Über Kampfgasvergiftungen.

VI. Die Chlorpikrinvergiftung.

Nach Untersuchungen von
Flury, Gildemeister, Gros, Heitzmann, Heubner, Loewe,
Soika u. a.

Bearbeitet von
M. Gildemeister und W. Heubner.

(Aus dem Physiologischen Laboratorium der Kaiser Wilhelms-Akademie für das
militärärztliche Bildungswesen.)

Mit 24 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. November 1920.)

Inhalt.

I. Allgemeines über Chlorpikrin (S. 291).	2. Berechnung der Konzentrationsabnahme einer mit Gas beschickten und mit Luft durchspülten Flasche (S. 321).
II. Wirkung auf das Blut (S. 293).	3. Ergebnisse (S. 322).
III. Wirkung am Kaltblüter (S. 294).	VIII. Inhalation mäßiger Dosen (S. 325).
IV. Wirkung auf überlebende Gefäße (S. 296).	A. Allgemeines Vergiftungsbild (S. 325).
V. Allgemeine Giftigkeit an Säugern (S. 296).	B. Atmung und Kreislauf (S. 333).
A. Intravenöse Injektion (S. 296).	1. Blutdruckversuche (S. 333).
B. Subcutane Injektion (S. 299).	2. Versuche am isolierten Herzkreislauf (S. 342).
C. Percutane Zufuhr (S. 300).	3. Phosgenversuche (S. 346).
D. Innerliche Zufuhr (S. 301).	C. Stoffwechsel (S. 351).
VI. Inhalation höchster Dosen (S. 302).	IX. Allgemeine Erörterungen (S. 360).
A. Methodik (S. 302).	A. Charakteristik des Giftes (S. 360).
B. Ergebnisse (S. 306).	B. Probleme der Reizgasvergiftung (S. 362).
VII. Inhalation hoher Dosen (S. 312).	C. Die Chlorpikrinvergiftung am Menschen (S. 365).
A. Allgemeines Vergiftungsbild (S. 312).	X. Zusammenfassung (S. 366).
B. Versuche am isolierten Herzkreislauf (S. 319).	
1. Methodik (S. 319).	

I. Allgemeines über Chlorpikrin.

Chlorpikrin oder Nitrochloroform von der Formel $\text{CCl}_3 \cdot \text{NO}_2$ ist eine ziemlich leicht bewegliche farblose Flüssigkeit mit dem Siedepunkt 113° und dem spezifischen Gewicht 1,69. Es verdampft schon bei gewöhnlicher Temperatur mit merklicher Geschwindigkeit unter Entwicklung äußerst heftig reizender Dämpfe von charakteristischem Geruch. In

Wasser ist es schwer löslich, in organischen Flüssigkeiten dagegen leicht, z. B. ist es mischbar mit Äther. Tagelange Berührung mit Wasser bei Zimmertemperatur hat keinen Einfluß auf die Substanz ¹⁾.

Am empfindlichsten für die Reizwirkung der Dämpfe ist beim Menschen die Hornhaut des Auges. Die Grenze der Erträglichkeit liegt für nicht gewöhnte Personen etwa bei einer Konzentration von 100 mg pro Kubikmeter Luft (1 : 10 Millionen). Am Reflexfrosch fand Gros Chlorpikrin in Lösung etwa 27 mal stärker reizend als Salzsäure und 2 mal so wirksam wie Perchlormeisensäuremethylester (Perstoff).

Die Oberflächenspannung des Wassers wird durch die in Lösung gehende Menge Chlorpikrin kaum verändert. Destilliertes Wasser, das in einem Stalagmometer bei 8° die Tropfenzahl 55 lieferte, wurde mit Chlorpikrin etwa eine Viertelstunde lang geschüttelt, dann durch zweimaliges Filtrieren geklärt. Diese gesättigte Lösung lieferte in dem gleichen Stalagmometer bei 8° die Tropfenzahl 55²/₃. Nach Verdünnung mit dem gleichen Volumen Wasser wurde die Zahl 55¹/₂ gefunden.

Über die chemische Reaktionsfähigkeit des Chlorpikrins unter biologischen Bedingungen stellte S. Loewe folgende Untersuchungen an: In Reagensröhrchen wurde je eine Schicht Gelatine von mehreren Zentimetern Höhe zur Erstarrung gebracht, die mit Jodkalium-Stärke (I) oder ganz schwach alkalischem Lackmus (II) versetzt war; auf die Oberfläche der Gelatine wurden einige Tropfen einer Probe Chlorpikrin gegeben, die von Chemikern als rein bezeichnet war. In Übereinstimmung mit den Feststellungen von Rona zeigte sich, daß eine Rötung der Lackmusgelatine völlig ausblieb, die in analogen Versuchen bei mehreren anderen Kampfstoffen, z. B. Perchlormeisensäureester stark ausgesprochen, bei Dichloräthylsulfid und Chloraceton schwach, doch deutlich erkennbar war. Statt dessen trat eine Entfärbung (Bleichung) der Lackmusgelatine auf, die bei ihrem Fortschreiten in die Tiefe während einer 90stündigen Beobachtungszeit sehr genau Schritt hielt mit dem Vordringen einer Bläuung der Jodkaliumstärkelatine im Versuch I. Beide Erscheinungen setzten sehr langsam ein, was besonders im Vergleich mit typischen Oxydationsmitteln auffiel; sie waren z. B. 1 Std. nach Ansetzen der Versuche nur sehr schwach an der Oberfläche ausgebildet, um dann aber weiterhin in 4 Tagen stetig bis zu einer Tiefe von 7—8 mm fortzuschreiten.

Beim Versetzen einer sehr verdünnten wässrigen Lösung von Methylenblau mit Chlorpikrin trat keine andere Veränderung ein, als daß die am Boden befindliche Chlorpikrinschicht sich etwas blau anfärbte; von einer Reduktion des Farbstoffes, wie sie z. B. durch Dichloräthylsulfid herbeigeführt wurde, war keine Spur zu erkennen.

Chlorpikrin besitzt also (in den zur Verwendung kommenden Präparaten) deutlich oxydierende Eigenschaften, wobei es fraglich bleibt, welche Gruppe des Moleküls und welche chemische Umsetzung dabei

¹⁾ Siehe bei Rona, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., dieser Band S. 19.

beteiligt ist. Vielleicht tritt unter den Bedingungen dieser Versuche eine Abspaltung von salpetriger Säure ein, deren Menge nur nicht zu einer Rötung des Lackmus ausreichte (vgl. dazu unten S. 294).

Denkbar bleibt natürlich, daß doch vorgebildete Verunreinigungen Träger der oxydativen Wirkung wären; ein Argument dagegen, wenn auch kein zwingendes, ist der langsame und gleichmäßige Verlauf der beobachteten Reaktionen während fast 4 Tagen.

II. Wirkung auf das Blut.

(z. T. nach Versuchen von Flury).

Nach gründlichem Durchschütteln von 10 ccm Katzenblut mit 1 Tropfen Chlorpikrin färbte es sich im Verlauf einer Viertelstunde tief schokoladenbraun und wies im Spektroskop einen starken Methämoglobinstreifen auf. Auch 100fach verdünntes, lackfarbenes Blut reagierte beim Schütteln mit 1 Tropfen Chlorpikrin binnen wenigen Minuten mit Braunfärbung und zwar auch nach Versetzen mit Soda, so daß die Bildung von Säurehämatin nicht die Ursache sein konnte.

Nach Versetzen eines 10 proz. Breis von gewaschenen Hammelblutkörperchen mit der gleichen Menge einer 0,9 proz. Kochsalzlösung, die mit Chlorpikrin geschüttelt und filtriert war, stark nach Chlorpikrin roch, aber keine ungelösten Chlorpikrintröpfchen enthielt, war bei Vergleich mit einer Kontrolle, die als Zusatz einfache Kochsalzlösung erhielt, fast sofort ein Farbenunterschied erkennbar; nach 3 Min. war die Farbe der Probe braunrot, der Methämoglobinstreifen deutlich; nach 17 Min. war Schokoladenfarbe erreicht.

1 Std. nach dem Ansetzen der Probe hatten sich die braunen Blutkörperchen gut abgesetzt genau wie die ziegelroten der Kontrolle. Nach $1\frac{1}{2}$ Std. wurde ein Teil der Probe mit schwach alkalischer Hydrazinlösung versetzt und mit Luft geschüttelt; es traten deutliche Oxyhäoglobinstreifen hervor, obwohl der Hauptfarbenton der Lösung braun blieb; offenbar lag also in diesem Zeitpunkt eine Mischung von Hämatin und Methämoglobin vor. — Nach 3 Std. (also $1\frac{1}{2}$ Std. später) war in der unberührt gebliebenen Chlorpikrinprobe totale Hämolyse eingetreten. Der Geruch nach Chlorpikrin war völlig verschwunden.

Der Versuch wurde in gleicher Weise mit geringen Abänderungen wiederholt, ebenso im Parallelversuch mit vorher aufgelösten Blutkörperchen angesetzt — stets mit gleichem Erfolge; nur verlief die Farbänderung des Hämoglobins in der hämolysierten Probe stets rascher.

In diesen und einigen ähnlichen Versuchen wurde von mehreren Beobachtern unabhängig voneinander der Eindruck gewonnen, daß das Chlorpikrin neben seiner Wirkung auf den Blutfarbstoff auch eine hämolytische, also am Stroma der Blutkörperchen angreifende Wirkung besitzt. Als bloße Folgeerscheinung der Farbstoffumwandlung kann die

zwar verzögert einsetzende, aber dann rasch vollendete Hämolyse nur schwer gedeutet werden.

Auffallend rasch ist das Tempo der Reaktion zwischen Chlorpikrin und Blutfarbstoff, wenn man bedenkt, daß nach den sonstigen Erfahrungen die anorganische wie organische Nitrogruppe erst zur Nitroso- oder Hydroxylaminstufe reduziert werden muß, ehe sie methämoglobinbildend wirkt¹⁾. Nach den oben geschilderten Versuchen an Jodkalium-Stärke-Gelatine (vgl. S. 292) darf jedoch angenommen werden, daß die Substanz unmittelbar oxydierend auch auf den Blutfarbstoff einwirkt — vorausgesetzt, daß die verwendeten Proben nicht bereits Verunreinigungen der Nitrostufe u. dgl. enthielten. Ein sehr kräftiges Argument für eine Reaktion des Chlorpikrins selbst bildet die Tatsache, daß der Geruch der Substanz während der Berührung mit Blut vollständig verschwindet.

Daß eine Reduktion des Chlorpikrins in meßbarem Umfang durch lebende Zellen erfolge, wie es nach den Untersuchungen von Neuberg und Welde²⁾, sowie von Lipschitz¹⁾ für andere Nitrokörper, darunter auch Nitromethan gilt, kann nicht als sehr wahrscheinlich angesehen werden angesichts der enormen Reiz- und allgemeinen Zellwirkungen, die die Substanz nach den Ergebnissen der folgenden Untersuchungen besitzt.

Wahrscheinlicher ist eine Analogie zum Tetranitromethan, das nach Hantzsch und Rinkenberger³⁾ zwar mit starkem Alkali nach der Formel $C(NO_2)_4 + 2 KOH = KNO_3 + KC(NO_2)_3 + H_2O$ Salpetersäure, mit abnehmendem Alkaligehalt aber nach Erich Schmidt⁴⁾ in zunehmendem Maße salpetrige Säure abspaltet; für Zehntel-Normallauge formuliert Schmidt die Reaktion folgendermaßen: $3 C(NO_2)_4 + 10 KOH = 2 KNO_3 + 2 KC(NO_2)_3 + 4 KNO_2 + K_2CO_3 + 5 H_2O$. Nach Gardner und Fox⁵⁾ zerfällt Chlorpikrin beim Kochen unter gewöhnlichem Druck nach der Formel $CCl_3NO_2 = NOCl + COCl_2$, also ebenfalls in Derivate der salpetrigen und der Kohlensäure.

III. Wirkung am Kaltblüter.

An kleinen Fischen und Kaulquappen erhoben Flury und Th. A. Maaß die auf Tafel 1 verzeichneten Befunde. Danach liegt die giftige (tödliche) Grenzkonzentration für die kleinen im Wasser lebenden Wirbeltiere ungefähr bei $2 \cdot 10^{-5}$ Gewichtsprozent Chlorpikrin.

Das Chlorpikrin wurde zu 1 oder 0,1 ccm auf 100 ccm Alkohol gelöst und davon die erforderliche Menge auf je 1 Liter Wasser gegeben. Die in der Tafel aufgeführten Zahlen sind auf Gewichtsverhältnis umgerechnet. — Die Fische (von 1–2 cm Länge) entstammten einer Zucht mit Elritzen, Karpfen und Bitterlingen.

Versuche an Insekten, die von Flury und Wille ausgeführt wurden, ergaben gleichfalls eine sehr hohe Giftigkeit des Chlorpikrins⁶⁾.

¹⁾ Vgl. W. Lipschitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **109**, 1920, S. 189.

²⁾ Biochem. Zeitschr. **60**, S. 472; **62**, S. 470; **67**, S. 18, 1914.

³⁾ Berichte der deutsch. chem. Ges. **32**, 1899. S. 628.

⁴⁾ Ebenda **52**, 1919. S. 400.

⁵⁾ Journ. Chem. Soc. London **115**, 1919, S. 1188, zit. nach Chem. Centralbl.

⁶⁾ Eine Veröffentlichung von Wille über diese Untersuchungen befindet sich im Druck (Zschr. f. angewandte Entomologie **7**, 1921). — Vgl. ferner G. Bertrand, C. r. de l'acad. des sciences 168, S. 742; 169, S. 441, 486, 1059. 1919 — zit. nach Chem. Centralblatt; — F. Burkhardt, Deutsche landwirtschaftl. Presse **47**, 417. 1920 — zit. nach Ronas Berichten **4**, S. 158.

Tafel 1.

Versuch Nr.	Art der Tiere	Zahl	Konzentration d. Chlorpikrins mit 10 ⁶ multipliziert	Nach Stunden	Völlig gesund	Überlebend
1	Kaulquappen	4	1,7	2 3		2 0
2	"	3	1,7	$\frac{1}{6}$ $\frac{1}{5}$		1 0
3	"	4	0,17	$1\frac{1}{2}$ $2\frac{1}{2}$ 24	4 2 0	4 2
4	"	1 1 1 1 1	1,7 0,68 0,34 0,22 0,17	24 24 24 24 24		0 0 0 0 1
5	Kaulquappe Fisch Kaulquappe Fisch Kaulquappe Fisch	1 1 1 1 1 1	} 0,34 } } 0,22 } } 0,17	24 24 24 24 24 24	1 0 1 1	0 0 1 1 1 1

An Fröschen wurde die Substanz durch H. Fieger¹⁾ und S. Loewe geprüft:

Die verwendeten Giftlösungen wurden durch Auflösung von Chlorpikrin in Alkohol hergestellt, der 10% Lecithin enthielt; diese alkoholische Lösung wurde aus einer feinen Pipette in Wasser ausgeblasen. Die entstehenden Emulsionen waren hinreichend stabil; doch wurden sie jeweils frisch bereitet, und zwar in Konzentrationen von 0,1 und 1 Volumprozent. Die Einverleibung geschah in den Bauchlymphsack von Esculenten.

Versuch 6. 0,1%, 1 cem ohne Wirkung.

Versuch 7. 1%, 0,5 cem. Nach 15 Min. kein Befund; nach 24 St. Tod eingetreten. Sektion: Bauchmuskulatur leicht bläulich gefärbt, Innenseite schmutzig braun, Magen und Darm ikterisch; Atrien des Herzens rötlich-blau, Kammer rostfarbig. Beide Lungen blaurot, stark injiziert.

Versuch 8: 1%, 1 cem. Tod nach 24 St. — Sektion: Mundboden und Bauch rosa gefärbt, Brustmuskulatur stark injiziert, Magen stark hyperämisch; Herz in toto violett, noch erregbar. Beide Lungen himbeerfarben, stark injiziert.

Versuch 9: 1%, 2 cem. Tod nach 16 St. — Sektion: Beide Lungen zeigen selbst bei extremstem Aufblasen stärkste Hyperämie und sind in kollabiertem Zustande tiefdunkel himbeerfarben.

Die tödliche Dosis für *Rana esculenta* liegt also zwischen 1 und 5 mg Chlorpikrin. Alle tödlich vergifteten Tiere starben innerhalb der ersten 24 Std. und zwar ohne vorherige Zeichen einer deutlich narkotischen oder sonstigen Wirkung. Außer einer starken Reizung in der näheren und weiteren Umgebung der Injektionsstelle fiel stets die starke Hyperämie der Lungen auf.

¹⁾ Vgl. auch dessen Inaugural-Dissertation, Göttingen 1918.

IV. Wirkung auf überlebende Gefäße.

(Versuche von Fieger und Loewe.)

Am ausgeschnittenen und nach Krawkow-Pissemski¹⁾ mit einer Arterienkanüle versehenen Kaninchenohr wurde die Änderung der Durchflußmenge unter dem Einfluß von Chlorpikrin geprüft. Die Durchströmung des Gefäßpräparates erfolgte mit Ringerlösung unter einem Druck von 59 cm Wasserhöhe. Verwendet wurden Verdünnungen einer Stammlösung, die in der früher geschilderten Weise (vgl. oben S. 295) als lecithinhaltige Emulsion mit 1% Chlorpikrin hergestellt war; von den Verdünnungen wurde jeweils 0,5 ccm in den Zuführungsschlauch für die Ringerlösung unmittelbar oberhalb der Arterienkanüle eingespritzt, während gleichzeitig die Tropfenzahl in der Zeiteinheit bestimmt wurde.

In einem Versuche (10) bewirkte eine Chlorpikrinkonzentration von 1 : 100 000 eine schwache, aber deutliche Verringerung der Tropfenzahl. An einem anderen Präparat, das zuvor auf Natriumhypochlorit und Wasserstoffsuperoxyd in der Konzentration 1 : 10 000 mit einer geringen Verengerung geantwortet hatte, verengte die gleiche Konzentration Chlorpikrin (1 : 10 000) die Gefäße in extremstem Maße: die Tropfenzahl ging von 16 in der Minute auf 0 zurück und blieb 20 Min. lang auf diesem Stande, um dann — allerdings erst nach vorübergehender Druckerhöhung — auf die vorherige Durchflußgröße von 16 Tropfen pro Minute zurückzukehren (Versuch 11).

Die Gefäßverengerung durch Chlorpikrin übertraf bei gleicher Versuchsanordnung sowohl Salzsäure wie auch alle geprüften Oxydationsmittel, nämlich außer Hypochlorit und Wasserstoffsuperoxyd auch p-Toluolsulfochloramin.

V. Allgemeine Giftigkeit an Säugern.

A. Intravenöse Injektion.

Versuche von Flury und Magnus [12], sowie Loewe und W. Müller²⁾ [13—17].)

Versuch 12: Katze von 1,76 kg erhält 8 mg Chlorpikrin (= 4,5 mg pro kg) in alkoholischer Lösung als Injektion in die Beinvene. Sofort danach schreit das Tier, leckt fortwährend Fell und Schnauze, sträubt die Haare und winselt leise einige Minuten lang. Nach einer halben Stunde unregelmäßige Atmung: stark beschleunigte wechselt mit langsamer, tiefer Flankenatmung. Dabei wechselt das Tier fortwährend seine Lage, fällt dabei auch einige Male zur Seite und zeigt auch beim Laufen eine leichte Ataxie. Ab und zu schreit es auf. Dieser Zustand hält etwa 2 Stunden lang an, während deren das Tier viel Wasser zu sich nimmt. Nach 3 Stunden verfällt es in leichten Schlaf (ohne jeden narkotischen Charakter), um von da an von weiteren Vergiftungssymptomen frei zu bleiben.

¹⁾ Vgl. W. Rischbieter, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **1**, 355. 1913. — S. A. Pissemski, Pflügers Archiv **156**, 1914, S. 426.

²⁾ Vgl. auch dessen Inaug.-Diss. Weitere Beiträge z. Kenntnis der resorptiven Wirkung der Oxydationsmittel. Göttingen 1919.

Versuch 13: Katze von 2,1 kg, erhält am 1. Versuchstage 1,5 ccm, am 15. Tage 2,0 ccm (= 32 mg pro kg), am 29. Tage 2,5 ccm und am 36. Tage 2,7 ccm einer 2proz. Emulsion von Chlorkipkrin intravenös. (Die Emulsion für die beiden letzten Injektionen war nicht frisch bereitet.) Jedesmal traten für einige Zeit Veränderungen der Atmung ein, die frequent und stoßweise vor sich ging; auch Erregungszustände waren in den ersten Minuten mehr oder weniger ausgeprägt, um später durch Erschöpfung und gedrücktes Wesen abgelöst zu werden. Nach den beiden letzten Injektionen wurde Schaum vor der Schnauze bemerkt, 10 Minuten nach der letzten Injektion trat der Tod ein. — Sektion: Lungen überlagern stark das Herz, 85 g schwer (= 40 g pro kg statt normal 7—8 g), emphysematös, auf den Hinterflächen violett marmoriert; perivaskuläres Bindegewebe leicht ödematös. In der linken Herzkammer Blutung unter dem Endokard. In der Milz einige punktförmige Hämorrhagien subperitoneal. In der Aorta, linken Subclavia und linken Carotis einige Stellen mit Verdacht auf beginnende Arterionekrose.

Versuch 14: Kaninchen von 1,92 kg erhält 1 ccm einer frischbereiteten 1proz. Chlorkipkrin-Lecithinemulsion (vgl. unter III, oben S. 295) in die Ohrvene (also 9 mg pro kg); kurz nach der Injektion lautes Schreien, große motorische Erregung mit Pupillenverengung, die 7 Minuten später verschwunden ist. Nach 16 Stunden wird das Tier tot, aber noch warm gefunden. — Sektion: Beide Pectoralisansätze sanguinolent-ödematös imbibiert; Thymus stark vergrößert. Lungen überlagern zum Teil das Herz, wiegen 12 g pro kg (normal 4—5 g beim Kaninchen); an einzelnen Stellen kleine teleangiektatische Herde, an anderen etwas schärfer umgrenzte hämorrhagische Fleckchen.

Versuch 15: Kaninchen von 2 kg erhält das gleiche wie in Versuch 6. In der zweiten Minute danach beginnt eine auffällige Atmungs- und allgemeine Erregung. Auch zeigt sich starke Füllung der venösen Gefäße an dem injizierten Ohr. 15 Minuten nach der ersten Injektion folgt eine gleiche, die wieder von starker, allgemeiner Erregung und Pupillenverengung gefolgt ist; zeitweise stellen sich sogar Kieferkrämpfe ein. Nach $3\frac{1}{2}$ Stunden ist die Erregung allmählich zurückgegangen. Das Tier hatte im ganzen 10 mg Chlorkipkrin pro kg erhalten. Nach $6\frac{1}{2}$ Stunden wird es mit rückwärtsgebeugtem Kopf tot vorgefunden; der Thorax ist hart und erweitert, Maul und Nase reichlich mit Schaum bedeckt. — Sektion: Während des Hautschnittes entleeren sich etwa 6 ccm klarer, leicht gelblich gefärbter, nicht sanguinolenter Flüssigkeit aus dem Maule. In der Bauchhöhle etwa 40, im Herzbeutel mehrere Kubikzentimeter gelblicher, klarer Flüssigkeit; zwischen den Darmschlingen frische Fibrinfäden. Herz stark überlagert von den tief dunkelroten, gleichmäßig marmoriert und sulzig glasig aussehenden Lungen, deren Gewicht 22,5 g pro kg beträgt (normal 4—5 g!). Im Herzen Cruorgerinnsel ohne Speckhaut; im Herzfleisch einige punktförmige Hämorrhagien. Nierenmark auffällig violett gefärbt. Mikroskopisch in den Lungen perivaskuläres Ödem, am deutlichsten in der Umgebung der mittleren Gefäße; außerdem erhebliche Blutaustritte in den Gefäßscheiden: starke Hyperämie der Venen und Capillaren; in einzelnen kleinen Bezirken alveoläres Ödem, untermischt mit Emphysem; in anderen Bezirken zelliges Exsudat; die meisten Bronchien stark kontrahiert.

Versuch 16: Kaninchen von 2,02 kg erhält mehrmalige intravenöse Dosen von je 1 ccm frisch bereiteter 1proz. Chlorkipkrinemulsion im Verlaufe von 3 Wochen, nämlich am 1., 12., 15. und 22. Versuchstage. Jedesmal folgte der Injektion ein heftiger Erregungszustand, zum Teil unter Aufbäumen, Zwangshaltung der Extremitäten, Kreisbewegungen u. dgl. Am 27. Versuchstage wurde das Tier tot gefunden, obwohl sein Körpergewicht noch am 22. Tage 1,97 kg betragen hatte. — Sektion: Im Unterhautbindegewebe der Submaxillargegend dickes, sulziges, stark

sanguinolentes Ödem, in dessen Bereich und bis in die Gegend des Oberarms und der Brust hinab die Gefäße stark erweitert sind. Auf den *Musc. pectorales* beiderseits, doch besonders links, zahlreiche größere und kleinere hämorrhagische Flecke, die zum Teil von größeren Venen der Brustwand auszugehen scheinen. Das Ödem verliert sich in der Tiefe des Halses; auch der Larynx macht einen leicht durchtränkten Eindruck. In den Pleurahöhlen beiderseits etwa 5 cm klare, im Herzbeutel sanguinolente Flüssigkeit. Thymus außerordentlich vergrößert. Beide Lungen überlagern das Herz stark, wiegen 11,5 g pro kg und zeigen sich fein und gleichmäßig gesprenkelt; größere Hämorrhagien fehlen. Im Herzen Gerinnsel ohne Speckhaut; in der Herzwand punktförmige Hämorrhagien. Im aufsteigenden Aortenast einige Stellen, die einen leichten Verdacht auf beginnende Schädigung der Wand erwecken. In der Bauchwand subperitoneal feinste punktförmige hämorrhagische Flecke. Leber auffallend blaß und hell. Uterus nicht gravid, doch stark hyperämisch. Retroperitoneal im Becken ein leicht sulziges Ödem. Nierenmark ziemlich gerötet.

Versuch 17: Kaninchen von 1,78 kg, erhält gleiche Dosen wie das vorige am 1., 4. und 11. Versuchstag intravenös; nach jeder Injektion heftige Erregung während einiger Zeit. An dem zuerst injizierten Ohre war 5 Minuten nach der Injektion eine starke Erweiterung der Venen, 3 Tage später um die Venen herum eine etwa 1 cm breite sanguinolente Zone zu bemerken. Das Körpergewicht erlitt während der ganzen Versuchsdauer keine Abnahme (4. Tag 1,95; 11. Tag 2,05; 15. Tag 1,86; 18. Tag 2,05 kg). Am 20. Tag wurde das Tier durch Nackenstich getötet. — Sektion: In der Bauchhöhle reichlich Gregarinen; auch in der Leber wenige alte Gregarinenherde. Lungen überlagern das Herz wenig, sind im ganzen auffallend körnig, rot gefärbt, an einzelnen Stellen auch mit scharf abgegrenzten roten Flecken durchsetzt; ihr Gewicht ist normal: 4 g pro kg. In der Aorta in Zwerchfellhöhe ein großes brüchiges Aneurysma; im Arcus zwei verdächtige Vertiefungen.

Die geschilderten Versuche lehren, daß die intravenöse Dosis von 10 mg Chlorpikrin pro Kilogramm — in Form einer lecithinhaltigen Emulsion — bei Kaninchen bereits tödlich sein kann, wenn sie auch von den meisten Versuchstieren — selbst wiederholt in mehrtägigem Abstände — überstanden wurde. Für Katzen scheint die tödliche Dosis merklich höher zu liegen. Als Todesursache könnte die blutig-ödema-töse Erkrankung der Lungen angesehen werden, die wohl einer Schädigung der Capillargefäße durch das im Blut strömende Gift zu verdanken ist. Denn auch andere Beobachtungen deuten auf eine solche Gefäßwandschädigung: so das blutige Ödem um die großen Venen des injizierten Ohres herum im Versuch 17, das Ödem der Submaxillargegend im Versuch 16, der *Pectorales* im Versuch 14, das Exsudat in der Bauchhöhle in Versuch 15.

