

(Aus dem Institut für Gerichtliche und Soziale Medizin der Universität Bonn.
Direktor: Prof. Dr. F. Pietrusky.)

Experimentelle Untersuchungen zur Pathologie der gewerblichen Arsenwasserstoffvergiftung¹.

Von
Priv.-Doz. Dr. G. Schrader.

I.

Von den Arsenverbindungen ist der gasförmige Arsenwasserstoff (AsH_3) wohl die giftigste. Er vermag noch in der enormen Verdünnung von 1:20000 Teilen Luft schwere toxische Erscheinungen hervorzurufen (*Leschke*). Seit geraumer Zeit hat er eine erhebliche gewerbepathologische Bedeutung, da bei der Einwirkung von Säuren auf Metalle, die durch Arsen verunreinigt sind, sich in den verschiedensten gewerblichen Betrieben AsH_3 als gefährliches Nebenprodukt entwickeln kann (*Gerbis, Jaeger, Teleky*). So wurden in Salzsäure 0,24%, in Schwefelsäure 1,2—1,6% As nachgewiesen. Aber auch in Metallen wie Zink, Kupfer, Blei, Zinn u. a. findet sich As in wechselnden Mengen als Verunreinigung. Da aus wirtschaftlichen und betriebstechnischen Gründen sich diese As-Beimengungen nicht vermeiden lassen, bildet für eine große Reihe industrieller Betriebe das unbeachtete und oft unerwartete Auftreten von AsH_3 eine nicht zu unterschätzende und vielfach latente Gefahr, die immer wieder zu schweren Vergiftungen Anlaß gibt. Unter Umständen spielen dabei verschiedenartige Momente in schwer analysierbarem Zusammenwirken eine Rolle, wie stärkerer Säure- oder Arsengehalt der Materialien oder eine Änderung des Betriebsvorganges (*Teleky*). Nachdem bereits im Jahre 1918 *Heffter* 116 Fälle von AsH_3 -Vergiftung aus der deutschen und französischen Literatur zusammengestellt hat und andererseits von *Glaister* und *Lodge* vor dem Kriege 120 Vergiftungen aus dem englisch-amerikanischen Sprachkreis berichtet sind, läßt sich im letzten Jahrzehnt eine zunehmende Häufung solcher Vergiftungsunfälle feststellen. Teils sind es einzelne Vorkommnisse, die sich bisweilen in Betrieben ereignen, wo der gleiche technische Gang

¹ Herrn Prof. Dr. *Merkel* zu seinem 60. Geburtstage, am 7. VI. 1933, gewidmet.

seit Jahren ohne Zwischenfall durchgeführt wird. Teils sind es Massenvergiftungen, die einen mehr oder weniger großen Arbeiterkreis betreffen. Der eindrucksvollste Vorfall letztgenannter Art dürfte das Massengunglück in den Wilhelmsburger Zinnwerken bei Hamburg gewesen sein, wo im Jahre 1931 von 20 erkrankten Arbeitern 11 starben (*Leschke*). Die Mortalität, die bei dieser Katastrophe auffallend hoch war, wird im allgemeinen auf 28—30% geschätzt (*Flury-Zernik, Gerbis, Heffter*).

Obwohl nun eine ganze Reihe von Publikationen über gewerbliche AsH_3 -Vergiftung vorliegen, sind dabei doch noch manche Fragen ungeklärt. Wenn man die diesbezügliche Literatur durchsieht, so muß man die Feststellung machen, daß gerade das pathologisch-anatomische Bild, vor allem die Histopathologie dieser Vergiftung, noch in verschiedener Beziehung der Ergänzung bedarf. Teils fehlen in den Veröffentlichungen entsprechende Angaben, teils ist eine histologische Untersuchung wegen fortgeschrittener Leichenzersetzung nicht mehr verwertbar gewesen. So weit dann für eine Analysierung des histologischen Bildes brauchbare Untersuchungen vorliegen, betreffen sie einen sehr wechselnd langen Krankheitsverlauf bis zum tödlichen Ausgang und vermerken eine Reihe sehr verschiedenartiger Befunde, deren systematische Zusammenfassung zur Gewinnung genauerer Einblicke in das pathologische Geschehen der gewerblichen AsH_3 -Vergiftung wünschenswert erscheint. Eine eigene Beobachtung gab hierzu den Anlaß und regte zu dieser Untersuchung deshalb besonders an, weil es sich um einen erst am 13. Tage nach der Vergiftung eingetretenen Todesfall handelt, der in der Kette der bisherigen genauen histopathologischen Untersuchungen den am spätesten eingetretenen tödlichen Ausgang bildet. Eine Reihe bemerkenswerter Befunde und ihr Vergleich mit dem bisher auf diesem Gebiet Bekannten warf verschiedene Probleme auf, deren Beantwortung auf experimentellem Wege versucht wurde, worüber im zweiten Teil dieser Arbeit berichtet werden soll.

