

# Ein Beitrag zur gerichtlich-medizinischen Beurteilung der Vergiftung mit Tetrajodphenolphthalein-Natrium (Jodtetragnost-Merck).

Von

Med.-Rat Dr. Beyreis, Mülheim (Ruhr).

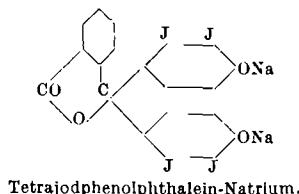
Seitdem 1922 *S. Rosenthal* zuerst das Phenoltetrachlorphthalein als geeignet zur Prüfung der Leberfähigkeit empfohlen und 1924 *Graham* und *Cole* ähnliche Stoffe zur röntgenologischen Darstellung der Gallenblase in größerem Umfang verwendet haben, hat auch bei uns in Deutschland die Anwendung von Phenoltetra-Halogen-Phthaleinen und von Tetra-Halogen-Phenolphthaleinen außerordentlich zugenommen. Besonders erfreut sich das Verfahren, mittels Tetrajodphenolphthalein- und Tetrabromphenolphthalein-Salzen die Gallenblase röntgenologisch darzustellen, steigender Beliebtheit. Es gab ja bisher kein sicheres ungefährliches Mittel, ohne Operation die Durchgängigkeit des Choledochus, Erkrankungen der Gallenblasenschleimhaut oder Gallensteine sicher zu erkennen; da ist es kein Wunder, daß dieses Verfahren, das sich in 90 bis 95 von hundert Fällen als zuverlässig erwies, auch bei uns sehr rasch Eingang fand.

In Deutschland und Österreich werden zur Röntgendarstellung der Gallenblase in erster Linie Tetrajod- und Tetrabromphenolphthalein-Salze verwandt, und zwar das erste Präparat in größerem Umfange als das zweite, während — soweit ich die amerikanische Literatur übersehe — dort in den Jahren 1924/1925 neben diesen Farbstoffen auch in beträchtlichem Umfang Tetrachlorphenolphthalein und Phenoltetrachlorphthalein verwandt wurden. Das Tetrajodphenolphthalein wird nach *Poulsson*<sup>17</sup> unter dem Namen „*Nosophen*“ als Einstäub- und Streupulver bei Rhinitis, Otitis, Ulcus molle und infizierten Wunden empfohlen. Es ist ein geruchloser Jodoformersatz.

In welchem Maße dieses Verfahren bereits Anwendung gefunden hat, kann man daraus erschen, daß allein die chemische Fabrik E. Merck in Darmstadt von dem Natriumsalz des Tetrajodphenolphthaleins, das sie unter dem Namen „*Jodtetragnost*“ in den Handel bringt, etwa 30 kg, das sind 10 000 Dosen, hergestellt hat; sie nimmt an, daß etwa 7000 dieser Dosen bisher tatsächlich angewandt worden sind. Dieses Salz ist ein bläulich-violetter, krystallinischer Farbstoff, der sich im Wasser leicht und restlos auflöst, sich an der Luft aber allmählich etwas weißlich färbt. Die Kohlensäure der Luft spaltet das Natrium als Carbonat ab und führt das Tetrajodphenolphthalein in das Hydroxyd über, das unlöslich

ist. Bei der intravenösen Einspritzung verhält es sich wahrscheinlich, wie auch *Maurer* und *Gatewood*<sup>1</sup> annehmen, wie ein Kolloid, d. h. es wird in dieser Form vom retikulo-endothelialen Zellsystem aufgenommen, während das Natriumsalz gelöst im Blutserum seinen Kreislauf beginnt.

Das Tetrajodphenolphthalein-Natrium wird nach den Angaben von *Graham*, *Cole* und *Copher*<sup>2</sup> zur Cholecystographie gewöhnlich intravenös in einer Menge von 0,05 g je Kilogramm Körpergewicht gegeben, d. s. also 3—4 g beim erwachsenen Menschen. Der Farbstoff wird in 40 cem frisch destillierten Wassers gelöst,



die Lösung 10—15 Min. im Wasserbad gekocht und danach filtriert. Die höchste verwandte Dosis betrug 6 g. Die Einspritzung soll sehr langsam erfolgen. Es stellte sich nämlich bald heraus, daß in einer recht großen Zahl der Fälle unangenehme Nebenwirkungen zu verzeichnen waren. Das war allerdings in erster Linie wie *Stegemann*<sup>3</sup>, *Kürten*<sup>4</sup>, *Katznelson* und *Reimann*<sup>5</sup> berichteten, bei dem Brompräparat der Fall, während das Jodpräparat nach den Erfahrungen von *Kürten*, *Schnürpel*<sup>6</sup>, *Presser*<sup>7</sup>, *Strauss*<sup>8</sup>, *Schöndube* und *Kalk*<sup>9</sup>, *Faltischek* und *Krasso*<sup>10</sup> fast ungefährlich sein soll. Die Technik — nahm man in der Regel an — spielt in dieser Frage eine große Rolle. *Pribram* weist in seiner Zusammenstellung<sup>11</sup> darauf hin, daß nach dem Brompräparat in 16—37% der Fälle Thrombosen der Blutgefäße, Erbrechen, Aufstoßen, Blutdrucksenkungen, Herzklappen und in etwa 2% Kollaps beobachtet wurden. Dauerschäden oder Todesfälle sind bei diesem Farbstoff niemals beobachtet worden. Am ungiftigsten ist nach ihm für die intravenöse Einspritzung das Jodpräparat, das Kollaps und Thrombosen nur selten zur Folge habe. Aber auch hier kamen in 5—14% der Fälle leichtere unangenehme Wirkungen wie Aufstoßen, Durchfälle und Unbehagen vor. Wegen der geringen Nebenwirkungen und weil es bei der Röntgendarstellung die besten Schatten gäbe, sei es das Mittel der Wahl; es sei sogar so ungefährlich, daß sich die Methode unbedenklich ambulatorisch durchführen ließe. Zahlreiche Beobachter nehmen einen ähnlichen Standpunkt ein; andere versuchten, die unangenehmen Nebenwirkungen durch rectale Anwendung (*Stegemann*) oder durch perorale Darreichung (*Presser*<sup>11</sup>, *Stieda* und *F. Schmidt*<sup>12</sup>, *Faltischek* und *Krasso*<sup>10</sup>, *Pribram*, *Eisler* und *Nyiri*<sup>13</sup>, *Dette*<sup>14</sup>, *Schmidt*, *Weidenplan*<sup>15</sup>, *Giuseppe d'Amato*<sup>16</sup>) zu umgehen; die meisten fanden aber, daß entweder auch hier unangenehme Wirkungen auftraten, oder daß diese Anwendungsweise sich nicht als so zuverlässig erweise wie die intravenöse Einspritzung.

„Phenolphthalein wird — nach *Poulsson*<sup>17</sup> — unter dem Namen ‚Purgen‘ als Abführmittel in Tabletten zu 0,05, 0,1 und 0,5 g in den Handel gebracht; es wird von manchen gerühmt, ist aber nach den Erfahrungen anderer nicht zu empfehlen, kann Vergiftung hervorrufen (Darmkolik, hämorrhagische Nephritis) und geht wahrscheinlich in die Milch über, wodurch es Leibscherzen bei den Säuglingen erzeugt.“ Auch das reine Phenol ist erheblich giftig und kann außer Ekzemen Verdauungsstörungen, Brechreiz, Kopfschmerzen, Durchfälle und Nierenentzündung hervorrufen. Bei dem Tetrajodphenolphthalein spielt wahrscheinlich das Jod eine erhebliche Rolle, das zu etwa 59% in dem Farbstoff enthalten ist.

Die Halogene: Fluor, Chlor, Brom und Jod sind zwar physikalisch recht verschieden, aber chemisch nahe verwandt. Hinsichtlich der Verbindungen, welche sie mit Wasserstoff und Metallen eingehen, stuft sich ihre chemische Aktivität derart ab, daß die schwereren Halogene die leichteren aus ihren Verbindungen zu verdrängen vermögen; das Jod ist bei seinem Atomgewicht von 126,85 also von den Halogenen am aktivsten! Dieser Umstand wird auch bei der pharmakologischen Wirkung — wie wir später noch sehen werden — nicht ganz außer acht zu lassen sein, obwohl anscheinend im praktisch-klinischen Versuch das Tetrajodphenolphthalein-Natrium weniger giftig zu sein scheint als das entsprechende Brompräparat.

Im allgemeinen nahm man an, daß die beiden Farbstoffe sehr rasch nach etwa 24—36 Stunden aus dem Körper ausgeschieden werden. Da bei der peroralen Darreichung sich in einigen Fällen die Gallenblase röntgenologisch nicht darstellen ließ, empfahlen *Presser*, *Pribram* und *Eisler* und *Nyiri*, der perorale Darreichung die Einspritzung anzuschließen.

Dieses Verfahren ist aber bei der außerordentlichen Giftigkeit des Stoffes durchaus nicht ungefährlich, wie ich an zwei in einem hiesigen Krankenhouse beobachteten Fällen aufzeigen kann. Der erfahrene Röntgenfacharzt hatte wohl 180 intravenöse Jodtetragnosteinspritzungen ohne nennenswerte Schädigungen gemacht; klinisch hatte sich das Verfahren durchaus bewährt. Da aber wiederholt die perorale Anwendungsweise als die gefahrlosere angegeben wurde, wollte man auch hier einen Versuch mit ihr machen. Es erwies sich, daß in den zwei Fällen, die man zuerst dafür heranzog, die Gallenblase nicht dargestellt war, so daß man sich nunmehr zur intravenösen Darreichung entschloß. Die Folge waren zwei ganz schwere Vergiftungen, von denen leider eine mit dem Tode endete. Da es sich in diesem Falle um den ersten und einzigen genau untersuchten Todesfall nach Tetrajodphenolphthalein-Natrium handelt, der auch über wichtige, durch den Farbstoff im Körper ausgelöste Vorgänge unterrichten kann, möchte ich vom gerichtlich-medizinischen Standpunkt die beiden Fälle eingehend besprechen\*. Herr Chefarzt Dr. *John* hat mir die Krankengeschichten die ich im Auszuge folgen lasse, freundlichst zur Verfügung gestellt.

