38,7.

8. IV. 10^h. 0,5 O-Toluid. sulf. per os. — 11^h. Harn, giebt keine Reaction. — 2—3^h. Harn, Reaction violett. — 4^h. Die Blutkörperchen zeigen Veränderungen. Im Uebrigen sind Nahrungsverweigerung und Apathie die einzigen Symptome. — Temp. normal.
9. IV. Reichlicher Harn, Reaction braun.
10. IV. Harn, Reaction schwach.

Versuch VIII.

Hund Nr. 3.

16. IV. 12^h. 1,0 O-Toluid. sulf. per os. — 12^h 45'. Unruhe, welche nach 1/2 Stunde einem Depressionszustande Platz macht. — Diarrhoe, in den Fäces kein Toluidin nachweisbar. — 7—8^h. Harn, Reaction braun. — Temp. 37,6. — Resp. und Puls normal. — Salivation und Cyanose fehlen auch hier.
17. IV. Anurie.
18. IV. Reichlicher Harn, enthält etwas Albumin. — Reaction stark, braun.
19. IV. Harn, enthält kein Albumin mehr.

Versuch IX.

Hund Nr. 3.

20. IV. 10^h. 1,0 O-Toluidin subcutan. — 11^h 10'. Unruhe, Schwäche in den Hinterbeinen. Später Apathie. —

- 8^h. Temp. 36,8. — Die Nahrungsverweigerung und Anurie dauert 2 Tage.
22. IV. Met- und Oxyhämoglobin im Harn. — Reaction stark, braun. — Nach 3 Tagen ist der Harn normal.

Versuch X.

Hund Nr. 3.

5. V. 12^h. 1,5 O-Toluid. sulf. per os. — 1—2^h. Erbrechen und Diarrhoe. — Das Allgemeinbefinden ist weiter nicht alterirt. Nach 2 tägiger Anurie ist die Reaction im Harn schwach, braun. Es muss also der grösste Theil des Toluidin entleert worden sein.

Versuch XI.

Hund Nr. 3.

10. V. 11^h. 1,0 O-Toluidin subcutan. — 2^h. Unsicherer Gang und schwache Salivation. Den ganzen Tag besteht starke Depression und schwaches Zittern. — 5—6^h. Spärlicher Harn, Reaction stark, violett. — 8^h. Temp. 36,3.
11. V. Harn enthält viel Gallenfarbstoff.
12. V. Kein Harn.
15. V. Harn sehr schwach icterisch.

Versuch XII.

Hund Nr. 3.

17. V. 1,5 O-Toluid. sulf. per os.
Symptome wie im Versuch XI.
19. V. Icterus, dauert 5 Tage. — Um diesen Hund zu vergiften, mussten 3,0 O-Toluidin subcutan injicirt werden. Die Vergiftung verlief in typischer Weise. — Tod nach 28 Stunden.

Versuch XIII.

Katze Nr. 4. 3000 grm. schwer. Temp. 39,2.

17. IV. 1^h 30'. 0,5 O-Toluid. sulf. per os.
2^h 10'. Leckbewegungen. Von den übrigen Symptomen fehlen nur die Krämpfe. — 4^h 15'. Das Blut ist braun. — Am Abend Harn, Reaction stark braunviolett. — 8^h. Resp. 42. — Temp. 35,0.
18. IV. Spärlicher, dunkelgelber Harn, nicht icterisch. — 9^h. Resp. 36—60. — Temp. 34,5. — Puls 130. —

Die Salivation ist geschwunden. — 8^h. Resp. 36. — Temp. 36,7. — Puls 110.

19. IV. 9^h. Resp. 25. — Temp. 38,7. — Puls 124. — Cyanose und Methämoglobin sind geschwunden. — 8^h Abends. Resp. 26. — Temp. 39,9. — Puls 110—120.

Versuch XIV.

Katze Nr. 4.

5. V. 9^h. 0,5 O-Toluidin subcutan.
9^h 50'. Die ersten Symptome wie im V. XIII. — Anurie. — Zeitweilig Seitenlage. — Die Temperatur sinkt nur bis 35,2.

Versuch XV.

Katze Nr. 4.

