



112218 Gen. hochgeehrten Herrn

Caus. jur. Fr. Tomberg

vom Verfasser

# Wirkung des Urans.

Von

**Jacob Woroschilsky.**

Dorpat.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.  
1889.



# Wirkung des Urans.

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

**Jacob Woroschilsky**

aus Odessa.

Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. K. Dehio. — Prof. Dr. R. Thoma. — Prof. Dr. B. Kobert.

Dorpat.

Taru Rüdiko Üksik  
Raamatukogu

73.087

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

1889.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Facultät.

Dorpat, den 22. Mai 1889.  
Nr. 191.

Referent: Professor Dr. R. Kobert.  
Decan: Dragendorff.

2

Tartu Ülikooli  
Raamatukogu

470636

Dem hochverehrten Herrn

Leopold Jacobstam

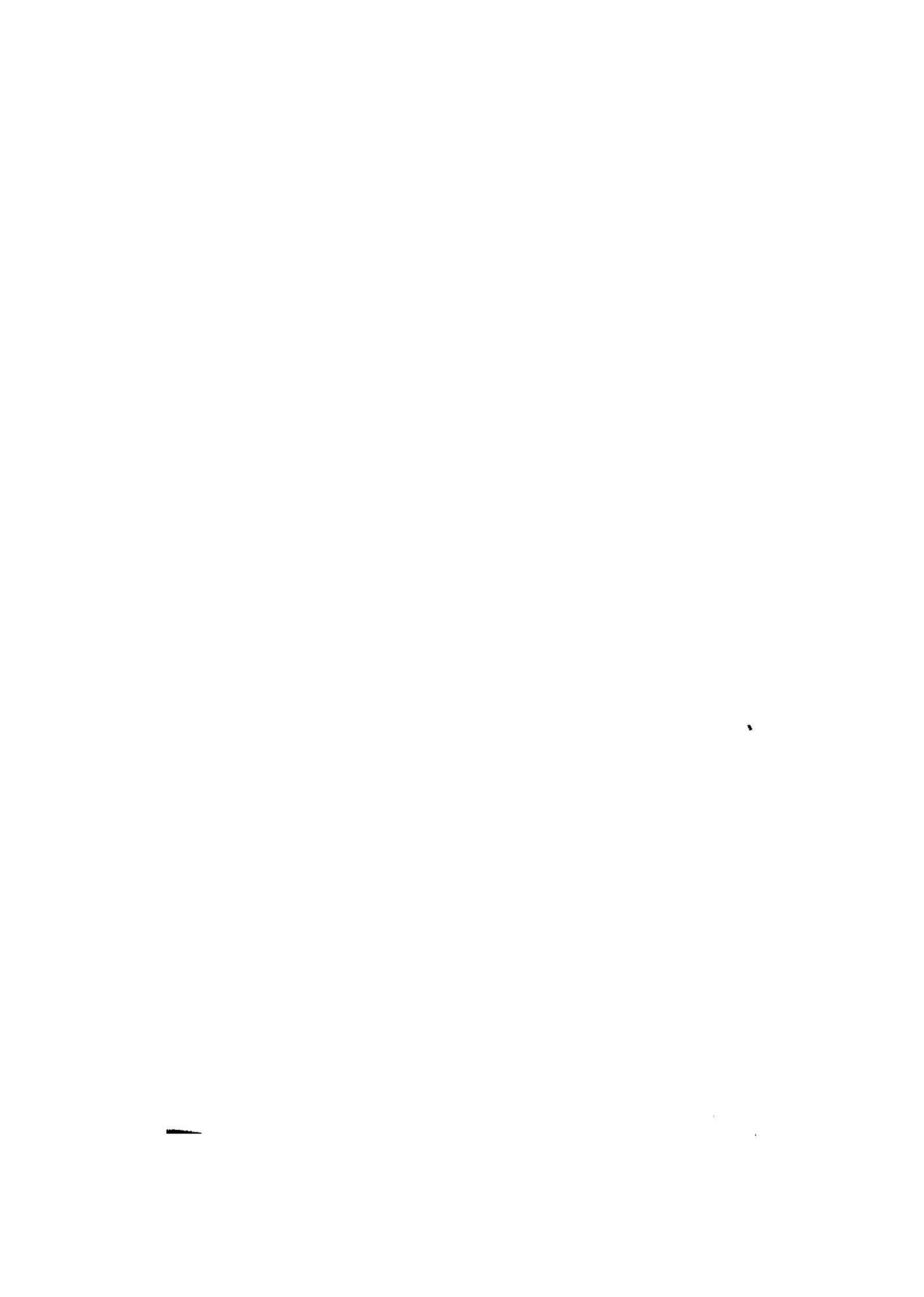
in tiefster Dankbarkeit und Anerkennung

gewidmet.



Bei meinem Scheiden von der hiesigen Hochschule ist es mir Bedürfniss, allen meinen hochverehrten Lehrern auch an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank für die während meiner Studienzzeit erhaltene wissenschaftliche Ausbildung abzustatten.

Zu ganz besonderem Dank aber bin ich Herrn Prof. Dr. R. Kobert für die mir bei vorliegender Arbeit zu Theil gewordene Anregung und lebenswürdige Unterstützung verpflichtet.



## Historisches.

Es ist jetzt gerade hundert Jahre her, seit Klapproth in der böhmischen Pechblende das Uraniummetall entdeckt hat. Ausser in dem genannten Erz wurde es ferner in Sachsen und Böhmen im Uranglimmer, Uranocker und Uranvitriol gefunden. Im Jahre 1841 ist es von Peligot rein dargestellt worden als ein grau-weisses, an der Luft anlaufendes Metall vom spec. Gew. 18,4, welches in starker Glühhitze schmilzt und an der Luft in Pulverform erhitzt unter starkem Funkensprühen verbrennt. Sein Atomgewicht beträgt 239,0. Nach Lothar Meyer und Mendelejew gehört es in die von Chrom, Molybdän und Wolfram gebildete Gruppe des periodischen Systems. Es bildet ähnlich den Chromverbindungen Oxydul-, Oxydsalze, uransaure Salze, d. h. Uranate und Doppelsalze. Zu merken sind folgende durch Untersuchungen verschiedener Forscher gestützte Formel:  $UO_2$ ,  $UO_3$ ,  $U_2O_5$ , und  $U_3O_8$ . Einige Salze des Urans fanden schon längst eine Verwerthung in der Technik, besonders bei der Glasfabrication und werden in der letzten Zeit auch in der Photographie angewandt.

Es fehlte auch nicht im Laufe der Zeit an pharmakologischen Studien über dasselbe. Der erste,

welcher mit Uransalzen an Thieren experimentirte, war Gmelin im Jahre 1824.<sup>1)</sup> Er verabreichte nach Lewin<sup>2)</sup> seinen Versuchsthieren innerlich salzsaures, schwefelsaures und salpetersaures Uranoxyd und gelangte zu folgenden Resultaten: 2,0 Grm. salzsauren Uranoxyd bewirkten bei einem Kaninchen den Tod, und die Section erwies eine Magenentzündung sowie viele Blutaustritte in den Geweben. 0,3—0,9 Grm. Uranoxydsulphat erwiesen sich dagegen beim Hunde ganz ohne Wirkung. 3,2 Grm. Uranoxydnitrat endlich erzeugten nur öfteres Erbrechen. Nach Husemann<sup>3)</sup> fand ferner Gmelin nach Verabreichung von 0,9—3,6 Grm. Uranchlorür nur leichtes Erbrechen.

Chittenden aber, der die neuesten Studien mit Uransalzen machte, betont am Anfange seiner Arbeit, dass Gmelin nur mit Uranoxydnitrat experimentirte; nach der Angabe von Chittenden fand Gmelin, dass 0,9 Grm. dieses Salzes per os von keiner Wirkung beim Hunde war; dass 3,75 Grm. per os nur Erbrechen nach mehr als einer Stunde erzeugte; dass 2,04 Grm. p. o. ein Kaninchen in 52 Stunden (durch Herzlähmung) tödtete und endlich 0,18 Grm. Uranoxydnitrat, in die Jugularis eines Kaninchens injicirt, den sofortigen Tod zur Folge hatte. Leider war uns die Originalarbeit von Gmelin nicht zugänglich, so dass wir uns mit den erwähnten Angaben be-

1) Gmelin. Versuche über die Wirkung des Baryts, Strontiums etc. Tübingen. 1824.

2) L. Lewin. Lehrbuch der Toxikologie. 1885. pag. 162.

3) Th. und A. Husemann, Handb. d. Toxikologie. 1862. pag. 989.

gnügen mussten. Wenn letztere aber auch ein wenig von einander abweichen, erschen wir doch aus denselben dass Gmelin relativ grosse Dosen fast wirkungslos fand. Folgende Seiten werden zeigen, dass Gmelin's Beobachtungen sehr grossen Zweifel erregen.

Eine zweite viel interessantere physiologische Arbeit über Uran lieferte *L e c o n t e* im J. 1851 <sup>1)</sup>. Auch dessen Originalschrift war leider in Dorpat nicht anzufinden, und wir mussten uns daher mit den in *C a n s t a t t*'s <sup>2)</sup> Jahresberichten und *S c h m i d t*'s <sup>3)</sup> Jahrbüchern gefundenen diesbezüglichen Referaten begnügen. Beide Referate stimmen völlig überein und enthalten im Wesentlichen Folgendes. *L e c o n t e* verabreichte Hunden innerlich Uranoxydnitrat in einmaligen Dosen und fand, dass 1,0, ja schon 0,5 Gramm dieses Salzes in wenigen Tagen den Tod zur Folge hatte. Grössere Hunde bekamen dabei nach etwa 2 Stunden Erbrechen, welches *L e c o n t e* auf eine Reizung der Magenschleimhaut und auf „Aufhebung der Chymification“ zurückführt. Als das hervorragendste Symptom der Vergiftung hebt er jedoch hervor das Auftreten von viel Zucker im Harn in den 2 oder 3 ersten Tagen, worauf eine Verminderung der Harnmenge bis auf wenige Tropfen und gleichzeitige Stuhlverstopfung folgte. Pathologisch-anatomisch constatirte er eine sehr starke Füllung des rechten Herzens, der Lungenarterien, der grossen Hohlvenen, sowie viele

1) *L e c o n t e*. Résumé des expériences sur l'azotate d'uranium. *Gaz. méd. de Paris*. 1854. Nr. 13. pag. 196. *Gaz. des Hôp.* 1854 Nr. 40.

2) *C a n s t a t t*'s Jahresberichte über die Fortschritte der gesammten Medicin. J. 1854. V. pag. 108.

3) *S c h m i d t*'s Jahrbücher der gesammten Medicin. J. 1854. B. 83. pag. 22.

kleine seröse und blutige Ergüsse in verschiedenen Geweben. Leconte will den gesammten Symptomencomplex in der Weise erklären, dass das Uran eine Contraction der Lungengefässe bewirke, wodurch die Communication zwischen Lungenarterien und Lungenvenen sehr stark erschwert werden soll. Diese Circulationsstörung führe nach sich eine sehr erhebliche Stauung im Gebiete des rechten Herzens sowie der grossen Hohlvenen, und mit dieser venösen Stauung bringt er die serösen und blutigen Ergüsse, die er bei der Section constatirte, in Zusammenhang. Die venöse Stauung bedinge auch den Tod entweder durch die daraus resultirenden inneren Blutungen oder, wenn die Gefässwände stark genug sind, um „die enorme Pressung auszuhalten“ — durch Asphyxie. Auch das Auftreten von Zucker im Harn stellt er in Abhängigkeit von diesen venösen Stauungen und den begleitenden Respirationsstörungen. Durch letztere werde die normal im Organismus vor sich gehende Zerstörung des Zuckers stark behindert und der Zucker erscheine daher unverändert im Harne. Gegen diese Zuckertheorie erhebt der Referent der Cänstatt's Jahresberichte, der bekannte (ältere) C. Falck den Widerspruch, indem er sich auf die Untersuchungsergebnisse von Frerichs und Städeler stützt. Letztere Forscher haben die Frage über den Zusammenhang<sup>1)</sup> von Respirationsstörungen mit dem Auftreten von Zucker im Harn experimentell geprüft und fanden, dass bei Respirationsstörungen im Harn wohl eine Substanz auftritt, die CuO reducirt, dass

1) Schmidt's Jahrbücher der ges. Med. B. 85. p. 146.

diese Substanz aber durchaus kein Zucker, sondern Allantoin sei. Die Stuhlverstopfung seiner Versuchsthiere erklärt Leconte als eine Lähmung der Darmmuskulatur durch das Uran und die im späteren Verlauf der Vergiftung auftretende Anurie bezieht er zum Theil auf directe Einwirkung der Uransalze auf die Nieren, zum Theil auch darauf, dass den Nieren im Höhestadium der Vergiftung kein Blut mehr zugeführt werde. Hiermit schliesst Leconte seine im Ganzen werthvolle Arbeit ohne jedoch des etwaigen Auftretens von nervösen Erscheinungen nach der Uranvergiftung Erwähnung zu thun, ohne Angaben über die Gewichtsverhältnisse der Thiere vor und nach der Vergiftung zu bringen und ohne nähere Beschreibung der Nierenveränderungen.

Die nächstfolgende experimentelle Arbeit über die Wirkung der Uransalze erschien im J. 1867 von Rabuteau.<sup>1)</sup>

Dieser Forscher gelangte aber zu ganz entgegengesetzten Resultaten als Leconte. Leider berichtet er aber nur über einen einzigen Versuch und scheint nur auf Grundlage dieses allein seine Schlüsse zu ziehen. Er verabreichte einem Hunde per os in steigenden Dosen im Laufe von 3×24 Stunden im Ganzen 3,75 Gramm. essigsauren Uranoxyd. Der Hund erbrach regelmässig 1 1/4 Stunde nach jeder Application wässrige Flüssigkeit. In den ersten 3—4 Tagen war sonst Nichts Auffallendes an ihm zu bemerken. Dann aber trat eine Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit bis zur vollständigen Nahrungsverweigerung, reich-

<sup>1)</sup> Éléments de Toxicologie et de médecine légale par A. Rabuteau. Paris. Deuxième Edition p. 849.

licher schleimiger Durchfall und grosser Durst auf. Die Athmung wurde ein wenig ausgiebiger und etwas frequenter. Diese Erscheinungen dauerten in gleicher Weise fort, bis endlich am 10. Tage der Tod eintrat. Rabuteau untersuchte jeden Tag den Harn auf das sorgfältigste, fand aber darin kein einziges Mal weder Zucker noch Eiweiss. Bei der Obduction constatirte er eine sehr erhebliche Stauung im rechten Herzen und in den grossen venösen Gefässen, zahlreiche Ecchymosen im grossen Netz und im Mesenterium, ausgedehnte Blutungen in der Magenschleimhaut, mässigen Blureichthum der Nieren und Leersein der Blase. Er hat auch versucht das Uran im Harn und in der Galle nachzuweisen. Die Harnuntersuchung fiel aber negativ aus. In der Galle dagegen gelang es ihm wohl Spuren von Uran nachzuweisen.

In Edinburgh medical and surgical Journal Vol. 15 p. 867 erwähnt Hughes auch einer Arbeit über Uran von Edward Blake. Dieser soll an 3 Menschen und 19 Thieren experimentirt und in Uebereinstimmung mit Rabuteau in keinem dieser Fälle Zuckerausscheidung beobachtet haben <sup>1)</sup>. Leider war es mir unmöglich die betreffende Arbeit oder wenigstens ein Referat darüber in die Hände zu bekommen, so dass ich mich auf die blosse Erwähnung der Thatsache beschränken muss. Die Leconte'schen Versuchsergebnisse gaben indessen der homoeopathischen Schule Veranlassung die neue Lehre aufzustellen, dass Uran ein specifisches Mittel gegen Diabetes sei, da es ja ihrem Grund-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie von Kühne und Voit. B. XXV, Heft 4, pag. 513.

princip „similia similibus“ entsprach. Uebrigens erwähnt auch Hughes <sup>1)</sup> mehrerer Fälle von Diabetes, die durch geringe Dosen von Uranoxydnitrat, wie 0,01 bis 0,02 Grm. täglich geheilt worden sein sollen. Einen dieser Fälle finden wir in Schmidt's Jahrbüchern (J. 1875, B. 168 p. 102) beschrieben als eine Beobachtung von Dr. Carey <sup>2)</sup>. Es war eine 17-jährige poliklinische Pat., die nach Angabe Carey's ein ausgeprägtes Symptomenbild von Diabetes repräsentirt haben soll. Leider ist aber ein genauer status praes. nicht geschildert. Er verordnete ihr 3 mal täglich eine wässerige Lösung von 0,01 Grm. salpeters. Uranoxyd und steigerte die Dosirung allmählich bis 0,02 Grm. Nach 14 Tagen kehrte die Pat. in angeblich völlig gesundem Zustande zurück. Nur eine geringe Muskelschwäche war noch vorhanden und der Harn enthielt nur eine Spur Zucker und war vom spec. Gewicht 1021. Nachdem Pat. wieder längere Zeit weggeblieben war, erschien sie noch einmal bei Carey wegen einer geringen Erkältung, und er constatirte auch jetzt das Fehlen jeglicher Spur von Diabetes.

In den letzten Jahren erschienen endlich noch einige sehr werthvolle Arbeiten über das verschiedene Verhalten des Urans in rein chemischer, physiologisch-chemischer und pharmakologischer Beziehung. Wir erlauben uns den Inhalt derselben in Kürze wiederzugeben.

1) Lancet 13. June 1874; citirt nach Zeitschr. f. Biol. v. K. u. V. l. c.

2) R. J. Carey. A case of diabetes mellitus. Lancet 1,24; June pag. 835. 1874.

