[Aus dem hygienischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.]

Untersuchungen über Konstitution und Krankheitsdisposition.

2. Versuche über die Disposition zur Bleivergiftung.

Von

Professor Dr. **Karl Kiskalt** und Dr. phil. **Alexander Friedmann**,
Assistent am Institut.

Der Disposition wurde in früherer Zeit bei der Erklärung der Entstehung der Krankheiten größere Bedeutung zuerteilt als heutzutage. Besonders durch die bakteriologische Forschung wurde man darauf aufmerksam, wie leicht kleinste Partikelchen durch die Hand in den Mund gelangen können, und hat daher die Infektion in den Vordergrund geschoben. Trotzdem spielt die Disposition eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Infektionskrankheiten und ebenso auch der Vergiftungen.

Daß eine verschiedene Disposition zur Bleivergiftung vorhanden ist, geben alle Autoren an, die sich mit der Frage befaßt haben; nur finden sich im einzelnen viele Widersprüche. Tanquerel des Planches fand, daß Frauen häufiger erkranken als Männer, anders äußert sich Naunyn (1). Dagegen findet auch Oliver, daß Frauen jugendlichen Alters besonders stark disponiert sind (2), und neuerdings, daß nach Abschaffung der Frauenarbeit in Bleibetrieben ein Rückgang der Erkrankungen eintrat. Er ist der Meinung, daß es nicht nur eine persönliche, sondern sogar eine familiäre Disposition gibt. — Kinder sind nach Naunyn stark disponiert, nach Wolffhügel bleiben sie fast verschont. — Bei solchen Beobachtungen am Menschen ist es nicht leicht, eine größere Bleiaufnahme von der Disposition und begleitenden Nebenumständen zu scheiden. Frauen nehmen wohl in den Haaren mehr Bleistaub auf, der auch nachts noch eingeatmet

wird. Die Milch setzt die Gefahr des Ausbruchs von Vergiftungserscheinungen stark herab, wie neuerdings auch Tierversuche eklatant ergeben haben (3). Alkohol vermehrt sie (ebendort). Kinder nehmen durch die Lunge, also auf dem gefährlichsten Wege, mehr Blei auf, da sie wegen des lebhafteren Stoffwechsels eine lebhaftere Atmung haben. Ferner sind sie auch weniger vorsichtig als Erwachsene (4), und die Aufnahme durch die Haut spielt ja nach den Arbeiten von K. B. Lehmann und seinen Schülern (5) eine nicht unbedeutende Rolle. Bei der Beurteilung der Erkrankungshäufigkeit verschiedener Altersklassen ist außerdem die in den letzten Jahren oft hervorgehobene Tatsache in Betracht zu ziehen, daß jüngere Arbeiter für Belehrungen zugänglicher sind als ältere.

Genauerer geht aus Tierversuchen hervor. Die folgende Tabelle zeigt z. B. die Ergebnisse bei Fütterung des Kaninchens, die Dauwe (6) hatte. Gegeben wurde die Dosis auf einmal als Azetat mit der Schlundsonde; die Angaben sind in Milligramm Pb pro Kilogramm:

6.36	2 Tage leichte Hämaturie
17.8	0
25.5	geringe Störungen
27.3	„ „
38.2	etwas stärkere Störungen
44.5	† nach 23½ Tagen
49.0	† nach 3 bis 4 Tagen
54.1	† nach 4 Tagen
78.8	† nach 8 bis 16 Stunden
115.0	† nach 66 Tagen (chronisch)
130.5	† nach 4 Tagen 21 Stunden.

Das vorletzte Tier war abnorm widerstandsfähig, das drittletzte ging an einer geringeren Dosis schneller ein als das letzte. — Schmidt (7) konnte Tiere mit bis zu 10^{mg} pro die noch nach Jahren nicht vergiften; das Auftreten der basophilen Erythrozyten entsprach nicht der angewandten Dosis. Bei den Tieren Rambouseks (8) trat der Tod zeitlich entsprechend der angewandten Menge ein. — Auch Hunde sind verschieden widerstandsfähig: K. B. Lehmann fand, daß eines seiner Tiere, das 107^{mg} Pb (als Chromat) pro die erhielt, nach 5 Tagen (im ganzen 427^{mg}), ein anderes nach 20 Tagen (im ganzen 1815^{mg}) einging; ein drittes auf 120.8^{mg} nach 36 Tagen (im ganzen 435^{mg}). Besser stimmen die Zahlen von Heubel (10) überein. Dagegen erhielt Dauwe auch bei Hunden bei derselben Fütterungsart wie oben nicht ganz übereinstimmende Werte:

44.5	leichte Störung, Gewichtsabfall
51.0	† nach 6 Tagen
63.6	somnolent, Gewichtsabfall, wenig Diarrhöe
63.6	„ „ „ „
127.2	appetitlos, „ 3 Tage Somnolenz
191.0	† nach 11 Tagen 15 Stunden
318.0	† nach 9 Tagen 17 Stunden
477.0	† nach 35 Tagen
510.0	† nach 29 Tagen usw.

Kommt bei diesen Tieren in Betracht, daß die Resorption individuell verschieden sein kann, was ja für die Frage der Disposition ebenfalls wichtig wäre, so fällt das bei der intravenösen Injektion weg. Hier hatte Dauwe bei Injektion einer 1 bis 3.9 prozentigen Bleiacetatlösung folgende Resultate:

mg Pb pro Kilogramm	Hund	Kaninchen
3.18	0	—
5.03	leichte Symptome	—
5.73	† nach 11½ Tagen	—
6.36	† nach 9 Tagen	—
6.75	—	0
12.7	† nach 7 Tagen	—
14.6	—	0
19.1	† nach 42 Stunden	0
20.0	† nach 4 Tagen u. 3 bis 11 Stunden	—
26.5	—	appetitlos, geringer Gewichtsverlust
31.8	† nach 11 bis 17 Stdn.	† nach 2 Tagen
38.2	—	† nach 3 Tagen
47.7	—	† nach 2 Tagen 19 Stunden usw.

Im Gegensatz zur Fütterung sind die Hunde hier empfindlicher als die Kaninchen. Die Überlebenszeit bei derselben Tierart ist jedenfalls nicht einfach eine Funktion der Dosis, sondern von der Individualität abhängig, indem Tiere nicht nur bei der gleichen, sondern auch bei größeren Dosen später sterben können als andere.

Wie gesagt, dürfte bei der Fütterung (um von der subkutanen Injektion ganz abzusehen) die verschiedene Resorption eine Rolle spielen. Die Ergebnisse der intravenösen Injektion aber beweisen, daß noch andere Faktoren wirksam sein müssen, daß der Organismus von Tieren gleicher

Art und sicher auch gleichen Alters und Geschlechtes bei gleicher Ernährung und sonstiger Lebensweise verschieden konstituiert sein muß. Es wäre auch auffallend, wenn es anders wäre, nachdem z. B. schon der Habitus dem Auge Verschiedenheiten bietet. Es läßt sich sogar mit einiger Wahrscheinlichkeit vermuten, nach welchem Gesetze die Disposition verteilt ist. Seit Quételet wissen wir, daß die Verteilung der Größen in der Natur sich meist nach dem Binomialgesetze regelt, nur daß die Kurve etwas asymmetrisch verlaufen dürfte; zahlreiche Untersuchungen, besonders von Galton und de Vries haben seine Richtigkeit für alle möglichen Tiere, Pflanzen und einzelne Teile derselben bestätigt (11) bis zu Lebewesen von der Größe des Typhusbacillus herab (12). Es gilt für vitale Kapazität und Muskelkraft, Zuckergehalt der Zuckerrüben so gut wie für Länge und Gewicht. Auf die vorliegende Frage angewendet würde das Binomialgesetz besagen, daß eine bestimmte Disposition für Gifte bei einer großen Anzahl von Individuen vorkommt, und daß Abweichungen davon um so seltener sind, je größer die Entfernung vom Mittel ist. Graphisch würde sich dies etwa folgendermaßen darstellen (s. Fig. 1).

Fig. 1.

Für die Bleivergiftung des Kaninchens bei intravenöser Injektion dürfte die Mitte bei 30 mg Pb pro Kilogramm liegen; manche Tiere erliegen schon einer kleineren, andere erst einer größeren Dosis, doch um so weniger Tiere, je kleiner resp. größer die Dosis ist.

