ARBEITEN AUS DEM INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE UND DEM GEORG SPEYER-HAUSE ZU FRANKFURT A. M.

BEGRÜNDET VON PAUL EHRLICH

HERAUSGEGEBEN VON

DR. W. KOLLE

DIREKTOR DES INST. FÜR EXP. THERAPIE UND DES GEORG SPEYER-HAUSES,
O. HONORARPROFESSOR AN DER UNIVERSITÄT FRANKFURT A. M.

Heft 11.

Rudolf Jaffé, Pathologisch-anatomische Untersuchungen über das Diphtherieherz, mit besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse des Tierexperiments. Mit 2 Tafeln. S. 1—24

H. Bechhold, Ueber die Hämolyse durch Quecksilber und Quecksilberverbindungen. Mit 1 Abbildung im Text. S. 25—48

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1920

Paul Ehrlich-
Institut
Bibliothek
Frankfurt a. Main
X/9 (11)

Uebersetzungsrecht vorbehalten.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen über das Diphtherieherz

mit besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse des Tierexperiments

Von

Dr. **Rudolf Jaffé**
Privatdozent und I. Assistent am Senckenbergischen
Pathologischen Institut

Mit 4 Abbildungen auf Tafel I und II

Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. B. Fischer) und aus dem Institut für experimentelle Therapie (Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. W. Kolle).

Die Frage, durch welche Veränderungen der sogenannte Diphtherieherztod zu erklären sei, hat zu sehr umfangreichen und vielseitigen Untersuchungen Veranlassung gegeben. Versucht man die sehr weitläufige Literatur zu sichten, so kommt man zu dem Ergebnis, daß die meisten Autoren die Erkrankung des Organs als Haupttodesursache anschuldigen, das gerade von dem betreffenden Autor untersucht wurde. Ueberblickt man diese Ergebnisse kritisch, so sieht man bald, daß keine der beschriebenen Erkrankungen regelmäßig die Todesursache abgibt, daß vielmehr verschiedene Veränderungen verschiedener Organe hierfür in Frage kommen können, und daß man daher in jedem einzelnen Falle von neuem untersuchen muß, welche der betreffenden bekannten Veränderungen in dem bestimmten Falle ausschlaggebend war.

Es kann nicht meine Aufgabe sein, an dieser Stelle die gesamte Literatur über pathologisch-anatomische Veränderungen bei Diphtherie zu besprechen, ich will nur ganz kurz die Möglichkeiten erwähnen, die als Todesursache in Betracht kommen und dabei die wichtigsten, besonders die neueren Arbeiten anführen. Eine ausführliche Literaturbesprechung hat 1914 Siebert gegeben.

Vielfach hat man an Veränderungen am Nervensystem bzw. Reizleitungssystem gedacht. Mönckeberg nahm an, daß das Atrioventrikularbündel eine selbständige Stellung einnähme und bei der Diphtherieintoxikation isoliert erkranke, und dadurch der Tod herbeigeführt würde. Wenn auch einige Autoren mitunter Veränderungen in diesem fanden, so kamen die meisten anderen doch zu negativen Resultaten (z. B. Fahr, Rohmer, Tanaka), so daß man wohl Amenomiya zustimmen kann, wenn er annimmt, daß Veränderungen im Atrioventrikularbündel zwar nicht die ausschließliche, aber doch eine der Ursachen für die Herzschwäche bzw. Herzlähmung abgeben können.

Aehnlich liegen die Verhältnisse an den Herzganglien und Herznerven (Hesse, Romberg, Schamschin, Hallwachs, Veronese u. a.). In diesem Zusammenhang ist auch die Arbeit von Hochhaus von Bedeutung, der meint, daß auch die postdiphtherischen Lähmungen nicht nur im Nerven, sondern mitunter auch sicher im Muskel zu suchen seien.

Besonders wichtig sind die Arbeiten von Romberg und Pässler, die durch experimentelle Funktionsprüfungen feststellen konnten, daß die Blutdrucksenkung nicht durch Abnahme der Herzkraft, sondern durch Lähmung des Vasomotorenzentrums erfolge. Mit der gleichen Frage, wenn auch zum Teil mit etwas abweichenden Resultaten, beschäftigte sich Rolly, Enriquez und Hallin, Beck und Slapa.

Ueber die Nebennierenveränderungen besteht eine sehr umfangreiche Literatur. Ich will hier nur auf die Arbeiten von Luksch, sowie auf die von Tscheboksaroff, Moltschanoff, Abramow hinweisen. Diese Autoren kamen teils durch Prüfung des Nebennierenvenenblutes auf seinen Gehalt an Adrenalin, teils auf Grund histologischer Befunde zu dem gleichen Ergebnis, nämlich daß bei Diphtherieintoxikation zunächst eine hochgradige Steigerung der Adrenalinsekretion eintritt, der dann eine vollständige Erschöpfung der Nebennieren mit gänzlichem Fehlen des Adrenalins folgt, und zwar verläuft dieser Prozeß außerordentlich schnell.

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß auch verschiedene Autoren (Abramow, Boehnke und Koch) in der Hypophyse Veränderungen beschrieben haben.

Es dürfte keinem Zweifel unterliegen, daß jede der hierher gehörigen Erkrankungen an sich imstande ist, den Tod herbeizuführen. Wir müssen es daher ablehnen, wie es in einigen Arbeiten geschieht, die Bedeutung der einen Veränderung zugunsten der anderen in Zweifel zu ziehen. Die am häufigsten gefundenen Veränderungen betreffen aber das Herz selbst. Ich kann nicht einsehen, warum selbst weitgehende Veränderungen des Herzens bedeutungslos sein sollen, nur weil keine klinischen Erscheinungen hervortraten. Das zeigt doch höchstens, daß die klinische Beobachtung noch nicht fähig ist, alle tatsächlich vorhandenen Veränderungen nachzuweisen, kann aber meines Erachtens niemals in dem Sinne verwertet werden, daß die tatsächlich anatomisch nachweisbaren Veränderungen harmloser Natur seien, und für den Tod eine andere Erklärung vorliegen müsse.

Der Diphtherieherztod wird entweder beobachtet als Frühtod bereits in der ersten Krankheitswoche oder aber als Spättod in der 3.—4. Krankheitswoche. Es liegt eigentlich auf der Hand, daß diese beiden Erscheinungen nicht durch dieselben Veränderungen bedingt sein können. Um so unverständlicher ist es, wenn oft das Fehlen schwerer Herzveränderungen bei dem Frühtod als Beweis dafür angesehen wird, daß auch die bei dem Spättod gefundenen nicht als Todesursache beschuldigt werden können. Ich werde auf diese Frage später noch zurückkommen, will hier nur betonen, was auch Siebert hervorhebt und auch durch die experimentellen Untersuchungen gestützt wird, daß ein großer Teil der Frühtodesfälle auf Veränderungen der Nebennieren, die Spättodesfälle dagegen auf Herzveränderungen bezogen werden müssen.

Ueberblickt man die Literatur über die Herzveränderungen bei Diphtherie, so fällt es auf, daß noch weitgehende Meinungsverschiedenheiten bestehen. Um die Fragestellung, die ich meinen Untersuchungen zugrunde legte, zu begründen, ist es daher erforderlich, kurz auf die Literatur einzugehen, obwohl dieselbe bereits des öfteren besprochen worden ist.

Die frühesten Autoren, z. B. Winkler, Richardson, Meigs u. a. nahmen an, daß die bei der Sektion gefundenen Fibringerinnsel im Herzen auf einen intravitalen der Schleimhautdiphtherie analogen Vorgang zu beziehen seien. Andere, besonders französische Autoren, beschuldigten eine Endocarditis. Ueber alle diese älteren Arbeiten kann ich hinweggehen, da die in ihnen enthaltenen Angaben vielfach widerlegt worden sind. Eine ausführliche Besprechung dieser älteren Arbeiten findet sich z. B. bei Leyden.

Die Angaben über die Häufigkeit der Herzveränderungen überhaupt sind ziemlich übereinstimmend. Hübschmann berechnet sie bei der Leipziger Epidemie in den Jahren 1914—16 bei Untersuchung eines Materials von etwa 400 Fällen auf etwa $^1/_4$ aller Fälle; Leede, der statistisch die Befunde von 3671 Patienten und 419 Sektionen zusammenstellte, gibt sie auf 32,93 Proz. der Sektionen an; Fahr fand sie sogar 127mal bei 144 Untersuchungen.

Die am meisten diskutierte Streitfrage ist die, ob die parenchymatösen oder die interstitiellen Veränderungen das wesentliche Moment für das Zustandekommen der klinischen Symptome darstellen.

Zuerst und später auch am häufigsten wurden die parenchymatösen Veränderungen beschrieben. Schon aus den 70er Jahren datieren die Arbeiten von Hayem, Mosler, Oertel, Rosenbach, die alle auf das Vorkommen parenchymatöser Veränderungen im Herzmuskel hingewiesen haben. Besonders betonen sie die körnige und fettige Entartung des Herzmuskels, während Rosenbach auch auf die wachsartige Degeneration hinweist. Schemm hat 1890 eine Beschreibung von 12 Fällen gegeben. Er sah körnige und fettige Degeneration der Muskelfasern, Quellung und Vermehrung der Muskelkerne, geringe hyaline Degeneration und Atrophie. Die Stärke nahm mit der Dauer der Veränderungen zu. Das Bindegewebe fand er manchmal etwas zellreich, nur einmal sah er bedeutende Kernanhäufung im intermuskulären Bindegewebe. Rabot und Philippe beschrieben fettige und hyaline Degeneration, ebenso Schamschin. Dieser sieht die hyaline Entartung als ein schwereres Stadium als die fettige an, oft hat er auch beides

kombiniert gesehen, sogar in ein und derselben Faser. Er beschreibt außerdem in ganz frischen Fällen fettige Entartung der Gefäßwände, oft hat er auch gewuchertes Bindegewebe und Leukocyten, also echte interstitielle Myocarditis gefunden. Scagliosi beschreibt fettige Degeneration, „körnige Entartung" und wachsartige Degeneration und nimmt an, daß die wachsartige Entartung aus der Verschmelzung der Körnchen entsteht, ferner sah er Rundzelleninfiltrate besonders in der Umgebung der am stärksten befallenen Fasern, auch Endothel- und Mediaveränderungen der kleinen Gefäße.

Ribbert, der im Jahre 1900 eine sehr genaue Beschreibung von 4 Fällen gab, sah stets die fettige Entartung, legt aber besonderen Wert auf die wachsartige Degeneration, von der er eine sehr genaue Beschreibung gibt, und die er in den verschiedenen Stadien schildert. Löwenthal hat diese wachsartige Degeneration in 34 Fällen niemals gesehen, Hallwachs dagegen sah sie bisweilen, fast stets aber fettige Entartung und albuminoide Körnelung. Er beschreibt ferner eine vakuoläre Degeneration, bei der oft nur ein leerer Schlauch zurückblieb, wohl dasselbe Bild, das später von Eppinger als Myolyse bezeichnet worden ist. Hallwachs sah außerdem vom 9. Tage an regelmäßig, am stärksten in der 2.—3. Woche eine kleinzellige Infiltration. „In den Fällen stärkster Entwicklung drängten dichte Massen von Rundzellen die Fasern auseinander, infiltrierten das breitere Bindegewebe und durchsetzten die Herde mit untergehender Muskulatur." Er konnte aber niemals einen kausalen Zusammenhang zwischen der parenchymatösen und den interstitiellen Prozessen nachweisen, sagt jedoch: „als sekundäre Folge des Faserschwundes ist dagegen die Bindegewebswucherung an den Stellen starken Faserschwundes anzutreffen", eine Anschauung, die in weit prägnanterer Form von Ribbert, wie wir noch weiter unten zu besprechen haben werden, vertreten worden ist.

Schließlich ist hier noch die Arbeit von Wulffius zu erwähnen, der im Jahre 1915 41 Herzen untersuchte und sich ausdrücklich den Autoren anschließt, die die schweren parenchymatösen Veränderungen für das Wesentliche im anatomischen Bilde der Diphtherie halten. Dabei erwähnt auch er, daß er eine Infiltration des interstitiellen Gewebes mit ein- und polymorphkernigen Zellen in fast allen Präparaten gesehen hat, auch Wucherung des interstitiellen Gewebes in den Fällen, wo der Tod nicht vor dem 14. oder 15. Krankheitstage eintrat.

Wie schon erwähnt, beschrieb Eppinger als besonders charakteristisch einen Befund, den er als Myolyse bezeichnete. Er nimmt an, daß die Herzmuskelfasern durch die Diphtherieintoxikation zur Auflösung gebracht würden; er sah Unterbrechungen im Verlauf der Muskelfasern, dazwischen krümelige, bröckelige Massen von unregelmäßigen Formen, ferner Verklumpung und homogene plasmatische Lücken.

Fahr nimmt an, daß Eppingers Myolyse das gleiche ist, was Rosenbach, Ribbert, Tanaka als wachsartige Degeneration, Aschoff und Kaufmann als parenchymatöse Myocarditis beschrieben haben. Er sieht das Wesentliche in einer Auflösung des Sarkoplasma, die teils im Anschluß an eine schollige, hyaline, wachsartige Degeneration, teils in Form von Lücken- und Vakuolenbildung auftritt. Das Sarkolemm bleibt dann als leerer Schlauch zurück. Er akzeptiert den Namen Myolyse, lehnt aber Eppingers Erklärung der Entstehung ab.

Hübschmann erwähnt auch unter seinen Befunden Myolyse, ohne aber auszuführen, ob er Eppingers Begriff damit voll anerkennen will.

Ich glaube, daß der Name Myolyse recht günstig gewählt ist, da sich unter diesem Namen eine Reihe von Veränderungen zusammenfassen läßt, die wahrscheinlich in eine Gruppe gehören, früher aber meist einzeln als verschiedene Veränderungen beschrieben wurden. In dem Sinne also, den Fahr angibt, ist es wohl angebracht, den Ausdruck auch weiterhin anzuwenden. Wir unterscheiden dann am Diphtherieherzen einerseits die rein degenerativen Veränderungen (albuminoide Körnelung, fettige Degeneration) und die Myolyse, die Zustände umfaßt, die wohl nicht als eigentliche Degeneration, sondern mehr als Absterbeerscheinungen anzusehen sind.

Während die bisher angeführten Autoren die parenchymatösen Veränderungen des Herzens in den Vordergrund stellen, ja sogar zum Teil geradezu sagen, daß sie in den parenchymatösen Veränderungen den wesentlichen Befund für den Diphtherieherztod erblicken, sehen andere Bearbeiter des Diphtherieherzens das charakteristische und wesentliche Moment in einer oft zu beobachtenden interstitiellen Myocarditis. Schon in der vorstehenden Besprechung haben wir gesehen, daß zahlreiche, besonders die neueren Autoren neben den parenchymatösen auch interstitielle Veränderungen beschrieben haben, sie legten diesen aber keinen oder nur geringen Wert bei.

Als erster hat Hayem eine akute interstitielle Myocarditis bei Diphtherie beschrieben. Später gab Birch-Hirschfeld die Beschreibung von 2 Fällen, bei denen die interstitiellen Veränderungen die parenchymatösen überwogen. Eine genaue Beschreibung gab dann im Jahre 1882 Leyden, der besonders auf die entzündliche Natur hinweist. Dabei bestand auch fettige Degeneration der Muskelfasern, doch trat diese gegen die interstitiellen Veränderungen erheblich zurück. Diese Befunde wurden zunächst von Huguenin und von Unruh bestätigt. Romberg gab dann 1891 eine genaue Beschreibung von 8 Fällen und hebt neben den parenchymatösen Veränderungen (fast regelmäßig albuminoide Körnelung, recht häufig fettige Entartung, nur vereinzelt hyaline oder wachsartige Degeneration) besonders die Bedeutung der interstitiellen Prozesse hervor. Er sah hauptsächlich Infiltrate, fixe Bindegewebszellen waren weniger beteiligt, ferner häufig

eine Endo- und Pericarditis, von denen die Myocarditis öfters fortgeleitet zu sein schien. Obwohl er ausdrücklich betont, „daß neben die bekannten parenchymatösen Degenerationen die interstitielle Myocarditis in erste Linie zu stellen ist“, nimmt er doch an, daß beide völlig unabhängig voneinander verlaufen.