Endlich dürften auch die Aortenherde in Versuch 17 als ein Argument dafür anzusehen sein, wenn ein solcher Befund nicht stets den Zweifel zuließe, ob er nicht auch ohne die vorhergegangenen mehrmaligen Giftinjektionen gefunden worden wäre. Immerhin treten nach den Untersuchungen von Loewe und seinen Mitarbeitern¹⁻⁵⁾ nach intravenöser Injektion von Oxydationsmitteln Medianekrosen

¹⁾ S. Loewe, Vortrag „Zur experimentellen Pathologie der Gefäßmuskulatur“. Deutsche med. Wochenschr. 1918, S. 1095.

²⁾ H. Noltemeier, Beiträge zur experim. Pharmakol. des „disponiblen“ Chlors. Inaug.-Diss. Göttingen 1919.

der Aorta so häufig auf, daß die erwiesene oxydierende Fähigkeit des Chlorpikrins auch mit diesen Aortenherden des Versuchs 17 ohne Zwang in Kausalzusammenhang gebracht werden darf.

Neben der Wirkung auf die Gefäßwand zeigt sich nach intravenöser Chlorpikrininjektion regelmäßig eine sehr charakteristische hochgradige zentrale Erregung, die in allgemeiner körperlicher Unruhe, selbst krampfhaften Muskelbewegungen, Pupillenverengung, Schreien und beschleunigter Atmung ihren Ausdruck findet. Wohl könnte man fragen, ob nicht alle diese Symptome reflektorisch hervorgerufen werden könnten, weil z. B. heftige Schmerzen in den Lungen oder an anderen, besonders geschädigten Körperteilen erzeugt würden. Aber es hieße sowohl den Erscheinungen, wie der einfachsten Logik Gewalt antun, wollte man sich nach intravenöser Zufuhr einer in solcher Weise wirkenden Substanz die empfindlichen Elemente des Zentralnervensystems unbetroffen denken.

B. Subcutane Injektion.

(Versuche von Flury und Magnus.)

Versuch 18 (5 mg pro kg): Injektion von 11 mg (= 6,5 cmm) Chlorpikrin in 0,1 ccm Alkohol bei einer Katze von 2,2 kg bewirkt im Verlauf einer Stunde vorübergehend Speichelfluß, mehrfaches Aufschreien und etwas Atembeschleunigung, sonst keinerlei Vergiftungssymptome.

Versuch 19 (13 mg pro kg): Katze von 1,25 kg erhält 10 cmm Chlorpikrin in 0,1 ccm Alkohol unter die Bauchhaut. 20 Minuten ohne Veränderung. Nach 30 Minuten laises Winseln und Unruhe; leichte Beschleunigung der Atmung (40 pro Min.). Im übrigen keine Symptome, normale Freßlust. Am folgenden Tage jedoch verminderte Freßlust, vom dritten Tage an verweigert das Tier apathisch die Nahrung. In der Nacht zum 6. Tage erfolgt der Tod. — Sektion: Stark hyperämische Lunge mit vereinzelt Blutaustritten und etwas vergrößertem Volumen, doch ohne Ödem. Bauchorgane blutreich; in der Milz 3 erbsengroße Blutungen.

Versuch 20 (53 mg pro kg): Katze von 1,6 kg, erhält 0,05 ccm Chlorpikrin in 10proz. alkoholischer Lösung subcutan. Nach 20 Minuten allgemeine Unruhe; Tier wälzt sich auf dem Rücken, rollt herum, streckt die Beine von sich, scharrt, nagt, leckt das Fell und schreit kläglich. Allmählich überwiegt dauernde Seitenlage mit nur zeitweiligen Beinbewegungen. Atmung beschleunigt (50—60 pro Min.). Nach 5 Stunden sitzt das Tier wieder aufrecht und läuft zeitweilig herum. Am folgenden Tage jedoch wieder dauernde Seitenlage mit kollapsartigem Zustand bei tiefer und langsamer Atmung. 25 Stunden nach der Vergiftung Tod. — Sektion: (4 Stunden nach dem Tode): Blutspektrum normal. Lunge hyperämisch, nicht gefleckt, ohne Ödem, mit wenig vermehrtem Volumen und 25 g Gewicht (= 16 g pro kg). Bauchorgane hyperämisch, Lymphdrüsen vergrößert und sehr blutreich;

³⁾ W. Müller, Weitere Beiträge zur Kenntnis der resorptiven Wirkung der Oxydationsmittel. Inaug.-Diss. Göttingen 1919.

⁴⁾ C. Siebert, Zur Pharmakologie der Oxydationsmittel. III. Über die resorptiven Wirkungen der Superoxyde. Inaug.-Diss. Göttingen 1919, sowie Zeitschr. für d. ges. exp. Med. **9**, 123. 1919.

⁵⁾ W. Rieder, Beiträge zur Kenntnis der resorptiven Wirkungen der Oxydationsmittel. Inaug.-Diss. Göttingen 1919, sowie Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **10**, 169. 1919.

in der Milz einige linsengroße Blutaustritte. Skelettmuskulatur bräunlichrot. Injektionsstelle etwas bräunlich verfärbt, Umgebung sulzig ödematös.

Versuch 21 (100 mg pro kg): Katze von 1,67 kg, erhält 0,1 ccm Chlorpikrin unverdünnt subcutan. Kurz danach Schreien, Harn- und Kotentleerung, Speichelfluß. In den folgenden Stunden nur ab und zu etwas beschleunigte Atmung bis 40 pro Min. Am nächsten Tage Seitenlage, Dyspnoe (Nasenflügel- und Flankenatmen). Beim Laufen Taumeln und Parese der Hinterbeine. Allmählich zunehmender Kollapszustand, während dessen gemessen wurde: Temperatur 31°, Atmung 20—20, Puls 124 (also stark verlangsamt). Tod in der folgenden (zweiten) Nacht. — Sektion: Blutspektrum normal. Lungenödem mittleren Grades, Lungen gewicht 27 g (= 16 g pro kg). Magendarmschleimhaut gerötet.

Versuch 22 (440 mg pro kg): Katze von 1,92 kg, erhält 0,5 ccm Chlorpikrin subcutan. Danach Schreien, Unruhe, gieriges Wassersaufen, Harnentleerung. In den folgenden Stunden beschleunigte Atmung (50—60) in Seitenlage. Am nächsten Tage Kollaps. Das Tier fühlt sich kalt an, Temperatur 32,1°, Puls 133, Atmung 30—35 und angestrengt; im Urin Eiweiß. — 32 Stunden nach der Injektion wird aus der rechten Herzkammer 1 ccm Blut entnommen: sehr dickflüssig, rasch gerinnend, nicht hämolytisch; Spektrum normal. Eine Stunde später Tod. — Sektion (sofort): Blutbefund wie vorher. Lunge mäßig vergrößert, hellrosa gefärbt, mit einzelnen punktförmigen Blutungen durchsetzt, etwas ödematös. Bauchorgane blutreich. An der Injektionsstelle braunes Blutgerinnsel; Unterhautzellgewebe der ganzen Bauchseite sehr wasserreich und sulzig, dabei bräunlich gefärbt; in den Blutgefäßen dieser Gegend läßt sich bräunlich gefärbtes, geronnenes Blut erkennen.

Versuch 23 (978 mg pro kg): Katze von 1,74 kg erhält 1,0 ccm Chlorpikrin subcutan. Sofort danach heftiges Schreien und Fluchtversuche, etwas später beschleunigte Atmung. Nach 3 Stunden Seitenlage und schwere, rasch zunehmende Atemnot; Rasselgeräusche aus der Brust hörbar. Nach 4 Stunden Tod. — Sektion (sofort): Herzblut nicht hämolytisch, gerinnt im Glase rasch. Lunge stark vergrößert und gebläht; nicht gefleckt, sondern gleichmäßig rosa gefärbt; wiegt 72 g (= 41 g pro kg). Trachea und Bronchien voll schaumiger, blaßrosa gefärbter seröser Flüssigkeit. Bauchorgane sehr blutreich, Magendarmschleimhaut rosenrot gefärbt.

C. Percutane Zufuhr.

(Versuche von Loewe und Gattner.)

Versuch 24: Kaninchen von 0,9 kg erhält etwa 10 ccm Chlorpikrin auf die Rückenhaut geträufelt; gleich darauf wird es mit dem Hinterkörper in eine Gaskammer gesetzt, während der Kopf durch ein kleines Fenster nach außen gesteckt wurde; der Hals ließ sich mit Hilfe einer an dem Fenster angebrachten Manschette aus Gummistoff gasdicht abschließen. Im Laufe der nächsten Minuten traten bei engen Pupillen kurze Erregungsanfälle und Atembeschleunigung auf. Nach wenigen Stunden wurde das Tier tot gefunden. — Sektion: Haut beiderseits leicht ödematös gedunsen. Darm leicht gerötet und mit Flüssigkeit gefüllt. Im rechten Ober- und Mittellappen der Lunge ausgedehnte hämorrhagische Infarkte auf normal gefärbtem Untergrund.

Versuch 25: Junges Kaninchen. Am ersten Versuchstage wird die Haut des Rumpfes von allen Seiten mit unverdünntem Chlorpikrin eingespritzt, wobei etwa 10 ccm verbraucht werden. Darauf kommt das Tier mit Hilfe der im Versuch 24 beschriebenen Anordnung mit dem Hinterkörper in einen abgeschlossenen Raum, in dem es etwa 20 Stunden verharret, ohne besondere Erscheinungen zu zeigen. Am folgenden Tage wurde die Rückenhaut unmittelbar mit 10 ccm Chlorpikrin begossen und danach sofort wieder in der beschriebenen Weise die Atemluft vor den Dämpfen des Giftes geschützt. 3 Minuten später stößt das Tier ein Geschrei

aus, während zugleich die Schnauze schaumig feucht wird. Das Tier wurde dann nicht weiter beobachtet, nach einer Stunde jedoch tot in der Halskrause hängend gefunden. — Sektion: Die Haut der Flanken und der Bauchgegend ist von einem sulzigen Ödem durchsetzt; die Bauchwand zeigt sich besonders von innen her diffus gerötet. Die Bauchdecken weisen eine ungleichmäßige, fein gewellte Innenoberfläche auf. Darm nicht auffallend hyperämisch, doch ist ein Teil des Dünndarms mit sanguinolenter Flüssigkeit gefüllt. Niere quillt beim Durchschneiden vor, Grenze zwischen Mark und Rinde unscharf, Papillen des Marks tief dunkelrot. In der Blase flockiger, vielleicht spurweise rot gefärbter Harn. Lunge leicht vergrößert, doch von normalem Gewicht; Trachea leer.

Versuch 26: Kaninchen von 1,62 kg, wird vom Hals abwärts in einer Gaskammer von 1 cbm Inhalt untergebracht, der Kopf durch eine Gummistoffmanschette gasdicht nach außen geführt. Danach werden 0,24 ccm Chlorpikrin in der Kammer verspritzt, das Tier 2 Stunden in dieser Atmosphäre gehalten. Außer etwas Atembeschleunigung werden keine Symptome bemerkt. 2 Tage später wurde der gleiche Versuch, doch mit der halben Dosis Chlorpikrin (0,12 ccm) wiederholt; doch erwürgte sich das Tier etwa eine Stunde nach Beginn selbst in der Halskrause. — Sektion: (am folgenden Tag): An der Innenseite der Brustwand, etwa gegenüber der Herzspitze, findet sich eine Hämorrhagie von etwa $\frac{1}{2}$ cm Durchmesser. Lungen nicht vergrößert, wiegen 10 g (= 6 g pro kg), doch weisen sie, besonders in den Unterlappen, zahlreiche rote Herde auf. Das rechte Herz prall aufgetrieben, dickes Blutgerinnsel bis in die Pulmonalis hinein; linkes Herz fast leer.

D. Innerliche Zufuhr.

(Versuche von Flury und K. Thomas.)

Versuch 27: Katze von 2,22 kg erhält gemischtes Futter aus 50 g Pferdefleisch, 100 g Kartoffel- und Mehlbrot und 20 g Trockenmilchpulver, dem 0,2 g Chlorpikrin beigemischt war. Danach war die Freßlust mehrere Tage vermindert, ohne daß Erbrechen, Durchfall oder sonstige Vergiftungssymptome aufgetreten waren. Binnen 2 Wochen nahm das Körpergewicht um 100 g ab.

Versuch 28: Hund von 21,8 kg, erhielt ein Futter aus Trockenmilch und Mehlpulver vorgesetzt, dem Chlorpikrin zugesetzt war; er nahm es jedoch nur mit Widerwillen und unter profuser Thränensekretion. Es gelang aber, ihm in einzelnen, in Fleisch eingewickelten Portionen soviel davon beizubringen, daß die aufgenommene Chlorpikrinmenge mehr als 1,5 g betrug. Vergiftungssymptome stellten sich nicht ein.

Von den aufgeführten Versuchen sind vor allem Nr. 20—25 von Bedeutung. Sie zeigen mit voller Bestimmtheit, daß Chlorpikrin auch bei subcutaner und percutaner Anwendung neben lokalen Wirkungen resorptive Allgemeinwirkungen ausübt, die an verschiedenen Elementen anzugreifen scheinen. Für Störung nervöser Funktionen spricht die Parese der Hinterbeine im Versuch 21, wohl auch die Unruhe, die Störungen der Atemfrequenz, die Temperatursenkungen und die Kollapszustände, die bei den meisten Tieren auftraten. Doch dürfte auch eine allgemeine Zellschädigung bei den Kollapstemperaturen beteiligt sein, da der Eiweißbefund in der Niere im Versuch 22, die Verfärbung der Skelettmuskulatur im Versuch 20 auch auf eine solche deutet. Die Hyperämien, Blutaustritte in Milz und Lunge, das Ödem in der Lunge

zeigen eine Einwirkung auf die Blutcapillaren an, die zu der lokalen Wirkung in Beziehung gebracht werden kann, die als sulziges Ödem ihren Ausdruck findet.

Die Angriffspunkte des Giftes sind also bei dieser Art der Einverleibung die gleichen, wie bei intravenöser, nämlich Capillarwand und Zentralnervensystem; doch zeigt sich eine wesentlich geringere Intensität der Gefäßwirkung, wie ja leicht verständlich ist aus der geringeren Konzentration, die das langsam aus dem subcutanen Gewebe resorbierte Gift im Blute gegenüber der direkten Injektion einer Emulsion erreichen kann. Die zentrale Wirkung ist dagegen entsprechend den höheren Dosen wesentlich intensiver, so daß der Erregungszustand nach einiger Dauer von Lähmungserscheinungen abgelöst wurde. Auch trat eine allgemeine Zellwirkung außerhalb des Gefäßsystems, die nach intravenöser Injektion bei den verwendeten Untersuchungsmethoden nicht bemerkt wurde, als neu und als Zeugnis eines dritten Angriffspunktes des Chlorpikrins zutage. Nach den Ergebnissen dieser Versuche kann auch die oben (S. 298) vorläufig abgeleitete Annahme über die Todesursache keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit machen: ohne Zweifel gehen auch Tiere an Chlorpikrinvergiftung zugrunde, bei denen die Veränderungen auf den Lungen nicht ausreichen, um den Tod zu erklären, der dann je nach der Dosis nach wenigen Stunden oder erst nach mehreren Tagen folgt; dieser kann vielmehr der schließliche Ausgang des Kollapszustandes sein, in dem sich wohl die zentral-nervöse und die allgemeine Zellwirkung vereinigen.

Die kleinste tödliche Dosis des Chlorpikrins liegt bei subcutaner Injektion — in reiner Form — für Katzen in der Nähe des Wertes von 10 mg pro kg.

Vom Darm aus dürfte die schwerlösliche Substanz nur langsam resorbiert werden, woraus sich wohl die Unwirksamkeit des Mehrfachen dieser Menge in den Versuchen 27 und 28 erklärt.

Nach den Ergebnissen der im Abschnitt V geschilderten Versuche mußte man darauf gefaßt sein, auch bei der Inhalation des Giftes neben Lokalwirkungen resorptiven Allgemeinwirkungen zu begegnen, was sich vollständig bestätigt fand. Doch blieb die Frage von praktischem Interesse, bis zu welcher Dosierungsgrenze hinab noch Allgemeinwirkungen zur Geltung kommen und wie weit sie neben den lokalen Wirkungen bei der Einatmungsvergiftung von Bedeutung sind.

VI. Inhalation höchster Dosen.

A. Methodik.

Um einem Tiere die höchsten, akut tödlichen Dosen des Giftes auf dem Atemwege beizubringen, benutzt man am besten eine Trachealkanüle mit T-förmigem Ansatz. Der eine Zweig des T-Rohres dient

der Ausatmung und führt durch ein Ventil in die freie Luft einer Gaskammer. Man kann das (aufgebundene) ganze Tier mitsamt dem Ausatemungsventil in die Kammer bringen und die Einatemungsluft durch ein Rohr von außen zuführen, oder auch nur die Ausatemungsluft in die Kammer leiten, natürlich zweckmäßig durch ein weites und möglichst kurzes Rohr. Wir wandten beide Verfahren an, fanden aber das zweite bequemer (vgl. Abb. 1). Als Ventil benutzten wir anfangs ein einfaches Müllersches, später ein Modell mit einem auf Quecksilber spielenden Celluloidhütchen, das nach einem Vorschlag von Katzenstein und R. du Bois-Reymond durch Gildemeister hergestellt

Abb. 1. Versuchsanordnung zur Messung der Atemgröße und zur Zuführung von Chlorpikrindämpfen.

<i>G</i> Gaskammer	<i>d</i> Gasente	<i>h</i> Gasuhrschreibung
<i>a</i> Trachealkanüle	<i>e</i> Einatmungsventil	<i>i</i> Marey-Tambour
<i>b</i> Ausatmungsrohr	<i>f</i> Atmungsasuhr	<i>k</i> Hürthle-Tonometer
<i>c</i> Ausatmungsventil	<i>g</i> Akkumulator	<i>l</i> Karotiskanüle

**Abb. 2. Atmungsventil
im Längsschnitt.**
a Stopfen *b* Hütchen
c Quecksilber

Abb. 3. Celluloidhütchen für das Atmungsventil (perspektivisch gesehen). Seitenleisten zur Verhütung des Anklebens an der Wand u. d. Verschlusses d. Abflußrohres.

war ¹⁾ (s. Abb. 2 und 3). Das Hütchen trug zunächst noch nicht die in der Abbildung angegebenen Leisten; dabei erwies es sich für länger dauernde Versuche als notwendig, die Kondensation des Wasserdampfes aus der Atemluft im Ventil zu vermeiden; deshalb wurde das Ventil am Ende des Rohres erst im Innern der Gaskammer angeschlossen, das Rohr selbst mit etwas geglühtem Chlorcalcium belegt.

Der andere Zweig des T-förmigen Ansatzes der Trachealkantile dient der Einatmung. Er erhält einen geteilten Zufuhrweg: der eine Weg führt durch einen mit Quetschhahn versehenen Schlauch, der andere durch ein Gefäß, in dem sich flüssiges Chlorpikrin befindet; dieser

1) Vgl. Ronas Berichte über die gesamte Physiologie 2, 183. 1920. — Genauere Beschreibung des Ventils erfolgt demnächst in Pflügers Archiv.

zweite Weg ist anfangs geschlossen und wird zum Zwecke der Vergiftung geöffnet, während der erste Weg gleichzeitig mehr oder weniger verengt wird. Ein T-Rohr führt den Anfang beider Zufuhrwege zusammen; vor diesem befindet sich ein Einatmungsventil. Die Zeitdauer der Giftatmung und die Konzentration der Giftzumischung kann dabei beliebig bemessen werden.

Wägt man das Chlorpikringefäß vor und nach der Inhalation, so ist die verbrauchte Dosis bestimmt. Als geeignetes leichtes Gefäß wurde in den ersten Versuchen ein Kaliapparat verwendet; ein solcher bietet jedoch etwas hohen Atemwiderstand, weshalb weiterhin ein Gefäß von der im Kaiser Wilhelm-Institut für physikalische und Elektrochemie ausgearbeiteten Gestalt benutzt wurde (vgl. Abb. 6 u. 7 bei Flury)¹⁾.

Diese „Gasente“ besteht aus einem etwa $1\frac{1}{2}$ cm weiten Glasrohre, das fast zum Kreise eng gebogen und an beiden einander zugekehrten Enden verschlossen ist; es setzt sich senkrecht zu der Ebene der Biegung fort in zwei angeschmolzene, zunächst parallel verlaufende Glasrohre von etwa $\frac{1}{2}$ cm Lumen; etwa 10 cm oberhalb des weiten Kreisrohres sind die beiden Rohre rechtwinklig nach entgegengesetzter Richtung abgebogen, so daß die beiden Endstücke in einer Achse liegen; jedes Endstück trägt einen Glashahn mit weiter Bohrung. In der Mitte des weiten Kreisrohres befindet sich außerdem noch ein Tubus mit Glashahn aufgesetzt, von dem aus das Rohr mit dem flüssigen Gifte beschickt werden kann; als vorteilhaft hat sich das lockere Ausstopfen des Kreisrohres mit Glaswolle erwiesen, an der sich die Flüssigkeit hochsaugt und große Verdampfungsfläche bietet. Durch Eintauchen in warmes Wasser kann die Verdampfungsgeschwindigkeit noch gesteigert werden.

Als wichtig erwies sich uns bei einem so flüchtigen Stoff wie Chlorpikrin, die Wägungen der „Gasenten“ stets unmittelbar vor und nach dem Vergiftungsversuch vorzunehmen, weil auch aus den verschlossenen Gefäßen bei Zimmertemperatur merkliche Mengen der Substanz in begrenzter Zeit verlorengehen.

Der gewogene Verlust an Chlorpikrin gibt die Menge Substanz an, die der Atemluft beigemischt wurde. Wieviel davon der Organismus zurückgehalten hat, ist nicht mit Bestimmtheit zu sagen; sicher ist es nur ein Teil davon. Chlorpikrin ist weder besonders leicht löslich in der feuchten Lungenoberfläche, noch wird es besonders leicht zersetzt; es liegt also kein Grund vor, daß ein starkes Konzentrationsgefälle in den Lufträumen der Lunge aufträte, durch das der gesamte vorhandene Chlorpikrindampf rascher an die Wand der Lufträume herangeführt würde, wie es z. B. ohne Zweifel beim Phosgen der Fall ist. Der Chlorpikrindampf aus den zentralen Teilen der Kanäle und Bläschen wird also gewiß zu erheblichem Anteil mit der Ausatemungsluft wieder weggeführt.

Jedoch behalten die Dosierungszahlen natürlich ihren praktischen und auch ihren theoretischen Wert mindestens insofern, als sie das Maximum der aufgenommenen Giftmenge und bei verschiedenen Versuchen das Verhältnis der wirksamen Giftmengen angeben. Für die

¹⁾ Dieser Band, S. 406.

Berechnung der eingeatmeten Konzentrationen geben sie wenigstens gewisse Anhaltspunkte; dies ist wichtig wegen des Vergleiches mit geringeren Dosen bei Versuchen in der Gaskammer, wo nur die Konzentration bekannt ist. Allerdings müßte zur Ermittlung der Konzentration die Menge der eingeatmeten Luft bekannt sein; dies ist nicht der Fall, weil infolge des durch das Gift gesetzten Reizes sich außerordentlich heftige Änderungen der gewöhnlichen Atemgröße einstellen. Diese Änderungen können bei verschiedenen Individuen recht verschieden sein. Trotzdem wurde die Berechnung unter Zugrundelegung der gewöhnlichen Atemgröße durchgeführt, die für Katzen zu 0,5 l pro Kilo und Minute, für Kaninchen zu 0,2l gesetzt werden kann. Die erhaltenen Zahlen haben aber natürlich keine andere Bedeutung als ganz rohe Annäherungen an die Größenordnung der eingeatmeten Konzentration.

Bei einigen Versuchstieren wurden während der Vergiftung Blutdruck und Atmung auf dem Kymographion registriert. Eine Carotis wurde in der üblichen Weise mit einem Hürthleschen Tonometer verbunden, das ebenso wie der verbindende Schlauch mit einem Gemisch aus 10% Natriumcitrat und 2% Natriumoxalat gefüllt war; das Tonometer wurde nach jedem Versuch mit einem Quecksilbermanometer geeicht. Die Atmung wurde zweifach registriert und zwar sowohl die Einzelexcursionen wie die Gesamtmenge der geatmeten Luft. Unmittelbar hinter dem Einatmungsventil führte ein starres Rohr zu einem Mareyschen Tambour, dessen Hebel das Ansaugen der Luft bei jeder Inspiration (und zwar ziemlich entsprechend der Inspirationstiefe) verzeichnete. Vor das Einatmungsventil wurde eine kleine Gasuhr gelegt, die also nun am Anfang des Weges für die Einatemluft stand. Sie war durch Gildemeister aus Celluloid gebaut und machte eine Umdrehung beim Durchgang von $\frac{1}{4}$ l Luft; ihre Trommel wurde mit einem Streifen Kupferblech versehen, über den bei jeder Umdrehung einmal zwei kleine Kupferdrahtbürsten glitten, die dadurch einen Stromkreis mit einem Markiermagneten am Kymographion schlossen ¹⁾ (vgl. Skizze der Versuchsanordnung Abb. 1 f, g, h).

Um die Tiere nicht während der ganzen Versuchsdauer unter den abnormen Atembedingungen zu halten, die durch die wenn auch geringe, so doch fühlbare Belastung der Atemmuskeln mit der Bewegung der Ventile, des Tambours und der Gasuhr gegeben waren, war nahe der Trachealkanüle ein kurzes offenes Seitenrohr mit aufgesetztem Schlauchstück angebracht; durch dies Rohr konnte das Tier frei atmen, erst Verschluß des Schlauchendes durch einen Glasstöpsel setzte die Registriereinrichtungen für die Atmung in Gang. Jedoch wurde die Atemfrequenz auch bei freigegebener Atmung durch kleinste Mitbewegungen des Tambours erkennbar verzeichnet.

¹⁾ Ronas Berichte 2, 183/4. 1920. — Genauere Beschreibung demnächst in Pflügers Archiv.

B. Ergebnisse.

Bei Dosen von 700 bis herab zu etwa 300 mg Chlorpikrin pro Kilogramm Tiergewicht in der Einatmungsluft gehen Katzen und Kaninchen binnen wenigen Minuten unter heftigen Krämpfen zugrunde. Die Sektion bietet ein charakteristisches Bild: Das Lungengewebe ist hell schokoladenbraun gefärbt, von normaler Elastizität und normaler neutraler Reaktion. Beide Herzkammern sind blutleer, äußerst hart und auf ein sehr kleines Volumen zusammengezogen, während beide Atrien maximal gedehnt und prall mit Blut gefüllt sind, das meist schon fest geronnen angetroffen wird; das Herz bietet also die eigentümliche Gestalt, wie sie Abb. 4 zeigt. Das Blut bietet in seinem

Abb. 4.
Gestalt des
Herzens nach
Inhalation
höchster
Chlorpikrin-
dosen.

Aussehen eine Andeutung von Hämolyse, die jedoch nicht exakt festgestellt werden konnte. Denn die Blutgerinnung geht allgemein sehr rasch vor sich, so daß man nicht hinreichende Mengen zur Isolierung von Plasma oder Serum gewinnen kann. Gewöhnlich findet man auch bei sofortiger Sektion die großen Arterien und Venen bereits voll Gerinnsel. Auch die Totenstarre tritt sehr rasch ein: bereits nach 30 Minuten kann sie deutlich und nach einer Stunde voll entwickelt sein.