Im J. 1885 publicirte Kowalewsky in der Zeitschr. f. anal. Ch., Jahrg. XXIV, S. 551—556 seine Resultate über die Untersuchung des essigsauren Uranoxyd als Reagens auf Eiweiss. Er fand, dass das genannte Salz eine bedeutend schärfere Reaction auf Eiweiss giebt als Essigsäure und Ferrocyankalium. Die Reaction sei auch viel prägnanter als die Farbenreaction auf Eiweiss mit Natronlauge und schwefelsaurem Kupfer. Kowalewsky meint daher mit Recht, dass essigsaure Uranoxyd eines der feinsten Reagentien auf Eiweiss sei, es werde nur übertroffen von der Trichloressigsäure, die nach den Untersuchungen von Dr. Grossstern und Prof. Fudakowsky<sup>1)</sup>, welche auch Kowalewsky bestätigt, den ersten Platz unter den Eiweissproben einnimmt. Wird jedoch der Uraneiweissniederschlag längere Zeit auf dem Filter gewaschen, so löst er sich spurenweise auf. Kowalewsky empfiehlt daher zur vollständigen Ausfällung des Eiweisses einen kleinen Ueberschuss des Uransalzes zu nehmen, der das Auflösen des Niederschlags in Wasser verhindert. Zum Auswaschen des Niederschlages ist ausserdem Spiritus viel geeigneter.

Kowalewsky erhielt ferner mit essigsaurem Uranoxyd einen Niederschlag nicht nur im Blutserum und Eiereiweiss, sondern auch in der Pericardiallymphe, im Humor aqueus, dem Filtrat des Corpus vitreum und der aus der Linse ausgepressten Flüssigkeit. Das Uran verbindet sich demnach also auch mit Globulin. Verdünnte Salpetersäure löst den durch essigsaures

<sup>1)</sup> Arbeiten aus dem medic. Laborat. der Warschauer Univers. hrsgb. in russ. Spr. unter d. Redaction v. Prof. Nawrocky. 1878. 4. Heft.

Uranoxyd bewirkten Eiweissniederschlag auf. Concentrirte Salpetersäure dagegen ruft in dieser Lösung sofort eine Trübung hervor, welche die bekannte charakteristische Reaction auf Albuminstoffe darstellt.

Trotz der Eigenschaft ein überaus feines Reagens auf Eiweiss zu sein, kann aber das essigsäure Uran nicht angewandt werden zur Eiweissbestimmung des Harns, da es ja auch die Phosphate mitreisst, welche in jedem Harn in grosser Menge vorhanden sind. Man könnte aber wohl den Harn zunächst mit Uranacetat fällen, den Niederschlag in verdünnter Salpetersäure auflösen und mit conc. Salpetersäure die Eiweissprobe anstellen.

Ein Paar Jahre nach Kowalewsky veröffentlichten R. H. Chittenden und Henry H. Whitehouse<sup>1)</sup> ihre Resultate über die Untersuchung des Niederschlags, den Uranyl nitrat in Eieralbuminlösungen bewirkt. Sie fanden in dem Nied. 5,17—5,78 % Asche, welche aber im wesentlichen aus  $U_3O_8$  bestand, entsprechend im Mittel 4,6 % Uran. Die Resultate von Ch. und Whit. stimmen zwar nicht mit denen von Kowalewsky überein, aber sie stimmen untereinander so gut, dass sie dadurch an Glaubwürdigkeit gewinnen. Jedenfalls zeigen sie, dass Uranylalbuminat eine constante Zusammensetzung hat, für welche sich die Formel berechnen lässt  $3(C_{72}H_{112}N_{18}SO_{22}) + U - H_6$ . Diese Verbindung verlangt 4,73 % Uran. Sie untersuchten ferner den Niederschlag, welcher hervorge-

<sup>1)</sup> Jahresber. über die Fortschr. der Thierchemie B. XVII, p. 12. Das Original dieser sowie anderer Arbeiten über Uran war Prof. Chittenden so freundlich zum Zweck meiner Arbeiten (später) einzusenden, wofür ihm hiermit bestens gedankt wird.

rufen wird durch Uranyl nitrat in Myosinlösungen. Das Myosin stellten sie dar aus mit Wasser ausgewaschenem Rindfleisch durch Extraction mit 15 % Salmiaklösung und Dialyse des Extracts. Zur Ausfällung der Metallverbindung diente eine Lösung von Myosin in 5 % Salmiak. Das Uranyl nitrat lieferte Fällungen mit 6,51—9,24 % Uran, im Mittel 7,49 %.

In den Studies from the laboratory of physiological chem. Jale University; New Haven 1887—1889 veröffentlichte Chittenden ausserdem noch eine ganze Reihe seiner Untersuchungen über Uransalze, die er in Gemeinschaft mit verschiedenen anderen Autoren ausgeführt hat.

Im Verein mit M. T. Hutchinson studirte er den Einfluss der Uransalze auf die amylolytische Wirkung des Speichels und die proteolytische Wirkung des Pepsin und Trypsin.<sup>1)</sup> Sie fanden, dass fast alle Uransalze (einfache, wie Doppelsalze) einen mehr oder weniger ausgesprochenen hemmenden Einfluss auf die amylolytischen und proteolytischen Processe haben. Beim Ptyalin genügten schon 0,01 % Urannitratlösungen, um dessen Wirkung zu vermindern, während bei der Pepsin-Salzsäure und der alkalischen Trypsinlösung erst eine 0,5 %-ige Lösung des Urannitrats den gleichen Erfolg hatte. Bei diesen Versuchen muss sich eine mehr oder weniger constante und unverdauliche Verbindung des Urans mit dem Eiweiss gebildet haben, sowie vielleicht etwas Pepsin mit niedergeschla-

---

1) Studies from the labor. of physiol. chem. Jale Univers. New Haven. Vol. II. 1887 p. 55. Referat in Maly's J. B. der Thierchemie XVII. p. 475.

gen worden sein, oder die Salzsäure wurde gebunden und die im Salze enthaltene weniger verdauungskräftige Säure freigemacht. In Gemeinschaft mit G. W. Cummins untersuchte Chittenden ferner den Einfluss des Urans auf den Gasstoffwechsel.<sup>1)</sup> Vor dem Versuche liessen sie ein Kaninchen 3 Tage und mehr hungern. Der Versuch selbst dauerte 3 Tage. Sie setzten das Kaninchen mehrere Mal auf je  $\frac{1}{2}$  Stunde unter eine Glasglocke, durch welche mittelst Aspiratoren ein gleichmässiger Luftstrom unterhalten wurde;  $\frac{2}{3}$  der aspirirten Luft wurden durch Barytwasser geleitet und die hier absorbirte  $\text{CO}_2$  durch Titriren bestimmt. Die dabei erhaltenen Resultate zeigten, dass das Uranoxydnitrat erst am 3. Tage seinen Einfluss auf den Stoffwechsel in einer Vermehrung der  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung äussert. Diese Vermehrung der  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung war verbunden mit einem geringen Steigen der Körpertemperatur. Der Vermehrung der  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung und der Körpertemperatur schien eine Verminderung dieser beiden Factoren vorherzugehen.

Die übrigen Untersuchungen mit den Uransalzen machte Chittenden im Verein mit Al. Lambert. Sie studirten zunächst den Einfluss des Urannitrats auf den Eiweissumsatz.<sup>2)</sup> Sie fütterten zu diesem Behufe eine Hündin von 18,8 Kilo mit gemessenen Mengen einer Fleischnahrung, und nachdem sich das Stickstoffgleichgewicht eingestellt hatte, reichten sie derselben p. o. kleine Mengen Urannitrats.

1) l. c. Vol. II. 1887. p. 200. Referat in J. B. d. Tierchemie XVII. p. 342.

2) l. c. Vol. III. 1889. p. 2. Ausführliches Referat in der Zeitschr. f. Biologie v. Kühne u. Voit. Bd. XXV. 4. Heft, p. 516.

Es stellte sich dabei folgendes Resultat heraus. In kleinen Dosen (0,070 bis 0,075 Grm. täglich) gereichtes Urannitrat erhöht die tägliche Harnmenge um 14% und das durchschnittliche specif. Gew. des Harns von 1017,5 auf 1019,9; in grösseren Dosen (0,150 bis 0,225 Grm. und mehr täglich) steigert es den Eiweissumsatz und zwar die tägliche Durchschnittsmenge des ausgeschiedenen N. um 1,282%, des S. um 3,652% und des P. um 4,870%.

Nach 0,320 Grm. Urannitrat, die während 4 Tage refr. dosi gereicht wurden, trat Eiweiss im Harn auf, dessen Ausscheidung bei immer fortgesetzter Darreichung des Urannitrats 13 Tage lang anhält und dessen Menge durchschnittlich 0,3% betrug.

Nach 0,595 Grm. Uranyl nitrat, welche in 8 Tagen refr. dosi gereicht wurden, erschien auch Zucker im Harn und betrug 0,93%. Die Ausscheidung desselben dauerte bei immer fortgesetzter Darreichung des Urannitrats 6 Tage hinter einander und die tägliche Zuckermenge stieg bis 1,16%, worauf sie wieder bis auf Spuren sank. Im Ganzen erhielt die Hündin in den ersten 9 Tagen 1,295 Grm. Uranyl nitrat, d. h. pro Kilo 0,050 Uranoxyd. Nach weiteren 10 Tagen bekam sie noch im Laufe einiger Tage refr. dosi 7,8 Uranyl nitrat, worauf sie alsbald durch Chloroform getödtet und der Sectionsbefund aufgenommen wurde. Der Magen und Darm zeigten nichts Auffallendes. In der Leber constatirten sie mikroskopisch eine zellige Infiltration um die Blutgefässe und eine „Neigung der Leberzellen zum Zerfall“. In den Nieren fanden sie ein ausgeprägtes Bild der acuten parenchymatösen Nephritis und Glomerulonephritis.

Dieselben Autoren unternahmen darauf eine Reihe von Versuchen, um die toxische Wirkung des Urannitrats auf Kaninchen zu studiren<sup>1)</sup>. 8 Kaninchen vergifteten sie per os und eines durch subcutane Injection.

Die Vergiftungen per os nahmen sie in der Weise vor, dass sie den Kaninchen täglich kleine Dosen, wie 0,050 bis 0,075 Gramm Uranylнитrat verabreichten und mit wenigen Ausnahmen diese kleinen Dosen den Thieren fast unmittelbar bis zu deren Tode gaben. Auf diese Weise bekam ein Kaninchen während 17 Tage im Ganzen 2,175 Gramm Uranylнитrat, worauf es am nächsten Tage starb. Ein anderes Kaninchen erhielt in derselben Weise im Ganzen 1,350 Gramm und starb am 12. Tage. Ein drittes war bereits nach im Ganzen 0,300 Gramm Uranylнитrat, am 8 Tage todt.

Die folgenden Kaninchen bekamen noch weniger und starben merkwürdiger Weise noch rascher, wie nach im Ganzen 0,225 Gramm Uranylнитrat am 7. Tage und endlich nach einer einmaligen Dosis von 0,050 Gramm am 5. Tage.

Dabei zeigten sämtliche Versuchsthiere fast dasselbe klinische und pathologisch-anatomische Krankheitsbild.

Am 2. Tage war bereits stets Eiweiss im Harn zu constatiren, und dauerte dessen Ausscheidung die ganze Versuchszeit bis zum Tode des Thieres. Sein Gehalt betrug von Spuren bis höchstens 1,372 ‰. Gegen den 4. Tag des Versuchs pflegte Zucker im Harn aufzutreten und blieb nur 3 bis 5 Tage lang,

---

1 l. c.

worauf er wieder verschwand. Seine Menge betrug 0,04 % bis höchstens 1,14 %. In 2 Versuchen fehlte überhaupt der Zucker.

Fast regelmässig verminderte sich die Harnmenge gegen Ende des Versuchs und bei 2 Kaninchen (Vers. III und IV) trat sogar complete Anurie ein.

Es zeigten sich ausserdem bei den Kaninchen Erscheinungen seitens des Verdauungsapparates. Sie frassen nichts; einige (Vers. III und IV) bekamen zuletzt Diarrhoe; sie äusserten ferner sehr vermehrten Durst, magerten stark ab und boten besonders gegen Ende der Versuchszeit sehr ausgesprochene nervöse Erscheinungen.

Letztere begannen mit einer Schwäche der Hinterbeine, welche allmählich aber den ganzen Körper ergriff. Die Bewegungen wurden immer träger; leichtes Zittern begleitete dieselben, wie es besonders im Vers. IV illustriert ist. Darauf stellte sich eine complete Lähmung der Hinterbeine ein; die allgemeine Schwäche und Mattigkeit wurde immer ausgesprochener, so dass das Thier schliesslich ganz bewegungslos da lag, ohne auf Reize zu reagiren, mit trüben, trährenden Augen und stark erweiterten Pupillen, bis es unmerklich verendete.

Pathologisch-anatomisch fanden Chittenden und Lambert fast in allen Fällen ein stark dilatirtes rechtes Herz, einen mässigen Blutreichtum der Leber, geringe parenchymatöse Degeneration der Leberzellen, blutreiche Nieren, ausgesprochene acute parenchymatöse Nephritis und auch Glomerulonephritis. Im Gehirn und Rückenmark constatirten sie eine etwas stärkere Blutfülle. Im Magendarmcanal dagegen fanden

sie nichts wesentlich Abnormes, ausser einer geringen entzündlichen Röthung in 2 Fällen.

An einem Kaninchen (Vers. VII.) versuchten sie nach dessen Tode den Glycogengehalt der Leber zu bestimmen. Sie verarbeiteten letztere *lege artis* und fanden, dass sie ganz frei von Kohlehydraten war. Der Diabetes hat also den ganzen Kohlehydratvorrath der Leber verzehrt, während neues Material der Leber nicht zugeführt werden konnte, wegen der durch das Uran stark darniederliegenden Verdauungskraft des Magen- und Pancreassaftes. Das stimmte auch zu dem Befund am Magen, welcher stets bei der Section stark gefüllt war, während die Därme im Gegensatz dazu leer waren.

Wie bereits oben erwähnt, vergifteten die letzten 2 Autoren ein Kaninchen auch durch subcutane Injection des Urannitrats (Vers. VIII.) Sie injicirten demselben mit einem Male 0,230 Grm. dieses Salzes, worauf es am 5-ten Tage starb. Am 2-ten Tage traten bereits im Harn Eiweiss (0,39 %) und Zucker (1,1 %) auf. Dann aber stellte sich eine complete Anurie ein. Analog den per os vergifteten zeigte auch dieses Kaninchen in der 2-ten Hälfte der Versuchszeit grosse Schwäche, Somnolenz, stark herabgesetzte Reflexe und schliesslich totale Lähmung.

Pathologisch-anatomisch constatirten sie ebenfalls einen ähnlichen Befund, wie bei den anderen Kaninchen: Diastole des Herzens; parenchymatöse Deg. der Leberzellen mit kleinzelliger Infiltration des interlobulären Bindegewebes; acute parenchymatöse Nephritis und auch „Wucherung der Glomerulusepithelien“;

ausserdem war bei diesem Kaninchen ein geringer Ascites und fleckweise Röthung im Rectum vorhanden.

Aus den Versuchen Chittenden's über die toxische Wirkung des Urannitrats hebe ich besonders hervor, dass er die einmalige innerliche Dosis von 0,050 Uranylнитrat pro Kaninchen noch für tödtlich fand, wobei dieselben typischen Krankheitserscheinungen sich geltend machten wie nach einer 40-mal grösseren Dosis.

### Physikalisch-chemische Charakteristik der Uranoxydsalze.

Da die citirten Autoren hauptsächlich mit Uranoxydnitrat experimentirten und dieses Salz als Prototyp der Uranoxydsalze bezeichnet werden kann, so halte ich es für richtig eine kurze physikalisch-chemische Charakteristik der Uranoxydsalze zu geben.

Die Uranoxydsalze oder Uranylsalze zeichnen sich durch ihre charakteristische gelbe Farbe aus, die ein wenig in's Grünliche schillert. Sie krystallisiren leicht, ebenso wie einige ihrer Doppelsalze.

Die meisten derselben phosphoresciren und geben nach E. B e c q u e r e l, welcher das von phosphorescirenden Uranverbindungen ausgesandte spectroscopisch untersuchte, eine Reihe von 5 bis 7 hellen und dunkeln Bändergruppen in der Gegend zwischen C. und F. Die Anordnung in jeder Gruppe ist jedoch von der in der Verbindung enthaltenen Säure abhängig

und daher für verschiedene Säuren verschieden. <sup>1)</sup> Fast alle Uranylsalze fluoresciren und zeigen eigen- thümliche Absorptionsspectra, besonders wenn sie in gelöster Form daraufhin untersucht werden. Sie geben nämlich in gelöstem Zustande 2 wenig charakteristische Spectralstreifen bei F, und löschen ausserdem das Blau aus. Viel charakteristischer sind die Absorptionsstrei- fen der Uranoxydsalze, in welche die Oxydsalze sehr leicht durch Zink und Salzsäure übergeführt werden können: sie befinden sich im Grün und Orange. Ausserdem löschen auch sie das Blau aus. Die Ab- sorptionsspectra sollen noch bei einer Concentration von 1:200 deutlich gesehen werden können. <sup>2)</sup>

Die meisten Uranoxydsalze sind in Wasser lös- lich und schmecken dann sehr herb. Die in Wasser unlöslichen lösen sich gut in Salzsäure. Sie röthen Lackmus. Einige von ihnen, besonders schwefelsaures und salpetersaures Uranoxyd bräunen Curcuma. Das Nitrat sogar bei einer Verdünnung von 1 auf 10000. Diese durch Uran bewirkte Bräunung liegt in der Mitte zwischen der durch Alkalien einerseits und durch Borsäure andererseits hervorgerufenen. Von der Reaction der Alkalien unterscheidet sie sich aber durch ihr Auftreten in schwach sauer reagirenden Lösungen, von der der Borsäure dadurch, dass sie auf Zusatz von freier Mineralsäure verschwindet <sup>3)</sup>. Die Uranoxydsalze verlieren beim Glühen ihre Säure,

1 Näheres darüber s. in den Jahresberichten über die Fort- schritte d. Chemie u. verwandter Theile andrer Wissenschaften, J. 1872 pag. 152.

2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. Berlin, 8, J. 1875, pag. 1536.

3) Chem. Centralblatt 1880 p. 756. Ueber die Reaction der Ura- nylsalze auf Curcumapapier. Clemens Zimmermann.

wenn diese flüchtig ist, und hinterlassen bei Luftzutritt grünes Oxyduloxyd  $U_3O_8$ .

Durch geeignete Reductionsmittel lassen sie sich leicht in Uranoxydulsalze überführen. Sie bilden mit KOH, NaOH und  $NH_3$  pomeranzengelbe Niederschläge von Uranoxyd-Alkali, die im Ueberschuss des Fällungsmittels unlöslich sind. Weinsäure verhindert die Fällung durch Alkalien, wenn letztere nicht im grossen Ueberschusse vorhanden sind.