I. Heinrich Sch., 42 Jahre, Kesselschmied, vom 7. IX. 1926 bis 30. XI. 1926 im Krankenhaus. Vater mit 53 Jahren an Nierenkrankheit gestorben. Mutter, 6 Geschwister gesund. Seine erste Frau starb mit 25 Jahren an Nierenwassersucht; die zweite Frau ist 39 Jahre alt, gesund; 1 Kind; keine Früh- und Fehlgeburten. Lues negiert. 1921 wegen Gelbsucht im Krankenhaus. 1925 zum 2. Male wegen Gallenblasenentzündung und Gelbsucht im Krankenhaus behandelt. Klagt bei der Aufnahme: Kopfschmerzen, Schmerzen in der Wirbelsäule beim Stehen und beim Sitzen. Schmerzen in den Nierengegenden, rechts mehr als links. Wasserlassen und Stuhlgang normal. Im linken Bein unterhalb des Knees stoßartige Schmerzen mit längeren Zwischenräumen und wehenartige Schmerzen von da an bis in die Fußsohlen, so daß das Bein ganz Lahm ist. Ist leicht aufgereggt.

Befund und Verlauf: Gewicht 66 kg. Größe 174,5. Gesichtsausdruck: stumpf, wehleidig, bekümmert. Über den Lungen vereinzelte bronchitische Geräusche. Blutdruck 120/65 mm Hg. Bauch nicht aufgetrieben und gespannt. 2. und 3. Lenden-

\* In klinisch-röntgenologischer Hinsicht wird Herr Dr. *Kramer* an anderer Stelle die beiden Fälle behandeln.

wirbel sind sehr klopfempfindlich; Stauchungsschmerz im Bereich der Lendenwirbelsäule. Patient ist bei Bewegungen sehr vorsichtig. Die linke Nierengegend, neben der Wirbelsäule unter dem Rippenbogen und teilweise auch vorne ist sehr druckempfindlich, weniger die rechte. Patient hat das Gefühl des Geschwollenseins auf der linken Seite. Hinten über den Darmbeinkämmen ebenfalls starke Druckschmerhaftigkeit. Keine Temperaturerhöhung. Urin E.: 0, Z.: 0; Sediment ohne krankhaften Befund.

Röntgenologisch wird an der Wirbelsäule nichts Besonderes gefunden. Im Laufe der nächsten 5 Wochen tritt deutliche Besserung der subjektiven Beschwerden ein. Anfangs November werden aber die alten Beschwerden wieder geklagt. An der Wirbelsäule findet sich röntgenologisch wieder kein Befund. Am 25. XI. wurde Patient zur Gallenblasenaufnahme vorbereitet. Er erhielt zum Abführen 3 mal 2 Tabletten Tierkohle, am folgenden Tag 3 mal 1 Teelöffel Brustpulver bei flüssiger, leichter Kost, die aber genügte, um Sättigungsgefühl hervorzurufen. Am 27. XI. wurde morgens noch einmal Brustpulver zum Abführen gegeben, abends wurden dann 12 Gelatinekapseln zu je 0,25 g Jodtetragnost (*Merck*) gereicht. Auf der Platte stellte sich die Gallenblase nicht dar, es fanden sich aber im Verlauf des Colon ascendens flockige Schatten von großer Dichte, die sich unschwer als Jodtetragnost ansprechen ließen. Es wurde nun der Patient zur intravenösen Einspritzung vorbereitet. Am 29. XI. erhielt er 3 mal 2 Tabl. Tierkohle, am Morgen darauf 2 Teelöffel Brustpulver und wiederum Tierkohle. Abends wurde an diesem Tag (30. XI.) um 5 $\frac{1}{2}$  Uhr 1 ccm Atropin (1 : 1000) und 2 ccm Pituglandol, um 6 Uhr 3 g/40 aqua dest. Jodtetragnost (*Merck*) intravenös eingespritzt. Auf eigenen Wunsch und da sein Krankenhausaufenthalt abgelaufen ist, wird er nach der Einspritzung entlassen, obwohl er sehr elend aussieht. Nach späterer Angabe hat er nicht gewußt, wie er nach Hause gekommen ist. Bei seiner Ankunft zu Hause sei er direkt zusammengebrochen, er habe furchtbare, kolikartige Leibscherzen gehabt; seine Frau habe ihm zur Linderung der Schmerzen dauernd heiße Umschläge machen und Tee kochen müssen. Er habe mehrmals erbrochen und 12—15 mal durchfälligen Stuhl gelassen. Der Kot sei ganz schwarz gewesen, er habe — ohne es zu merken — im Bett unter sich gelassen. Er habe die ganze Nacht das Gefühl gehabt, als ob er sterben müsse. Auch in der Herzgegend habe er Schmerzen und ein krampfartiges Gefühl gehabt. Am folgenden Tag stellte er sich zur Röntgenaufnahme im Krankenhaus ein, gab aber an, er wisse nicht, wie er überhaupt habe hinkommen können. Die Gallenblase war auf dem Röntgenbild gut dargestellt. Am 1. XII. fühlt Patient sich etwas wohler; die Durchfälle halten aber noch etwa 6 Tage an, ebenso die Leibscherzen, die Müdigkeit und Abgeschlagenheit.

Das Blutbild wies folgende Befunde auf:

|         |    |    |    |    |     |     |     |                      |
|---------|----|----|----|----|-----|-----|-----|----------------------|
| 8. IX.  | 3, | 0, | 0, | 3, | 49, | 36, | 9.  | Leukocyten: 7000.    |
| 10. IX. | 8, | 0, | 0, | 3, | 51, | 32, | 6.  |                      |
| 29. XI. | 8, | 0, | 0, | 1, | 42, | 37, | 12. |                      |
| 1. XII. | 1, | 4, | 0, | 0, | 3,  | 49, | 36, | 7. Leukocyten: 6000. |

Blutdruck 130/80 mm Hg.

Im Urin am 1. XII. E.: 0, Z.: 0; Urobilinogen 0, Sediment o. B. Der Patient hat sich von den Folgen der Einspritzung wieder völlig erholt.

II. Michael Sp., 35 Jahre, Werkhelfer, kriegsbeschädigt, vom 5. XII. 1926 an im Krankenhaus. Eltern mit 54 und 56 Jahren gestorben; sonst Familienanamnese o. B. Seit 3 Jahren verheiratet, 1 gesundes Kind, keine Fehl- oder Totgeburt. Alkohol- und Tabakgenuss mäßig. Lues negiert. Von 1911—1918 beim Militär. 1915 leichte Verletzung am linken Fuß. 1917 Streifschuß am Hals

und Unterkiefer rechts. Ende 1918 Granatsplitter in den Mund mit Verlust mehrerer Zähne am Oberkiefer. 1923 16 Wochen an Gelbsucht erkrankt. Seit Ende des Krieges Magenbeschwerden. Seit 25. X. erneut erkrankt mit folgenden Beschwerden: Schwindel beim Bücken, in letzter Zeit fast alle 14 Tage, früher in längeren Pausen. Den „Anfällen“ geht ein Schwindelgefühl voraus, dann folgt Bewußtlosigkeit. Augenzeugen berichten, daß er mit Händen und Beinen um sich schlage, tobe und Schaum vor dem Munde stehen habe. Dauer des Anfalles 15—20 Min. Nach dem Anfall starke Erschöpfung und intensive Kopfschmerzen. Angeblich mehrmals Zungenbisse.

Krankenhausbeobachtung: 53,2 kg Körpergewicht. Typus muscularis. Reflexe regelrecht. Herz, Lungen o. B. Blutdruck (Riva-Rocci) 130/70. Leib weich, nicht gespannt. Druckschmerz in der Mitte zwischen Nabel und Schwertfortsatz. Leber und Milz nicht tastbar. Kein Fieber. Urin E.: 0, Z.: 0; kein Sediment; kein Urobilinogen, kein Bilirubin. Magensaft: keine freie Salzsäure, Salzsäuredefizit 26, Gesamtacidität 34. Im Stuhl kein Blut.