Die Braunfärbung der Lunge ist bedingt durch Methämoglobin wie bei der einfachen Mischung des Chlorpikrins mit Blut (vgl. oben S. 293). In Extrakten des Lungengewebes, zuweilen auch im Blut der Vorkammern und in dem in der Brusthöhle sich sammelnden Blute oder in Extrakten aus den Gerinnseln läßt sich der Methämoglobinstreifen nachweisen. In den übrigen Körpergeweben gelingt dies bei den angegebenen Dosen nicht.

Als typisches Versuchsbeispiel sei das folgende ausführlich mitgeteilt, während Tafel 2 kurze Angaben über die ähnlichen Versuche 29, 30, 32, 33 bringt.

Versuch 31: Katze von 1,92 kg, wird durch subcutane Injektion von 2 g Urethan etwas narkotisiert, tracheotomiert und atmet dann aus einem Chlorpikrin-gefäß. Sofort mit Beginn der Einatmung wird die Atmung unruhig und fliegend, nach Verlauf von etwa einer Minute langsam und tief. Gleichzeitig beginnen allgemeine Krämpfe, die auch das Zwerchfell mit zu ergreifen scheinen, so daß die Atmung ganz langsam und krampfhaft wird. Zwei Minuten nach Beginn der Einatmung erfolgen nur noch vereinzelte Atemzüge mit ganz langen Pausen; nach 3 Minuten hört die Atmung auf.

Die Sektion beginnt 9 Minuten nach dem Tode. In der Vena jugularis ist das Blut fest geronnen, aus anderen Venen entleert sich noch flüssiges Blut. Aus der Brusthöhle dringt deutlicher Geruch nach Chlorpikrin. Die Lunge ist hell schokoladenbraun und vollständig gleichmäßig gefärbt; sie ist lufthaltig, schwimmt auf Wasser und bietet eine völlig normale Konsistenz. Auch die Schnittfläche ist überall gleichmäßig hellbraun und weist kaum abnorme Feuchtigkeit auf. Oberfläche und Schnittfläche der Lunge reagieren neutral. Etwas

Tafel 2.

Nr.	Versuchstier	Gewicht der Ein- atmung	Dauer atmung	Temperatur des Chlor- pikrins	Chlorpikrindosis				Tod nach Beginn der Ein- atmung	Lungen	Herz	Gerinnung in d. Venen oder Vor- kammern bei sofortiger Sektion
					mg	mg pro kg	mg pro l Luft c	$c \cdot t = \frac{mg \cdot min.}{m^3}$ 1000				
29	Kaninchen	1,8	2 1/4	ca. 60°	2000	1100	(2500)	(5.500 000)	2 1/4	total braun; einige rotbraune Bezirke, hepatisiert, mit star- kem Geruch nach Chlorpikrin.	Kammern hart kontra- hiziert, Vor- kammern di- latiert.	+
30	Katze	1,25	1	80°	902	722	(1450)	(1.450 000)	1	total braun; riechen nach Chlorpikrin.	ebenso	+
31	Katze	1,92	3	ca. 50°	1060	552	(350)	(1.050 000)	3	total braun.	ebenso	+
32	Kaninchen	1,5	1 3/4	42°	350	233	(650)	(1.150 000)	1 3/4	hintere Ränder rot, sonst überall braun.	ebenso	+
33	Katze	2,35	2	38°	293	125	(125)	(250 000)	2	große Gebiete, beson- ders hinten, hell- braun, sonst stark rot gefärbt. Gewicht 19 g pro kg.	ebenso	+
34	Katze	2,1	1 1/2	14°	175	83	(333)	(170 000)	8	scharlachrot, Ödem 44 g pro kg.	Kammern schlaff, Vor- kammern schlagen noch.	0
35	Katze	1,6	2	19°	137	86	(86)	(170 000)	8	hochrot, Ödem, 34 g pro kg.	schlaff.	0

Lungengewebe wird mit Sand und Wasser verrieben, das filtrierte Extrakt spektroskopisch untersucht: es zeigt starken Methämoglobinstreifen. In gleicher Weise wird Lebergewebe behandelt, jedoch mit negativem Ergebnis: das Extrakt läßt ausschließlich die Oxyhämoglobinstreifen erkennen. Am Herzen sind beide Kammern so hart wie ein maximal angespannter Muskel; beide Lumina sind verschwunden. Die Vorkammern sind ballonartig aufgetrieben und prall mit dickgeronnenem Blute gefüllt.

Die Dosis von etwa 700 mg pro kg, wie sie im Versuch 30 angewandt wurde, ist wohl die höchste, die man in Dampfform den Tieren einverleiben kann. Im Versuch 29, wo (bei erhöhter Temperatur) noch mehr verdampft war, fanden sich in den Lungen, vor allem in den Unterlappen, rotbraun gefärbte, hepatisierte Bezirke, die außerordentlich stark nach Chlorpikrin rochen; offenbar hatte sich da das allzureichlich zugeführte Chlorpikrin wieder kondensiert und als Flüssigkeit die Alveolen angefüllt. — Geruch nach Chlorpikrin war auch bei den übrigen Versuchen zu bemerken.

Histologische Untersuchung der in Müller-Formol fixierten Lungen von den Versuchstieren 29, 31 und 32 durch Dr. Heitzmann ergab völlig übereinstimmend den folgenden Befund: Neben normalen Alveolen finden sich auch emphysematös aufgeblähte und andere, die mit homogener Ödemflüssigkeit gefüllt sind. Diese Flüssigkeit färbt sich mit Eosin, enthält also gelösten Blutfarbstoff. Die gleiche Flüssigkeit erfüllt und umgibt die Adventitia der größeren Lungengefäße. Auch die Bronchien sind vielfach mit Ödemflüssigkeit angefüllt, die die obersten Schichten des Schleimhautepithels von der Unterlage abgelöst hat, so daß sie, zusammengefaltet, mitten im Lumen liegen, übrigens ohne eine Schädigung ihrer Zellen aufzuweisen.

Alle Blutgefäße und Capillaren sind stark erweitert, geschlängelt und prall mit Blut angefüllt. Die Erythrocyten bieten nur stellenweise erkennbare Konturen, sondern sind fast überall zu einer homogenen Masse zusammengeflossen. Sie zeigen also das Bild, das für die Stase charakteristisch ist, bei der völliger Stillstand der Blutbewegung und Austritt des Plasmas aus den Gefäßen erfolgt, so daß die Blutkörperchen — ohne eigentliche Zerstörung — so eng aneinandertreten, daß optisch die Zellgrenzen verschwinden. (Daß außerdem ein Teil der Blutkörperchen zerstört wird, erweist der Farbstoffgehalt der Ödemflüssigkeit.)

Im Herzen fand sich in allen 3 Fällen Hyperämie und Körnung des Muskelprotoplasmas.

Als Beispiel einer partiell braun, im übrigen hochrot gefärbten Lunge nach Chlorpikrininhalation sei die Abbildung 5 gegeben, die von einem Versuch stammt, der etwa dem Versuch 33 entsprach.

Die Summe der auftretenden Erscheinungen liefert ein recht komplexes Wirkungsbild für diese hohen Giftdosen. Betroffen werden das Blut in dreifacher Weise (Methämoglobinbildung, partielle Hämolyse, abnorme Gerinnbarkeit), die Wand der Lungencapillaren, der

Herzmuskel und der Skelettmuskel; wieweit auch das Zentralnervensystem direkt betroffen wird, läßt sich auf Grund der hier geschilderten Beobachtungen nicht sagen, da die hochgradige sensible Reizung und die schwere Störung der Lungenzirkulation ja allein schon erheblichen Einfluß auf das Zentralnervensystem haben.

Zu fragen wäre, ob auch von den übrigen erwähnten Symptomen einige ursächlich miteinander zusammenhängen oder ob alle koordiniert als direkte Giftwirkungen anzusehen sind. So könnte z. B. die Hämolyse als sekundäre Folge der Methämoglobinbildung angesehen werden, da es bekannt ist, daß Schädigung des Hämoglobins leicht zu Blutkörperchenzerfall führt. Doch ist diese Schlußfolgerung kaum sehr zwingend, wenn man die enorm kurze Zeitdauer der Vergiftung einerseits und die Tatsache andererseits berücksichtigt, daß Methämoglobinbildung, z. B. bei Nitritvergiftung, ohne merklichen Blutkörperchenzerfall eintreten und auch vollständig reversibel wieder verschwinden kann. Wir würden also eher geneigt sein, die Hämolyse als Ausdruck einer besonderen Schädigung des Blutkörperchenstromes unabhängig von der Oxydation des Hämoglobins anzusehen. (Vgl. auch die Versuche am isolierten Blut oben S. 293/94.)

Abb. 5. Eroffneter Brustkorb einer mit Chlorpikrin schwer vergifteten Katze. Lungen vergrößert, größtenteils tiefdunkelrot; Spitzen und unterer Rand braun durch Methämoglobin.

Die Steigerung der Gerinnbarkeit des Blutes kann mit der Wirkung auf die Erythrocyten ja nichts zu tun haben. Eher könnte eine Einwirkung auf Leukocyten und besonders Blutplättchen in Frage kommen, worauf nicht untersucht wurde. Eine Beziehung könnte auch gesucht werden zwischen der Gerinnungssteigerung und den Veränderungen am Herzventrikel und an den Skelettmuskeln. Am Herzen hat man ja eine typische Muskelstarre vor sich, die etwa an die Coffeinstarre des Skelettmuskels erinnert; die Körnung des Protoplasmas erinnert ebenfalls an diese. Eine analoge, wenn auch viel schwächere Einwirkung dürfte in der beschleunigten Totenstarre der Skelettmuskulatur zum Ausdruck kommen. Man hätte dann am Blut, am Herz- und Skelettmuskel eine koagulationsfördernde Wirkung der hohen Chlorpikrindosen zu konstatieren

Vielleicht ist diese Wirkung verwandt mit der von Coze¹⁾ und Kussmaul²⁾ festgestellten Wirkung des Chloroforms, bei intraarterieller Injektion starke Muskelstarre hervorzurufen.

Eine weitere Frage ist die nach dem Zusammenhang zwischen Herzwirkung und Stase in den Lungengefäßen nebst dem dadurch bedingten Ödem. Man könnte die Möglichkeit konstruieren, daß die Stase durch Einstellung der Herztätigkeit, also sekundär bedingt sei; dem widerspricht aber sofort der gegenteilige Befund bei jeder anderen Art von plötzlichem Tod, den man ja durch den Eintritt des Herzstillstandes zu bestimmen pflegt; auch plötzliche Abschnürung des freigelegten Herzens bei künstlicher Atmung führt nicht zu Lungenödem³⁾. Der primäre Eintritt der Veränderungen in den Lungengefäßen wird auch durch die hochgradige Hyperämie erwiesen, die neben der Überfüllung des linken Vorhofs besteht; da beide Ventrikel infolge ihrer gleichmäßigen Versorgung durch die Coronargefäße gleichzeitig der Giftwirkung erliegen, müssen die Lungen bereits im Augenblick des Herzstillstandes mit Blut überladen sein, mithin durch lokale Änderungen der Zirkulation durch reaktive Gefäßdilatation. Der Beginn dieser und gleichzeitiger abnormer Exsudation muß vor dem Herzstillstand liegen; sonst wäre ja auch kaum verständlich, daß bereits 2 Minuten nach Beginn der Giftatmung nicht nur zahlreiche Alveolen mit Ödem gefüllt sind, sondern auch die Abfuhrbahnen des Ödems, die perivaskulären Lymphräume. Die Geschwindigkeit dieser Vorgänge ist sowieso staunenerregend.

Die lokale Gefäßreaktion kann ohne Zweifel, wie wir durch mannigfache experimentell-pathologische Versuche z. B. mit mechanischen oder elektrischen Reizungen wissen, als einfache Folge der Reizung sensibler Nerven auftreten, wie sie durch das Gift gesetzt wird; überdies wirkt ja das Chlorpikrin auch direkt an der Arterienwand äußerst energisch kontraktionserregend (vgl. oben S. 296). Die abnorme Durchlässigkeit kann dann als weitere Folge des verlangsamten Blutstroms wegen der verschlechterten Ernährung der Capillarwände eintreten. Doch ist bei einem chemischen Gifte niemals ausgeschlossen, daß es auch direkt die Capillarwandzellen schädigt und dadurch ihre Durchlässigkeit vermehrt; für das Chlorpikrin ist dies durch die Ergebnisse der intravenösen und subcutanen Anwendung erwiesen (vgl. oben S. 301/2). Daß die dort gefundene Wirkung auch bei der Inhalation tatsächlich zustande kommt, dafür sprechen die starken Wirkungen auf den Herzmuskel, den das inhalierte Chlorpikrin in geringerer Konzentration trifft als die Lungencapillaren. Endlich wäre die Ablösung

¹⁾ Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 28, 534. 1849.

²⁾ Vierteljahrsschr. f. d. prakt. Heilkunde (Prag) 50, 108. 1856. — Virchows Archiv 13, 289. 1858.

³⁾ Vgl. z. B. den eigenen Versuch, Anmerkung 1 auf S. 318.

des Bronchialepithels von seiner Unterlage im Sinne einer solchen unmittelbaren Zellwirkung zu verwerten.

Das Ergebnis dieser Betrachtung lautet also, daß die obengenannten wesentlichen Folgen der Einatmung höchster Chlorpikrindosen alle als direkte, koordinierte Giftwirkungen anzusehen sind.

Bei zweien der genannten Versuchstiere, Nr. 30 und 33, wurden Blutdruck und Atmung ohne Narkose registriert. In beiden Fällen ging der Blutdruck im ersten Augenblick der Inhalation ganz kurz in die Höhe, um dann unter leichter Pulsbeschleunigung abzusinken; nach kurzer Zeit folgte ein nochmaliger Anstieg, bei dem schwächer vergifteten Tier 33 sogar über die normale Höhe (von 127 mm Hg), der aber rasch in einen zweiten steilen und unaufhaltsamen Absturz auf Null überging. Die Herzkontraktionen — erkennbar am Pulsdruck — waren dabei bis gegen Ende relativ ergiebig (vgl. Abb. 6).

Die Atmung zeigte wechselnd Stockungen, besonders krampfhaft inspiratorische Stillstände, und sehr lebhaft Beschleunigungen, z. B. bei Tier 33 von 66 normal auf 199 pro Minute. Die Atmungsgröße war daher auch in kurzen Zeitintervallen stark wechselnd, nahm jedoch gegen Ende der kurzen Vergiftungsperiode ab.

Diese Reaktionen der Atmung und ebenso die anfänglichen Schwankungen des Blutdrucks sind wohl in erster Linie Folgen der heftigen sensiblen Reizung, d. h. zentrale Reflexe. Erst die letzte tödliche Blutdrucksenkung dürfte durch die Arretierung des Lungenkreislaufs und das Versagen des Herzens bedingt sein. Die zentralen Wirkungen des Chlorpikrins (vgl. unten) können sich zu

Abb. 6. Kurve vom Versuch 33. Bei ↓ Einschaltung der Atmungsregistrierung, gleichzeitig Chlorpikrinzufuhr (125 mg pro kg). Originalgröße.

allem addieren, aber auch ohne sie würden die Erscheinungen kaum anders sein.

Besonderer Betonung scheint bei dieser Vergiftungsform die Tatsache wert, daß die Methämoglobinbildung so fast oder ganz ausschließlich auf die Lunge beschränkt bleibt. Da bei normalem Kreislauf in relativ kurzer Frist das ganze Blut des Körpers die Lungen passiert, so sollte erwartet werden, daß wenigstens bei sehr hohen Dosen und einer Lebensdauer von 2—3 Minuten nach Beginn der Einatmung methämoglobinhaltiges Blut in größeren Mengen auch in den allgemeinen Kreislauf gelange; dies war aber nur im Versuch 24 bei Kondensation von Chlorpikrin in den Lungenalveolen der Fall, wo das aus den großen Venen gesammelte Blut in der Tat einen bräunlichen Farbenton und deutlichen Methämoglobinstreifen aufwies; hier ist jedoch eine direkte Diffusion des Chlorpikrins aus den Lungen in die benachbarten Venen nicht ausgeschlossen. Sonst war sogar das im linken Vorhof angesammelte Blut im Vergleiche zu den Lungen auffallend schwach methämoglobinhaltig. Dies läßt sich kaum anders erklären, als daß der Blutstrom durch die Lungen ganz außerordentlich verlangsamt ist und bereits nahezu stillsteht, während das Tier noch atmet. Aus der Beobachtung des Blutfarbstoffs kommt man also zu der gleichen Schlußfolgerung wie aus der histologischen Untersuchung der Lungengefäße (Stase).

VII. Inhalation hoher Dosen.

A. Allgemeines Vergiftungsbild.

Geht man mit den Dosen des Chlorpikrins herunter, so tritt die Braunfärbung der Lungen nicht mehr ein; bereits in den Versuchen 32 und 33 hatte sie ja nur noch Teile der Lungen ergriffen. Gleichzeitig verschwindet die Starre der Herzventrikel.

Da nach dem oben Gesagten ein Kausalzusammenhang zwischen Methämoglobinbildung und Herzmuskelstarre nicht anzunehmen ist, so ist es nicht besonders erstaunlich, daß auch einmal ohne Methämoglobinbildung in den Lungen die Herzstarre auftritt, wie wir in einem Versuch am isolierten Herzlungenkreislauf fanden (vgl. unten S. 322). Offenbar muß dann die Dosis ganz besonders fein getroffen werden; im allgemeinen pflegen nach unseren Versuchen Methämoglobinbildung und Herzstarre gleichzeitig aufzutreten und zu fehlen.

Man kann zunächst ein Vergiftungsbild abtrennen, das seine Besonderheiten gegenüber noch geringer dosierten besitzt und mit den vorigen den raschen Tod der Tiere gemein hat, wenn auch die Lebensdauer nun wenigstens 8—15 Minuten beträgt (statt 1—3). Die zugehörigen Dosen liegen um 75 mg pro Kilogramm herum (entsprechend 150 000 ct).

Wir verfügen über acht gut beobachtete Tiere, die zu diesem Vergiftungstypus gehören, davon waren zwei (Versuch 34 und 35 der

Tafel 2) nach der gleichen Methode behandelt, wie die bisher geschilderten; sie atmeten binnen $\frac{1}{2}$ und 2 Minuten 83 und 86 mg Chlorpikrin pro Kilogramm ein und starben beide nach 8 Minuten. Die übrigen 6 Tiere wurden gemeinsam (Nr. 36—41) in der Gaskammer vergiftet: sie kamen in einen gasdichten Käfig von 1 cbm Inhalt, in den 10 ccm Chlorpikrin in ätherischer Lösung zerstäubt wurden. Dies entspricht 17 mg Chlorpikrin pro Liter als Anfangskonzentration. 15 Minuten später waren sämtliche Tiere tot; sie hatten also im Maximum die genannte Konzentration 15 Minuten lang geatmet, entsprechend einem ct-Produkt von $\frac{130\,000 \text{ mg} \cdot \text{min.}^1)}{\text{cbm}}$

Bei Vergiftung dieser ungefesselten, nichttracheotomierten Tiere ließen sich die Reiz- und reflektorischen Abwehrsymptome natürlich gut beobachten. Unmittelbar nach Eintritt des Chlorpikrins in die Gaskammer trat heftige motorische Unruhe bei sämtlichen Tieren auf, die auf jede Weise versuchten, der Einwirkung des Dampfes zu entfliehen. Ferner zeigte sich lebhaftes Blinzeln, Augentränen, starker Speichelfluß und schwerste Dyspnöe; die Tiere reckten dabei bei geöffnetem Maule den Kopf nach aufwärts und machten den Hals lang, offenbar, um den am Unterkiefer und Kopf inserierenden Hilfsmuskeln der Atmung möglichst günstige Wirkungsbedingungen zu geben. Ob ein Bronchialmuskelkrampf bei dieser Dyspnöe beteiligt ist, war uns nicht möglich, mit Bestimmtheit zu entscheiden; bei den von uns vorgenommenen Registrierungen der Atmung konnten wir jedenfalls Anzeichen einer Erschwerung der Expiration, wie sie typisch für den Bronchialmuskelkrampf ist, niemals beobachten.

In der früher geschilderten Weise wurden auch bei den beiden Tieren 34 und 35 Blutdruck und Atmung registriert; dem zweiten Tiere waren beide Vagi vorher durchgeschnitten; dies bewirkte nur den Unterschied, daß die Stockungen der Atmung und damit der häufige Wechsel zwischen Stillstand und heftigster Erregung der Atmung wegfiel. Im übrigen verhielten sich beide Tiere völlig gleich: die Atmung war — mindestens zeitweise — auch nach Einstellung der Giftzufuhr vermehrt, besonders ihre Tiefe, der Blutdruck dagegen nahm sehr bald und kontinuierlich ab, nur zuweilen durch vorübergehende Anstiege bei motorischer Unruhe der Tiere unterbrochen.

Die beiden Versuchsprotokolle geben genauere Daten:

Versuch 34 (Abb. 7a und b): Katze von 2,1 kg, wird durch Trachealkanüle und Carotiskanüle mit der oben (S. 302 ff.) beschriebenen Versuchsanordnung verbunden. Das Chlorpikringefäß steht bei Zimmertemperatur (14° C) und verliert während der Inhalation 175 mg an Gewicht. Bei Beginn der Registrierung ist das

¹⁾ Die Rechnung ergibt 260 000, jedoch ist erfahrungsgemäß etwa die Hälfte als Verlust durch Diffusion, Adsorption usw. abzuziehen. — Vgl. Laqueur und Magnus, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., dieser Band S. 33.

Tier ziemlich unruhig, im Laufe einer Viertelstunde beruhigt es sich einigermaßen. Es wurden folgende Zahlen ausgemessen:

Zeit Min.		Blut- druck mm Hg	Puls- frequenz pro Min.	Atem- frequenz pro Min.	Atem- größe ccm pro Min.	Atemtiefe (berechnet) cem
0	Normal	120	213	50	2160	43
2	Chlorpikrinatmung beginnt	121	204	69	2860	41
2½	Chlorpikrinatmung eingestellt		168	120	2870	24
3		72	105		dauernd	
4		54	167		äußerst	
7		59	229		wechselnd	
8½	Herzschlag langsam und unregelmäßig, Krämpfe, viel Schaum in der Trachea					
10	Herzstillstand

Abb. 7a. Versuch 84. (Verkleinerung 3/4.)

Abb. 7b. Eichung des Tonometers auf mm Hg im Versuch 84. (Verkleinerung 3/4.)

Sofortige Sektion: Lunge sehr groß, wiegt 93 g = 44 g pro kg; die Oberfläche weist eine hellscharlachrote Färbung auf, aus der sich tief scharlachrote Flecken und kleine Reste normaler Lungenfarbe rosa abheben. Vom Durchschnitt der Lungen läßt sich sehr viel hellseröse Ödemflüssigkeit abdrücken, während die scharlachrote Lungenfarbe unverändert bestehen bleibt; das Blut sitzt also im Lungengewebe fest. Die Bronchien sind mit hellem Schaum gefüllt. Die Herzkammern sind schlaff und regungslos, die Herzohren schlagen noch.

Versuch 35 (Abb. 8): Katze von 1,6 kg, wird wie die vorige präpariert, außerdem der linke Vagus durchgeschnitten, der rechte angeschlungen. Das Chlorpikringefäß verliert bei 19° 137 mg. Die Registrierung ergab folgenden Verlauf:

Zeit		Blutdruck	Pulsfrequenz	Atemfrequenz	Atemgröße	Atemtiefe
Min.		mm Hg	pro Min.	pro Min.	ccm	(berechnet) ccm
0		150—180	258	17		
4		144—170	222	14	530	38
5 ¹ / ₂	Rechter (zweiter) Vagus durch-					
	schnitten.	> 190	258	11	860	76
6 ¹ / ₂		180	252	12	770	64
14	Chlorpikrinatmung beginnt, Unruhe	159	242	10	850	85
16	Chlorpikrinatmung eingestellt . .	120		15	1380	92
20		60		14	1300	93
21	Krämpfe	sinkt				
21 ¹ / ₂	Herzstillstand	dauernd				
22	Atemstillstand, Trachealkanüle voll Schaum	weiter				

Sofortige Sektion: Lungengewicht 55 g = 34 g pro kg. Lungenoberfläche fast überall hochrot, wobei dunklere Flecken mit helleren wechseln; nur an wenigen Stellen normale Rosafarbe. Auf dem Durchschnitt reichliches, fast blutfreies Ödem abzudrücken; dabei bleibt die hochrote Farbe des Gewebes bestehen. Trachea und Bronchien mit Schaum erfüllt. Herz schlaff, enthält flüssiges Blut.

Die Sektionen der in der Gaskammer vergifteten Tiere lieferten im wesentlichen denselben Befund (Dr. Heitzmann): Die Lungen waren sehr voluminös, wässrig durchtränkt, dabei aber rot gefärbt, die Unterlappen mehr diffus blaurot, die Oberlappen unregelmäßig dunkelrot gefleckt, daneben an der Spitze und den vorderen Rändern großblasig emphysematös. Nur bei 2 Tieren war in den Unterlappen eine mehr bräunliche Fleckung wahrzunehmen; spektroskopische Blutuntersuchung ergab nur undeutlich Methämoglobin. Beide Herzkammern waren weit und mit dunklem, zähflüssigem Blut gefüllt. Sämtliche Organe erschienen sehr blutreich. Das Blut gerann auffallend rasch; die Totenstarre war nach einer Stunde vollständig ausgebildet.

In der partiellen Bräunung der Lungen, der beschleunigten Blutgerinnung und Totenstarre lassen einige Tiere dieser Versuchsreihe Übergänge zu dem im VI. Abschnitt besprochenen Vergiftungstypus erkennen.

Die Organe der sechs in der Gaskammer vergifteten Tiere wurden durch Dr. Heitzmann histologisch untersucht; die Ergebnisse waren bei allen übereinstimmend:

In den Lungen waren alle Gefäße stark injiziert, die Capillaren stark geschlängelt und ausgedehnt. Weite Alveolargebiete waren mit

zellfreier Ödemflüssigkeit gefüllt, die durch Eosin färbbar, also hämoglobinhaltig war; desgleichen sehr starke Erweiterung der perivaskulären Lymphbahnen durch Ödemflüssigkeit. Stellenweise, besonders in den Oberlappen, großblasiges Emphysem. Hier und da kleine Blutungsherde, besonders in den Unterlappen, ferner Blutungen im Lumen einzelner Bronchien. Häufig Abhebung des Bronchialepithels von seiner Unterlage durch Ödemflüssigkeit oder Blut; die Zellen des Epithels waren dabei gut erhalten; nur vereinzelt wurde Verfettung des Bronchialepithels wie auch des Alveolarepithels angetroffen.

An anderen Organen fanden sich neben hochgradiger Hyperämie deutliche Zeichen einer Protoplasmaschädigung: Das Herz zeigte Körnung des Protoplasmas, partiellen Schwund der Querstreifung, chromatinarme Kerne, stellenweise Verfettung; die Leberzellen und Nierenepithelien erschienen gequollen und wiesen ebenfalls zuweilen Zeichen von Chromatinzerfall auf; die gewundenen Harnkanälchen enthielten stellenweise Eiweiß oder fetthaltige Zylinder.

Im Hirn wurden kleine Blutungen in die Gefäßscheiden gefunden.

Diese Befunde erweisen also, daß auch bei der Einatmung von Chlorpikrin neben den lokalen Veränderungen im Lungengewebe resorptive Schädigungen entfernt liegender

Organe zu berücksichtigen sind, wie zu erwarten war; in Ergänzung zu den Versuchen mit subcutaner Zufuhr lehren sie, daß diese Schädigungen bereits nach sehr kurzer Zeit nachweisbar sein können.