Kohlensaure Alkalien fällen gelbes kohlensaures Uranoxyd-Alkali, dass im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich ist. Aus dieser Lösung lässt sich aber durch KOH oder NaOH alles Uranoxyd-Alkali als orangegelber Niederschlag abscheiden.

Phosphorsaures Natron schlägt gelblich-weisses phosphorsaures Uranoxyd nieder, welches unlöslich in Essigsäure, aber löslich in HCl ist. Auf dieser Eigenschaft des Urans beruht die qualitative und quantitative Nachweismethode der Phosphorsäure mit Hilfe von essigsaurem Uranoxyd.

Oxalsaures Kali fällt aus conc. Lösungen gelbes oxalsaures Uranoxyd.

Auch die alkalischen Erden fällen das Uranoxyd.

Schwefelwasserstoff bewirkt keine Fällung, sondern nur eine grüne Färbung durch Reduction zu Oxydulsalz

Schwefelammonium fällt aus neutralen Uranoxydsalzen braunschwarzes Uranoxysulfid, welches in kohlensaurem Ammon leicht löslich ist.

Tinctura Gallarum und reine Gerbsäure bewirken einen dunkelbraunen Niederschlag. Cyankalium

bringt ebenfalls eine gelbe Fällung hervor, welche im Ueberschusse des Fällungsmittels schwer löslich ist.

Das allerwichtigste Reagens auf Uran jedoch ist das Ferrocyankalium. Dasselbe erzeugt in Uranoxydsalzlösungen einen intensiv braunrothen Niederschlag und bei starker Verdünnung eine braunrothe Färbung, welche noch bei einer Verdünnung von 1 auf 100000 deutlich wahrgenommen wird. Der Niederschlag löst sich leicht in verdünnter Salzsäure zum Unterschied von ähnlich aussehendem Ferrocyan Kupfer und mit schwach gelber Farbe in kohlensaurem Ammon. Wenn man nach Sergius Kern<sup>1)</sup> die Lösung des Ferrocyanurans in Salzsäure mit einigen Tropfen Salpetersäure versetzt und einige Minuten lang kocht, so entsteht eine grüne Färbung. Er hält diese Grünfärbung für eine sehr charakteristische Reaction auf Uran.

Rhodankalium bringt in Uranoxydsalzlösungen keine Veränderung hervor.

Durch Wasserstoffsperoxyd entsteht in Uranyl-nitratlösung ein gelber Niederschlag.<sup>2)</sup>

Endlich bewirkt auch das wässrige Dimethylanilin in Uranoxydsalzlösungen einen gelben, im Ueberschuss unlöslichen Niederschlag.

### Wirkung des Uranoxydnitrats.

Als ich die Bearbeitung dieses Themas übernommen, war ein möglichst vielseitiges Studium der Wirkung der Uransalze auf den thierischen Organis-

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. anal. Chem. von Fresenius, J. XVI, p. 238.

<sup>2)</sup> chem. Centralblatt, Bd. 76, p. 130.

mus mein Ziel. Ich unterzog daher meinen Untersuchungen eine möglichst grosse Anzahl verschiedener mit Uran vergifteter Thiere.

Von Säugethieren benutzte ich Hunde, Katzen, Kaninchen, Ratten und Ziegen; von Vögeln — eine Gans, eine Taube, Krähen und Hähne; von Amphibien — Frösche.

Da ich leider die Arbeiten von R. H. Chittenden trotz allen Bemühungen nicht rechtzeitig bekommen konnte, so dass dessen Versuche im Einzelnen mir bis zum Abschluss meiner Experimente ganz unbekannt blieben, so stellte ich mir in erster Linie die Aufgabe zu entscheiden, ob die Uransalze wirklich und unzweifelhaft die Zuckerharnruhr bewirken und in wie fern die von den citirten Autoren angegebenen Krankheitsbilder zu einander stimmen.

Ich gebrauchte daher zu meinen Untersuchungen zunächst das von den früheren Autoren am meisten angewandte Uranyl nitrat und legte während der ersten Wochen meiner Untersuchungen das Hauptgewicht darauf, um mich durch die verschiedensten Zuckerreactionen zu überzeugen, ob der Harn unzweifelhaft Zucker enthält. Und mit Hilfe sämtlicher bis jetzt existirender Zuckerreactionen, namentlich aber der Gährungsprobe, gelang es mir in der That nachzuweisen, dass die Thiere nach Verabreichung des Urans wirklich Zucker in ihrem Harn ausscheiden. Freilich zeigte sehr oft die Fehling'sche quantitative Titrimethode etwas grössere Zahlen als die Gährungsprobe, so dass der Gedanke nahe lag, dass unter dem Einfluss des Urans im Harn ausser

Zucker noch andere reducirende Substanzen auftreten. Der Unterschied jedoch war stets so gering und die Kenntniss der betreffenden reducirenden Substanzen ist noch zur Zeit so mangelhaft, dass wir von einer genaueren Nachforschung derselben absehen musste.

### 1. Wirkung des Uranoxydnitrats per os.

Um eine übersichtliche Darstellung zu ermöglichen und eine genaue Vergleichung mit anderen Salzen desselben Metalls sowie mit anderen Metallwirkungen zu erleichtern, berechnete ich immer das Urannitrat auf Uranoxyd und die verabreichte Dosis pro Kilogramm Gewicht des Thieres (1,000 Urannitrat — 0,727 Uranoxyd).

Ich vergiftete per os zunächst 3 Hunde, einen, welcher 5440,0 Gramm wog (Vers. I) mit 0,5 Gramm, den anderen, welcher 7750,0 Gramm wog (Vers. II) mit 1,0 Gramm und den dritten, welcher 17700,0 Gr. wog (Vers. III) mit 2,3 Gramm Urannitrat. Der letztere Hund erhielt seine 2,3 Gr. Urannitrat refr. dosi im Laufe von 5 Tagen.

Pro Kilo und auf  $UO_3$  berechnet, bekam der erste Hund **66 Mgr.** und die zwei anderen je **94 Mgr.**  $UO_3$ .

Beim 2. Hund, welcher mit einem Male 1,0 Gr. Urannitrat erhalten hatte, erfolgte eine halbe Stunde darauf Erbrechen einer weisslich grauen schaumigen Masse, die er aber sofort wieder verzehrte. Eine  $\frac{1}{2}$  Stunde später trat jedoch ein abermaliges Erbrechen einer doppelt so grossen Menge einer weich-

flüssigen, grauen, theils schwärzlich grünen Masse ein, die er ebenfalls zum Theil auffrass.

Beim 1. Hunde degegen, welcher nur 0,5 Gramm Urannitrat bekommen hatte, stellte sich erst am 3. und 4. Tage ein ziemlich intensives Erbrechen mehrmals täglich ein.

Beim dritten endlich, welcher im Verlauf von 5 Tagen immer kleine Dosen erhalten hatte, trat das Erbrechen erst mehrere Stunden nach der letzten Application ein, war dabei sehr stark und wiederholte sich während der folgenden Tage mehrere Mal. Trotz dem Erbrechen bestand bei den Hunden in den ersten Tagen nach der Vergiftung noch erträglicher Appetit.

Gegen den fünften Tag aber war der Appetit bereits beträchtlich vermindert, und die Hunde verweigerten schliesslich jegliche Nahrung.

Stuhl hatten sie dennoch ganz regelmässig. Nur der dritte Hund litt die letzten drei Tage an blutigem Durchfall.

Sie starben durchschnittlich nach 10 mal 24 Stunden und zeigten einen Gewichtsverlust von durchschnittlich 19,95 %.

Was nun die Harnanalyse betrifft, so ist zunächst hervorzuheben, dass die Harnmenge nach der Vergiftung rasch zunahm, um sofort ebenso schnell abzunehmen. So stieg die tägliche Harnmenge des kleinen Hundes von 30 Ccm. auf 150 Ccm., um gegen Ende nur 20 Ccm. zu betragen, und die der grösseren Hunde von 200 auf 700 bis 900 Ccm., um bei dem einen auf 100 Ccm. und bei dem anderen auf nur wenige Tropfen herabzugehen. Das specifische Gewicht des Harns zeigte ähnliche Schwankungen. Bei

allen 3 Hunden war der Harn bereits am zweiten Tage nach der Vergiftung zuckerhaltig und bei demjenigen, der die grösste absolute Menge mit einem Male erhalten hatte, nämlich dem zweiten Hunde, enthielt der Harn bereits am Abend desselben Tages Zucker. Letzterer wurde immer bestimmt mit Hilfe der Trommer'schen, Böttger'schen und Phenylhydrazinprobe. Zur Controle wurde hin und wieder auch die Gährungsprobe angestellt. Der Zucker fand sich im Harn bis zum vorletzten Tage. Sein Gehalt, nach Fehling und mit Hilfe der Gährung bestimmt, stieg die ersten Tage rasch an, um darauf ebenso rasch bis auf Spuren wieder abzunehmen. Beim ersten Hunde betrug derselbe auf der Höhe der Vergiftung 1,8 % oder 2,7 Gramm. Beim anderen betrug er auf der Höhe der Wirkung 0,71 % oder 4,97 Grm. Beim dritten endlich war auf der Höhe der Wirkung 1,25 % oder 4,5 Gramm Zucker vorhanden.

Neben dem Zucker liess sich noch im Harn Eiweiss nachweisen, jedoch nicht früher als am vierten Tage und anfangs nur in Spuren. Die Menge desselben stieg jedoch mit jedem Tage, bis das durch Kochen und Essigsäure erzeugte Coagulum mehr als die Hälfte der Harnsäule einnahm, also sicher 1 % betrug. Gegen Ende des Versuches nahm die Eiweissmenge bis auf Spuren wieder ab. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Harns konnte man hin und wieder spärliche, körnige und hyaline Harncylinder nachweisen. Die Allgemeinerscheinungen der Versuchsthiere betreffend, ist zunächst hervorzuheben, dass vom zweiten, dritten Tage an bei denselben ein auffallend vermehrter Durst sich einstellte, der mehrere

Tage anhielt, um gegen Ende gleich dem Appetit gänzlich zu verschwinden. Die Körpertemperatur, die Puls- und Respirationsfrequenz hielten sich innerhalb der normalen Grenzen. Am auffallendsten aber in dem genannten Krankheitsbilde der mit Uran vergifteten Hunde erwiesen sich die nervösen Erscheinungen. Sie traten jedoch nicht früher als in den letzten 2, 3 Tagen vor dem Tode auf, während in der übrigen Zeit der Vergiftungsdauer an den Thieren nichts Besonderes auffiel. Die ersten nervösen Erscheinungen, die sich bei den Hunden einstellten, waren auffallende Ruhe, Theilnamslosigkeit, Reactionslosigkeit; die Thiere wollten nicht mehr spontan aus dem Käfig heraus. Zum Gehen angespornt, machten sie träge, unsichere Bewegungen, wankten ein wenig; bald darauf trat eine deutliche Parese der hinteren Extremitäten auf; letztere wurden beim Gehen steif gehalten. Nach einigen Stunden war die allgemeine Schwäche noch hochgradiger. Die Hunde konnten nicht mehr aufrecht stehen und schwankten nach rechts und links in regelmäßigem Tempo. Wurden sie aufgerichtet, so fielen sie sofort zurück auf die Seite oder auf den Rücken, oder sie verharrten mit schlafl ausgestreckten Beinen fast in der Bauchlage, mit dem Bauche unmittelbar die Diele berührend. Sie boten dabei das ausgesprochenste Bild der *Flexibilitas cerea* dar. Mit jeder Stunde war die Lähmung immer mehr fortgeschrittener. Die letzten 10—12 Stunden lagen sie bereits fast am ganzen Körper gelähmt in schlaffer Lage mit ausgestreckten Beinen, ganz reactionslos und mit aufgehobenen Reflexen. Die Athmung war mühsam, laut und von der Frequenz 20 in der Min. Die Pulsfrequenz war bis auf 74

in der Min. gesunken. Von Zeit zu Zeit wurden die Thiere von allgemeinen Körperzuckungen und einem hörbaren Krampf der Schlundmusculatur befallen. Die ausgestreckten Beine machten während dieser Körperzuckungen pendelnde Bewegungen. Schliesslich lagen die Thiere ganz bewegungslos, wobei als einziges Lebenszeichen die regelmässige wieder ruhig gewordene Athmung blieb, bis ganz allmählich der Exitus lethalis eintrat.

Characteristisch und bei allen 3 Hunden heinahe bis auf die Details übereinstimmend war der pathologisch-anatomische Befund. Der gesammte Magendarmcanal war mit einer schwarzen oder dunkelrothen theerigen Masse erfüllt, die mikroskopisch und spectroscopisch als zerfallenes Blut sich erwies. Die Magenschleimhaut war intensiv geröthet und enthielt auf der Höhe der Falten punct- und linsenförmige Ecchymosen, sowie besonders gegen den Pylorus hin eine Menge intensiv schwarz gefärbter ziemlich tief greifender linsengrosser und noch grösserer Geschwüre, von denen einige mit einer gerötheten Zone umgeben waren. Die Duodenal-, namentlich aber die Dünndarm- und zum Theil auch die Blinddarmschleimhaut waren geschwellt, geröthet, von zahlreichen stecknadelkopfgrossen Ecchymosen und einzelnen flachen Erosionen durchsetzt. Die Dickdarmschleimhaut war nur dicht vor dem Anus, besonders auf der Höhe der Falten, stark entzündet. Die Nieren und die Leber waren ziemlich blutreich. Das rechte Herz war bei allen drei Hunden auffallend schlaff. Beim dritten Hunde, welcher die grösste absolute Menge Uran erhalten hatte, befand sich im Pericard circa

20 Ccm. einer schwach gerötheten Flüssigkeit und auf der äusseren Fläche des Herzens zahlreiche diffuse subepicardiale Blutaustritte, besonders längs den Coronararterien und ihren Verzweigungen. Auch im Herzfleisch desselben Hundes fanden sich viele Blutaustritte, sowie innerhalb beider Ventrikel (namentlich des linken) unzählige subendocardiale Ecchymosen.

Letztere waren endlich auch im Anfangstheil der Aorta, sowie im rechten Herzhohr zu finden.

Die Harnblase enthielt einige Ccm. eines klaren hellen Harns, der sehr unbedeutende Spuren von Eiweiss und Zucker aufwies. Deren Schleimhaut war beim ersten Hunde unverändert; beim anderen schwach geröthet und beim dritten geschwellt und enthielt auf der Höhe der Falten Blutungen, welche an einzelnen Stellen in ein Geschwür übergegangen waren. Die Piagefässe waren stärker gefüllt. Die Rinde etwas dunkler gefärbt und der Unterschied zwischen Rinde und Mark sehr deutlich.

Mikroskopisch zeigte die Niere und die Leber aller 3 Hunde die schwersten Veränderungen in fast gleichem Masse. Die Niere bot das typische Bild einer acuten parenchymatösen Nephritis. Die Epithelien vieler gewundenen Canälchen waren stark geschwellt, getrübt, sahen gleichmässig körnig aus und füllten das ganze Lumen der Harnkanälchen aus. In einigen konnte der Kern nicht mehr nachgewiesen werden. Die Zellen einiger tubuli contorti waren in homogen schollige, unförmliche, nekrotische Massen umgewandelt. Andere tub. cont. waren mit feinkörnigen Massen gleichmässig erfüllt, in welchen hier und da desquamirte Epithelien zerstreut lagen. Stellen-

weise sah man Hyalincylinder das Lumen der Canälchen ausfüllen. Neben diesen hochgradigen Veränderungen in den Epithelien der gewundenen Canälchen zeigten die Malpighi'schen Körperchen bedeutend geringere Erscheinungen. Nur in einigen derselben waren die Glomerulusepithelien geschwellt, desquamirt und frei im Kapselraum liegend. Beim dritten Hunde aber, der die grösste absolute Menge des Salzes bekommen hatte, enthielten die Bowman'schen Kapseln nicht nur desquamirte Epithelien, sondern auch massenhaft feinkörnige Exsudatmassen, welche die Glomeruli in verschiedener Weise comprimierten.

Beim ersten Hunde dagegen, der die kleinste Menge Uran erhielt, waren trotzdem viele tubuli contorti von typischem wohlhaltenem Blut gefüllt, was der Nephritis noch einen hämorrhagischen Character verlieh. Die Gefässe erwiesen sich in allen Nieren stark erweitert. Das Mark zeigte nur hier und da Trübung des Epithels, enthielt aber zahlreiche hyaline Cylinder und war an einzelnen Stellen von Hämorrhagien durchsetzt. Behufs Controlle wiederholte ich den Versuch mit innerlicher Verabfolgung von Uranylhytrat an einer Katze und an einem Kaninchen und erhielt im Grossen und Ganzen dasselbe klinische und pathologisch-anatomische Bild.

Die Katze, deren Gewicht 3190,0 Grm. betrug (Vers. IV), erhielt im Ganzen 0,5 Grm. Urannitrat, pro Kilo also **113,7 Mgr.**  $UO_3$ . Sie erbrach  $1\frac{1}{2}$  Stunden nach der Darreichung, zeigte dennoch 2 Tage ungestörten Appetit, verlor aber dann denselben allmählich bis auf gänzliche Nahrungsverweigerung, erbrach ein Paar mal am 6. Tage wieder, magerte be-

trächtlich ab und starb nach  $8 \times 24$  Stunden vom Beginn des Versuchs.

Gleich wie bei den Hunden stieg auch bei ihr die Harnmenge von 25 Cem. bis auf 150—165 Cem. an, um darauf bis auf wenige Tropfen zu sinken. Ihr Harn enthielt ferner vom 2. Tage an Eiweiss und vom 3. Tage an Zucker, deren Menge täglich stieg, um gegen das Ende wieder abzunehmen.