Während der Beobachtung bis zum 21. XI. wird kein „Anfall“ festgestellt. Patient klagt gelegentlich über Leibscherzen und Flimmern vor den Augen beim Lesen. Fachaugenärztliche Untersuchung stellt Weitsichtigkeit, sonst keinen krankhaften Augenbefund fest. Um festzustellen, ob eine Gallenblasen-erkrankung vorliegt, wird Patient zur Untersuchung mit Jodtetragnost (*Merck*) vorbereitet. Am 20. XI. erhält er morgens, mittags und abends je 2 Tabletten Tierkohle, am 21. XI. ebenfalls bei leichter, flüssiger Kost. Am 22. XI. werden morgens zur Darmentleerung 2 Eßlöffel Ol. ricini gegeben, abends um 6 Uhr per os 12 Kapseln zu je 0,25 g Jodtetragnost, die ohne Beschwerden vertragen wurden. Bei den am folgenden Tage vorgenommenen Röntgenaufnahmen war die Gallenblase nicht dargestellt. Im Anfangsteil des Colon ascendens fanden sich flockige Schatten von großer Dichte; das hier lagernde Jodtetragnost! — Am 28. XI. klagt Sp. über Schmerzen nach dem Essen, hauptsächlich bei Bettruhe, weniger außerhalb des Bettes. Beim Bücken und Husten Stechen unter den Rippenbogen rechts. Der Stuhlgang ist angehalten. Die rechte Unterbauchgegend ist druckempfindlich. In den Nächten 27. bis 28. und 28. bis 29. XI. Schwitzen an Leib und Brust, Beklemmungsgefühl in der linken Seite. Objektiv wird an Herz und Lungen keine krankhafte Veränderung festgestellt, deshalb wird nunmehr die intravenöse Jodtetragnostinspritzung vorbereitet. Am 29. XI. erhält er wieder bei entsprechender Kost 3 mal 2 Tabletten Tierkohle; am 30. XI. morgens 2 Löffel Ol. ricini und 2 mal 2 Tabletten Tierkohle. Abends um 6 Uhr werden, wie im vorigen Fall, zuerst Atropin und Pituglandol, dann 3 g Jodtetragnost in 40 ccm Aqua dest. in die Cubitalvene eingespritzt. Bald hinterher (1—2 Stunden) treten starke Leibscherzen, Brechreiz, Pulsbeschleunigung auf. Der Patient spricht wirr durcheinander. Das Erbrochene ist gallig verfärbt, wässrig-schleimig. Wässriger, schwärzlicher Stuhl wird unwillkürlich gelassen. In der rechten Oberbauchgegend heftiger Druckschmerz. Rechter Musc. rectus gespannt, sonst ist der Leib weich. Bauchdeckenreflexe vorhanden. Lungen o. B. Die Pupillen sind stark erweitert, reagieren auf Lichteinfall kaum. Die Zunge wird trotz mehrmaliger Aufforderung nur bis zur Zahnreihe vorgestreckt. Arm-, Kniescheiben sehnen- und Achillessehnenreflexe vorhanden. Cremasterreflexe fehlen. In den folgenden Stunden liegt Patient benommen im Bett, reagiert aber auf Anruf. Brechreiz besteht fort; die Pupillen bleiben weit und reagieren kaum. Der Puls wird beschleunigt, 140 Min., oberflächlich, kaum fühlbar. Mehrmals dünnflüssige, schleimige Durchfälle. Nach zweckentsprechender Behandlung (Kardiazol, Strophanthin mit Calcium, Normosal) wird der Kranke ruhiger, der Puls bessert sich, das Erbrechen läßt nach. Es stellen sich aber jetzt Aufstoßen und Schmerzen im Hals

ein. Das Zahnfleisch verfärbt sich dunkelblaurot, an einzelnen Stellen zeigen sich Blautaustritte. Die vorher starke Cyanose der Schleimhäute lässt nach, der Blick wird ausdruckslos. Die Leukocytenzahl steigt von 9000 bei der Aufnahme auf 16 600. Körperwärme 38,8°. Am 1. XII. Sensorium klar, starke Schmerzen im Leib, besonders in der Lebergegend, ferner im Munde, im Hals, Kopfschmerzen. Puls kräftiger, regelmäßig, nicht mehr so beschleunigt. Die Pupillen sind sehr eng und reagieren wenig auf Lichteinfall. Zunge belegt, trocken. Zahnfleisch grünschwärzlich verfärbt. Herz und Lungen o. B. Leib weich, rechts Rectusspannung. Sehr lebhafte Druckschmerhaftigkeit in der Gallenblasenregion. Leber steht perkutorisch am Rippenbogenrand. Durstgefühl. Die Durchfälle bestehen über Tag fort, sind schleimig-wässrig, wie mit blutigen Fasern vermischt, sonst ganz hell. Urin wird trotz mehrfacher Aufforderung nicht gelassen. Perkutorisch lässt sich keine gefüllte Harnblase nachweisen. Am 2. XII. starke Leibscherzen, auch links und abwärts (Colon descendens), im Munde und im Hals, beim Schlucken. Körperwärme wieder normal. Puls kräftig, leicht beschleunigt. Sensorium frei. Fast ständig Durchfälle; nachmittags tritt helles Blut in Spuren auf, viel Schleim. Aufstoßen vermehrt. Pupillen bleiben eng. Reflexe — außer Cremasterreflex — vorhanden. Kein Urinabgang. Leib weich, überall druckschmerhaft. Am nächsten Tag fällt *hellrote Farbe des Gesichts und der Hände auf*, sonst hält das Krankheitsbild im wesentlichen an. Am 4. XII. wird der Stuhl dunkel, schokoladeähnlich; die Leukocytenzahl steigt auf 28 000, *das Blut sieht lackfarben aus*. Am 5. XII. werden 65 ccm Urin mit dem Katheter entleert: spez. Gewicht 10,12, sauer, Farbe hell, Spur Eiweiß, Zucker negativ, Urobilinogen und Bilirubin ist nicht vorhanden, im Sediment werden nur Spermatozoen gefunden; am folgenden Tag reichlich hyaline Zylinder. Patient verfällt mit ähnlichen Erscheinungen rasch und kommt am 6. XII. abends 10 Uhr 15 Min. ad exitum.

Der zeitliche Zusammenhang der Krankheitserscheinungen und der Einspritzung ist bei beiden Patienten offenbar. Da die Kriminalpolizei auf Grund des Totenscheines sich bereits mit der Aufklärung des Falles Sp. (II) beschäftigte, erbat ich vom Untersuchungsrichter die Anordnung der gerichtlichen Leichenöffnung. Dank dem Entgegenkommen der Gerichtsbehörden konnte ich die Sektion schon 17 Stunden nach dem Tode vornehmen.

Es fand sich eine mäßig starke Füllung der Gefäße beider Hirnhäute, deutliches Ödem der weichen Hirnhaut in ganzer Ausdehnung. In der weichen Hirnhaut fanden sich stecknadelkopfgroße, weiche, graue, leptomeningitische Herde eingelagert. Die Hirnflüssigkeit war deutlich vermehrt. Blutungen fanden sich nicht. Rechts fand sich ein 120 ccm fassender pleuritischer Erguss, in dem Eiterflöckchen schwammen. Beide Lungen wiesen eine Reihe von 1—2 ccm großen bronchopneumonischen Herden auf; die Luftröhrenäste enthielten reichlich blutige, schaumige Flüssigkeit. Im Herzbeutel und dem Herzüberzug zahlreiche, runde, stecknadelkopfgroße Petechien, und einige Kubikzentimeter blutiger, seröser Flüssigkeit. Das Herz war etwas groß, wies aber sonst keine Besonderheiten auf, nur entleerte sich aus der rechten Kammer schaumiges, mehr hellrotes Blut. Am auffälligsten war aber der Befund des Magen-Darmkanals. Zahnfleisch, Wangen- und Rachenschleimhaut, Tonsillen und Schlundkopf waren entzündlich verändert und mit einem schmierigen, dicken, grauweißen Belag bedeckt, unter dem man kleine Blutungen in den Schleimhäuten sah. Auch die Zunge zeigte einen dicken, mehr schiefergrauen Belag. Die Schleimhaut der Speiseröhre war äußerlich unverletzt, war aber mißfarben, schiefergrau und violett-rot verfärbt

und bis zur Einmündung in den Magen mit gelblichem, schmierigem Belag bedeckt. Tiefere Substanzverluste waren makroskopisch nicht zu erkennen. Der Magen enthielt etwa 150 ccm schwärzlich-blutiger, schokoladeartiger, schleimiger Flüssigkeit. Seine Schleimhaut war mit gelblich-schmierigen Belägen, besonders am Ausgang bedeckt und wies zahlreiche punktförmige Blutungen auf. Der Darm bot äußerlich schon ein auffallendes Bild: die Gefäße waren stark blau-rot gefüllt. Aus der Bauchhöhle wurden 150 ccm trüber, rötlicher Flüssigkeit entfernt. Zwölffingerdarm und Dünndarm sind fast leer, die Schleimhaut ist stark geschwollen, tiefdunkelrot, glatt und scheinbar ohne Substanzverlust; im mittleren Abschnitt des Dünndarms, etwa 3 m unterhalb des Magens, wird die Farbe der Schleimhaut mehr hellrottrübe, hier finden sich nur vereinzelte, dunkel und blutig gefärbte Stellen, die aber nach dem Blinddarm hin wieder zunehmen. Das letzte Stück des Dünndarms vor der Einmündung in den Blinddarm ist wieder ausgesprochen dunkel-blaurot und blutig gefärbt, die Schleimhaut ist hier stark gewulstet, die Schleimhautfalten fühlen sich hart und fest (fast wie Metallrippen) an. Hier findet sich auch dunkler, schokoladefarbener, flüssiger Inhalt. Der Dickdarm bietet ein ähnliches Bild; seine Schleimhaut ist besonders stark gewulstet, auf der Höhe der Wülste mehrfach Substanzverluste, die aber nicht umschrieben sind. Die Peyer-schen Platten sind geschwollen und verdickt, mit Blutungen durchsetzt und ragen deutlich ins Darmlumen hinein. Nach dem Mastdarm zu ist die Verfärbung und Schwellung noch stärker und auf den Faltenhöhen der Substanzverlust noch deutlicher. Die Gekröseknoten, die den Darmteilen entsprachen, welche die stärksten Veränderungen boten, waren geschwollen, auf dem Durchschnitt glatt graurot. Die übrigen Gekröselymphknoten boten keine besonderen Veränderungen. Die Nieren waren im Rindenteil ziemlich stark bluthaltig, sie erschienen nicht getrübt, waren von weißlich-rosa Farbe und boten makroskopisch keinen stark veränderten Befund. Mikroskopisch wiesen sie aber starke Veränderungen auf, die makroskopisch nicht in die Erscheinung traten. Nebennieren, Milz, Bauchspeichel-drüse, Harnblase, Prostata zeigten keine krankhaften Veränderungen. Die Leber war  $24 \times 20 \times 11$  cm groß, derb, fest, von braunroter Farbe und von zahlreichen stecknadelkopfgroßen Blutungen durchsetzt; die Schnittfläche mehr trocken, die Läppchenzeichnung deutlich. In der Gallenblase keine Steine, und makroskopisch keine krankhaften Veränderungen.