Auch Hesse beschreibt unter 28 Fällen 4mal eine ausgesprochene interstitielle Myocarditis, bei der er kleinere und größere Rundzellenherde, oft um eine kleine Arterie, am stärksten an der Grenze von Myo- und Perikard sah, während er überhaupt interstitielle Veränderungen in 20 Fällen nachweisen konnte. Auch er lehnt jeden Zusammenhang zwischen parenchymatösen und interstitiellen Veränderungen ab und hält für das Wesentlichste einen Befund, den er an den kleinen Gefäßen regelmäßig fand.

Bürger sah im Gegensatz zu den bisher erwähnten Autoren nur spärlich Leuko- und Lymphocyten, sondern mehr Fibroblasten und freie Muskelkerne.

Tanaka, der im Kaufmannschen Institut 15 Diphtherieherzen untersuchte, fand interstitielle Veränderungen in fast der Hälfte der Fälle. Er sagt schließlich: „Deshalb muß man die Bindegewebszunahme als einen durch den Faseruntergang hervorgerufenen sekundären Prozeß betrachten“, während er später ausdrücklich betont: „Solche Leukocytenansammlung ist also weder als Ursache noch als Folge des Muskelzerfalles aufzufassen, sondern überhaupt ein Symptom des infektiösen Prozesses.“ Es erscheint mir nicht ganz klar, wie diese beiden Sätze miteinander zu vereinbaren sind. Man muß danach annehmen, daß der Autor die Infiltration und die Bindegewebswucherung als zwei vollkommen verschiedene Prozesse auffaßt, von denen nur der erstere rein entzündlicher Natur wäre, während dann der andere wohl als Vakatwucherung zu betrachten wäre, eine Annahme, die später von Ribbert, wie wir noch sehen werden, ausdrücklich besprochen und vertreten wurde.

Liebmann fiel bei einem Fall in den zellulären Infiltraten die massenhafte Beteiligung von Eosinophilen auf.

Schließlich hat Fahr noch 1916 in seiner schon oben zitierten Arbeit ausdrücklich betont, daß er die interstitielle Myocarditis als das Wesentliche für das Zustandekommen der Herzschwäche ansieht.

Aus der bisherigen Zusammenstellung geht hervor, daß alle Autoren ziemlich übereinstimmend die parenchymatösen Veränderungen beschreiben, daß sie auch größtenteils interstitielle Prozesse gesehen haben, daß sie aber voneinander abweichen in der Beurteilung, ob den parenchymatösen oder interstitiellen Veränderungen die wesentliche Bedeutung für das Zustandekommen der klinischen Erscheinungen beizumessen sei. Nach meiner Auffassung ist die Bedeutung dieser Fragestellung unwesentlich. Es ist selbstverständlich, daß parenchymatöse

Veränderungen ebenso wie interstitielle zu schweren klinischen Symptomen führen können, wenn sie genügend stark ausgebildet sind. Viel wichtiger ist die Frage, ob beide Arten von Veränderungen in irgendeinem Zusammenhang oder Abhängigkeitsverhältnis voneinander stehen. Diese Frage ist aber von den meisten Autoren überhaupt nicht erörtert worden, in den wenigen Fällen, wo dies aber geschehen ist, kamen die betreffenden Bearbeiter, wie wir gesehen haben, zu dem Ergebnis, daß beide Prozesse ohne Zusammenhang nebeneinander bestehen. Der einzige, der versucht hat, ein Abhängigkeitsverhältnis dieser beiden Veränderungen voneinander zu begründen, ist Ribbert. Dieser versucht zunächst nachzuweisen, daß durch die fettige Degeneration, besonders aber durch die Resorption der Schollen bei der wachsartigen Degeneration Lücken in der Muskulatur entstehen müssen. Er nimmt nun an, daß eine Bindegewebsentwicklung einsetzt, um diese Lücken auszufüllen. Er lehnt ausdrücklich die Annahme, daß es sich um entzündliche Herde handle, ab, da die Lage um die zugrunde gehenden Muskelfasern für eine Vakatwucherung spreche. Er sagt: „Für meine Auffassung spricht . . . der Umstand, daß in den früheren Stadien der Diphtherie, die naturgemäß am häufigsten zur Beobachtung gekommen sind, im allgemeinen nur von Degeneration die Rede ist. Erst wenn die Erkrankung längere Zeit gedauert hat, treten die interstitiellen Prozesse in den Vordergrund. Wären sie ebenfalls primärer Natur, so ließe sich nicht wohl verstehen, daß sie nicht schon zur Zeit der schweren Allgemeininfektion zum Vorschein kamen.“ Einen weiteren Beweis für seine Anschauung sieht Ribbert in der herdförmigen Anordnung.

Das spätere Auftreten der interstitiellen Veränderungen ist von zahlreichen Autoren betont worden. Hallwachs hat am 9. Tage Infiltrate, aber erst in der 2.—3. Woche ausgesprochene interstitielle Veränderungen gesehen, auch andere Autoren betonen, daß diese erst in der 2.—3. Krankheitswoche ausgeprägt sind, während parenchymatöse Degenerationen, z. B. von Leede, 2mal schon am 3. Tage, 3mal am 5. Tage gesehen wurden.

Die zellige Infiltration betrachtet Ribbert als grundsätzlich verschieden von den anderen interstitiellen Prozessen und sieht sie an als Ausdruck einer Bildung lymphatischer Herdchen, daher als bedeutungslos.

Diese Ribbertschen Ausführungen scheinen mir sehr wichtig zu sein, weil sie zum ersten Male den Versuch machen, die parenchymatösen und interstitiellen Veränderungen in ein Abhängigkeitsverhältnis voneinander zu bringen, während alle anderen Autoren, wie wir oben gesehen haben, entweder überhaupt auf diese Frage nicht eingegangen sind oder aber jede Abhängigkeit voneinander ausdrücklich abgelehnt haben. Daß aber eine solche anzunehmen ist, geht schon aus dem eben erwähnten Befunde hervor, daß die interstitiellen Veränderungen

stets erst auftreten, wenn die parenchymatösen schon längere Zeit bestehen. Ich will jedoch auf diese Frage erst nach Mitteilung meiner Befunde zurückkommen.

Es lag nun eigentlich nahe, die verschiedenen Befunde im Tierexperiment nachzuprüfen, besonders da es hier ein leichtes ist, Sekundärinfektionen auszuschließen, die von verschiedenen Seiten für die Entstehung der interstitiellen Myocarditis angeschuldigt worden waren. Um so auffallender ist es, daß die Zahl der Untersucher, die pathologisch-anatomische Befunde nach experimenteller Diphtherieinfektion mitgeteilt haben, recht gering ist, besonders soweit sie sich auf Untersuchung des Herzmuskels beziehen. So gibt z. B. Babes, der als einer der ersten die pathologisch-anatomischen Befunde bei experimenteller Diphtherie untersucht hat, überhaupt keinerlei Veränderungen am Herzen an.

Der erste Autor, der genau die Herzveränderungen beschrieb, ist Comba, der 1894 13 Kaninchenherzen untersuchte. Er hebt bereits hervor, daß die Veränderungen dieselben sind, ganz gleich, ob die Tiere mit Bacillen oder mit Toxin behandelt worden waren. Er beschreibt körnigen Zerfall der Muskelfasern, fettige Degeneration, Vakuolenbildung und Vergrößerung des Umfanges des protoplasmatischen perinukleären Gürtels, ferner Veränderungen an den Muskelkernen. Im Interstitium sah er Hämorrhagien und kleine Rundzelleninfiltrate längs der Gefäße, in 2 Fällen Wucherung eines jungen Bindegewebes. Er sagt aber, daß dieser Prozeß augenscheinlich in keinem Zusammenhang mit dem Untergang der Muskelfasern stand.

Die Arbeiten von Welch und Flexner, sowie die von Hesse sind in dieser Hinsicht kaum zu verwerten, da die Zahl der Experimente viel zu klein ist. Sie beschreiben fettige Degeneration der Muskelfasern.

Genaue Angaben über ihre Befunde gaben Mollard und Regaud, und zwar beschreiben sie sowohl parenchymatöse Veränderungen wie interstitielle Infiltrate und Bindegewebswucherung, letztere an Stelle der untergegangenen Muskelelemente.

Vierhuff, der überhaupt die Wirkung von Bakterientoxinen auf das tierische Gewebe untersuchte, gibt nur einen ganz kurzen Ueberblick über die Herzveränderungen. Pettit berichtet, daß er an Ratten, die mit letalen Dosen gespritzt waren, die gleichen Befunde erhoben hat wie bei empfänglichen Tieren, Herzbefunde erwähnt er aber überhaupt nicht.

Die wichtigsten experimentellen Untersuchungen sind sicher die von Abramow, die im Jahre 1912 erschienen sind, sowie besonders die von Anitschkow, die 1 Jahr später veröffentlicht wurden.

Abramow injizierte Meerschweinchen, zum Teil auch Kaninchen in fünf verschiedenen Reihen Diphtherietoxin, und zwar derart, daß die injizierte Toxinmenge so abgestuft war, daß in der ersten Reihe der

Tod bereits in den ersten 24 Stunden erfolgte, während in der fünften Reihe nur $^1/_3$ der Dosis letalis injiziert wurde. So wichtig die Versuche an und für sich sind, so ist doch als großer Mangel hervorzuheben, daß Abramow nur mit äußerst wenigen Tieren arbeitete, in einzelnen Reihen wurden nur 2 oder 4 Tiere untersucht. Er beschreibt genau die Veränderungen in den verschiedenen Stadien. Bei den in den ersten 24 Stunden gestorbenen Tieren fand er beträchtliche Hyperämie mit Zunahme der Leukocyten in den Gefäßen und Randstellung derselben, ferner Blutaustritte in die perivaskulären Spalträume und geringe Blutungen zwischen den Muskelbündeln. Er beschreibt ferner Oedem der Muskeln und spindelförmige Verdickungen der Fasern, „Hyperplasmie", Befunde, deren Beschreibung keinen sehr überzeugenden Eindruck macht. Bei den am 2. Tage gestorbenen Tieren sah Abramow starke Quellung des Endothels der mit Erythrocyten überfüllten Kapillaren, außerdem geringfügige Infiltrate aus Rundzellen und vielkernigen Leukocyten um die Gefäße herum. Bei den am 3. und 4. Tage gestorbenen Tieren beträchtliche Blutaustritte zwischen den Muskeln und im Epikard, ferner deutliche interstitielle Veränderungen. Diese bestanden darin, daß zwischen den Muskeln ziemliche Mengen von Leukocyten und stellenweise in mehreren Reihen liegende Zellen vom Bindegewebstypus zu bemerken waren, ferner um die Gefäße bedeutende rundzellige und leukocytäre Infiltrate, schließlich war das Endothel des Endokards stark geschwollen, stellenweise in mehreren Reihen angeordnet. Jetzt treten auch zum ersten Male parenchymatöse Veränderungen in Form kleiner Bezirke von fettiger Degeneration auf. Bei den Tieren, die am Ende der 1. oder am Beginn der 2. Woche starben, waren die Dilatation der Gefäße, sowie die Blutaustritte erheblich geringer. Dagegen waren die interstitiellen Prozesse sehr hochgradig: Zwischen den Muskeln fand er lebhafte Proliferation des interstitiellen Gewebes, dessen Zellen längs der Muskelbündel in regelmäßigen Reihen angeordnet waren, dazwischen reichlich vielkernige Leukocyten. Beträchtliche rundzellige und leukocytäre Infiltrate fand er außerdem um die Gefäße herum, zwischen den Muskelbündeln und unter dem Endokard. Die fettige Degeneration der Muskelfasern nahm jetzt ganze Strecken ein. Bei den Tieren, die nur $^1/_3$ der Dosis letalis erhalten hatten, fand Abramow nur geringfügige diffuse Infiltration, aber keine parenchymatösen Veränderungen.

Abramow sieht daher die interstitiellen Veränderungen als primär, als reine Toxinwirkung an, während nach seiner Auffassung die parenchymatösen Veränderungen nur als Folge länger dauernder Ernährungsstörungen zu betrachten seien.

Seine Befunde stehen in recht erheblichem Widerspruch zu denen, die am Menschen und auch von den oben erwähnten früheren Untersuchern am Tier erhoben worden waren. Alle anderen Untersucher

betonen, daß erst die parenchymatösen Veränderungen auftreten, daß interstitielle Prozesse überhaupt nur zu beobachten seien, wenn die Krankheit längere Zeit bestanden hat. HÜBSCHMANN gibt z. B. an, daß er degenerative Prozesse, besonders Verfettungen in den früheren Stadien, interstitielle dagegen erst vom 10. Tage an gesehen habe, HALLWACHS gibt für das erste Auftreten der Infiltrate den 9. Tag an, für ausgesprochene interstitielle Veränderungen aber die 2.—3. Woche. HESSE sah Anfänge schon in der 1. Woche, ausgesprochene Verändeänderungen aber erst in der 3.—4. Woche. Aus diesen abweichenden Befunden ist auch ABRAMOWS Auffassung von der Pathogenese der parenchymatösen Veränderungen zu erklären, da er ausdrücklich als Beweis das späte Auftreten derselben anführt.

Im Gegensatz zu ABRAMOW erwähnt ANITSCHKOW, der 22 Kaninchen mit Toxin behandelte, daß er entzündliche exsudative Erscheinungen und auch Bildung von Granulationsgewebe nur bei den Experimenten gesehen hat, die am längsten gedauert haben, und auch bei diesen verschieden stark. Interstitielle Veränderungen ohne parenchymatöse hat er niemals gesehen, dagegen oft umgekehrt parenchymatöse ohne interstitielle. Er nimmt daher eine Fremdkörperwirkung, besonders der nekrotischen Partien an. Sehr genau beschreibt er die parenchymatösen Veränderungen und ihre Genese. Ueber die Beziehungen von interstitiellen und parenchymatösen Veränderungen sagt er: „Alle mitgeteilten Tatsachen lassen annehmen, daß die Veränderungen des bindegewebigen Stromas des Myokards bei experimenteller Diphtherieintoxikation sich sekundär im Anschluß an die regressiven Veränderungen der Muskelfasern entwickeln, wobei die häufig zugrunde gegangenen Muskelfasern gleichsam Fremdkörper abgeben, um die herum eine besonders starke Neubildung von Granulationsgewebe stattfindet.“ Er erwähnt aber weiterhin, daß auch Anhäufungen von lymphoiden Wanderformen zwischen Muskelfasern angetroffen werden, „die noch nicht ganz zugrunde gegangen sind“. Er betrachtet auch dies als reaktive Erscheinung, „die sich sekundär an die degenerativen Veränderungen der Muskelfasern angeschlossen hat“.

Zum Schluß sind noch die Untersuchungen von BÜRGER zu erwähnen, die er an 12 Herzen von Pferden angestellt hat, die zur Serumgewinnung mit Diphtherietoxin behandelt worden waren. Er sah fast stets eine feine Körnelung der Muskelfasern, und zwar gaben einige Körnchen die Sudanreaktion, andere verschwanden auf Essigsäurezusatz. Manchmal fand er Schollenbildung und Homogenisierung der Fasern. Stets war eine „ödematöse Auseinanderdrängung“ der Fasern vorhanden, in den verbreiterten Interstitien oft körnige, blaurot gefärbte detritusartige Massen, Gerinnungsprodukte einer Oedemflüssigkeit. Kleine Rundzelleninfiltrate deutet er als Lymphhyperplasie, das Vorhandensein einer interstitiellen Myocarditis leugnet er überhaupt.

Aus dieser ganzen Literaturzusammenstellung geht hervor, daß das Verhältnis von parenchymatösen zu den interstitiellen Veränderungen noch keineswegs geklärt ist. Es schien daher durchaus lohnend, diese Frage an einem größeren Tiermaterial zu prüfen, besonders da gerade die Lösung dieser Frage vom allgemein pathologischen Gesichtspunkte aus großes Interesse zu haben schien.