10. V. 9^h. 0,5 O-Toluid. sulf. per os.
9^h 30'. Die ersten Symptome. — Verlauf wie im Vers. XIII. — 5—6^h. Harn, Reaction stark, braun.
11. V. Icterus. — Im Harn nur Gallenfarbstoff.
12. V. 6^h Nachmittags rothbrauner Harn, enthält Oxyhämoglobin und Gallenfarbstoff.
13. V. Der in der Nacht entleerte Harn enthält nur noch Oxyhämoglobin. Am Abend ist der Harn frei vom Blutfarbstoff, enthält etwas Albumin. Letzteres schwindet nach 2 Tagen.

Versuch XVI.

Katze Nr. 4.

19. V. 9^h. 0,5 O-Toluid. sulf. per os.
9^h 15'. Seitenlage, Beine angezogen, schwache Zuckungen der Rumpfmuskulatur. — 6^h. Zuckungen schwächer. — Resp. 60. — Temp. 31,2. — Puls nicht zählbar.
20. V. 9^h. Resp. unregelmässig, aussetzend. — Temp. 30,8. — Puls 28—35. — 1^h. Tod. — 3^h. Section: Netz und Leber icterisch, Gallenblase stark gefüllt. — Nieren sehr anämisch. — Im Uebrigen der gewöhnliche Befund.

In den Organen ist Ortho-Toluidin nachweisbar.

Versuch XVII.

Katze Nr. 5. 2900 grm. schwer.

15. V. 0,3 O-Toluid. per os, täglich 1 Dosis. — Die Symp-

tome sind schwach. — Die Temperatur sinkt nur bis 36,2. — Die Harnsecretion sistirt nicht.

16. V. Vorübergehende schwache Zuckungen in den Beinen. — Temp. 35,4.
17. V. Am Abend im Harn Gallenfarbstoff. — Temp. 35,8. — Zuckungen fehlten. — Der Icterus dauerte 4 Tage.

Versuch XVIII.

Katze Nr. 6. 3100 grm. schwer.

17. V. 9^h. 0,6 O-Toluidin subcutan.
Verlauf typisch. Die Anurie dauert 2 Tage.
19. V. Der Harn enthält Gallenfarbstoff. Der Icterus dauert 3—4 Tage.

Versuch XIX.

Katze Nr. 7. 3020 grm. schwer. Temp. 38,4.

11. IV. 12^h. 0,5 Para-Toluid. sulf per os.
12^h 20'. Heftiges Niessen. — 1^h. Salivation, Dyspnoe. Temp. 37,0. — Das Thier verbringt den ganzen Tag in kauender Stellung und schreit mit schwacher, heiserer Stimme. — Am Abend spärlicher Harn mit P-Toluidin-Reaction. — 8^h. Seitenlage und Zuckungen am Rumpf. — Temp. 36,2. — Methämoglobinbildung sehr schwach. — Coma.
12. IV. Seitenlage, nur noch an den Beinen schwache Zuckungen. — Temp. 31,5. — 11^h Vormittags Tod.
4^h. Section: In der Bauchhöhle 30 Ccm. einer eiweissreichen, schwach bluthaltigen Flüssigkeit. P-Toluidin ist in derselben nicht nachweisbar. — Leber schwach icterisch. — Nieren: Rindensubstanz blass, Mark dunkel braunroth. — Die grossen Venen von mittlerer Füllung. — In den Organen ist P-Toluidin nachweisbar.

Versuch XX.

Hündin Nr. 8. 5040 grm. schwer. Temp. 39,0.

17. IV. 12^h. 0,5 P-Toluid. sulf. per os.
12^h 30'. Salivation, sie wird im Laufe des Tages sehr stark. Das Niessen fehlt. — 12^h 45'. Pupillen vorübergehend stark dilatirt. — 5^h 20'. Blutkörperchen stark maulbeerförmig. — Nahrungsverweigerung. Diarrhoe. Die nervösen Symptome sind sehr schwach. — 8^h. Temp. normal. Kein Methämoglobin. — Harn mit deutlicher P-Tol.-Reaction.

Versuch XXI.

Hündin Nr. 8.