Die *makroskopische Untersuchung*, welche Herr Professor Dr. Wilke-Essen liebenswürdigerweise übernommen hatte, ergab folgenden Befund:

**Leber:** Völliger Lipoidmangel; Leberzellen etwas gequollen, mit undeutlichen Konturen; Quellung der Kupfferschen Sternzellen mit Kernblähung und Karyolyse.

**Nieren:** Nekrose der Epithelien in den geraden und gewundenen Harnkanälchen. In den Kanälchenlichtungen liegen vielfach zusammengesinterte, abgestorbene Epithelien. Keine Kalkablagerung im Rindengebiet, dagegen vereinzelte Kalkschollen im Interstitium der Papillen; Hyperämie.

**Dünndarm:** Nekrose der Schleimhaut auf der Höhe der Zotten mit demarzierender Entzündung am Rande der Nekrose. Starkes entzündliches Ödem der Submucosa.

**Dickdarm:** Nekrose der Schleimhaut, oberflächliche Schorfe und schlechte Kernfärbung; enormes Ödem der Submucosa bis zur Muscularis, Zellextravasate um die Gefäße. Die gefäßführenden Bindegewebssepten in der Muscularis nehmen an dem Ödem teil.

Die Darmveränderungen stellen sich also als eine *verschorfende Enterokolitis* dar. Als Nebenbefunde ergaben sich noch: Ödem der Pia mit chronischer Leptomeningitis in Herdform; starke Gefäßfüllung in

der Muskulatur des Herzens, mäßige Lipomatose und Abnutzungspigment ebendort; ferner fanden sich im Herzfleisch einige Häufchen großer runder, polygonaler, perivaskulärer Zellen in Art der rheumatischen Knötzchen; in den Lungen fanden sich 1—2 Tage alte Herde einer Schluckpneumonie; Nebennieren, Bauchspeicheldrüse, Prostata und Pankreas und Großhirnrinde zeigten keinen krankhaften Befund.

Neben den günstigen Berichten über die gefahrlose Anwendung des Jodtetragnose findet sich in der Literatur zahlreiche Warnungen.

*Presser*<sup>7</sup> berichtet, daß ein geringer Hundertsatz seiner Patienten Brechreiz, Schwindel, Kopfschmerzen bekam. *Schöndube* und *Kalk*<sup>9</sup> berichten von 30 Fällen, von denen in einem Fall Kopfschmerzen und nach 5 Stunden heftiges Erbrechen, in einem anderen Fall, in welchem das Mittel in 2 Hälften an 2 Tagen gegeben wurde, am 2. Tage ein kurz dauernder Kollaps sich einstellte; in 5 weiteren Fällen kam es zu meist schmerzlos verlaufenden Thrombosen der Armgefäße. *Pribram* weist<sup>11</sup> darauf hin, daß sich die nicht seltenen Durchfälle und längen dauernden Magen-Darmkatarrhe als sehr störend erweisen. *Pribram*, *Grünenberg* und *Strauss*<sup>12</sup> betonen, „daß eine Untersuchungsmethode, bei der man oft mit stundenlangem Erbrechen, Blutdrucksenkung bis zu 70 mm Hg, Kollaps usw. zu rechnen hat, wenig Aussicht auf allgemeine Verwendbarkeit habe . . . , aber diese üblichen Nebenerscheinungen lassen sich mit einem hohen Grade von Sicherheit ausschalten. Tierexperimente haben uns gezeigt, daß die zur Verwendung kommenden Präparate starke Vagusreizmittel sind und außerdem zu Blutdrucksenkungen führen. Infolgedessen war es naheliegend, durch prophylaktische Atropinjectionen diese Vaguswirkung auszuschalten. Der Erfolg ist tatsächlich ein eklatanter. Seit wir vor der Farbstoffinjektion prinzipiell Atropin geben, haben wir niemals mehr unangenehme Nebenerscheinungen beobachtet.“ *Dette* berichtet im Ärzte-Verein in Halle über 2 Fälle von Kollaps mit nachfolgendem Schüttelfrost<sup>14</sup> nach der Einspritzung von Jodtetragnost, und *Schmidt* und *Weidenplan* lehnten in der folgenden Aussprache die intravenöse Darreichung wegen der Gefährlichkeit ab. *Borchardt* und *Rabau*<sup>18</sup> berichten in 6 Fällen von 80 über Nebenwirkungen: Schwindel und Mattigkeit, Auslösung eines Gallensteinanfalles mit Temperaturanstieg bis 40°, heftiges Erbrechen. Bei der peroralen Verabreichung von Bromtetragnost hat *Giuseppe d'Amato*<sup>16</sup> bei der Mehrzahl seiner Patienten heftige Magen- und Bauchschmerzen, bei vielen unaufhörliche Durchfälle und bei einigen das Erbrechen der ungelösten Kapseln beobachtet. *Schöndube*<sup>19</sup> berichtet aus der v. Bergmannschen Klinik nur über geringe Nebenwirkungen, macht aber darauf aufmerksam, daß das Jodtetragnost in der verwendeten Konzentration in allen Fällen eine deutliche Hämolyse macht. *Holtmann* berichtet<sup>20</sup> über einen Fall von schwerstem Kollaps nach einer vorsichtigen, intravenösen Einspritzung von 3 g Jodtetragnost bei einer 25 Jahre alten, kräftigen Kranken, der äußerst bedrohlich war, und *Müller*<sup>21</sup> berichtet ebenfalls von einem schweren Kollaps bei einer älteren Kranken, bei welcher der tödliche Ausgang nur durch Anwendung starker Reizmittel verhütet werden konnte.

Über die pharmakologische und biologische Wirkung des Mittels liegen nur wenige deutsche Untersuchungen vor.

*Hoesch*<sup>22</sup> berichtet nach ausführlichen Untersuchungen, daß nach Einverleibung von Jodtetragnost eine nicht mehr färbende, also chemisch veränderte jodhaltige Verbindung in einer Konzentration von unter 0,1% 2—3 Tage im Blut nachzuweisen ist. Die Ausscheidung der Jodverbindung durch den Urin dauert beim Normalen 2, höchstens 3 Tage; dagegen konnte er im Stuhl beim Normalen

14 Tage dauernde Jodausscheidung feststellen. *Hoesch* weist darauf hin, daß möglicherweise die Jodverbindung beim Durchgang durch die Leber eine Umwandlung oder Bindung zu einer anderen Substanz mit anderen pharmakologischen Eigenschaften erfährt, eine Annahme, auf welche auch amerikanische Autoren schon hingewiesen hatten, und die sehr wahrscheinlich ist, wenn man an die außergewöhnlich lebhaften chemischen Umsetzungen denkt, die normalerweise in der Leber vor sich gehen. Die Ausscheidung der Jodverbindung in die Galle erfolgt beim Normalen bereits nach 20 Min., nimmt nach 40 Min. sehr rasch zu und kann nach einer von ihm gemachten Beobachtung 7 Tage anhalten. Bei pathologischen Fällen kann die Ausscheidung durch die Galle ganz fehlen. In den ersten Stunden nach der Einspritzung finden sich 0,3—0,5% Jod in der Gallengangsgalle. Nach den Untersuchungen von *Hoesch* wird beim Normalen von 3—4 g Farbstoff 0,2 bis 0,3% durch den Harn ausgeschieden; bei Störung der Galleausscheidung kann die Ausscheidung durch die Nieren bis zu 3 Wochen verlängert sein. Die Hauptausscheidung erfolgt durch die Galle. „Als anderer Ausscheidungsort des Jodfarbstoffs im Gegensatz zu Bilirubin käme noch der Dickdarm in Betracht, der ja ein bekanntes Ausscheidungsorgan für Schwermetalle usw. ist. Diese Ausscheidung erscheint uns nach unseren Versuchen nur möglich, wenn die Farbstoffkonzentration im Blut einen sehr hohen Grad erreicht. Wurden einem Hund mit Choledochusresektion 10 g Tetrajodphenolphthalein in 3 Tagen injiziert, so fanden sich nur minimale Jodmengen in den Faeces; erst in bluthaltigen Faeces infolge einer Enterokolitis (ein Vergiftungssymptom durch Tetrajodphthalein) war der Jodgehalt reichlicher.“ Es gelang *Hoesch* auch bei mehrmaliger Überschwemmung des Blutstromes beim Kaninchen nicht, eine Farbstoffspeicherung in Gefäßwandzellen, den Kupfferschen Sternzellen oder Organzellen mikroskopisch nachzuweisen.

*Behrend* und *Hoesch*<sup>23</sup> fanden bei Lebergesunden im Urin bis zu 10—20 Stunden nach der Einspritzung noch Jod, im Blute etwa ebenso lange. Der Urin war im allgemeinen länger jodhaltig als das Blut. Im Stuhl konnte Jod bei Lebergesunden bis zu 10 Tagen nachgewiesen werden; die Zeitdauer des Jodnachweises war hier von der Häufigkeit der Stuhlentleerung und dem Grad der gallentreibenden Fähigkeit der aufgenommenen Nahrung abhängig. Bei Lebergallenkranken übernehmen die Nieren an Stelle der Leber die Jodausscheidung, die dann mehrere Tage anhalten kann. Klinisch nachweisbare Nierenschädigungen haben *Behrend* und *Hoesch* dadurch aber nie beobachtet.