Mein Plan ging dahin, an einem möglichst großen Material zu prüfen, wann die verschiedenen parenchymatösen und interstitiellen Veränderungen auftreten und welcher Art die ersten interstitiellen Veränderungen seien, um zu versuchen, aus den dabei gefundenen Tatsachen Schlüsse auf die Zusammenhänge zu ziehen.

Ich bin daher Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. KOLLE und seinem Assistenten Herrn Dr. SCHLOSSBERGER zu großem Danke verpflichtet für die liebenswürdige Ueberlassung von etwa 120 Meerschweinchenherzen. Die Tiere waren zu anderen Zwecken teils mit Diphtheriebacillen, teils mit Toxin injiziert worden. Daß sie zum Teil auch gleichzeitig oder bald danach kleine Dosen von Antitoxin oder normalem Serum erhalten hatten, dürfte für unsere Untersuchungen ohne Bedeutung sein.

Von den untersuchten Tieren müssen einige für die Beurteilung ausscheiden, meist weil die Sektion noch eine Spontanerkrankung ergab. Zur Beurteilung blieben daher 113 Tiere übrig. Von diesen waren 75 mit Toxin, 38 mit Bacillen injiziert worden, und zwar von letzteren 17 durch subkutane, 21 durch perkutane Infektion. Wie ich schon an anderer Stelle hervorgehoben habe, ist ein Unterschied zwischen den perkutan infizierten Tieren, d. h. denjenigen, denen Diphtheriebacillen in die Haut eingerieben worden waren, und subkutan infizierten nicht festzustellen, ebensowenig besteht irgendein Unterschied zwischen Tieren, denen Toxin und solchen, denen Bacillen injiziert worden sind.

Ich kann darauf verzichten, die Tierprotokolle im einzelnen wiederzugeben, da ich mich dabei doch nur dauernd wiederholen müßte. Ich halte es für ausreichend, wenn ich zusammenfassend über meine Resultate berichte und einige Abweichungen im einzelnen hervorhebe. Im übrigen verweise ich auf die Tabelle. Ich habe mich bemüht, in dieser eine Uebersicht zu geben, besonders darüber, wie oft die verschiedenen Veränderungen beobachtet wurden, und an welchem Krankheitstage sie auftraten. Es läßt sich nicht ganz vermeiden, daß eine derartige tabellarische Zusammenstellung mehr oder weniger subjektiv ist, besonders wenn es sich darum handelt, Veränderungen in verschiedene Stadien zu gliedern. Ich habe daher bei den interstitiellen Veränderungen in den einzelnen Rubriken möglichst genau angegeben, welche Befunde ich zu dem betreffenden Stadium rechne.

Ich habe aber die Fälle, die in der zweiten oder dritten Gruppe aufgeführt sind, nicht auch in der ersten oder zweiten mit angeführt, wenn die dort erwähnten Veränderungen auch noch vorhanden waren, obwohl dies meist, aber nicht immer der Fall war. Von parenchymatösen Veränderungen habe ich nur die Verfettung aufgenommen, da mir diese wenigstens im Tierexperiment das Wesentlichste zu sein scheint; körnige Trübung fehlt eigentlich nie und zeigt nur graduelle Unterschiede, die übrigen Veränderungen eignen sich aber sehr wenig zur tabellarischen Uebersicht, da man oft zweifelhaft sein kann, ob schon geringe Grade vorliegen, oder ein Befund noch als „normal" anzusehen ist.

Von den untersuchten Tieren waren 4 am 1. Tage, 24 am 2. Tage, 41 am 3. Tage, 18 am 4. Tage, 4 am 5. Tage, 7 am 6. Tage und nur 15 an einem späteren Tage nach der Injektion gestorben. Gerade an derartig früh gestorbenen Tieren war die Aussicht am größten, die ersten interstitiellen Veränderungen beobachten und beurteilen zu können.

	Tod am 1. Tage	Tod am 2. Tage	Tod am 3. Tage	Tod am 4. Tage	Tod am 5. Tage	Tod am 6. Tage	Tod an einem späteren Tage
Anzahl der untersuchten Fälle	4	24	41	18	4	7	15
Verfettung	1	13	27	2	2	6	9
Interstitielle Veränderungen. 1. Stadium: Leukocytenfülle der Gefäße mit Randstellung, einzelne Rundzellen in den Gefäßscheiden	—	4	11	4	1	1	—
Interstitielle Veränderungen. 2. Stadium: Zellinfiltrate in den Gefäßscheiden, dem subendo- und subperikardialen Gewebe, sowie im Myokard	—	1	9	5	1	3	5
Interstitielle Veränderungen. 3. Stadium: Granulations- bzw. Bindegewebswucherung	—	—	1	—	1	3	5
Keinerlei interstitielle Veränderungen	4	19	20	9	1	—	5

Zuerst muß ich betonen, daß die Veränderungen im ganzen vollkommen denen entsprechen, wie wir sie beim Menschen kennen. Ich will daher auch nicht nochmals die parenchymatösen Veränderungen in allen Einzelheiten besprechen.

Auch beim Tier sind wie beim Menschen weitgehende individuelle Schwankungen in bezug auf Schwere und Zeit des Auftretens der Veränderungen festzustellen. Die albuminöse Trübung ist ein vollkommen regelmäßiger Befund und auch die fettige Degeneration ist äußerst häufig zu beobachten. Ich habe solche in 70 Fällen notiert, allerdings ist sie sehr verschieden nach Grad und Ausbreitung. Selten ist sie diffus über die Muskulatur verbreitet und auch dann herdförmig stärker

auftretend, sonst ausgesprochen herdförmig, oft nur Stückchen der Muskelfaser, dann meist die Partie um den Kern herum befallend.

Einen Prozeß, den ich in dem oben angegebenen Sinne als Myolyse bezeichnen möchte, habe ich mehrfach gesehen, aber niemals hochgradig; echte wachsartige Degeneration konnte ich niemals beobachten.

Die fettige Entartung konnte ich 1mal (von 4 Fällen) schon am 1. Tage, 13mal (von 24 Fällen) am 2. Tage nach der Injektion mehr oder weniger stark ausgeprägt feststellen.

Die interstitiellen Prozesse stellen sich nach meinen Untersuchungen folgendermaßen dar: Zunächst findet sich eine deutliche Hyperämie, sowie auffallender Reichtum der Gefäße, vornehmlich der kleinsten, an Lympho- und Leukocyten. Diese nehmen Randstellung ein, durchwandern die Wandung und finden sich dann in den Gefäßscheiden angesammelt. In erster Linie handelt es sich meist um Rundzellen (Lymphocyten), fast stets sind aber auch mehr oder weniger reichlich gelapptkernige Leukocyten dazwischen festzustellen. Es finden sich dann kleine Infiltrate aus Rundzellen und mehr oder weniger reichlich gelapptkernige Leukocyten — in einigen wenigen Fällen konnte ich auch eine Beteiligung von Plasmazellen nachweisen — besonders in den bindegewebigen Septen und in dem lockeren Bindegewebe unter dem Endo- und Perikard, dieses zeigt dann meist deutlich ödematöse Quellung. Mitunter sieht man, wie gerade von hier aus die Infiltration ins Innere der Muskulatur hineinzieht.

Vielfach fällt fernerhin ein großer Kernreichtum des ganzen Gewebes auf. Wenn es aber, wie schon oft betont worden ist, außerordentlich schwer ist, beim Menschen und vor allem beim Kinde zu beurteilen, ob ein großer Kernreichtum der Herzmuskulatur noch in die Grenzen des Physiologischen fällt oder als pathologisch anzusprechen ist, so trifft dies für das Tierexperiment noch in verstärktem Maße zu, besonders wenn man nicht ganz genaue Angaben über das Alter des betreffenden Tieres hat. Ich möchte daher diesen Befund nur erwähnen, ohne ihm zu große Bedeutung beizumessen.

Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einer mehr oder weniger diffusen, oft aber auch ausgesprochen herdförmigen Wucherung von Granulations- bzw. Bindegewebe, in dem sich stets — in den ersten Stadien reichlich — Lymphocyten und stets auch gelapptkernige Leukocyten nachweisen lassen. Diese Herde finden sich meist zuerst in den Papillarmuskeln und Trabekeln, mitunter aber auch in der übrigen Muskulatur; auch in den Gefäßscheiden findet sich häufig außer der erwähnten Infiltration eine deutliche Zellvermehrung. Innerhalb der Granulationsherde sind nun die Muskelfasern oft erhalten, manchmal durch ihre starke Verfettung besonders deutlich erkennbar. Einmal sah ich ein Bild, bei dem außer den stark verfetteten, verbreiterten Muskelfasern schmale, atrophische, blasse Fasern durch einen solchen

Herd zogen, so daß man hier den Eindruck hatte, daß diese Fasern, erst durch das gewucherte Bindegewebe komprimiert, zur Atrophie gekommen wären. Oft ist gerade in der Umgebung und auch im Innern dieser Herde die fettige Degeneration besonders hochgradig. Sehr häufig entsteht der Eindruck, daß das wuchernde Granulationsgewebe zwischen die Muskelfasern eindringt, häufig sind dann allerdings in späteren Stadien in den Herden keine oder nur noch spärlich Muskelfasern nachweisbar. Lücken in der Muskulatur habe ich sonst niemals gesehen, ein Umstand, auf den ich besonders im Hinblick auf Ribberts oben geschilderte Auffassung hinweisen möchte.

Diese Veränderungen treten meist nicht vor dem 5.—6. Tage auf, ich habe sie aber ausnahmsweise auch schon früher, einmal schon am 3. Tage gesehen. Es ist natürlich schwer, für diese Veränderungen bestimmte Tage anzugeben, da z. B. Hyperämie und Leukocytenfülle der Gefäße eher zu beobachten sind, als Infiltrate und Bindegewebswucherung, und es natürlich auch bei diesen weitgehende graduelle Abstufungen gibt. So findet man einzelne Rundzellen in den Gefäßscheiden oft schon am 2.—3. Tage, dagegen habe ich wirklich hochgradige interstitielle Myocarditis überhaupt nicht gesehen, da diese, wie aus den Versuchen Abramows hervorgeht, erst bei noch längerer Dauer der Erkrankung auftritt.

Uebersieht man diese interstitiellen Veränderungen noch einmal, so scheint es mir unbedingt geboten, sie als einen zusammenhängenden Vorgang, der nur graduelle Unterschiede aufweist, aufzufassen.

Gegen die Ribbertsche Auffassung, daß die Rundzelleninfiltrate nur lymphatische Herdchen darstellen, spricht der fast regelmäßige Befund von mehr oder weniger zahlreichen gelapptkernigen Leukocyten zwischen den Lymphocyten. Auch der oben geschilderte Vorgang der Hyperämie, Leukocytenfülle der Gefäße mit Auswanderung der Leukocyten spricht für einen entzündlichen Vorgang, auch die subendo- und subperikardial gelegenen Infiltrate können nur als Ausdruck einer Entzündung gedeutet werden. Wir haben dann aber auch keinen Grund, die Granulations- bzw. Bindegewebswucherung von diesem entzündlichen Vorgang abzutrennen, besonders da niemals eine echte Lückenbildung, die Veranlassung zur Vakatwucherung hätte geben können, beobachtet wurde. Schließlich spricht auch der Nachweis von Lympho- und Leukocyten in diesen Granulationsherden für eine echte Entzündung.

Ribbert sieht ferner das herdförmige Auftreten der Bindegewebswucherung als Beweis für die Vakatwucherung an. Daß aber gar nicht das herdförmige Auftreten die Regel ist, zeigen nicht nur die Experimente, sondern auch die von mehreren Autoren erwähnten Befunde am Menschen, die auch ich in mehreren Fällen menschlicher Diphtherie bestätigen konnte; Hübschmann spricht sogar von einer „Herzcirrhose“

als Folge der abgelaufenen Myocarditis, ein Ausdruck, der wohl nur für einen diffusen Prozeß anwendbar wäre.

Ich glaube also, daß keinerlei Grund vorliegt, die Infiltrationen und Bindegewebswucherungen zu trennen und sie nicht vielmehr als einen einheitlichen Prozeß aufzufassen. Wenn man dies aber tut, so muß man den gesamten interstitiellen Prozeß als echt entzündlichen Vorgang betrachten.

Somit erhebt sich die Frage, wie die Entstehung dieses entzündlichen Prozesses zu erklären ist. Die von Abramow gegebene Erklärung, daß der interstitielle Prozeß durch das Diphtherietoxin direkt hervorgerufen, also primär sei, während die parenchymatösen Veränderungen sekundärer Natur, eine Folge schlechter Ernährung des Herzmuskels seien, ist von vornherein abzulehnen, da, wie ich gezeigt habe, die parenchymatösen Veränderungen eher auftreten als die interstitiellen, und auch oft beobachtet werden, wenn interstitielle Veränderungen überhaupt nicht vorhanden sind.

Es bleiben dann zwei Möglichkeiten zu erörtern: Zunächst wäre es denkbar, daß beide Arten von Veränderungen unabhängig voneinander entstünden, und zwar beide direkt auf die Toxinwirkung zu beziehen seien. Wenn es an und für sich schon unwahrscheinlich ist, daß zwei so verschiedene Vorgänge durch dieselbe Ursache ausgelöst werden sollen, so scheint es erst recht kaum denkbar, daß die Wirkung zu so verschiedenen Zeiten zum Ausdruck kommen soll. Wir haben aber gesehen, daß die parenchymatösen Veränderungen stets sehr frühzeitig auftreten — im Tierexperiment wurden sie 1mal sogar schon am 1. Tage nach der Injektion, mehrfach am 2. Tage beobachtet — während die interstitiellen Veränderungen meist erheblich später zur Beobachtung kamen — nur 1mal gelang ihr Nachweis schon am 3. Tage. Man müßte also geradezu daran denken, daß das Toxin im Herzen verankert wird und nun hier auch weiterhin einen dauernden Reiz auf das Bindegewebe ausübt, und daß dieses schließlich mit Entzündung und Wucherung reagiert. Wenn auch diese Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen ist, so ist doch nicht zu erklären, warum dann die Reaktion des Bindegewebes nicht frühzeitiger eintritt. Es ist daher wohl als wahrscheinlicher anzusehen, daß die Stoffe, die den Reiz auf das Bindegewebe ausüben, erst im Laufe der Erkrankung entstehen. Dann aber müßte man annehmen, daß diese Stoffe in den Muskelfasern unter dem Einfluß der Toxinwirkung gebildet werden. Wir hätten es also mit einer echten endogenen Entzündung im Sinne Aschoffs zu tun.

Wir müßten danach annehmen, daß das Diphtherietoxin direkt schädigend auf die Herzmuskelfasern wirkt, die infolgedessen degenerieren oder zugrunde gehen, daß dann bei diesem Vorgang toxische Sub-

stanzen entstehen, die ihrerseits auf das Interstitium wirken, so daß sekundär eine interstitielle Entzündung entsteht.

Diese Annahme würde auch keinen neuen, bisher unbekannten Krankheitsprozeß erfordern. Ich erinnere in diesem Zusammenhange an die Vorgänge bei der experimentellen Lebercirrhose, auf die ich an anderer Stelle genauer eingegangen bin. Diese ist gekennzeichnet dadurch, daß zunächst primär parenchymatöse Veränderungen auftreten, die je nach der angewandten Dosis in Degeneration oder Nekrose bestehen. Es folgen darauf Regeneration und sekundäre Prozesse im Bindegewebe, Rundzelleninfiltration, Zellvermehrung, Bindegewebswucherung. Genau die gleichen Vorgänge in der gleichen Reihenfolge finden wir am Diphtherieherzen. Zunächst Veränderungen am Parenchym, dann, wie Saltykow und Heller einwandsfrei nachgewiesen haben, echte Regeneration und außerdem Infiltration und Wucherung von Bindegewebe. Es liegt also auch von diesem Gesichtspunkte aus nahe, den Zusammenhang beider Prozesse in gleicher Weise aufzufassen; ich habe ihn bei der experimentellen Lebercirrhose als endogene Entzündung betrachtet und möchte glauben, daß bei der Diphtheriemyocarditis der Vorgang der gleiche ist.