18. VI. 9^h. Pupillen mittelweit. Keine Salivation. 11^h. 1,0 P-Toluidin subcutan.
1^h. Harn mit starker P-Tol-Reaction. — 1^h 30'. Pupillen erweitert. Die Salivation ist etwas schwächer als im Versuch XX. Heftiges Niessen. — Am Abend Methämoglobinämie. Temp. 37,8.

Versuch XXII.

Hündin Nr. 8.

29. IV. 1,0 P-Toluid. sulf. per os.
Starke Methämoglobinämie. Der Harn ist am Abend schwach icterisch. Das Niessen ist schwächer. Starke Apathie.
10. IV. Sämmtliche Schleimhäute sind stark entzündet, auch die Cornea ist ergriffen. Diarrhoe. Anurie.
21. IV. Status idem. Harn stark icterisch. Der Icterus dauert 7, die Entzündung der Schleimhäute 10 Tage.

Versuch XXIII.

Hündin Nr. 8.

25. V. 9^h. 2,0 P-Toluid. sulf. per os.
9^h 40'. Seitenlage und Salivation. — 10^h 15'. Schwache Zuckungen der gesammten Muskulatur. Coma. — 8^h 30' Abends Tod.
Die Section ergiebt ausser starker Füllung der Venen mit theerfarbigem Blut, nichts Erwähnenswerthes. — In den Organen ist P-Toluidin nachweisbar.

Versuch XXIV.

Katze Nr. 9. 2050 grm. schwer. Temp. 39,0.

29. V. 10^h. 0,3 P-Toluidin per os.
10^h 45'. Leckbewegungen und taumelnder Gang. — 4^h 15'. Salivation, kein Niessen. Erbrechen. Zuckungen, zuerst nur am Rumpf gehen sie später auch auf die Vorderbeine über und sind schliesslich nur auf die Nackengegend und die Hinterbeine beschränkt. — 8^h Abends. Temp. 33,0. — Anurie.
29. V. 9^h. Athmung unregelmässig, oberflächlich, hin und wieder ein tiefer Athemzug. — Temp. 31,8. — Puls 48. — Nur noch am Rumpf schwache Zukungen. —

1^h. Hin und wieder ein Athemzug. — Puls 42. — 1^h 25'. Tod. — Sectionsbefund: In der Bauchhöhle wenige Cubem. einer eiweissreichen Flüssigkeit. — Venenfüllung mittleren Grades. — Leber nicht icterisch, blutreich. — Nieren: nur die Marksubstanz hyperämisch. — Im Herzbeutel eine röthliche Flüssigkeit.

Versuch XXV.

Katze Nr. 10. 3300 grm. schwer. Temp. 38,7.

11. VI. 9^h. 0,2 P-Toluidin subcutan.
9^h 15'. Leckbewegungen und Niessen. — Krämpfe fehlten. — 9^h 30'. Harn ohne Tol.-Reaction. — 3—4^h. Harn mit deutlicher Tol.-Reaction. — Am Abend leichte Zuckungen am Rumpf. — Temp. 35,8.
12. VI. Seitenlage. Anurie. — Temp. 33,2.
13. VI. 10^h 20'. Tod unter den gewöhnlichen Erscheinungen. — Sectionsbefund: Am Pericardium visceralae einige Echymosen. — Leber schwach icterisch. — Venenfüllung mittleren Grades. — In den Organen ist das P-Toluidin nicht nachweisbar.

Versuch XXVI.

Hund Nr. 11. 5800 gr. schwer. Temp. 39,0.

24. VI. 9^h. 0,25 P-Toluid. sulf. per os.
9^h 25'. Grosse Unruhe und Niessen. — Puls sehr beschleunigt. — 10^h. Respiration hochgradig beschleunigt, erfolgt bei geöffnetem Maul mit weit vorgestreckter Zunge. — Aengstliches Bellen. — Dieser Zustand hält den ganzen Tag an. 1—2^h Harn mit starker Toluidin-Reaction. Am Abend heftiges Erbrechen. — Temp. 38,8. — Kein Methämoglobin.
25. VI. In der Nacht Harn mit starker Tol.-Reaction. — 9^h. Temp. 39,7. Die Athmung ist mühsam, von laryngealem Stenosegeräusch begleitet. — Husten. — Das Secret der Nasenschleimhaut ist schwach blutig. — Kein Methämoglobin. — 7^h. Temp. 40,0.
26. VI. Athmung röchelnd, 12 in der Minute. — Temp. 39,5. — Puls 160. — Ausgang in Genesung.

