

(Aus dem Gerichtlich-Medizinischen Institut der Universität Zürich.
Direktion: Prof. *Heinrich Zangger*.)

Vergiftungsfälle und Tierversuche mit Methylchlorid.

Von
Dr. Fritz Schwarz,
Assistent.

Methylchlorid, CH_3Cl (Chlormethyl, Monochlormethan), ist ein Gas von eigentümlich süßlichem Geruch, das bei minus $23,7^\circ$ siedet. Sein Molekulargewicht beträgt 50,5; hundert Teile des Gases enthalten 23,76 Teile C, 5,94 Teile H und 70,30 Teile Cl. Ein Volumen Wasser löst 4 Volumen, ein Volumen absoluter Alkohol 35 Volumen des Gases.

Die medizinische Bedeutung des CH_3Cl ist in den letzten Jahrzehnten stark zurückgegangen. Früher wurde es wohl als Inhalationsnarkoticum verwendet, meist mit anderen, ähnlich wirkenden Stoffen gemischt, z. B. in Form des Compound-liquid Richardson, das eine gesättigte Lösung von Methylchlorid in Chloroform darstellte. Heute ist es wegen seiner geringen narkotischen Wirkung (die nach *Kobert* nur ein Viertel der Chloroformwirkung beträgt) und wegen seiner gefährlichen Nebenerscheinungen (Herzwirkung, Lähmung des Atemzentrums, Reizung der Luftwege) als Narkoticum verdrängt. In der Medizin wird es nur noch verwendet als Gefrieranaestheticum, indem es mit Äthylchlorid gemischt als Metäthyl der Haut aufgespritzt wird. Wir kommen daher auch nicht mehr in die Lage, medizinale Vergiftungen mit Methylchlorid zu beurteilen.

Um so ausgedehnter kommt das Methylchlorid heute in Industrie und Technik vor. Bei verschiedenen chemischen Prozessen tritt es in großer Menge als Nebenprodukt auf (Melasseschlempe). Anwendung findet es hauptsächlich in der chemischen Industrie (Methylierungen) und neuerdings als kälteerzeugende Substanz in Kühlmaschinen, und zwar in riesigen Quantitäten, 100 kg und mehr, je nach Größe der Anlagen. Vergiftungserscheinungen bei der Montage und bei Reparaturen solcher Kältemaschinen sind schon öfters beobachtet worden; doch erfährt wohl der Arzt von den meisten dieser Vergiftungen, die gewöhnlich nur leichte und rasch vorübergehende Symptome verursachen, überhaupt nichts.

Im folgenden soll über *Methylchloridvergiftungen*, die sich bei der Einrichtung einer Kühlmaschine ereigneten und wovon eine einen tödlichen Ausgang nahm, kurz berichtet werden. Anschließend finden sich Beobachtungen und pathologisch-anatomische Ergebnisse bei *experimentellen Tierversuchungen*; am Schluß wird noch einiges über den *chemischen Nachweis* des Gases mitgeteilt.

Dem von Herrn Prof. Zangger über diese Vergiftungen abgegebenen Gutachten entnehmen wir folgendes Material:

Die Vergiftungen ereigneten sich alle in einem tiefen, fensterlosen Keller, der keine Ventilation besaß. Die Kältemaschine war montiert, das Röhrensystem provisorisch aufgestellt und verschlossen. Im Raum herrschte der süßliche Geruch des CH_3Cl . Eigentliche Vergiftungen kamen damals noch nicht vor. Die Arbeiter klagten allerdings dann und wann über Kopfschmerzen, Übelkeit. Durch kurze Unterbrechung der Arbeit und Aufenthalt im Freien schwanden aber diese Symptome rasch, so daß ihnen keine besondere Bedeutung zugemessen wurde. Schwere Erscheinungen traten erst auf, als die Maschine mit dem Röhrensystem verbunden und in Gang gebracht wurde. Unglücklicherweise konstatierte man dabei eine Rohrverstopfung, so daß die Röhren wieder geöffnet werden mußten. Eine weitere Vergiftungsquelle kam hinzu: die im Röhrensystem noch vorhandene Luft mußte durch den Entlassungshahnen ausgetrieben werden. Mit der entweichenden Luft strömte aber unvermeidlich Methylchlorid aus. Sofort traten schwere Vergiftungssymptome auf, und zwar bei 10 im Raum beschäftigten Personen.

Die *Symptome* wurden von allen Vergifteten mehr oder weniger übereinstimmend angegeben: Müdigkeit, Kopfweh, rauschartiger Schwindel, Apathie, Eßunlust, Schwäche in den Beinen, namentlich beim Sicherheben. Die meisten der Erkrankten klagten auch über intensive langanhaltende Schlafsucht, einzelne meldeten später Schlaflosigkeit. Objektiv konnte nichts erhoben werden. Die Symptome hielten bei allen Erkrankten mehrere Tage an, erreichten nach einigen Tagen den Höhepunkt, gingen dann allmählich (nach 1–2 Wochen) zurück und verschwanden bei allen schließlich ganz, bis jetzt scheinbar ohne jeden bleibenden Nachteil.