*Eisler* und *Nyrii* nehmen an, daß der Farbstoff bei der oralen Methode im Darm zur Resorption gelangt, auf dem Wege der Pfortader zur Leber gebracht und hier in die Gallenwege ausgeschieden wird. Auf diese Weise kommt er wieder in den Darm zurück, um aufs neue so lange aufgenommen zu werden, bis der Farbstoff nach und nach mit dem Stuhl ausgeschieden worden ist. Sie haben festgestellt, daß schon bei einer Konzentration von 0,25—0,5% des Brompräparates deutlich erkennbare Schatten vor dem Röntgenschirm erzielt werden können.

*Graham*, *Cole* und *Copher*<sup>25</sup> berichten, daß Einspritzungen von 0,18 g des Natrium-Tetrajodphenolphthaleins je Kilogramm des Körpergewichts bei Hunden praktisch jederzeit einen Röntgenschatten hervorbringen; die tödliche Dosis sei 0,27 g je Kilogramm Körpergewicht, ist also nur um  $\frac{1}{3}$  größer. Sie schreiben eine „Dosis von 0,2 g je Kilogramm Körpergewicht entweder vom Tetrabromphenolphthalein oder von Tetrajodphenolphthalein ruft keine Verletzung in der Leber oder in den parenchymatösen Organen hervor. *Ottenberg* und *Abramson*<sup>27</sup> haben kürzlich in einem Artikel Vorsicht bei der intravenösen Einspritzung von Tetrahalogenphenolphthaleinen angeraten. Die Dosen, welche nötig waren, um Leberschädigungen in ihren Versuchen auszulösen, waren 4—6 mal größer als die

Dosis, welche jetzt pro Kilogramm Körpergewicht für die Cholecystographie des Menschen verwandt wird. Wir betrachten diesen Sicherheitskoeffizienten als völlig ausreichend. Wir gebrauchten und gebrauchen 0,053 g je kg beim Menschen, und erzielen damit befriedigende Schatten. Da eine Dosis von 0,2 g je Kilogramm keine Schädigungen *beim Tiere* hervorruft, ist es sehr unwahrscheinlich, daß die Dosis von 0,053 g beim Menschen, welche nur  $\frac{1}{4}$  so groß ist, irgendwelche krankhaften Veränderungen hervorbringen würde. Schnitte der menschlichen Leber zeigen keine Verletzungen irgendwelcher Art, weder nach Tetrajod- noch nach Tetrabromphenolphthalein in den Dosen, welche für die Cholecystographie benötigt werden.“ Verwendet wurden von den 3 Verfassern 3—3,5 g Tetrajodphenolphthalein-Na für Personen, welche 60 kg schwer waren. Bei 18 Fällen kamen in 3 Fällen nach der Einspritzung leichtere Reaktionen vor: leichte Kopfschmerzen, Schwindel oder Nausea, Beschwerden, die aber nach kurzer Zeit wieder verschwanden. Schwere Nacherscheinungen wurden nicht verzeichnet. Bei der Verwendung des Brompräparates waren stärkere Erscheinungen zu verzeichnen, auf die ich hier aber nicht weiter eingehen will. In einer früheren Arbeit<sup>26</sup>), in welcher die 3 Verfasser über das Studium von 30 verschiedenen Substanzen, die sie zur Darstellung der Gallenblase untersucht haben, berichten, äußern sie sich über die Gefährlichkeit des Tetrajodphenolphthalein-Na sehr viel vorsichtiger. Sie machen darauf aufmerksam, daß man auf Grund pharmakologischer Erfahrungen annehmen sollte, daß das Jodpräparat wegen der größeren Dissoziabilität der organischen Jodverbindungen giftiger sei als das entsprechende Brompräparat: sie empfehlen bei seiner Verwendung deshalb auch besondere Vorsicht. Auf Grund weiterer Tierversuche und der 18 oben berichteten Fälle halten sie es später aber sogar für ungefährlicher.

Ottenberg und Abramson<sup>27</sup> berichten an der Hand von Tierversuchen über die toxische Wirkung von Tetrachlor- und Tetrabromphenolphthalein. Ich bespreche diese Arbeit hier nur wegen der pharmakologischen Schlußfolgerungen, die, wie wir nachher sehen werden, bis zu einem gewissen Grade auch auf das Jodpräparat zutreffen, und wegen der pathologisch-anatomischen Untersuchungen. Sie berichten von Tierversuchen an 15 Kaninchen und 7 Hunden; die Lösungen wurden vorsichtig intravenös eingespritzt. Dosen von 0,1 g je Kilogramm Körpergewicht verursachten nur bei Kaninchen Schädigungen. Dosen von 0,2 g je Kilogramm Körpergewicht verursachten eine gewisse Schwäche und die Substanzen waren gewöhnlich im Urin nachweisbar; Leberschädigungen waren minimal oder fehlten ganz. Dosen von 0,3—0,4 g je Kilogramm Körpergewicht machten die Tiere sofort sehr krank. Sie zeigten große Schwäche, sogar Lähmung der Hinterläufe, Taumeln, Erbrechen (nur bei Hunden) und wiederholt Durchfälle; sie starben nach 5—8 Stunden. Ein Kaninchen starb sofort. Ihr Urin zeigte große Mengen der eingespritzten Substanzen, Eiweiß, Zylinder und in einigen Fällen Hämoglobin. Autoptisch wurden erhebliche, ausgedehnte Degeneration bis fast zur völligen Zerstörung der Leberläppchen und allgemeine Zerstörung der Leberarchitektur mit intensiver Blutüberfüllung in zahlreichen nekrotischen Bezirken gefunden. Bei Verwendung der tiefer gefärbten Chlorverbindung wurde die eingespritzte Substanz in allen Geweben des Körpers gefunden. Dosen von 0,4 bis 0,5 g je Kilogramm Körpergewicht töteten die Kaninchen sofort oder in 15 Min. mit akuten Krampfsymptomen (Hunde erhielten diese Dosis nicht), die Tiere starben an Atemstillstand, während das Herz noch einige Minuten weiter schlug. Bei der sofort vorgenommenen Autopsie zeigten die Lebern starke Blutüberfüllung und mikroskopisch akute Degeneration der Leberzellen, ausgenommen einen Fall. Im Gegensatz zu den Tieren, die noch 5—8 Stunden lebten, zeigten sie Erhaltung der allgemeinen Leberstruktur. Ausgedehnte Leberdegeneration,

in 15 Min. hervorgerufen, ist beachtenswert! *Ein besonderer Zug war — wie Ottenberg und Abramson hervorheben — das Fehlen einer Abstufung zwischen toxischer und nichttoxischer Dosis! Entweder zeigten die Tiere fast gar keine Schädigungen oder diese waren außerordentlich!*

*Maurer* und *Gatewood*<sup>28</sup> berichten über 3 Todesfälle nach Phenoltetrachlorphthalein, einem chemisch etwas anders konstituierten Präparat. Ich will auf die Fälle nicht näher eingehen, da Krankheitsursachen in diesen Fällen zweifellos erheblich mit zu dem tödlichen Ausgang beigetragen haben. Zwei der Kranken starben an Embolie; bei beiden waren außer der Einspritzung noch zahlreiche Momente, welche zur Bildung einer Thrombose und zur Verschleppung des Thrombus führen konnten. In einem Embolus konnte aber das verwendete Präparat qualitativ nachgewiesen werden. *Maurer* und *Gatewood* bemerken dazu, daß „gerade die Tatsache der Suspension des Farbstoffs in Form kolloidalen Partikel eine wichtige Rolle bei der Fortbewegung durch den Blutstrom spielt. *Delprat* hat die Aufmerksamkeit auf die Tatsache gelenkt, daß das Schicksal von kolloidalen Farben im Blutstrom ganz von dem krystallinischer Farben verschieden ist. Es ist bekannt, daß solche kolloidalen Substanzen vom Blut durch Phagocyten fortbewegt werden. Kolloidales Silber und andere ähnliche Substanzen — das ist erwiesen — werden durch die Kupfferschen Sternzellen in der Leber vom Blut aufgenommen. Wir haben versucht durch mikrochemische Reaktionen den Farbstoff in den Kupfferschen Sternzellen nachzuweisen, aber während in dem ganzen Leberschnitt eine geringe Reaktion sichtbar war, war es nicht möglich, die Anwesenheit des Farbstoffs besonders in den Kupfferschen Sternzellen nachzuweisen. Er wurde jedoch leicht in den proximalen Harnkanälchen (Kaninchen) nachgewiesen, wo verschiedene kolloidale Farbsubstanzen, die von den Kupfferschen Sternzellen aufgenommen werden, auch nachgewiesen worden sind. . . . Eine andere Gefahr, auf welche Dr. *Le Count* hingewiesen hat, beim Gebrauch von irgendeiner organischen Halogenverbindung liegt darin, daß bei relativ konzentrierter Form in der Leber akute Lebernekrose durch Abspaltung der Halogensäure in freier Form durch den sehr aktiven Stoffwechsel in der Leber bewirkt werden kann. *Graham* betonte, daß wahrscheinlich tödliche Vergiftung mit Chloroform und anderen Alkyl-Halogenen auf die Abspaltung des Halogens der Halogensäure zurückzuführen sei. Obwohl die Tetrahalogenphenolphthaleine ganz beständige Verbindungen sind, so führt uns doch die Tatsache, daß sie in der Leber konzentriert werden, einem Organ von außerordentlich lebhaftem Stoffwechsel, und die andere Tatsache, daß ein erheblicher Bruchteil der meisten dieser Farbstoffe in der Galle nicht wiederzufinden ist, dazu, ernstlich die Tatsache ins Auge zu fassen, daß ein Teil des Farbstoffs wahrscheinlich während des Durchgangs durch die Leber verändert wird. Wenn die freie Halogensäure abgespalten werden sollte, so müßte eine erhebliche Schädigung der Leberzellen die Folge sein. . . .“