Es fragt sich nun, wodurch eine verschiedene Disposition verursacht sein kann. Zunächst kann, wie gesagt, bei Fütterung die Resorption verschieden sein. Dann ist es denkbar, daß die Ausscheidung, speziell durch die Leber, bei einer Tierart schneller, bei der anderen langsamer erfolgt. Oder es ist die Ablagerung in diesem Schutzorgan stärker oder schwächer. So hat sich z. B. gezeigt, daß die Ablagerung verfütterten Antimons in der Leber von Gänsen individuell stark schwanken kann (13). Ferner ist es denkbar, daß das Gehirn mancher Tiere dem Blutstrom mehr Blei entnimmt als das anderer. Bei der chronischen Bleivergiftung handelt es

sich nach Straub (14) um eine Erkrankung durch Zirkulieren des Bleis im Saftstrom, das auch ohne Ablagerung in den Organen der Körper, speziell das Zentralnervensystem schädigt, indem es etwa im Sinne einer negativen Katalyse wirkt. Auch hier kann man leicht an eine verschiedene Widerstandsfähigkeit von Individuen der gleichen Art denken, wie sie ja bei verschiedenen Arten jedenfalls auch vorhanden ist.

I. Methodik der Versuche.

Ich suchte die Frage so zu lösen, daß ich einer größeren Anzahl von Tieren die gleiche nicht ganz sicher tötende Dosis injizierte. Wenn ein Tier starb, wurde ein anderes als Kontrolltier getötet. Analysen der ausgeschiedenen und der im Körper verbliebenen Menge konnten Unterschiede ergeben, die darauf schließen ließen, warum das eine Tier gestorben war.

Fütterung schien nicht der zweckmäßige Weg zu sein, da infolge der verschiedenen Resorption ein neuer variabler Faktor in die Rechnung gekommen war. Gegen die intravenöse Injektion ließ sich nichts einwenden, vorausgesetzt, daß die Mengen nicht zu groß (was sich von selbst ergab), und die Lösungen stark genug verdünnt waren. — Die geistvolle Methode, die Erlenmeyer (15) auf Anregung Straubs angewendet hat, konnte nicht in Betracht kommen. Sie besteht darin, daß durch subkutane Injektion einer fast unlöslichen Bleiverbindung ein Depot geschaffen wird, von dem aus der Körper ständig kleine Mengen resorbiert. Die resorbierte Menge schwankt jedoch, so daß nicht für ein Versuchstier ein Kontrolltier getötet werden kann.

Man könnte auch annehmen, daß die injizierten Blei-ähnlich wie Partikelchen von Zinnober usw. nach kurzer Zeit von Leukozyten umgeben sind, welche sie verschleppen, und somit der Modus der Resorption mindestens anders als man erwarten sollte. Doch ließ sich dies durch den Versuch widerlegen. Einer Katze wurden 3^{ccm} 10 prozentige Bleiacetatlösung + 6^{ccm} 10 prozentige Sodalösung (in der Spritze gemischt) unter die Rückenhaut injiziert. Nach 19 Tagen getötet; die Injektionsstelle herausgenommen, in 10 prozent. Lösung von Natriumsulfid gelegt, dann in Formalin fixiert und im Schnitt untersucht. Färbung mit Hämotoxylin-Eosin. Befund: Bei der Färbung mit Hämotoxylin färbt sich die große Masse der Kristalle dunkelviolett; zwischen den kristallinen Massen hat sich ein sehr zellreiches Granulationsgewebe entwickelt, innerhalb dessen ganz feine Kristalle sich ausgeschieden haben. In der weiteren Umgebung ist ein sehr straffaseriges Gewebe mit sehr breiten Lymphbahnen, welche im allgemeinen parallel zur Oberfläche ziehen; innerhalb dieser Lymphbahnen zeigen sich gelegentlich kleine und größere Haufen kristalliner Massen (den Befund bei diesen wie auch den folgenden Präparaten verdanke ich Herrn Prof. Kaiserling).

Es läßt sich also das Blei auf dem Wege, auf dem es resorbiert wird, direkt mikrochemisch nachweisen.

Einer anderen Katze wurde etwas mehr als die Hälfte dieser Menge in den Schwanz injiziert; das Tier ist noch nach einem Jahre gesund.

Zu den Versuchen scheinen mir Kaninchen am geeignetsten zu sein. Sie werden zu Versuchen über Bleivergiftung nicht so gerne verwendet wie Hunde oder Katzen, da sie weniger empfindlich sind, und die Symptome nicht so menschenähnlich erscheinen. Für unsere Zwecke war ersteres gerade ein Vorteil. Je größer die Bleimenge ist, die man einem Tier beibringen kann, desto genauer wird die Bestimmung, und bei den geringen Mengen, mit denen man überhaupt rechnen darf, ist dies sehr wichtig. Übrigens sind bei Fütterung auch Katzen nicht sehr empfindlich, selbst wenn man ihnen keine Milch gibt; Goadby [(3) S. 100, Tier Nr. 46] gab einer Katze täglich 29.1 mg Pb pro Kilogramm als Nitrat; das Tier starb erst nach 4 Monaten; eine andere Katze (Nr. 23) erhielt erst leichtlösliche Glasur, dann etwa 18.55 mg Pb pro Kilogramm als Nitrat 5 Monate lang, ohne daß das Tier andere Symptome als Gewichtsverlust zeigte. Dagegen starb ein Kaninchen Rambouseks (8) auf täglich 35 mg Pb als Karbonat pro Kilogramm nach 30 Tagen; ähnlich sind die Resultate Dauwes (s. oben).

Die Dosis, die für die einen Kaninchen bei intravenöser Injektion tödlich ist, für andere nicht, dürfte in der Gegend von 20 bis 30 mg liegen.

II. Vorversuch.

Zunächst wurde ein Fütterungsversuch an einem Kaninchen gemacht. Das Tier erhielt täglich 60 mg Pb als Acetat pro Kilogramm seines derzeitigen Körpergewichtes, die unter Gerstenschrot gemischt wurden; da noch etwas Rübenschnitzel hinzugefügt wurde, fraß das Tier alles auf und erhielt dann erst Hafer als weitere Nahrung. Gewicht 28. IV. 1400 grm ; 3. V. 1245 grm ; 3. V. Verstopfung; 8. V. 1155 grm ; 10. V. 1000 grm ; viel Kot mit schleimigen Massen, desgl. 11. bis 13.; 14. V. 1150 grm ; 17. V. 1070 grm , Stuhl andauernd normal; 24. V. 851 grm ; †. Sektion: stark abgemagertes Tier; innere Organe stark blutreich; rechter Unterlappen pneumonisch. Niere hyperämisch, besonders die Papille.

Die Analyse der Organe (Methodik siehe später) ergab:

Tabelle I.

	Frisch in grm	Trocken in grm	Gefunden mg Pb	Also mg pro 100 grm frisches Organ
Urin (gesamte während des Versuches ausgeschiedene Menge)	—	—	0.518	—
Leber	28.7	6.1	1.97	6.86
Lunge	10.0	1.7	0.88	8.8
Gehirn	8.8	1.7	2.48	28.1

Außerdem wurden Untersuchungen des Blutes vorgenommen, um die verschiedenen in den letzten Jahren bekannt gewordenen Erscheinungen miteinander zu vergleichen. Basophile Erythrozyten fanden sich unter 1000 am 25. VI.: 0; am 3. V.: 0; am 8. V.: 0.5; am 13. V.: 10; am 19. V.: 7; im Blute der Leiche 4.

Tabelle II.

Saponinlösung 0.1 Promille in 0.8 prozentiger Kochsalzlösung.

0.8 phys. NaCl + 0.2:10 pro- zentig. Blutaufschemmung}		0.2	0.25	0.4	0.6	1.0
28. IV.	nach 15'	0	0	inkomplett	—	—
	„ 30'	0	0	komplett	—	—
3. V.	„ 15'	0	0	0	komplett	komplett
	„ 30'	0	0	beginnend	„	„
8. V.	„ 15'	0	0	eben beginnend	beginnend	„
	„ 30'	0	0	desgl.	inkomplett	„
13. V.	„ 15'	0	0	0	„	„
	„ 30'	0	0	sehr schwach	„	„
19. V.	„ 15'	0	0	beginnend	„	„
	„ 30'	0	0	inkomplett	komplett	„

Tabelle III.

Wechselnde Blutmengen, mit n/10 Natronlauge auf 1^{ccm} ergänzt.