Die an der Lunge nach dem Tode möglichen Feststellungen lassen gewisse Folgerungen auf die Funktion des lokalen Kreislaufs während des Lebens zu. Der Vergleich zwischen dem makroskopischen und dem mikroskopischen Aussehen des Lungengewebes offenbart, daß die abnorme Rötung der Lungen nur zum kleinsten Teil durch Blutungen, sondern in erster Linie durch Blutanhäufung in den Gefäßen bedingt ist. Diese Gefäße sind aber nicht nur einfach dilatiert, sie halten auch das Blut in sich in abnormer Weise fest. Eine lebende normale Lunge ist ja auch viel blutreicher, als wir es an der Leiche zu sehen gewohnt sind; beim Durchschneiden der großen Lungengefäße aber entleert sie sich sofort bis auf einen nicht sehr erheblichen Rest, und das gleiche erfolgt beim natürlichen Tode langsamer und unvollständiger durch Überfließen des Blutes in die venösen Becken. Jedenfalls genügt schon der geringe Druck der Elastizität des Lungengewebes selbst, um das Blut aus den Lungencapillaren zu treiben. Bei den durch Chlorpikrin hyperämisch gewordenen Lungen ist bei sofortiger Sektion der stärkste Druck der Hand nicht imstande, das Blut aus den Lungencapillaren zu entfernen. Dies macht den Eindruck, als ob das Blut in den kleinen Gefäßen intravital oder subfinal geronnen sei, und die auch am Blut der großen Körpervenen bemerkte hohe Gerinnbarkeit vermag diese Annahme zu stützen.

Es wäre jedoch zu fragen, ob nicht außerdem und selbst ohne diese mögliche Ursache ein zweites Moment in Betracht zu ziehen ist, nämlich ein völliger Tonusverlust der kleinen Arterien und Capillaren. Daß ein solcher bei starker Entzündung als ein sehr charakteristisches Symptom auftritt, hat die allgemeine Pathologie gelehrt¹⁾, und bei der starken Reizung, die das Chlorpikrin setzt, ist er wohl mit Gewißheit zu erwarten. Die maximale Dilatation der Capillaren im histologischen Bilde stimmt ja vollständig damit überein. Nach den Beobachtungen, die man bei den Lähmungszuständen der Blutcapillaren nach Arsen-, Emetinvergiftung usw. machen kann, scheint der Tonusverlust allein schon eine schwere Beweglichkeit des Blutes in den Capillarschlingen mit sich zu bringen, was ja rein mechanisch einigermaßen verständlich ist.

Außer der Kontraktilität ist wie in der vorigen Versuchsreihe auch die Durchlässigkeit der Capillarwand betroffen; da das Blut etwas länger Zeit hatte, um durch die Gefäßbahn der Lungen zu strömen, so ist eine wesentlich größere Menge Ödemflüssigkeit ins Lungengewebe transsudiert. Die Menge ist ganz erstaunlich groß, wenn man z. B. Ver-

¹⁾ Vgl. z. B. Klemensiewicz, Die Entzündung. Jena, Gustav Fischer. 1908. S. 35/36.

sich 34 betrachtet, wo 8 Minuten nach Beginn der Giftinhalation ein Lungengewicht von 44 g pro Kilogramm gefunden wurde. Das Gewicht der ausgebluteten Katzenlunge beträgt auf das Kilogramm Körpergewicht etwa $6\frac{1}{2}$ g, das Gewicht der normal durchbluteten lebenden Lunge 11 g¹⁾. Der normale Gehalt der Lunge an Blutplasma kann also auf 3—4 g geschätzt werden; eine Zunahme des Lungengewichts durch Ödemflüssigkeit auf 44 g bedeutet also den Austritt von mindestens 30 g in 8 Minuten; in jeder Minute verläßt ungefähr so viel Blutflüssigkeit die Blutbahn der Lungen, als auf einmal in ihr enthalten ist.

Die im Lungengewebe zerstreuten Blutungsherde sind ein weiterer Ausdruck für die schwere Schädigung der Capillarwand; vermutlich sind sie als Blutungen per diapedesin anzusehen, die vielfach bei starken akuten Entzündungsprozessen auftreten.

Die Blutungen in die Gefäßscheiden, wie sie im Hirn angetroffen wurden, werden ja von verschiedenen Pathologen auch als solche Diapedesisblutungen angesehen, die sich von den Capillaren aus nach der Arterie zu ausbreiten²⁾. Freilich ist es hier nicht so gewiß, daß sie durch direkte Einwirkung des Giftes entstehen. Immerhin erscheint diese Annahme am wahrscheinlichsten in Anbetracht der schweren Protoplasmaschädigungen, die im Parenchym von Leber, Niere und Herzen angetroffen wurden; sie können bei der kurzen Dauer der Vergiftung nur durch das Gift selbst (oder etwaige Zersetzungsprodukte von eigener Giftigkeit) hervorgerufen sein.

Auffallend erscheint bei dieser eingreifenden Wirkungsäußerung des Giftes an entfernt liegenden Geweben die ausgezeichnete Erhaltung des in erster Linie getroffenen und aus seinem Verbande gelösten Bronchialepithels; dies ist wohl kaum anders zu deuten, als daß die hohen Konzentrationen Chlorpikrindampf geradezu konservierend auf das Epithel wirken, so wie Formaldehyd, Sublimat usw. ja auch in geringeren Konzentrationen das Protoplasma der nicht sofort abgetöteten Zellen in schwerer Weise verändern, in höheren Konzentrationen aber morphologisch konservieren.

Es liegt nahe, auch Funktionsänderungen auf resorptiive Giftwirkungen zurückzuführen. So könnte die beträchtliche und anhaltende Steigerung der Atemfrequenz wie auch der Atemtiefe bei dem vagotomierten Tier 35 auch noch nach Beendigung der Giftzufuhr durch eine zentrale Giftwirkung wenigstens mit bedingt sein; doch ist dies schwer zu

¹⁾ Nach einem eigenen Versuche an einem frischgefangenen, sehr kräftigen Kater von 3,75 g Gewicht. Öffnung des Thorax in Äthernarkose bei künstlicher Atmung, Ligatur zwischen Lungen und Herz, Herausnahme der Brustorgane, Abtrennung der Lunge jenseits der Ligatur und an der Bifurkation, Wägung: 41,46 g (= 11 g pro kg); darauf Öffnung der Ligatur, Blut strömt ab, erneute Wägung: 25,15 g (= 6,7 g pro kg).

²⁾ Vgl. Ricker, Beiträge z. Kenntnis d. toxischen Wirkung des Chlorkohlenoxydgases (Phosgens). Volkmanns klin. Vorträge, Nr. 763/67, Inn. Med. Nr. 256/60, S. 806 ff. 1919.

entscheiden, da bei der gleichzeitigen Verschlechterung der Zirkulation auch ein Kohlensäurereiz am Atemzentrum wirksam gewesen sein dürfte.

Sehr rasch nach der Zufuhr des Giftes begann in den beiden darauf untersuchten Fällen der Blutdruck zu sinken. Dies kann natürlich der Ausdruck für mannigfache primäre Störungen sein, von denen auch mehrere zusammenwirken könnten. In Betracht zu ziehen wären vor allem resorptive Wirkungen: 1. Eine lähmende Wirkung des Giftes auf das Gefäßzentrum; 2. eine ebensolche auf das Herz; außerdem aber auch eine indirekte Vergiftungsfolge, nämlich 3. eine unvollkommene Füllung des linken Herzens und des Arteriensystems infolge abnorm verlangsamer Strömung durch die Lungen.

B. Versuche am isolierten Herzlungenkreislauf.

1. Methodik.

Von diesen Möglichkeiten wurde experimentell die zweite besonders geprüft. Dies geschah am isolierten Herzlungenkreislauf von Katzen nach der von Starling angegebenen Methode:

Unter Vermeidung von Blutverlust wurde bei künstlicher Atmung der Thorax eröffnet, alle zum und vom Herzen führenden Gefäße unterbunden, außer der Vena cava superior und der Arteria carotis sinistra, die mit Kanülen versehen und durch einen künstlichen Kreislauf miteinander verbunden wurden. Das Blut strömt dabei aus dem linken Herzen zunächst in einen Windkessel, wo ein bei jedem Puls komprimiertes Luftquantum als elastischer Widerstand wirkt (künstliches Arteriensystem), von da durch einen engen Spalt zwischen einem Glasrohr und einem darin aufgeblasenen Gummifingerling (künstliches Capillargebiet, Abb. 9) und weiter in ein Reservebecken, das auf Körpertemperatur gehalten wird und direkt mit dem rechten Vorhof in Verbindung steht (künstliches Venensystem). Zur Füllung des künstlichen Kreislaufs war stets das Blut mehrerer (2—6) Katzen außer dem des Versuchstiers selbst notwendig, das durch Blutegeleextrakt gerinnungsunfähig gemacht werden mußte. Mit Defibrinierung des Blutes hatten wir meist üble Erfahrungen zu verzeichnen, insofern Reste des eigenen Blutes aus dem Körper des Versuchstieres nicht defibriert werden konnten und dann zur Gerinnung und Verstopfung im künstlichen Kreislauf Anlaß gaben.

Abb. 9. Modifizierte Anordnung des künstlichen Kreislaufs nach Starling.

Registriert wurde der Druck im (arteriellen) Anfangsteil des künstlichen Kreislaufs durch eine zu einem Hürthleschen Tonometer führende Abzweigung, weiter der das Capillargebiet belastende (den Fingerling

spannende) Druck durch ein Quecksilbermanometer mit Schwimmer, endlich das Volumen des Herzens, dessen Ventrikel in ein Onkometer, d. h. eine mit Gummirand versehene Glaskapsel, eingeschlossen wurde, das luftdicht mit einem Volumenschreiber nach Gad in Verbindung stand.

Die Vagi waren in allen Versuchen beide vorher durchschnitten.

Die Zufuhr des Giftes erfolgte in der Weise, daß von dem Apparat zur künstlichen Atmung eine verzweigte Leitung zur Trachealkanüle gelegt wurde; der eine Zweig war ein mit Klemmschraube versehener Schlauch, der andere führte durch eine Waschflasche von $\frac{1}{3}$ l Inhalt, die mit Chlorpikrin auf Bimssteinstücken, Fließpapier usf. beschickt wurde. Die Klemmschraube war so eingestellt, daß der Durchgang der Luft auf jedem der beiden Wege genau den gleichen Widerstand fand, so daß bei dem Wechsel von einem zum andern keine Änderung in der Größe der Atmung erfolgte. Die Umschaltung des Weges konnte durch gleichzeitiges Schließen und Öffnen von geeigneten Klemmen exakt in einem Augenblick erfolgen.

Die Dosierung des Chlorpikrins mußte bei dieser Versuchsanordnung unbestimmt bleiben. Denn zur Ermöglichung einer hinreichenden Ausatmung in den Pausen der Lufteinblasung muß ja ein Seitenansatz der Trachealkanüle stets ziemlich weit geöffnet bleiben; das Aufblähen der Lunge bei der Inspiration erfolgt also nur durch einen Teil der zugeblasenen Luft, während der Rest durch eine Trachealseitenöffnung entweicht. Es bedarf keiner besonderen Erwähnung, daß auch hier wieder diese Exhalationsöffnung mit einer Gaskammer verbunden war. Wir schätzen bei unserer Versuchsanordnung den wirklich in die Lunge dringenden Anteil der zugeblasenen Luft auf weniger als die Hälfte, vielleicht nur ein Drittel.

Der Atmungsapparat arbeitete gewöhnlich ungefähr mit der Frequenz 30 pro Minute und förderte jedesmal $\frac{1}{4}$ Liter; er besaß also das Minutenvolumen von 7,5 Liter. Nun war die Füllung der Lungen zwar erheblich stärker als bei normaler ruhiger Atmung, doch glauben wir sie keinesfalls höher als auf das dreifache, also 1,5 Liter pro Minute und Kilogramm ansetzen zu dürfen, also bei unseren meist 2 kg schweren Tieren auf 3 Liter.

Neben diesem ersten Fehler, der zur Not approximativ ausgemerzt werden könnte, fällt für Dosierungsberechnungen der zweite noch erheblicher ins Gewicht, daß nicht festgestellt werden konnte, wieviel von dem vorgelegten Chlorpikrin nun auch verdampft war, da die Giftinhalation nicht immer so lange fortgesetzt werden konnte, um völlige Verdampfung zu gewährleisten. Es ist daher nur in äußerst roher Weise möglich, zu Schätzungen über die gebrauchten Dosen zu gelangen.

Immerhin ist die Flüchtigkeit des Chlorpikrins recht groß, wie z. B. aus einer im Versuch 72 (unten S. 334) erwähnten Beobachtung hervorgeht, daß aus einem verschlossenen Gefäß im Laufe einer Stunde bei Zimmertemperatur 0,03 g verdampfte. Es ist daher nicht undenk-

bar, daß von einer hinreichend großen Oberfläche, wie Bimsstein, Filtrierpapier, sich im Laufe von Minuten, besonders unter einem energischen Luftstrom, die Hauptmasse der Flüssigkeit in Dampf verwandelt. Für die Entleerung einer mit Gas oder Dampf erfüllten Flasche durch einen Luftstrom hat Gildemeister ein Berechnungsverfahren angegeben, das unten folgt; danach wird unter den von uns benutzten Bedingungen der in Dampfform vorhandene Stoff außerordentlich rasch, im Laufe weniger Atemstöße zum größten Teil ausgetrieben.

Jedoch war auch bei längerem Durchblasen der Flasche von 0,33 Liter nach Beschicken mit einigen Tropfen Chlorpikrin noch der Geruch der Substanz und Augenreiz wahrzunehmen, z. B. im Versuch 78 nach Eingießen von 3 Tropfen und 6 Minuten dauernder Luftspülung, sowie nach Eingießen von 25 Tropfen und 9 Minuten Spülung. Es fragt sich natürlich, ob nicht etwa adsorbierte kleinste Spuren zu diesen Effekten ausreichen.

2. Berechnung der Konzentrationsabnahme einer mit Gas beschickten und mit Luft durchspülten Flasche.

Das Problem ist der mathematischen Behandlung zugänglich, wenn man die Durchlüftung als stetig (nicht stoßweise) voraussetzt und weiter annimmt, daß die Durchmischung in jedem Augenblicke vollständig ist.

In ein Gefäß mit dem Volumen a ccm werde Luft gebracht, die in a ccm x_0 ccm Gas enthält. Also Gaskonzentration x_0/a . Nun werden in der Sekunde b ccm Gasgemisch abgesaugt und durch ebensoviel reine Luft ersetzt. Nach t Sekunden befinden sich in der Flasche nur noch x ccm Gas, verteilt in a ccm Luft, also in 1 ccm Luft x/a ccm Gas. Wenn in 1 Sekunde b ccm Gasgemisch abgesaugt werden, so verlassen in der sehr kurzen Zeit $dt \cdot b \cdot dt$ ccm das Gefäß, in diesen sind $\frac{xb}{a} dt$ ccm Gas. Dadurch wird die Menge x des im ganzen Gefäß vorhandenen Gases um dx vermindert. Man hat also $dx = -\frac{bx}{a} dt$, oder $dx/x = -\frac{b}{a} dt$. Die Integration ergibt $\lognat x = -\frac{bt}{a} + \text{Konstans}$, und wir haben weiter $\lognat x_0 = 0 + \text{Konstans}$, da ja zur Zeit $t = 0$ die vorhandene Menge x_0 war. Zieht man die beiden letzten Gleichungen voneinander ab, so erhält man

$$\lognat x/x_0 = -\frac{bt}{a}, \text{ oder } (e = 2,718 \dots) x = x_0 \cdot e^{-bt/a}. \quad (1)$$

Die Konzentration zur Zeit t ist $x/a = \frac{x_0}{a} \cdot e^{-bt/a}$. Die Menge Gas, welche die Flasche nach der Zeit t verlassen hat, ist

$$M_t = x_0 - x = x_0 (1 - e^{-bt/a}). \quad (2)$$

Mit Hilfe der Gleichung (2) lassen sich an der Hand der folgenden Tabelle die Verhältnisse vollständig übersehen.

Wenn bt/a	gleich	$\frac{1}{2}$	1	2	3	4	5
so ist $e^{-bt/a}$	„	0,61	0,37	0,14	0,05	0,02	0,007
und $(1 - e^{-bt/a})$	„	0,39	0,63	0,86	0,95	0,98	0,993

Die Berechnung dürfte in grober Annäherung auch die Werte bei stoßweise erfolgender Durchlüftung angeben. In unseren Versuchen war $a = 330$, $b = 125$, also $b/a = \frac{1}{2,6}$. Demnach waren 2,6 Sekunden nach Beginn der Durchlüftung etwa 63%, 8 Sekunden danach etwa 95% des vorhandenen Chlorpikrindampfes ausgetrieben.

3. Ergebnisse.

Einer der in dieser Weise angestellten Versuche 42 scheint bezüglich seiner Dosierung eine Mittelstufe zwischen dem früher besprochenen schwersten und dem hier zur Erörterung stehenden Vergiftungstypus darzubieten. Wenigstens wurde ein charakteristisches Zeichen der schwersten Vergiftungsform beobachtet, nämlich die Starre der Herzventrikel.

Versuch 42: Katze von 2 kg, nach Starling präpariert. Herz arbeitet 7 Minuten im Normalversuch sehr gut. Vorgelegt etwa 1 ccm flüssiges Chlorpikrin auf Bimssteinstückchen. Sofort nach Umschaltung auf Chlorpikrin vergrößert sich das Herzvolumen unter vorübergehender Vergrößerung der Pulshöhe; gleichzeitig sinken Pulsfrequenz und Blutdruck. Nach $2\frac{1}{2}$ Minuten Chlorpikrin ausgeschaltet. 2 Minuten danach Herzstillstand. Die Ausmessung der Kurven gab folgende Zahlen:

Zeit Min.	Chlorpikrin- atmung	Pulsfrequenz pro Minute	Arterieller Druck mm Hg	Druck auf der Capillarstrecke mm Hg	Mittlere Höhe des Plethysmo- gramms über d. Abscissenachse mm
0		240	41	41	12,5
6		240	36	32	14,4
7	beginnt	240	35	33	14,3
8		210	33	37	18,7
9		195	31	36	21,0
$9\frac{1}{2}$	endet				
10		165	29	37	22,0
11		150	19	35	21,8
$11\frac{1}{2}$	Herzstillstand				

Sektion: Herz zusammengezogen, fühlt sich abnorm derb und hart an (besonders der linke Ventrikel), steht ganz still und ist auch durch Massage zu keiner Kontraktion mehr anzuregen; nur das rechte Herzohr macht ab und zu eine abnorme, langsam peristaltische Bewegung. An der ringförmigen Berührungsstelle des Plethysmographen flächenhafte Blutungen. Lunge groß, fleckig, wiegt 50 g (= 25 g pro kg); große Bezirke sind stark gerötet und ödematös; auf dem Durchschnitt reichlich Ödemflüssigkeit.

Versuch 43 (Abb. 10a und b): 10 Katze von 2,2 kg Gewicht, nach Starling präpariert. Herz arbeitet gut nach Zusatz von 0,2 mg Adrenalinsalz zum Venenblute. 11½ Minuten Normalversuch, danach Umschaltung auf Gift. Vorgelegt waren 40 Tropfen flüssiges Chlorpikrin auf Filtrierpapier, Flasche im Wasserbad von 70°. 10 Sekunden nach der Umschaltung (also nach 5 Stößen des Atemapparates) beginnt das Plethysmogramm steil anzusteigen unter gleichzeitiger Puls-

verlangsamung; nach 1 Minute Chlorpikrin ausgeschaltet. Herz maximal gedehnt, Blutdruck und Pulshöhe sinken; 1½ Minuten später Herzstillstand. Die Ausmessung der Kurven ergab:

Zeit Min.	Chlorpikrin- atmung	Pulsfrequenz pro Minute	Arterieller Druck mm Hg	Druck auf der Capillarstrecke mm Hg	Mittlere Höhe des Plethysmo- gramms über d. Abscissenachse mm
0		240	70	61	
6		237	53	49	— 7,5
11½	beginnt	240	47	42	— 6
12½	endet	195	47	41	+ 5,5
13		156	16	41	+ 6,5
14		0	0	41	+ 7,5

Sektion: Nahezu normale Lungen, nur ein Oberlappen leicht ödematös (was in solchen Versuchen auch ohne Giftzufuhr vorkommt). Gewicht 29 g (= 13 g pro kg). Herz in starker Dilatation stehen geblieben.

Die beiden Versuche 42 und 43 stimmen mit den Versuchen 34 und 35 darin überein, daß nach der Giftzufuhr Blutdruck und Pulsfrequenz sinken und binnen wenigen Minuten sich Herztod einstellt.

Dabei ist natürlich die Größe „Blutdruck“ am künstlichen großen Kreislauf anders zu bewerten als am voll intakten Tiere. Der im „arteriellen“ Teil des künstlichen Kreislaufs registrierte Druck hängt ja durchaus ab von dem auf die „Capillarstrecke“ willkürlich gesetzten Druck, der noch dazu im Verlaufe der Versuche vom Experimentator variiert und der Leistungsfähigkeit des Herzens angepaßt wird (z. B.

bei der Senkung von 61 auf 49 mm Hg im Versuch 38). Nur solange der Druck in der arteriellen Strecke höher ist als der auf der capillaren Strecke lastende, etwa dem „Gewebsdruck“ entsprechende, besteht noch ein Strom des Blutes im künstlichen Kreislauf. Für die Beurteilung der angegebenen Zahlen ist jedoch wichtig, daß ein Teil des vom Manometer verzeichneten Druckes zur Anspannung des Gummifingers auf die Weite des Glasrohrs verbraucht und erst der Überschuß zur Anpressung an die Wand des Glasrohrs wirksam wurde; daher bestand z. B. bei 33 mm Arteriendruck und gleichzeitig verzeichnetem Capillardruck von 37 mm immer noch ein geringer Blutstrom.

Sobald der arterielle Druck wesentlich unter den „Gewebsdruck“ sinkt, ist dies ein Zeichen, daß das linke Herz diesen Druck nicht mehr aufzubringen vermag. Tatsächlich trifft dies in beiden Versuchen ein, allerdings nicht unmittelbar im Beginn der Wirkung, sondern erst nach Ausschaltung der Giftzufuhr. Dies führt also zu dem Schlusse, daß die zum Vergiftungsbilde gehörige Blutdrucksenkung wenn nicht ganz, so doch mindestens zum Teil vom Gefäßsystem und dessen Zentrum unabhängig ist.

Das Versagen des Herzens gegenüber dem Gefäßwiderstand kann zweierlei Gründe haben, wie bereits oben (S. 319) erwähnt wurde: Entweder wird die Leistungsfähigkeit des Herzens unmittelbar durch das Gift geschädigt, oder es fließt dem linken Herzen ein so geringes Blutvolumen zu, daß der Nachschub ins arterielle Gebiet mit dem Abfluß nicht Schritt hält. Zur Entscheidung dieser Alternative kann die jedesmal als erstes Vergiftungszeichen beobachtete Herzerweiterung herangezogen werden. Obwohl das Plethysmogramm an sich nichts darüber aussagt, ob die vermehrte Füllung das linke oder das rechte Herz allein oder beide betrifft, so ist es doch zu dieser Aussage verwertbar, wenn es mit dem arteriellen Blutdruck zusammengehalten wird. Wäre nämlich die Herzdilatation auf das rechte Herz beschränkt, wie es der Fall wäre, wenn sie als Folge einer primären, lokal bedingten Stromverlangsamung im Lungenkreislauf aufgefaßt werden sollte, so müßte gleichzeitig der Zufluß zum linken Herzen sich vermindern und infolgedessen bei dem gleichbleibenden peripheren Widerstand der arterielle Blutdruck sinken. Tatsächlich erreicht aber die Herzdilatation bereits hohe Grade, ehe der Blutdruck eine Veränderung aufweist; zwischen dem Beginne der Herzdehnung und dem Beginn der Blutdrucksenkung liegen, wenigstens im Versuch 43, etwa 200 Pulsschläge, was selbst bei der unwahrscheinlich geringen Annahme von 0,25 ccm für eine Herzfüllung 50 ccm bedeuten würde, während die Füllung der Lunge mit Blut, also die zwischen rechtem und linkem Herzen liegende Menge mit 20 ccm bereits recht hoch geschätzt wäre (vgl. oben S. 318). Dazu kommt noch, daß der Sektionsbefund im Versuch 43 durchaus

gegen die Annahme lokaler Zirkulationsstörungen in der Lunge spricht. Nach den früher geschilderten Befunden müßte bei akuter Stase, die allein die plötzliche Herzdehnung erklären könnte, eine hochrote Färbung erwartet werden, wie sie, im Gegensatz zu Versuch 42, gerade im Versuch 43 fehlt.

So führt also diese Betrachtung — wie uns scheint — unausweichlich zu dem Schluß, daß die charakteristische Herzdilatation Ausdruck einer primären Wirkung des Giftes auf das Herz sein muß. Ein weiteres gewichtiges Argument dafür ist die Tatsache, daß auch die Pulsfrequenz früher als der Blutdruck sinkt. Sie bildet ebenso wie die Dilatation ein Zeichen für verminderte Leistungsfähigkeit des Herzens, wobei es zunächst dahingestellt bleiben kann, welche Elemente des Herzens oder seiner Nerven primär betroffen sind. In den späteren Stadien, nach erheblicher Senkung des Blutdrucks, addieren sich dazu natürlich die bekannten gleichsinnigen Folgen der verschlechterten Durchblutung der Coronargefäße; außerdem kompliziert sich das Bild durch die Ödembildung in den Lungen und deren Wirkung auf den Kreislauf.

Dies Ergebnis wird gestützt durch die früher erwähnten pathologisch-anatomischen Befunde in der Herzmuskulatur bei gleichem Vergiftungsgrade (vgl. S. 316), ferner durch Beobachtungen bei geringeren Dosen (vgl. unten S. 342 f.).

VIII. Inhalation mäßiger Dosen.

A. Allgemeines Vergiftungsbild.

Vermindert man die Dosen weiter, so verlängert sich mehr und mehr der Abstand zwischen Vergiftung und Tod. Bei 10—20 mal geringerer Menge, als dem im vorigen Abschnitt geschilderten Vergiftungsbild entspricht, gelangt man zu einem Verlaufe, der große Ähnlichkeit mit der am ausführlichsten, besonders durch Laqueur und Magnus studierten Form der Phosgenvergiftung besitzt: es entwickelt sich allmählich ein Lungenödem, das im Laufe von 1—2 Tagen zum Tode führt oder auch in Heilung übergeht. Bei diesem protrahierteren Verlauf findet man auch darin das Gleiche, wie beim Phosgen, daß unter gleichen äußeren Bedingungen sich verschiedene Individuen abweichend voneinander verhalten.

Die genaue Angabe einer tödlichen Minimaldosis ist aus diesem Grunde ebenso schwer möglich wie bei Phosgen und ähnlichen Substanzen¹⁾. Eine Zusammenstellung der für die Frage brauchbaren Versuchsergebnisse gibt Tafel 3. Die kleinste Dosis, die noch einen Todeserfolg innerhalb 4 Tagen unter den charakteristischen Erscheinungen zur Folge hatte, betrug 2100 cc an einer Katze; dagegen wurden

¹⁾ Vgl. dazu Flury, S. 12; Laqueur und Magnus S. 34. Zeitschr. f. die ges. exper. Med., dieser Band.

Tafel 3.