Die schwersten Erscheinungen zeigte der Monteur K., 49 Jahre alt, der 4 Tage nach Eintritt der ersten Vergiftung nach wiederholter Giftaufnahme starb. Auffallend ist, daß sich K. schon 3 Wochen vorher eine gleiche, aber leichtere Vergiftung zugezogen hatte, von der er sich scheinbar restlos erholte.

K. klagte an einem Samstagmorgen, als die Maschine zum erstenmal in Gang gebracht wurde, über Unwohlsein, Kopfschmerzen, Müdigkeit und schlechten Appetit. Am Sonntag blieb er bis zum Mittagessen im Bett und nahm fast nichts zu sich. Am Nachmittag machte er einen kleinen Spaziergang. Montag früh ging er wieder an die Arbeit, ohne etwas gegessen zu haben, verweigerte auch am Mittag jede Nahrungsaufnahme, trank nur ein Glas Wasser. Nachmittags ging

er wieder zur Arbeit, kam aber zwischendurch mehrere Male nach Hause, um sich auszuruhen; er erbrach. Am Dienstagmorgen arbeitete K. etwa ein halbe Stunde lang, dann ging er wieder ins Bett, arbeitete ein zweites Mal von 12—14 $\frac{1}{2}$ Uhr. Seine Logisfrau gibt an, daß er damals bei der Rückkehr wie ein schwerkranker Mann ausgesehen habe. Er sei auf sein Zimmer gegangen, dort habe man ihn stöhnen gehört. Beim Betreten des Zimmers habe man ihn neben dem Bett liegend gefunden, Rock und Weste waren ausgezogen, die Hosenträger heruntergestreift, die Schuhe nicht gelöst. Die Beine habe K. krampfartig angezogen gehabt, das Gesicht sei blau gewesen, vor dem Mund habe Schaum gestanden. K. sei völlig bewußtlos geworden, habe Krämpfe bekommen. Erst in diesem Moment habe man den Arzt rufen lassen, der die sofortige Überführung ins Spital anordnete. Nach der Ankunft im Spital sei K. gestorben.

Die Sektion konnte Mittwoch nachmittags, also 24 Stunden nach Todes-eintritt stattfinden. Aus dem *Sektionsprotokoll* (Prof. Zangger) sei kurz das Wesentliche wiedergegeben:

Kräftig gebaute, mittelgroße männliche Leiche von guter Ernährung und blasser Hautfarbe. Im Gesicht ist die Haut grau. Die Lider sind auffällig bläulich. Am Körper keine Fäulnis Spuren. Am Rücken und den abhängigen Partien ausgedehnte Totenflecke von dunkellivider Farbe, nicht mehr verdrängbar. Die Totenstarre ist überall sehr stark ausgebildet. Fettpolster auf Hauptschnitt ist gut entwickelt, nicht überreichlich; die Muskulatur ist kräftig, braun.

Bauchsitus: zeigt keine Abweichung von der Norm.

Brusthöhle: Die linke Lunge ist vollständig mit der Brustwand verwachsen; die rechte Lunge zeigt oben einige Verwachsungen, sonst ist sie frei. Pleurahöhlen leer. Auf dem Epikard finden sich etwa 20 feine, *punktförmige und streifenförmige Blutungen*. In den Herzhöhlen ist sehr reichlich Blut, das vollkommen *flüssig* ist. Auch in den großen Venen findet sich *flüssiges Blut von dunkler Farbe*. Klappen dünn, zart. Ventrikel nicht erweitert. Auf dem Endokard keine Blutungen. Die rechte Lunge ist groß und schwer. Pleuraüberzug überall spiegelnd, mit Ausnahme der gelösten Verwachsungen. Auf Schnitt dunkelrotes Gewebe, nirgends brüchig, nirgends luftleere Herde. Abstrichsaft reichlich, aus dunkelm Blut bestehend. Die linke Lunge ist im Volumen kleiner als die rechte. Pleura ausgedehnt bindegewebig verdickt. Unterlappen dunkelrot, schwer. Auf Schnitt reichlich blutiger Abstrichsaft. Nirgends brüchiges oder luftleeres Gewebe. Bronchialschleimhaut und Schleimhaut der unteren Luftröhre sind *stark injiziert, leuchtend rot*. Leber groß, Oberfläche glatt. Schnittfläche bräunlich; an einigen Stellen sieht man deutliche gelbe, etwas hervorragende Bezirke von verschiedener Größe. Aus den Gefäßen quillt reichlich flüssiges Blut. Sektion der Milz und der Nieren o. B.

Kopfsektion: *Starke Hyperämie* der weichen Hirnhaut und der Gehirns substanz. In der Gehirns substanz *einige Blutpunkte*, die sich nicht abwischen lassen. Die Rinde ist auffallend hellrötlich. Die Gefäße sind zart.