Menge der Natronlauge: }	0.16	0.14	0.12	0.10	0.08	0.06
28. IV. nach 5'	komplett	fast kompl.	inkomplett	0	0	0
„ 15'	„	komplett	komplett	inkomplett	0	0
„ 30'	„	„	„	komplett	inkomplett	0
3. V. „ 5'	inkomplett	inkomplett	0	0	0	0
„ 15'	komplett	komplett	komplett	inkomplett	0	0
„ 30'	„	„	„	komplett	inkomplett	0
8. V. „ 5'	beginnend	0	0	0	0	0
„ 15'	fast kompl.	beginnend	0	0	0	0
„ 30'	komplett	komplett	inkomplett	0	0	0
„ 60'	„	„	komplett	inkomplett	0	0
13. V. „ 5'	inkomplett	beginnend	beginnend	0	0	0
„ 15'	komplett	fast kompl.	inkomplett	0	0	0
„ 30'	„	komplett	komplett	inkomplett	0	0
„ 60'	„	„	„	„	beginnend	0
19. V. „ 5'	beginnend	0	0	0	0	0
„ 15'	komplett	fast kompl.	beginnend	0	0	0
„ 30'	„	komplett	komplett	inkomplett	0	0
„ 60'	„	„	„	komplett	beginnend	0

Die Widerstandsfähigkeit gegen hypotonische (0·5 prozentige Kochsalzlösung, nach Liebermann (16) bestimmt, war am 28. IV. 3·1; 3. V. 9·8; 8. V. > 8; 13. V. 2·5; 19. V. 2·4.

Die Widerstandsfähigkeit gegen Saponin und n/10 Natronlauge (8) geben Tabelle II und III an.

Man sieht, daß allerdings Veränderungen des Blutes bei der Bleivergiftung auftreten, die wieder verschwinden. Es kann sein, daß anfangs neugebildete Erythrozyten in die Blutbahn eintreten, später nicht mehr. Mehrfach fielen die Erscheinungen auffallend mit dem Eintreten und dem Aufhören der Verstopfung zusammen, so daß, wenn wieder mehr Kot ausgeschieden wird, das Blutbild wie am Anfange wird. Basophile traten auf, als die Löslichkeit wieder wie anfangs war. Diesen Punkten soll in einer weiteren Arbeit nachgegangen werden.

III. Hauptversuche.

Die Tiere saßen in Käfigen, die einfach aus einem zylindrisch zusammengerollten Blech ohne Boden und Deckel bestanden, von einer Höhe von 54 und einem Durchmesser von 33 cm. In halber Höhe waren innen drei nach unten gebogene Vorsprünge (a) angebracht, die einen Glastrichter (b) trugen, der den ganzen Durchmesser ausfüllte. Auf diesem war ein weitmaschiges Drahtgitter (c), auf dem das Tier saß; in dem Trichter lag eine Porzellanfilterscheibe (d). Der Kot blieb darauf liegen, der Harn lief in ein Glas. Löten ließ sich vollständig vermeiden. Verschuß oben durch ein Drahtgitter. Diese Käfige schienen mir sehr praktisch und billig, wenn sich auch nicht vermeiden läßt, daß sich Kotpartikelchen, speziell Darmschleim, dem Urin beimischt.

Fig. 2.

Die Tiere wurden alle mit der gleichen Bleiacetatlösung intravenös injiziert; die Analyse derselben ergab, daß sich in 1^{cem} 4·02^{mg} Pb befand. 1^{cem} mit 5^{cem} Kaninchenserum vermischt rief keine Trübung hervor, 1·5^{cem} mit 5^{cem} Serum nur eine ganz minimale, die bei Zusatz von mehr Serum sofort wieder verschwand. Eine Bildung von Koagulis im Tierkörper konnte somit nicht eintreten. 5^{cem} Lösung wurden in etwa 2 Minuten injiziert.

Die Tiere der ersten Versuchsreihe (I bis X) erhielten pro Tag etwa 20^{mg} Pb, die der zweiten (XI bis XVIII) etwa 25^{mg}.¹

¹ Die Nummern der analysierten Tiere sind im folgenden fett gedruckt.

Reihe I.

Injiziert 17. VI. 1913. Etwa 20^{mg} pro Kilogramm.

Kaninchen II, 1805^{grm}, Albino, ♀, erhält 20·1^{mg} pro Kilogramm. Bis 18. VI. 150^{ccm} normaler Urin. Gewicht 24. VI. 1320^{grm}. Wird moribund getötet. Sektion: Fettgewebe nicht völlig geschwunden. Ziemliche Blutleere. Leber ziemlich groß, Lunge, Herz normal, Milz groß, fest, dunkelblau; Niere blutleer; histologisch (Schnitt): geringe Schädigungen des Parenchyms; sehr geringer, körniger Zerfall und Loslösung der Zellen, besonders in den gewundenen Kanälchen. Dünndarm leer, Magen und Blinddarm voll, Dickdarm und Enddarm ziemlich leer, Follikel stark hervortretend; Blase gefüllt, im Urin schleimige Massen.

Als Kontrolle wird zu gleicher Zeit durch Nackenschlag getötet:

Kaninchen I, 2420^{grm}, dunkelbraun, ♂, erhielt 20·1^{mg} pro Kilogramm. Urin vom 18. bis 23. VI. dunkelrot (am 18. VI. 100^{ccm}), am 24. VI. normal. Gewicht 24. VI. 1940^{grm}. Sektion: Fett vorhanden. Etwas blutarm. Lunge, Herz, Leber normal; Milz klein, normal. Niere blutreicher als bei Kan. II; histologisch (Schnitt: wie Kan. II; stellenweise wabige Zellen; in manchen Kanälchen abgelöste Epithelien, in vereinzelten stark gefärbte, granulierte Massen. Dünndarm und Dickdarm ziemlich, Blinddarm stark gefüllt, Follikel stark hervortretend. Blase gefüllt; Urin dunkel, klar.

Kaninchen IV, 1345^{grm}, ebensolang und kräftig, aber leichter (weniger fett) als Kan. III. Hellbraun, ♂, erhält 20·1^{mg} pro Kilogramm. Urin höchstens ganz schwach rötlich, am 18. VI. 100^{ccm}. Gewicht 24. VI. 985^{grm}, 7. VII. 790^{grm}. Am 28. VI. schleimiger Kot. 7. VII.: Seit einigen Tagen gelähmt, liegt auf der Seite; abends gestorben. Sektion: sämtliche Organe normal; starke Abmagerung, kaum Spuren von Fett. Niere (mikroskopisch): unbedeutende Reste der Schädigung (hie und da Inneres eines Kanälchens verschlossen).

Als Kontrolle wird zu gleicher Zeit getötet:

Kaninchen III, 2685^{grm}, hellbraun-weiß, ♂, erhielt 19·8^{mg} pro Kilogramm. Urin in den nächsten Tagen stark blutig. Gewicht 24. VI. 2340, 7. VII. 2030^{grm}. Sektion: sehr wenig Fett, aber stark muskulös. Niere (mikroskopisch): wie Kan. IV. (Kan. V wurde wie später Kan. XV wegen fehlerhafter Injektion nicht weiter beobachtet.)

Kaninchen VI, 1035^{grm}, erhält 18^{mg} pro Kilogramm. Urin bleibt normal. Gewicht 24. VI. 720^{grm}, 2. VII. 785^{grm}. Erhält nochmals 20·1^{mg} pro Kilogramm des gegenwärtigen Gewichtes. Stirbt sofort unter Krämpfen. Sektion: Unterhautzellgewebe des zuerst injizierten Ohres entzündet; die Entzündung zieht sich nicht weiter herunter. Organe normal, keine Lungenblähung. Fett auffallend dunkelgelb.

Kaninchen VII, 902^{grm}, erhält 20·1^{mg} pro Kilogramm. Urin bleibt normal. Gewicht 24. VI. 870^{grm}, 2. VII. 815^{grm}. Erhält noch 20^{mg} pro Kilogramm des gegenwärtigen Gewichtes. Gestorben und Befund wie Kan. VI; auch hier Fett auffallend dunkelgelb.

Kaninchen VIII, 1012 ^{grm}, erhält 20.5 ^{mg} pro Kilogramm. Urin bleibt normal. Gewicht 24. VI. 985 ^{grm}; 2. VII. 803 ^{grm}. Erhält noch 20 ^{mg} pro Kilogramm des gegenwärtigen Gewichtes und stirbt zwischen 11 und 19 Stunden nach der Injektion. Starkes seröses Exsudat im Peritoneum; Fett stärker gelb als gewöhnlich.

Kaninchen IX, 1100 ^{grm}, erhält 17.5 ^{mg} pro Kilogramm. Urin bleibt normal. Gewicht 24. VI. 1095 ^{grm}, 2. VII. 1042 ^{grm}. Erhält noch 20 ^{mg} pro Kilogramm des gegenwärtigen Gewichtes und stirbt zwischen 11 und 19 Stunden später. Peritoneum injiziert; Fett stärker gelb als gewöhnlich. Niere (mikroskopisch): sehr starke Nephritis; Bowman'sche Kapseln und Harnkanälchen mit geronnenen Massen angefüllt; Epithel an vielen Stellen fehlend; Hyperämie und kleine Blutungen.