Vers. Nr.	Tierart	Ge-schätzte Konzentration c mg/cbm	Einwirkungs-dauer Min. t	Produkt ct	Überlebt	Sektionsbefund in den Lungen	
44	Maus	1700	15	25 000	3 Stunden	Ödem	Konarsky
45	"	850	15	12 500	3 "	"	"
46	"	850	15	12 500	1 Tag	"	"
47	"	510	15	7 500	1 1/2 "	"	"
48	"	340	15	5 000	10 Tage	altes Ödem	"
49	"	170	15	2 500	dauernd	"	"
50	Katze	500	30	15 000	4 Tage	Ödem	Flury
51	"	510	30	15 000	1 Tag	"	Heubner
52	"	510	30	15 000	2 Tage	"	"
54	"	510	25	12 500	1 Tag	"	"
55	"	510	25	12 500	1 "	"	"
56	"	510	25	12 500	1 "	"	"
57	"	510	25	12 500	mehr als 4 T. (getötet)	mäßiges Ödem	"
58	"	320	20	6 500	8 Tage	Hyperämie, Koma, Ödem	"
59	"	320	20	6 500	mehr als 9 T. (getötet)	Hyperämie, kein Ödem	"
60	"	320	20	6 500	12 Tage	Hyperämie	"
61	"	210	30	6 200	2 "	"	Flury
62	"	260	21	5 500	mehr als 7 T. (getötet)	Hyperämie, etwas Ödem	Heubner
63	"	260	21	5 500	mehr als 5 T. (getötet)	dunkelrote Flecken	"
67	"	330	15	5 000	mehr als 6 T. (getötet)	normal	Ext
68	"	340	14	4 700	1 Tag	?	Flury
69	"	210	20	4 200	2 Tage	?	"
70	"	340	8 1/2	2 900	9 "	?	"
71	"	210	10	2 100	4 "	Ödem	"
85	Hund	1050	12	12 500	krank		Heubner
85	"	320	15	4 500	gesund		"
84	"	105	15 1/4	1 600	"		"

von der gleichen Tierart noch Dosen von 6500 und vielleicht sogar 12 500 ct überstanden. Sowohl der erstgenannte wie der letztgenannte Fall bilden aber Ausnahmen; um 6000 ct herum scheint für Katzen die Wahrscheinlichkeit des Todes etwa gleich der des Überlebens zu sein, während die doppelte Dosis als ziemlich sicher tödlich betrachtet werden kann. Diese Zahlen dürften im großen ganzen etwa fünfmal höher liegen als die entsprechenden für das Phosgen — bezogen auf Gewichtsmenge; bezogen auf Mole ist also Chlorpikrin ungefähr $3\frac{1}{2}$ mal weniger giftig.

Zum Vergleich mit den Dosen, die bei Einverleibung des Chlorpikrins unter Umgehung der Lungen als tödlich gefunden wurden, kann man die Zahl von 12 000 ct unter der Annahme umrechnen, daß die diesem Produkt entsprechende

Menge in einer Minute eingeatmet ($t = 1$) und daß während dieser Zeit das mittlere Atemvolumen der Katze, nämlich ungefähr 0,5 Liter pro Kilogramm Körpergewicht, gefördert worden sei. Man erhält dann 6 mg pro Kilogramm als tödliche Dosis, was nicht sehr weit unter den früher gefundenen Grenzdosen liegt (vgl. oben S. 298 und 302). Zu bedenken ist freilich, daß vielleicht nicht die Gesamtmenge des Chlorkipkrindampfes, der in die Atemwege gelangt, auch niedergeschlagen wird, sondern zum Teil in der Ausatemungsluft erscheint (vgl. oben S. 304); die tödliche Dosis ist also bei der Inhalation vermutlich kleiner als bei der Zufuhr auf anderen Wegen.

Mäuse scheinen ziemlich die gleiche Empfindlichkeit gegenüber inhaliertem Chlorkipkrin zu haben wie Katzen, während Hunde offenbar etwas höhere Dosen vertragen.

Genaueren Einblick in den Verlauf dieser Vergiftungsform gewährt ein Reihenversuch, der an sieben gleichzeitig vergifteten Katzen (Nr. 51—57) angestellt wurde; die histologischen Befunde wurden dabei von Dr. Heitzmann erhoben.

In die 8 cbm-Kammer wurden zwei Tiere (51 und 52) gesetzt, darauf 4,8 cem Chlorkipkrin in ätherischer Lösung darin verstäubt; 5 Minuten später wurden die Tiere 53—57 zugleich durch eine Schleuse in die Kammer geschoben. 30 Minuten nach der Verstäubung wurde die Kammertür geöffnet und sämtliche Tiere herausgetrieben oder -geholt. Die geatmete Menge entsprach also dem *ct*-Produkt von schätzungsweise 15 000 und 12 500.

Während der Einatmung der gifthaltigen Luft traten die gleichen Reiz- und Abweherscheinungen ein, wie sie oben (S. 313) schon geschildert wurden. Nach der Überführung in normale Luft saßen die Tiere ruhig, deutlich gehemmt, während sich sehr bald, bereits im Laufe der ersten Stunde, mehr oder weniger ausgeprägte Zeichen von Dyspnöe entwickelten. 1½ Stunde nach dem Ende der Vergiftung war sie überall sehr deutlich; alle Tiere stöhnten und röchelten.

Nach 2 Stunden wurde Katze 53 (von 2,25 kg Gewicht) durch Nackenschlag getötet und sofort sezirt. Die Trachealschleimhaut war leicht gerötet, die Lungen ziemlich hellrot, fein gefleckt und 54,5 g schwer (= 24,2 g pro kg); im Kehlkopf fand sich schaumiger Schleim. Das in der Brusthöhle sich ansammelnde Blut gerann sehr schnell. Histologisch zeigten die Lungen ein ausgedehntes zellfreies Ödem, starkes Ödem der Adventitia der großen Gefäße, Hyperämie und Verfettung des Bronchialepithels; die Leber lipoides Pigment in den zentralen Teilen der Läppchen, das Herz Lipoid in feinen Tröpfchen in der Muskulatur, das Hirn verfettete Zellen in der Adventitia der Gefäße, alle Organe Hyperämie, besonders stark die Niere in den Glomeruluschlingen.

Nach 17 Stunden wurden 4 Katzen (51, 54, 55, 56) tot gefunden. Die beiden überlebenden Tiere machten infolge schwerer Dyspnöe einen recht kranken Eindruck. Die Sektionsbefunde der verendeten Tiere waren sehr ähnlich: Die Lungen wiesen neben reichlich Ödem zahlreiche blutrot gefärbte Herde auf, die als einzelne feine, stecknadelkopfgroße Tupfen auftreten konnten, zum Teil aber auch zu größeren Bezirken zusammengefloßen waren, die die Lungen mit flächenhaften roten Flecken überzogen. Neben dem Ödem war Emphysem sehr ausgeprägt, vor allem auffallend an den Lungenrändern. Die Lungengewichte betrugen 36,6, 23, 37 und 25 g pro kg. Histologisch wurde auch hier ausgedehntes zellarmes Ödem in den Lungenalveolen und in den Gefäßscheiden, Emphysem, Hyperämie, vereinzelt Blutaustritte in Alveolen, Verfettung des Bronchialepithels, seltener von Alveolarzellen festgestellt. — Hyperämie wiesen makroskopisch auch Leber, Niere, Milz und Pankreas auf, während am Magendarmkanal nichts davon zu bemerken

war; mikroskopisch wurde sie in Leber, Niere und Herzen bestätigt. Leber und Niere zeigten weiter Quellung der Parenchymzellen unter Verwischung der Zellgrenzen, zuweilen auch Verfettung; auch die Membrana propria und der Epithelbelag der Bowmanschen Kapsel in der Niere wiesen Quellungerscheinungen auf; die Kapselräume und Kanälchen enthielten zuweilen Eiweiß. Am Herzen fand sich bei gut erhaltener Querstreifung Aufquellung der Fasern, chromatinarme Kerne, feinkörniges Lipoid. Das Hirn wurde nur einmal (bei Katze 51) untersucht und ließ Hyperämie, Blutungen in Gefäßscheiden und Verfettung in Adventitiazellen erkennen.

Nach 41 Stunden wurde Katze 52 (von 2,4 kg) tot gefunden. Der Sektionsbefund war der folgende: Lungen ödematös, diffus dunkelrot verfärbt; Lungengewicht 48 g (= 20 g pro kg). Mikroskopisch starke Hyperämie, zellarmes Ödem in den Alveolen, geringeres adventitielles Ödem als bei den früher verendeten Tieren, Emphysem. Nieren makroskopisch und mikroskopisch stark hyperämisch, Quellung der Kapsel- und Kanälchenepithelien, Eiweiß in den Kapselräumen und Kanälchen. In der Leber starke zentrale Hyperämie, Quellung der Zellen, Verfettung einzelner Sternzellen; im Herzen Hyperämie, Quellung der Fasern, fleckweise Verfettung, Kerne chromatinarm.

Katze 57 (von 2,35 kg) begann sich zu erholen; sie wurde am 4. Tage nach der Vergiftung durch Nackenschlag getötet und sofort sezziert. Der Kehlkopf enthielt schaumigen Schleim, die Trachea war leicht gerötet. Die Lungen waren fein bläulich-rot gefleckt, enthielten mäßig viel Ödemflüssigkeit und wogen 52 g (= 22,1 g pro kg). Mikroskopisch war ebenfalls die Ausbreitung des alveolären Ödems mäßig, adventitielles Ödem bestand nicht mehr; innerhalb des Ödems lagen Haufen verfetteter Zellen. Außerdem bestand starke Hyperämie und Bronchitis. Die Leber bot gleiche Bilder wie Tier 52. In der Niere bestand neben Hyperämie Quellung der Epithelien nur in den gewundenen Harnkanälchen; die Sammelröhren enthielten Fettzylinder. Im Herzen wenig Lipoid, Kerne gut färbbar, starke Hyperämie.

Eine Übersicht der hauptsächlichsten Befunde dieses Versuches gibt die folgende Tafel 4.

Als Ergänzung dieser Befunde mögen noch die Sektionsergebnisse von 3 Katzen erwähnt sein, die mit etwa 6500 μ g Chlorpikrin vergiftet worden waren, die Vergiftung mit einer leichten, bereits in der ersten Stunde nach der Vergiftung bemerkbaren und 2—3 Tage anhaltenden Dyspnöe überstanden, jedoch 8, 9 und 12 Tage danach getötet oder gestorben waren. (Der spontane Tod kann nicht ohne weiteres als sekundäre Folge der Vergiftung angesehen werden, da von den damals in Gefangenschaft gehaltenen Katzen viele ohne ersichtlichen Grund unter Nahrungsverweigerung eingingen.)

Katze 58 (1,3 kg) starb mit einem Lungengewicht von 15,3 g pro Kilogramm; die Lunge wies noch Hyperämie und Emphysem, doch nur geringes Ödem auf, daneben atelektatische Bezirke und in den Bronchien Klumpen verfetteter Zellen. Die Nierenrinde war stark hyperämisch, die Epithelien der gewundenen Kanälchen und der Kapseln gequollen mit gut färbbaren Kernen; in einzelnen Sammelröhren Blutkörperchencylinder. (Herz und Leber kadaverös.)

Katze 59 (von 2,45 kg) wurde nach 9 Tagen getötet. Die Lunge wog 12,6 g pro Kilogramm, zeigte starke Hyperämie, kein Ödem mehr, Atelektasen und in mehreren kleinen Bronchien Klumpen verfetteter Zellen. Niere normal, doch hyperämisch. In der Leber zentrales, lipoides Pigment und Verfettung der Sternzellen, auch Hyperämie. Im Herzen fleckweise lipoides Pigment und Hyperämie.

Katze 60 (von 2,1 kg) starb 12 Tage nach der Vergiftung, stark abgemagert, mit einem Lungengewicht von 9 g pro Kilogramm und ließ außer Hyperämie keine

Tafel 4.

Lebensdauer nach der Vergiftung	Lungen- gewicht p. kg	Befund in den Lungen			Befund in anderen Organen			
		Kreislauf	Flüssiges Exsudat	Adventi- tielles Ödem	Kreislauf	Befund an den Zellen in		
						Herz	Leber	Nieren
2 Stunden	24,2	Hyperämie	Ausgedehnt zellfrei	Reich- lich	Hyperämie	Normal	Normal	Normal
$\frac{1}{2}$ Tag	25	Starke Hy- perämie	Ausgedehnt zellohaltig	„	Starke Hy- perämie	„	Quellung	Quellung
$\frac{1}{2}$ „	23	Desgl.	Desgl.	„	Desgl.	Quellung, Kerne chrom- atinarm	„	„
$\frac{1}{2}$ „	37	„	„	„	„	Desgl.	„	„
$\frac{2}{2}$ „	36,6	„	„	„	„	„	„	„
$1\frac{1}{2}$ „	20	„	„	Gering	„	„	„	„
4 Tage	22,1	„	Mäßig	Fehlt	„	Normal	„	„ (Kerne d geraden Ka nälichen gut färbbar)

pathologischen Befunde in den untersuchten Organen Lunge, Niere, Leber und Herz mehr erkennen.

Auf Grund der anatomischen Untersuchung kann nach Heitzmann der Zusammenhang der Erscheinungen etwa folgendermaßen dargestellt werden:

2 Stunden nach der Vergiftung fand sich eine ausgesprochene Hyperämie der Lungen capillaren, sowie ein ausgedehntes, völlig zellfreies Exsudat in den Alveolen und Ödem der adventitiellen Lymphräume.

Hyperämie und Ödem nehmen dann im Laufe der nächsten Stunden zu, wobei das Exsudat zellig wurde. Damit erreichten die Erscheinungen des Lungenödems innerhalb eines halben Tages ihren Höhepunkt. Dieses in allen Fällen von Chlorpikrinvergiftung beobachtete Lungenödem ist hinsichtlich der schnellen Ausbildung und der Menge, sowie hinsichtlich der Resorptionsvorgänge durchaus ähnlich dem durch Phosgen hervorgerufenen Lungenödem, von welchem es jedoch mikroskopisch durch das Fehlen der fibrinösen Bestandteile unterschieden ist. Auch scheint es sich bei gleichwertigen Dosen doch noch wesentlich rascher zu entwickeln. Endlich liegt in der Neigung zu Blutungen eine Abweichung von dem Verhalten bei Phosgenvergiftung.

An den übrigen Organen waren die Kreislaufstörungen bemerkenswert:

Schon nach 2 Stunden waren Herz, Leber, Nieren, Hirn in der gleichen Weise wie die Lungen hyperämisch; während nach dieser kurzen Zeit weitere Veränderungen an den Organen nicht wahrzunehmen waren, waren bei den später im Laufe des ersten Tages verendeten Tieren neben erheblichen Kreislaufstörungen bereits deutliche Zellschädigungen hervorgerufen worden; so fanden sich im Herzen Quellung des Protoplasmas der Muskelfasern, deren Kerne meist chromatinarm waren, wobei die Querstreifung jedoch erhalten war; in der Leber waren die peri-

pheren Teile der Lappchen, die von dem im Blute kreisenden Gifte zuerst und am stärksten getroffen waren, aufgequollen. In den Nieren, in denen ein Teil des Chlorpikrins wieder ausgeschieden wurde, waren die empfindlichsten Zellen, die Epithelien der gewundenen Kanälchen und zum Teil der geraden Kanälchen, gequollen. Übrigens kombinieren sich sicherlich in allen Fällen von ausgedehntem Lungenödem die durch das resorbierte Gift hervorgerufenen toxischen Kreislaufstörungen mit Stauung, der mechanischen Folge des Lungenödems.

Nach Ablauf eines Tages nehmen die Lungenerscheinungen bereits wieder ab; so war nach $1\frac{1}{2}$ Tagen die Hyperämie und das zellige Exsudat entsprechend dem Lungengewicht zwar noch erheblich, doch war das adventitielle Ödem deutlich geringer geworden. Die an Herz, Leber und Nieren beschriebenen Kreislaufstörungen und Zellschädigungen blieben bestehen.

Die Abnahme des Exsudats vollzog sich langsam. Nach 4 Tagen war das Lungengewicht noch hoch, das adventitielle Ödem der Lungen jedoch bereits geschwunden; an den übrigen Organen waren die Zellschädigungen teilweise zurückgegangen; so waren in den Herzmuskelfasern und in den geraden Harnkanälen die Kerne wieder gut färbbar, so daß sich die Quellungserscheinungen auf die Leberzellen und in den Nieren auf die gewundenen Kanälchen beschränkten.

Nach 9 und 12 Tagen waren — freilich bei leichterer Vergiftung — alle Zellschädigungen ausgeglichen, dagegen bestand noch überall eine Gefäßerweiterung.

Man erkennt also, daß das Chlorpikrin in den Lungen erhebliche Kreislaufstörungen verursacht, die in einer starken Erweiterung und Füllung der Capillaren und Venen bestehen und sich mit der Zunahme der zur Verwendung kommenden Menge bis zum völligen Blutstillstande steigern. Das Chlorpikrin gehört demnach zu der Gruppe von Giften, unter deren Einfluß eine Capillarhyperämie durch Erschlaffung und Dehnung der Capillärwände eintritt. Infolge der durch das Gift verursachten Durchlässigkeit der Lungencapillaren kommt es sehr schnell zu einem ausgedehnten Lungenödem, dessen rasch einsetzende Resorption sich auf dem Wege der adventitiellen (perivascularen) Lymphbahnen vollzieht. Das von den Lungencapillaren resorbierte Gift gelangt auf dem Wege des großen Kreislaufes zu den verschiedenen Organen, in denen es neben Kreislaufstörungen sehr bald als Zellgift Schädigungen an den Zellen, besonders in Herz, Leber und Nieren, hervorruft. Diese Zellschädigungen sind jedoch keine irreparablen, zum Untergange der Zellen führenden Erscheinungen, sondern Veränderungen, von denen sich die Herzmuskelfasern und die Epithelien der geraden Harnkanälchen am schnellsten erholen, während die Schädigungen am längsten in den Zellen der Leber und in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen anhalten. Nachdem auch diese Schädigungen ausgeglichen sind, überdauern die Kreislaufstörungen noch länger.

Für den Verlauf schwächerer Vergiftung sind vielleicht noch einige weitere Versuche von Interesse, in denen Lebergewebe vor und nach der Vergiftung mit einer untertödlichen Chlorpikrindosis verglichen wurde.

3 Katzen vom Gewicht 1,95, 2,7 und 2,8 kg wurden in Äthernarkose aseptisch laparotomiert und jeder ein keilförmiges Stück Leber ausgeschnitten, das zur histologischen Untersuchung in Formalin gelegt wurde; die Blutung wurde durch Clauden, das sich dabei ausgezeichnet bewährte, und Umstechung gestillt, die Bauchdecken mit Etagennähten geschlossen. Am folgenden Tage zeigten alle Tiere eine gedrückte Haltung, fraßen jedoch Fleisch. Am zweiten Tage waren alle Tiere völlig munter, doch war die Wunde nur bei 62 und 63 in erwünschtem Zustande, bei 64 dagegen eitrig feucht. 3 Tage nach der Operation wurden die Tiere in der 8 cbm-Kammer mit 2,5 cem zerstäubtem Chlorpikrin 21 Minuten lang vergiftet; das *ct*-Produkt betrug also schätzungsweise 5500. Es folgte bei allen Tieren eine leichte bis mittelschwere Dyspnoe ohne stärkere Beeinträchtigung ihres Wohlbefindens. Etwa 30 Stunden nach der Vergiftung wurde allen drei Tieren hintereinander von neuem in gleicher Weise ein Leberstück entnommen. Während der Operation fiel es auf, daß die Blutung aus der Leber überall weit geringer war als bei der ersten Operation. Die Erholung von der zweiten Operation erfolgte in normaler Weise. Erst 24 Stunden später zeigte das Tier 64 Krankheitserscheinungen, nämlich Seitenlage und Schwäche, um dann im Laufe des folgenden Tages zugrunde zu gehen. Die Sektion ergab eine leichte Peritonitis und eine mäßig ödematöse Lunge von 39 g Gewicht (14 g pro kg). Die beiden anderen Tiere waren etwa 3 Tage lang in nicht ganz normaler Verfassung und fraßen schlecht. Katze 63 litt außerdem fortgesetzt an deutlicher Dyspnoe. Am 4. Tage nach der Operation waren beide Tiere sehr munter und fraßen gut.

Das eine, Nr. 63, wurde durch Nackenschlag getötet. An der Nahtstelle fand sich ein erbsengroßer Absceß in den Bauchdecken; keine Peritonitis. Lungen außer einigen dunkelroten Flecken unter der Pleura fast normal, wogen 42 g (= 16 g pro kg).

Das Tier 62 wurde 6 Tage nach der zweiten Operation, also 7 Tage nach der Vergiftung, durch Nackenschlag getötet. Keine Peritonitis, leichte Verwachsung der Leber mit dem Peritoneum; auf dem Durchschnitt des operierten Lebergbietes fand sich eine umschriebene Lebernekrose (graugelbliche Verfärbungen). Die Lungen wiesen in beiden Hinterlappen noch etwas Ödem auf, wogen 31 g (= 16 g pro kg).

Bei den Sektionen der Tiere wurden wiederum Leberstückchen entnommen. Die histologische Untersuchung der jeweils 3 Leberproben durch Dr. Heitzmann erfolgte vornehmlich vergleichend in bezug auf ihren Gehalt an Hämosiderin, Fett und Glykogen, um auf anatomische Unterlagen für Stoffwechselstörungen zu fahnden (vgl. unten S. 351 ff.).

Sie ergab folgende Befunde:

Tafel 5.

	Tier 64	Tier 63	Tier 62
a) Vor der Vergiftung	mäßig Fett Hämosiderin + Glykogen +	wenig Fett Hämosiderin — Glykogen +	wenig Fett Hämosiderin — Glykogen +
b) 1 Tag nach d. Vergiftung	etwas mehr Fett Hämosiderin + Glykogen +	wenig Fett Hämosiderin — Glykogen +	wenig Fett Hämosiderin — Glykogen +
c) Nach der Sektion	mehr Fett Hämosiderin + Glykogen +	wenig Fett Hämosiderin — Glykogen +	Fett Hämosiderin — Glykogen ?

Die bei den meisten Katzen beobachtete mehr oder minder ausgesprochene Hämösiderose der Leber steht also in keinem Zusammenhange mit der Chlorpikrinvergiftung. Auch sonstige, auf Störungen des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels in der Leber zurückzuführende Veränderungen, die mit der Chlorpikrinvergiftung im Zusammenhang stehen konnten, waren nicht nachzuweisen.

3 weitere Tiere wurden (durch Ext) zusammen mit etwa 5500 ccm Chlorpikrin vergiftet und nach verschiedenen Zeiten getötet; die Sektion der Lungen ergab bei

Katze 65 (von 2,3 kg) nach 6 Stunden: dunkle Fleckung auf rosa Grunde, Ödem und Emphysem.

Katze 66 (von 3,5 kg) nach 24 Stunden: starke Vergrößerung, typische hellrosa-bläuliche Fleckung, reichlich Ödem und Emphysem.

Katze 67 (von 2,5 kg) nach 6 Tagen: normalen Befund.

Der Einatmung von Chlorpikrindosen, die in der Nähe der tödlichen Minimaldosen liegen, folgt also ein der Phosgenvergiftung ähnlicher Ablauf von akuten Entzündungserscheinungen auf der Lunge, außerdem aber auch eine anatomisch nachweisbare Schädigung von wertvollen Zellelementen ganz entsprechend den Befunden bei rasch tödlicher Vergiftung durch hohe Dosen. Doch ist es bemerkenswert, daß diese Schädigungen eine besonders hohe Gefahr für das Leben der Tiere nicht zu bilden scheinen, wenn nur die durch das Lungenödem drohende Gefahr überwunden wird; sonst würden die vergifteten Tiere 62—64 kaum eine zweite Laparotomie binnen 4 Tagen überstanden haben. Offensichtlich sind diese Zellschädigungen auch recht leicht und vollständig reversibel (vgl. Tafel 4).

Aus der Berechnung über die durch Inhalation und die subcutan tödliche Minimaldosis (vgl. oben S. 327) darf man ableiten, daß irreversible, für sich allein tödliche Zellschädigungen erst bei solchen Dosen zu erwarten sind, die auch schon durch ihre Lokalwirkung auf die Lungen gefährlich sind. Nicht zu leugnen ist allerdings die Möglichkeit, daß nach Überstehen einer schweren Lungenerkrankung infolge Chlorpikrininhalation in manchen Fällen durch die in anderen Organen gesetzten Schädigungen der Heilungsablauf gestört und verzögert, ja auch einmal ein Spättod verschuldet wird.

Einer besonderen Erörterung wert ist wohl auch der zwar geringe, aber unverkennbare Unterschied der Lungenerkrankung nach Phosgen und Chlorpikrin. Man darf davon ausgehen, daß die tödliche Grenzdosis quantitativ als etwas Gleichwertiges zu setzen ist. Vergleicht man demzufolge den Vergiftungsverlauf nach etwa 1500 *ct* Phosgen mit dem nach fünffach höheren Chlorpikrindosen, so ist vor allem bemerkenswert, daß das für das Phosgen so sehr charakteristische Latenzstadium vor der Ansammlung größerer Mengen von Ödemflüssigkeit beim Chlorpikrin kaum in Erscheinung tritt. Sowohl die Sektionsbefunde, wie auch die klinische Beobachtung, die bei einer Erfahrung an vielen Dutzenden von Versuchstieren nicht mehr trügerisch sein kann, lehren übereinstimmend, daß im Laufe der ersten und zweiten Stunde nach einer eben tödlichen oder untertödlichen Vergiftung sich bereits beträchtliche Mengen Ödemflüssigkeit in der Lunge ansammeln.

Fragt man nach dem Grunde dieser Differenz, so liegt es nahe, die aus dem Unterschied des chemischen Verhaltens notwendig folgenden Verschiedenheiten verantwortlich zu machen. Mögen es nun nervöse Elemente oder die Zellen der Capillarwand selbst sein, oder — was vielleicht am wahrscheinlichsten ist — beide, die durch die Berührung mit dem Gift eine Funktionsänderung erleiden, immer wird sich die Einwirkung einer gegebenen, etwa durch einen Atemzug herangebrachten Phosgenmenge auf einen sehr kurzen Zeitabschnitt beschränken, weil die Substanz selbst wie auch die daraus entstehende Säure rasch verschwindet, während das Chlorpikrin längere Zeit am Orte verharrt und einwirkt, bis es schließlich durch Diffusion und Spülung, zum Teil auch durch langsame Zersetzung, entfernt wird. Es würde also der Reizeffekt annähernd gleichen Grades das eine Mal mehr durch Reizstöße, das andere Mal mehr durch kontinuierliche Reizung erfolgen; man kennt bei mechanischen und elektrischen Reizen gerade auch am Capillargebiet¹⁾ die Bedeutung des Zeitfaktors für den Reizerfolg. Vielleicht hängt auch die etwas stärker ausgeprägte Neigung zu Blutaustritten bei der Chlorpikrinvergiftung mit diesem Faktor zusammen.

Ein zweiter unverkennbarer Unterschied liegt in der viel stärkeren Einwirkung, die das Chlorpikrin gegenüber Phosgen auf die sensiblen Nerven ausübt — wohl-gemerkt bei gleichem Grad der gesamten reaktiven Gewebsveränderung. Bei einer $\frac{1}{4}$ - bis $\frac{1}{2}$ -stündigen Inhalationsdauer erregen die tödlichen Grenzkonzentrationen des Phosgens kaum noch eine unangenehme Reizempfindung, die des Chlorpikrins dagegen eine sehr beträchtliche. Das reflektorisch ausgelöste Verhalten der vergifteten Tiere ist dementsprechend abweichend. Vielleicht ist auch eine beschleunigte Reaktion des lokalen Kreislaufs zu diesen Reflexen zu rechnen.

Drittens mag in Frage kommen, daß das Chlorpikrin bei gleicher Intensität der allgemeinen Zellwirkung relativ stärker unmittelbar auf die Elemente der Blutcapillaren wirkt, wofür mancherlei Anzeichen sprechen. (Vgl. unten S. 360.)

B. Atmung und Kreislauf.

Die anatomisch erkennbaren Organschädigungen bei der Vergiftung durch mäßige Chlorpikrindosen führen zu der Frage, wieweit auch bei dieser Vergiftungsform noch unmittelbare Giftwirkungen an den wichtigsten Funktionen nachzuweisen sind. Blutdruckversuche an einigen unverletzten Tieren unter Anwendung des Verfahrens von Gärtner und W. Trendelenburg²⁾ zeigten genau wie bei der Phosgenvergiftung eine bald einsetzende und langsam zunehmende Senkung des Druckes. Weitere Aufklärung wurde in zwei Reihen von Versuchen gesucht, die nach den bereits geschilderten Methoden (vgl. oben S. 302 und 319) zur Registrierung der Atmung und des Blutdrucks, sowie der Herztätigkeit am isolierten Herzkreislauf vorgenommen wurden.