Histologische Untersuchung (Prof. Hedinger):

Erwähnenswert ist das mikroskopische Bild der Leber: Acinuszeichnung überall deutlich. Leberzellbalken sind meist regelmäßig, mittelbreit. Die Zellgrenzen sind deutlich, die Kerne gut färbbar, stellenweise findet sich ziemlich reichlich körniges Abnutzungspigment. Bei Hämalalaun-Sudanfärbung ergibt sich eine herdförmige Verfettung der Leberzellen. Diese Herde finden sich in mäßiger Zahl bald an der Peripherie, bald im Zentrum der Acini. Die Leberzellen sind hier fein- bis großtropfig verfettet und aufgetrieben. Die Capillaren sind mittelweit. Die Glissonschen Scheiden leicht verbreitert, mit einigen Lymphocyten infiltriert. *Diagnose*: Verfettung der Leber.

Über Methylchloridvergiftungen ist in der Literatur wenig bekannt.

2 Fälle erwähnt *Gerbis*. Es handelt sich um Vergiftungen bei 2 Maschinenarbeitern, welche Methylchloridgasometer zu reinigen hatten. Bei beiden trat nach dieser Arbeit ein rauschähnlicher Zustand auf, der sich in Erregung und nachheriger lang andauernder Schlagsucht äußerte. Auch zeigten sich eigenartige Sehstörungen, indem die beiden Kranken gut bekannte Personen auf einige Schritte Entfernung nicht mehr erkennen konnten. Einer der Patienten legte bei seiner Arbeit, trotz bestehender Vergiftungssymptome, eine auffällige, übertriebene Gewissenhaftigkeit an den Tag.

Über weitere Vergiftungen berichtet *Roth*, der 10 Fälle (worunter auch einige der unsern) veröffentlicht. Die Symptome, die *Roth* feststellt, stimmen weitgehend mit den unsrigen überein: Erbrechen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlafbedürfnis, Schwindel, schwankender Gang (die Kranken müssen beim Gehen gestützt werden), Bewußtseinsstörungen, rauschähnliche Zustände, Krampferscheinungen.

Auf Grund von 2 Fällen (Fall 6 und 7) kommt *Roth* zu folgendem Schluß: Nicht immer sind einmalige Vergiftungen durch große Mengen des Giftes zur Hervorrufung von Krankheitserscheinungen notwendig, sondern manche, vielleicht besonders empfindliche Individuen erkranken an ähnlichen Symptomen, wenn sie mehr chronisch, eine Reihe von Tagen, unter der Einwirkung geringer Mengen des CH_3Cl stehen.

Erwähnenswert ist, wie bei vielen Fällen der Chlormethylgeruch lange Zeit in der Expirationsluft festzustellen war. Alle Vergiftungen ereigneten sich bei der Montage oder bei der Reparatur von Kältemaschinen.

Die schon zahlreichen und teilweise schweren Vergiftungen rufen nach *schützenden Maßnahmen*, besonders da in den nächsten Jahrzehnten mit einer starken Verbreitung dieser Kältemaschinen zu rechnen ist.

Schutzmaßnahmen ergeben sich aus den Prinzipien des Baues und des Betriebes dieser Anlagen: alle Kältemaschinen für Betriebe (Schlächtereien, Konditoreien, Lebensmittelgeschäfte, Hotelbetrieb), welche eine Abkühlung von nur wenigen Graden unter den Nullpunkt erreichen wollen, beruhen darauf, daß in einem Teil der Maschine ein Gas durch Kompression verflüssigt, im anderen Teil zur Expansion gebracht und dadurch abgekühlt wird. Als Betriebsgase finden Verwendung: Ammoniak, Schwefeldioxyd, Kohlensäure, Methylchlorid. Alle diese Gase resp. Flüssigkeiten stehen unter einem bestimmten Druck; er beträgt für NH_3 ca. 9 Atmosphären, für SO_2 ca. 3,5 Atmosphären, für CO_2 ca. 60 Atmosphären, für CH_3Cl ca. 3 Atmosphären.

Gefahr ist keine vorhanden, so lange die Anlagen vollkommen schließen, so lange im Röhrensystem keine Undichtigkeiten bestehen.

Treten aber einmal Defekte ein, was gewöhnlich erst nach jahrelanger guter Funktion vorkommt, dann entweichen die unter Druck stehenden Gase und wirken auf den im Raum sich befindenden Menschen. Ammoniak, Schwefeldioxyd bewirken Reizung der Atmungswege, Lungenödem; Kohlensäure hat Erstickung, Methylchlorid Narkose zur Folge. Oder Zersetzungsprodukte der austretenden Gase können gefährlich werden, z. B. Bildung von Knallgas durch Zersetzung des Ammoniak in Stickstoff und Wasserstoff. Die Rettung von Menschen, die bewußlos in der Giftatmosphäre liegen, kann unmöglich sein oder neue Opfer fordern.