Auch die Katze äusserte sofort einen gesteigerten Durst, der aber nicht die ganze Zeit anhielt. Auch bei ihr traten endlich dieselben nervösen Erscheinungen in gleicher Reihenfolge wie bei den Hunden auf. Bereits den 3. Tag vor dem Tode wurde sie trauriger, stiller, reactionsloser; am nächstfolgenden Tage (also am vorletzten Tage) waren die hinteren Extremitäten steif und machten ganz ungeschickte Bewegungen. Gegen Abend lag sie in schlaffer Haltung ausgestreckt und zeigte hochgradige Schwäche am ganzen Körper. Gezwungen ein Paar Schritte zu machen, schwankte sie immer auf eine (meist rechte) Seite, nach derselben gleichsam einen Halbkreis beschreibend; sie fiel sofort um und machte mit den Beinen atactische Bewegungen oder sie sank langsam zu Boden, indem namentlich die hinteren Beine unter ihr zusammenbrachen. Einen halben Tag vor dem Tode waren die hinteren Extremitäten total gelähmt, die vorderen stark paretisch. Nach einigen Stunden jedoch ergriff die Lähmung sämtliche Körpermuskeln, die Reflexe waren ganz aufgehoben, worauf der Tod bald eintrat.

Das K a n i n c h e n, welches 1650,0 Grm. wog (Vers. V) und per os refr. dosi im Ganzen 1,0 Grm.

Urannitrat (also pro Kilo **440 Mgr.**  $UO_3$ ) erhalten hatte, zeigte ähnliche Verhältnisse; es hat während der letzten 4 Tage nur wenige Tropfen Urin gelassen, wies im Harn vom 3. Tage an Zucker und Eiweiss auf, es frass und trank nichts während der letzten Tage und starb nach  $6 \times 24$  St., wobei die nervösen Erscheinungen viel schwächer ausgebildet waren, als bei den Hunden und der Katze.

Während aber bei der Katze und den Hunden makroskopisch vornehmlich das Bild der Gastroenteritis in die Augen fiel, zeigte die Section des Kaninchens hauptsächlich Erscheinungen einer hochgradigen Nephritis. Ausgedehntes Anasarca der Bauchdecken, reichlicher Ascites, beiderseitiger Hydrothorax, Hydropericard stimmten vollkommen zu dem Befund an den Nieren, die auffallend vergrössert und prall aussahen, auf deren Schnittfläche die Glomeruli mit blossen Auge erkennbar waren und deren Mark bedeutend stärkere Röthung zeigte im Vergleich mit der Rinde. Die Leber war von blassgrauer Farbe und undeutlich acinösem Bau. Auch die Herzmusculatur erwies sich als erheblich blass.

Das mikroskopische Bild der Katzeniere war das einer typischen acut parenchymatösen Nephritis.

Das der Kaninchenniere aber zeigte nicht nur die parenchymatösen Veränderungen in noch viel höherem Maasse, sondern wies zugleich auch einen exquisit hämorrhagischen Character auf. Die Epithelien der gewundenen Canälchen waren ganz necrotisirt und in unförmliche schollige Massen umgewandelt. Einige tub. cont. waren von wohlerhalte-

nem Blut erfüllt, andere enthielten typische Hyalincylinder.

Die Bowman'schen Kapseln waren ebenfalls hier und da von theils erhaltenem, theils bereits zerfallenem Blut erfüllt, einige derselben enthielten reichliche feinkörnige Exsudatmassen. Das Convolut der Glomeruluschlingen erschien in Folge dessen in verschiedener Weise comprimirt. Das Mark zeigte bis auf wenige Harncylinder keine wesentlichen Veränderungen.

Auch die Kaninchenleber war erheblich parenchymatös degenerirt. Die Leberzellen erwiesen sich als hochgradig getrübt und geschwollen und comprimirten die Capillaren. Das interlobuläre Bindegewebe zeigte reichliche kleinzellige Infiltration.

So war das allgemeine Krankheitsbild nach innerlicher Vergiftung mit mässigen Dosen Urannitrat.

Es galt nun dasselbe zu vergleichen mit dem Erscheinungscomplex, welcher nach substaner Vergiftung mit demselben Salze erfolgt.

## 2. Wirkung des Uranoxydnitrats nach subcutaner Application.

Ich injicirte zu dem Behufe gleichzeitig einem Hunde von 10600,0 Gramm (Vers. VI) und einem anderen von 7950,0 Gramm (Vers. VII) je 0,25 Grm. Urannitrat. Pro Kilo erhielt also der erste 17 Mgr. und der andere 22 Mgr.  $\text{UO}_3$ . Beide behielten in den ersten Tagen normalen Appetit; am fünften und sechsten Tage jedoch erbrachen sie mehrere Mal und verweigerten von da ab jegliche Nahrung bis zu ihrem Tode, der beim ersten nach  $8 \times 24$  Stunden, beim

anderen nach  $6 \times 24$  Stunden eintrat. Sie waren beim Eintritt des Todes beträchtlich abgemagert, und ihr Gewichtsverlust betrug durchschnittlich 8,7%. Was die Harnmenge betrifft, so stieg sie bei diesen Hunden nicht an, sondern verminderte sich vielmehr vom fünften Tage an von 250 Ccm. bis auf 15 Ccm. und noch weniger. Der Harn enthielt vom zweiten Tage an täglich reichliche Mengen Eiweiss, welche kurz vor dem Tode sich stark verminderten. Zucker trat dagegen nur spurweise auf am zweiten, fünften und sechsten Tage. Stuhl hatten sie regelmässig bis zum vorletzten Tage. Der Durst war bei ihnen vom dritten Tage an erheblich vermehrt; am letzten Tage jedoch nahmen sie keinen Tropfen mehr zu sich. Temperatur, Puls und Respiration zeigten auch hier keine auffallenden Abweichungen von der Norm.

Während sie jedoch in den ersten Tagen der Vergiftung keine nervösen Erscheinungen äusserten, stellte sich im Laufe der letzten zwei Tage ein rasch sich abspielendes Bild einer fortschreitenden Paralyse ein. Die Thiere wurden zunächst auffallend still und ruhig, machten beim Laufen ungeschickte Bewegungen mit den hinteren Beinen, wankten nach rechts und links, als ob sie fallen wollten, zitterten dabei und zeigten deutliche Coordinationsstörungen. In einigen Stunden war die Parese von den hinteren auf die vorderen Extremitäten übergegangen. Der Gang wurde ganz atactisch. Schliesslich konnten sie überhaupt nicht mehr aufrecht stehen, fielen, wenn sie aufgerichtet wurden, sofort um und verharrten fast in der Bauch-

lage mit seitwärts ausgestreckten Beinen in ganz schlaffer Haltung, mit kaum hörbarer Stimme auf die intensivsten Reize reagirend, bis sie in dieser Lage ganz unmerklich der Tod ergriff.

Auch pathologisch-anatomisch zeigten diese zwei Hunde einen durchaus ähnlichen Befund, wie die per os vergifteten Thiere.

Die Magenschleimhaut war fleckweise intensiv geröthet, besonders auf der Höhe der Falten, und stellenweise punctförmig ecchymosirt. Beim 2-ten Hunde, welcher die relativ grössere Dosis erhalten hatte, nämlich 22 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro Kilo, enthielt die Pylorus-schleimhaut auf nicht gerötheter Basis ein überlinsengrosses intensiv schwarz gefärbtes, etwas vertieftes Geschwür mit einigen kleineren in der Umgebung. Bei demselben Hunde waren auch unter der Serosa des Pylorus, sowie am grossen Netze zwischen den Serosablättern, entsprechend dem Gefässverlauf, zahlreiche miliare und linsengrosse Ecchymosen. Die Duodenalschleimhaut war in beiden Fällen stärker geröthet und von vielen Ecchymosen durchsetzt. Die Dünndarmschleimhaut nur in den oberen Schlingen geröthet und ecchymosirt, während die unteren Abschnitte sich fast normal verhielten. Die Mastdarmschleimhaut war dagegen mehr in ihrem unteren Theile stärker entzündet sowie von vielen Ecchymosen durchsetzt und enthielt auch einzelne etwa stecknadelkopfgrosse seichte Erosionen.

Die Nierenoberfläche war marmorirt, das Mark stark geröthet. Die Leber von undeutlich acinösem Bau.

Beim 2. Hunde, welcher die relativ grössere Dosis erhalten hatte, constatirte ich im Pericard eine

reichliche Menge einer hellgelben Flüssigkeit und an der äusseren Fläche des parietalen Pericardialblattes einige ausgedehnte Ecchymosen. Auch über dem rechten Ventrikel befand sich vom Austritt der grossen Gefässe bis zur Spitze sich hinziehend eine ausserordentlich grosse Anzahl subepicardialer Ecchymosen, welche zu grossen Flecken zusammenflossen und den Ventrikel continuirlich bedeckten. Ueber dem linken Ventrikel waren ähnliche, aber kleinere Blutaustritte. Innerhalb des Herzens dagegen zeigten sich bei beiden Hunden in gleicher Weise zahlreiche intensiv gefärbte stecknadelkopf- und linsengrosse subendocardiale Ecchymosen, welche an einzelnen Stellen zu grossen Plaques zusammenflossen. Besonders reichlich waren die Hämorrhagien innerhalb des linken Ventrikels vertreten.

Mikroskopisch constatirte ich an den Nieren beider Hunde eine intensiv ausgesprochene parenchymatöse hämorrhagische Nephritis fast ebenso, wie ich es beim Kaninchen (Versuch V, Seite 35) geschildert habe.

Zur Controlle für die Beurtheilung der mikroskopischen Präparate vergiftete ich auch eine weisse Ratte (Versuch VIII). Dieselbe wog 100,0 Grm. und bekam subcutan im Ganzen 125 Mgr. Urannitrat, also pro Kilo **900 Mgr.**  $UO_3$ . Bereits am anderen Tage war bei ihr eine Parese der hinteren Extremitäten aufgetreten; beim Versuch zu laufen fiel sie sofort auf die Seite, machte späterhin einen somnolenten Eindruck und starb 30 Stunden nach der Vergiftung. Während aber makroskopisch nur einzelne Ecchymosen am visceralen Blatt des Pericards auf-

fielen, zeigte die mikroskopische Untersuchung hochgradige Veränderungen. Die Niere bot das Bild der ausgesprochensten parenchymatösen hämorrhagischen Nephritis dar. Die Leberzellen erwiesen sich ebenfalls stark getrübt und geschwellt, so dass sie das Lumen der Lebercapillaren stark verengten. Die interlobulären Venen waren dagegen ziemlich dilatirt. Einzelne Zellen zeigten ferner völligen Zerfall, und es war schwer in ihnen den Kern zu entdecken.

Ueerblicken wir die Ergebnisse der beschriebenen 8 Versuche, so constatiren wir in Uebereinstimmung mit Leconte und Chittenden, dass das Urannitrat ein höchst intensives Gift ist. In mässigen Dosen wie 66 bis 94 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro Kilo innerlich, ebenso wie 17 bis 22 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro Kilo subcutan applicirt, erzeugt es eine hochgradige, zum Theil hämorrhagische Gastroenteritis, eine exquisit parenchymatöse und sogar hämorrhagische Nephritis, eine parenchymatöse Hepatitis, Glycosurie, eine acut fortschreitende ascendirende Paralyse und in relativ kurzer Zeit der Vergiftungsdauer eine beträchtliche Abmagerung mit einem Gewichtsverlust von  $\frac{1}{3}$  des ursprünglichen Körpergewichts.

Da sich jedoch das Uran in Form des salpetersauren ebenso wie des essigsauren Salzes zu einer allseitigen pharmakologischen Untersuchung nicht eignet, indem diese beiden Salze in Eiweisslösungen eine sehr starke Coagulation erzeugen und zwar, wie ich herausgefunden habe, noch in einer Verdünnung von 1.0 Grm. Salz auf 10000 Cem. Wasser, so wählte ich zu meinen

weiteren Studien das weinsaure Uranoxydnatron, welches den verschiedensten Eiweisslösungen gegenüber sich am indifferentesten erweist und ein sehr leicht lösliches Doppelsalz darstellt.

### Darstellung und chemische Eigenschaften des weinsauren Uranoxydnatrons.

Ich stellte mir das weinsaure Uranoxydnatron in folgender Weise dar:

10,0 Grm. reinen von Merck bezogenen orangegelben Uranoxyds ( $\text{UO}_3$ ) löste ich in 300 Ccm. verdünnter (etwa 4 % -iger) Weinsäure auf, fügte zu der Lösung so viel Natronlauge bis neutrale Reaction eintrat, verdünnte das Gemisch noch mit destill. Wasser bis zum Volumen von 400 Ccm., mischte gut durch und erzielte somit eine braungelbe klare Flüssigkeit, welche den verschiedensten Eiweisslösungen gegenüber sich ganz indifferent verhielt und in jedem Ccm. 25 Mgrm.  $\text{UO}_3$  enthielt. In derselben Weise bereitete ich noch 2 Mal nacheinander frische Lösungen des weinsauren Uranoxydnatrons, als die früher gemachten verbraucht waren. Die Lösungen hielten sich im Dunkeln aufbewahrt sehr gut und lange. Krystalle dieses Doppelsalzes gelang mir dagegen nicht darzustellen; dem Verdunsten überlassen trocknete dasselbe vielmehr zu einer glasartigen Masse ein. In seinen chemischen Reactionen unterscheidet sich das Doppelsalz von den einfachen Uransalzen hauptsächlich durch sein Verhalten gegenüber dem gelben Blutlaugensalz und dem Schwefelammonium.

Ferrocyankalium bewirkt in der Lösung des weinsauren Uranoxydnatrons nur eine intensive Braunfärbung. Wird aber zugleich ein Tropfen einer Mineralsäure zugesetzt, so entsteht sofort der für Uran charakteristische dunkelbraune Niederschlag. Schwefelammonium erzeugt in der Lösung des Doppelsalzes nach einem Augenblick eine intensiv gelbe Fällung, welche in kohlen saurem Ammon sich löst.

## Wirkung des weinsauren Uranoxydnatrons auf Säugethiere.

### I. Wirkung per os.

Während der Versuche mit dem Doppelsalze<sup>1)</sup> hatte ich stets im Auge die vergleichenden Wirkungen desselben und des Urannitrats festzustellen.

Ich verabreichte zunächst einem Kaninchen von 1230,0 Grm. Körpergewicht (Vers. IX) mit Hilfe der Magensonde mein Doppelsalz mit 21 Mgrm.  $UO_3$  pro Kilo, also eine 3-mal kleinere Dosis, als ich im Vers. I<sup>2)</sup> dem Hunde gegeben hatte. Diese Dosis war zugleich um ein Geringes kleiner, als die kleinste von Chittenden in Form des Urannitrats angewandte, worauf sein Kaninchen am fünften Tage starb<sup>3)</sup>. Mein Kaninchen starb erst nach  $14 \times 24$  Stunden, äusserte aber die ganze Zeit keine auffal-

1) Der Kürze wegen erlaube ich mir im Folgenden statt «weinsaures Uranoxydnatron» das Wort «Doppelsalz» zu gebrauchen.

2) Siehe oben Seite 27.

3) Vergl. oben Seite 19 u. 22. — 50 Mgr. Urannitrat — 36,3 Mgr.  $UO_3$ . Mein Kaninchen, welches 1230,0 Grm. wog, erhielt im Ganzen 26,4 Mgr.  $UO_3$  in Form des Doppelsalzes.

lenden Krankheitserscheinungen, hatte regelmässigen Stuhl, frass und trank bis zum letzten Tag in ganz normaler Weise, nur liess es sehr geringe Mengen Harn, nicht mehr als einige Tropfen. Der Harn war intensiv gefärbt und enthielt Spuren von Eiweiss und Zucker. Zuletzt traten auch sehr geringe Paresen der hinteren Extremitäten auf.

Der Sectionsbefund war, wie folgt. Geringer Ascites. Die Blasenschleimhaut stärker injicirt und an einzelnen Stellen punctförmig ecchymosirt. Die Pyrolusschleimhaut ebenfalls von wenigen punctförmigen Ecchymosen durchsetzt. Die Dünndarmschleimhaut ödematös und hie und da punctförmig ecchymosirt. Auch am Herzen ein Paar subendocardiale Ecchymosen. Mikroskopisch war an den Nieren eine geringe parenchymatöse Trübung der Epithelzellen der gew. Can. zu constatiren.

Im Gegensatz zum Kaninchen aber, welches dieser kleinen Dosis noch erlag, erwiesen sich die Hunde auch gegen grössere innerliche Dosen sehr resistent.

Das Doppelsalz mit **10 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo war beim Hunde (Vers. X) fast ohne jegliche Wirkung. Es erschienen zwar ein Paar Tage im Harn Spuren von Eiweiss und Zucker, aber der Hund erholte sich darauf völlig und blieb auch fernerhin vollständig gesund.

Das Doppelsalz mit **20 Mgr**  $\text{UO}_3$  pro Kilo (Vers. XI) verursachte beim Hunde zwar nach Ablauf einiger Tage eine Verdoppelung der Harnmenge, eine mehrtägige von freien Intervallen unterbrochene geringe Albuminurie, ebenso wie eine wochenlange Glycosurie mit über 1% Zucker. Der Hund

erholte sich aber darauf und war am 15. Tage bereits völlig gesund. Nachdem er auch die folgenden 10 Tage keine wesentlichen Krankheitserscheinungen zeigte, verabreichte ich ihm von Neuem das Doppelsalz mit **32 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo. Wieder stieg ein wenig die Harnmenge, wieder trat ein Paar Tage Eiweiss im Harn auf, und die Menge des Zuckers, welcher bereits am zweiten Tage in Spuren auftrat, betrug am 3. Tage ca.  $\frac{1}{2}\%$  und die folgenden 4 Tage je  $1\%$ , worauf sie im Laufe von 2 Tagen auf unbedeutende Spuren zurücksank. Am 14. Tage nach der Vergiftung zeigte der Hund aber keine pathologischen Erscheinungen mehr und blieb auch fernerhin ganz gesund.

Ich wiederholte diesen Versuch noch an einem Hunde, dem ich das Doppelsalz mit **27 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo innerlich verabreichte (Vers. XII). Es traten während der ersten Woche an manchen Tagen geringe Mengen von Eiweiss auf; am 3-ten Tage enthielt der Harn  $\frac{3}{4}\%$  Zucker, in folgenden 4 Tagen je  $1\%$  Zucker. Nach weiteren 2 Tagen jedoch war der Harn bereits ganz normal. Der Hund blieb noch 18 Tage unter meiner Beobachtung, ohne irgend welche Krankheitserscheinungen zu äussern, worauf ich den Versuch unterbrach.