Auf meine Bitte hat die wissenschaftliche Abteilung der Firma Merck in Darmstadt eine Nachprüfung über die Giftigkeit des Jod-tetragnost und des Hydroxyds, das sich bei Berührung mit der Kohlensäure der Luft leicht abspaltet, vorgenommen. Um die Einspritzungen zu erleichtern, hatte die Firma früher Ampullen mit der fertigen Lösung in den Handel gebracht, in denen sich nach einiger Zeit ein feiner Niederschlag von Tetrajodphenolphthalein-Hydroxyd gebildet hatte. Ein großer Teil dieser Lösung ist zur Verwendung gekommen, ehe die Firma sie aus dem Handel gezogen hatte, ohne daß über schädliche Wirkungen berichtet worden ist. Merck prüfte in diesen neuen Untersuchungsreihen:

1. eine neue Lösung einer beliebigen neueren Herstellungsnummer von Jodtetragnost;
2. die bei den beiden Patienten benutzte Lösung, von der noch ein kleiner Rest zur Verfügung stand;
3. die Fabriknummer, welche mit der Substanz identisch sein sollte, welche zur Herstellung der Lösung verwandt worden war (Substanz Nr. 26205);
4. ein anderes Jodtetragnost, Fabriknummer 26484;
5. eine Ampullenlösung früherer Herstellung Nr. 2640, die sehr reichlichen Niederschlag enthielt;
6. den abzentrifugierten und aufgeschwemmt Niederschlag derselben Ampullenlösung;
7. eine Lösung, die sich nach *längerem* Stehen an der Luft getrübt hatte und reichlich Niederschlag enthielt.

Die Untersuchung ergab:

I. Die kleinste Dosis, welche weiße Mäuse von etwa 20 g Gewicht bei intravenöser Einspritzung krank macht, ist von *allen* aufgeführten Präparaten 0,01 ccm der 15 proz. Lösung. Irgendein quantitativer Unterschied ist nicht vorhanden.

II. Für das Kaninchen ist 3,5 ccm je Tier intravenös die *tödliche* Dosis. 2 bis 3 ccm werden meistens ohne sichtbare Reaktion überstanden. Es besteht eine gewisse individuelle Empfindlichkeit. *Ein Unterschied in der Giftigkeit der einzelnen Präparate kann nicht beobachtet werden.*

III. Bei der Sektion der durch große Dosen oder durch individuelle Empfindlichkeit eingegangenen Tiere findet man in der Regel *Entzündung der Lunge*, der *Niere* und des *Dünndarms*.

Faßt man die ganzen Berichte und Experimente zusammen, so ergibt sich ungefähr folgendes Bild: Die Menge von 3 bis 3,5 g bei einem Menschen von 60 kg Körpergewicht löst nicht selten toxische Symptome aus, wird aber für unschädlich gehalten. Im Tierversuch liegt die Menge, die aus einer nichttoxischen Dosis eine tödliche macht, um ein Drittel höher als die nichttoxische Menge. Bei intravenöser Einspritzung wird ein kleinerer Teil des Farbstoffes im Laufe der nächsten 2–3 Tage im Blut gefunden und durch die Nieren ausgeschieden; der größere Teil wird durch die Leber in die Galle ausgeschieden, gelangt dadurch in den Darm; von hier aus wird ein Teil im Darm wieder aufgenommen; ein anderer Teil wird mit den Faeces ausgeschieden; Jod konnte bis zu 14 Tagen im Stuhl beim Normalen nachgewiesen werden. Liegen Lebererkrankungen vor, dann ist die Ausscheidung durch die Galle gestört. In diesen Fällen erfolgt sie zum Teil durch die Nieren; noch 3 Wochen nach der Einspritzung konnte in solchen Fällen Jod im

Urin nachgewiesen werden. Bei der Darreichung per os oder per anum werden starke Reizungen des Magen-Darmtraktus beobachtet; der Farbstoff wird vom Dickdarm, möglicherweise auch vom Dünndarm aufgenommen und gelangt über den Pfortaderkreislauf zur Leber und ins Blut. Von hier aus beginnt der oben geschilderte Kreislauf. Bei Überdosierung sind Leberschädigungen, Schädigungen der Nieren und der Milz nachgewiesen; ferner nach den Befunden von Merck Entzündung der Lungen und des Dünndarms. Diese pathologisch-anatomischen Befunde entsprechen den Krankheitsbildern. *Maurer* und *Gatewood* weisen auf die Wahrscheinlichkeit hin, daß die Farbstoffe gelöst und in kolloidaler Form im Körper transportiert werden.

Die chemische Zusammensetzung macht das von vornherein wahrscheinlich. Wie ich oben schon ausführte, zersetzt schon die Kohlensäure der Luft das Jodtetragnost, indem sie Natriumkarbonat abspaltet und den Farbstoff in das unlösliche, weißblau gefärbte Hydroxyd überführt. Bei der Einspritzung in das Blut ist bei der erheblichen Menge lose gebundener Kohlensäure im Venenblut schon a priori anzunehmen, daß ein erheblicher Teil des Farbstoffes so zersetzt wird. Diese feine kolloidale Suspension im Blut wird von den Phagocyten aufgenommen und im retikulo-endothelialen Zellsystem abgelagert, wie das *Aschoff* und seine Schüler von anderen Farbstoffen nachgewiesen haben; ein anderer Teil mag in der Leber noch weitere Umsetzungen erfahren, jedenfalls ist hierdurch erklärt, daß ein Teil des Farbstoffes nicht in der Galle wiederzufinden ist, wie *Maurer* und *Gatewood* hervorheben. *Unrichtig ist jedenfalls die oft vertretene Ansicht, daß Jodtetragnost in 24 oder 36 Stunden aus dem Körper wieder ausgeschieden ist.* Vor dem in der Literatur wiederholt zu findenden Vorschlag, erst das Mittel per os, falls das keinen Erfolg gibt, es nach einigen Tagen intravenös zu geben, kann daher nicht eindringlich genug gewarnt werden. Es muß auch nach den Beobachtungen anderer Autoren und nach den bei uns gemachten durchaus damit gerechnet werden, daß die Kapseln sich ganz unregelmäßig im Darm lösen — was auch in den beiden beschriebenen Fällen von Sch. und Sp. so war — und daß es vielleicht erst am folgenden oder zweiten Tag zur Aufnahme des Farbstoffes kommt. Es ist dann natürlich auch die Ausscheidung, zumal wenn der Stuhlgang etwas angehalten ist, was z. B. bei Michael Sp. der Fall war, verzögert.

Gerichtlich-medizinisch erhoben sich eine Reihe von interessanten Fragen. Nach der schweren Erkrankung prüfte der Röntgenologe noch einmal alle möglichen Fehlerquellen nach.

Dabei bemerkte er, daß auf den beiden stets zur Einspritzung verwandten Flaschen die Daten vom 28. X. und vom 8. X. 1926 standen. Am 29. XI. 1926 hatte er für den Apotheker 2 Flaschen Jodtetragnost 6,0/40,0 steril und Atropin-

lösung 1,0/1000 50,0 steril aufgeschrieben; die Atropinflasche, welche ebenso wie die beiden andern Flaschen stets für diesen Zweck benutzt wurden, zeigte das Datum des 10. VII. 1926. Er erhob die Frage, ob die Lösungen ausreichend sterilisiert seien, da doch die Flaschen anscheinend nicht ausgekocht worden wären. Aus einer der beiden Flaschen erhielten die beiden Patienten nacheinander mit einer 50 ccm Rekordspritze je 20 ccm; es fiel auf, daß hinterher, obwohl nur 40 g aufgeschrieben gewesen waren, noch 8 ccm Lösung sich in der Flasche befanden. Die je 20 ccm betragende Lösung wurde durch Aufsaugen von steriles Aqua destillata (Ampullenwasser) auf 40 ccm gebracht. Der Apotheker gab an, daß er die Flaschen zuerst grobmechanisch unter der Wasserleitung gereinigt habe, bis der ganze Bodensatz entfernt gewesen sei; danach habe er die Flaschen mit absolutem Alkohol gereinigt und wiederholt mit heißem destilliertem Wasser nachgespült, um den Alkohol zu entfernen. Die Flaschen seien zweifellos dadurch auf einwandfreie Weise keimfrei gemacht. Die Herstellung der Jodtetragnostlösung sei in der Art erfolgt, daß er zuerst auf einem Pergamentblättchen je 6 g des Farbstoffs abgewogen habe, diesen in die gereinigten Flaschen getan habe und dann je 34 g frisch abgekochtes destilliertes Wasser zugewogen habe; er habe also das Pulver direkt in der Flasche gelöst. Er sei insofern von der Vorschrift von *Merck* abgewichen, als er die ganze Lösung nicht mehr gekocht habe: das habe er absichtlich unterlassen, weil er eine Zersetzung des Präparates befürchtet habe; andererseits habe das Präparat wegen des starken Jodgehalts eine bakterizide Wirkung; das Abkochen erübrige sich auch aus diesem Grunde. Er habe aber auch die Lösung nach der Herstellung nicht mehr filtriert, da es sich ja um ein krystallinisches Produkt handele, das sich restlos löse. Woher die 8 ccm überschüssiger Lösung kämen, könne er sich nicht erklären, wenn der Arzt 2 mal genau je 20 ccm entnommen habe. Wenn er aber wirklich beim Abmessen des destillierten Wassers zuviel genommen haben sollte, dann hätten ja die Patienten unbedingt entsprechend weniger von dem Farbstoff erhalten, denn von diesem habe er nur ein Gläschen von 20 g Fassung gehabt, in dem nur noch ein Rest darin gewesen sei und ein Fläschchen von 4 g; eine Überdosierung sei also schon aus Mangel an Jodtetragnost unmöglich gewesen. Als er allerdings beim Abwiegen den Inhalt des 4 g-Fläschchens zu dem Pulver aus der angebrochenen Flasche geschüttet habe, sei ihm aufgefallen, daß dieses letztere in der Farbe etwas heller aussähe; er habe sich aber dabei weiter nichts gedacht.