Ganz allgemein sollten daher für den Bau und den Betrieb solcher Kältemaschinen folgende Schutzmaßnahmen gefordert werden:

1. Konzession zum Bau solcher Anlagen.
2. Genügend große, einsturz sichere Räume, in die der Einbau erfolgt. Ausgiebige Ventilation, bequeme Zugänge, womöglich 2 Türen.
3. Aufklärung der Monteure und des Bedienungspersonals über die möglichen Gefahren, über das Erkennen derselben, über das Verhalten in denselben (Auffüllen, Entleeren, Reparaturen).
4. (Bei größeren Anlagen) Rettungsapparate (Drägerapparate) zur Bergung Bewußtloser.
5. Fortlaufende Kontrollen der Anlagen durch den Fachmann.

Tierversuche.

Versuchsanordnung: Die Tiere — Meerschweinchen, weiße Mäuse, Kaninchen — kommen bei äußerem Luftdruck in den Raum eines großen Kompressionsgefäßes. Nach Zuschrauben wird Methylchlorid eingeleitet bis zum gewünschten Überdruck, der an einem empfindlichen Manometer abgelesen wird. Es handelt sich dabei um minimale Überdrucke, so daß durch sie absolut kein Einfluß auf den Verlauf der Versuche zustande kommen konnte. Aus dem Überdruck des Methylchlorids ist es auf einfache Weise möglich, seine Konzentration im Raum zu berechnen. Der Gehalt ist immer in Gewichtsprozenten angegeben.

Zur Verwendung kamen kräftige Tiere mittleren Alters. Ihre Nahrung war reichlich. Auffällig war, wie die Tiere während der Versuche großes Wärmebedürfnis zeigten, indem sie sich immer wieder um die im Raum brennende Glühbirne scharten; ferner wie Meerschweinchen und Kaninchen viel Flüssigkeit zu sich nahmen und die ihnen dargereichte Milch gierig lappten. Auch schien es, als ob sich die Tiere im Laufe der Versuche an das Gift gewöhnten; wenigstens konnte gegen den Schluß der Versuchsreihen der Aufenthalt in der Giftatmosphäre vervierfacht werden, ohne daß die Tiere anfänglich starke Reaktion zeigten; nach einigen solcher protrahierten Einwirkungen gingen sie allerdings immer zugrunde.

Als Kontrolltiere dienten Tiere des gleichen Wurfes; sie blieben bei gleicher Verpflegung vollkommen gesund.

Während der Versuche konnten die Tiere im Raum des Kompressionsgefäßes durch eine Glasscheibe bequem beobachtet werden. Bei Abbruch wurde durch eine Luftpumpe frische Luft eingebracht und die Methylchloridatmosphäre durch einen Schlauch ins Freie geleitet. Durch diese Anordnung war eine exakte Dosierung, eine genaue Beobachtung und ein vollkommener Schutz der experimentierenden Personen möglich.

I. Versuche mit Meerschweinchen.

Die Meerschweinchen reagieren von den verwendeten Tierarten am raschesten und empfindlichsten auf das Methylchlorid. Bei Einwirkung des Gases zeigen sie anfänglich ein kurzes Aufregungsstadium von einigen Minuten, dem bald ein Stadium der Apathie folgt. Die Tiere werden schläfrig, liegen umher und bewegen sich kaum. Wenn sie herumgehen, geschieht es wie im Rausch: sie schwanken, fallen um oder überkugeln sich.

Bei mehrmaliger Einwirkung (nach 4—5 Versuchen, oft schon früher) zeigen die Tiere eine Schwäche in den Hinterbeinen, welche sie am Umhergehen hindert. Später beteiligen sich auch die vorderen Extremitäten daran, so daß die Tiere kaum mehr zu gehen vermögen; sie kriechen dann unbeholfen umher. Früh zeigt sich Freßunlust, Abmagerung, Symptome einer Reizung der Atemwege (Husten). Bei länger dauernder Vergiftung steigern sich diese Symptome. Kurz vor dem Tode findet man spastische Lähmungen der Gliedmaßen, Krämpfe, die den ganzen Körper erschüttern, Untertemperaturen und Zeichen einer starken Reizung der Luftwege (Hustenanfälle).

Erste Versuchsreihe, 3 Tiere. Sie kommen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen für je 15 Min. in eine Atmosphäre, welche 15% Methylchlorid enthält. Nach dem 1. Versuch erholen sich die Tiere scheinbar, nach dem 2. Versuch zeigen sie jedoch schwere Symptome: Freßunlust, Mattigkeit, Untertemperaturen. Noch am selben Abend sterben 2 Tierchen, das dritte wird am andern Morgen tot im Käfig gefunden.

Bei der *Sektion* zeigt sich eine starke Hyperämie der inneren Organe, namentlich der Lungen. An der Leber ist makroskopisch nichts festzustellen. Irgendwelche Herde, die auf eine Verfettung oder auf Nekrosen hindeuteten, finden sich nicht.