Da auch die Frage nach der Bedeutung der Herzbefunde noch keineswegs unbestritten geklärt ist, so ist es ratsam, mit ein paar Worten noch darauf einzugehen. Es liegt auf der Hand, daß ausgedehnte Veränderungen des Herzmuskels, aber auch schwere interstitielle Myocarditis klinische Erscheinungen machen und auch zum Tode führen können. In allen diesen Fällen, beim Menschen also in dem größten Teil der Diphtheriespättodesfälle, sind also die Herzveränderungen als die unmittelbare Todesursache anzusehen. Es scheint mir aber falsch, daraus zu schließen, daß nun auch die Diphtheriefrühtodesfälle, bei denen meist keine oder nur unbedeutende Herzbefunde erhoben werden, gleichfalls als Herztodesfälle betrachtet werden müssen. Es ist natürlich möglich, daß es eine Giftwirkung auf den Herzmuskel gibt, die zur Lähmung und damit rasch zum Tode führt, ehe anatomische Veränderungen aufgetreten sind. Wenn aber in diesen Fällen andere Organveränderungen bestehen, die als Todesursache in Betracht kommen, so liegt es näher, diese als unmittelbare Todesursache anzusehen und die hypothetische Herzvergiftung außer Betracht zu lassen.

Zusammenfassung.

1) Die Veränderungen des Herzens bei experimenteller Diphtherieinfektion von Meerschweinchen unterscheiden sich nicht von denen bei spontaner Infektion des Menschen.

2) Die parenchymatösen Veränderungen treten sehr frühzeitig auf, und zwar findet sich körnige Trübung bzw. albuminöse Degeneration in fast allen Fällen, fettige Degeneration in etwa $^2/_3$ aller Fälle. Sie wurde 1mal (von 4 Fällen) schon am 1. Tage nach der Infektion, 13mal (von 24 Fällen) am 2. Tage nach der Infektion mehr oder weniger stark ausgeprägt gefunden. Homogenisierung und Myolyse wurden selten, überhaupt niemals hochgradig gesehen, echte wachsartige Degeneration niemals beobachtet.

3) Interstitielle Veränderungen finden sich in der Regel später als parenchymatöse Veränderungen. Als erstes Stadium tritt eine Hyperämie und Leukocytenfülle der kleinen Gefäße mit Randstellung derselben auf. Danach ist eine Durchwanderung der Gefäßwand, Ablagerung in den Gefäßscheiden, sowie Bildung kleiner Infiltrate in den Gefäßscheiden, im subendo- und subperikardialen Bindegewebe oder auch im Myokard zu beobachten. Erst in späteren Stadien tritt Granulations- bzw. Bindegewebswucherung auf. Hyperämie und Leukocytenfülle sowie einzelne Zellen in den Gefäßscheiden waren 4mal schon am 2. Krankheitstage, Granulationswucherung in den Papillarmuskeln nur 1mal schon am 3. Krankheitstage zu finden; sonst tritt dieselbe nicht vor dem 5.—6. Krankheitstage ein. Ueberhaupt frei von interstitiellen Veränderungen war in der Zeit vom 3. bis 6. Krankheitstage die Hälfte aller untersuchten Fälle, von den später verstorbenen Tieren (7.—13. Krankheitstag) nur $^1/_3$.

4) Von den Diphtherieherzveränderungen sind die parenchymatösen als direkte Toxinwirkung, und zwar direkte Wirkung auf die Muskelfaser zu betrachten. Die interstitiellen Veränderungen sind einheitlicher, und zwar entzündlicher Natur. Sie sind als sekundärer Prozeß zu betrachten, der sich als endogene Entzündung den parenchymatöse Veränderungen anschließt.

Literaturverzeichnis.

1) Abramow, Pathologisch-anatomische Studien über experimentelle Diphtherieintoxikation und Diphtherieimmunität. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 15, 1912, S. 12.
2) — Ueber die Veränderungen der Hypophyse bei der experimentellen Diphtherie. Virchows Arch., Bd. 214, 1913, S. 408.
3) Amenomiya, Ueber das Atrioventrikularbündel des Herzens bei Diphtherie. Virchows Arch., Bd. 202, 1910, S. 107.

4) Anitschkow, Ueber die Histogenese der Myokardveränderungen bei einigen Intoxikationen. Virchows Arch., Bd. 211, S. 193.
5) Aschoff, Entzündung. Berl. klin. Wochenschr., 1917, Nr. 3, S. 51. Festschr. f. Orth.
6) Babes, Untersuchungen über den Diphtheriebacillus und die experimentelle Diphtherie. Virchows Arch., Bd. 119.
7) Beck und Slapa, Wien. klin. Wochenschr., 1895, Nr. 18.
8) Birch-Hirschfeld, Ueber plötzliche Todesfälle nach Diphtherie. Jahresber. der Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde in Dresden, 1879, S. 26.
9) Boehncke und Koch, Veränderungen an der Hypophysis cerebri durch Diphtherietoxin im Tierexperiment. Zeitschr. f. Immunitätsforsch., Bd. 21, 1914, S. 1.
10) Bürger, Mitteil. aus den Hamburg. Staatskrankenhäusern, Bd. 12, 1911.
11) Comba, S., Sulle alterazione del cuore nella difteria sperimentale. Lo sperim.' Anno 48, 1894 (zit. nach Anitschkow).
12) Enriquez und Hallin, zit. nach Rolly.
13) Eppinger, Die toxische Myolyse bei Diphtheritis. Deutsche med. Wochenschr., 1903, S. 257.
14) Fahr, Beiträge zur Diphtheriefrage. Virchows Arch., Bd. 221, 1916, S. 38.
15) Hallwachs, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 64, 1899.
16) Hayem, Arch. de phys. norm. et pathol., 1870, p. 288—291 (zit. nach Romberg).
17) Heller, Ueber die Regeneration des Herzmuskels. Zieglers Beitr., Bd. 57, 1914, S. 223.
18) Hesse, Beiträge zur pathologischen Anatomie des Diphtherieherzens. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 36, 1893, Heft 1 u. 2.
19) Hochhaus, Ueber diphtherische Lähmungen. Virchows Arch., Bd. 124.
20) Hübschmann, Ueber Myocarditis und andere pathologisch-anatomische Beobachtungen bei Diphtherie. Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 73.
21) Huguenin, Revue de méd., T. 8, 1888 (zit. nach Schamschin).
22) Jaffé, Rudolf, Ueber Entstehung und Verlauf der experimentellen Lebercirrhose. Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 24.
23) Leede, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 77, 1913, S. 297.
24) Leyden, Ueber Herzaffektionen bei Diphtherie. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 4, 1882, S. 334.
25) Liebmann, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 117, 1915, S. 438.
26) Löwenthal, Ueber die wachsartige Degeneration des Herzmuskels bei Diphtherie. Centralbl. f. Path., Bd. 11, 1900, S. 612.
27) Lucksch, Die Veränderungen der Kaninchennebenniere nach Diphtherietoxininjektion. Verh. der Deutsch. Pathol. Gesellsch. Erlangen, 1910, 14. Tagung, S. 136.
28) Mönckeberg, Berl. klin. Wochenschr., 1909, Nr. 2.
29) Meigs, The Amer. Journ. of med. Sc., 1864 (zit. nach Leyden).
30) Mollard und Regaud, Inst. Pasteur, T. 11, 1897 (zit. nach Anitschkow).
31) — — Journ. of Physiol., Vol. 1, 1899 (zit. nach Anitschkow).
32) Moltschanoff, Zur Frage über die Rolle der Nebenniere in der Pathologie und Therapie der Diphtherie und anderer Infektionskrankheiten. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 76, 1912, Dritte Folge Bd. 26, Ergänzungsheft, S. 200.
33) Mosler, Arch. f. Heilkunde, Bd. 14, 1873.
34) Oertel, Ziemssens Handbuch, II, 1874.
35) Pettit, Ann. de l'Institut Pasteur, T. 28, 1914, p. 663. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 63, 1915, S. 258.
36) Pässler und Romberg, Weitere Mitteilungen über das Verhalten von Herz und Vasomotoren bei Infektionskrankheiten. Verh. d. Kongresses für innere Med., 1896, S. 256.
37) Rabot et Philippe, Arch. de méd. exp. et d'anat. path., 1891 (zit. nach Schamschin).
38) Ribbert, Ueber Myokarderkrankungen nach Diphtherie. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 5, 1900.
39) Richardson, Med. Times and Gazette, 1856, Mars 8, und Brit. med. Journ., 1861, February and April (zit. nach Leyden).
40) Rohmer, Neuere Untersuchungen über den Diphtherieherztod. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 76, 1912, Dritte Folge Bd. 26, S. 391.
41) Romberg, Ueber die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach und Diphtherie. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 48, 1891, S. 369.
42) — Naturforscherversammlung, 1895, Abt. f. innere Med., S. 34.
43) Romberg und Pässler, Experimentelle Untersuchungen über die allgemeine Pathologie der Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 64, 1899, S. 652.

44) Rolly, Ueber die Wirkung des Diphtheriegiftes auf das Herz. Arch. f. exp. Path., 1899, S. 283.
45) Rosenbach, Ueber Myocarditis diphtherica. Virchows Arch., Bd. 70, 1877, S. 352.
46) Saltykow, Virchows Arch., Bd. 182, 1905.
47) Scagliosi, Virchows Arch., Bd. 146, 1896, S. 115.
48) Schamschin, Beiträge zur Pathologie des Herzmuskels. Zieglers Beitr., Bd. 18, 1895, S. 47.
49) Schemm, Veränderungen des Herzmuskels bei Rachendiphtherie. Virchows Arch., Bd. 121, 1890.
50) Siebert, Zur Frage der Entstehung diphtherischer Zirkulationsstörungen. Erg. d. inneren Med. u. Kinderheilk., Bd. 13, 1914, S. 313.
51) Takehiko Tanaka, Virchows Arch., Bd. 207, 1912, S. 115.
52) Tscheboksaroff, Beiträge zur Frage über den Einfluß des Diphtherietoxins auf die sekretorische Funktion der Nebenniere. Berl. klin. Wochenschr., 1911, S. 1027.
53) Unruh, Ueber Myocarditis bei Diphtherie. Jahrb. d. Kinderheilk., N. F. Bd. 20, S. 1.
54) Veronese, Wien. klin. Wochenschr., 1893, Nr. 17—22.
55) Vierhuff, Virchows Arch., Bd. 201, 1910, S. 419.
56) Welch und Flexner, The Johns Hopkins Hosp. Bull., 1891, Nr. 15 (zit. nach Anitschkoff).
57) — — The Johns Hopkins Hosp. Bull., 1892, Nr. 20 (zit. nach Anitschkoff).
58) Winkler, Wien 1852 (zit. nach Leyden).
59) Wulffius, Frankf. Zeitschr. f. Path., Bd. 16, 1915, S. 58.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I.

Fig. 1. Meerschweinchen 472, infiziert perkutan. Tod am 2. Tage. Ausgedehnte diffuse, aber wechselnd starke Verfettung. Vergr. 160 : 1.

Fig. 2. Meerschweinchen 422. Tod am 4. Tage. Hochgradige Leukocytenfülle. Vergr. 130 : 1.

Tafel II.

Fig. 3. Meerschweinchen 987. Tod am 3. Tage. Oedem des subendokardialen Gewebes mit Rundzelleninfiltraten. Dazwischen einzelne Leukocyten. Vordringen der Infiltrate in den Bindegewebssepten. Schnitt vom rechten Ventrikel. Gleiche Infiltrate waren im linken Ventrikel, vereinzelt auch im Myokard. Vergr. 190 : 1.

Fig. 4. Meerschweinchen 995. Tod am 3. Tage. In den Papillarmuskeln ausgesprochene Wucherung eines jungen Granulationsgewebes. In den Gefäßen zahlreiche Leukocyten mit Randstellung. Vergr. 190 : 1.

Fig. 2

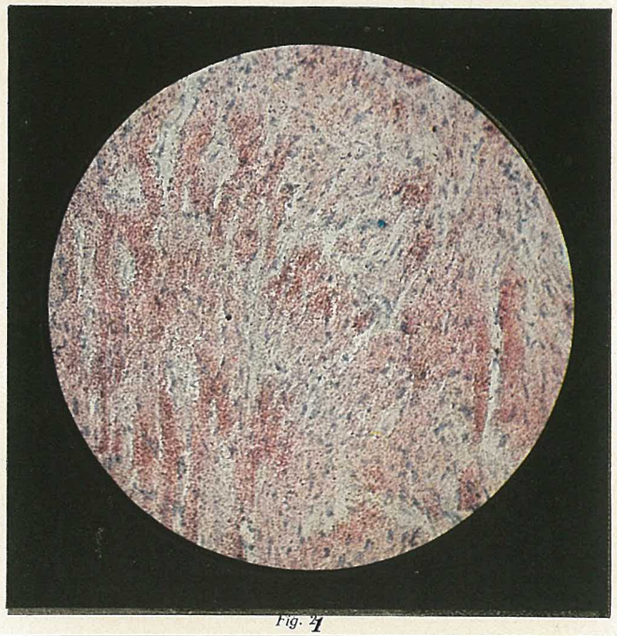


Fig. 1

Verlag von Gustav Fischer, Jena.

Fig. 3.

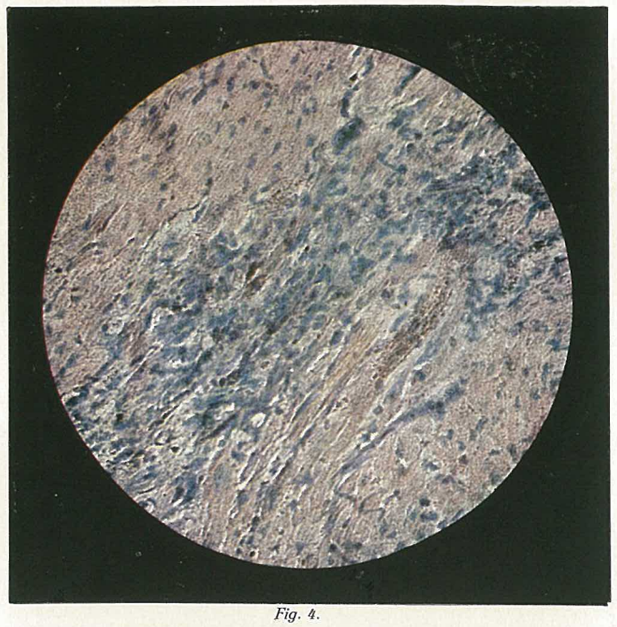


Fig. 4.

Verlag von Gustav Fischer, Jena.

Ueber die Hämolyse durch Quecksilber und Quecksilberverbindungen

Von

H. Bechhold

Mit 1 Abbildung im Text

Aus dem Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M.

So zahlreiche Untersuchungen über den Bau der roten Blutkörperchen auch bereits vorliegen und so mannigfaltige Theorien aufgestellt sind, um den Beobachtungsergebnissen gerecht zu werden, so gehen trotzdem die Anschauungen der verschiedenen Forscher weitest auseinander. Nachstehende Ueberlegungen veranlaßten den Verfasser von neuem, an das vielbehandelte Problem heranzutreten.

Die bisherigen Forschungen betrachten die Erythrocyten unter Berücksichtigung der Form und Formveränderung unter dem Mikroskop, gefärbt und ungefärbt, unter dem Einfluß von Veränderungen des osmotischen Druckes, der elektrischen Leitfähigkeit der Blutkörperchen und ihres Inhalts, kurz mit all den Mitteln, welche die histologische Technik und die bisherigen Methoden der physikalischen Chemie boten. Nur in beschränktem Maße sind bisher die Methoden der Kolloidforschung nutzbar gemacht. — Da nun aus den bekannten älteren Untersuchungen sich ergibt, daß die Erythrocyten in der Hauptsache aus Hämoglobin und kleinen Mengen anderer Eiweißkörper bestehen, aus Lipoiden, Salzen und Wasser, so bot sich die Möglichkeit, einzelne der Komponenten zu verändern und die so veränderten Blutkörperchen mit den erweiterten Hilfsmitteln, welche die heutige Kolloidtechnik bietet, zu untersuchen. Man mußte also nach Stoffen ausblicken, die möglichst nur die eiweißartigen Bestandteile verändern, nach solchen, die möglichst nur auf die Lipoide wirken u. s. f.