1. Blutdruckversuche.

Die Dosierung schwankte dabei zwischen der tödlichen Grenzdosis und etwa der Hälfte der im vorigen Abschnitt besprochenen Dosierung. Die Vagi blieben stets intakt.

¹⁾ Vgl. z. B. Ebbecke, Arch. f. d. ges. Physiol. 169, 1917. S. 1.

²⁾ Vgl. Laqueur - Magnus. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med., dieser Band, S. 158.

Als eine Art Kontrollversuch möge zunächst ein mißglückter Vergiftungsversuch (Nr. 72) angeführt werden, der die Unschädlichkeit der Versuchsanordnung an sich für die Tiere auch bei langer Versuchsdauer dartut.

Katze 72 von 1,7 kg wird mit Tonometer (für Carotisdruck), Gasuhr und Mareyschem Tambour (für die Atmung) verbunden. Aus dem in den Einatmungsweg nebengeschalteten, bei 17° Zimmertemperatur gehaltenen Chlorpikringgefäß gerieten bald nach Beginn der Registrierung irrtümlicherweise Spuren in die Atemluft, die heftige Erregung des Tieres verursachten; in der Folgezeit traten etwa eine Stunde lang in regelmäßigen Abständen Anfälle von heftiger, stark beschleunigter und vertiefter Atmung auf, ohne sonstige motorische Unruhe des Tieres. Später wurden diese Anfälle seltener. Das Tier blieb noch längere Zeit, im ganzen drei Stunden, aufgebunden; danach wurde die Registrierapparatur entfernt, die Wunden durch Naht versorgt und das Tier befreit. Es verhielt sich vollkommen normal, zeigte insonderheit auch keine Spur von Dyspnöe, ebenso wenig am folgenden Tage. — (Das Chlorpikringgefäß hatte bis 16 Minuten nach Beginn der Registrierung 58 mg abgenommen; nachdem es aber außerhalb der Versuchapparatur verschlossen eine weitere Stunde ruhig im Zimmer gestanden hatte, war ein erneuter Gewichtsverlust von 30 mg festzustellen.)

Die Ausmessung der geschriebenen Kurven lieferte folgende Zahlen:

Zeit Min.	Blutdruck mm Hg	Pulsfrequenz pro Minute	Atemfrequenz pro Minute	Atemgröße ccm pro Minute	Atemtiefe (berechnet) ccm
0	134	171	21	350	17
11	130—150	180	102	3420	35
23 ¹ / ₂	142	196	48	—	—
54	114	222	28	740	26
82	114	234	30	750	25
97	106	216	26	510	20
123 ¹ / ₂	114	222	22	830	38
160	134	204	—	810	—

Die beiden folgenden Versuche 73 und 74 zeigten einen sehr charakteristischen Verlauf und seien daher ausführlich wiedergegeben:

Katze 73, ziemlich jung, von 1,85 kg Gewicht, wird an die Registrierapparatur angeschlossen. Die Atmung erfolgt im allgemeinen durch die an der Trachealkanüle angebrachte Öffnung, die nur zeitweilig zwecks Registrierung der Atmung geschlossen wird. Das Chlorpikringgefäß verlor (bei 14° Zimmertemperatur) während des Versuchs 89 mg; das Maximum des eingeatmeten Chlorpikrins betrug also 48 mg pro kg.

Zeit (Minuten)		Blutdruck mm Hg	Pulsfrequenz pro Min.	Atemfrequenz pro Min.	Atemgröße ccm pro Min.	Atemtiefe (berechnet) ccm
0	Registrierung des Blutdrucks beginnt; Atemloch offen					
1	Atemloch geschlossen					
3		146	163	22	490	22
4	Atemloch geöffnet					
8	Atemloch geschlossen					

Versuch 73. (Fortsetzung).

Zeit (Minuten)		Blut- druck mm Hg	Puls- fre- quenz pro Min.	Atem- fre- quenz pro Min.	Atem- größe ccm pro Min.	Atem- tiefe (berech- net) ccm
9	Chlorpikrin eingeschaltet; starke Unruhe, heftige Erregung, dazwischen vorübergehende Arrerierung der Atmung	schwan- kend	212	ca. 70	ca. 1000	
10 $\frac{1}{2}$	Chlorpikrin ausgeschaltet	ca. 130	259	unzähl- bar	ca. 3000	
13		115	168	35	640	18
14 $\frac{1}{2}$	Atemloch geöffnet					
20	Öfters starke Unruhe	105		60		
24	Atemloch geschlossen					
25	Atemloch geöffnet					
29	Starke Dyspnöe, eigentümliches Flattern der Bauchmuskulatur in der Inspirationsphase					
31	Atemloch verschlossen					
32		107	189	54	1750	32
32 $\frac{1}{2}$	Atemloch geöffnet					
37—39 $\frac{1}{2}$	Atemloch verschlossen; Luftröhre frei von Schaum, kein Röcheln					
43	Dyspnöe nimmt zu					
47 $\frac{1}{2}$ —49 $\frac{1}{2}$	Atemloch verschlossen					
51	Atemloch geschlossen; Blutdruck sinkend, Unruhe, Kot- und Harn-entleerung	110—90	132	27		
52 $\frac{1}{2}$	Heftige Krämpfe der gesamten Körpermuskulatur; Blutdruck fällt steil ab					
53	Herzstillstand					

Das Tier überlebte also die Vergiftung 43 Minuten. Die sofort angeschlossene Sektion ergab:

Schlaffes Herz; im Innern wie in den großen Gefäßen flüssiges Blut. Stark vergrößerte Lungen von 62 g Gewicht (33 g pro kg) mit dem für Ödem typischen gefleckten Aussehen und reichlichem Abfluß farbloser Flüssigkeit von der Schnittfläche; außerdem finden sich jedoch in allen Lungenlappen einzelne blutigrote Flecke, die auch beim Abdrücken der Flüssigkeit ihre Farbe bewahren (Infarzierung).

Katze 74 von 2,1 kg wird genau wie die vorige hergerichtet. Das Chlorpikrin-gefäß wurde unmittelbar vor und nach der Einschaltung in den Einatemungsweg des Tieres gewogen, der Verlust betrug 58,4 mg, also 28 mg pro kg. (Vgl. Abb. 11a—d.)

Zeit: 32 Min.

143 Min.

144 Min.

173 Min.

174 Min.

(Bezogen auf die Blutdruckkurve.)

Die Atemschreibung war nur zeitweilig eingeschaltet

A Blutdruck; B Tonometerabszisse; C Zeit: Sekunden; D Atmungsgasuhr; E Atemexcursionen.

o. 11 c (Verkleinerung $\frac{3}{4}$) Versuch 74.Abb. 11 d. (Verkleinerung $\frac{3}{4}$.)

Zeit Min.		Blut- druck mm Hg	Puls- fre- quenz pro Min.	Atem- fre- quenz pro Min.	Atem- größe ccm pro Min.	Atem- tiefe (be- rechnet) ccm
0	Registrierung beginnt; Tier ist ziemlich unruhig					
10		142	246	36		
11	Chlorpikrin 18 Sek. lang eingeschaltet.	142	264	168	2590	15
11 $\frac{1}{2}$	Blutdruck schwankt mit sinkender Tendenz; Atmung steht mehrfach 5—10 Sekunden lang still	etwa 100	111 162	48	620	13
14 $\frac{1}{2}$	Blutdruck dauernd schwankend					
20	Blutdruck sinkt unter Schwankungen dauernd langsam weiter					
33	Dyspnoische Atmung, Nasenflügelatmen	60	96	66	820	12
44		70	102			
62	Mundschleimhaut scheint cyanotischen Schimmer zu haben	106	168	54	1030	19
97	Kopf des Tieres vorsichtig etwas gelockert: es versucht, sich loszureißen und zu beißen, ist also völlig bei Bewußtsein. Mundschleimhaut stark cyanotisch, fast violett gefärbt	116 114 110	214 180 168	60 42 38	940 1050 990	16 25 26
144						
183						
184	Registrierapparate entfernt					

Darauf wurden die Wunden vernäht und das Tier losgebunden. Es lief sofort davon, wenn auch mit etwas steifen Gliedmaßen, da es nicht weniger als $3\frac{3}{4}$ Stunden auf dem Brett aufgebunden gewesen war. Nach kurzer Zeit setzte es sich jedoch mit röchelnder Atmung und starkem Flankenschlagen nieder; die Schleimhäute hatten blaß-violette Färbung; doch war das Interesse des Tieres an seiner Umgebung lebhaft und offenbar nicht beeinträchtigt. Erst eine halbe Stunde später war bei anhaltender schwerer Dyspnöe völlige Apathie eingetreten; dieser Zustand hielt während einer Beobachtungszeit bis zu $8\frac{1}{2}$ Stunden nach der Vergiftung an. In der folgenden Nacht starb das Tier. Die Sektion wies große, das Herz stark überlagernde, typisch fleckig ödematöse und emphysematöse Lungen mit einem Gewicht von 57 g (= 27 g pro kg) auf.

In zwei weiteren Versuchen (75 und 76) wurde bei wesentlich geringerer Dosierung (8—9 mg pro kg) übereinstimmend ohne wesentliche Beeinträchtigung des Kreislaufs und ohne Entwicklung von Lungenödem der Eintritt des Todes im Laufe der auf die Vergiftung folgenden Nacht beobachtet. Vielleicht muß man dabei an die allgemeine resorptive Giftigkeit des Chlorpikrins denken, die besonders zur Geltung kam, weil die Widerstandskraft der Tiere durch das Aufbinden und die Operation bei langer Versuchsdauer vermindert war. (Versuch 76 war mehrfach durch Gerinnselbildung gestört, so daß die Möglichkeit einer Schädigung des Tiers durch eingeflossenes Citrat-Oxalat nicht auszuschließen ist.) Im Versuch 75 war wenigstens das klinische Symptom der Dyspnöe wie auch eine langsam fortschreitende geringe Blutdrucksenkung wahrzunehmen. In beiden Versuchen trat die auch schon bei Versuch 72 beobachtete periodische Atemerrung auf.

Die wichtigsten Daten dieser Versuche waren (vgl. auch Abb. 12 und 13):

Versuch 75 (Abb. 12a—d): Katze von 1,7 kg; Verlust des Chlorpikrin-gefäßes während 10 Sekunden dauernder Inhalation: 16 mg.

Zeit		Blut- druck	Pulsfre- quenz	Atem- fre- quenz	Atem- größe	Atem- tiefe
Min.		mm Hg	pro Min.	pro Min.	ccm pro Min.	(be- rechnet) ccm
2	Chlorpikrinatmung	158	144	20—30	1020	34—51
$13\frac{1}{2}$						
$14\frac{1}{2}$		164	126	126	1860	14
25		158	138	60	1070	17
60		138	156	36	790	22
102		128	174	37	940	25
134	Dyspnöe	113	150	47	1150	22
177		102	114	45		
219		110	114	39		
253	Dyspnöe beträchtlich	104	108	40	910	23
260	Tier losgebunden; starke Dyspnöe, Seitenlage					

Sektion: Lungen frei von Ödem, Flecken oder Herden; etwas derber als gewöhnlich. Gewicht 33 g (= 19 g pro kg).

Versuch 76 (Abb. 13a—c): Kräftige, frisch gefangene Katze von 2,45 kg. Verlust des Chlorpikringefäßes während 20 Sekunden dauernder Inhalation 19 mg.

Zeit		Blutdruck	Pulsfrequenz	Atemfrequenz	Atemgröße	Atemtiefe
Min.		mm Hg	pro Min.	pro Min.	cem pro Min.	(berechnet) cem
4	Chlorpikrinatmung	153	210	57	900	16
16						
17		140	186	132	3130	24
60		155	204	51		
75		147	186	34		
116		147	186	30	1160	39

Sektion: Lunge völlig normal an Form, Farbe und Konsistenz; Gewicht 26 g (= 10,6 g pro kg).

Die in den Versuchen 72—76 regelmäßig beobachtete Erregung der Atemfunktion, die sich augenblicklich mit Beginn der Chlorpikrinatmung einstellt, ist wohl vorwiegend reflektorisch bedingt; sonst könnte sie nicht bei Spuren des Giftes so erheblich (Versuch 72) und andererseits bei rasch tötenden Dosen, aber Ausschaltung der Vagi (Versuch 35) so geringfügig sein. Auch das Auftreten in Anfällen erklärt sich durch ihre reflektorische Natur; es ist wohl nicht anders aufzufassen wie die Hustenanfälle, die ein Mensch nach einmaliger rasch vorübergehender Reizung der Luftwege noch mehr oder minder lange Zeit danach in Zwischenräumen bekommt.

Freilich ist nicht zu verkennen, daß in mehreren der Versuche mit intravenöser und subcutaner Injektion von Chlorpikrin (siehe oben besonders Vers. 12, 13, 15, 20—23, S. 296 ff.) sich ebenfalls Anfälle von Atembeschleunigung zeigten, die auf einen zentralen Angriffspunkt deuteten; aber auch bei dieser Vergiftungsform sind ja Reflexe von der regelmäßig geschädigten Lunge aus nicht ausgeschlossen.

Am Blutdruck sind ebenfalls gelegentlich reflektorisch bedingte kurze Anstiege zu bemerken, die gewöhnlich mit Abwehrbewegungen und allgemeiner Unruhe der Skelettmuskulatur vereint sind. Schwieriger zu beurteilen sind die Senkungen des Blutdrucks, die zuweilen vorübergehend, zuweilen dauernd fortschreitend eintreten. Denn auf der einen Seite haben die Ergebnisse höher dosierter Versuche eine unmittelbare Giftwirkung auf das Herz erschließen lassen, auf der anderen Seite lehren Versuche mit Phosgen, dem eine solche Herzwirkung nicht zugesprochen werden kann, daß auch ohne diese völlig gleichartige Blutdrucksenkungen die Folge der Giftwirkung in den Lungen sein können¹⁾. Bemerkenswert ist in dieser Hinsicht auch die vorübergehende Blutdrucksenkung im Versuch 72, wo nur sehr kleine Mengen Chlorpikrin inhaliert wurden.

¹⁾ Vgl. Laqueur-Magnus, dieser Band S. 157 ff., sowie unten S. 350 f.

Zunächst ist die Frage der Klärung wert, ob bei den zur Besprechung stehenden mäßigen Chlorpikrindosen die unmittelbare Herzwirkung noch nachweisbar ist. Diesem Zweck dienen.

2. Versuche am isolierten Herz-Lungen-Kreislauf.

Versuch 77 (Abb. 14 a—e und 15): Katze von 3 kg wurde nach Injektion des Extraktes von 20 Blutegelköpfen unter Benutzung des Blutes von zwei weiteren Katzen und des Extraktes von nochmals 20 Blutegelköpfen nach Starling präpariert. Das Herz arbeitete sehr gut. Zur Vergiftung diente ein mit Chlorpikrin beschickter Kaliapparat, der in einem Wasserbad von 60—70° stand, und den ein Nebenstrom der Inspirationsluft passieren mußte; durch Einschaltung einer Waschflasche mit Wasser in den „Normalweg“ war dafür gesorgt, daß die Einatemungsluft während des ganzen Versuchs in genau gleicher Menge und mit gleichem Druck in die Trachea eintrat.

Es wurden nacheinander mit einem Abstand von 13 Minuten 2 Vergiftungen von 2½ und 5 Minuten Dauer ausgeführt. Die Wägung des Chlorpikringefäßes nach der ersten Vergiftung mißglückte infolge Eintritts von Wasser in das Gefäß; während der zweiten Vergiftung betrug der Gewichtsverlust 0,365 g, wovon ein (kleiner) Bruchteil Wasser gewesen sein mag. Diese Höchstmenge war verteilt auf 5 Minuten, also auf 37,5 Liter Luft (vgl. oben S. 320); sie entsprach demnach einem *c* von 10000 und einem *ct* von 50 000¹⁾; die wirk-

lich eingeatmete Menge darf auf allerhöchstens 70 mg pro Kilogramm, wahrscheinlich erheblich weniger, veranschlagt werden (vgl. oben S. 320).

¹⁾ Vgl. Flury, dieser Band S. 9.

In die gleiche Größenordnung ist wohl die Dosis bei der erstmaligen Vergiftung zu setzen.

Als Folge der Vergiftung trat das erste mal eine unverkennbare Herzwirkung ein, insofern sich wenige Augenblicke nach Zuleitung des Giftes die Kurve des Herzplethysmogramms hob, das Herz sich also dilatierte; die Reaktion war die gleiche wie in den Versuchen 42 und 43 auf höhere Dosen, nur deutlich abgeschwächt; während und nach der Dilatation arbeitete allerdings das Herz unverändert weiter, zeigte also im Gegensatz zu jenen Versuchen keine sonstige Schädigung, auch ging die Dilatation bald wieder zum Teil zurück (vgl. Abb. 14a). — Nach der zweiten Vergiftung erfolgte keine deutliche Reaktion des Herzens (vgl. Abb. 14d und e.)

(Das ganz allmähliche Ansteigen des Plethysmogramms war auch ohne Vergiftung fast konstant zu beobachten und war bedingt durch Ansammlung von etwas seröser, zuweilen auch blutiger Flüssigkeit in der Herzkapsel). Aus der Abweichung bei der zweiten Vergiftung darf wohl geschlossen werden, daß man sich mit den verwendeten Dosen in der Nähe der Grenzdosis für diese direkte Herzwirkung befand.

Deutlich war dagegen bei beiden Vergiftungen eine Wirkung auf die Pulsfrequenz ausgesprochen. (Vgl. die Zahlentabelle auf S. 344 und Abb. 15).

Bei der Sektion quoll aus der Trachealkanüle in reichlichen Mengen eine klare, blutfreie, seröse Flüssigkeit, die aufgefangen und zu 58 ccm gemessen wurde; danach wogen die Lungen noch 75 g. Unter Zurechnung der ausgeflossenen Ödemflüssigkeit ergibt sich das Lungengewicht am Ende des Versuches als 41 g pro Kilogramm; die Lungen wiesen die typische gefleckte Zeichnung auf. Diese enorme Ödembildung ist nicht ohne weiteres quantitativ gleich zu beurteilen, wie wenn sie am intakten Tiere eingetreten wäre; denn die Versuchsanordnung an sich schafft eine Prädisposition für Lungenödem.

Der Versuch lehrt immerhin, daß die unmittelbare Herzwirkung des Chlorpikrins bereits rasch reversibel wird und sogar vermißt werden kann bei Dosen, die wegen ihrer Lokalwirkung in den Lungen noch als lebensgefährlich angesehen werden müssen.

Im folgenden Versuch wurde ein Vergleich von Phosgen mit Chlorpikrin an ein und demselben Herzen angestrebt; doch war die Art der Dosierung für ein bündiges Urteil nicht ausreichend. Daher sind die Daten nur abgekürzt verzeichnet.

Abb. 15. Plethysmogramm und Pulsfrequenz (gestrichelt) im Versuch 77. Zwischen den Pfeilen: Vergiftung mit Chlorpikrin.

Die Ausmessung der Kurven des Versuchs 77 ergab folgende Zahlen:

Zeit Min.		Puls- fre- quenz pro Min.	Arte- rieller Druck mm Hg	Druck auf der Capillar- strecke mm Hg	Mittlere Höhe des Plethysmo- gramms über d. Abscissenachse mm
3 ¹ / ₂		210	43	51	12
6		186	41	46	15
9					22 ¹ / ₂
11					24
12 ¹ / ₂	Chlorpikrinatmung beginnt	189	43	42	25
13 ¹ / ₂		180	44	42	29 ¹ / ₂
15	Chlorpikrinatmung endet				31
16		180	40	41	31
18					30
20		162			29
23 ¹ / ₂	Capillardruck erhöht				
24			58	56	32 ¹ / ₂
26		160	57	54	33
28	Chlorpikrinatmung beginnt	162	60	55	33 ¹ / ₂
30		156	55	51	35
31 ¹ / ₂		150	55	50	36
33	Chlorpikrinatmung endet				
33 ¹ / ₂		144	53	49	36 ¹ / ₂
36					37
40	Blut dunkel	135	50	46	
45	Ödem in der Luftröhre	150	44	41	
46	Atmung abgestellt

Abb. 16. Plethysmogramm und Pulsfrequenz (gestrichelt) im Versuch 78. Zwischen den Pfeilen: Vergiftung mit Phosgen (Ph.) oder Chlorpikrin (Chl.).

Versuch 78 (Abb. 16): Katze 2,2 kg; Blut von zwei weiteren Katzen, Extrakt von 30 Blutegelein; 0,2 mg Adrenalinsalz zum venösen Blut. Vergiftung I: Flasche von 3,6 Liter mit 2 ccm Phosgengas gefüllt, 2 Minuten eingeschaltet; II: Flasche von 0,33 Liter Inhalt mit 3 Tropfen Chlorpikrin auf Bimsstein beschickt, 6 Minuten; III: Dieselbe Flasche mit 25 Tropfen Chlorpikrin, 9 Minuten lang (stets Zimmertemperatur). Nur bei der letzten Vergiftung war im Beginn ein eben merklicher Einfluß auf die Herzfunktion an einer steileren Ausbuchtung des Plethysmogramms nach oben erkennbar. (Der Herzplethysmograph wurde

zeitweilig undicht und mußte in seiner Lage etwas verändert werden; daher sind nicht alle Zahlen unmittelbar miteinander vergleichbar, sondern nur die zwischen zwei Strichen vereinten.) — Vgl. Abb. 16.

Zeit Min.		Puls- fre- quenz pro Min.	Arte- rieller Druck mm Hg	Druck auf der Capillar- strecke mm Hg	Mittlere Höhe des Plethysmo- gramms über d. Abscissenachse mm
0		195	75	62	9
3 ¹ / ₂		180	86	75	14 ¹ / ₂
4	Phosgenatmung beginnt				15
5 ¹ / ₂		175	85	74	18
6	Phosgenatmung endet				18
9		165	84	74	
13		180	79	73	25
15		175	79	73	28
16	Chlorpikrinatmung beginnt				29
17					30 ¹ / ₂
18		160	77	72	+ 1 ¹ / ₂
19					+ 3 ¹ / ₂
20		175	77	72	— 1 ¹ / ₂
21					— 1 ¹ / ₂
22	Chlorpikrinatmung endet				+ 1 ¹ / ₂
22 ¹ / ₂		170	75	68	+ 1 ¹ / ₂
26		160	74	68	+ 4 ¹ / ₂
28	Chlorpikrinatmung beginnt				6
28 ¹ / ₂					8 ¹ / ₂
30		150	65	60	8 ¹ / ₂
32		145			8
35		150	63	57	8
37	Chlorpikrinatmung endet	140	62	56	8

Der Versuch wurde bei kräftigem und regelmäßigem Herzschlag abgebrochen; der arterielle Druck von mehr als 60 mm Hg bis zum Ende der zweiten Chlorpikrin-inhalation beweist ja zur Genüge, daß eine in Betracht kommende akute Herz-schädigung trotz dreimaliger Vergiftung ausgeblieben war. Die Lunge war deutlich ödematös und wog 48 g (= 22 g pro kg).

An dem Ergebnis dieses Versuchs ist bemerkenswert, daß bei der zweiten Chlorpikrinzufuhr im Anfang der Inhalation sich eine un-verkennbare, wenn auch geringe Herzdehnung einstellte, deren Ent-wicklung kaum eine Minute dauerte, während die weitere Inhalation vollkommen ohne irgendeine Störung vor sich ging. Für die Beurteilung dieser Erscheinung ist die Frage wichtig, ob in dieser kurzen Zeit vielleicht die Hauptmenge des vorgelegten Chlorpikrins bereits inhaliert sein konnte. Unter der Annahme einer raschen Verdampfung der Sub-stanz wäre das in der Tat der Fall (vgl. oben S. 321).

Aber auch ohne diese Annahme folgt aus der Berechnung nach Gildemeisters Formel, daß die in den ersten Sekunden aus der Flasche getriebene Luft den vorhandenen Dampf nahezu ganz mit sich förtnahm, später nur den entspre-chend der Verdampfungsgeschwindigkeit neugebildeten. Infolgedessen dürfte auch dann wenigstens die Konzentration anfangs wesentlich höher gewesen sein als späterhin.

Nimmt man völlige Verdampfung des vorgelegten Giftes an, so können auch die verwendeten Dosen in gröbster Annäherung geschätzt werden; sie würden bei der ersten Chlorpikrininhalation um 10, bei der zweiten um 100 mg pro Kilogramm liegen (mit einer Fehlerbreite von 100 und mehr Prozent besonders nach oben).

Die angewandte Phosgenmenge betrug 2 ccm in 3,6 Liter, wovon die Hälfte als adsorbiert und zerstört betrachtet werden kann. Nach Gildemeister wäre $a = 3600$, $b = 125$, also $b/a = 1/29$ (vgl. oben S. 321). Demnach würden nach 29 Sekunden 63, nach 2 Minuten 98% des Phosgens ausgetrieben sein. Die ganze vorhandene Menge, d. h. 1 ccm, kam also in den Inspirationsstrom von 15 Litern in 2 Minuten; daraus würde sich ein *ct*-Produkt von 580 ergeben. Berücksichtigt man jedoch den Umstand, daß die Lungen nicht normal atmeten (etwa 0,5 Liter pro Kilogramm und Minute), sondern schätzungsweise etwa das $2\frac{1}{2}$ -fache an Luft erhielten (vgl. oben S. 320), so muß der *ct*-Wert zum Vergleich mit anderen Versuchen auf etwa 1500 geschätzt werden¹⁾.

3. Phosgenversuche.

Von Interesse ist es, daß in Versuch 79 auch mit 10 mal höheren Phosgendosen, als im Versuch 78 angewandt wurden (also rund 15000 *ct*), keine irgend bemerkbare direkte Änderung der Herzfunktion erzielt wurde; er sei daher, auch als Ergänzung des bei Laqueur und Magnus²⁾ beschriebenen Parallelversuchs, in Kürze wiedergegeben.

Versuch 79 (Abb. 17): Katze 2,1 kg; unter Benutzung des Blutes von zwei weiteren Katzen und des Extraktes von 32 Blutegeln nach Starling präpariert; Herz anfänglich schlecht, arbeitet nach Adrenalingabe gut. Lungen beginnen schon während Normalperiode ödematös zu werden. Vergiftung: 20 ccm Phosgengas in 3,6 Liter-Flasche $2\frac{1}{2}$ Minuten eingeschaltet. Versuch weiterhin durch Gerinnselbildung im künstlichen Kreislauf gestört. „Capillardruck“ mehrmals absichtlich erniedrigt. Trotzdem schlägt das Herz nach Unterbrechung des Versuchs in der Leiche noch kräftig. Lungengewicht 28 g pro Kilogramm.

Zeit Min.		Puls- fre- quenz pro Min.	Arte- rieller Druck mm Hg	Capil- lar- druck mm Hg	Mittlere Höhe des Plethysmo- gramms über d. Abscissenachse mm
0		201	88	78	
$4\frac{1}{2}$		192	82	76	
12					$7\frac{1}{2}$
12	Phosgenatmung beginnt	192	85	77	8
$14\frac{1}{2}$		186	83	74	$11\frac{1}{2}$
15	Phosgenatmung endet				$12\frac{1}{2}$
16	Blut in Arterie venös	186	81	74	14
21	Starkes Ödem	189	77	72	
27	Schlechter Durchfluß, Capillardruck gesenkt	186	50	46	
36	Durchfluß stockt, Capillardr. gesenkt	162	21	20	
40	Versuch abgebrochen				

¹⁾ Der Versuch findet sich mit dieser Dosis erwähnt bei Laqueur und Magnus, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med., dieser Band S. 154.