Die *mikroskopische Untersuchung* der Organe ergibt folgende Veränderungen:

Leber zeigt frische, zum Teil extreme Stauung. Nirgends Nekrosen, nirgends Autolyse der Leberzellen, die alle scharfe Grenzen und gut färbbare Kerne besitzen. Bei Sudanfärbung zeigt sich keine oder dann nur ganz geringe Verfettung peripherer Leberzellen.

Nieren: Starke Hyperämie. In einigen Bezirken parenchymatöse Degeneration der Epithelien der Hauptstücke (völlig fehlende Kernfärbung, unscharfe, ausgefrante Zellgrenzen). Keine nennenswerte Verfettung.

Das Herz zeigt histologisch normales Verhalten.

Die Lungen: Alveolen von normaler Größe. Alle Capillaren zeigen sehr starke Füllung; Blutaustritte in die Alveolen, vereinzelte, kleine, frische bronchopneumonische Herdchen. In den entsprechenden Bronchen Epithelabschilferung, Detritus, Leukocyten, geronnenes Eiweiß.

Zweite Versuchsreihe, 3 Tiere. Sie kommen für je 15 Min. in eine 3proz. Atmosphäre von Methylchlorid. Das 1. Tier wird auf diese Weise in 18 Tagen 11 mal, das zweite in 24 Tagen 15 mal verwendet. Dann gehen sie zugrunde. Das 3. Tierchen kommt in 24 Tagen 15 mal an die Reihe, dann wird eine Pause von 10 Tagen eingeschaltet, in welcher es sich gut erholt. Es kommt aufs neue in das Kompressionsgefäß, und zwar innerhalb 16 Tagen 12 mal. Wieder tritt ein Unterbruch ein von 25 Tagen. In dieser Pause erholt sich das Tier schlecht. Zum letztenmal kommt es in 37 Tagen 20 mal in die Giftatmosphäre. Anfänglich hält es sich gut, dann aber treten rasch schwere Vergiftungserscheinungen und schließlich der Tod ein. Alle Tiere zeigen bald nach Beginn der Versuche Schwäche in den Hinterbeinen, Husten, Abmagerung. Das 3. Tier stirbt unter spastischen Krämpfen, die den ganzen Körper erschüttern.

Bei der *Sektion* zeigte sich außer Hypäermie der inneren Organe, namentlich der Lungen, nichts Auffälliges.

Mikroskopisch: Starke Stauung der Leber, stellenweise leichte Bindegewebsvermehrung (perizentrales Bindegewebe und Gitterfasern). Die Leberzellen zeigen alle scharfe Grenzen, gut färbbare Kerne. Keine Verfettung.

Nieren: Starke Stauung, stellenweise parenchymatöse Degeneration der Hauptstücke. Keine wesentliche Verfettung.

Herz: ohne Besonderheiten.

Lungen: Deutlich erweiterte Alveolen in den Randpartien. Sehr starke Injektion der Capillaren, an zahlreichen Stellen ausgedehnte Blutaustritte in die Alveolen. Kleine bronchopneumonische Herde, meist in den basalen Abschnitten. Sehr starke und auffällige Veränderungen an den Bronchen: Epithelabschilferung; reichlich Detritusmassen, geronnenes Eiweiß, Leukocyten, rote Blutkörperchen im Lumen.

Dritte Versuchsreihe, 2 Tiere. Das 1. Tierchen kommt 3 mal an aufeinanderfolgenden Tagen für je 15 Min. in 3proz. Methylchlorid. Am 4. Tage wird es tot im Käfig aufgefunden. Die *Sektion* zeigt nichts Auffälliges. *Mikroskopisch* zeigen die Organe ähnliche Veränderungen wie bei der 1. Versuchsreihe. Auch hier findet man in den Lungen bereits ausgedehnte Austritte von roten Blutkörperchen in die Alveolen.

Das 2. Tier wird in Etappen mit längeren Pausen verwendet. Es kommt zuerst in 11 Tagen 6 mal für je 15 Min. in die 3proz. Methylchloridatmosphäre; dann folgt eine Pause von 13 Tagen. Wieder wird es dem Gas ausgesetzt, und zwar in 14 Tagen 12 mal je 15 Min. bei gleicher Konzentration. Schließlich kommt es nach 10tägiger Pause innerhalb 13 Tagen 7 mal für je 1 Stunde in die gleiche Atmosphäre und geht darauf unter Hustenanfällen, spastischen Krämpfen zugrunde. Bei der *Sektion* zeigt sich ein großes schlaffes, Herz, starke Hyperämie der inneren Organe, fibröse Verwachsungen des rechten Lungenunterlappens mit der Brustwand.

Mikroskopisch sind die Organveränderungen denen der 2. Versuchsreihe prinzipiell ähnlich: Blutungen in die Lungenalveolen, bronchopneumonische Herde, starke Bronchitis. Dazu kommt eine herdförmige interstitielle Myokarditis.