Als Vorstudie für eine solche Untersuchung ist die nachstehende zu betrachten, die sich mit Quecksilberverbindungen beschäftigt, die Eiweißkörper meist irreversibel fällen, auf Lipoide jedoch scheinbar ohne Einfluß sind und sich darin lösen, so daß sie lipoide Membranen zu passieren vermögen. — Insbesondere war es der Vorgang der Hämolyse, welcher hier Aufklärung versprach. Ich habe zu klären versucht, welche Faktoren (Ionen, Molekeln) für die einzelnen Vorgänge verantwortlich sind und habe auch einige daran anschließende Fragen einer Betrachtung unterzogen.

Unterwirft man rote Blutkörperchen der Einwirkung von Quecksilberchlorid in abfallenden Konzentrationen, so beobachtet man folgende Erscheinung: In höheren Konzentrationen bleiben sie scheinbar unverändert; mit Abnahme der $HgCl_2$-Konzentration setzt Hämolyse ein, diese erreicht ein Maximum, um dann mit weiterer Abnahme der

Konzentration wieder zu verschwinden. — Zur Verdeutlichung des Vorganges gebe ich nachstehend eine Tabelle wieder.

Es wurde eine 5-proz. Aufschwemmung von Ochsenblutkörperchen, die zweimal gewaschen waren, in physiologischer Kochsalzlösung verwendet. Es wurden stets gleiche Volumina der Mischung benutzt. Die Mischung wurde nach dem Zusatz des Sublimates 1 Stunde bei 37° öfters geschüttelt, dann in den Eisschrank gestellt und nach 24 Stunden kontrolliert.

Verdünnung der $HgCl_2$-Lösung	Hämolyse von 5-proz. Ochsenblutkörperchen		Verdünnung der $HgCl_2$-Lösung	Hämolyse von 5-proz. Ochsenblutkörperchen
1:800	0	irreversibel	1:16 000	+++
1:1200	0		1:32 000	+++
1:1600	Spürchen		1:40 000	+++
1:2000	Spur		1:80 000	+++
1:2400	0		1:100 000	++
1:4000	++		1:200 000	+
1:8000	fast +++		0	0

Die Unverändertheit der Blutkörperchen in höheren Sublimatkonzentrationen ist nur eine scheinbare. Versucht man sie in Wasser zu hämolysieren, so gelingt es nicht, sie sind irreversibel koaguliert.

Wir sehen also, daß bis zu 1:1200 vollkommene Härtung ohne Hämolyse, von ca. 1:8000 ab vollkommene Hämolyse ohne Härtung erfolgt. Zwischen 1:1200 und 1:8000 sind Uebergänge, die zuweilen kleine Unregelmäßigkeiten zeigen. Eine geringere Hämolyse beobachtet man selbst noch bei einer Sublimatverdünnung von 1:200000. Diese Erscheinungen sind seit Ehrlich[1]) ganz bekannt und wiederholt beschrieben.

Die Tatsache, daß in dieser Zone zwischen $HgCl_2$ 1:1200 und 1:8000 ein größerer oder geringerer Teil gehärtet, ein anderer hämolysiert wird, deutet auf individuelle Verschiedenheit der Blutkörperchen[2]). Dies kommt besonders bei den an anderer Stelle zu besprechenden ultramikroskopischen Untersuchungen zum Ausdruck. Bei den verschiedensten Eingriffen findet man neben Blutkörperchen, welche bereits die für den Eingriff normalen typischen Erscheinungen zeigen, solche, die in derselben Zeit von dem betreffenden Eingriff kaum oder gar nicht berührt werden.

Verwendet man statt der Blutkörperchen auf andere Weise hämolysierte Blutkörperchen, so beobachtet man den entsprechenden Vorgang, d. h. bis $HgCl_2$ 1:2000 erfolgt vollkommene irreversible Ausflockung der Lösung, bis 1:4000 teilweise, darüber hinaus bleibt die Lösung klar. Als Hämolytikum wurde Arachnolysin verwendet, das bereits in Spuren hämolysiert und somit den Versuch auf das denkbar geringste Maß modifiziert.

1) P. Ehrlich, Zur Physiologie und Pathologie der Blutscheiben. Charité-Annalen, Bd. 10, 1885.

2) Vgl. L. v. Liebermann und B. v. Fenyvessy, Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 12, S. 417 u. ff.

Die Ochsenblutkörperchen (unverdünnt) wurden mit drei Tropfen Arachnolysin hämolysiert. Man erhält eine visköse rote Flüssigkeit, die dann mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde, so daß sie einer 5-proz. Blutkörperchenaufschwemmung entsprach.

$HgCl_2$	Ausflockung hämolysierter Ochsenblutkörperchen		Niederschlag	Ueberstehende Flüssigkeit
1:1000	+++	irreversibel	dick braunrot	ungefärbt
1:2000	+++		„ „	etwas gerötet
1:4000	+		geringer Niederschlag	rot
1:8000	0		0	„
0	0		0	„

Daß die hämolysierten Blutkörperchen sich in bezug auf die Sublimateinwirkung genau so verhalten wie nicht hämolysierte Blutkörperchen, ersieht man auch daraus, daß mit abnehmender Menge des Niederschlages die Rotfärbung der überstehenden Lösung zunimmt.

Daraus ergibt sich, daß der gesamte Inhalt der Blutkörperchen (nicht etwa nur die Hülle) irreversibel gefällt wird.

Macht man die entsprechenden Versuche mit Serum, so findet man in der entsprechenden Zone eine Ausflockung.

$HgCl_2$	Ausflockung von 5-proz. Serum	$HgCl_2$	Ausflockung von 5-proz. Serum
1:1600	+++	1:16 000	0
1:2000	+++	1:32 000	0
1:4000	++	0	0
1:8000	Spur		

Die Ausfällung durch Sublimat betrifft also offenbar die Eiweißkörper (also das Hämoglobin), wie sich auch aus früheren Versuchen von H. Sachs[1]) ergibt. Reicht die Konzentration des Sublimates zur irreversiblen Ausfällung nicht mehr hin, so vermag die hämolytische Komponente in Aktion zu treten. Auf Grund unserer an anderer Stelle zu besprechenden ultramikroskopischen Untersuchungen ergibt sich deutlich, daß die beiden Vorgänge der Härtung und der Hämolyse zwei vollkommen getrennte Vorgänge sind.

Die lipoiden Elemente der Blutkörperchen, das Lecithin und Cholesterin, werden von dem Quecksilberchlorid nicht gefällt, wie schon Porges und Neubauer[2]) nachgewiesen haben.

Die Eiweißkörper des Blutkörperchens befinden sich nach unseren späteren Untersuchungen im Innern der Scheiben, sie sind nicht, wie Rohonyi annimmt, Bestandteile der Oberfläche. Durch das $HgCl_2$ müssen also, ehe es auf die gelösten Innenbestandteile wirken kann, Zusammenhänge gelockert werden, welche die gelösten Bestandteile, das Hämoglobin, die Salze etc. zusammenhalten. Als solche kommen vor allem die Lipoide in Betracht.

1) Münchener med. Wochenschr., 1902, Nr. 5.

2) Biochem. Zeitschr., Bd. 7, 1908, S. 138 u. 169.

Eine Suspension von Cholesterin + Lecithin in physiologischer Kochsalzlösung wird durch Sublimat nicht gelöst; die Sublimathämolyse kann also nicht dadurch zustande kommen, daß die Lipoidhülle entfernt wird.

Hingegen ist Sublimat in Lipoiden löslich. Die Lipoide spielen somit gewissermaßen eine negative Rolle, d. h. sie hindern nicht den Eintritt des $HgCl_2$ in das Blutkörperchen.

Die Rolle der Quecksilberionen und der quecksilberhaltigen Molekel.

Bei der Einwirkung von $HgCl_2$ auf Blutkörperchen können verschiedene Faktoren maßgebend sein. Die Hg-Ionen können eine Rolle spielen, sowohl wie die Hg-Molekel. Vergleichen wir deshalb ionisierte Quecksilberverbindungen mit solchen, die nicht elektrolytisch dissoziiert sind. Erstere geben mit Schwefelammonlösung eine Schwarz- bzw. Braunfärbung, letztere bleiben unverändert.

Da auch an eine Zerlegung der Hg-Verbindungen durch Eiweiß zu denken ist, so wurden stets Parallelversuche mit den betreffenden Quecksilberverbindungen in wässeriger Lösung sowie in Serum angestellt und die Reaktion nach verschiedenen Zeiten beobachtet. In jedes Röhrchen kamen 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung bzw. Serum, dazu wurden gesetzt je 1 ccm Hg-Lösung 1:100, 1:300, 1:1000. — Nach verschiedenen Zeiten wurde Ammoniak und Schwefelammon zugefügt.

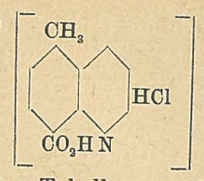
Die untersuchten Quecksilberverbindungen lassen sich auf Grund der gewonnenen Ergebnisse in drei Gruppen einteilen.

A. I. Sofort in Wasser und Serum ionisiert.

Dazu gehörten:

1) Sublimat,
2) quecksilberpyrimidinessigsaures Na. (Bayer)[1],
3) cholsaures Quecksilber (Riedel),
4) allozimmtsaures Quecksilber $C_6H_5—CH=CH\cdot CO_2$ $HO\cdot Hg$ (Bielmann, Kopenhagen),
5) $C_{10}H_6 \langle {SO_3Na \atop OHgCl}$ (A.-G. f. Anilinfabriken, Berlin),
6) Hydrargyr. pept. (Paal, Kalle),

1) Die Hg-Verbindungen wurden uns von den in Klammer genannten Firmen bzw. den Entdeckern liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt, wofür hier unser bester Dank ausgesprochen sei.

7) 

$Hg\cdot Cl_2 + {}^1/_2$ aq. (Dr. Jakubowsky, Lemberg).

Eine Tabelle mag dies erläutern.

Färbung von $HgCl_2$ durch Schwefelammon, in Wasser und Serum.

in Wasser; binnen $1^1/_2{}^h$ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt	in Serum; binnen $1^1/_2{}^h$ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt	
$HgCl_2$		nach 4×24^h
1:400 sofort schwarz	1:400 sofort schwarz	do.
1:1200 sofort dunkelbraun	1:1200 nach 20′ beginnende Dunkelfärbung, nach 24^h schwarz	do.
1:4000 sofort Spur dunkler, nach wenigen Minuten erhebliche Trübung, nach 24^h schwarz	1:4000 0	0

in Wasser; nach 24^h mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt	in Serum; nach 24^h mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt
1:400 sofort schwarz	färbt sofort zeitlich verfolgbar dunkelbraun bzw. schwarz
1:1200 sofort dunkel	1:1200 nach 20′ 0, nach 24^h braun
1:4000 sofort Spur dunkler, nach wenigen Minuten erhebliche Trübung, nach 24^h schwarz	1:4000 nach 24^h 0, nach 4×24^h 0

In nahezu gleicher Weise spielt sich der Vorgang bei den übrigen unter 1—7 genannten Hg-Verbindungen ab. Der Eintritt der Schwärzung verzögert sich bei der einen oder andern Substanz um eine Minute oder es tritt in wässeriger Lösung 1:4000 überhaupt keine Verfärbung ein. Bei einigen finden wir auch, im Gegensatz zu $HgCl_2$, in Serum noch bei 1:4000 nach 24 Std. eine Verfärbung. Das sind sehr interessante, individuelle Verschiedenheiten, die aber für das Gesamtergebnis bedeutungslos sind. Diese Ergebnisse sind: Ionisierte Quecksilberverbindungen sind nur bis zu Verdünnungen gegen 1:4000 durch $(NH_4)_2S$ in wässeriger Lösung nachweisbar, in Serum verläuft der Prozeß zwischen Hg-Ionen und $(NH_4)_2S$ träger, so daß häufig (z. B. auch bei $HgCl_2$) in der Verdünnung 1:4000 überhaupt kein Hg mehr so nachzuweisen ist. Mit der Zeit scheint zwischen Serum und Hg eine komplexe organische Verbindung sich zu bilden, denn der Verlauf der Verfärbung durch $(NH_4)_2S$ ist auffallend verzögert, je nachdem man das $(NH_4)_2S$ zusetzt, kurze Zeit nachdem die Mischung der Hg-Verbindung mit dem Serum erfolgt ist, oder erst nach 24 Std. Eine Weiterverfolgung dieser Beobachtung wäre von großem Interesse, da sie vielleicht einen neuen Weg für die Kenntnis der Eiweißmolekel bietet, oder, falls die Komplexbildung nicht zwischen Hg und Eiweiß stattfindet, auf neue Stoffe im Serum hinweisen könnte, die mit Hg komplexe Verbindungen bilden.

A. II. Eine Unterabteilung dieser Gruppe sind die Quecksilberverbindungen, die erst nach einer gewissen Zeit ionisieren. Es sind dies:

1) Oxyphenylquecksilberchlorid (Dimroth),
2) Benzolazo-o-Oxyphenylquecksilberchlorid (Dimroth),
3) Oxyphenylendiquecksilberdiacetat (Dimroth),
4) o-Oxyphenylenquecksilberchlorid (Dimroth),
5) p-Kresolquecksilberchlorid (Dimroth),
6) o-Phenylenquecksilberchlorid (Dimroth).

1) Oxyphenylquecksilberchlorid.

in Wasser; nach 24ʰ NH_3 und $(NH_4)_2S$-Zusatz	in Serum; nach 24ʰ NH_3 und $(NH_4)_2S$-Zusatz
1 : 400 nach 4ʰ grünlich trüb, nach 24ʰ etwas schwarzer Niederschlag	binnen 5′ schwarz
1 : 1200 nach 24ʰ 0, nach 10 Tagen geringer schwarzer Niederschlag	nach 24ʰ dunkel
1 : 4000 nach 24ʰ 0, nach 10 Tagen ganz unbedeutender schwarzer Niederschlag	nach 48ʰ 0, nach 10 Tagen grünlich trüb, mäßiger schwarzer Niederschlag

2) Benzolazo-o-Oxyphenylquecksilberchlorid.

in Wasser; nach 24ʰ NH_3 und $(NH_4)_2S$-Zusatz	in Serum; nach 24ʰ NH_3 und $(NH_4)_2S$-Zusatz
1 : 400 nach 24ʰ geringer schwarzer Niederschlag	nach 5ʰ dunkel
1 : 1200 nach 24ʰ 0, nach 10 Tagen ganz geringer schwarzer Niederschlag	nach 24ʰ ganz leichte, nach 48ʰ stärkere Trübung
1 : 4000 nach 24ʰ 0, nach 10 Tagen 0	nach 24ʰ 0, nach 10 Tagen 0

3) o-Oxyphenylenquecksilberchlorid.

	in Wasser; binnen $1^1/_2$ʰ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt				in Serum; binnen $1^1/_2$ʰ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt			
	nach				nach			
	30′	2ʰ	24ʰ	4×24ʰ	30′	2ʰ	24ʰ	4×24ʰ
1:400	0	0	schwarz	schwarz	0	geringe Trübung	schwarz	schwarz
1:1200	0	0	0	„	0	0	„	„
1:4000	0	0	0	„	0	0	0	„

	in Wasser; nach 24ʰ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt			in Serum; nach 24ʰ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt			
	nach			nach			
	30′	2ʰ	24ʰ	30′	2ʰ	24ʰ	4×24ʰ
1:400	0	geringer grauer Bodensatz	schwarz	0	schwarz	schwarz	schwarz
1:1200	0	0	„	0	0	„	„
1:4000	0	0	„	0	0	0	braun

4) Oxyphenylendiquecksilberdiacetat.

	in Wasser; binnen $1^1/_2$ʰ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt			in Serum; binnen $1^1/_2$ʰ mit NH_4 und $(NH_4)_2S$ versetzt			
	nach			nach			
	20′	24ʰ	4×24ʰ	30′	2ʰ	24ʰ	4×24ʰ
1 : 400	Bodensatz dunkelgrau	schwarz	schwarz	0	geringer schwarzer Bodensatz	schwarz	schwarz
1 : 1200	0	grau-schwarz	„	0	0	braun	„
1 : 4000	0	„	„	0	0	0	„

	in Wasser; nach 24ʰ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt			in Serum; nach 24ʰ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt			
	nach			nach			
	20′	24ʰ	4×24ʰ	30′	2ʰ	24ʰ	3×24ʰ
1 : 400	Bodensatz grauweiß	schwarz	schwarz	0	schwarz	schwarz	schwarz
1 : 1200	0	„	„	0	0	„	„
1 : 4000	0	0	etwas schwarz	0	0	0	braun