Die besondere Art der Sterilisation halte ich in diesem Falle für bedeutungslos; denn tatsächlich ist das Präparat bei dem starken Jodgehalt baktericid; auch hat bei der Sektion sich kein Befund ergeben, der für eine Infektion sprach. Das ältere Präparat scheint, nach der Farbe zu urteilen, sich in der schon von mir erwähnten Weise chemisch verändert zu haben. Ich machte deshalb sofort bei der Vernehmung in der Apotheke den Versuch, zu prüfen, ob das Filtrieren wohl zweckmäßig wäre.

Wir stellten 2 Lösungen von Jodtetragnost 1,0/10,0 her; durch die eine wurde Leuchtgas hindurchgeleitet, sie war mit frischem destilliertem Wasser hergestellt; nach der Durchleitung von Leuchtgas zeigte sich sehr wenig weißlich-blauer Niederschlag nach dem Stehenlassen. Die andere Lösung wurde — um einen stärkeren Niederschlag zu erzielen — mit Leitungswasser hergestellt. Das Leitungswasser hier ist gechlort, freies Chlor ist aber in dem Leitungswasser bei der chemischen Untersuchung nicht mehr nachzuweisen. Der Apotheker nahm 2 etwa 12—14 cm hohe Kölbchen, setzte einen sauberen Glastrichter mit einem Filterpapier darauf und

filtrierte die Lösungen; es war die Methode, wie sie in den Apotheken üblich ist. Die durch das Filter gelaufenen Tropfen fielen aus dem Glastrichter etwa 7 cm hoch durch die Luft, ehe sie sich auf dem Boden des Kölbchens sammelten. In beiden Kölbchen bildete sich (nach dem Passieren des Filters) eine feine, kaum sichtbare Decke auf der Lösung, die jedesmal, wenn ein neuer Tropfen herunterfiel, durchgerissen wurde.

Es war ganz augenscheinlich, daß entweder der kolloidale Niederschlag das Filter passierte, oder daß infolge der besonders innigen Berührung der Lösung mit der Luft sich neue Zersetzungprodukte bildeten. Da aber außerdem durch die Versuche der Firma Merck für den Tierversuch erwiesen ist, daß auch das Hydroxyd des Jodtetragnosts nicht giftiger ist als dieses selbst, und da nach dem Bericht der Firma die Ampullenlösungen mit dem kolloidalen Niederschlag auch für Menschen ebenso verträglich sind wie das rein gelöste Mittel, so kann hier nicht die Ursache der schweren Erscheinungen liegen. Die Vorschriften über das Filtrieren und Kochen der Lösung erscheinen entweder überflüssig, oder sie müßten jedenfalls so geändert werden, daß die filtrierte Lösung nicht wiederum ausgiebig mit der Luft in Berührung gebracht wird.

Es mußte also — wenn man die Dosierung von 2 mal 3 g in einer Woche, die noch im Bereich des bisher als zulässig Erachteten lag, nicht verantwortlich machen wollte — nach einer anderen Ursache geforscht werden. Schon bei der Sektion der Leiche hatten die schweren Veränderungen einem zuschauenden Kollegen den Ausruf entlockt: Das sieht beinahe wie eine Metallvergiftung aus! Ich forschte deshalb sofort in dieser Richtung.

Michael Sp. (II.) war vom 5. XI. im Krankenhaus; er starb am 6. XII.; am 30. XI. erhielt er die Einspritzung, die von den schweren Erscheinungen gefolgt war. Während des gesamten Krankenhausaufenthaltes hat er kein Arsen, Quecksilber, kein Salvarsan, kein Jod bekommen; ein Verdacht auf Lues bestand nicht. Sp. war Werkhelfer bei der Eisenbahn; er war also auch in gewerblicher Beziehung keinen besonderen Schäden ausgesetzt gewesen. Seit dem 15. V. 1920, also über 6 Jahre, war Sp. Mitglied der Krankenkasse. Nach Auskunft der Kasse ist er nur vom 25. IX. 1926 bis 10. X. 1926 wegen Magendarmkatarrh und vom 25. X. 1926 ab erneut wegen desselben Leidens erwerbsunfähig krank gewesen. Sonst hat er die Kasse nicht in Anspruch genommen. An Medikamenten hat er von seinem Hausarzt nur Tct. opii spl. und Veronal erhalten. Der Hausarzt schreibt noch: „Bemerken möchte ich noch, daß die elektischen Anfälle im letzten halben Jahre viel häufiger auftraten als früher.“

Der Sicherheit halber wurden die gesamten Organe an das chemische Institut von Professor Popp nach Frankfurt zur Untersuchung gesandt; auf meine Veranlassung wurde auch auf andere Gifte, insbesondere auf Arsen und Quecksilber gefahndet. Die Untersuchung ergab folgendes:

1. In dem Urin, der am Tage vor dem Tode entnommen war, also 5 Tage nach der Einspritzung, waren noch Spuren gebundenen Jods nachzuweisen; Phenolphthalein konnte nicht mehr nachgewiesen werden.

2. Freies Jod konnte weder in der Leber, der Gallenblase, noch im Urin nachgewiesen werden.

3. Arsen wurde nicht in den Organen gefunden.

4. Die Prüfung auf Quecksilber in der Leber, Milz, Niere, Magen, Dünnd- und Dickdarm sowie Darminhalt ergab Spuren von Quecksilber. In etwa 900 g Organteilen, die in erster Linie als Ausscheidungsorgane für Quecksilber (Niere, Magen, Darm) in Frage kommen, wurden *rund 30 mg Quecksilber* gefunden.

Dieser Befund von Herrn Professor *Popp* war nach den bisher erhaltenen Angaben überraschend! Die Firma *Merck* hatte auf meine Bitte den Rest der bei Sp. und Sch. verwendeten Jodtetragnostlösung auf Quecksilber geprüft: die Prüfung fiel negativ aus; auch die von mir vorgenommene Prüfung der Atropinlösung war negativ. Im Krankenhaus konnte ein Irrtum nicht vorgekommen sein, denn in den Medikamentenschränken der Stationen war kein Quecksilberpräparat und in den Arzneibüchern der Station, die ich selbst geprüft habe, ist in der fraglichen Zeit kein Quecksilberpräparat verschrieben worden. Es blieb die Möglichkeit, daß entweder Sp. ein Quecksilberdepot mit in das Krankenhaus gebracht hatte (von einer früheren Behandlung), dann war es wohl nicht sehr erheblich, denn irgendwelche Zeichen einer Quecksilbervergiftung waren bei ihm nicht zu entdecken, und sie wären der ungemein sorgfältigen Untersuchung wohl kaum entgangen; die wiederholten Urinuntersuchungen ergaben auch niemals Eiweiß oder Formbestandteile. Man hätte in diesem Falle vielleicht auch erwarten können, daß die Verabreichung von 3,0 g Jodtetragnost per os eine größere Wirkung ausgelöst hätte. Das alles war aber nicht der Fall. Sp. konnte aber auch das Quecksilber zwischen der ersten und zweiten Verabreichung des Jodtetragnosts zu sich genommen haben; ratselhaft ist dann nur die Herkunft. 30 mg Quecksilber entsprechen einer Menge von 0,036 g Sublimat; selbst wenn man annimmt, daß ein erheblicher Teil bei den Durchfällen mit ausgeschieden ist, kommt man kaum an die toxische Dosis heran. *Immerhin wird das Quecksilber eine gewisse Rolle bei dem traurigen Ausgang der Vergiftung gespielt haben.* Ich selbst bin der Ansicht, daß das Quecksilber etwa in der vorgefundenen Menge als Depot bereits mit ins Krankenhaus hineingekommen ist; in dieser Menge brauchte es keine klinischen Vergiftungserscheinungen mehr zu machen. Vielleicht aber waren die epileptiformen Krämpfe, die Sp. erst seit einer gewissen Zeit hatte, als eine Quecksilberwirkung aufzufassen. Dann war es erklärlich, daß sie im Krankenhouse, wo er kein Hg mehr erhielt, nicht mehr auftraten.