Kaninchen X, 915 ^{grm}, weiß, braune Ohren (Augen wenig Pigment), erhält 17.0 ^{mg} pro Kilogramm. Urin bleibt normal. Gewicht 24. VI. 676 ^{grm}; 2. VII. 653 ^{grm}. Erhält nochmals eine sehr kleine, unbestimmbare Quantität, da die Venen fast undurchgängig waren. Starb am 14. VII., also 27 Tage nach der ersten Injektion. Sektion: Pneumonie; Peritonealexsudat. Gehirn ziemlich stark injiziert. Nieren (mikroskopisch): Nephritis; Glomeruli stark blutreich, Kanälchen durch Zylinder- oder Epithelschwellung verstopft.

Der schnelle Tod des zweimal injizierten Tieres ließ an die entfernte Möglichkeit von Anaphylaxie denken; doch ergaben weitere Versuche, bei denen 8 Tiere zuerst 5.0 bzw. 2.5 ^{mg} Pb pro Kilogramm, 14 Tage später 1.0 bis 0.01 ^{mg} erhielten, keine Anhaltspunkte dafür, indem keine Störungen eintraten. Allerdings ist das Kaninchen für Anaphylaxie auch kein geeignetes Versuchstier.

Reihe II.

Injiziert am 7. VII. 1913. Etwa 25 ^{mg} pro Kilogramm.

Kaninchen XVIII, 2055 ^{grm}, ♂, erhält 24.7 ^{mg} pro Kilogramm. Nach einem Tage Urin sanguinolent, nach 2 Tagen hell, reichlich. Am 10. VII. abends plötzlich gestorben. Gewicht 1399 ^{grm}. Sektion: stark abgemagert, kein Fett. Niere sehr dunkel. Mikroskopisch (Schnitt): Epithelien der Harnkanälchen in der Nähe der Epithelien geschwollen; Kerne stellenweise schlechter gefärbt; stellenweise starke Hyperämie, leichte punkt- und strichförmige Blutungen an verschiedenen Stellen von Mark und Rinde. Gallenblase sehr groß, sonst normal.

Als Kontrolle wird zu gleicher Zeit getötet:

Kaninchen XIII, ♂, erhielt 24.7 ^{mg} pro Kilogramm. Nach 1 und 2 Tagen sanguinolenter Urin. Gewicht 10. VII. 1095 ^{grm}. Sektion: normal, Gallenblase sehr groß, mäßig viel weißliches Fett. Niere (mikroskopisch) derselbe Befund; die Trennung der Epithelzellen voneinander vielleicht etwas mehr ausgesprochen.

Kaninchen XVII, 1910 ^{grm}, ♂, erhielt 24.7 ^{mg} pro Kilogramm. Urin nach einem Tage dunkelbrann. Tier am 10. VII. sehr krank, stirbt am 11. VII. Gewicht 1430 ^{grm}. Sektion: normal aber stark abgemagert; kein Fett. Niere (mikroskopisch): etwas stärkerer körniger Zerfall und Ablösung der Epithelien; auch die geraden Kanälchen beteiligt. Starke Hyperämie.

Als Kontrolle wird zu gleicher Zeit getötet:

Kaninchen **XVI**, 1605^{grm}, ♀, erhält 24·7^{mg} pro Kilogramm. Urin am nächsten Tage sanguinolent. Gewicht am 11. VII. 1370^{grm}. Sektion: normal, aber stark abgemagert. Niere (Schnitt): genau wie Kan. XVII.

Bei allen vier Tieren war im Magen Nahrung.

Kaninchen **XI**, Albino, 940^{grm}, enthält 24·7^{mg} pro Kilogramm. Noch nach 2 Tagen sehr wenig sanguinolenter (?) Urin. Gewicht 13. VII. 910^{grm}; 22. VII. 790^{grm}; 28. VII. 768; 5. IX. 1200^{grm}; 3. XI. 1750^{grm}; 2. XII. 2070^{grm}. Wird am 2. XII. (nach 148 Tagen) getötet. Sektion: gut genährtes Tier; Gallenblase klein, leer.

Kaninchen **XIV**, Albino, 1315^{grm}, erhält 24·7^{mg} pro Kilogramm. Urin dunkel. Gewicht 13. VII. 1175^{grm}; 22. VII. 1125^{grm}; 28. VII. 1080^{grm}; 3. XI. 1840^{grm}. Erhält am 2. XII. (1950^{grm}) nochmals 20·6^{mg} pro Kilogramm des derzeitigen Gewichtes. An den nächsten beiden Tagen blutiger Urin. Gewicht 5. XII. 1585^{grm}; 11. XII. 1300^{grm}; 13. XII. 1280^{grm}; gestorben 13. XII. Leber starke Zirrhose; Niere (Schnitt) stark blutreich; übrige Organe normal.

Kaninchen **XII**, Albino, 1005^{grm}, erhält 24·7^{mg} pro Kilogramm. Urin bleibt hell. Gewicht 13. VII. 970^{grm}; 22. VII. 965^{grm}; 28. VII. 967^{grm}; 5. IX. 1390^{grm}; 3. XI. 1690^{grm}; 2. XII. 1670^{grm}. 22. XII. (169 Tage nach der Injektion; 1750^{grm}): seit einigen Tagen heftige Rollbewegungen nach rechts, die andauern, bis der Körper einen Stützpunkt gefunden hat. Am nächsten Tage dasselbe nur stärker. Wird mit Chloroform getötet. Sektion: normales, kräftiges Tier, gut genährt; Fett normal, hell. In der Lunge kirschkernegroßer pneumonischer Herd. Niere (Schnitt) normal. Ob die Pneumonie Folge oder, in Verbindung mit der Bleivergiftung, Ursache der Rollbewegungen war, läßt sich nicht sagen.

IV. Analysen.

1. Methode. Bei der Bestimmung so kleiner Bleimengen muß mit größter Vorsicht vorgegangen werden, um Verluste zu vermeiden. Die Organe wurden daher nicht durch Glühen zerstört. Durch den Rauch kann ein Teil des Bleies mit fortgerissen werden, außerdem verflüchtigt sich Bleioxyd nach Hogg [zitiert nach Kühn (17)] schon unterhalb der Temperatur seines Schmelzpunktes, bei kaum sichtbarer Glühhitze merklich. Ferner wurde auch die Bestimmung als Sulfat nicht angewendet, da beim Verbrennen des Filters durch die Reduktion sich Bleioxyd und auch metallisches Blei bilden und entweichen kann. Außerdem sind Spuren von Bleisulfat in der Waschflüssigkeit stets nachweisbar.

Die Zerstörung der Organe geschah im Vorversuche nach Fresenius-Babo. Da jedoch die Zerstörung im Kolben umständlich ist, besonders wegen der der Wand anhaftenden Reste, und die Zerstörung in der offenen Schale bei dem schlechten Funktionieren des Abzuges Chlor-

vergiftung¹ hervorrief, hat Herr Dr. Friedmann auf meine Anregung eine Methode der Zerstörung mit Antiformin ausgearbeitet, die sich vorzüglich bewährte (18). Die Bestimmung des Bleies geschah jodometrisch als Bleisuperoxyd nach der Methode von Diehl und Topf, entsprechend den eingehenden Angaben von Kühn, die dem einen von uns (K.) bei Wasseruntersuchungen sich schon vorzüglich bewährt hatte.

Die Arbeitsweise, wie wir unsere Bestimmungen ausführten, war folgende: Die bei 105° bis 110° getrockneten Organe wurden auf einer Handmühle sehr fein gemahlen und im Mörser sehr fein verrieben. Je feiner die Organe so vorbereitet werden, desto einheitlicher vollzieht sich die Zerstörung. Die pulverisierte Substanz wird vor der Verarbeitung nochmals zwischen Uhrgläsern bis zur Konstanz getrocknet und in eine größere Schale genau eingewogen, vorsichtig mit einer 50 prozentigen Antiforminlösung übergossen und mit dem Glasstab angerührt, bis sich ein gleichmäßig aussehender Brei gebildet hat. Der Schaleninhalt erhitzt sich dabei auf 55° bis 60° C, und es tritt ein deutlicher Chlorgeruch auf, weshalb die Schalen unter den Abzug gestellt und erst nach 24 Stunden weiter verarbeitet werden. Nach dieser Zeit ist meistens ein homogener Brei vorhanden. Die einzelnen Teilchen sind aufgequollen, das Volumen vergrößert. Die Angriffsfläche für die nun einsetzende Zerstörung nach Fresenius-Babo ist durch den Antiforminzusatz eine sehr große geworden. Die Schale mit dem Inhalt wird nun unter dem Abzuge auf ein Wasserbad gesetzt und zunächst bis auf 80° erwärmt. Es tritt ein schwaches Schäumen auf. Nun wird in kleinen Portionen reine konzentrierte Salzsäure zugesetzt, bis das Schäumen nachläßt. Dann erst wird in kleinen Portionen Kaliumchlorat zugefügt bis die überstehende Lösung weingelb wird und sich auch nach fortgesetztem Erwärmen nicht mehr verfärbt. Andernfalls muß der Zusatz von Salzsäure und Kaliumchlorat fortgesetzt werden. Der Verlauf der Zerstörung ist sonst wie nach der Methode von Fr. Babo, nur geht hier die Zerstörung viel energischer und einfacher vor sich. Bei den vielen Untersuchungen und Bestimmungen die wir vorgenommen haben, zeigte es sich, daß man nach dieser Methode an Zeit sehr viel sparen kann. Mehr als 3 oder 3½ Stunden haben wir selbst bei Mengen von 30 bis 35^{grm} nicht gebraucht.