Ich gab ferner einem Hunde mein Doppelsalz mit **65 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo (Vers. XIII) und constatirte auch bei ihm einige Tage mässige Albuminurie und Glycosurie. Der Harn gewann jedoch darauf wieder seine normale Beschaffenheit, und der Hund wurde gesund wie vorher. Im Gegensatz zu diesen kleinen Dosen erwies sich aber das Doppelsalz mit **125 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo als bereits tödtlich.

Während nach den kleineren Mengen des Doppelsalzes überhaupt kein Erbrechen eintrat, erfolgte nach der letzten Dosis am 3. Tage ein ziemlich starkes Erbrechen, worauf auch ein völliger Appetitverlust sich einstellte, und der Hund erheblich abmagerte. In den ersten Tagen war der Durst ziemlich vermehrt, der Harn enthielt bis 1% Zucker und bedeutende Mengen Eiweiss, vom 4. Tage an aber stellte sich eine complete Anurie ein, der Hund bekam blutigen Durchfall, bot zuletzt die bekannten Lähmungserscheinungen dar und starb nach  $5 \times 24$  Stunden seit der Vergiftung.

Pathologisch-anatomisch zeigte der Magendarmcanal bedeutend geringere Veränderungen, als es nach Vergiftungen sogar mit entsprechend kleineren Dosen Urannitrat der Fall war. Im Magen war galliger Inhalt, im Darm graubraune flüssige Massen, die im Dickdarm schwarz blutig aussahen. Die Magendarmschleimhaut zeigte stärkere Röthung. Ecchymosen aber waren nur in der Dünndarmschleimhaut anzutreffen. Die Harnblase enthielt ca. 20 Ccm. gelben Harns, der zucker- und eiweisshaltig war. Nieren und Leber von mässigem Blureichthum.

Den mikroskopischen Befund war ich verhindert aufzunehmen, darf aber auf Grundlage der gesammten Krankheitserscheinungen auch hier eine parenchymatöse Nephritis und Hepatitis vermuthen.

Während somit der Hund meinem Doppelsalze mit 125 Mgr.  $\text{UO}_2$  pro Kilo erlag, erwies sich eine weisse Ratte viel grösseren innerlichen Dosen des Doppelsalzes gegenüber sehr resistent. Ich verabreichte

ihr Anfangs refr. dosi weinsaures Uranoxydnatron mit **400 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo (Vers XIV). Da im Laufe von 5 Wochen keine Wirkung zu bemerken war, gab ich ihr noch eine Dosis mit einem ganzen Gramm  $\text{UO}_3$  pro Kilo auf einmal. Aber auch darauf zeigten sich während eines ganzen Monats keine auffallenden Krankheitserscheinungen. Ich tödtete sie dann durch Chloroform, um ihre Niere mikroskopisch zu untersuchen, und fand nur eine geringe Trübung und Schwellung der Epithelien der tubuli contorti mit einzelnen Hyalincylindern in den Harncanälchen.

Wir sehen hiermit, dass das Doppelsalz mit kleinen Mengen  $\text{UO}_3$  wie 65 Mgr. pro Kilo bei innerlicher Darreichung auf den Hund bedeutend weniger giftig wirkt, als entsprechende Mengen Urannitrats, während grössere Mengen beider Salze in fast gleicher Weise von intensiven Vergiftungserscheinungen gefolgt werden. Ich glaube diesen Unterschied durch die verschiedenen Eigenthümlichkeiten beider Salze erklären zu können.

Das **U r a n n i t r a t** ist eine intensiv eiweiss-coagulirende Verbindung, ätzt in Folge dessen die Magenschleimhaut stark an, tödtet die Schleimhautepithelien sofort ab und befördert dadurch die schleunige und vollständige Resorption auch der kleinen per os hineingebrachten Salzquantitäten. Das Urannitrat besitzt ferner, wie Chittenden (Vgl. p. 16) nachgewiesen hat, die Fähigkeit auch bei geringem Zusatz die amyloлитischen und proteolytischen Prozesse in hohem Masse zu beschränken. Diese Factoren reichen hin, um auch bei geringen Mengen des innerlich applicirten Salzes deletäre Wirkungen hervorzurufen.

Demgegenüber verhält sich das **Doppelsalz**, wie bereits oben hervorgehoben ist, gegen die verschiedensten Eiweisslösungen ganz indifferent. Auch die Schleimhaut wird unter dem Einfluss geringer Mengen desselben, wie ich experimentell bewiesen habe, nicht wesentlich afficirt. Die proteolytischen Prozesse werden von meinem Doppelsalze auch bedeutend weniger beeinflusst, wie mich einige speciell darüber angestellten Versuche überzeugt haben. Ich finde es daher ganz erklärlich, dass das Doppelsalz in kleinen Mengen per os applicirt beim Hunde nur eine vorübergehende Wirkung äusserte. Es kam einfach bis auf geringe Spuren nicht zur Resorption. Dass diese kleinen Mengen wie 21 Mgr.  $UO_3$  pro Kilo bei einem Kaninchen doch nach  $14 \times 24$  Stunden den Tod hervorgerufen haben, weist auf eine grössere Empfindlichkeit der Kaninchen dem Uran gegenüber hin.

Dass die Ratte aber solche enorme Dosen wie 1,0 Grm.  $UO_3$  pro Kilo, ohne wesentlichen Schaden erlitten zu haben, vertrug, liegt offenbar daran, dass das Doppelsalz bei ihr nur sehr wenig zur Resorption gelangte.

## 2. Wirkung des Doppelsalzes bei subcutaner Application.

Ich injicirte zunächst einem Hunde von 7000,0 Grm. Körpergewicht (Vers. XV) so viel von meinem Doppelsalz, dass er pro Kilo fast dieselbe Menge  $UO_3$  bekam, wie der Hund im Vers. VI<sup>1)</sup>, den ich mit dem salpetersaurem Salz vergiftet habe, d. h. **18 Mgr.**  $UO_3$  pro Kilo. Der Hund verendete fast ebenso schnell wie jener, nämlich nach  $7 \times 24$

<sup>1</sup> Vgl. oben S. 56.

Stunden, und zeigte im Wesentlichen auch dasselbe Krankheitsbild. Seine Harnmenge stieg zunächst ein wenig, nahm aber darauf erheblich ab. Der Harn enthielt reichliche Mengen Eiweiss und nur Spuren Zucker. Der Stuhl war in den letzten Tagen angehalten. Sein Appetit verminderte sich in der zweiten Hälfte der Versuchszeit bis zur völligen Nahrungsverweigerung. Anfangs zeigte der Hund vermehrte Durst, zuletzt nahm er aber auch keine Flüssigkeiten zu sich. Am letzten Tage erbrach er eine reichliche, schaumige Masse. Er magerte schliesslich beträchtlich ab und bot in seinen letzten zwei Tagen genau dieselben Erscheinungen der rapid fortschreitenden Lähmung, wie ich es bei den früheren Versuchsthiereu beschrieben habe.

Auch der Sectionsbefund erinnerte im Ganzen an die früheren Experimente. Nur war hier die Gastroenteritis etwas weniger ausgesprochen. Dagegen befand sich in der Blasenschleimhaut ein Haufen von punkt- und stecknadelkopfgrossen Ecchymosen. Innerhalb des Herzens, besonders im linken Ventrikel, sah man ebenfalls sehr viele bis fingerkupfergrosse subendocardiale Ecchymosen. Ein linsengrosser Blutaustritt durchsetzte auch die Trikuspidalklappe.

Mikroskopisch constatirte ich auch hier, ebenso wie bei den mit Urannitrat vergifteten Hunden, eine intensiv ausgesprochene parenchymatöse hämorrhagische Nephritis. Die Epithelien der meisten tub. cont. waren total nekrotisirt und in unförmliche, zerklüftete, schollige Massen umgewandelt. Viele tub. cont. waren ganz mit Blut gefüllt. Auch in einigen

Bowman'schen Kapseln befand sich freies, zum Theil geronnenes Blut. Zahlreiche Glomerulusschlingen waren stark von Blut ausgedehnt. In den geraden Canälchen befanden sich sehr viele Hyalincylinder und sehr lang sich hinstreckende Blutcylinder, sowie massenhaft hyaline schollige Massen.

Die Leber erwies sich mikroskopisch von zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt, welche das Lebergewebe selbst zum Schwunde gebracht haben. Die erhaltenen Leberinseln dagegen zeigten eine Schwellung und Trübung der Parenchymzellen, an welchen hier und da der Kern schwer zu entdecken war. An anderen Stellen waren die Leberzellen comprimirt durch die sehr stark erweiterten Capillaren.

Derselbe mikroskopische Befund war auch an der Niere und der Leber einer weissen Ratte, welcher ich das Doppelsalz mit **10 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo injicirt hatte (Vers. XVI). Das Thier zeigte erhebliche Verminderung des Appetits und war am letzten Tage total gelähmt. Tod nach  $3 \times 24$  Stunden.

In der Niere waren die Epithelien der tub. cont. intensiv parenchymatös degenerirt und in formlose schollige Massen umgewandelt. Viele gewundene Canälchen waren von zerfallenen Blutmassen erfüllt. In den Bowman'schen Kapseln befanden sich reichliche desquamirte Epithelien von gleichmässig granulirtem blassem Aussehen, meist ohne Kern. Die Glomerulusschlingen waren stark mit Blut gefüllt. In den geraden Canälchen sah man viele körnige und hyaline Cylinder.

In der Leber waren die Parenchymzellen ge-

trübt, geschwellt und stärker gekörnt, die Interlobularvenen dilatirt.

Nachdem ich hiermit die volle Analogie des Urannitrats und des weinsauren Uranoxydnatrons bezüglich ihrer Wirkung nach subcutaner Application festgestellt hatte, lag es mir ob die Minimaldosis des Doppelsalzes, resp. des in ihm enthaltenen  $\text{UO}_3$  zu bestimmen, welche noch den Tod und überhaupt krankhafte Erscheinungen nach sich zieht. Die resp. Experimente hatten folgende Resultate.

Eine Katze mit **4 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo durch subcutane Application des Doppelsalzes vergiftet (Vers. XVII.) starb nach  $5 \times 24$  Stunden, hatte mehrere Tage ausgesprochene Albuminurie und Glycosurie mit einem Zuckergehalt bis  $\frac{3}{4}\%$ ; das Thier erbrach am 4-ten Tage und zeigte während der letzten  $1\frac{1}{2}$  Tagen eine rapid fortschreitende Paralyse ganz ebenso, wie ich dieselbe oben beschrieben habe.

Die Section ergab heerdweise eine stärkere Gefässinjection der Darmschleimhaut, sowie eine stärkere Blutfülle des Nierenmarks und der Leber.

Zur Beurtheilung des mikroskopischen Befundes benutzte ich die Organe eines Kaninchens, welchem ich das Doppelsalz mit **5,7 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo subcutan injicirt hatte. (Vers. XVIII). Es starb nach  $5 \times 24$  Stunden, zeigte aber mit Ausnahme einer sofort sich eingestellten complete Anurie und zuletzt einiger Paresen keine auffallenden Krankheitserscheinungen.

Pathologisch-anatomisch dagegen constatirte ich mässiges Oedem der Hautdecken, beträchtlichen Ascites. Oedem der Nierenkapsel. Die Niere

war vergrössert, machte einen pralleren Eindruck: deren Rinde war etwas verbreitert und zum Theil fettig gelblich gefleckt; das Mark von starkerer Blutfülle. Die Blasenschleimhaut und die Schleimhaut des gesammten Darmtractus ödematös geschwellt. Die des Blind-, Dünndarms und des Duodenums stellenweise stärker injicirt. Die Dünndarmschleimhaut ausserdem an einer fingerkuppengrossen Stelle hämorrhagisch entzündet mit hämorrhagischem Erguss an die Oberfläche. Die Magenschleimhaut, besonders in der Gegend der Cardia, von einem Haufen stecknadelkopfgrosser und punktförmiger, theils braunrother, theils intensiv schwarzer Ecchymosen durchsetzt. Leber etwas trübe. Beträchtlicher Hydrothorax und Hydropericard.

Mikroskopisch zeigte die Niere ein typisches Bild einer intensiven parenchymatösen zum Theil auch hämorrhagischen Nephritis. Die Epithelien der tub. cont. waren hochgradig getrübt, geschwellt, kernlos und zum Theil desquamirt. Einige tub. cont. ebenso wie mehrere Bowman'sche Kapseln enthielten wohlerhaltenes Blut. Die gewundenen und namentlich die geraden Canälchen waren von zahlreichen körnigen und hyalinen Cylindern erfüllt.

Auch die Leber zeigte eine deutliche Trübung und Schwellung der Parenchymzellen mit Compression der Capillaren und eine kleinzellige Infiltration des interlobulären Bindegewebes.

Allmählich mit den Dosen heruntersteigend, injicirte ich ferner 2 Katzen das Doppelsalz mit je 3 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro Kilo (Vers. XIX und XX). Sie starben nach  $4\frac{1}{2} \times 24$  Stunden, verloren

TÜ Raamatukor

während dieser kurzen Zeit 10 % ihres ursprünglichen Körpergewichts, zeigten mit jedem Tage eine Verminderung der Harnmenge bis auf wenige Tropfen. hatten beträchtliche Albuminurie und spärliche Glycosurie, erbrachen in den letzten 2 Tagen mehrere Mal grauflüssige Massen und boten im Laufe des letzten Tages das oben beschriebene charakteristische Bild der rapid fortschreitenden Lähmung.

**Pathologisch-anatomischer Befund.** Die Magenschleimhaut mehr gegen den Pylorus hin stärker injicirt und punctförmig ecchymosirt. Die Duodenal- und Dünndarmschleimhaut in noch höherem Masse geröthet und von reichlichen Ecchymosen durchsetzt, desgleichen die Blinddarmschleimhaut. Die Dickdarmschleimhaut dagegen nur stärker injicirt. Das Nierenmark und die Leber etwas blutreicher.

Mikroskopisch erwiesen sich die Epithelien der tubuli contorti in schollige, blasse, gleichmässig gekörnte Klumpen umgewandelt, ohne Kern und von der Wand abgehoben. In den Bowman'schen Kapseln waren feinkörnige Exsudatmassen, welche einzelne desquamirte Epithelien einschlossen. In den geraden Canälchen befanden sich massenhaft feinkörnige und einige hyaline Cylinder.

Die Leber zeigte eine Trübung und Schwellung der Parenchymzellen und kleinzellige Infiltration des interlobulären Bindegewebes. Zahlreiche Inter- und Intra-lobulärvenen waren stark dilatirt.

Zur Controllirung des mikroskopischen Befundes gab ich auch einer Ratte das Doppelsalz mit **3 Mgr.**

UO<sub>3</sub> pro Kilo (Vers. XXI). Der Tod trat nach 2 × 24 Stunden ein.

Die Magenschleimhaut erwies sich bei der Section von vielen isolirt stehenden schwarzen punctförmigen Ecchymosen durchsetzt. Die Nieren zeigten mikroskopisch eine deutliche Trübung und Schwellung der Epithelien der tubuli cont. Die Leber bot ebenfalls eine ausgesprochene Trübung und Schwellung der Parenchymzellen mit Compression der Capillaren und kleinzellige Infiltration des interlobulären Bindegewebes dar.

Ich injicirte darauf einer Katze und einem Hunde subcutan das Doppelsaltz mit je 2 Mgr. UO<sub>3</sub> pro Kilo.

Der Hund (Versuch XXII) verendete nach 4 × 24 Stunden, zeigte einen Gewichtsverlust von 21,18%, bekam schon vom zweiten Tage an beträchtliche Albuminurie und eine unbedeutende Glycosurie. Die Harnmenge sank mit jedem Tage sehr erheblich und betrug schliesslich nur wenige Tropfen. Sein Appetit lag ganz darnieder, und während des letzten Tages trat das bekannte Bild der rapid fortschreitenden Lähmung ein.

Die Schleimhaut des gesammten Verdauungstractus enthielt stellenweise stärkere Gefässinjection und zahlreiche Ecchymosen. Die Niere zeigte eine exquisit hämorrhagische Nephritis. In den gewundenen Canälchen und in den Bowman'schen Kapseln befand sich massenhaft Blut. Auch die Leber zeigte noch deutliche Trübung der Parenchymzellen.

Das zweite Versuchsthier, eine Katze (Vers. XXIII), verhielt sich der kleinen Dosis von **2 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo gegenüber fast ebenso wie der Hund. Sie starb nach  $7 \times 24$  Stunden und erlitt einen Gewichtsverlust von  $18,68\%$ . Die tägliche Harnmenge sank auf  $\frac{1}{4}$  der ursprünglichen. Der Harn enthielt mehrere Tage geringe Quantitäten von Eiweiss und Zucker. Der Appetit war schlecht. Das Thier hatte fortwährend Durchfälle und erbrach in den letzten Tagen sehr viel.

Zum Schluss machte sie dieselben Lähmungerscheinungen durch, wie die früheren Versuchsthiere. Bei der Section erwies sich die Pylorusschleimhaut und die Schleimhaut des gesammten Darmcanals stellenweise stärker injicirt und punktförmig ecchymosirt.

Die Nieren zeigten eine ausgesprochene parenchymatöse Nephritis. Die Epithelien der tub. cont. waren in hohem Masse degenerirt. Die Bowman'schen Kapseln waren mit Exsudatmassen und die Nierencanälchen mit körnigen und hyalinen Cylindern gefüllt.

In der Leber war noch deutliche Trübung und Schwellung der Epithelien, sowie kleinzellige Infiltration des interlobulären Bindegewebes zu constatiren.

Mit der Dosirung noch weiter heruntersteigend, injicirte ich einer Katze von 2670,0 Grm. Gewicht (Vers. XXIV) das Doppelsalz in einer Dosis von nur **0,5 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo. Sie bekam ebenfalls vorübergehend bedeutende Albuminurie und unzweifelhafte Glycosurie, frass wenig, erbrach

am fünften Tage 2 Mal, hatte fortwährend Durchfälle, bot auch zuletzt die typischen Lähmungsercheinungen dar und starb nach  $6 \times 24$  Stunden mit einem Gewichtsverlust von 10,48 %.

Auch beim Kaninchen erwies sich das Doppelsalz mit einer sehr geringen Menge, wie **1 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo (Vers. XXV), als tödtlich. Das Thier starb nach  $6 \times 24$  Stunden, liess sehr wenig Harn, welcher namentlich in den letzten Tagen eiweiss- und zuckerhaltig war, und zeigte zum Schluss leichte Lähmungsercheinungen.