²⁾ Dieser Band S. 154.

Die Versuche 80—83 waren Blutdruckversuche mit Atemregistrierung. Je zwei von ihnen gehören nach der Dosierung zusammen: alle Tiere atmeten 5 Minuten lang aus einer Flasche von 5½ Liter Inhalt, in die für die erste Gruppe jeweils 10, für die zweite nur 1 ccm Phosgen gas gefüllt war. Daraus folgen die *ct*-Produkte von rund 12000 und 1200 für jede Gruppe.

Man darf die Hälfte des Phosgens als notwendigen Verlust einsetzen. Von dem Rest wird bei Annahme von etwa 15 ccm pro Sekunde Atemleistung der Katzen — was im Durchschnitt aus den gemessenen Werten folgt — nach Gildemeisters Formel etwa die Hälfte binnen 5 Minuten aus der Flasche herausgesogen ($a = 5500$, $b = 15$, $t = 300$, also $\frac{b \cdot t}{a} = 0,8$).

2,5 ccm Phosgen gas oder 11 mg auf 4,5 Liter gibt ein *c* von rund 2400 während 5 Minuten.

Abb. 17. Plethysmogramm und Pulsfrequenz (gestrichelt) im Versuch 79. Zwischen den Pfeilen: Vergiftung mit Phosgen.

Die Versuche lehren im ganzen nichts Neues gegenüber den Ermittlungen von Laqueur und Magnus; doch liefern sie bei übereinstimmender Versuchsanordnung Material zum Vergleich mit den Erscheinungen bei Chlorpikrinvergiftung und zu deren Beurteilung.

Sie verliefen folgendermaßen:

Versuch 80 (Abb. 18 a—b): Katze 2,3 kg; 10 ccm Phosgen.

Zeit Min.		Blut- druck mm Hg	Puls- fre- quenz pro Min.	Atem- fre- quenz pro Min.	Atem- größe ccm pro Min.	Atem- tiefe (be- rechnet) ccm
5½	Linker Vagus durchschnitten					
9½	Rechter Vagus durchschnitten					
10½		188	240	21	700	33
14½		176	234	22	970	44
15	Phosgenatmung beginnt					
17		186	222	25	1370	55
20	Phosgenatmung endet					
21		160		13	1740	134
28	Starkes Nasenflügelatmen	137		14	890	63
30—39	Unruhe, Blutdruck schwankt	ca. 190				
34	Schaum aus der Trachea					
35	Blutdruck sinkt schnell ab, Blut asphyktisch					
38	Atemstillstand					

Sektion: Stark ödematöse, blutreiche Lunge; 24 g pro Kilogramm.

Versuch 81 (Abb. 19a—c): Katze 2,0 kg; 10 ccm Phosgen.

Zeit Min.		Blut- druck mm Hg	Puls- frequenz pro Minute	Atem- frequenz pro Minute	Atem- größe ccm pro Min.	Atem- tiefe (be- rechnet) ccm
14 ¹ / ₂		179	240	66	765	12
15	Phosgenatmung beginnt; sehr kleine Atmung, fast Atemstillstand	179				
15 ¹ / ₂	Blutdruck sinkend		231	96	260	2
18		143		96	890	9
20	Phosgenatmung endet		215			
26		135		72	990	14
41		129	228	84	1130	14
53		126	216	84	1330	16
56						
66	Atmung periodisch beschleunigt	120	216	105	1580	16
77		100				
92	Starke Dyspnoe, viel Unruhe		84			
98	Cornealreflexe am Erlöschen.	98	120	60	610	10
105	Schaum in der Trachea, Vagi durchschnitten	154	168	10	400	40
112	Atemstillstand					

Sektion: Ödematöse Lunge; Gewicht 31,5 g pro Kilogramm.

Versuch 82: Katze 2,3 kg; 1 ccm Phosgen.

Zeit Min.		Blutdruck mm Hg	Atem- frequenz pro Minute	Atem- größe ccm pro Min.	Atemtiefe (be- rechnet) ccm
10	Tier sehr erregt, atmet heftig	134	54	3160	59
10 ¹ / ₂	Phosgenatmung beginnt	134	>100	ca. 2000	
12 ¹ / ₂		112	38	170	4
15 ¹ / ₂	Phosgenatmung endet				
24 ¹ / ₂		94	87	1010	12
48	Linker Vagus durchschnitten				
51		118	86	1530	18
53 ¹ / ₂	Rechter Vagus durchschnitten				
55	Reichlich Schaum in der Trachea aufsteigend	160			
74		126	15	900	60
93	Atmung stockt, Trachealkanüle durch Ödemflüssigkeit verstopft				

Sektion: Starkes, fleckiges Lungenödem; Lungengewicht 31 g pro Kilogramm.

Betrachtet man diese Versuche 80—83 summarisch und hält sie neben die entsprechenden Chlorpikrinversuche 73—76, so findet man weitgehende Übereinstimmung: bei beiden Gruppen Störungen der

Versuch 83: Katze 2,6 kg; 1 ccm Phosgen.

Zeit Min.		Blut- druck mm Hg	Atem- fre- quenz pro Min.	Atemgröße ccm pro Min.	Atem- tiefe (be- rechnet) ccm
18	Tier öfters erregt	150	47	1160	25
21	Linker Vagus durchschnitten				
22 $\frac{1}{2}$	Rechter Vagus durchschnitten				
23		162			
33		153	22	sehr wechselnd	
36 $\frac{1}{2}$	Phosgenatmung beginnt				
38		148	21	650	31
41 $\frac{1}{2}$	Phosgenatmung endet				
42		153			
60		130	23	1040	45
80		115			
94		96			
109	Keine Dyspnöe	94	17	wechselnd	
120		74	17	530	31
145		66			
173		82			
203	1 mg Strychninnitr. subcutan	70	16		
208		80	31		
215		88			
222	Tod im Tetanus				

Sektion: Lunge blutreich, doch kaum ödematös; Gewicht 21 g pro Kilogramm.

Atmung in Gestalt periodisch wechselnder Erregungen und Hemmungen, bei beiden die frühzeitig bemerkbare Tendenz zur Blutdrucksenkung, der jedoch etwa eintretende Asphyxie entgegenwirken kann. Nimmt man dazu die Tatsache, daß am Herzlungenpräparat nur ein geringfügiger, für die wesentliche Leistung des Herzens gleichgültiger Einfluß mäßiger Chlorpikrindosen festzustellen war, so führt beides übereinstimmend zu dem Schluß, daß die Kreislaufstörungen, vornehmlich die Blutdrucksenkung, bei solchen Dosen nicht von einer unmittelbaren, resorptiven Wirkung des Giftes herühren, sondern in gleicher Weise wie beim Phosgen von einer lokalen Wirkung auf die Lungen abhängen¹⁾. Daß gelegentlich, besonders bei Dosen oberhalb der tödlichen Grenze, an kranken Herzen u. dergl. auch resorptive Wirkungen akzessorisch beteiligt sein können, soll damit nicht ausgeschlossen werden.

C. Stoffwechsel

(nach gemeinsam mit Gg. Soika ausgeführten Versuchen).

Die bisher geschilderten Befunde führten zu dem Ergebnis, daß bei Vergiftungen mit relativ geringen, wenn auch noch tödlichen Chlor-

¹⁾ Vgl. dazu Laqueur-Magnus, dieser Band S. 161 ff.

pikrindosen histologisch nachweisbare Schädigungen innerer Organe, darunter des Herzens, gesetzt wurden, die sich jedoch nicht in besonderen Funktionsstörungen am Kreislauf bemerkbar machten. Es blieb jedoch noch zu fragen, ob Störungen der chemischen Körperfunktionen als Ausdruck jener histologischen Veränderungen aufzuweisen wären.

Die Frage wurde in Stoffwechselversuchen beantwortet, die an 2 weiblichen Hunden während Hungerperioden vorgenommen wurden. Dem Hunger waren Fütterungsperioden vorausgegangen, in denen täglich zu bestimmter Stunde die gleiche, reichlich bemessene Menge gekochten Pferde fleisches als einzige Nahrung neben Wasser gereicht wurde. In der Versuchsperiode wurde der Harn täglich kurz vor der Wägung nachmittags $\frac{1}{2}$ 6 Uhr durch Katheterisieren abgegrenzt und der Tagesharn zur Analyse auf ein rundes Volumen gebracht; der spärlich abgesetzte Hungerkot wurde vernachlässigt. Analysiert wurde auf Stickstoff, Phosphor und Kreatinin.

Die Vergiftungen erfolgten in der 8 cbm-Kammer, und zwar im Versuch 84 (Lotte) zu Beginn des 4. Hungertages, im Versuch 85 zweimal, nämlich zu Beginn des 4. und des 8. Hungertages; die Dosen der beiden ersten Vergiftungen waren dabei so klein, daß keine ernstere Erkrankung auftrat (1600 und 4500 ct), nur das letzte Mal stellte sich nach 12 500 ct ein bedrohlicher Zustand ein.

Die analytischen Methoden waren die gebräuchlichen: Stickstoff nach Kjeldahl, Kreatinin nach Folin¹⁾ unter Verwendung eines Kolorimeters nach Autenrieth und Königsberger²⁾ und eines zugehörigen, von der Firma Hellige in Freiburg geeicht gelieferten Vergleichskeiles. (Vor der Bestimmung wurde der Harn zwecks Überführung von Kreatin in Kreatinin mit dem 10. Teil seines Volumens an 25proz. Salzsäure 3 Stunden am Rückflußkühler gekocht.) Phosphor wurde zum Teil nach Neumann³⁾ bestimmt unter Berücksichtigung einiger kleiner Verbesserungen⁴⁾; zum andern Teil wurden die Analysen nach dem Verfahren ausgeführt, das v. Lorenz⁵⁾ angegeben hat: Nach der Veraschung des Materials mit Schwefel-Salpetersäure wird in bestimmter Weise mit Ammonmolybdat gefällt, der Niederschlag im Goochtiigel gesammelt, nach bestimmten Regeln gewaschen, getrocknet und schließlich gewogen. Das gefundene Gewicht gibt durch Multiplikation mit dem Faktor 0,03295 den Wert der Phosphorsäure (P_2O_5).

Versuch 84.

Zu dem Versuch diente die Hündin Lotte, die uns bereits aus früheren Stoffwechselversuchen⁶⁾ gut bekannt war. Das Tier war am 1. XI. 1917 leicht mit Dichloräthylsulfid vergiftet worden, hatte noch bis zum 8. XI. gehungert und wog dann noch 5,90 kg (gegen 7,6 kg am Anfang der Hungerperiode). Darauf erhielt

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie **41**, 222. 1904.

²⁾ Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 998.

³⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie **37**, 115. 1903; **43**, 32. 1905.

⁴⁾ Vgl. W. Heubner, Biochem. Zeitschr. **64**, 393. 1914.

⁵⁾ Die landwirtschaftl. Versuchsstationen **55**, 183. 1901.

⁶⁾ Vgl. Flury, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med., dieser Band S. 451.

Tafel 6. Versuch 84, Hündin Lotte.

Versuchs- tag	Der Harn wurde aufgefüllt auf ccm	N			P ₂ O ₅			Kreatinin			
		Angewandt ccm	Verbraucht $\frac{1}{2}$ -H ₂ SO ₄ ccm	Gefunden g	Angewandt ccm	Verbraucht $\frac{1}{2}$ -NaOH ccm	Gefunden g	Vom salz. Harn ccm	Verdünnt auf ccm	Antenrieth- Keil Teilst. (Mittelzahl)	pro 1000 ccm Kreatinin mg
1.	1000	20	20,69	0,290	10	11,81	0,0154	5	1000	52,1	4,9
11. XII. 17		20	20,66	0,290							
2.	1000	20	18,99	0,266	10	11,81	0,0154	5	1000	49,6	5,2
			18,97	0,266							
3.	500	20	38,82	0,544	10	19,95	0,0260	5	1000	12,1	9,8
		20	38,14	0,534							
4.	500	20	11,75	0,165	20	18,86	0,0245	10	1000	43,0	6,0
		20	11,32	0,158				1	200	63,3	3,5
5.	500	10	4,50	0,063	10	9,61	0,0125	10	1000	42,8	6,1
		10	4,51	0,063				5	1000	64,3	3,4
6.	500	10	4,47	0,063	10	15,05	0,0195	5	500	44,3	5,8
		10	4,18	0,059							
7.	200	10	5,90	0,083	10	14,09	0,0183	5	500	5,5	10,6
		10	5,69	0,080				3,64	1000	50,2	5,1
8.	200	10	6,13	0,086	10	12,68	0,0165	5	1000	32,6	7,2
		10	6,18	0,087							
9.	200	10	9,31	0,130	10	15,82	0,0206	3	1000	54,5	4,6
		10	9,38	0,131							
10.	200	10	9,76	0,137	10	19,05	0,0248	5	1000	20,8	7,8
		10	9,68	0,136							
11.	1000	50	10,48	0,147	20	7,60	0,0098	5	500	58,5	4,1
		50	10,96	0,154							

es bei gutem Befinden einen Monat lang reichlich gemischte Kost, wodurch sich das Gewicht schon bis zum 14. XI. auf 7,2 kg und bis zum 9. XII. auf 7,55 kg hob. Von diesem Termin an kam das Tier wieder auf rationierte Nahrung, nämlich 300 g Pferdefleisch, mit dem es sich auf das Gewicht von 7,2 kg einstellte. Am 13. XII. begann eine neue Hungerperiode, die nach dreitägiger Dauer das Gewicht auf 6,75 kg brachte; dabei war aber trotz einer gewissen Magerkeit des Tierchens sein Allgemeinbefinden durchaus normal; es verhielt sich sehr munter und zutraulich; die nähere Untersuchung (am 16. XII.) zeigte auch keinerlei lokalen Reizzustand an Auge und Nase mehr, die Schleimhäute waren blaß und ohne abnormes Sekret; nur weiße Hornhautflecken beiderseits erinnerten noch an die überstandene Vergiftung. Die Stickstoffausscheidung in den Hungertagen zeigte Werte, die nur sehr wenig von den früheren Normalwerten abwichen (3,1 gegen 2,9 bzw. 2,7 g), während sie in der ersten Zeit nach der früheren Vergiftung wesentlich höher gewesen waren (5,4 g).

Am 16. XII. 5 $\frac{1}{2}$ Uhr nachmittags wurde das Tier 15 $\frac{1}{4}$ Minuten lang in der 8 cbm-Gaskammer mit 1,0 ccm Chlorpikrin in ätherischer Lösung vergiftet.

Daraus berechnet sich die geschätzte Dosis zu 1600 ct. Während der Vergiftung war Schnauzenlecken, Augenblinzeln, Niesen und Unruhe mit Fluchtversuchen zu bemerken. Am folgenden Tag war das Tier völlig munter; die Nasenschleimhaut blaß, nicht geschwollen, ohne abnormes Sekret; dagegen bestanden noch leichte Augensymptome: Blinzeln, sowie ein kleines gelbliches Sekrettröpfchen im linken Augenwinkel. Um 9 Uhr vormittags (am 17. XII.) wurden dünnbreiige Massen entleert, die sofort sorgfältig und ohne Beimischung von Harn gesammelt werden konnten. In der Nacht vom 17. zum 18. XII. setzte das Tier nochmals dünnbreiigen Kot ab, der wiederum quantitativ gesammelt wurde. Sonst zeigte es von da ab keinen irgendwie abnormen Befund mehr, bis am 21. XII. 5¹/₂ Uhr mit beginnender Fütterung der Versuch abgebrochen wurde.

Tafel 7/ Versuch 84, Hündin Lotte.

Analysen des Kotes.

Absetzung des Kotes		Gewicht, frisch g	Lösung der Gesamt- asche ccm	N			P ₂ O ₅		
Datum	Vers.- Tag			Ange- wandt ccm	Verbr. n ₁ H ₂ SO ₄ ccm	Gefund- den N g	Ange- wandt ccm	Verbr. n ₂ NaOH ccm	Gefund. P ₂ O ₅ g
16. XII. 17	6.	wurde fester Kot entleert, der nicht analysiert wurde.							
17. XII. 17	7.	192,0 flüssig	500	50	2,17	0,0304	50	11,18	0,0145
				50	2,27	0,0318			
18. XII. 17	8.	198,6 „	500	50	9,12	0,1280	50	19,00	0,0247
				50	9,00	0,1260			

Die Ergebnisse der im Harn ausgeführten Analysen finden sich auf Tafel 6 und 8 zusammengestellt; die Analysen des Durchfallkotes vom 7. und 8. Versuchstage auf Tafel 7. Tafel 8 zeigt endlich noch den Verlauf der Gewichtskurve sowie die Zahlen für den Wasserhaushalt.

Eine graphische Darstellung des Verlaufs der Ausscheidung von Stickstoff und Kreatinin geben die Kurven Abb. 20 und 21, wobei am 7. und 8. Tage der Stickstoff von Harn und Durchfallkot zusammengerechnet ist. Die Kurven zeigen bei einer sonst gleichmäßigen, dem normalen Hunger entsprechenden Ausscheidung ein Absinken der beiden Werte am ersten Tage nach der Vergiftung; die Senkung beträgt bei Stickstoff etwa 36%, bei Kreatinin ungefähr die Hälfte. Jedoch ist zu bemerken, daß der Kreatininwert etwas unsicher ist, da die eine der beiden Doppelbestimmungen nicht wesentlich unter den Zahlen der Vortage lag.

Nimmt man den Vergiftungstag aus, so beträgt der Kreatininwert im Durchschnitt während der Fütterung 3,0% des Stickstoffs, vom 2.—7. Hungertag 4,3% des Stickstoffs und 0,0018% des ursprünglichen Körpergewichts (in früheren Versuchen an dem gleichen Tier 4,5 und 4,1, sowie 0,0015 und 0,0015%).

Die Phosphorausscheidung läßt keine bemerkenswerte Änderung als Folge der Giftwirkung erkennen; die absoluten Zahlen bewegen sich während des Hungers in denselben Grenzen wie in den früheren Versuchen am gleichen Tier. Die Wasseraufnahme ist in den ersten Tagen nach der Vergiftung ziemlich geringfügig, am 4. und 5. Tage

Tafel 8.

Versuch 84: Hündin Lotte. 8tägige Hungerperiode mit Vergiftung des Tieres am Anfang des 7. Versuchstages mit 1600 ct Chlorpikrin.

Ver- suchs- tag	Wasser- aufnahme ccm	Fleisch g	Menge des Harns ccm	N g	P ₂ O ₅ g	Kreatinin N g	Körpergewicht am Ende des Versuchstages kg
1.	80	300	?	14,49	1,54	0,40	7,20
2.	100	300	245	13,30	1,54	0,43	7,20
3.	130	300	396	13,46	1,30	0,40	7,10
4.	0	0	100	4,04	0,61	0,13	7,00
5.	100	0	78	3,16	0,63	0,13	6,90
6.	222	0	86	3,04	0,98	0,12	6,75
Vergiftung							
7.	0	0	24 ¹⁾	1,94 ²⁾	0,52 ²⁾	0,10	6,60
8.	100	0	50 ¹⁾	3,00 ²⁾	0,58 ²⁾	0,12	6,50
9.	0	0	70	2,61	0,41	0,13	6,40
10.	320	0	94	2,72	0,50	0,13	6,20
11.	320	0	102	3,00	0,49	0,17	6,10

Abb. 20. Stickstoffausscheidung im Versuch 84.

Abb. 21. Kreatininausscheidung im Versuch 84.

viel größer, die Gewichtskurve verläuft jedoch sehr gleichmäßig; die durchschnittliche tägliche Abnahme im Hunger beträgt 0,13 kg, d. h. 1,8% des Ausgangsgewichtes (in früheren Versuchen an dem gleichen Tier 1,5 und 1,3%).

Es zeigt sich hier die gleiche Erscheinung wie sie an dem Tier Nora schon einmal beobachtet wurde³⁾, daß nach einer leichten Vergiftung mit Dichloräthyl-

¹⁾ Auch mit dem Kot wurde Wasser verloren.

²⁾ Die Zahlen sind für Harn und Kot zusammengefaßt.

³⁾ Vgl. Flury. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med., dieser Band S. 450.

sulfid der Gewichtsabfall in einer späteren Hungerperiode größer ist als in einer vorhergehenden; bei Nora betrug er 2% statt 1,2%.

Versuch 85.

Das Versuchstier Erna war ein kleines, schwächtiges, doch sehr lebhaftes Tierchen von etwa 5 kg Gewicht. Es befand sich vor Beginn der Stoffwechsel-

Tafel 9. Versuch 85: Hündin Erna.

Versuchstag	Der Harn wurde aufgefüllt auf ccm	N			P ₂ O ₅				Kreatinin			
		Angewandt ccm	Verbraucht n/1 H ₂ SO ₄ ccm	Gefunden g	Angewandt ccm	Verbraucht n/2 NaOH ccm	Menge des Ammon-phosphor-molybdat Niederschlag. g	Gefunden g	Vom salz-sauren Harn ccm	Verdünt auf ccm	Autenrieth-Keil Teilstr. (Mittelzahl)	in 1000 ccm Kreatinin mg
1.	1000	10	7,06	0,099	20		0,4958	0,0163	10	500	41,1	6,3
15. I. 1918		10	7,10	0,099								
2.	500	10	15,32	0,214	20		0,7050	0,0232	5	500	42,0	6,2
		10	15,38	0,215	20		0,7342	0,0242				
3.	500	10	15,49	0,218	20		0,9614	0,0316	5	500	47,1	5,5
		10	15,42	0,216	20	27,11		0,0352				
4.	500	10	16,20	0,227			0,7690	0,0253	5	500	35,5	6,9
		10	16,13	0,228								
5.	250	10	9,89	0,138	10		0,3004	0,0090	10	1000	36,3	6,7
		10	10,08	0,141					5	500	29,1	7,7
6.	250	10	9,55	0,134	20		0,7738	0,0254	5	500	6,8	10,4
		10	9,53	0,133					5	1000	42,3	6,1
7.	250	10	7,21	0,101	20		0,9624	0,0317	8	1000	30,6	7,5
		10	7,22	0,101					5	500	22,5	8,5
8.	250	10	5,42	0,076	20		0,8690	0,0286	5	500	45,3	5,7
		10	5,23	0,073					5	500	44,8	5,8
9.	200	10	8,63	0,121	20		0,7254	0,0239	5	1000	52,5	4,8
		10	8,65	0,121					5	500	14,3	9,5
10.	250	10	6,86	0,096	20		0,7986	0,0263	5	1000	57,1	4,3
		10	6,84	0,096								
11.	500	10	3,67	0,051	10	9,38		0,0122	5	1000	73,1	2,3
		10	3,63	0,051					5	500	61,5	3,7
12.	500	10	4,39	0,061	10	12,73		0,0166	5	500	43,5	5,9
		10	4,41	0,062								
13.	500	10	4,41	0,062	10	10,99		0,0143	5	500	34,6	7,1
		10	4,39	0,061								
14.	500	10	3,34	0,045	20	14,35		0,0187	5	500	53,6	4,7
		10	3,36	0,047								
15.	500	10	3,03	0,043	20	12,01		0,0156	5	500	58,1	4,1
		10	3,01	0,042								

periode schon längere Zeit im Laboratorium und hatte täglich 200 g gekochtes Pferdefleisch als Nahrung erhalten, wobei sich das Körpergewicht schon konstant auf 5,1 kg einstellte. Am 15. I. 1918 5½ Uhr nachmittags erfolgte Abgrenzung des Harns, am 18. I. erhielt das Tier zum letztenmal Futter, am 19. I. begann der erste Hungertag. 3 Tage später (22. I. 6 Uhr nachmittags) bei einem Körpergewicht von 4,75 und sonstigem besten Wohlbefinden wurde das Tier in der 8 cbm-Kammer mit 3 ccm Chlorpikrin in ätherischer Lösung 15 Minuten lang vergiftet, also schätzungsweise mit 4500 ct (A). Während und nach der Vergiftung zeigte das Tier eine etwas feuchte Nase, sonst keinerlei Symptome, auch keinen Durchfall, wie er in Versuch 84 beobachtet worden war. Da dieser normale Zustand

Abb. 22. Stickstoffausscheidung im Versuch 85.

Abb. 23. Kreatininausscheidung im Versuch 85.

Tafel 10.

Versuch 85: Hündin Erna. 11tägige Hungerperiode mit Vergiftung des Tieres am Anfange des 8. Versuchstages mit 4500 ct und nochmaliger Vergiftung am Anfang des 12. Versuchstages mit 12 500 ct Chlorpikrin.

Ver- suchs- tag	Wasser	Fleisch	Menge des Harns	N	P ₂ O ₅	Kreatinin-N	Körperge- wicht am Ende d. Ver- suchstages kg
	ccm	g	ccm	g	g	g	
1.	150	200	237	9,91	0,82	0,13	5,10
15. I. 18							
2.	170	200	165	10,74	0,59	0,13	5,10
3.	130	200	190	10,84	0,84	0,11	5,10
4.	120	200	195	11,38	0,63	0,14	5,10
5.	20	0	84	3,49	0,23	0,08	5,00
6.	25	0	47	3,34	0,32	0,12	4,95
7.	60	0	45	2,53	0,40	0,10	4,75
Vergiftung A.							
8.	45	0	42	1,86	0,36	0,06	4,70
9.	70	0	35	2,42	0,24	0,08	4,55
10.	50	0	52	2,40	0,33	0,09	4,50
11.	15	0	62	2,58	0,60	0,09	4,45
Vergiftung B.							
12.	130	0	56	3,08	0,83	0,12	4,40
13.	50	0	99	3,08	0,72	0,14	4,25
14.	40	0	110	2,35	0,47	0,10	4,10
15.	35	0	57	2,12	0,39	0,08	4,05

Kot wurde nur am 6. Versuchstag in einer Menge von 31 g, fest, abgesetzt; er wurde nicht analysiert.

mehrere Tage unverändert anhielt, auch die leichte Stoffwechselschwankung (vgl. unten) sich rasch wieder ausglich, wurde 4 Tage nach der ersten Vergiftung, am 26. I. 1918, eine zweite Vergiftung mit einer höheren Dosis vorgenommen. Wieder um 6 Uhr abends kam das Tier 12 Minuten in die Gaskammer (8 cbm), in die 10 ccm Chlorpikrin in ätherischer Lösung eingeblasen wurden; ct-Produkt schätzungsweise 12 500 (B). Diesmal äußerte es lebhaftes Unruhe, heftiges Augenzwinkern, winselndes Gebell und versuchte zu entfliehen. Sofort nach dem Austritt aus der Kammer war es sehr apathisch, schloß die Augen und würgte mehrmals heftig, ohne etwas zu entleeren; aus der Nase trat dünnes Sekret aus. Der Puls betrug nur 34 pro Minute, die Atmung erfolgte 4—5 mal mit kurzer Inspiration und anschließender langsamer, langanhaltender Expiration mit gespannter Muskulatur. Wenig später stellten sich leichte Hustenstöße ohne Expektoration ein. Am nächsten Tag war das Befinden merklich gebessert, nach zwei Tagen war es wieder völlig normal; der Puls betrug dann etwa 80 pro Minute, die Atmung 45, um in den folgenden Tagen auf 15—25 herunterzugehen. Das Tier blieb trotz starker Abmagerung andauernd frisch und munter bis zum Abbruch des Versuchs am 31. I. 1918.

Die Ergebnisse der Harnanalysen auf Stickstoff, Phosphorsäure und Kreatinin finden sich auf Tafel 9 und 10, graphische Darstellungen auf den Kurven Abb. 22—24. Sie zeigen eine auffällige Erscheinung in der Fütterungsperiode, nämlich einen sehr niedrigen Kreatininwert, der kaum mehr als 1% des Gesamtstickstoffs entspricht, während sonst $2\frac{1}{2}$ —3% gefunden wurden. Nach Einsetzen des Hungers stellt sich dagegen das Verhältnis des Kreatininstickstoffs zum Gesamtstickstoff kaum niedriger als die sonst gefundenen Werte von 4,1—4,7%, nämlich auf 3,6% (berechnet aus 3. und 5.—7. Hungertag; der konstante Hungerwert für Stickstoff ist erst am 3. Tage erreicht, während er in anderen Versuchen schon am 2. Tage auf diesen Wert abzufallen pflegte. Am 10. und 11. Hungertag ist das Verhältnis Kreatinin zu Gesamtstickstoff 4,0%).