Die weingelbe klare Lösung wird alsdann mit der dreifachen Menge destillierten Wassers verdünnt auf 60° C erwärmt und durch ein angefeuchtetes Faltenfilter von der zurückgebliebenen Substanz getrennt;

¹ Bei einer Person Chlorakne im Gesicht und Mattigkeit, bei einer einen heftigen Schnupfen mit dickem eiterigen Sekret (vgl. Jodschnupfen), bei zweien allgemeine Müdigkeit und Kopfschmerz, also dieselben Erscheinungen, die neuerdings öfters in Fabriken beobachtet werden.

der Rückstand mit heißem Wasser von 60° C einige Male tüchtig nachgewaschen. Nun wird durch die Flüssigkeit ein kräftiger Kohlensäurestrom aus einer Bombe geleitet um das Chlor zu verdrängen. Man verwendet dazu Erlenmeyer, die mit doppelt durchbohrten Stopfen versehen sind, durch die eine bis zum Boden reichende Röhre und eine kurze Röhre stecken. Diese Kölbchen verwendet man auch später zum Einleiten des Schwefelwasserstoffes.

Meistens kann dies Filtrat nach dem Ansäuern schon zum Einleiten von Schwefelwasserstoff verwendet werden. Manchmal kommt es jedoch vor, daß wenn man das Filtrat jetzt nun einengen muß, sich dasselbe verfärbt. Da muß nochmal die Zerstörung beginnen, die meistens schon nach einem einmaligen Zusatz einer kleinen Menge von Kaliumchlorat beendet ist. Wir haben bei der Ausfällung in schwach ammoniakalischer Lösung gearbeitet. Der Schwefelwasserstoff wurde längere Zeit, meistens 6 bis 8 Stunden eingeleitet. Nach beendeter Operation wurde das Erlenmeyerkölbchen, in welchem das Einleiten des Schwefelwasserstoffgases geschah, gut verschlossen und 24 Stunden stehen gelassen. Die weitere Verarbeitung des Niederschlages zur quantitativen Ermittlung des Pb-Gehaltes geschah, wie erwähnt, nach der titrimetrischen Methode von B. Kühn.

Wir wählten diese Methode der jodometrischen Bestimmung des Bleis, weil sie neben ihrer Genauigkeit und guten Ausführbarkeit die Möglichkeit gibt, kleine Bleimengen neben Eisen, Mangan, Kobalt, Nickel zu bestimmen, da sie auf den von Diehl gemachten Beobachtungen beruht, daß Eisenoxydhydrat, welches aus einer Eisenchloridlösung durch Erhitzen mit Natriumacetatlösung frisch gefällt und mit heißem Wasser gut ausgewaschen war, keine Spur Jod aus einer mit Essigsäure angesäuerten Jodkaliumlösung freimachte. Der Schwefelwasserstoffniederschlag wird erst nach 24 Stunden auf einem Asbestfilter abgesaugt und des öfteren mit schwefelwasserstoffhaltigem Wasser nachgewaschen. Wenn sich viel Schwefel ausgeschieden hat, geht die Filtration manchmal sehr langsam vor sich. Man darf aber hier die Arbeit nicht unterbrechen und darf diesen ausgewaschenen Niederschlag von Schwefelblei nicht eintrocknen lassen, da dann die Oxydation durch Wasserstoffsuperoxyd nicht vollständig vor sich geht und Schwierigkeiten macht.

Nach dem Auswaschen des Schwefelbleis mit schwefelwasserstoffhaltigem Wasser wird der Trichter mit dem Filter auf einen zum Absaugen eingerichteten Erlenmeyerkolben von etwa 250^{ccm} Inhalt gesetzt und mit 20 bis 30^{ccm} einer heißen, mit einem Tropfen starker Salpetersäure versetzten 30 prozentigen Wasserstoffsuperoxydlösung übergossen. Die Flüssigkeit durchzieht den Asbest unter sofortiger Oxydation des darin befind-

lichen Schwefelbleis, was an dem Verschwinden der dunklen Farbe im Asbest sichtbar in Erscheinung tritt. Das Asbestfilter wird hierbei infolge der Sauerstoffentwicklung zum Teil schwammig aufgetrieben. Nachdem das Wasserstoffsuperoxyd etwa 10 Minuten gewirkt hat, setzt man die Saugpumpe in Tätigkeit und wäscht mit 40 bis 50^{cem} heißem destillierten Wasser nach. Das Filtrat wird in eine Porzellanschale übergeführt und auf dem Wasserbade bis zur Entfernung des Wasserstoffsuperoxydes abgedampft; am besten ist es, das Verdampfen bis zur Trockne zu bewirken. Nachdem der einmal ausgespülte Erlenmeyerkolben wieder unter dem Trichter befestigt ist, wird das im Asbestfilter befindliche Bleisulfat mit 10 bis 30^{cem} einer siedenden Natriumacetatlösung (100^{grm} kristallisiertes Natriumacetat in 300^{cem} der Lösung) übergossen und einige Minuten der Wirkung derselben ausgesetzt. Man saugt jetzt ab und wäscht wiederholt mit heißem Wasser aus, bis die ablaufende Flüssigkeit keine Bleireaktion mit Schwefelwasserstoff mehr gibt. Bei richtigem Auswaschen genügen 50^{cem} Waschflüssigkeit. Der Kolbeninhalt wird jetzt in die Porzellanschale vollständig übergeführt, auf dem Wasserbade bis auf 10 bis 30^{cem} konzentriert und der Fällung mit Bromwasser unterworfen.

Die erwärmte Bleiacetatlösung wird in einer Porzellanschale mit etwa dem halben Volumen einer Natriumacetatlösung (100^{grm} kristallisiertes Natriumacetat in 300^{cem} Lösung) versetzt und bei etwa 60° auf dem Wasserbade mit gesättigtem Bromwasser tropfenweise versetzt. Als bald setzt sich das gefällte Bleisuperoxyd zu Boden und kann nach etwa 15 Minuten langem Erwärmen abgesaugt werden; die Flüssigkeit darf hierbei nicht ganz farblos sein, sondern muß einen Stich ins Gelbe zeigen, da Brom allerdings nur in geringem Überschuß nie fehlen darf. Die zur Filtration benutzte Saugplatte hat einen Durchmesser von etwa 15^{mm}. Sie wird im Trichter zunächst mit einer Scheibe Filtrierpapier, darauf mit einer Asbestschicht von etwa 4^{mm} Höhe belegt, die in bekannter Weise auf der Platte fest angesaugt wird. Das abgesaugte Bleisuperoxyd wird mit heißem Wasser so lange ausgewaschen, bis das Filtrat auf Jodkalium und frisch bereitete Stärkelösung nicht mehr reagiert. Der geringe Rest des in der Porzellanschale haften gebliebenen ausgewaschenen Superoxyds wird nicht auf das Filter gebracht, sondern mit 5 bis 10^{cem} einer Jodkaliumlösung (1 Teil Jodkalium in 20 Teilen Wasser), die mit 5 bis 10 Tropfen 50-prozentiger Essigsäure versetzt sind, übergossen und aus der Schale auf das im Asbestfilter befindliche Bleisuperoxyd gebracht; der Trichter mit dem Asbestfilter ist vorher auf einen dickwandigen, zum Titrieren bestimmten reinen Erlenmeyerkolben von etwa 200^{cem} Inhalt mit seitlichem Ansatz fest angefügt worden. Nachdem die angesäuerte Jodkaliumlösung etwa 5 Minuten der Wirkung des Bleisuperoxydes ausgesetzt gewesen ist, wird