5) p-Kresolquecksilberchlorid.

	in Wasser; binnen $1^1/_2$ʰ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt				in Serum; binnen $1^1/_2$ʰ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt			
	nach				nach			
	30′	2ʰ	24ʰ	4×24ʰ	30′	2ʰ	24ʰ	4×24ʰ
1 : 400	0	0	grau	schwarz	0	schwasz	schwarz	schwarz
1 : 1200	0	0	0	„	0	0	„	„
1 : 4000	0	0	0	etwas schwarz	0	0	0	braun

	in Wasser; nach 24ʰ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt				in Serum; nach 24ʰ mit NH_3 und $NH_4)_2S$ versetzt			
	nach				nach			
	30′	2ʰ	24ʰ	4×24ʰ	30′	2ʰ	24ʰ	4×24ʰ
1 : 400	0	0	hell-grau	schwarz	0	0	schwarz	schwarz
1 : 1200	0	0	0	„	0	0	braun-schwarz	„
1 : 4000	0	0	0	„	0	0	0	braun

6) o-Phenylenquecksilberoxyd.

	in Wasser; binnen $1^1/_2{}^h$ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt				in Serum; binnen $1^1/_2{}^h$ mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt			
	nach				nach			
	30′	2^h	24^h	4×24^h	30′	2^h	24^h	4×24^h
1:400	0	schw.	schwarz	schwarz	0	schwarz	schwarz	schwarz
1:1200	0	0	„	„	0	0	„	„
1:4000	0	0	0	bräunlich	0	0	0	wie vor der Koagulation

	in Wasser; nach 24^h mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt				in Serum; nach 24^h mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ versetzt			
	nach				nach			
	30′	2^h	24^h	4×24^h	30′	2^h	24^h	4×24^h
1:400	0	0	schwarz	schwarz	0	schwarz	schwarz	schwarz
1:1200	0	0	„	„	0	0	„	„
1:4000	0	0	schwärzlich	schwärzlich	0	0	0	braun

Im allgemeinen verlaufen die Reaktionen in Wasser und Serum im gleichen Sinne. Jedoch beschleunigt Serum offenbar die Ionisierung; besonders bei Substanz 1 ist dies deutlich zu erkennen.

Auffallend ist, daß bei Substanz 5 (p-Kresolquecksilberchlorid) die Einwirkung des $NH_3 + (NH_4)_2S$ nach 2 Std. in der Konzentration 1:400 gleich Null, während sie in Serum, wenn NH_3 und $(NH_4)_2S$ binnen $1^1/_2$ Std. zugesetzt werden, unter denselben Bedingungen eine deutliche Schwarzfärbung gibt. Diese Verbindung leitet über zu der nachfolgenden Gruppe B.

B. Quecksilberverbindungen, die in Wasser nicht ionisiert sind, durch Serum aber zerlegt werden.

Es sind dies:

1) Alaninquecksilbersalicylat (Bayer),
2) Quecksilbersalicylat-β-Amido-o-oxyisobuttersaures Na. (Bayer).

1) Alaninquecksilbersalicylat.

in Wasser; binnen 1^h mit 0,3 ccm NH_3 und 0,3 ccm $(NH_4)_2S$ versetzt		in Serum; binnen 1^h mit 0,3 ccm NH_3 und 0,3 ccm $(NH_4)_2S$ versetzt
	nach 24^h	nach 24^h
1:400	0	0 schwarz
1:1200	0	0 grau
1:4000	0	0 ganz schwach grau

in Wasser; nach 24^h mit 0,3 ccm NH_3 und 0,3 ccm $(NH_4)_2S$ versetzt		in Serum; nach 24^h mit 0,3 ccm NH_3 und 0,3 ccm $(NH_4)_2S$ versetzt
	nach 24^h	nach 24^h
1:400	0 ganz schwach grau	0 schwarz
1:1200	0 0	0 grau
1:4000	0 0	0 ganz schwach grau

2) Quecksilbersalicylat-β-Amido-o-oxyisobuttersaures Na.

in Wasser; binnen 1^h mit 0,3 ccm NH_3 und 0,3 ccm $(NH_4)_2S$ versetzt		in Serum; binnen 1^h mit 0,3 ccm NH_3 und 0,3 ccm $(NH_4)_2S$ versetzt
	nach 24^h	nach 24^h
1:400	0	0 schwarz
1:1200	0	0 dunkelgrau
1:4000	0	0 grau

in Wasser; nach 24^h mit 0,3 ccm NH_3 und 0,3 ccm $(NH_4)_2S$ versetzt		in Serum; nach 24^h mit 0,3 ccm NH_3 und 0,3 ccm $(NH_4)_2S$ versetzt
	nach 24^h	nach 24^h
1:400	0 —	0 schwarz
1:1200	0 —	0 grau
1:4000	0 —	0 ganz schwach grau

C. Die dritte Gruppe umfaßt Verbindungen, die weder in Wasser ionisiert, noch durch Serum zerlegt werden.

Hierher gehören:

1) o-Mercuribenzoësäureanhydrid (Dimroth),
2) Salizylsulfonsaures Hg-Na (v. Heyden),
3) Asterol (Hofmann, Laroche),
4) Hermophenyl (Soc. an. p. prod. Lumière, Lyon),
5) Phenégol (Pharm. autr., Paris).

Nur bei 1) wurde in Serum 24 Std. nach Zusatz des $(NH_4)_2S$ bei 1:400 eine Grau- bzw. Schwarzfärbung festgestellt. Bei 2) bewirkte $(NH_4)_2S$ auch in Serum binnen 24 Std. keine Verfärbung; nur wenn man das Serum zunächst 24 Std. auf 2) einwirken ließ und dann mit $(NH_4)_2S$ versetzte, fand man nach weiteren 24 Std. eine Braunfärbung.

Das Quecksilber liegt also bei diesen Verbindungen nicht in Form eines Ions vor, die Quecksilberverbindungen werden auch durch Serum nicht zerlegt [mit Ausnahme der kleinen Abweichung bei 1) und 2)].

Die verschiedenen Gruppen von Hg-Verbindungen boten nun die Möglichkeit zu der Feststellung, welche Faktoren für die irreversible Koagulation, welche für die Hämolyse der Erythrocyten verantwortlich sind, welches die Ionen-, welches die Molekelwirkung ist.

Die Glieder der Gruppe A I (in Wasser und Serum ionisiert) zeigen ein ähnliches Bild wie Quecksilberchlorid: in höheren Konzentrationen irreversible Koagulation, in niederer Konzentration Hämolyse.

Quecksilberpyrimidinessigsaures Na eignet sich nicht für die Untersuchung, da es in physiologischer Kochsalzlösung gelatiniert.

Naturgemäß sind die Konzentrationen, bei denen Koagulation und Hämolyse erfolgt, nicht parallel mit denen von $HgCl_2$, da wir ja der Einfachheit halber nicht molekulare, sondern Gewichtskonzentrationen prüften.

Wir wollen hier die Glieder der Gruppe C vorwegnehmen, welche weder in Wasser ionisiert, noch durch Serum zerlegt werden: sie zeigen selbst in höchsten Konzentrationen (1 : 200) nur Hämolyse, keinerlei irreversible Koagulation.

Den typischen Uebergang bilden die Glieder der Gruppe A II, welche nach einiger Zeit in Wasser und Serum ionisiert sind, und der Gruppe B, welche in Wasser nicht ionisiert sind, durch Serum aber zerlegt und ionisiert werden.

Sie zeigen teils in den höchsten Konzentrationen irreversible Koagulation, meist neben etwas Hämolyse; in den niederen Konzentrationen Hämolyse. Die Glieder der Gruppe A II sind in physiologischer Kochsalzlösung sehr schwer löslich, trotzdem beobachten wir bei ihnen ähnliche Erscheinungen. — Selbstverständlich kann der erste Teil der Kurve, die irreversible Koagulation, auch wegen der geringen Löslichkeit hier ausfallen.

Einstündige Hämolyse von 5-proz. Ochsenblut durch:
(Beobachtet nach 24 Std. im Eisschrank.)

	Gruppe A II: nach einiger Zeit in Wasser und Serum ionisiert						Gruppe B: in Wasser nicht ionisiert, durch Serum zerlegt	
Konzentration	p-Oxyphenylen-Hg-Chlorid (als Emulsion)	Benzolazo-o-oxyphenylen-Hg-Chlorid (als Emulsion)	Oxyphenylendiquecksilberacetat (als Emulsion)	o-Oxyphenylquecksilberchlorid (als Emulsion)	p-Kresolquecksilberchlorid (als Emulsion)	o-Phenylenquecksilberoxyd	Alaninquecksilbersalicylat	Quecksilbersalicylat-β-Amido-o-oxyisobuttersaures Natrium
1:200	+++	+++	++	0	+ irrevers.	+++	0 irreversibel	0 irreversibel
1:400	+++	+++	++	0	++ irrevers.	+++	0 irreversibel	+
1:800	+++	+++	+—++	Spürchen irreversibel	+++	+++	0 irreversibel	+++—++
1:1200	+++	+++	+—++	Spur irreversibel	+++	+++	0 irreversibel	+++
1:1600	+++	+++	+	+ irreversibel	+++	+++	Spürchen	+++
1:2000	+++	+++	Spur—+	Spur irreversibel	+++	+++	„	+++
1:2400	+++	+++	Spur	+++	+++	+++	Spur	+++
1:4000	+++	+++	0	+++	+++	++	+++	+++
1:8000	++—+++	+—Spur	0	+++	++	+	+++	+++
1:16 000	++	Spur	0	+++	+	Spur	++—+++	++
1:32 000	+	0	0	0	0	Spur	++—+	+—++
0	0	0	0	0	0	0	0	0

Aus alledem ergibt sich der zwingende Schluß, daß für die irreversible Koagulation der Erythrocyten nur das Quecksilberion verantwortlich ist. Es ist nun sehr wahrscheinlich, daß für die Hämolyse nur die quecksilberhaltige Molekel Bedeutung hat; aber zwingend ist dieser Schluß nicht, da wir keine Quecksilberverbindungen besitzen, die vollkommen ionisiert sind.

Aus dem hier Gesagten ergibt sich, daß bei Quecksilberchlorid eine erhöhte Kochsalzkonzentration die Zone der irreversiblen Koagulation verkleinern muß, da hierdurch die Ionisation des Quecksilberchlorids vermindert wird. Dies trifft auch zu, wie nachstehende Tabellen erweisen, die sowohl Versuche an intakten Blutkörperchen, wie auch an durch Arachnolysin hämolysierten darstellen. Man erkennt, daß eine 6,8-proz. NaCl-Lösung die Ionisation des $HgCl_2$ so weit herabsetzt, daß eine irreversible Koagulation überhaupt nicht mehr auftritt.

5-proz. Ochsenblutkörperchen nach 1ʰ im Brutschrank und nach 24ʰ im Eisschrank.

$HgCl_2$	Hämolyse bei 0,85-proz. NaCl		1,7-proz. NaCl		3,4-proz. NaCl		6,8-proz. NaCl	
	sofort	nach 24ʰ	sofort	nach 24ʰ	sofort	nach 24ʰ	sofort	nach 24ʰ
1:1000	0	0 irrevers.	0	0 irrevers.	Spur	+ irreversibel	+	+++
1:2000	0	0 irrevers.	0	Spur irrevers.	„	fast +++	+	+++
1:4000	0	+ irrevers.	0	++ irrevers.	„	„ +++	+	+++
1:8000	0	++	0	+++	„	„ +++	+	+++
		—+++		—++				
1:16 000	+++	fast +++	Spur	fast +++	„	+++	Spur—+	+++
1:32 000	++	+++	++	+++	++	+++	do.	++
			—+++					—++
1:40 000	++	+++	++	+++	Spur	+++	„	++
1:80 000	++	+++	Spur	+++	„	+	„	+—++
	—+++							
1:100 000	Spur	+++	+—++	+++	„	+	„	+—++
1:200 000	0	+++	0	++—+	„	+	„	+—++
		—++						
0	0	0	0	0	Spur	+	„	+—++

Bei diesen Versuchen zeigen sich von einer NaCl-Konzentration von 3,4 Proz. ab im Kontrollversuche 0 bereits Spuren von Hämolyse. Ein vorhergehender Versuch zeigt diese Erscheinung bei 3,4-proz. NaCl noch nicht. 1 Std. im Brutschrank, 24 Std. im Eisschrank.

$HgCl_2$	0,85-proz. NaCl	1,7-proz. NaCl	3,4-proz. NaCl	8-proz. Rohrzucker
1:1000	0 irreversibel	Spur irreversibel	Spur—+ irreversibel	0
1:2000	Spur irreversibel	Spur irreversibel	++	0
1:4000	++ irreversibel	++—+++	+++—++	0
1:8000	fast +++	++—+++	+++—++	Spur
1:16 000	+++	++—+++	fast +++	Spur
1:32 000	+++	+++	+++	Spur—+
1:40 000	+++	+++	+++	Spürchen
1:80 000	+++	+++	+++	0
1:100 000	++	+++	+++	0
1:200 000	+	++	Spur	0
Kontrolle	0	0	0	0

5 ccm Ochsenblutkörperchen (unverdünnt) wurden mit 3 Tropfen Arachnolysin hämolysiert, dann mit 0,85- bzw. 1,7- bzw. 3,4- bzw. 6,8-proz. NaCl-Lösung verdünnt. Dazu abfallende Mengen $HgCl_2$ in gleichen

NaCl-Konzentrationen. 1 Std. im Brutschrank, dann rund 22 Std. im Eisschrank.

Einwirkung von $HgCl_2$ auf hämolysierte Ochsenblutkörperchen.
(Die ++ bedeuten hier Niederschlag.)

$HgCl_2$	0,85-proz. NaCl	1,7-proz. NaCl	3,4-proz. NaCl	6,8-proz. NaCl
1:1000	+++ sofort	sofort + u. 24h +++ ++ } irreversibel	Spur	0
1:2000	++ +++ sofort u. 24h		0	0
1:4000	+	0	0	0
1:8000	0	0	0	0
1:16 000	0	0	0	0
0	0	0	0	0

Man könnte vielleicht den Einwand erheben, daß höhere Kochsalzkonzentrationen an sich hämolysieren, daß also die Verbreiterung der hämolysierten Zone eine Folge der Kochsalzkonzentration an sich, nicht aber der Zurückdrängung der elektrolytischen Dissoziation des $HgCl_2$ sei. Dies wird durch folgenden Versuch widerlegt:

Ochsenblutkörperchen 5-proz. in 0,85-, 1,7-, 3,4- und 6,8-proz. NaCl-Lösung werden mit Arachnolysin in entsprechenden NaCl-Lösungen 1 Std. hämolysiert.

Arachnolysin	0,85-proz. NaCl		1,7-proz. NaCl		3,4-proz. NaCl		6,8-proz. NaCl	
	sofort	nach 24h	sofort	nach 24h	sofort	nach 24h	sofort	nach 24h
1:1000	+++	+++	0	Spur	Spur	+ } alle gleich	+	++ } alle gleich
1:2000	++	+++	0	Spürchen	„	+	+	++
1:4000	0	+	0	0	„	+	+	++
1:8000	0	Spur	0	0	„	+	+	++
1:16 000	0	0	0	0	„	+	+	++
0	0	0	0	0	„	+	+	++

Während somit die Arachnolysinhämolyse durch Erhöhung der NaCl-Konzentration zunächst herabgesetzt wird, dann in den NaCl-Konzentrationen 3,4 und 6,8-proz., wieder steigt, und zwar für alle Arachnolysinkonzentrationen den gleichen Grad erreicht, sehen wir, daß bei $HgCl_2$ (s. S. 37) die hämolytische Zone durch Erhöhung der NaCl-Konzentration trotzdem sich erweitert. Folglich kann für die Verbreiterung der hämolysierten Zone bei der Hämolyse durch NaCl nur die Wirkung des NaCl auf das $HgCl_2$, nicht aber auf die Blutkörperchen verantwortlich sein.