Versuch XXVII.

Katze Nr. 12. 2900 grm. schwer.

16. VI. 9^h. 0,2 Paramidophenol per os.

9^h 15'. Wiederholt heftiges Erbrechen. — Darauf ungestörtes Allgemeinbefinden. — 3^h. 0,2 subcutan. — 3^h 15'. Seitenlage. — Weiterhin die für schwere Toluidinvergiftung charakteristischen Symptome. — In der Nacht Tod. — Sectionsbefund: Das subcutane Bindegewebe in der Umgebung der Injectionsstelle schwarzblau. — Magen stark durch Luft aufgebläht, in der Schleimhaut, namentlich in der Pylorusgegend kleine zerstreute Hämorrhagien. Die übrigen Veränderungen wie beim Toluidin. — Harnblase leer. — In den Organen lässt sich das Paramidophenol nicht nachweisen.

Die nachstehenden Versuche haben den Zweck den Einfluss des Toluidin auf den Blutdruck zu veranschaulichen. Die Messungen wurden an der Carotis gemacht, das Toluidin wurde subcutan applicirt.

Versuch XXVIII.

Katze, normal 170 Mm.
12^h 30' 0,5 O-Toluidin.
12^h 35' 156 Mm.
Zeitweiliges Ausfallen der respiratorischen Druckschwankungen.
12^h 45' 160 Mm.
1^h 130 Mm.
Fortfall der respirat. Schwankungen.
3^h 78 Mm.
4^h 104 Mm.
4^h 30' 66 Mm.
5^h 30' 42 Mm.
Tod.

Versuch XXIX.

Katze, normal 164 Mm.
11^h 45' 0,1 O-Toluidin.
11^h 47' 198 Mm.
12^h 180 Mm.
12^h 15' 150 Mm.
Fortfall der respirat. Druckschwankungen.

12^h 30' 144 Mm.
1^h 124 Mm.
2^h 80 Mm.
Thrombose der Carotis. 2^h 15' Tod.

Versuch XXX.

Hund, normal 148 Mm.
1^h 2,0 O-Toluidin.
1^h 30' 124 Mm.
Fortfall der respirat. Druckschwankungen.
1^h 45' 134 Mm.
2^h 150 Mm.
2^h 30' 136 Mm.
Unterbrochen wegen Thrombose ist dieser Versuch doch wegen des frühen Fortfalls der respiratorischen Druckschwankungen interessant.

Versuch XXXI.

Katze, normal 152 Mm.
12^h 15' 0,15 P-Toluidin.
1^h 136 Mm.
1^h 15' 120 Mm.

Die pulsatorischen Druckschwankungen zeitweilig sehr schwach.
2^h 5' 100 Mm.
2^h 30' 92 Mm.
Fortfall der respirat. Druckschwankungen.
3^h 68 Mm.
5^h 30' 28 Mm.
Thrombus in der Carotis.
5^h 45' Tod

10^h 43' 140 Mm.
11^h 10' 130 Mm.
12^h 100 Mm.
1^h 82 Mm.
Die pulsatorischen Druckschwankungen sehr schwach.
3^h 76 Mm.
Fortfall der respirat. Druckschwankungen.
3^h 10' 44 Mm.
3^h 45' 60 Mm.
Thrombus in der Carotis. — Bleibt am Leben.

Versuch XXXII.
Hund, normal 138 Mm.
10^h 40' 0,2 P-Toluidin.

Thesen.

- I. Frostbeulen sind für die Diagnose des Erfrierungstodes werthlos.
- II. Die Behandlung des Diabetes durch Entziehung der Kohlehydrate beruht auf einem falschen Princip.
- III. Es giebt keine Indication für die Anwendung des Calomel als Abführmittel.
- IV. Gefängnisse müssten so weit Arbeitshäuser sein, dass sie sich aus eignen Mitteln erhalten.
- V. Die Verwendung des Bolus als Constituens für Argentum nitricum-Pillen ist theoretisch nicht berechtigt.
- VI. Die Wundbehandlung mit Jodoform ist nur bis zum Eintritt von Granulationen statthaft.