II. Versuche mit weißen Mäusen.

Die weißen Mäuse sind gegen Methylchlorid viel widerstandsfähiger als die Meerschweinchen. Dosen, die auf die Meerschweinchen tödlich wirken, ertragen sie scheinbar ohne Reaktion. Auch die Mäuse zeigen bei Gifteinwirkung ein leichtes Aufregungsstadium, das aber viel länger andauert, als bei den Meerschweinchen; erst etwa nach 10 Min. werden sie ruhig und schläfrig. Eine eingehendere Beobachtung der klinischen Symptome war natürlich wegen der Kleinheit der Versuchstiere unmöglich. Anzeichen eines Katarrhs der Luftwege konnten wir bei den Mäusen nicht finden, auch fehlten die Lähmungen der Extremitäten und die spastischen Krämpfe.

Erste Versuchsreihe, 2 Tierchen. Sie kommen für 4 Stunden in eine 1proz. Methylchloridatmosphäre; nach dieser Zeit tritt bei beiden Tierchen fast gleichzeitig der Tod ein. Die *Sektion* zeigt nichts Auffälliges. *Mikroskopisch*: Frische Stauung in allen Organen, besonders stark in den Lungen; vereinzelte Blutaustritte in die Alveolen. Bronchen o. B.

Zweite Versuchsreihe, 3 Tierchen. Einwirkung einer 15proz. Methylchloridatmosphäre zweimal je 15 Min. an 2 aufeinanderfolgenden Tagen zeigt keine Wirkung. Dann kommen die Tiere innerhalb 105 Tagen 57 mal für jeweils 15 Min.

in eine 3proz. Gaskonzentration; bei den letzten 6 Versuchen wird die Einwirkung des Giftes auf je 1 Stunde verlängert, worauf der Tod eintritt.

Bei der *Sektion* zeigt sich außer einer starken Hyperämie der inneren Organe nichts Besonderes. *Mikroskopisch*: Chronische starke Bronchitis, bronchopneumonische Herde, im Herzen bei allen Tierchen eine sehr starke interstitielle herdförmige Myokarditis. Die Leber zeigt Zeichen der Stauung mit stellenweise leichter Bindegewebsvermehrung, aber nirgends finden sich Nekroseherde oder Zeichen von Autolyse der Leberzellen. Alle Leberzellen haben scharfe Zellgrenzen und gut färbbare Kerne. Nie findet sich eine wesentliche Verfettung.

Die Nieren zeigen ebenfalls das Bild der Stauung und in einem Falle eine herdförmige interstitielle Nephritis. Nie wesentliche Verfettung der Epithelien.

III. Versuche mit Kaninchen.

Die Kaninchen stehen in ihrer Empfindlichkeit gegen das Methylchlorid ungefähr in der Mitte zwischen Meerschweinchen und Mäusen. Sie zeigen bei Gifteinwirkung nur ein ganz kurzes, leichtes Aufregungsstadium; rasch tritt vollkommene Apathie und Schlafsucht ein. Die Tiere bewegen sich kaum oder dann schwankend, gleichgewichtslos, wie im Rausch. Auch die Kaninchen zeigen bei längerer Gifteinwirkung Schwäche, schließlich Lähmung der Hinterbeine. Schon früh nimmt die Freßlust ab, tritt Abmagerung ein und zeigen sich Zeichen eines Katarrhs der Luftwege.

Eine Versuchsreihe mit 2 Tieren. Das 1. Tier kommt in 32 Tagen 19 mal für je 15 Min. in die 3proz. Methylchloridatmosphäre. Nach einer Pause von 15 Tagen schließen sich weitere Versuche an: 15 mal in 17 Tagen je 15 Min. bei gleicher Gaskonzentration, dann direkt anschließend 6 mal innerhalb 8 Tagen Einwirkung der gleichen Atmosphäre, aber je 1 Stunde lang. Vor dem Tod: Dyspnöe, röchelnde Atmung, deutliche Lungendämpfung.

Die *Sektion* zeigt ein großes schlaffes Herz, doppelseitige, sehr ausgedehnte Bronchopneumonie, Hyperämie der Organe.

Die *mikroskopische Untersuchung* bestätigt den Befund: Es handelt sich um massige konfluierende bronchopneumonische Herde mit sehr starker eitriger Bronchitis. Ferner findet man eine sehr starke herdförmige interstitielle Myokarditis. Die Leber zeigt das Bild chronischer Stauung, jedoch finden sich nirgends Nekrosen oder Autolyse der Leberzellen; keine Verfettung. Die Nieren weisen nichts Besonderes auf.

Das 2. Kaninchen kommt in 32 Tagen 19 mal für je 15 Min. in die 3proz. Gasatmosphäre; dann wird 27 Tage lang pausiert. Es kommt zum zweitenmal an 4 aufeinanderfolgenden Tagen für je 15 Min. bei gleicher Konzentration und direkt anschließend in 11 Tagen noch 7 mal, aber je 1 Stunde lang, in das Kompressionsgefäß. Das Tier zeigt gleiche Symptome wie das 1. Kaninchen, wird dann aber nicht mehr zu den Versuchen verwendet. Es erholt sich im Verlauf einiger Wochen von seinen schweren Symptomen; die Lähmungen gehen zurück und ein sichtbar bleibender Nachteil kann nicht festgestellt werden.