Hämolyse durch metallisches Quecksilber und Quecksilberoxyd.

Im Verlauf der weiteren Untersuchung hatte sich gezeigt, daß auch eine Reihe von Metallen zu hämolysieren vermögen. Bringt man z. B. in eine Aufschwemmung roter Blutkörperchen in physiologischer

Kochsalzlösung einen Tropfen Quecksilber, so erfolgt intensive Hämolyse in der Umgebung des Quecksilbers.

Wenn wir die scheinbare Fernwirkung der Metalle berücksichtigen (vgl. Bechhold, Kolloidzeitschrift, 1919, Heft 4), so ist dies nicht überraschend, da wir keine absolut unlöslichen Stoffe kennen Wir dürfen also annehmen, daß das Quecksilber, wenn auch nur in Spuren, in Lösung geht. — Zur Klärung der Frage wurden folgende Versuche angesetzt:

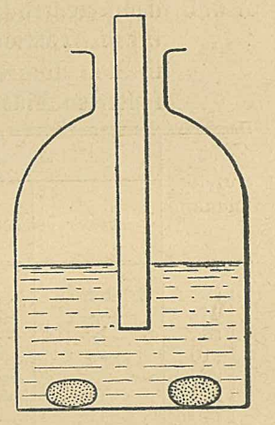
Hg + 1 ccm 5-proz. Ochsenblutkörperchenaufschwemmung

	Hämolyse	
24h im Brutschrank geschüttelt	++	reversibel
24h „ „ nicht geschüttelt	+—++	
1h „ „ dann 24h Eisschrank geschüttelt	Spur—+	
1h „ „ „ 24h „ nicht geschüttelt	Spur	

Das Aufschütteln, d. h. die öftere Berührung der Blutkörperchen mit dem Hg und die erhöhte Temperatur, haben also einen wesentlichen Einfluß auf den Verlauf der Hämolyse.

Vollserum wurde mit einem Tropfen Hg 48 Std. im Brutschrank gelassen, dann 2 ccm dieses mit Hg behandelten Serums (ohne Hg) + 1 ccm 5-proz. Ochsenblutkörperchenaufschwemmung 1 Std. der Brutschranktemperatur überlassen. Nach 24 Std. Eisschrank war keine Hämolyse eingetreten.

Bei einer Wiederholung war ein Tropfen Hg 96 Std. mit Serum im Brutschrank. Dann wurde das abgegossene Serum mit Blutkörperchen der gleichen Tierart (Ochs) gemischt, 1 Std. im Brutschrank, 24 Std. im Eisschrank belassen. Es war weder Hämolyse noch Härtung eingetreten. Ebensowenig wie bei der Kontrolle (Serum ohne Hg). Somit wirkt das Hg nur in direkter Berührung der Blutkörperchen und nicht durch Vermittlung der Eiweiß-Salzlösung.



Im folgenden Versuche wurde nun geprüft, wie sich Hg in bezug auf seine Löslichkeit Lipoiden gegenüber verhält. Als Lipoid wurde Olivenöl genommen. Das Olivenöl wurde in eine Flasche gefüllt, auf deren Boden sich einige Tropfen Quecksilber befanden. Durch den Hals der Flasche ragte ein Kupferstäbchen, das durch das Olivenöl vom Qecksilber getrennt war.

Bei dieser Anordnung schlug sich Hg auf das Kupfer binnen 8 Tagen nieder und das Olivenöl färbte sich grün. Es muß sich also Hg im Oel aufgelöst haben und am Cu niedergeschlagen haben.

Es ist somit anzunehmen, daß das Quecksilber durch Vermittlung der Lipoide der Blutkörperchen die Hämolyse bewirkt.

Die Prüfung des wasserunlöslichen Quecksilberoxyds ergab ein

ähnliches Resultat. Eine Quecksilberoxydaufschwemmung gibt selbst noch in einer Verdünnung 1 : 100 000 komplette Hämolyse.

Etwas anders verläuft die Hämolyse mit Merkurin (Kalle) (kolloides HgO) mit 35-proz. Hg:

	direkt nach dem Brutschrank	nach 24ʰ Eisschrank
1 : 200	0	0
1 : 400	0	0
1 : 800	0	0
1 : 1200	0	Spur
1 : 1600	0	++
1 : 2000	0	+++
1 : 2400	0	+++
1 : 4000	0	+++
1 : 8000	+	+++
1 : 16 000	+++	+++
1 : 32 000	Spürchen	+++
0	0	0

irreversibel

Aus der irreversiblen Zone ist ersichtlich, daß das Präparat auch noch kleine Mengen einer ionisierten Quecksilberverbindung enthält.

Bindung von Sublimat an Blutkörperchen.

Es wurde nun zu klären versucht, in welcher Weise die Bindung des Sublimats an die Blutkörperchen erfolgt.

A. 20 ccm Ochsenblutkörperchen (5-proz.)
mit 20 ccm $HgCl_2$ 1 : 500 (also $HgCl_2$ 1 : 1000) versetzt,
dann 1 Std. im Brutschrank (keine Hämolyse);

B. 20 ccm Ochsenblutkörperchen (5-proz.)
mit 20 ccm $HgCl_2$ 1 : 1000 (also $HgCl_2$ 1 : 2000) versetzt,
dann 1 Std. im Brutschrank (ganz geringe Hämolyse),

A u. B. dann zentrifugiert und mit der überstehenden Flüssigkeit eine 5-proz. Ochsenblutkörperchenaufschwemmung versetzt, so daß in den Röhrchen folgende Verdünnungen der originalzentrifugierten Flüssigkeit vorhanden war:

Verdünnung	A		B		C		
	direkt	nach 24ʰ	direkt	nach 24ʰ	Sublimatkontrolle	direkt	nach 24ʰ
1 : 2	Spürchen	++–+++	+++	+++	1 : 2000	0	0
1 : 4	+++	+++	++	+++	1 : 4000	0	+
1 : 8	++–+++	+++	Spur	+++	1 : 8000	Spur	+++
1 : 16	++	+++	„	+++	1 : 12 000	+++	+++
1 : 20	+	+++	0	+	1 : 20 000	+++	+++
1 : 32	0	+++	0	+–++	1 : 32 000	+++	+++
1 : 40	0	++–+	0	+	1 : 40 000	++–+++	+++
1 : 80	0	+	0	Spur	1 : 80 000	Spürchen	+++
1 : 100	0	+	0	„	1 : 100 000	„	+++
1 : 200	0	Spur	0	Spürchen	1 : 200 000	0	+
0	0	0	0	0	0	0	0

Durch die vorangehende irreversible Koagulation ist also der Sublimatlösung so viel Sublimat entzogen, daß sie bei einer Verdünnung von 1 : 2, was einer Konzentration von 2000 entspräche, wenn keine Hämolyse vorangegangen wäre, im Falle A, ungefähr die für die Sublimatkonzentration 1 : 8000 charakteristischen Einwirkungen zeigt. Im Falle B entspricht die Wirkung ungefähr einer Sublimatlösung von ca. 1 : 32 000. Es ist also durch die irreversible Koagulation der größte Teil des Sublimats gebunden worden, wie bereits Dohi und Ritz gezeigt haben. Es scheint, als ob aus der verdünnten Lösung im Falle B mehr Sublimat entzogen worden wäre. Im Anschluß daran wurde untersucht, ob die Konzentration oder die absolute Menge des $HgCl_2$ den Verlauf der Hämolyse bedingt. Zu diesem Zwecke wurden Hämolysen mit verschiedenprozentigen Ochsenblutkörperchenaufschwemmungen mit Sublimat vorgenommen.

$HgCl_2$	Ochsenblutkörperchenaufschwemmung			
	20-proz. nach 24ʰ	10-proz. nach 24ʰ	5-proz. nach 23ʰ	2.proz. nach 24ʰ
1 : 1000	irreversibel +++ u. Niederschlag +++	Spur	0	0
1 : 2000	+++ u. Niederschlag ++	+–++	0	0
1 : 4000	+++ „ „ ++	+++	+	Spürchen
1 : 8000	+++ „ „ +	+++	++	++
1 : 16 000	+++ „ „ +	+++	+++	+++
1 : 32 000	++	+++	+++	+++
1 : 40 000	+–++	+++	+++	+++
1 : 80 000	+–++	++	+++	+++
1 : 100 000	+	++	+++	+++
1 : 200 000	+	+	++–+	++
0	0	0	0	0

irrevers. / irreversibel / irreversibel

In einem weiteren Versuch wurden in jedem Röhrchen 2 Tropfen 50-proz. Blutkörperchen in folgender Weise hämolysiert:

$HgCl_2$	1 : 4000 nach 24ʰ	1 : 8000 nach 24ʰ	1 : 16 000 nach 24ʰ	1 : 32 000 nach 24ʰ
1 ccm	++–+++	+++	+++	++–+++
2 „	teils + irreversibel	fast +++	+++	+++
4 „	Spur	++–+++	fast +++	+++
8 „	0	Spur–+	„ +++	+++
16 „	0	Spürchen	Spur–+	+++
0	0	0	0	0 irreversibel

irreversibel / irreversib. / irrevers.

Vermehrung der Blutkörperchen wirkt also wie Verdünnung der Sublimatkonzentration, d. h. die irreversible Zone verschwindet, die hämolytische Wirkung wird nach oben geschoben.

Aus diesen beiden Versuchen ergibt sich, daß die irreversible Koagulation der roten Blutkörperchen nur von der absoluten Menge $HgCl_2$ abhängt (von 1 : 4000 sind 4 ccm erforderlich, von 1 : 8000 8 ccm, von 1 : 16 000 16 ccm).

Auch die Hämolyse steht (nach dem Koagulationsbefund naturgemäß) in erster Linie in Zusammenhang mit der absoluten

Menge $HgCl_2$, doch scheint die Funktion eine kompliziertere zu sein (fast komplette Hämolyse bei <1 ccm 1:4000, 2 ccm 1:8000, 8 ccm 1:16000, >16 ccm 1:32000).

Welche Bedeutung hat die saure Reaktion des $HgCl_2$ für die Sublimathämolyse?

5-proz. Ochsenblutkörperchen wurden mit abfallenden Mengen Sublimat und so viel HCl versetzt, daß die HCl-Konzentration schließlich $\frac{n}{2000}$ und $\frac{n}{8000}$ war. (Neutralisation durch die alkalischen Bestandteile der Blutkörperchen hierbei unberücksichtigt.)

$HgCl_2$	HCl $\frac{n}{2000}$ nach 48h	HCl $\frac{n}{8000}$ nach 48h	Kontrolle nach 48h
1:200	0	0	0
1:400	0	0	0
1:800	0	0	0
1:1200	0	0	0
1:1600	0	0	0
1:2000	Spürchen	0	0
1:2400	Spur	Spürchen	0
1:4000	++	++	++—+++
1:8000	+++	+++	+++
1:16000	+++	+++	+++
1:32000	+++	+++	+++
0	0	0	0

(HCl $\frac{n}{2000}$: 1:200 bis 1:2400 irreversibel; HCl $\frac{n}{8000}$: 1:200 bis 1:2400 irreversibel; Kontrolle: 1:200 bis 1:2400 irreversibel)

Durch die Verstärkung der sauren Reaktion infolge HCl-Zusatz sind also, wenigstens nach 48 Std., keine wesentlichen Veränderungen eingetreten, die hämolytische Zone ist ein wenig nach oben gerückt, vielleicht bedingt durch die wenn auch nur unbedeutend verminderte $HgCl_2$-Ionisation, die irreversible Fällungszone hat sich jedoch sonderbarerweise verbreitert. Da wir gesehen haben, daß die irreversible Fällung durch die Hg-Ionen verursacht wird, und da durch den Zusatz von HCl die Ionisation des $HgCl_2$ und damit die irreversible Fällung ein wenig zurückgedrängt werden müßte, ist anzunehmen, daß der Säurezusatz in noch aufzuklärender Weise begünstigend auf die irreversible Fällung wirkt.

Zu berücksichtigen ist, daß Sublimat in salzsäurehaltigem Wasser wahrscheinlich eine komplexe Säure von der Zusammensetzung $[HgCl_4]H_2$ bildet.

Zeitlicher Verlauf der Sublimathämolyse.

Um über den zeitlichen Verlauf der Sublimathämolyse ein Bild zu gewinnen, wurde folgender Versuch angestellt:

20 ccm einer 5-proz. Ochsenblutkörperchenaufschwemmung wurden mit 20 ccm 1-prom., dgl. mit 20 ccm 0,5-proz. $HgCl_2$ versetzt und dann in den Brutschrank gebracht. Alle 10 Minuten wurde 1 ccm in 8 ccm Wasser gebracht. Aus dem Verhalten der Blutkörperchen,

dem Wasser gegenüber, kann konstatiert werden, ob und wann gewisse Effekte eingetreten waren. Aus den Versuchen ergab sich, daß bei Benutzung der Brutschranktemperatur bei $HgCl_2$ 1:2000 und 1:4000 die Blutkörperchen irreversibel gefällt waren. Die Reaktion verläuft also zu rasch für die Beobachtung. Der Versuch wurde daher bei Zimmertemperatur und nach 24 Std. im Eisschrank in der Konzentration 1:4000 wiederholt.

Bei Zimmertemperatur	Nach 24h im Eisschrank Niederschlag	Blutkörperchen
nach 10′ teilweise Hämolyse	diffuser Niederschlag	wenige deformierte Blutkörperchen
„ 20′ dgl.	„ „	„ „ „
„ 30′ „	schleimig	wenige, teils deformierte Blutkörperchen
„ 40′ „	mäßig kompakt	mäßig zahlreich, mittelgut erhalten
„ 50′ „	kompakt	ziemlich zahlreich, gut erhalten
„ 60′ „	kompakter Niederschl.	„ „ „ „
„ 1h 20′ „	„ „	Blutkörperchen meist erhalten
„ 1h 40′ „	„ „	„ „ „
„ 2h 40′ „	„ „	„ „ „
„ 3h 10′ „	kompakt	zahlreich gut erhalten, vielleicht etwas gequollen
„ 3h 40′ „	ziemlich gering	ziemlich zahlreich, gequollen
„ 4h 10′ „	geringer Niederschlag	nicht sehr zahlreich, meist gequollen
„ 24h fast vollkommene Hämolyse		

(diffuser Niederschlag bis schleimig: nicht agglutiniert; kompakt bis geringer Niederschlag: nicht agglutiniert)

In den ersten 30 Minuten werden die Blutkörperchen nur zum kleinsten Teil fixiert, lösen sich infolgedessen in Wasser, die Lösung bildet nachträglich mit dem $HgCl_2$ einen Niederschlag. — Nach 40 Min. bis 3 Std. überwiegt die fixierende Wirkung. Nach 3 Std. überwiegt der Effekt der hämolytischen Wirkung den fixierenden. Nach 24 Std. fast komplette Hämolyse.

Wie erfolgt die Verteilung von $HgCl_2$ zwischen Eiweiß und Blutkörperchen?

Um zu entscheiden, wie die irreversible Fällung von Eiweiß in Vollserum durch Anwesenheit von Blutkörperchen (Vollblut) beeinflußt wird, wurde eine Vollbluthämolyse durch Sublimat verglichen mit der irreversiblen Fällung des Eiweißes durch $HgCl_2$ in Vollserum und 5-proz. Serum (siehe Tabelle auf S. 44).