Sectionsbefund: stellenweise stärkere Gefässinjection in der Magen-, besonders aber der gesammten Darmschleimhaut; in letzterer auch reichliche punctförmige Eechymosen. Oedem der Nierenkapsel und des Nierenhilus. Feine Granulirung der Nierenoberfläche. Starke Dilatation der Centralvenen der Leber.

Mikroskopisch: ausgesprochene acute parenchymatöse Nephritis, combinirt mit Glomerulonephritis.

Endlich injicirte ich einem Hunde, einer Katze und einem Kaninchen je **0,1 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo, in Form des Doppelsalzes, (Vers. XXVI, XXVII, XXVIII) und fand, dass diese Dosis von den betreffenden Thieren ohne bleibenden Schaden ertragen wurde. Ihr Harn zeigte zwar gegen Ende der ersten Woche Spuren von Eiweiss und unzweifelhafte vergärbare Glycose, allein wenige Tage darauf erholten sie sich vollständig und zeigten volle Gesundheit auch während des ganzen folgenden Monats.

Für Ratten fand ich ebenfalls eine sehr kleine Dosis wie 0,5 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro Kilo als noch tödlich.

Eine 208,0 Gramm schwere Ratte, welche in Form des Doppelsalzes **1,25 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo subcutan erhalten hatte (Vers. XXIX), verendete nach  $3 \times 24$  Stunden, zeigte am Tage vor dem Tode Lähmung der hinteren Extremitäten und wies eine beträchtliche **A b m a g e r u n g** auf.

Bei der **S e c t i o n** erwies sich die Magenschleimhaut in ihrem Pylorusabschnitt von mehreren stecknadelkopfgrossen, intensiv schwarzen Ecchymosen und einigen seichten Erosionen durchsetzt. Letztere waren von rundlicher Gestalt und machten den Eindruck, dass sie nach Abstossung der schwarzen Schorfe entstanden sind. Die Schleimhaut des übrigen Darmcanals zeigte in ihrer ganzen Ausdehnung gleichmässig verbreitete fingerkuppengrosse Inseln injicirter Gefässe.

Mikroskopisch war auch hier eine ausgesprochene **p a r e n c h y m a t ö s e N e p h r i t i s** und **H e p a t i t i s** zu constatiren.

Zwei anderen Ratten injicirte ich in Form des Doppelsalzes je **0,5 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo (Vers. XXX und XXXI). Sie verendeten nach 4 mal 24 Stunden, zeigten ebenfalls zuletzt eine ausgesprochene **P a r e s e** der Extremitäten und eine deutliche **A b m a g e r u n g**. Auch bei ihnen war die Pylorus-schleimhaut von einzelnen punctförmigen, schwarzen Ecchymosen durchsetzt, aber die mikroskopische Untersuchung der Niere zeigte nur **g e r i n g e** **p a r e n c h y m a t ö s e** Veränderungen.

An 2 kleinen, 14 Tage alten Ziegen versuchte

ich auch die tödtliche Minimaldosis des Doppelsalzes festzustellen. Ich injicirte einer derselben **2 Mgr.  $\text{UO}_3$**  pro Kilo (Vers. XXXII), der anderen **1 Mgr.  $\text{UO}_3$**  pro Kilo (Vers. XXXIII). Die erste Ziege bekam bereits vom 2. Tage an mässige Albuminurie und unzweifelhafte Glycosurie und starb nach 4 mal 24 Stunden. Die zweite aber, die zwar auch einige Tage in ihrem Harn Spuren von Eiweiss und Glycose enthielt, erholte sich darauf vollständig und blieb noch ganze 2 folgende Monate gesund und munter.

**Sectionsbefund** der ersten Ziege: reichlicher Ascites; starkes Oedem der Nierenkapsel und des Nierenhilus; sonst an der Niere makroskopisch nichts Auffallendes. Stecknadelkopfgrosse, sehr ausgesprochene Ecchymosen auf der Höhe der Blätter des Psalteriums. Gleichmässig verbreitete stärkere Injection und stellenweise punctförmige Ecchymosirungen der Duodenal-, Dünndarm- und Blinddarmschleimhaut. Die Leberoberfläche diffus gelblich gefleckt. Die Herzklappen von einzelnen punktförmigen, sowie einer fast linsengrossen Ecchymose durchsetzt.

Stellen wir nun die für die verschiedenen Thiere herausgefundenen subcutan tödtlichen Minimaldosen des weinsauren Uranoxydnatrons zusammen, indem wir die Dosis pro Kilo Thier und auf  $\text{UO}_3$ , sowie auf U berechnet, ausdrücken, so erhalten wir:

pro Kilo Ziege . . .	2 Mgr. $\text{UO}_3$ od.	1,66 Mgr. U
„ Hund <sup>1)</sup> . . .	2 „ „	1,66 „

<sup>1)</sup> Anmerkung. Beim Hunde beträgt die kleinste tödtliche Dosis vielleicht noch weniger: etwa 1 Mgr. oder sogar 0,5 Mgr., wie bei der Katze. Leider war ich aus äusseren Gründen verhindert, die entsprechenden Versuche anzustellen.

pro Kilo Kaninchen . . .	1 Mgr. $UO^3$ od. 0,83 Mgr. U
„ Katze . . .	0,5 „ „ 0,41 „
„ Ratte . . .	0,5 „ „ 0,41 „

Diese Zahlen sind bedeutend kleiner, als die von P a n d e r in seiner Dissertation zusammengestellten, für die meisten Metalle geltenden tödtlichen Minimaldosen<sup>1)</sup>. Ich nenne zum Vergleich die giftigsten Metalle, wie Arsen und Antimon.

Beim Arsen beträgt die subcutan tödtliche Minimaldosis:

pro ganzes Kaninchen 30 bis 50 Mgr.  $As_2O_3$   
oder 23 bis 35 Mgr. As.

Beim Antimon beträgt dieselbe:

pro ganzes Kaninchen 5 Mgr.  $Sb_2O_3$  oder  
4 Mgr. Sb;

pro ganzen Hund 30 bis 50 Mgr.  $Sb_2O_3$  oder  
25 bis 40 Mgr. Sb.

Es ist hiermit der beste Beweis der enormen Giftigkeit des Urans im Vergleich mit den übrigen Metallen geliefert.

### Wirkung des Doppelsalzes auf Vögel.

Von den Warmblütern experimentirte ich noch an einigen Vögeln in der Absicht, falls diese ebenfalls nach Uranapplication Glycosurie bekommen sollten, den bekanton M i n k o w s k y'schen Versuch an der

<sup>1)</sup> Arbeiten des pharmakolog. Inst. zu Dorpat, hrsgb. von Prof. R. K o b e r t II, 1888. p. 53—55.

entlebten Gans vorzunehmen, um den Einfluss der Leber auf die Zuckerausscheidung zu studiren. Es stellte sich aber heraus, dass die Vögel, speciell Gans, Hahn, Krähe und Taube nach Urandarreichung keine Glycosurie bekommen. Bei Gelegenheit dieser Versuche habe ich indessen constatirt, dass die Vögel namentlich per os bedeutende Quantitäten des Doppelsalzes vertragen.

Ich fütterte zwei Hähne und zwei Krähen (Vers. XXXIV—XXXVII) anfangs mit kleineren und, als diese keine Wirkung zeigten, mit grösseren Mengen des Doppelsalzes. Es stellte sich dabei heraus, dass auch 2.0 Grm.  $UO_3$  pro Kilo in Form des Doppelsalzes refr. dosi verabreicht, ebenso, wie einmalige Dosen bis 1,315 Grm.  $UO_3$  pro Kilo in Form des Doppelsalzes gegeben, ohne Wirkung waren. Nur eine einmalige Dosis von 1,95 Grm.  $UO_3$  pro Kilo, per os gegeben, erzeugte acute Vergiftungserscheinungen, die auch zum Tode führten. Bei der Section der (per os vergifteten) Hähne und Krähen fanden sich reichliche Ecchymosen im unteren Abschnitt des Oesophagus, dem sog. Vormagen, sowie stärkere Gefässinjection und einzelne Ecchymosen auf der gesammten Darmschleimhaut.

Eine ähnliche Widerstandsfähigkeit zeigten die Vögel auch der subcutanen Verabfolgung des Doppelsalzes gegenüber: kleinere Quantitäten als 45 Mgr.  $UO_3$  pro Kilo erwiesen sich beim Hahn und der Taube ganz unwirksam (Vers. XXXVIII und XXXIX). Auch eine während 2 Monaten in Intervallen von 10 Tagen refr. dosi injicirte Menge des Doppelsalzes mit 118 Mgr.  $UO_3$  pro Kilo bewirkte ausser

einer mässigen Abmagerung keine wesentlichen Krankheitserscheinungen (Vers. XXXVIII).

Dagegen führte eine einmalige Dosis des Doppelsalzes mit 53 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro Kilo beim Hahn nach 19 Stunden den Tod herbei, wie ich es in 2 Fällen (Vers. XXXVIII und XL) zu beobachten Gelegenheit hatte. Ebenso tödtete eine einmalige Dosis des Doppelsalzes mit 49 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro Kilo eine Gans in 54 Stunden (Vers. XL).

Pathologisch-anatomisch fanden sich bei den subcutan vergifteten Vögeln reichliche Eechymosen am Peritoneum, sowie in der Schleimhaut des gesammten Darmtractus, an beiden Blättern des Pericards und unter dem Endocard. Bei der Gans waren diese Erscheinungen intensiver ausgesprochen, als bei den Hähnen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Gänseniere zeigten sich die Epithelien einiger tubuli contorti geschwellt, körnig zerfallen und desquamirt. In den Bowman'schen Kapseln fanden sich feinkörnige Massen und in letzteren hie und da einzelne desquamirte Epithelien.

Ich taxire somit die subcutan tödtliche Minimaldosis für Vögel pro Kilo wie folgt:

Auf  $\text{UO}_3$  berechnet 49—53 Mgr. Auf U berechnet 40,6—44 Mgr.<sup>1)</sup>

1) Vergl. das Verhalten bei Säugethieren Seite 57 und 58.

## Wirkung des Doppelsalzes bei intravenöser Injection.

Auf Seite 8 habe ich erwähnt, dass Gmelin nach Injection von 180 Mgr. Urannitrat (**130 Mgr.  $UO_3$** ) in die vena Jugularis des Kaninchens den sofortigen Tod eintreten sah.

Meine Experimente mit dem Doppelsalze haben mir dagegen gezeigt, dass auch viel grössere Dosen des  $UO_3$  den Tod nicht alsbald herbeiführten. Es ist somit bei dem Gmelin'schen Versuche der sofortige Todeseintritt nicht der specifischen Uranwirkung, sondern der sofort eingetretenen Massengerinnung des Blutes zuzuschreiben, wie ein so intensiv Eiweiss coagulirendes Salz es auch zu bewirken im Stande ist.

Den ersten Versuch einer intravenösen Injection unternahm ich an einer 2 Kilo schweren Katze (Vers. XLII). Ich begann mit den kleinsten Mengen des Doppelsalzes und steigerte dieselben allmählich, ohne irgend welche auffallende Erscheinungen weder am Pulse, noch an der Respiration, noch überhaupt am Thiere zu bemerken. Ich injicirte in dieser Weise, im Verlaufe von 2 Stunden, **600 Mgr.  $UO_3$** , worauf endlich Muskelzuckungen und Unregelmässigkeit des Pulses auftraten, und die Katze starb. Die sofort tödtende intravenöse Dosis betrug also nicht weniger als **300 Mgr.  $UO_3$**  pro Kilo. Die Section ergab ausser einer geringen Röthung der Magen- und Darmschleimhaut nichts wesentlich Auffallendes.

Ich wiederholte den Versuch an einem Hunde, der zugleich curarisirt wurde, um nach der intravenösen

Injection des Doppelsalzes etwaige Blutdruckveränderungen studiren zu können.

Ein 5850,0 Grm. schwerer Hund (Vers. XLIII) wurde auf dem Tischbrett befestigt; in die Jugularis sinistra eine verschliessbare Canüle, durch welche das Salz injicirt werden sollte, eingeführt; die Carotis dextra mit einem Hg-Manometer verbunden; die Trachea eröffnet und vermittelst einer speciell dazu eingerichteten Canüle mit dem Luftblasebalg in continuirliche Verbindung gesetzt. Darauf wurde der Hund curarisirt, und die künstliche Athmung eingeleitet.

Sobald nun der Blutdruck sich auf eine constante Höhe von 156—164 mm. Hg eingestellt hatte, begann ich mit den intravenösen Injectionen. Es stellte sich dabei heraus, dass nicht nur allein kleine, sondern auch beträchtlich grosse Quantitäten des Doppelsalzes wie mit 490 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro Thier, oder 83 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro Kilo, keinen Einfluss weder auf Puls noch auf Blutdruck hatten. Sobald aber die gesammte injicirte Giftmenge 890 Mgr. (d. h. **pro Kilo 152 Mgr.**)  $\text{UO}_3$  betrug, trat in wenigen Minuten ein steiles Ansteigen des Blutdruckes ein von 160 auf 240—260—300 mm. Hg, welcher nach nochmaliger Injection von 400 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro Hund resp. 68 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro Kilo die Höhe von 320 mm. erreichte. Die Pulsfrequenz zeigte jedoch immer keine Veränderungen; sie blieb, wie vorher, 160—200.

Diese Drucksteigerung dauerte aber nur wenige Minuten; darauf begann der Druck zu sinken und nahm progressiv ab, trotz der fortgesetzten neuen Injectionen, bis (nach  $1\frac{1}{4}$  Stunde) der Tod eintrat.

Im Ganzen dauerte der Versuch 2 Stunden

und die gesammte injicirte Menge des Doppelsalzes betrug 2,0 Grm.  $\text{UO}_3$ , also pro Kilo **340 Mgr.**  $\text{UO}_3$ , mithin etwas mehr als bei der Katze.

Es folgt aus diesen Versuchen:

1) dass zur sofortigen Tödtung eines Thieres durch intravenöse Injection des Doppelsalzes hundertfach mehr grössere Dosen erforderlich sind, als diejenige Dosis ist, welche bei subcutaner Application nach einigen Tagen den Tod herbeiführt.

2) dass durch intravenöse Injection des Doppelsalzes weder Puls noch Respiration wesentlich beeinflusst werden;

3) endlich, dass sogar 40 Mal grössere Dosen als die subcutan tödtliche keinen Einfluss auf den Blutdruck haben und nur etwa die 76fache Dosis eine enorme Steigerung des Blutdrucks mit darauffolgendem Sinken desselben hervorbringt.

Es findet wahrscheinlich durch diese colossalen Dosen eine intensive Reizung des vasomotorischen Centrums mit schnell darauffolgender Lähmung desselben statt, welcher dann eine Lähmung auch des übrigen Centralnervensystems folgt.

Der während des Versuchs gelassene Harn enthält Spuren von Eiweiss, aber keinen Zucker.

Bei der Section erwies sich die Magen- und Darmschleimhaut in ganzer Ausdehnung intensiv geröthet und stellenweise ecchymosirt. Die Nieren und die Leber von stärkerer Blutfülle. Am Herzen befanden sich einige fingerkuppengrosse subepicardiale und mehrere linsen- bis fingerkuppengrosse intensiv

schwarzrothe subendocardiale Ecchymosen, besonders auf der Bicuspidalklappe.

Bei einem dritten Versuche wurde einem kräftigen grossen Hunde von 20 Kilo (Vers. XLIV) in eine oberflächliche Vene des linken Fusses das Doppelsalz mit 1 Mgr.  $\text{UO}_3$  injicirt. Bei der Zusehnung des Gefässes floss jedoch ein Theil der Lösung wieder heraus, so dass der Hund nur wenige Bruchtheile eines Decimilligramms  $\text{UO}_3$  pro Kilo erhalten haben dürfte.

Sein Harn, 5 Stunden nach der Injection gelassen, enthielt noch keine pathologischen Beimengungen. Dagegen war der Harn des nächsten, ebenso wie der in den darauffolgenden 10 Tagen exquisit eiweiss- und zuckerhaltig mit einem Zuckergehalt von 1%. Nach Ablauf dieser Zeit erholte sich aber der Hund vollständig und blieb auch den folgenden Monat ganz gesund. Es ist durch den letzten Versuch also nachgewiesen, dass auch nach intravenöser Application des Urans eine mehrtägige Albuminurie und Glycosurie erfolgt.

### Wirkung des Doppelsalzes auf Frösche.

Eine Reihe von 30 Versuchen, welche sowohl an Winter- als an Frühlingsfröschen von der Gattung *Rana temporaria* angestellt wurden, überzeugte mich von der viel grösseren Widerstandsfähigkeit letzterer gegenüber dem Doppelsalze im Vergleich zu den Säugethieren und Vögeln.

Dosen wie **161 bis 460 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo Frosch erwiesen sich als ganz unwirksam. Noch am 37. Tage nach der subcutanen Injection befanden sich die Frösche ganz wohl.

Dagegen bewirkten die Dosen von **478 bis 600 Mgr.**  $\text{UO}_3$  pro Kilo bei Fröschen geringe Paresen mit herabgesetzten mechan. und chem. Reflexen, wobei sich die Frösche jedoch schnell erholten und am Leben blieben, bei anderen 6 Fröschen aber trat nach durchschnittlich 2 bis  $3 \times 24$  Stunden der Tod ein.

Höhere Dosen als 600 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro Kilo hatten stets den Tod zur Folge. Und zwar pflegte durch Dosen wie 660 Mgr. bis 1,11 Grm.  $\text{UO}_3$  pro Kilo der Tod durchschnittlich nach  $2\frac{1}{2} \times 24$  Stunden, durch 2,105 Grm.  $\text{UO}_3$  pro Kilo nach  $1\frac{1}{2} \times 24$  Stunden und durch 5,28 Grm.  $\text{UO}_3$  und mehr pro Kilo nach einigen Stunden einzutreten.