die Porzellanschale mit 10 bis 20^{cem} der gesättigten kalten Natriumacetatlösung ausgeschwenkt und auf das Asbestfilter entleert. Das Natriumacetat bewirkt eine schnelle Lösung des ausgeschiedenen gelben Jodbleis. Hierauf wird die Saugpumpe in Tätigkeit gesetzt, und die Porzellanschale und das Asbestfilter mit kaltem destillierten Wasser so lange ausgewaschen, bis Schale und Filter rein weiß erscheinen. Bei größeren, 10^{mg} übersteigenden Mengen Blei kann es vorkommen, daß nicht alles Jodblei in Lösung geht; man wäscht dann mit weiteren Mengen der gesättigten Natriumacetatlösung aus einer Spritzflasche und dann mit destilliertem Wasser abwechselnd nach, bis aus dem Filter alles Jodblei entfernt ist. Das Filtrat wird jetzt unverzüglich mit genau eingestellter etwa n/50 Thiosulfatlösung im Überschuß versetzt, so daß auf Zusatz von frisch bereiteter Stärkelösung eine Bläuung nicht eintritt. - Der Überschuß des Thiosulfats wird mit 100n-Jodlösung ermittelt. Die Natriumthiosulfatlösung ist mit einer Lösung von Kaliumbichromat eingestellt, welche $\frac{4.908}{4}$ des reinen Salzes im Liter enthält. Gegen die Thiosulfatlösung wird dann die Jodlösung eingestellt. Da ein Molekül Bleisuperoxyd ein Atom Sauerstoff abgibt, welches 2 Atome Jod in Freiheit setzt, so entspricht 1 Atom Blei 2 Atomen Jod, d. h. 206.9 Blei = 2×126.85 Jod.“

Die Genauigkeit dieser von uns angewandten Methode wurde durch folgende Untersuchungen festgestellt: 4 Portionen fein zermahlenes Fleisch (15 bis 20^{grm} Trockensubstanz) wurden in kleinen Porzellanschalen mit Bleiacetat (10 und 5^{mg}) versetzt und 24 Stunden in den Brutschrank gestellt. Nach dem Trocknen und Pulverisieren geschah die Verarbeitung nach der oben beschriebenen Methode.

Analysenresultate.

Nach Fresenius Babo.

I. 14.5 ^{grm} Trockensubstanz	enthalten	10.0 ^{mg} Pb.
	gefunden	9.75 ^{mg} Pb.
II. 23.2 ^{grm} Trockensubstanz	enthalten	5.0 ^{mg} Pb.
	gefunden	4.86 ^{mg} Pb.

Nach der Antiforminmethode.

I. 25.65 ^{grm} Trockensubstanz	enthalten	10.0 ^{mg} Pb.
	gefunden	9.87 ^{mg} Pb.
II. 18.3 ^{grm} Trockensubstanz	enthalten	5.0 ^{mg} Pb.
	gefunden	4.95 ^{mg} Pb.

2. Ergebnisse. Folgende absolute Zahlen wurden erhalten (Gehirn und große Teile des Rückenmarks sind zusammengenommen) (s. Tabelle IV).

Tabelle IV.

	Frisch	Trocken	Pb gefunden
A. Kaninchen XVIII.			
Gehirn	11.7	2.5	0.848
Urin	—	—	0.437
Leber	44.9	10.9	0.52
Darm mit Inhalt und Galle . . .	224.6	45.5	2.6 (2.3?)
Kot	37.0	19.3	3.1
Kaninchen XIII.			
Gehirn	10.8	2.6	0.55
Urin	—	—	0.25
Leber	45.6	13.1	0.77
Darm mit Inhalt und Galle . . .	156.1	28.5	1.4
Kot	22.2	10.6	3.9
B. Kaninchen XVII.			
Gehirn	11.0	2.4	0.862
Urin	—	—	0.28
Leber	36.2	8.3	0.48
Darm mit Inhalt und Galle . . .	269.1	53.2	2.7
Kot	17.1	15.2	2.55
Kaninchen XVI.			
Gehirn	12.3	2.9	0.645
Urin	—	—	0.183
Leber	61.2	61.2	0.73
Darm mit Inhalt und Galle . . .	240.8	43.7	1.95
Kot	37.3	21.2	3.14
C. Kaninchen II.			
Gehirn	11.1	2.8	1.553
Urin	—	—	0.88
Leber	56.0	13.0	1.183
Darm mit Inhalt und Galle . . .	135.0	36.0	2.36
Kot	33.0	26.9	6.8
Muskel	120.0	29.6	0.43
Knochen	42.4	19.3	1.04
Haut und Haare	33.1	13.8	0.821
Kaninchen I.			
Gehirn	11.4	2.6	0.414
Urin	—	—	1.367
Leber	63.4	15.0	2.532
Darm mit Inhalt und Galle . . .	180.0	36.4	1.87
Kot	26.0	17.5	9.5
Muskel	119.6	30.5	0.63

Tabelle IV. (Fortsetzung.)

	Frisch	Trocken	Pb gefunden
D. Kaninchen IV.			
Gehirn	13.1	2.9	1.327
Urin	—	—	1.42
Leber	42.7	15.3	0.978
Kot	303.0	148.5	9.421
Darm mit Inhalt	102.7	—	nicht analysiert
Kaninchen III.			
Gehirn	13.0	3.0	1.010
Urin	—	—	1.24
Leber	52.8	14.2	1.325
Kot	130.3	108.8	11.5
Darm mit Inhalt	251.3	—	nicht analysiert
E. Kaninchen XI.			
Gehirn	11.1	2.9	0.8
F. Kaninchen XII.			
Gehirn	11.2	2.8	0.825

V. Ergebnisse.

1. Aus den Zahlen ergibt sich zunächst, daß Kaninchen nicht deshalb für Blei weniger empfänglich sind als z. B. Hunde oder Katzen, weil sie es schneller ausscheiden. Hunde z. B. gehen stets zugrunde nach einer intravenösen Injektion von 5^{mg} an aufwärts und leben bei 18^{mg} nur wenige Tage. Im Körper der Kan. IV und III dagegen war eine noch größere Menge mehrere Wochen lang, und andere, die ebenfalls 24.7^{mg} erhalten hatten, lebten monatelang.

2. Es konnte die Tatsache von neuem bestätigt werden, daß Kaninchen gegen Blei verschieden empfänglich sind. So starben auf 20.1^{mg} pro Kilogramm Kan. II nach 7 Tagen, Kan. IV nach 3 Wochen, während die Kontrolltiere Kan. I und III länger gelebt hätten, ebenso wie Kan. VII und VIII länger als 15 Tage; auf 24.7^{mg} pro Kilogramm starb Kan. XVIII nach 3 Tagen, Kan. XVII nach 4 Tagen; Kan. XI wurde nach 148 Tagen getötet, Kan. XIV lebte noch länger, Kan. XII erlag nach 169 Tagen, vielleicht sogar nur an Pneumonie. — Von vornherein war den Tieren kein Unterschied anzusehen; manchmal erlag das leichtere, manchmal das schwerere Tier. Albinos wurden nicht empfänglicher gefunden; um auf einen Zusammenhang mit dem Geschlecht zu schließen, sind die Zahlen zu klein.

3. Als Erklärung, warum die einen Tiere weniger widerstandsfähig waren als die anderen, wurde oben vermutet: langsamere Ausscheidung, stärkere Bindung an empfindliche Organe, besonders an das Gehirn, allgemeine geringe Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Bleistrom im Sinne Straubs. Es seien zunächst die Resultate in der folgenden Tabelle zusammengestellt (s. Tabelle V).

Als erstes fällt auf, daß die Bleimenge im Gehirn der gestorbenen Tiere durchweg größer ist, als in dem der überlebenden und getöteten Kontrolltiere. Das Gehirn nimmt überhaupt mehr Blei auf als die übrigen Organe, und zwar wurden pro 100 ^{grm} zwischen 2.7 und 14.7 ^{mg} gefunden, während 2.01 resp. 2.47 ^{mg} pro 100 ^{grm} Tier injiziert wurden und im Muskel von Kan. II und I 0.385 bzw. 0.526 ^{mg}, in 100 ^{grm} Knochen 2.45 ^{mg} und in 100 ^{grm} Haut mit Haaren¹ 2.48 ^{mg} waren.