Klinisch machen ja die Jodtetragnosterkrankung und die Quecksilbervergiftung ähnliche Erscheinungen, nur daß bei der Quecksilbervergiftung eine Nierenschädigung die Regel ist, während sie bei der Jodtetragnostvergiftung nur selten beobachtet worden ist; die Ursache ist aber vielleicht darin gegeben, daß *bisher* die meisten Jodtetragnostvergiftungen leichter Art waren. Herr Professor *Wilke* möchte die in unserem Falle beobachteten Nierenschädigungen eher dem Jod-

tetragnost zuschreiben als dem Quecksilber. Makroskopisch waren die Nieren, die 12:6:3,5 cm groß waren, stark bluthaltig, von weiß bis blaßrosa Farbe. Sie ließen sich leicht entkapseln, die Venensterne traten nicht auffallend hervor, das Gewebe erschien nicht getrübt; insbesondere war weder an der Rinde noch an den Pyramiden ein bei der Sublimatniere so oft beschriebener graurötlich oder grauweißlicher Farbton wahrzunehmen. Nach dem Stadium der Vergiftung würde man das Bild der roten Sublimatniere erwarten müssen, wie es *Nakata*<sup>29</sup> beschrieben hat. Am auffallendsten ist bei unserem Befund, daß nirgends in den nekrotischen Kanälen und Tubuli Verkalkungen zu finden sind; nur in den Interstitien der Papillen fanden sich vereinzelte Kalkschollen, die ja aber an dieser Stelle nicht für eine Sublimatvergiftung charakteristisch sind. Regenerationserscheinungen waren allerdings in bescheidenem Umfang auch bei Sp. festzustellen. Die Quecksilbereinnahme muß jedenfalls vor der intravenösen Einspritzung erfolgt sein; es wären bis zum Tode also mindestens 7 Tage verstrichen; in diesem Stadium sieht man bei einer Quecksilbervergiftung mit einer gewissen Regelmäßigkeit Kalkablagerungen in den geschädigten Kanälchen. Klinisch ist, wie in unserem Falle, Anurie nicht selten, doch findet man bei einer Quecksilbervergiftung meistens erhebliche Eiweißmengen im Urin, während bei Sp. auch in dem letzten Urin nur sehr spärlich Eiweiß festgestellt wurde. Ödeme fehlen nach *Fahr*<sup>30</sup> bei der Quecksilbervergiftung, dagegen wird gelegentlich eine Blutdrucksteigerung beobachtet. Bei Sp. waren an Pleuren, Pia, Darm und Bauchfell erhebliche Ödeme gefunden; 150 ccm Flüssigkeit in der Bauchhöhle, 120 ccm Flüssigkeit in der rechten Brusthöhle, Blutdrucksteigerung wurde trotz der Adrenalingabe nicht festgestellt. Auch Magen und Speiseröhre boten nicht das Bild einer typischen Quecksilbervergiftung, wie *Kramer*<sup>31</sup> es 1918 zusammenfassend geschildert hat. Die Farbe war bei beiden Organen mehr blau-schiefergrau, die Gefäße stark injiziert, die Konsistenz nicht sehr vermehrt; von lederartiger Beschaffenheit könnte bei diesen Organen keinesfalls gesprochen werden. Die Veränderungen an den oberen Teilen des Dünndarms waren ebenso erheblich wie an den unteren Teilen und am Dickdarm. Erst an den unteren Teilen des Dünndarms und am Dickdarm fiel die Konsistenzvermehrung und die derbe Beschaffenheit der Darmwand auf. Bei der Sublimatvergiftung pflegt der Dünndarm aber selbst bei länger dauernder Vergiftung nur geringe Veränderungen aufzuzeigen. Heilbornsche Niederschläge in der Submukosa waren nirgends zu finden.

Die Leberveränderungen, insbesondere die Schädigungen an den Kupferschen Sternzellen, möchte ich dem Jodtetragnost zuschreiben.

Der pathologisch-anatomische Befund ist also für eine Quecksilbervergiftung nicht durchweg charakteristisch. Auf der anderen Seite

wird man schon nach den klinischen Erscheinungen annehmen können, daß eine Jodtetragnostvergiftung anatomisch ein der Sublimatvergiftung ähnliches Bild ergeben wird.

Die ungeklärte Herkunft und Dosis des Quecksilbers sind natürlich für Arzt und Apotheker eine starke Entlastung. Man wird zugeben müssen, daß das Quecksilber als mittelbare Todesursache mit in Betracht kommen kann. Auf der anderen Seite steht nach dem zeitlichen Verlauf, nach der Wirkung des Jodtetragnosts im allgemeinen und nach dem pathologischen Befund für mich fest, daß die *unmittelbare* Todesursache das Jodtetragnost gewesen ist. Wir wissen aus den Tierexperimenten und den Beobachtungen an Menschen, daß die verträgliche Dosis unmittelbar neben der toxischen liegt; wir wissen ferner, daß die Ausscheidung aus dem Körper sich bis zu drei Wochen hinziehen kann. Man braucht deshalb gar nicht an eine Kumulation oder an anaphylaktische Wirkung zu denken; es ist einleuchtend, daß bei einem Mann von 53 kg Körpergewicht eine Dosis von 6,0 g Tetrajodphenolphthalein-Natrium in 7 Tagen zu einer schweren Vergiftung führen kann, wenn mir auch wohl bekannt ist, daß *das nicht immer* der Fall *sein muß*; aber dasselbe wissen wir ja von anderen Giften. Beweisend für die Giftwirkung des Jodtetragnost ist auch die unter denselben klinischen Erscheinungen verlaufende Vergiftung des Patienten Sch. (I), bei dem sicher Quecksilber keine Rolle spielt und die ebenfalls leicht hätte einen katastrophalen Ausgang nehmen können. Ich habe aber nicht angenommen, daß der behandelnde Arzt gegen „die Übung eines gewissenhaften Arztes“ verstoßen habe, da er einmal nach den meisten Veröffentlichungen annehmen mußte, daß Jodtetragnost nach 24—48 Stunden aus dem Körper wieder ausgeschieden sei, andererseits das von ihm gewählte Verfahren von mehreren erfahrenen Ärzten als Methode der Wahl unbedenklich empfohlen wurde. Er hatte überdies bei einer großen Anzahl von Einspritzungen — allerdings nur von 3,0 g — niemals störende Nebenerscheinungen gehabt, so daß er wohl glauben durfte, auch mit der nun verwendeten Menge noch im Rahmen der zulässigen und ungefährlichen Dosis zu sein. Eine weitere Strafverfolgung kam deshalb meines Erachtens nicht in Frage. Nachdem aber dieser Todesfall und die schwere Erkrankung des anderen Patienten die Gefährlichkeit des Mittels dargetan hat, würde ich es für einen Kunstfehler halten, wenn noch einmal in einem so kurzen Zeitraum die doppelte Dosis des Mittels gegeben würde; denn „*an Diagnostik darf kein Mensch sterben: dies ist ohne weiteres klar*“, wie Hermann<sup>32</sup> sagt. Außerdem hat dieser Fall cindringlich darauf hingewiesen, wie vorsichtig man die Anamnese und etwa vorausgegangene Behandlung aufklären muß; wir sind auch keineswegs über die Frage der individuellen Empfindlichkeit gegenüber dem Präparat schon im

klaren, und auch Ausscheidung und pathologische Veränderungen sollten viel ausgiebiger, als das bisher geschehen ist, geprüft werden; denn das ist wohl sicher, daß das Verfahren der Darstellung der Gallenblase mit Metallsalzen auf der Röntgenplatte nicht mehr verschwinden wird. *Aber die Pflicht, unbedingt solche Erkrankungen und Todesfälle zu vermeiden, bleibt bestehen.*

Obwohl der pathologisch-anatomische Befund bei dem Mitwirken des Quecksilbers das Bild der Tetrajodphenolphthalein-Natriumvergiftung vielleicht nicht ganz rein zeigt, hielte ich doch die Veröffentlichung für geboten, weil es sich um den ersten zweifellos auf das Präparat zurückzuführenden Todesfall handelt.

---

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. **84**. 1925. — <sup>2</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. **84**. 1925. — <sup>3</sup> Münch. med. Wochenschr. **47**. 1925. — <sup>4</sup> Münch. med. Wochenschr. **44**. 1926. — <sup>5</sup> Klin. Wochenschr. **29**, 4. - - <sup>6</sup> Münch. med. Wochenschr. 1926. — <sup>7</sup> Wien. klin. Wochenschr. **25**. 1926. — <sup>8</sup> Radium und Röntgenkunde **5**. 1926. — <sup>9</sup> Med. Klinik **52**. 1925. — <sup>10</sup> Wien. klin. Wochenschr. **14**. 1926. — <sup>11</sup> Zeitschr. f. Röntgenkunde **11**. 1926. — <sup>12</sup> Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **1**. 1926. — <sup>13</sup> Wien. klin. Wochenschr. **42**. 1925. — <sup>14</sup> Klin. Wochenschr. **30**. 1926. — <sup>15</sup> Klin. Wochenschr. **30**. 1926. — <sup>16</sup> Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **5**. 1926. — <sup>17</sup> Lehrbuch der Pharmakologie 1922. — <sup>18</sup> Arch. f. Verdauungskrankh. **37**. 1926. — <sup>19</sup> Münch. med. Wochenschr. **39**. 1926. — <sup>20</sup> Münch. med. Wochenschr. **20**. 1926. — <sup>21</sup> Münch. med. Wochenschr. **20**. 1926. — <sup>22</sup> Münch. med. Wochenschrift **27**. 1926. — <sup>23</sup> Med. Klinik **20**. 1926. — <sup>24</sup> Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen **35**, 2. 1926. — <sup>25</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. **84**, 2. 1925. — <sup>26</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. **84**, 1. 1925. — <sup>27</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. **84**, 1. 1925. — <sup>28</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. **84**, 1. 1925. — <sup>29</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. von Ziegler-Aschoff, **70**. 1922. — <sup>30</sup> Henke-Lubarsch, Handb. d. sp. path. Anat. u. Histol. **6**. 1925. — <sup>31</sup> Zeitschr. f. Medizinalbeamte u. Krankenhausärzte 1918. — <sup>32</sup> Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **34**, 1—2. 1926.
-