Das Krankheitsbild war bei den mit grösseren Dosen vergifteten Fröschen überall gleich. — Es traten anfangs Paresen der Extremitäten auf, die Frösche ertrugen dauernd die Rückenlage. Dann stellte sich eine complete Lähmung ein. Die Frösche lagen ganz bewegungslos, reagierten weder auf mechanische noch auf chemische Reize. Nur die faradische Erregbarkeit war noch erhalten, aber erheblich vermindert und das Herz pulsirte noch. Nach einigen Stunden trat Herzstillstand ein, welchem bald auch Schwund der faradischen Erregbarkeit folgte. Glycosurie habe ich bei den Fröschen, ebenso wie bei den Vögeln, nicht nachweisen können.

## Locale Wirkung des weins. Uranoxydnatrons.

### a) Auf Flimmerepithelien.

2 kleine Schleimhautstückchen aus dem Rachen des Frosches<sup>1)</sup> entnommen, wurden auf je einen Objectträger in einen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung gelegt behufs Beobachtung der Flimmerbewegung. Aus einem dieser Präparate wurde die Kochsalzlösung vermittelst eines Stückchens Filtrierpapier weggesogen und währenddessen von der anderen Seite des Deckgläschens einige Tropfen der Doppelsalzlösung, die  $\frac{3}{4}$  %  $\text{UO}_2$  enthielt, zugesetzt. — 7 Minuten lang war keine Aenderung in der Flimmerbewegung zu constatiren. Erst nach weiteren 3 Minuten trat eine geringe Verlangsamung ein, die im Laufe von 20 Minuten immer mehr zunahm bis zum völligen Stillstand. Es wurde nun das Präparat mit physiologischer Kochsalzlösung gut ausgewaschen, um das Uran zu entfernen. Es trat aber keine Bewegung wieder ein. Das Controllpräparat dagegen zeigte noch längere Zeit darauf ungestörte Flimmerbewegung.

Eine Wiederholung des Versuches bot dieselbe Erscheinung dar.

Es folgt also daraus, dass das Doppelsalz auch in mässig starker Concentration **keinen sofortigen Einfluss** auf die Flimmerepithelien hat, wohl aber einen innerhalb der ersten

<sup>1)</sup> Die nächstfolgenden Versuche wurden sammtlich an Frühlingsfröschen angestellt.

halben Stunde sich entwickelnden. Das weinsaure Uranoxydnatron ist also wohl ein Protoplasmagift, nur tritt die Wirkung sehr langsam ein.

#### b) Wirkung auf den Muskel.

2 M. Sartorii eines Frosches wurden in die Doppelsalzlösung mit 1 %  $\text{UO}_3$  gelegt. Sie zuckten spontan und etwas lebhafter, als die in eine physiologische Kochsalzlösung gebrachten. Nach 40 Min. haben jedoch die spontanen Zuckungen aufgehört, und es erfolgten auf den faradischen Strom nur höchst träge Contractionen, während die Muskeln in der Controllösung auf den faradischen Strom sehr lebhaft reagierten. Im Laufe einer weiteren Stunde nahm die faradische Erregbarkeit der in der Giftlösung befindlichen Muskeln allmählich ab, um nach einer folgenden Viertelstunde ganz zu verschwinden, während die Controlmuskeln noch gut reagierten.

Ich wiederholte den Versuch mit einer geringen Modification, indem ich statt der 1 %-igen eine  $\frac{1}{2}$  %-ige  $\text{UO}_3$ -Lösung des Doppelsalzes anwendete. Eine 3-stündige Beobachtung konnte keinen auffallenden Unterschied im electricischen Verhalten der Muskel in der Giftlösung und der in der Controllösung constatiren.

Es folgt also auch aus diesen Versuchen, ebenso wie aus denjenigen mit dem Flimmerepithel, dass das Doppelsalz in mässig starker Concentration sich als ein Protoplasmagift erweist, dessen Wirkung

aber nicht sofort, sondern allmählich zur Geltung kommt<sup>1)</sup>.

Doch erscheint die Muskelsubstanz dem Gifte gegenüber weniger empfindlich als das Flimmerepithel.

#### c) Wirkung auf motorische Nerven.

Gleiches Verhalten dem Doppelsalz gegenüber zeigte auch der Froschnerv.

Ich präparirte einen Froschschenkel mit seinem N. Ischiadicus, tauchte den Nerv in eine Lösung des Doppelsalzes mit 1%  $UO_3$  und den zugehörigen Unterschenkel in eine physiologische Kochsalzlösung. Während 1 $\frac{1}{2}$  Stunden verhielten sich beide Nerven dem faradischen Strom gegenüber ganz gleich. In der nächstfolgenden Stunde aber nahm die electriche Erregbarkeit des in die Gifflösung gelegten Nerven allmählich ab, um nach einer weiteren Stunde völlig zu verschwinden.

Eine Wiederholung dieses Versuches zeigte genau dasselbe Resultat.

Ich modificirte nun den Versuch durch Aendern der Concentration der Gifflösung. Und auch für den Nerven erwies sich eine Lösung des Doppelsalzes mit

<sup>1)</sup> Anmerkung. In noch viel eclatanter Weise zeigte sich das Doppelsalz als ein Protoplasmagift bei den Versuchen am *Gordius aquaticus*, einem Fadenvurm, der mir in einer grösseren Anzahl von Exemplaren des geschlechtsreifen Thieres zur Verfügung stand. Es liess sich nachweisen, dass dieses Thier in gewöhnlichem Wasser, sowie in 0,7% iger Kochsalzlösung sich tagelang hält, ohne an seiner Lebensfähigkeit einzubüssen, während es in der Lösung des Doppelsalzes binnen einer Nacht abstarb, selbst wenn dieselbe nur 0,12%  $UO_3$  enthielt.

$\frac{1}{2}$  ‰  $\text{UO}_3$  im Laufe von 4 Stunden als ganz indifferent.

Das Ergebniss dieser Versuche steht demnach mit den vorher beschriebenen in vollem Einklang.

#### d) Wirkung auf's Herz.

Auf ein durch einen Fensterschnitt blossgelegtes Froschherz applicirte ich zunächst tropfenweise die Doppelsalzlösung mit 2,5 ‰  $\text{UO}_3$ . Es stellte sich heraus, dass auch 40 Tropfen dieser Lösung (= 50 Mgr.  $\text{UO}_3$ , also der doppelten letalen Dosis bei subcutaner Injection) einen höchst geringen Einfluss auf die Zahl der Herzschläge ausübten. Es trat nur eine unbedeutende Verminderung derselben von 52 auf 44 in der Minute ein.

Ich setzte die weitere Giftapplication fort durch Injection unter die Haut des Oberschenkels und zwar alle 5 Minuten je 1 Ccm. der Doppelsalzlösung mit 25 Mgr.  $\text{UO}_3$ . Zwei solche Injectionen waren ohne wesentlichen Erfolg. Die Zahl der Herzschläge betrug immer 40 in der Minute. Aber die dritte Injection bewirkte nach einer Minute ein Sinken der Zahl der Herzschläge auf 32 und 24 in der Minute, wobei zugleich eine totale Lähmung des Frosches mit Herabsetzung seiner mechanischen und chemischen Erregbarkeit aufgetreten war. Eine nochmalige Injection von 25 Mgr.  $\text{UO}_3$  brachte die Zahl der Herzschläge auf 16 herunter, worauf aber auch völliger Herzstillstand und Tod des Frosches eintrat.

Der Versuch dauerte 1 Stunde 19 Minuten, und der Frosch bekam im Ganzen 150 Mgr.  $\text{UO}_3$  oder

pro Kilo 5,0 Grm.  $\text{UO}_3$  (d. h. die 8-fache Menge der letalen Dosis für Frösche), ohne dass eine spezifische Herzwirkung zu bemerken war. Die jedoch zuletzt eingetretene starke Verlangsamung der Herzschläge war entschieden dem herannahenden Tode in Folge der allgemeinen Intoxication zuzuschreiben.

Um die Beeinflussung des Herzens durch das Urandoppelsalz genauer zu studiren, durchströmte ich nun das Froschherz an dem **Williams'schen Apparat** mit defibrinirtem Kaninchenblut, welches ich mit der etwa doppelten Menge der physiologischen Kochsalzlösung (30 : 70) verdünnt hatte.

Die Menge der durchströmten Blutmischung betrug 40 Ccm., und ich setzte derselben von Zeit zu Zeit bestimmte Quantitäten des Doppelsalzes zu.

Da bereits beim vorigen Versuche constatirt wurde, dass relativ grosse Quantitäten wie 150 Mgr.  $\text{UO}_3$  von keinem specifischen Einfluss auf das Herz sind, so begann ich beim Williams'schen Versuche sofort mit einer sehr starken Dosis wie **200 Mgr.**  $\text{UO}_3$ .

Sobald nun das Doppelsalz der strömenden Blutmischung zugesetzt war, etablierte sich alsbald folgende Erscheinung. Die Herzaction wurde abgeschwächt, die Contractionen bei der Systole unvollkommen, mangelhaft, das ganze Herz wurde in der Diastole stärker ausgedehnt; die Pulsfrequenz sank von 40 auf 34 und 32; es trat eine Abnahme der Stromgeschwindigkeit von 6 Ccm. auf 1 Ccm. pro Minute ein. Die Herzpulsationen wurden kaum merklich, das Herz schien in Diastole zu verharren. Nach wenigen Minuten jedoch wurden die Herzcontractionen wieder

ausgiebiger und kräftiger, die Stromgeschwindigkeit stieg auf die normale Höhe von 5,5 Ccm. an, dagegen blieb die Pulszahl immer gering, 28—32 in der Minute. In diesem gebesserten Zustande verblieb das Herz  $2\frac{1}{4}$  Stunden, worauf ich der Blutmischung noch **400 Mgr.**  $\text{UO}_3$  zusetzte.

Wieder trat ein Ueberwiegen der Diastole, Schwächung der Systole und Sinken der Stromgeschwindigkeit von 4 Ccm. auf 1 Ccm. ein, aber die Pulszahl blieb dieselbe, d. h. 28 in der Min. Nach wenigen Minuten erfolgte jedoch auch jetzt eine Erholung des Herzens. Die systolischen Zusammenziehungen wurden vollkommener, die Stromgeschwindigkeit stieg wieder auf 4 Ccm., um jedoch sofort spontan auf 5 Ccm. zurückzugehen. So verblieb das Herz auch die folgenden  $1\frac{1}{2}$  Stunden, worauf ich nochmals **400 Mgr.**  $\text{UO}_3$  hinzufügte.

Auch jetzt erfolgte eine grössere Volumszunahme des Herzens während der Diastole und eine hochgradige Abschwächung der systolischen Contractionen, so dass letztere nur an der Herzspitze einigermaßen zu bemerken waren. Die Pulszahl blieb jedoch immer constant. 26—28 in d. Min., und die Stromgeschwindigkeit betrug 2—3 Cc. Nach einigen Minuten erholte sich das Herz wieder und die Contractionen wurden ausgiebiger.

Der ganze Versuch dauerte 5 Stunden, und das Herz schlug noch weiter fort. Es strömte also durch das Herz während mehrerer Stunden im Ganzen 1,0 Grm.  $\text{UO}_3$ , d. h. 40 bis 50 Mal so viel  $\text{UO}_3$  als zu einer Vergiftung des Frosches

nötig wäre, und dennoch trat keine bleibende Störung am Herzen ein.

Eine Wiederholung des Williams'schen Versuchs führte zum selben Resultat, indem nach Zusatz sehr grosser Giftmengen eine bedeutende diastolische Volumszunahme des Herzens mit Verminderung der systolischen Zusammenziehungen eintrat, um aber nach einigen Minuten zum Status quo ante zurückzukehren.

Es folgt also aus letzteren Versuchen, dass bei den Vergiftungen der Frösche mit tödtlichen Dosen des Doppelsalzes das Herz nicht unmittelbar durch das Gift beeinträchtigt wird.

#### e) Wirkung auf die Gefässe.

Die Wirkung des Doppelsalzes auf die Gefässe studirte ich an Nieren eben geschlachteter Ochsen. Vom Momente des Todes der Ochsen bis zum Beginn des Durchströmungsversuches vergingen höchstens 40 Min. Die Nieren wurden mit den nöthigen Cautelen behandelt und die Durchströmungsversuche in der von K o b e r t<sup>1)</sup> und T h o m s o n<sup>2)</sup> beschriebenen Weise ausgeführt.

Die von mir vorgenommenen 3 Durchströmungsversuche haben in übereinstimmender Weise gezeigt, dass das Doppelsalz, auch in sehr kleinen Mengen dem Blute zugesetzt, eine erhebliche Vermehrung der Ausflussgeschwindigkeit, also eine Er-

1) S. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22. 1886. p. 77.

2) Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmacologische Agentien. Inaug.-Dissert. Dorpat 1886.

weiterung der Gefäße bewirkt. Die Einwirkung des Giftes auf die Gefäße manifestirte sich stets sofort und nur bei den sehr kleinen Giftzusätzen erst nach ein Paar Minuten.

Drücken wir den Geschwindigkeitszuwachs in Procenten aus und berechnen wir die zugesetzte Menge  $\text{UO}_3$  pro 1000 Ccm. Blut, so erhalten wir folgende Durchschnittszahlen:

Einem Zusatze von	
1,25	Grm. $\text{UO}_3$ pro Mille Blut entspricht ein Geschwin- digkeitszuwachs von . . . 123,5 %
1,0	. . . . . 100 "
0,25	. . . . . 66,66 "
0,125	. . . . . 61,90 "
0,05	. . . . . 51,24 "
0,03	. . . . . 42,42 "
0,02	. . . . . 50,0 "
0,01	. . . . . 33,0 "

Wie lange diese Stromverbreiterung angehalten haben würde, wurde nicht untersucht, da die Durchströmungen mit dem vergifteten Blute immer nur kurzdauernde waren, 1 bis höchstens 3 Min.

Während also das Herz den kleinen Mengen des Doppelsalzes gegenüber sich ganz indifferent verhielt und nur nach sehr grossen Dosen eine vorübergehende Schwächung seiner Thätigkeit darbot, reagiren die peripheren Gefäße auch auf die kleinsten Quantitäten des Doppelsalzes mit einer Erweiterung.

Wir werden später sehen, wodurch letztere That-

sache sich erklären lässt. Vorläufig erwähne ich bloss, dass bei den Durchströmungsversuchen sich die überraschende Thatsache wahrnehmen liess, dass das aus der Vene ausströmende vergiftete Blut eine auffallend hellrothe Farbe besass. Dieser Umstand regte mich zu einer weiteren Reihe von Versuchen an, deren Ergebniss ich im folgenden Capitel mittheile.

Eine Niere, durch welche während der ganzen Zeit des Versuchs 625 Mgr.  $\text{UO}_3$  durchströmt wurde, untersuchte ich mikroskopisch. Trotzdem aber, dass Uran ein sehr intensives Nierengift darstellt und die durchflossene Menge eine enorm grosse war, liessen sich keine parenchymatösen Veränderungen an der Niere nachweisen.

Ich stimme daher Blumberg <sup>1)</sup> bei, der auf Grundlage seiner Durchströmungsversuche die Ansicht ausspricht, dass die Nierenepithelien der zu den Durchströmungsversuchen angewandten Nieren bereits abgestorben und daher nicht mehr reactionsfähig sind.

Umgekehrt aber zeigen meine Versuche aufs beste, dass die Gefässe der eben herausgeschnittenen Niere nicht todt sind, sondern ausserordentlich fein auf Vergiftungen reagiren und zwar proportional der Giftdosis.

#### *f)* **Wirkung des Doppelsalzes auf das Blut.**

3 Reagensröhrchen wurden aufgestellt; das eine war leer, in dem andern befand sich 1 Ccm. einer

<sup>1)</sup> Vergl. J. Blumberg. Ueber die vitalen Eigenschaften isolirter Organe. Inaug.-Diss. Dorp. 1889.

1 %-gen Urannitratlösung und im dritten 1 Ccm der Doppelsalzlösung, welche  $2\frac{1}{2}\%$   $UO_3$  enthielt. Liess man nun in diese Reagensröhrchen frisch aus der Ader entnommenes Blut hineinfließen, so bemerkte man, dass im zweiten Reagensröhrchen, wo das Urannitrat sich befand, sofort ein braunschwarzes Coagulum entstand, während im ersten, wo kein Zusatz war, das Blut erst nach ca. 3 Min. zu einem braunrothen Coagulum wurde und im dritten, wo das Doppelsalz sich befand, überhaupt gar keine Gerinnung eintrat und das Blut hellroth flüssig blieb. Diese Erscheinungen liessen sich auch voraussetzen auf Grundlage der beiden Salzen innewohnenden verschiedenen Eigenschaften, und desshalb wählte ich auch zu meinen Untersuchungen das den Eiweisslösungen gegenüber indifferente Doppelsalz. Das letztere zeigte aber, dem Blute zugesetzt, noch folgende interessante Eigenschaften.

Es wurden 6 offene Reagensröhrchen aufgestellt, in 4 wurde das Doppelsalz hineingebracht mit folgenden Mengen  $UO_3$  : 10 Mgr., 1 Mgr., 0,5 Mgr. und 0,1 Mgr. Dann wurden alle 6 Reagensröhrchen mit je 25 Ccm. einer Mischung von 1 Ccm. Blut<sup>1)</sup> auf 99 Ccm. einer physiol. Kochsalzlösung versetzt. Nach 16 Stunden waren in den 2 Reagensröhrchen ohne Giftzusatz die Blutkörperchen ganz aufgelöst und das Hämoglobin, mit Ausnahme der obersten Schichten, reducirt, während in den anderen 4 Reagensröhrchen die Blutkörperchen wohlerhalten O-haltig blieben und sich gut abgesetzt haben.

1) In diesen Versuchen handelt es sich um defibrirtes Rinderblut.

Ein gleicher Versuch, von Neuem angestellt, war von demselben Erfolg.

Aehnliche Versuche aber, mit luftdicht verschlossenen Fläschchen wiederholt, zeigten dasselbe Resultat in noch plausiblerer Weise. Während die unvergiftete Blut-Kochsalzlösung nach 16 bis 19 Stunden vollkommene Reduction des Hämoglobins zeigte, blieben bei den mit dem Doppelsalze versetzten Blutlösungen die Oxystreifen des Hämoglobins viel längere Zeit erhalten und zwar

bei Zusatz von 0,05 Mgr.  $\text{UO}_3$  auf 10 Ccm. Blutlösung oder 5,0 Grm.  $\text{UO}_3$  auf 1000 000 Ccm. Blutlösung **3 mal 24 Stunden** lang;

bei Zusatz von 0,1 Mgr.  $\text{UO}_3$  auf 15 Ccm. Blutlösung oder von 6,6 Grm.  $\text{UO}_3$  auf 1 000 000 Ccm. Blutlösung ebenfalls **3 mal 24 Stunden**

und bei Zusatz von 0,5 Mgr.  $\text{UO}_3$  auf 15 Ccm. Blutlösung oder von 33,3 Grm.  $\text{UO}_3$  auf 1 000 000 Ccm. Blutlösung **7 mal 24 Stunden**.