Bei den gestorbenen Tieren waren es zwischen 7 und 15 ^{mg}, bei den überlebenden zwischen 2.7 und 8 ^{mg}. Ein Vergleich ist deshalb nicht absolut genau, weil über die Art der Bindung nichts bekannt ist; sie dürfte bei den Tieren, die am längsten überlebt haben (Kan. III, XI, XII), in unschädlicher Form gewesen sein; die anderen Kontrolltiere (Kan. XIII, XVI, I) hatten nur 3—5 ^{mg}, das Tier des Vorversuches 28.1 ^{mg} (nach lange fortgesetzter Fütterung oder Injektion lagert sich viel mehr ab — so fanden Oppenheimer in 100 ^{grm} frischem Gehirn 27.3 bis 86.8 ^{mg}, Ellenberger und Hofmeister 7.8 bis 18 ^{mg}; viel geringere Zahlen hat V. Lehmann (19), der den Tieren auch viel weniger injiziert hat).

Es mag merkwürdig erscheinen, daß ein anscheinend so wichtiges Organ wie das Gehirn bei den verschiedenen Tieren so verschiedene Mengen bindet. Wir sehen aber anderseits auch, daß die Unterschiede in den Mengen, die verschiedene Tierarten aushalten, noch viel größere sind, obwohl wir die Gehirne ebenfalls nicht chemisch unterscheiden können. Auch sprechen Untersuchungen dafür, daß das Gehirn bei der gleichen Tierart recht verschiedene Zusammensetzung haben kann. Schon der Wassergehalt kann verschieden sein; Forster (20) fand in der grauen Substanz zwischen 84.3 und 87.6 Prozent, in der weißen zwischen 69.15 und 83.45 Prozent. Aron (21) fand bei normalen Hunden 75.4 Prozent, bei unterernährten 80.69 Prozent Wasser. (In unseren Versuchen wurde die Trockensubstanz nicht ganz exakt bestimmt.) Protagon wurde in der frischen Substanz beim Menschen zwischen 5.69 und 6.33 Prozent, beim Ochsen zwischen 5.98 und 6.34 Prozent gefunden. Der Lecithingehalt steigt in der Jugend regelmäßig an; die Trockensubstanz des Gehirns enthält im Alter von 1 Monat 15.66 Prozent, im Alter von 3 Jahren 5 Monaten 23.15 Prozent, und das,

¹ Was auch gegen die von Meillière angenommene Ausscheidung durch diese spricht.

trotzdem die graue Substanz, die viel mehr davon enthält, in frühester Jugend in relativ wesentlich größerer Menge vorhanden ist. Auch andere individuelle Unterschiede sind sicher vorhanden, wenn sie sich auch noch nicht nachweisen lassen.

Man kann also annehmen, daß das eine Gehirn mehr Blei aufnimmt als das andere, weil es chemisch etwas anders beschaffen ist; außerdem aber könnte man daran denken, daß es mehr Blei aufnimmt, weil mehr zirkuliert, indem entweder die Ausscheidung schlechter ist, oder von anderen Organen weniger aufgenommen wird. Daher ist die Bleiaufnahme des Gehirns im Zusammenhang mit den anderen Faktoren zu betrachten, ebenso im Zusammenhang mit dem Bleistrome im Sinne Straubs, der durch das einfache Vorhandensein ohne Ablagerung die Organe schädigt.

Betrachtet man zunächst an der Tabelle V die Ausscheidung und untersucht, ob die Kontrolltiere deshalb überlebt haben, weil sie mehr ausschieden, so findet man dafür gar keine Anhaltspunkte. Die ausgeschiedene Menge, einschließlich der, die schon in der Leber und dem Darne abgelagert war, ist auf Anfangs- und auf Endgewicht berechnet, bei den Tieren, die überlebt haben und getötet wurden, manchmal größer als die der Tiere, die spontan gestorben sind (A, B), manchmal kleiner (C, D).

Doch ist die Berechnung damit nicht erledigt. Die Tiere magerten nämlich auf die Injektion hin stark ab. Dadurch wurde das Blei, das in dem zu Verlust gehenden Gewebe vorhanden war, wieder frei und konnte nun von neuem schädlich wirken, indem es sich zu dem in den Geweben vorhandenen addierte. Da die Abmagerung verschieden stark war (Tabelle VI), wäre denkbar, daß die Ausscheidungsfähigkeit bei der Disposition zwar eine wichtige Rolle spielt, daß sie aber hier nicht zum Ausdruck kommen konnte, da ihr bei den verschiedenen Tieren verschieden viel zugemutet wurde.

Dieses Freiwerden von schon gebundenem Blei und die dadurch bewirkte Verschlimmerung der Vergiftung dürfte auch sonst eine Rolle spielen. Nach akuten Arsenvergiftungen beim Menschen und Bleivergiftungen bei Tieren [s. Dauwe (6)] kommt es manchmal längere Zeit, nachdem die akuten Symptome geschwunden sind, zu chronischer Vergiftung, der die Tiere erliegen. Auch hier könnte es sich darum handeln, daß das Gift von neuem in den Kreislauf übergeht. Diese Annahme wird durch unsere Versuche direkt bewiesen: Während das Gehirn der am 3. und 4. Tage gestorbenen und getöteten Tiere zwischen 5.1 und 7.8^{mg} Blei pro 100^{grm} enthielt, fanden sich bei Kan. II und IV, die nach 7 bzw. 20 Tagen starben, 10.1 und 14.7^{mg}. Für die Praxis folgt hieraus die Wichtigkeit einer guten Ernährung bei diesen Vergiftungen, die eine Abmagerung nach Möglichkeit verhindert.

Ich habe nun versucht, die durch Abmagerung freigewordene Bleimenge zu berechnen. Allerdings ist man dabei auf den Gewichtsverlust allein angewiesen, wodurch sich sicher eine zu kleine Zahl ergibt, da ein wesentlicher Teil des Bleies in den Lipoiden gebunden sein dürfte. So konnte es Erlennmeyer nur im Ätherextrakt des Gehirnes, nicht in den extrahierten Teile nachweisen. Auch die intensiv gelbe Farbe des Körperfettes, die in unseren Protokollen mehrfach notiert ist, und bei Kaninchen sonst nicht beobachtet wird, läßt annehmen, daß hier Veränderungen vor sich gegangen sind. Diese anscheinend sehr wichtige Tatsache und ihre Bedeutung für andere, auch Bakteriengifte, ist eben Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Da bei Abmagerung vor allem Fett verloren geht, ist anzunehmen, daß in den Kreislauf mehr Blei übergetreten ist, als dem Gewichtsverlust der Tiere entspricht (der Darminhalt spielt nach den Zahlen keine besondere Rolle). Trotzdem muß, da andere Zahlen nicht zur Verfügung stehen, aus dem Körpergewicht berechnet werden, wieviel Blei nachträglich in die Zirkulation übertrat. Der Versuch ist auf Tabelle VI gemacht.

Tabelle VI.

	Injizierte Menge (absolut)	Gewichts- verlust in Prozenten	In die Zirkulation traten über mg	ausge- scheiden	Es addierten sich (+) oder wurden mehr aus- geschieden als durch Zerfall frei (--)		Im Gehirn gefunden (absolut)
					absolut	pro kg End- gewicht ohne Darm und Leber	
A. XVIII.	50.6	32.0	16.1	6.6	9.6	8.5	0.843
XIII.	35.1	23.1	8.1	6.3	1.8	2.01	0.55
B. XVII.	47.0	25.1	11.8	6.0	5.8	5.14	0.862
XVI.	39.6	14.7	5.8	6.0	0	0	0.642
C. II.	36.3	26.9	9.76	11.22	— 1.4	— 1.24	1.557
I.	46.8	19.85	9.3	15.23	— 6.0	— 3.53	0.414
D. IV.	27.0	41.2	11.1	15.1	— 4.0	— 5.06	1.327
III.	53.1	24.4	13.2	39.0	—25.8	—12.7	1.010

Nach dieser Tabelle scheint der Ausscheidungsfähigkeit bei der Disposition eine größere Rolle zuzukommen als vorher. Die Tiere, in deren Körper durch Zerfall mehr Blei frei wurde, starben, die anderen blieben am Leben. Dann erhebt sich aber gleich die Frage: Warum magerten die einen Tiere mehr ab als die anderen? und nachdem auf Anfangsgewicht berechnet sich zwischen den disponierten und nicht disponierten Tieren in der Ausscheidung kein Unterschied zeigt, muß eben

doch als das Primäre und Wichtigere eine stärkere Giftwirkung auf die Zellen der ersteren Tiere angesehen werden, sei es, daß das Gehirn mehr abgelagerte, sei es, daß die Organe gegen den Bleistrom im Sinne Straubs weniger widerstandsfähig waren. Auch ist bei den Tieren I und II der Unterschied in der Ausscheidung selbst bei dieser Berechnung nicht groß genug, um den Tod der ersteren zu erklären (ganz anders der Befund im Gehirn). Es gelingt also auch nach dieser Berechnungsmethode nicht, einen Einfluß der Ausscheidungsfähigkeit nachzuweisen.