Rückenmarksbefunde.

Bei mehreren Tieren (Meerschweinchen und Kaninchen), die ausgesprochene neurologische Symptome boten (Paresen, spastische Lähmungen, Krämpfe), wurde das Rückenmark mikroskopisch untersucht, und zwar Stücke aus dem Lendenmark und Stücke aus dem oberen und unteren Brustmark.

Die Schnitte zeigen bei allen Tieren eine unverkennbare partielle bis nahezu vollständige *Degeneration der Vorderhornzellen* beiderseits, vorwiegend im Lenden-

mark, zerstreut auch im Dorsalmark. Die Degeneration zeigt sich in Form von Chromatolyse bis Sklerose.

Systematische Tierversuche mit Methylchlorid sind unseres Wissens noch nicht ausgeführt worden. Wohl erwähnt Eulenberg in seinem Handbuch einige Versuche mit Methylchlorid an Tauben. Es traten Schläfrigkeit, Taumeln, Umfallen, Pupillenerweiterung und heftige Dyspnöe ein, aber die Tiere erholten sich rasch. Länger dauernde Versuche und namentlich pathologisch-anatomische Untersuchungen wurden nicht gemacht.

Wenn wir das Ergebnis unserer Versuchsreihen kurz zusammenfassen, dann finden wir bei Meerschweinchen und Kaninchen übereinstimmende Symptome: kurzes Aufregungsstadium im Anfang der Giftwirkung, dann rauschähnlichen Zustand (Schwanken, Taumeln) und schließlich Schlafsucht. Als Symptome allgemeiner Art treten Freßunlust, Abmagerung und Mattigkeit auf, schließlich lassen sich, nach längerer Gifteinwirkung, Lähmung der Extremitäten, zuerst der Hinterbeine feststellen. Endlich kommt es zu spastischen Krämpfen, die den ganzen Körper erschüttern (Meerschweinchen). Beide Tierarten zeigen schon früh Symptome seitens der Atmungswege (Husten).

Es läßt sich also unbedingt eine weitgehende Parallelität zur Klinik der menschlichen Vergiftung feststellen: Rauschzustände, Schlafsucht und namentlich Schwäche in den Beinen fanden wir als typisch für die menschliche Vergiftung, bei schwereren Vergiftungen treten auch Krämpfe auf.

Pathologisch-anatomisch scheinen die Ergebnisse unserer Tierversuche (Meerschweinchen, Mäuse, Kaninchen) zu enttäuschen. Bei kurz dauernden Versuchen finden wir an den Organen nur geringfügige Veränderungen: Stauung, teilweise parenchymatöse Degeneration der Nieren, Blutungen in die Lungenalveolen. Wichtig scheint uns, daß sowohl bei der akuten und subakuten, wie bei der chronischen Vergiftung jegliche schweren Leberveränderungen fehlen; nie fanden wir Bilder, die an die akute gelbe Leberatrophie erinnern (Nekrose, Autolyse der Leberzellen, schwerere Verfettung, cirrhotische Prozesse), wie sie z. B. nach wiederholter Einwirkung von Chloroform, Tetrachloräthan usw., gefunden und im Tierversuch gesetzmäßig erzeugt werden können.

Die schwerwiegendsten Veränderungen zeigen Atmungsorgane und Rückenmark. Schon nach relativ kurzer Gifteinwirkung (subakute Vergiftung) treten ausgedehnte Blutungen in die Lungenalveolen und bronchopneumonische Herde auf, wir finden auch regelmäßig das Bild einer heftigen Bronchitis. Bei chronischer Gifteinwirkung beherrschen die Lungenprozesse neben den Rückenmarksveränderungen das Bild und können große Ausdehnung und Intensität annehmen. Die interstitielle

herdförmige Entzündung im Herzmuskel, einmal in den Nieren, die wir vergesellschaftet mit den schweren Lungenprozessen finden, sind nach unserer Ansicht nichts anderes als eine Komplikation der Lungenerkrankung, d. h. Metastasen der Lungenherde. Sie finden sich ja auch nur bei schwererer Erkrankung der Lungen und sind bei den stark reduzierten Abwehrkräften, über welche die Tiere verfügten, nichts Auffälliges.

Auch pathologisch-anatomisch findet man zum Teil (soweit unser Material überhaupt eine Entscheidung zuläßt) Übereinstimmung zwischen der menschlichen und tierischen Vergiftung. Bei der Sektion des Monteurs K. fanden sich neben einem Erstickungsbefund (Herztod), der in einer Hyperämie der Organe, in dunkelflüssigem Blut und kleinen Blutungen zum Ausdruck kam, leuchtend rot injizierte Schleimhäute der Bronchen und der unteren Trachea, große schwere Lungenunterlappen mit reichlich blutigem Abstrichsaft (leider liegen keine mikroskopischen Lungen- und Rückenmarkspräparate vor). Auch die Leber zeigte keine Veränderungen im Sinne der akuten gelben Leberatrophie.