Ausserdem waren auch bei diesen Versuchen die rothen Blutkörperchen der reinen Blutkochsalzlösung nach ein Paar Tagen ganz aufgelöst, während die der vergifteten Blutlösung noch einige Tage wohl erhalten blieben und sich mit schön hellrother Farbe auf dem Boden absetzten.

Diese Versuche, mit in destillirtem Wasser (im Verhältniss von 1:100) gelöstem Blut mehrfach wiederholt, zeigten dieselben Erscheinungen: während die Blutlösung ohne Doppelsalz durchschnittlich nach 20 Stunden reducirtes Hämoglobin zeigte, waren bei den mit dem Doppelsalze versetzten Blutlösungen die Oxystreifen des Hämoglobins noch längere

Zeit erhalten. Folgende Vergleichstabelle giebt die Zeiten der Reduction des Oxyhämoglobins bei Zusatz verschieden grosser Mengen des Doppelsalzes an:

Ohne Zusatz des Doppelsalzes nach c. 20 Stunden.

Bei Zusatz von	auf 1000000 Ccm. Blutlösung
5,0 Grm. $\text{UO}_3$	nach $6 \times 24$ St.
6,6 „ „	„ $5 \frac{1}{2} \times 24$ St.
33,3 „ „	„ $10 \times 24$ St.
66,6 „ „	„ $10 \times 24$ St.

Anmerkung. Mit Hundeblood angestellte Versuche ergaben ähnliche Resultate.

Es folgt also aus diesen Versuchen, dass das Doppelsalz die Eigenschaft besitzt, in kleinen Quantitäten dem Blute zugesetzt, die O-Abgabe des Hämoglobins bedeutend zu vermindern, und es erweist sich hiermit das Uran als ein Gift, welches, selbst in geringen Mengen in den Kreislauf gebracht, von deletärer Wirkung auf den Organismus sein muss, indem es die innere Athmung bedeutend zu hemmen vermag.

Wir haben unsere Fläschchen mit der Blutlösung im diffusen Sonnenlicht gehalten und diese Versuche im Mai bei starker Hitze ausgeführt. Es ist anzunehmen, dass im Winter die Resultate noch eclatanter ausfallen.

Kleinere Zusätze als 0,5 Mgr.  $\text{UO}_3$  pro 100 Ccm. Blutlösung (oder 5,0 Grm.  $\text{UO}_3$  pro 1000000 Ccm. Blutlösung) erwiesen sich nicht mehr wirksam; sehr grosse Zusätze des weinsauren Uranoxydnatrons dagegen verhinderten die Wirkung einfach aus dem Grunde,

da die beigemengte Weinsäuremenge schon so beträchtlich war, dass sie durch ihre reducirende Kraft die Wirkung des Urans übercompensirte.

### Resorption und Ausscheidung des Urans.

Dass das Urannitrat von der Magendarm-schleimhaut aus resorbirt wird, folgt aus dem vorliegenden Material unbedingt. Denn nach sämtlichen stomachalen Applicationen desselben traten die typischen Vergiftungserscheinungen ein. Was aber das Doppelsalz betrifft, so müssen wir eine geringere Resorptionsfähigkeit desselben durch die Magendarmwand annehmen.

Es folgt dies

1) aus dem Verhalten der Vögel, welche im Grossen und Ganzen dem Doppelsalze gegenüber allerdings eine gewisse Widerstandsfähigkeit aufweisend, dennoch per os bei weitem grössere Quantitäten derselben, als bei subcutaner Application, ohne auffallende Krankheits-symptome vertrugen;

2) in noch eclatanterer Weise aus den Versuchen an Ratten. Diese Thiere, welche bei den subcutanen Injectionen des Doppelsalzes noch viel empfindlicher als der Hund, Katze und Kaninchen sich erwiesen, vertrugen dagegen per os sehr bedeutende Mengen des Doppelsalzes, wie 1,0 Grm.  $UO_3$  pro Kilo;

3) endlich haben wir auch an Hunden die

Beobachtung gemacht, dass sie bei innerlicher Darreichung von 65 Mgr.  $UO_3$  pro Kilo in Form des Doppelsalzes bloss eine vorübergehende Albuminurie und Glycosurie zeigten, sich darauf aber vollkommen erholten, während andere Hunde, denen die äquivalente Menge des Giftes in Form des Urannitrats per os verabfolgt worden war, das typische Bild der intensiven Intoxication mit letalem Ausgange nach  $3 \times 24$  Stunden aufwiesen.

Es kann aus diesem Verhalten der Uransalze der Schluss gezogen werden, dass die Resorption derselben von der Magendarmschleimhaut aus nur nach vorheriger Anätzung der Schleimhautepithelien erfolgt.

Das Urannitrat greift stark die Schleimhaut an, daher ist es auch stets resorbirt worden, in welcher Concentration es auch gegeben wurde. Das Doppelsalz dagegen ätzt in kleinen Quantitäten resp. in verdünnter Lösung fast gar nicht. Nur grössere Quantitäten, resp. stärkere Lösungen waren im Stande eine Alteration der Schleimhautepithelien hervorzurufen. Ich nehme daher an, dass vom dargereichten Urannitrat eine grosse Menge resorbirt wurde, während vom Doppelsalze nur ein kleiner Bruchtheil zur Resorption gelang, indem vielleicht nur eine kleine Schleimhautstelle, die besonders der Doppelsalzlösung ausgesetzt war, eine geringe Läsion erfahren hatte und für einen kleinen Theil des Giftes durchlässiger wurde.

Ich glaube somit das Uran in die Gruppe derjenigen Metalle einrei-

hen zu müssen, die von der Magendarmschleimhaut wohl und leicht resorbirt werden, aber nur nach erfolgter Läsion derselben.

Betreffs der Ausscheidung des Urans in Se- und Excreten kann ich nur auf die Litteratur hinweisen. Wie oben hervorgehoben, fand Rabuteau<sup>1)</sup> Spuren des Urans in der Galle des mit essigsauerm Uranoxyd vergifteten Hundes, während er im Harn das Metall nicht finden konnte. Chittenden dagegen fand das Uran wohl im Urin seiner per os mit Urannitrat vergifteten Kaninchen.

Ich selbst habe diese Frage experimentell nicht verfolgt, glaube aber immerhin annehmen zu müssen auf Grundlage der hochgradigen Veränderungen an den Nieren und an der Magendarmschleimhaut der mit Uran vergifteten Thiere, dass das Uran höchst wahrscheinlich durch die Nieren und durch die Darmschleimhaut ausgeschieden wird.

1) l. c.

## R e s u m é.

Ueerblicken wir die von uns gewonnenen Resultate, so sehen wir, dass das Uran, wenn es von der Magenschleimhaut resorbirt worden ist oder durch subcutane Injection dem thierischen Organismus einverleibt, ein eminent giftiges Metall darstellt. Nach so kleinen subcutanen Dosen wie  $\frac{1}{2}$  bis 2 Mgr.  $UO_3$  pro Kilo erfolgt noch unter den intensivsten Vergiftungserscheinungen der Tod.

Bemerkenswerth ist, dass sehr kleine subcutane Dosen des Uranoxyds (wie wenige Mgr. pro Kilo) fast ebenso rasch tödtlich wirken, wie bedeutend grössere. Bei grossen Dosen tritt nur die intensivere Affection der betroffenen Organe mehr in den Vordergrund.

Es ist ferner hervorzuheben, dass in den ersten Tagen nach der Vergiftung, mit Ausnahme des pathologisch gewordenen Harns, keine auffallenden Erscheinungen zu constatiren sind.

Dafür stellen sich aber späterhin die deletären Wirkungen mit um so gesteigerter Energie ein. Das ganze Krankheitsbild trägt demnach einen exquisit subacuten Charakter.

Aus dem gesammten Befunde folgt zunächst, dass das Uran mit den anderen Metallen die den letzteren

eigenthümlichen giftigen Eigenschaften ebenfalls theilt. Es ruft eine sehr schwere Gastroenteritis hervor, namentlich, wenn es in Form des intensiv ätzenden Urannitrats oder Uranacetats per os dargereicht wird. Die gesammte Darmschleimhaut erscheint von zahlreichen hämorrhagischen Geschwüren durchsetzt. Es bewirkt in noch so kleinen subcutanen Dosen wie **1 Mgr.** UO<sub>3</sub> pro Kilo eine intensiv parenchymatöse und nach **2 Mgr.** UO<sub>3</sub> pro Kilo eine exquisit hämorrhagische Nephritis. Es hat ferner die schwersten Lähmungserscheinungen zur Folge, die in relativ kurzer Zeit wie 1 bis 2 Tagen den Tod nach sich ziehen. Allerdings dürfte vielleicht auch eine urämische Intoxication in Folge der bedeutenden prämortalen Anurie hier mit im Spiele sein.

Wie aber an gehöriger Stelle hervorgehoben, entfaltet das Uran in viel geringeren subcutanen Dosen seine delictären Wirkungen, als es den allergiftigsten Metallen zukommt.

Es unterscheidet sich ferner wesentlich von anderen Metallen durch folgende Eigenthümlichkeiten :

Es erzeugt ausser den bedeutenden Hämorrhagien in der Magendarmschleimhaut und in der Niere noch zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengrosse Echymsen am Pericard, Endocard und in der Musculatur des Herzens, ebenso wie in der Leber, wie es besonders beim Versuch XV (vgl. S. 49) der Fall war, so dass der Eindruck gewonnen wird, dass das Uran direct die Gefässwand sehr erheblich alterirt.

Dass letztere von diesem Metall in der That beeinflusst wird, ersieht man auch aus den Durchströmungsversuchen, die bei geringem Zusatz des Giftes

zum Blut eine sofortige beträchtliche Gefässerweiterung zur Folge hatten. Diese Alteration der Gefäßwand hängt aber ganz bestimmt mit der von mir beobachteten Beeinflussung des Blutes durch das Uran zusammen. — Wie oben auseinandergesetzt, hat sogar ein sehr geringer Zusatz des weinsauren Uranoxydnatrons zum Blute, wie 33,3 Grm.  $UO_3$  auf 1000 000 Ccm. einer 1  $\%$ -igen Blutlösung eine Behinderung der Sauerstoffabgabe des Hämoglobins zur Folge, so dass die beiden Oxyhämoglobinstreifen  $10 \times 24$  Stunden erhalten bleiben, während das Hämoglobin ohne Zusatz des Urans bereits nach 20 Stunden vollständig reducirt ist. Durch diese Eigenschaft die Reduction des Oxyhämoglobins zu hemmen kommt das Uran in gewissem toxikologischen Sinne der Blausäure sehr nahe, welche nach Geppert<sup>1)</sup> eine derartige Functionsstörung der Gewebe bewirkt, dass letzere den O, der ihnen geboten wird, nicht mehr aufnehmen, indem sie unter dem Einfluss der Blausäure die Fähigkeit verloren haben, den O an sich zu ziehen.

Eine Veränderung des Blutes selbst stellt Geppert in Asrede, während Kobert behauptet, dass die O-Zehrung im Blute durch Blausäure noch bei einer Verdünnung von 1 zu 1000 000 wesentlich retardirt wird.

Ich kann allerdings auf Grundlage meiner Experimente nicht sofort entscheiden, ob die Ursache der retardirten O-Abgabe des Hämoglobins unter dem Einfluss des Urans in einer Veränderung des Hämoglobins

<sup>1)</sup> Geppert. Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung. Berlin 1889. — Separatabdruck aus der Zeitschr. für klinische Medicin. Band XV.

selbst oder in einer Veränderung der im Blute enthaltenen reducirenden Stoffe liegt. Es bedarf noch ähnlicher Respirationsversuche und Blutgasanalysen, wie es Goppert angestellt hatte, um diese Fragen zu entscheiden.

Wie aber dem auch sei, Thatsache ist, dass unter dem Einfluss des Urans die O-Zehrung im Blute bis auf das 10-fache retardirt wird, und diese Thatsache kann auch behilflich sein, um einige Erscheinungen der Uranvergiftung zu erklären.

Die Gefässerweiterung nach Zusatz des Urans zum Blute entsteht vielleicht aus dem Grunde, weil letzteres durch das schwer reducirbar gewordene Oxyhämoglobin gleichsam wie venöses, sauerstoffarmes Blut auf die Gefässwand einwirkt und wie letzteres dieselben erweitert. Diese Eigenschaft des venösen Blutes wurde schon längst von Ludwig und Mosso in Leipzig nachgewiesen.

Das durch Uranzusatz schwer reducirbar gewordene Oxyhämoglobin kann auch als Ursache der intensiven Ernährungsstörungen der Gewebe betrachtet werden. Indem der O nicht mehr in der normalen Weise vom Hämoglobin an das Gewebe abgegeben wird, müssen Ernährungsstörungen der empfindlichsten Gewebe und Organe erfolgen. Die Nieren, die Leber, das Nervensystem sind ja solche gegen Alteration der inneren Athmung höchst empfindliche Organe, daher werden sie auch bei der Uranintoxication in so hohem Grade angegriffen.

Diese behinderte O-Ausgabe des Hämoglobins an die Gewebe steht ferner gewiss in einem causalen Zusammenhange mit dem gesteigerten Gewebszerfall,

welchen Chittenden<sup>1)</sup> durch genauere Versuche festgestellt hat und welcher sich besonders in der bedeutenden Abmagerung der Versuchsthiere kundgibt.

Endlich steht dieses Verhalten des Oxyhämoglobins höchst wahrscheinlich mit der vorübergehenden Glycosurie nach Uranvergiftung in Zusammenhange. Solange nämlich das Uran noch im Blute kreist und die innere Athmung stört, wird die Verbrennung des Zuckers behindert und letzterer daher im Harne unverändert ausgeschieden; sobald aber das Uran auf irgend welchem Wege ausgeschieden wurde, retabliert sich die innere Athmung und der Zucker wird wieder in normaler Weise verbrannt.

Bemerkenswerth ist, dass Leconte das Auftreten von Glycosurie nach der Uranvergiftung ebenfalls durch innere Respirationsstörungen erklärt; nur führt er letztere hypothetisch auf eine Contraction der Lungengefäße zurück, welche die Circulation in der Lunge hochgradig erschweren und bedeutende venöse Stauungen veranlassen sollen.

Dieser Leconte'schen Erklärung kann ich nicht vollkommen beistimmen, sondern glaube gerade in dem von mir constatirten Verhalten des Blutes unter dem Einfluss von Uran die thatsächliche Grundlage der gestörten Gewebsathmung und zum Theil auch der consecutiven Glycosurie erblicken zu dürfen: trotz des von Falek gegen Leconte erhobenen Einwandes (vgl. S. 10) möchte ich nämlich behaupten, dass zwischen einer Alteration des Gasaustausches in den Geweben einerseits und

<sup>1)</sup> l. c.

Glycosurie anderseits ein bestimmter causaler Zusammenhang vorhanden sein muss.

Chitterden will die Glycosurie auf eine directe Beeinflussung der Leberzellen durch das Uran zurückführen, in dem Sinne, dass entweder in ihnen die Aufspeicherung von Kohlenhydraten verhindert wird oder, dass sie alles aufgespeicherte Kohlehydratmaterial in abnormer Menge an das Blut abgeben.

Das Ergebniss der vorliegenden Arbeit lässt sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. *Das Uran gehört zu den allerheftigsten metallischen Giften.*
  2. *Die Wirkung desselben ist eine ausgesprochen subacute.*
  3. *Der Unterschied in der Wirkung des weinsauren Uranoxydnatrons dem Uranoxydnitrat gegenüber beruht auf der exquisit Eiseis coagulirenden und stark ätzenden Eigenschaft des letzteren.*
  4. *Das Uran ist ein Protoplasmagift.*
  5. *Das Uran verlangsamt die Reduction des Oxyhämoglobins.*
  6. *Das Uran erzeugt eine vorübergehende Glycosurie.*
- 

## Thesen.

1. In allen Städten müssten obligatorisch Desinfectionsanstalten errichtet werden mit Wasserdampf als Desinfectionsmittel.
2. Die sogenannten reducirenden Substanzen des Harns bedürfen eines gründlicheren Studiums.
3. Der Gesundheitszustand eines Volkes ist von seinen politischen und socialen Verhältnissen in hohem Grade abhängig.
4. Bei jedem Carcinom der Portio ist die Total-  
exstirpation des Uterus indicirt.
5. Die operative Behandlung der Mastdarmfisteln bei Tuberculösen ist nicht rationell.
6. Bei Neuralgien ist eine genaue Harnuntersuchung unbedingt angezeigt.
7. Das «Abbinden der Glieder» bei starken Lungenblutungen wird mit Unrecht vernachlässigt.
8. Die Benzoylchloridprobe ist unzuverlässig.

## i n h a l t.

	Seite.
Historisches . . . . .	7
Physikalisch-chemische Charakteristik der Uranoxydsalze . . . . .	22
Wirkung des Uranoxydnitrats . . . . .	25
1. per os. . . . .	27
2. subcutan. . . . .	36
Darstellung und chemische Eigenschaften des weinsauren Uranoxydnatrons . . . . .	41
Wirkung des weinsauren Uranoxydnatrons auf Säugethiere . . . . .	
1. per os. . . . .	42
2. subcutan. . . . .	47
Wirkung des Doppelsalzes auf Vögel . . . . .	58
Wirkung des Doppelsalzes bei intravenöser Injection . . . . .	61
Wirkung des Doppelsalzes auf Frösche . . . . .	64
Locale Wirkung des weins. Uranoxydnatrons . . . . .	
a) auf Flimmerepithelien . . . . .	66
b) auf Muskeln . . . . .	67
c) auf mot. Nerven . . . . .	68
d) auf das Herz. . . . .	69
e) auf Gefäße . . . . .	72
f) auf das Blut . . . . .	74
Resorption und Ausscheidung des Urans . . . . .	78
Resumé . . . . .	81
Thesen . . . . .	87