Wenn sich auch daraus ergibt, daß die bessere oder schlechtere Ausscheidung in unseren Versuchen gegenüber den anderen Faktoren keine wesentliche Rolle spielt, so ist sie doch bei der Frage der Disposition nicht gänzlich auszuschalten. In den Fällen, wo die übrigen Faktoren zufällig einmal gleich sind, wäre es denkbar, daß das Tier am Leben bleibt, dessen Ausscheidungsorgane besser fungieren.

Es fragt sich nun, infolge welcher Art von Organdisposition die einen Tiere starben, während die anderen am Leben blieben. Aus den Zahlen der Tabelle V ergibt sich, daß der Befund im Gehirn auffallend verschieden ist, indem die spontan gestorbenen Tiere stets mehr aufwiesen als die zu gleicher Zeit getöteten. Die Unterschiede (7.2 und 5.1 nach 3 Tagen; 7.8 und 5.3 nach 4 Tagen; 14.7 und 3.2 nach 7 Tagen; 10.1 und 7.8 nach 20 Tagen) sind so eklatant, daß man versucht sein könnte, dadurch allein die Disposition zu erklären. Zwar zirkulierte wegen der Abmagerung mehr Blei in den einen als in den anderen Tieren; aber dies kann nicht die Ursache für die stärkere Ablagerung im Gehirn sein. Teilt man den Verlauf in zwei Perioden, deren erste bis zum 5. Tage währt, so findet man auf Tabelle VI, daß auch in der zweiten Periode, wo mehr ausgeschieden wird, als durch Zerfall frei wird, das Gehirn noch aufstapeln kann, und zwar das der disponierten Tiere mehr. Es muß also im Gehirn selbst die Ursache liegen.

Daneben kann jedoch auch der Bleistrom im Sinne Straubs maßgebend sein, indem die Organe verschiedener Tiere in verschiedener Weise dadurch geschädigt werden können. Wir konnten zwar anders als Erlenmeyer in den Organen eine Ablagerung konstatieren. Dies kam nicht nur durch die Injektion in Form der akuten Vergiftung zustande; sondern unsere Versuche zeigen, daß auch aus dem Bleistrom, der im Körper dadurch zirkuliert, daß ständig Blei abgegeben wird, das Gehirn entnehmen und ablagern kann; denn die Tiere, die länger am Leben bleiben (7 bzw. 20 Tage) hatten in ihrem Gehirn meist wesentlich mehr Blei als die, die nach 3 und 4 Tagen starben, trotzdem ihnen nur 20.1 statt 24.7^{mg} pro Kilogramm injiziert wurde.

Andererseits beweisen aber die Versuche Erlenmeyers, daß der Bleistrom auch allein ohne Ablagerung den Tod herbeiführen kann. Es ist dies wohl denkbar, daß bei den minimalen Mengen, die bei seinen Versuchen in die Zirkulation übergang, ebensoviel ausgeschieden wie aufgenommen wurde, und daß daher in den Organen nur minimale Mengen abgelagert werden. Ist der Strom etwas stärker, wie in den späteren Perioden meiner Versuche, so lagern die Organe ab. Der Vorgang dürfte derselbe sein, wie wenn ein schwerlösliches Gas in einem Luftstrom über Flüssigkeiten streicht, wobei sich ein Gleichgewichtszustand zwischen dem in der Flüssigkeit und dem Luftstrom befindlichen Gase bildet, und je nach der Konzentration im Luftstrom nur Spuren oder mehr in die Flüssigkeit übergeht.

Inwieweit die Disposition auch eine geringere Widerstandsfähigkeit gegen diesen Bleistrom ist, darüber können unsere Versuche keinen Anhalt geben. Wäre bei einem Paare ein Tier spontan gestorben mit weniger Blei im Gehirn, so ließen sich Schlüsse ziehen, doch war dies nicht der Fall. Sicher ist andererseits, daß die Tiere, welche spontan starben, nicht nur mehr Blei im Gehirn hatten, sondern daß in ihnen auch ein stärkerer Bleistrom zirkulierte.

Man könnte demgemäß auch daran denken, daß die Gehirne der spontan gestorbenen Tiere einfach deshalb mehr aus dem Blutstrom entnommen haben, weil infolge des stärkeren Zerfalles mehr zirkulierte. Dagegen spricht aber, daß z. B. Kan. II, obwohl mehr ausgeschieden als durch Zerfall frei wurde (Tabelle VI), trotzdem im Gehirn ablagerte; und besonders, daß auch bei Kan. I die Bleimenge im Gehirn im Verlaufe der Krankheit anscheinend sogar eine Abnahme zeigte, wie auch bei Kan. XI.

Nach allem ist also zu schließen, daß die stärkere Ablagerung im Gehirn die Ursache ist, warum die einen Tiere gestorben sind, während die anderen überlebt haben. Möglich ist daneben, daß auch eine allgemeine Empfindlichkeit gegen den Bleistrom bei der Disposition eine Rolle spielt. Bei uns nicht nachweisbar und von untergeordneter Bedeutung im allgemeinen, aber in einigen Fällen doch denkbar ist, daß das Blei bei einigen Tieren manchmal etwas schneller ausgeschieden wird als bei anderen.

Wenn also auch ein Faktor besonders stark in den Vordergrund tritt, so ist die Disposition zur Bleivergiftung kein so einfacher Vorgang, daß sie sich in einer Gleichung mit einer Unbekannten darstellen ließe. Wenn, wie eingangs angeführt wurde, die Binomialkurve oder eine ähnliche Kurve für die Disposition gilt, so ist dies jetzt wohl dahin richtig zu stellen, daß jede einzelne Ursache für die Disposition in der gleichen Weise schwanken kann; nur müßte, wenn die Kurven aufgezeichnet

würden, bei der Bleivergiftung des Kaninchens die Ordinate der Kurve, die die Ablagerung im Gehirn darstellt, wesentlich höher, und die, die die Fähigkeit zur Ausscheidung darstellt, ziemlich niedrig gewählt werden. Über die dritte Kurve läßt sich nur aussagen, daß sie nicht höher ist als die erste.

Die Ergebnisse sind an Kaninchen gewonnen. Ob sie auf den Menschen ohne weiters übertragen werden können, läßt sich natürlich nicht sagen. Es sprechen aber mindestens keine Gründe dagegen, da die erwähnten Zahlen über die chemischen Verschiedenheiten zum Teil gerade am Menschen gewonnen sind.

Literatur-Verzeichnis.

1. Kunkel, *Lehrbuch der Toxikologie*. — Kobert, *Lehrbuch der Intoxikationen*.
2. Oliver, *Brit. med. Journal*. 1891. — *Lancet*. 1913. Vol. II. p. 527.
3. Legge u. Goadby, *Lead poisoning and lead absorption*. London 1912.
4. Schwenkenbecher, *Münchener med. Wochenschrift*. 1914. S. 352.
5. K. B. Lehmann, *Sitzungsberichte der physikal.-med. Gesellschaft zu Würzburg* 1913.
6. Dauwe, *Archives internationales de pharmacologie et de therapie*. 1907. T. XVII. p. 387.
7. Schmidt, *Archiv f. Hygiene*. 1907. Bd. LXIII. S. 1.
8. Rambousek, *Zeitschrift f. experim. Pathologie u. Therapie*. 1910. Bd. VII; Concordia 1909.
9. K. B. Lehmann, *Archiv f. Hygiene*. 1893. Bd. XVI. S. 315.
10. Heubel, *Pathogenese und Symptome der chron. Bleivergiftung*. Berlin 1871.
11. Goldschmidt, *Einführung in die Vererbungswissenschaft*.
12. Trotzki, *Dissertation*. Königsberg 1913.
13. Poppe u. Polenske, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*. 1912. Bd. XXXVIII. S. 161.
14. Straub, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1911. S. 1469. — *Münchener med. Wochenschrift*. 1914. S. 5.
15. Erlenmeyer, *Dissertation*. Freiburg 1911. — *Zeitschrift f. experim. Pathologie und Therapie*. 1913. Bd. XIV.
16. Liebermeister, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1912. S. 462. — Schäffer, *Ebenda*. S. 1872. — Orbán, *Ebenda*. S. 2079.
17. Kühn, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte*. 1906. Bd. XXIII. S. 389.
18. A. Friedmann, *Zeitschrift f. physiol. Chemie*. 1914. Bd. XCII. S. 46.
19. V. Lehmann, *Ebenda*. 1882. Bd. VI. S. 1 u. 528.
20. Oppenheimer, *Handbuch der Biochemie*. Bd. II. 2. Aufl. Jena 1909.
21. Aron, *Biochem. Zeitschrift*. Bd. XXX. S. 206.