Die Ergebnisse unserer Tierversuche sind für die Pathologie der menschlichen Vergiftung deshalb von Bedeutung, weil sie uns Anhaltspunkte geben, wo wir nach objektiven Symptomen überhaupt zu suchen haben: unsere Aufmerksamkeit hat sich vor allem auf die Atmungsorgane und auf das Rückenmark zu richten. Auch therapeutisch mögen wir daraus Richtlinien ableiten: Lungenkomplikationen zu verhindern suchen.

Unsere Befunde machen es wahrscheinlich, daß viele Methylchloridvergiftungen undiagnostiziert verlaufen. Bei leichten Vergiftungen fehlen eindringliche Symptome. Das gestörte Allgemeinbefinden bessert sich rasch, wenn das Gas aufgehört hat zu wirken, und nur wer die Möglichkeit einer Vergiftung überhaupt in Betracht zieht, wird die Diagnose stellen können.

Zur Sicherung derselben wäre es wesentlich, das Gift entweder im Blut oder in der Expirationsluft des Überlebenden oder im Blut und den Organen der Leiche nachzuweisen. Wir haben den *Nachweis* in Tierorganen versucht und die Methode nach *Vitali* und *Tornani* dafür am geeignetsten gefunden (genereller Nachweis flüchtiger Halogenverbindungen).

Die *Versuchsanordnung* ist folgende: Blut und Organe der Versuchstiere werden in hochprozentigem Alkohol verrieben (Methylchlorid löst sich in absolutem Alkohol zu 35 Teilen). Dieser Organextrakt kommt in eine Waschflasche, durch die ein Strom von Wasserstoff streicht. Der Wasserstoff wird entzündet, und in der Flamme kann das mitgerissene Methylchlorid als Chlorkupfer nachgewiesen werden, indem sich die Flamme bei Einbringen eines feinen Kupferdrahtnetzes bläulichgrün

färbt. Dieses Verfahren läßt sich auch zur Untersuchung der Expirationsluft anwenden, indem dieselbe durch absoluten Alkohol geleitet wird, wo das Methylchlorid zurückbleibt.

Diese Methode erfordert natürlich einige Übung, sauberes Arbeiten und gute Kontrolle der Apparatur durch zahlreiche blinde Versuche. Es gelang uns damit, das Methylchlorid noch stundenlang nach Todeseintritt in den Tierorganen nachzuweisen. Systematische Serienuntersuchungen mit Tierorganen und Tierblut unter Berücksichtigung der Zeitdauer zwischen Todeseintritt und Giftnachweis und unter Notierung der Aufenthaltsbedingungen der Leiche (Temperatur, Luftzutritt) werden an unserem Institut noch vorgenommen werden. Die Untersuchungen sollen sich auch auf das Blut und die Expirationsluft des überlebenden Tieres ausdehnen; auch sollen andere flüchtige Halogene (z. B. Methylbromid) mit der gleichen Methode nachzuweisen versucht werden.

Literaturverzeichnis.

- Kobert*, Lehrbuch der Intoxikationen. 1906. — *Erben*, Vergiftungen. 1910. — *Schmidt*, Lehrbuch der pharmakol. Chemie. 1896. — *Gadamer*, Lehrbuch der chem. Toxikologie. 1924. — *Vitali und Tornani*, L'Orosi 7, 377; Arch. d. Pharmazie 1885; zit. nach *Gadamer*. — *Eulenberg*, Handbuch der Gewerbehygiene. 1876. — *Lewin*, Lehrbuch der Toxikologie. 1907. — *Rambousek*, Gewerbliche Vergiftungen. 1909. — *Gerbis*, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 879. — *Roth*, Schweiz. Zeitschr. f. Unfallkunde 1923. — *Brouardel*, Les Asphyxies par les Gaz. etc. 1896. — *Zangger*, Die organischen Gifte. Handbuch der inn. Medizin (Mohr & Stachelin), Bd. VI. 1919. — *Zangger*, Vergiftungen, in Diagnostische und therapeutische Irrtümer. 1924. — *Pohl*, Organische Gifte. Handbuch der spez. Pathologie u. Therapie (Kraus und Brugsch), Bd. IX. 1923. — *Herxheimer*, Über akute gelbe Leberatrophie und verwandte Veränderungen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 72, 349. 1924. — *Umber*, Akute und subakute Leberatrophie. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 32. — *Bock*, Experimentelle Untersuchungen über die Folgen der langandauernden Chloroformnarkosen. Inaug.-Diss. Bern 1910. — *Schnitzler*, Über Leberveränderungen nach Mischnarkosen. Virchows Archiv 240, 220. 1922. — Pathology of War Gas Poisoning, New Haven, Yale University Press 1920.