Wir sehen also, daß mit $HgCl_2$ bei Vollserum Trübung bis 1:16000 resp. irreversible Niederschläge bis 1:1000 auftreten. Vergleicht man die Einwirkung des $HgCl_2$ auf Vollblut damit, so findet man vollkommen irreversible Fällung nur bei 1:200 und 1:400, leichte Trübung von 1:800 bis 1:2400. Die Blutkörperchen entziehen somit bei der Hämolyse der Lösung $HgCl_2$, so daß die irreversible Eiweißfällung herabgesetzt wird. Die leichten Trübungen bei der Vollbluthämolyse

$HgCl_2$	Vollserum 1ʰ im Brutschrank, dann Eisschrank		Vollserum 1ʰ im Brutschrank, dann Eisschrank		Nebenstehendes mit aq verdünnt	5-proz. Serum	Mit aq verdünnt
	sofort	nach 48ʰ Eisschrank	sofort	nach 24ʰ (auch n. 3×24ʰ keine weiteren Veränderungen	nach weiteren 48ʰ	sofort	nach 48ʰ
1:200	0	0 } irreversibel	dicker Niederschlag	dicker Niederschlag	irreversibler Niederschlag	Niederschlag	irreversibl. Niedersch.
1:400	0	0 } irreversibel	dgl. (milchig)	dgl.	dgl.	„	dgl.
1:800	0	++	Trübung	starke Trübung	„	„	„
1:1200	+	++—+++ } Trüb.	„	Trübung	irreversible Trübung	„	„
1:1600	++	++—+++ } Trüb.	„	leichte Trübung	abnnehm. irrevers. Trübung	„	„
1:2000	fast +++	++—+++ } leichte Trüb.	„	„ „	dgl.	„	„
1:2400	„ +++	++—+++ } leichte Trüb.	„	„ „	„	„	„
1:4000	+	+++	„	„ „	„	starke Trübung	„
1:8000	Spur	++—+++	„	„ „	Spur	ganz zarte Trübung	„
1:16 000	0	++	ganz zarte Trübung	ganz zarte Trübung	0	0	0
1:32 000	0	Spur—+	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0

dürften, wenigstens in den Konzentrationen 1:2000 und 1:2400, da hier fast komplette Hämolyse stattfindet, zum überwiegenden Teil auf Eiweißausfällung vom Serum zurückzuführen sein.

Das Verteilungsverhältnis von Sublimat zwischen Serumeiweiß und Blutkörperchen ist also in diesem Fall rund 1:3, d. h. es verbindet sich rund 3mal soviel $HgCl_2$ mit den Blutkörperchen wie mit dem Serumeiweiß[1]).

Ablenkung der Sublimathämolyse durch Lipoide.

Es wurde die Hämolyse mit $HgCl_2$ bei Anwesenheit von Lecithin und Cholesterin resp. Lecithin + Cholesterin ausgeführt. Es wurden verwendet: 5-proz. Ochsenblutkörperchenaufschwemmung.

Lecithin als 1-proz. Emulsion; hergestellt durch Lösen von 1 g Lecithin in 10 ccm Aether, verdünnt auf 100 ccm physiologische NaCl. Aether durch Luftdurchblasen entfernt.

Cholesterin als ca. 0,25-proz. Emulsion; hergestellt durch Lösen in heißem Aceton, verdünnt auf 100 ccm physiologische NaCl. Aceton durch Erwärmen entfernt.

Lecithin + Cholesterin als 0,5-proz. Lecithin + ca. 0,125-proz. Cholesterin; hergestellt durch Mischen der Lösungen; verdünnt auf 100 ccm physiologische NaCl. Entfernung des Aethers und Acetons auf dem Wasserbade.

1) Vgl. auch die Entziehung des Sublimats durch Serum aus sublimatgehärteten Blutkörperchen (H. Sachs, l. c.).

In diesen Emulsionen wurde eine 1-proz. $HgCl_2$-Lösung hergestellt und mit den reinen Emulsionen aufgefüllt, so daß jedes Röhrchen enthielt:

A. Lecithin: 0,5-proz. Lecithinemulsion,
B. Cholesterin: ca. 0,125-proz. Cholesterinemulsion,
C. Lecithin-Cholesterin: 0,25-proz. Lecithin- + 0,062-proz. Cholesterinemulsion.

$HgCl_2$	physiologische NaCl (Kontrolle) nach 20ʰ	A. Lecithin	B. Cholesterin	C. Lecithin + Cholesterin
1:200	0	0 } irreversibel	0	0
1:400	0	0 } irreversibel	0	0 } irrevers.
1:800	Spürchen	Spürchen } irreversibel	0	0
1:1200	„	Spur } irreversibel	Spürchen } irreversibel	Spürchen—Spur } irrevers.
1:1600	„	+ } Agglutination } irreversibel	0	„ „
1:2000	Spur	+ } Agglutination } irreversibel	Spur	Spur
1:2400	„	++ } Agglutination } irreversibel	Spürchen	+—++
1:4000	+—++	fast +++	+	+—++
1:8000	++—+++	+++	++	++
1:16 000	+++	+++	+++	+++
1:32 000	+++	+++	+++	+++
0	0	+	0	kleines Spürchen

Veränderte Wiederholung.
Lecithin = 0,4-proz. Emulsion,
Cholesterin = 0,2-proz. Emulsion,
Lecithin-Cholesterin = 0,2-proz. Cholesterin + 0,4-proz. Lecithin.

In diesen Emulsionen wurde eine 1-proz. $HgCl_2$-Lösung hergestellt und mit den reinen Emulsionen aufgefüllt, so daß jedes Röhrchen enthielt:

A. Lecithin: 0,2-proz. Lecithinemulsion,
B. Cholesterin: 0,1 Cholesterinemulsion,
C. Lecithin-Cholesterin: 0,2-proz. Lecithin + 0,1-proz. Cholesterinemulsion.

Es wurde wieder 5-proz. Ochsenblutkörperchenaufschwemmung verwendet.

$HgCl_2$	Kontrolle		A. Lecithin		B. Cholesterin		C. Lecithin-Cholesterin	
	sofort	nach 24ʰ	sofort	nach 24ʰ	sofort	nach 24ʰ	sofort	nach 24ʰ
1:1000	0	0 } irrevers.	Spürchen	0 } irrevers.	0	0 } irrevers.	0	0 } irrevers.
1:2000	0	0 } irrevers.	„	0 } irrevers.	0	0 } irrevers.	0	0 } irrevers.
1:4000	Spürchen	Spur } irrevers.	+	Spur } irrevers.	0	Spür. } irrevers.	Spur	Spur } irrevers.
1:8000	++	+++	++	++—+++	++	++—+++	+	++—+++
1:16 000	++—+++	+++	++—+++	+++	++—+++	+++	Spur	++—+++
1:32 000	+—++	+++	++	++—+++	+	++—+++	0	++
1:40 000	Spur	+++—++	++	++—+++	0	+—++	0	++
1:80 000	Spürchen	++—+++	+—++	++	0	Spur	0	+
0	0	0	Spürchen	+	0	0	0	Spur

Man sieht deutlich, wie durch Cholesterinzusatz die Hämolyse besonders in den Anfangsstadien herabgedrückt wird; diese Verschiebung

erreicht ihren Höhepunkt bei Lecithin-Cholesterinemulsion, wo unter Umständen überhaupt keine komplette Hämolyse mehr stattfindet. Nach 24 Std. erfolgt ein teilweiser Ausgleich.

Giftwirkung.

Im Anschluß an die vorangegangenen Versuche wurde die Veränderung der Giftigkeit von $HgCl_2$ bei subkutaner Injektion an weißen Mäusen bei veränderter NaCl-Konzentration untersucht.

Versuch I.

Mäuse Gewicht	$HgCl_2$ 1-prom.	in NaCl	
1) 19 g	1 ccm	0,85-proz.	nach 23^h in Agonie † $> 25^h < 43^h$
2) 19 g	1 „	1,7- „	nach 3^h schweres, ruckweises Atmen † $> 6^h < 17^h$
3) 19 g	1 „	3,4- „	nach 3^h langsames, schweres Atmen † $> 6^h < 17^h$
4) 19 g	1 „	6,8- „	nach 3^h in Agonie † $> 6^h < 17^h$
			Versuch II.
1) 17,5 g	2 ccm	0,85-proz.	nach 3^h beschleunigte Atmung † $> 6^h < 17^h$
2) 17,5 g	2 „	1,7- „	† ca. 3^h
3) 17,5 g	2 „	3,4- „	nach 3^h schwer krank, verlangsamte Atmung † 5^h
4) 17,5 g	2 „	6,8- „	nach 3^h in Agonie † 4^h
			Versuch III.
1) 21,5 g	0,7 ccm	0,85-proz.	zeigt nach 23^h Freßlust; nach 2 Tagen in Agonie † 3×24^h
2) 22 g	0,7 „	1,7- „	nach 23^h schwer krank † $> 24^h < 43^h$
3 22 g	0,7 „	3,4- „	nach 3^h beschleunigte Atmung, nach 2 Tagen schwer krank; † 4 Tage
4) 21,5 g	0,7 „	6,8- „	nach 3^h krank, etwas beschleunigte Atmung † $> 6^h < 17^h$

Wir sehen also, daß mit steigendem Kochsalzgehalt, d. h. mit dem Wachsen der hämolytischen Komponente (so wollen wir es einmal der Kürze halber nennen), eine Erhöhung der Giftigkeit des $HgCl_2$ verbunden ist.

Ich registriere diese Versuche hier, ohne in die Beweiskraft derselben einzutreten: die Schädigung durch höhere NaCl-Konzentrationen kann ja auch durch Einwirkung auf den Tierkörper (statt auf das $HgCl_2$) bedingt sein.

Ferner wurde noch die Einwirkung von Sublimat auf Frösche beobachtet. Die Tiere befanden sich stets in 1 l Lösung, die täglich erneuert wurde.

Frosch von 12 g in $HgCl_2$ 1 : 20000 gesetzt
† > 24 Std. < 48 Std.
Gewicht nach ca. 24 Std. (nach dem Tod) 15,48 g
„ „ 3×24 „ „ „ „ 17,33 g

Die Gewichtszunahmen, die vermutlich auf Quellungserscheinungen zurückzuführen sind, beginnen anscheinend erst nach dem Tode.

Eine Vorwiegung des nachstehend beschriebenen Frosches ergab an je 5 Tagen vor dem Versuch ein ziemlich konstantes Gewicht.

Frosch in Sublimat 1 : 100000.

Gewicht vor dem Versuch 11,5—12,5 g. Das Gewicht blieb konstant 11,5 g bis der Tod nach 3×24 Std. erfolgte.

9. Jan. 1911.	In Sublimat		11,5 g
10. „ „	„	„	11,5 g
11. „ „	„	„	11,5 g
12. „ „	† n. 3×24 Std.		11,5 g

Dann stieg das Gewicht binnen weiteren 11×24 Std. bis auf 17,50 g (infolge Quellung) an, um dann binnen weiteren 4×24 Std. auf 14,50 g durch Entquellung abzusinken.

Der Tod dürfte nicht etwa durch Hämolyse erfolgt sein, da noch beim eben gestorbenen Tier Blutkörperchen in den Schwimmhäuten zu erkennen waren.

Frosch in Sublimat 1 : 200000.

In 6-tägiger Vorperiode besaß das Tier ein konstantes Gewicht von 28—29 g. Das Tier behielt binnen 12 Tagen sein normales Durchschnittsgewicht von ca. 28 g. Nach 3 Tagen lösten sich ganz zarte Häute ab. In dieser Periode wurde das Tier für 2 Tage in sein gewöhnliches Milieu (Wasser mit Moos) gesetzt. Es bewies auch Freßlust und verzehrte einen Wurm. Vom 13. Tage ab begann sein Gewicht ganz langsam bis auf 24,5 g zu sinken und blieb, solange es unter Beobachtung war (im ganzen 31 Tage), am Leben. Ganz auffallend war die Umfärbung des Tieres etwa 14 Tage nach Beginn des Versuches. Es wurde ganz hellgrün; die Haut war viel durchsichtiger und an Nase und Vorderfüßen erfolgte Blutaustritt in das Hautgewebe.

Geschmack.

Im Zusammenhang mit diesen Giftigkeitsversuchen wurde geprüft, bei welcher Konzentration man $HgCl_2$ zu schmecken beginnt (an 2 Versuchspersonen):

Bei $HgCl_2$ 1 : 50000 macht sich der Geschmack geltend, wenn die Lösung von 17° 1 Min. im Mund behalten wird.

Bei 1 : 100000 von 17° C war keine Spur zu schmecken.

1 : 100000 von 37° C; 1 Min. im Mund leichter Geschmack; nach dem Ausspeien deutlicher Nachgeschmack.

1 : 150000 von 37° C 1 Min. im Mund. Die eine Versuchsperson schmeckt nichts, die andere hat nach dem Ausspülen deutlichen Nachgeschmack.

1 : 200000 von 37° C keine der Versuchspersonen hat eine Geschmacksempfindung.

Die Grenze der Geschmacksempfindung liegt also bei ca. 1 : 150000, d. h. annähernd bei der Grenze der hämolytischen Wirkung und der Giftwirkung auf den Frosch.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

1) Parallel mit der irreversiblen Koagulation der Blutkörperchen in höheren Sublimatkonzentrationen geht die irreversible Ausfällung der eiweißartigen (Hämoglobin-)Bestandteile durch Sublimat. Wird die Sublimatkonzentration so weit erniedrigt, daß Hämoglobin oder Serum nicht mehr gefällt wird, so tritt bei den Blutkörperchen Hämolyse ein.

2) Für die irreversible Koagulation der Blutkörperchen und deren eiweißartige Bestandteile ist nur das Quecksilber-Ion verantwortlich. Dies ergibt sich daraus, daß nur ionisierte Quecksilberverbindungen eine irreversible Koagulation bewirken. Die irreversible Koagulationszone nimmt ab und zu mit der geringeren oder stärkeren Ionisation der untersuchten (meist organischen) Quecksilberverbindungen.

3) Erniedrigt man die Ionisation des Quecksilberchlorids durch Zusatz von NaCl (womit automatisch die Konzentration der Quecksilbermolekeln steigt), so wird auch die Zone der irreversibeln Koagulation verkleinert.

4) Es ist wahrscheinlich gemacht, daß für die Hämolyse die Molekeln der untersuchten Quecksilberverbindungen verantwortlich sind. Der strikte Beweis dafür steht noch aus, da es keine vollkommen ionisierte Quecksilberverbindungen gibt.

5) Auch metallisches Quecksilber und Quecksilberoxyd (in Pulverform und als Kolloid) hämolysieren Blutkörperchen. Da Quecksilber in Wasser unlöslich, durch Vermittlung von Lipoiden jedoch etwas löslich ist, so muß die Hämolyse durch Vermittlung der Lipoide der Blutkörperchen erfolgen.

6) Bei der irreversibeln Koagulation von Blutkörperchen durch Sublimat wird, wie aus Versuchen früherer Autoren hervorgeht, Quecksilber gebunden. — Für diese Koagulation ist, bezogen auf die gleiche Blutkörperchenmenge, nur die absolute Menge des Quecksilbers (nicht seine Konzentration) maßgebend, sie ist ihr proportional. Auch für die Hämolyse ist in erster Linie die absolute Menge des Quecksilbers maßgebend, doch ist die Funktion eine kompliziertere als bei der Koagulation.

7) Es wurde der zeitliche Verlauf der Sublimathämolyse verfolgt (vgl. die Angaben auf S. 42 u. 43).

8) Es werden frühere Versuche bestätigt, nach denen durch Gegenwart von Albumin und Cholesterin, sowie Cholesterin + Lecithin das Sublimat von den Blutkörperchen abgelenkt und der hämolysierenden Wirkung entzogen wird.

9) Die Grenze der hämolytischen Wirkung auf Blutkörperchen, der Giftwirkung auf den Frosch, und der Wirkung auf die Geschmacksempfindung beim Menschen liegen etwa auf gleicher Konzentrationsstufe (1 : 150000). Da in dieser niederen Konzentration eine Wirkung auf Eiweißkörper durch die bisherigen chemischen, physikalischen und mikroskopischen Methoden nicht nachzuweisen ist, so ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß das Sublimat durch Vermittlung der Lipoidkomponente die drei verschiedenen Wirkungen auslöst.

Auch beim Warmblüter (weiße Maus) steigt die akute Giftigkeit mit dem Wachsen der hämolytischen Komponente des Sublimats (durch Zusatz von Kochsalz). Es besteht auch hier eine erhebliche Wahrscheinlichkeit, daß nicht die eiweißkoagulierende Wirkung der Quecksilberionen, sondern die durch die Lipoide vermittelte Wirkung der Quecksilbermolekel die toxische Wirkung ausübt.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4814