Bezogen auf Körpergewicht macht der durchschnittliche Kreatinin-Hungerwert 0,0018% aus (in früheren Versuchen an anderen Tieren 0,0015—0,0018%); er liegt also auf normaler Höhe.

Der Vergiftungsversuch A (4500 ct) zeigt in völliger Übereinstimmung mit Versuch 84 (1600 ct) ein Absinken der Stickstoff- und der Kreatininausscheidung in den auf die Vergiftung folgenden 24 Stunden. Die Abnahme beträgt beim Gesamtstickstoff 25%, beim Kreatinin etwa 30%; übrigens ist die Abnahme der Kreatininausscheidung in diesem Versuch durch gut stimmende Doppelanalysen völlig sichergestellt. Die Phosphorsäure läßt auch hier keinen sicheren Ausschlag erkennen, der außerhalb der sonst vorkommenden Schwankungen läge.

Im Vergiftungsversuch B (12 500 ct) findet sich ein abweichendes Verhalten: Stickstoff, Kreatinin und Phosphorsäure werden 2 Tage lang in deutlich vermehrter Menge ausgeschieden. Die Erhebung über

die normalen Durchschnitts-Hungerwerte beträgt beim Stickstoff 24%, beim Kreatinin 45%, bei der Phosphorsäure etwa 100%.

Der Wasserwechsel und der Gewichtsabfall werden am besten periodenweise betrachtet: In der ersten Normal-Hungerperiode vom 5.—7. Versuchstag beträgt die durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme 35 g, in der zweiten, auf die Vergiftung A folgenden Periode (8.—11. Tag) 45 g, in der letzten Periode (12.—15. Tag) 64 g. Die Vergiftung B hatte also gesteigertes Wasserbedürfnis zur Folge, wie übrigens die Zahl für den 12. Tag ohne weiteres ergibt. Der durchschnittliche tägliche Wasserverlust (soweit er im Harn erscheint) beträgt in den drei Perioden 23, 3 und 14 g; er ist also im Beginn des Hungers größer als später. In der zweiten Periode zeigt sich die Neigung zur Einsparung von Wasser, was mit der verminderten Stickstoffausscheidung gut übereinstimmt.

Der Gewichtsverlust beträgt für die ganze Zeit vom 5.—15. Hungertag 1,05 kg, also 95 g pro Tag und 1,9% des Anfangsgewichtes. Für die drei Versuchsperioden stellen sich die entsprechenden Werte auf 120, 75 und 100 g, sowie 2,4; 1,5 und 2,0%. Auch hier wieder bestätigt sich die Einsparung von Körpersubstanz in der zweiten Periode (nach der Vergiftung A).

Abb. 24. Phosphorausscheidung im Versuch 85.

Nach dem Ausfall der Versuche 84 und 85A kann es als feststehend angesehen werden, daß kleine, nicht krankmachende Dosen von Chlorpikrin eine Wirkung auf den Stoffwechsel ausüben, die — am hungernden Tier — dadurch zum Ausdruck kommt, daß vorübergehend die Ausscheidung stickstoffhaltiger Substanzen erheblich absinkt. Dies bedeutet eine Einschränkung des Zerfalls von Körper-eiweiß, speziell auch von Muskulatur, wie das Verhalten des Kreatinins erweist. Sie besteht offenbar nur solange, als Chlorpikrin nach seiner Resorption im Körper kreist, was kaum länger als eine Anzahl Stunden der Fall sein dürfte. Die Wirkung ist also die gleiche, wie sie etwa vom Chinin bekannt ist und dürfte wie diese auf einem hemmenden Einfluß gegenüber den hydrolytischen und oxydativen Fermenten beruhen¹⁾.

¹⁾ Über die Wirkung des Chlorpikrins auf die Fermente niederer Organismen vgl. G. Bertrand, C. r. de l'acad. des sciences **170**, 1350, 1468; **171**, 137 — zitiert nach Ronas Berichten **3**, 350, 582, 583.

Bei der Beurteilung des Versuchs 85 B ist zu berücksichtigen, daß das Tier deutlich erkrankte. Es litt unter Würg- und Hustenreiz, zeigte krampfhaft und beschleunigte Atmung und allgemeine Depression; wahrscheinlich machte es wenigstens während der zwei ersten Tage nach der Vergiftung eine Lungenerkrankung durch, wie schon aus den Beobachtungen an Katzen bei gleichen Dosen zu schließen ist. In dieser Zeit stieg die Ausscheidung der Stickstoffsubstanzen deutlich an, freilich ohne eine allzugroße Höhe zu erreichen; nur die Phosphorsäure zeigte einen stärkeren Ausschlag. Bemerkenswert ist auch der rasche Rückgang aller Ausscheidungen auf normale Höhe, die bereits am dritten Tage wieder erreicht wurde. Vermutlich war bei diesem Versuch 85 B die direkte Stoffwechselwirkung des Giftes überdeckt durch indirekte Wirkungen, insofern die erzeugte Krankheit ihrerseits den Stoffwechselzerfall steigerte und zwar in erster Linie wohl auch durch Beeinträchtigung des Gaswechsels in der Lunge¹⁾.

IX. Allgemeine Erörterungen.

A. Charakteristik des Giftes.

Betrachtet man die Gesamtheit der beschriebenen Wirkungen des Chlorpikrins zusammenfassend, so kann man sagen: Die Substanz ist entschieden reaktionsfähig als Oxydationsmittel; doch ist die Reaktion langsam und führt niemals zu so rascher Zerstörung der Substanz, daß sie sich nicht im Körper verbreiten könnte. Sie übt am Orte der Anwendung wie in ferneren Körpergegenden allgemeine Zellwirkungen aus, die sich äußern als exsudative Entzündung, kapillare Blutungen, Eiweißgehalt des Harns, Körnung oder Quellung des Protoplasmas und Chromatinzerfall des Kerns in hochwertigen Parenchymzellen, Stoffwechselstörungen und wahrscheinlich auch als Medianekrose in der Kaninchenaorta. Bei kleinsten Dosen wird die erste Wirkung am allgemeinen Stoffwechsel als eine rasch vorübergehende Verminderung der Abbauprozesse erkennbar. Auch stärkere, histologisch nachweisbare Zellwirkungen sind durch eine gute Reversibilität ausgezeichnet.

Natürlich ist es möglich, daß ein Teil der beobachteten Wirkungen nicht mehr dem Chlorpikrin selbst, sondern Abbauprodukten desselben zukommt; man denke nur an die Schädigung der Leberzellen usw., die man nach Chloroforminhalation zuweilen sieht.

Einige Beobachtungen deuten darauf hin, daß die Elemente der Blutcapillaren für das Gift stärker empfindlich sind als gegen Zellgifte im allgemeinen. Diese Beobachtungen sind: Ödem in den Lungen und an anderen Körperstellen, sowie entzündliches Exsudat in der Bauchhöhle nach intravenöser Injektion, Blutungen an verschiedenen Stellen bei jeder Form der Giftzufuhr, ferner das rasche

¹⁾ Vgl. dazu die gleichartige Stoffwechselstörung bei Vergiftung mit Perchlorameisensäuremethylester bei Laqueur-Magnus, dieser Band S. 166.

Tempo der Entwicklung des Lungenödems und die Neigung zu Blutungen nach Inhalation, besonders im Vergleich zum Phosgen. Nach Loewe, Noltemeier, Siebert u. a.¹⁾ besitzen oxydierende Substanzen allgemein eine solche besondere Wirkung auf die Capillargefäße, die stets verknüpft ist mit der Fähigkeit, bei hinreichender Einwirkung Aortennekrose zu erzeugen. Da auch dieser Befund einmal nach Chlorpikrinvergiftung erhoben wurde (Versuch 17), so kann er seinerseits als Argument für die besondere Capillarwirkung des Giftes dienen.

Es ist natürlich niemals ganz leicht, besonders bei intravenöser Zufuhr eines Giftes, allgemeine Zellwirkungen von den Wirkungen auf die zelligen Elemente der Capillarwand abzutrennen. Denn der Unterschied der Giftempfindlichkeit zwischen beiden kann ja stets nur ein quantitativer sein; bei der Wanderung von Gift, z. B. aus der Blutbahn ins Gewebe, kann aber sehr leicht die Giftkonzentration für die Elemente der Capillarwand und für die Parenchymzellen eine verschiedene sein, so daß einfach dadurch ein Unterschied der Wirkungsstärke zu erklären ist. Andererseits sind hinreichend Fälle bekannt — und gewisse Formen der Chlorpikrinvergiftung (Inhalation kleiner, subcutane Injektion großer Dosen) liefern weitere Beispiele dafür —, wo Veränderungen an den Gewebszellen bemerkbar sind, ohne daß die Capillaren betroffen wären; das hängt natürlich mit der Verschiedenheit der beobachteten Funktionen zusammen, die bei den Gewebszellen vorwiegend chemischer, bei der Capillarwand motorischer Art ist. — Eine Komplikation ist es noch, daß schwerere Veränderungen im Gewebe bekanntlich sekundär auch die lokale Zirkulation beeinflussen.

Bei voller Einsicht in diese Sachlage kann man aber doch von einer besonderen, gewissermaßen elektiven Wirkung auf die Capillarelemente sprechen, wenn die Störungen im Capillarkreislauf stärker hervortreten als es bei einer allgemeinen Zellwirkung an sich notwendig und demnach auch bei vielen notorischen Zellgiften (z. B. Phenol) zu beobachten ist. In diesem Sinne scheint Chlorpikrin eine solche Wirkung zu besitzen.

Eine resorptive Wirkung auf nervöse Gebilde, besonders des Zentralnervensystems ist bei der Einverleibung größerer Dosen des Giftes deutlich; sie äußert sich vor allem als heftige Erregung und ist wiederum relativ rasch reversibel. Nur bei subcutaner Injektion mehrfach tödlicher Dosen stellten sich im Laufe eines Tages Zeichen einer depressiven Einwirkung ein, vermutlich als Folge einer langanhaltenden Gegenwart des Giftes an den empfindlichen Elementen, da es von dem subcutanen Depot aus vermöge seiner geringen Löslichkeit nur allmählich in den allgemeinen Saftstrom gelangt.

Die lokalen Wirkungen des Giftes charakterisieren es als starken Reizstoff. Ähnlich wie Nervenzentren werden die sensiblen Nervenenden stark erregt, gleichzeitig sonstige Gewebeelemente in den Zustand versetzt, den man „Reizung“ nennt und nur schwer exakt gegen die Norm wie gegen den ersten Grad der „Schädigung“ abgrenzen kann; die Zirkulation wird am Orte der Reizung reflektorisch und direkt wesentlich verändert, vorwiegend im Sinne einer Gefäßerweiterung und gleichzeitigen Stromverlangsamung.

¹⁾ A. a. O., vgl. oben S. 298/99.

Reizwirkungen können bekanntlich durch mancherlei Einflüsse physikalischer und chemischer Natur hervorgebracht werden. Bei chemischen Substanzen wieder kennen wir sichere Fälle, wo eine echte chemische Reaktionsfähigkeit, und andere ebenso sichere, wo eine physikalisch-chemische Eigenschaft die Ursache der Reizung ist: Formaldehyd auf der einen Seite, Benzin auf der anderen mögen als Beispiele solcher Grenzfälle genannt sein. Es fragt sich nun, wie das Chlorpikrin unter diesem Gesichtspunkt einzuordnen wäre.

Nach seinen Löslichkeitsverhältnissen und seiner großen Flüchtigkeit kann man sagen, daß es schon mit seinen physikalischen Eigenschaften manches mitbringt, was erfahrungsgemäß einen Stoff zum Reizmittel macht. Außerdem aber besitzt es ja eine merkliche Reaktionsfähigkeit als Oxydationsmittel, so daß es also in zwiefachem Sinne als Reizstoff charakterisiert ist. Nach der in den Lehrbüchern üblichen Einteilung der Reizstoffe wäre es somit der Gruppe des Senföls zuzuordnen.

B. Probleme der Reizgasvergiftung.

Die lokalen und sekundären fernerer Folgen der Inhalation von Chlorpikrin decken sich in weitem Umfang mit denen der Phosgenvergiftung. Dies trifft am schlagendsten bei den kleinsten tödlichen Dosen zu, weil dabei die unmittelbaren resorptiven Wirkungen des Giftes kaum mehr zur Geltung kommen. Die Betrachtung der Lungen-erkrankung bietet daher Anhaltspunkte, die am Phosgen gewonnenen Erkenntnisse zu stützen und zu ergänzen.

Zunächst ergibt sich die Folgerung, daß nicht nur säurebildende organische Stoffe, wie Phosgen, Perchlorameisensäureester usw. das charakteristische entzündliche Lungenödem hervorrufen, sondern auch Reizstoffe, die höchstens als Oxydationsmittel mit dem Material lebender Zellen reagieren¹⁾.

In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß nach Untersuchungen von Hugo Schulz²⁾ auch Ozoninhalation das gleiche Symptomenbild hervorruft; obwohl seine Tiere im Laufe vieler aufeinanderfolgender Tage wiederholt, also mehr chronisch, der Ozonwirkung ausgesetzt wurden, lassen die von ihm beschriebenen Sektionsbefunde auf das deutlichste frische und ältere Entwicklungsstufen des typischen Krankheitsbildes erkennen. Schon etwas abweichend sind die Befunde, die Bernhard Fischer³⁾ nach Einatmung brennender Gase an menschlichen Leichen erhob.

Zweitens ist es recht bedeutsam, daß durch denselben Stoff von den Luftwegen, wie vom Blutwege aus Lungenödem erzeugt werden konnte. Dies macht es wahrscheinlich, daß der Angriffspunkt des Giftes in den Organen des Kreislaufs liegt, um so mehr als bei intravenöser In-

¹⁾ Vgl. auch Laqueur-Magnus, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med., dieser Band S. 107, Anmerkung.

²⁾ Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **29**, 364. 1892.

³⁾ Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **23**, 11. 1920.

jektion Ödem auch außerhalb der Lungen beobachtet wurde. Bezieht sich dies auf eine Veränderung der Durchlässigkeit der Capillärwand, so hatten Versuche mit höheren Konzentrationen zu der Auffassung geführt, daß auch die Strömung des Blutes stark beeinflusst, im äußersten Falle sogar plötzlich angehalten werden könnte (vgl. oben S. 312); das Zustandekommen dieser Stase läßt sich kaum anders denken als durch stärkste Verengung der zuführenden Arterien, wie sie Chlorpikrin tatsächlich am isolierten Kaninchenohr hervorruft (vgl. oben S. 296).

In diesem Zusammenhang sei eine eigene Beobachtung mitgeteilt, die als verknüpfendes Glied zwischen den geschilderten Folgen der Einatmung hoher Chlorpikrindosen und den verschiedenen in der Arbeit von Laqueur und Magnus beschriebenen Vergiftungsformen durch Phosgen dienen kann; sie fanden bei diesem Gifte immer nur Säureverätzung oder das typische gefleckte Ödem auf blassem Grunde, zuweilen in derselben Lunge nebeneinander¹⁾.

Nach Vergiftung einer Katze mit einer hohen (unbestimmten) Konzentration von Perchlorameisensäureester (Perstoff) ging das Tier binnen wenigen Minuten zugrunde und zeigte bei der Sektion eine über und über hochrote, wenig vergrößerte Lunge, die nur ganz wenige und sehr kleine Flecken von Säureverätzung aufwies. Der Verlauf war also etwa dem Chlorpikrinversuch Nr. 33 entsprechend. Es ist wahrscheinlich, daß auch mit Phosgen das gleiche beobachtet werden würde, falls man die Dosis so trifft — was bei hohen Konzentrationen durchaus nicht leicht ist und sich bei Laqueur und Magnus nicht realisiert findet —, daß ohne allzu umfangreiche Säureverätzung doch der Tod binnen einigen Minuten erfolgt. Denn nach unseren recht reichlichen Erfahrungen ist sonst die Perstoffvergiftung der Phosgenvergiftung täuschend ähnlich; sie weist bei geringen Konzentrationen z. B. keineswegs solche zwar geringen, doch für den Erfahrenen erkennbaren quantitativen Abweichungen auf wie die Chlorpikrinvergiftung (vgl. oben S. 332) und bietet bei hohen Konzentrationen gewöhnlich ebenfalls das gleiche Bild — z. B. Säureverätzung neben blassem Ödem —, wie es Laqueur und Magnus beschreiben. Ein Phosgenversuch an Kaninchen, den Ricker²⁾ beschreibt, lieferte das Bild ziegelroter Bezirke inmitten der säureverätzten Hauptgebiete der Lungen, also in der Tat prinzipiell das Gleiche wie der geschilderte Perstoffversuch.

Uns scheinen also die Erfahrungen bei der Chlorpikrinvergiftung, mindestens soweit hohe Dosen in Frage kommen, recht gut zu den Anschauungen zu stimmen, die Ricker³⁾ entwickelt hat; nach ihm liegt die primäre Störung bei der Phosgenatmung in der lokalen Zirkulation und die übrigen Symptome folgen ausschließlich daraus. Auch Magnus erkennt nach seinen Untersuchungen an der isolierten Lunge die starke Verengung der Lungengefäße und das daraus folgende Strömungshindernis als „erhebliches Moment“ an⁴⁾. Für die geringeren Konzentrationen scheut er sich, die Bedeutung der „Prästase“ im Sinne von Ricker anzunehmen, weil er an der isolierten Lunge kein Anzeichen einer veränderten Gefäßfunktion fand und weil er gegen die Übertragung der von Ricker und uns an Bauchgefäßen ermittelten

¹⁾ Vgl. z. B. diesen Band. S. 102.

²⁾ Volkmanns klinische Vorträge. N. F. Innere Med. 13, Nr. 256/60. S. 732.

³⁾ a. a. O. z. B. S. 729, 738, 763 ff.

⁴⁾ Laqueur und Magnus, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., dieser Band S. 139.

Befunde auf die Lungengefäße Bedenken hat. Es verlohnt sich vielleicht hervorzuheben, daß bei hohen Dosen beide Gefäßgebiete gleichartig reagierten — soweit die verschiedene Methodik „Gleiches“ beobachten ließ —, daß an der Funktion der Bauchgefäße eine kontinuierliche Reihe verschiedener Einwirkungsgrade zu verfolgen war, und daß bei dem leichtesten Grade Funktionsänderungen nur sehr allmählich im Laufe längerer Zeit erkennbar wurden, während die Versuche von Magnus nur über die allererste Periode nach der Vergiftung Aufschluß gaben. Da bei der Chlorpikrininhalation die Übergänge zwischen typischer plötzlicher Stase und typischem reinen Ödem näher aneinanderrücken und daher leichter zu überblicken sind, andererseits die Vergiftung durch kleinste tödliche Dosen beim Chlorpikrin und Phosgen so außerordentlich ähnlich ist, so möchten wir der Ansicht von Ricker doch etwas größere Gültigkeit beimessen als es in der Arbeit von Laqueur und Magnus geschehen ist. Dabei verkennen wir jedoch keineswegs, daß außer der Änderung der Blutstromgeschwindigkeit auch unmittelbare Giftwirkungen auf Alveolarzellen und Capillarendothelien bestehen, die zum Teil nachweisbar sind, zum Teil postuliert werden müssen, und daß sich daraus besonders im späteren Verlauf des Krankheitsprozesses sekundäre Folgeerscheinungen am Kreislauf ableiten lassen. Die Vorgänge auf der Lunge schließen ja die ganze Vielfältigkeit und gegenseitige Bedingtheit in sich ein, die wir von dem Begriff der Entzündung her gewohnt sind; ist es doch in der Tat nichts anderes als eine Entzündung stark exsudativen Charakters, was sich im Lungengewebe abspielt, wie es nach Einwirkung eines Reizgases, d. h. einer entzündungserregenden Substanz, nicht anders erwartet werden kann. Interessant ist nicht das Auftreten einer Entzündung, sondern lediglich ihre Lokalisation und ihr besonderer Charakter.

Die Erscheinungsform des Lungenödems kann verschieden sein, je nachdem das Gift vom Bronchialbaum oder vom Blut aus eindringt: während nach der Inhalation von Phosgen, Perstoff, Chlorpikrin in Hunderten von Einzelfällen an Katzen, Hunden und Kaninchen immer nur ein geflecktes Ödem zu beobachten war, insofern auf der Lungenoberfläche wie auf dem Durchschnitt homogene, flüssigkeitsdurchtränkte bläuliche Bezirke mit weißen, emphysematösen abwechselten, fand sich im Sektionsbefund des Versuchs 23 nach subcutaner Chlorpikringabe bei einer sehr großen, schweren, ödemreichen Lunge der ausdrückliche Vermerk „nicht gefleckt, sondern gleichmäßig rosa gefärbt.“ Leider sind ähnliche Beobachtungen mit gleicher Schärfe sonst nicht verzeichnet, ja im Versuch 15 scheint nach intravenöser Injektion ein widersprechender Befund erhoben zu sein, da die Lungen als „tief dunkelrot, gleichmäßig marmoriert und sulzig glasig“ bezeichnet werden. Aus den vorliegenden, für diese Frage zu

spärlichen und ungenauen Protokollen läßt sich also kein endgültiges Urteil gewinnen, ob die eigentümliche und rätselhafte Fleckung der Lungen bei der Wirkung des Giftes vom Blutwege aus regelmäßig oder meistens fehlt.

Die Entscheidung dieser Frage würde zur Aufklärung der Erscheinung beitragen und zu einer sicheren Beurteilung der bereits früher geäußerten Vermutung¹⁾ führen können, daß physiologisch stets vorhandene, wechselnde Kontraktionszustände der einzelnen Bronchialäste dem inhalierten Gifte an verschiedenen Stellen der Lunge besseren oder schlechteren Zutritt ließen.

Unter der Annahme — die ebenfalls schon geäußert wurde²⁾ —, daß auch die Zirkulation in den einzelnen Lungenbezirken wechselweise verschieden ist, wäre auch ein fleckiges Ödem nach intravenöser, relativ kurzdauernder Injektion noch verständlich, während nach subcutaner Injektion die lang dauernde Resorption zu gleichmäßigem Ödem führen müßte, so wie es ja tatsächlich beobachtet wurde.

Stellt man sich vor, daß die bei der ersten Einatmung von Reizgas kontrahierten Bronchien während der ganzen Folgezeit — reflektorisch? — verengt gehalten werden, so wäre neben einer Deutung für das fleckige Ödem auch zugleich eine solche für die Ausbildung des Emphysems in diesen Zwischenbezirken gegeben; denn Verengung der Bronchien ist ja eine sicher bekannte Ursache für mangelhafte Entleerung der Alveolen bei fortdauernder Neufüllung. Andere Erklärungsversuche für das Emphysem sind natürlich möglich, wenn uns auch alle recht große Schwierigkeiten zu bieten scheinen.

Für die ebenfalls noch ungeklärte Frage der Blutdrucksenkung liefern die Chlorpikrinbefunde nach 2 Richtungen hin Material: Einmal zeigte der Versuch 74 einen eklatanten Fall, wo auch beim Tiere eine anfängliche Blutdrucksenkung durch erneuten Anstieg des Druckes abgelöst wurde, sobald dyspnoische Erscheinungen stärker hervortraten; beim Phosgen war dies nur am Menschen beobachtet worden³⁾. Zweitens gibt Versuch 72 ein Beispiel dafür, daß eine recht merkliche Blutdrucksenkung von stundenlanger Dauer eintreten kann auf eine so geringe Reizung der Lungen und der zuführenden Wege hin, daß eine eigentliche Erkrankung nicht folgt. Hält man dies mit den Ausführungen von Laqueur und Magnus⁴⁾ zusammen, deren Richtigkeit — soweit darauf geprüft wurde — nur bestätigt werden konnte, so kommt man schwer um die Schlußfolgerung herum, daß der Reizzustand in den Lungen als solcher das blutdrucksenkende Agens liefert; man darf wenigstens als Frage aufwerfen, ob etwa ein gesteigerter Stoffwechsel oder Stoffzerfall in den Lungenzellen dem Blute derartig wirkende Substanzen zumischt.

C. Die Chlorpikrinvergiftung beim Menschen.

Aus allen geschilderten Beobachtungen hatte sich ergeben, daß die Chlorpikrinvergiftung bei relativ kleinen Dosen nahezu restlos übereinstimmt mit der Vergiftung durch entsprechende Dosen Phosgen. So-

¹⁾ Ricker, a. a. O. S. 736, 741, 748/749; ferner E. Laqueur und de Vries Reilingh. Dtsch. Archiv f. klin. Med. **131**, 319. 1920.

²⁾ R. Magnus, siehe bei E. Laqueur und de Vries-Reilingh, a. a. O.

³⁾ Vgl. Laqueur-Magnus, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., dieser Band S. 164.

⁴⁾ Ebenda S. 161 ff.

viel uns bekannt wurde, ist das Gift im Kriege nur als Füllung von Granaten und Fliegerbomben zur Anwendung gekommen, also in einer Form, die zur Vergiftung durch hohe Konzentrationen kaum jemals Anlaß geben kann. Überdies war es dabei oft gemischt mit Kampfstoffen vom Typus des Phosgens (Säurechloriden u. dgl.). Diese Tatsachen erklären es hinreichend, daß ein besonderes Bild der „Chlorpikrinvergiftung“ sich bei der ärztlichen Beobachtung der Kampfgas-kranken nicht herausgeschält hat. Die Symptome konnten keinen Anlaß zu einer Abtrennung von den übrigen Krankheitsfällen bieten, und über die Natur des vergiftenden Gases waren die Angaben und Ermittlungen fast immer sehr wenig zuverlässig. Charakteristisch sind natürlich die starken Reizsymptome, die besonders an der Augenbindehaut etwas länger bestehende Entzündungen auslösen können.

Zuweilen ist in den Berichten von Frontstellen, an denen Chlorpikrin reichlich Anwendung fand, die Rede von Übelkeit, Erbrechen, Ohnmacht, Benommenheit. Ob aber diese Symptome häufiger waren als bei Phosgenkranken, ist nicht bestimmt zu entnehmen. Auch Nystagmus und Rombergsches Phänomen sollen nicht selten als Symptom der Chlorpikrinvergiftung auftreten.

X. Zusammenfassung.

1. Chlorpikrin oxydiert langsam Jodkalium zu Jod und Hämoglobin zu Methämoglobin.

2. Lokal wirkt es stark reizend.

3. Nach Injektion bewirkt es außerdem Erregung, später auch Lähmung im Zentralnervensystem, Lungenödem und multiple capillare Blutungen.

4. Nach Inhalation hoher Dosen treten auf:

- a) hyperämische Stase im Lungenkreislauf.
- b) Starre der Herzventrikel als höchster, Herzdilatation mit Pulsverlangsamung als geringerer Grad einer funktionellen Herzwirkung.
- c) Degeneration von Parenchymzellen in Leber, Niere und Herz.

5. Nach Inhalation geringer Dosen treten auf:

- a) ein entzündliches Lungenödem fast gleichen Charakters und mit gleichen Folgen wie bei Phosgenvergiftung.
- b) eine vorübergehende Verminderung der Abbauprozesse im Stoffwechsel.

Viele von den in der Arbeit besprochenen Versuchen wurden von uns in den Räumen und mit Instrumenten des Physiologischen Instituts der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin ausgeführt. Wir sprechen Herrn Prof. Cremer unseren herzlichsten Dank für sein stets bereitwilliges Entgegenkommen aus.

Desgleichen danken wir Herrn Prof. Franz Müller in Berlin für die freundliche Überlassung des ihm gehörigen Apparates für künstliche Atmung während unserer Versuche.