Der im folgenden beschriebene Unfall ereignete sich in einem chemischen Betriebe bei der Cadmiumgewinnung, wo vor Jahren bereits eine (nicht veröffentlichte) Massenvergiftung mit 10 Erkrankungen — darunter 1 Todesfall — beobachtet wurde. In ähnlichen Betrieben kam es wiederholt zu AsH_3 -Vergiftungen (*Teleky*).

Der 50 Jahre alte Arbeiter Ch. H. erkrankte akut während der Arbeit. Über seinem Arbeitsplatz war seit der früheren Massenvergiftung ein elektrisch betriebener Ventilator angebracht. In der Zwischenzeit waren keine weiteren Vergiftungen beobachtet worden. Am Tage des Unfalls soll seiner Angabe nach der Ventilator von ihm ordnungsgemäß in Gang gesetzt gewesen sein. Doch wurde nach seiner Erkrankung festgestellt, daß der Ventilator *nicht* lief. Ob er von H. versehentlich nicht eingeschaltet oder infolge einer Stromunterbrechung unbemerkt außer Betrieb gesetzt war, ließ sich nachträglich nicht mehr sicher ergründen. H. erkrankte mit Übelkeit und Erbrechen und kam unmittelbar aus

der Fabrik zum Arzt, der aus den charakteristischen Zeichen sofort die Diagnose „AsH₃-Vergiftung“ stellte. Der Urin war blutigrot, der Gang unsicher, schwankend, das Gesicht gedunsen und gerötet, desgleichen auch Mund- und Rachenschleimhaut. Die Augenbindehäute zeigten schwach ikterischen Farbton. In den Händen taubes Gefühl, die peripherischen Nerven druckempfindlich. Am folgenden Tage starker Ikterus, der sich allmählich zurückbildete und zuletzt ganz abgeklungen war. Dafür trat eine zunehmende fahle Blässe in Erscheinung. Die Diurese war von Anfang an sehr mangelhaft, durchschnittlich nur 80 ccm am Tage. Die blutige Verfärbung des Urins ließ langsam nach, doch blieb die Ausscheidung bis zum Ende sehr gering. Albumen +. In den ersten 8 Tagen bestand dauernd Erbrechen, die Nahrungsaufnahme war so gut wie unmöglich, da auch leichteste Kost erbrochen wurde. Nur kleine Schlucke von Tee oder Milch wurden behalten. Während die Schmerzhaftigkeit der peripherischen Nerven schwand, trat am 10. Tage nach der Vergiftung plötzlich Atemnot ein. Unter zunehmender Atemnot und Benommenheit starb H. am 13. Tage nach dem Unfall. Ödeme oder Durchfälle waren während des ganzen Verlaufs nicht aufgetreten. (Weitere Angaben über Blutbild usw. waren nicht zu erhalten, da die Behandlung nicht in einem Krankenhaus erfolgte.)

Die *Leichenöffnung* wurde 24 Stunden p. m. ausgeführt, nachdem die Leiche bereits nach 12 Stunden in die Kühlanlage unseres Instituts aufgenommen war. Fäulnisveränderungen wurden auf diese Weise nach Möglichkeit zurückgehalten, waren bei der Sektion am Magen-Darmtraktus aber schon deutlich. Aus dem Sektionsbefund sei nur das Wesentlichste mitgeteilt: An den Totenflecken und der Hautfarbe keine Auffälligkeiten, kein Ikterus, nur ganz schwacher Stich ins Gelbliche in der Farbe der Skleren. Geringe Knöchelödeme. Schwachbräunlich-rote Farbe der Skelettmuskulatur, die am Schluß der Sektion einen deutlichen Übergang ins Graubraune zeigt; keine besondere Trübung. Seröser Erguß im Herzbeutel von 150 ccm und dunkelbrauner Farbe. Herzdilatation. Blut dunkelblaurot, nicht lackfarben. Serum bräunlich, Speckhaut von auffallend grauer Farbe. Herzmuskel bräunlichrot, die Farbe geht nach etwa 2stündigem Liegen an der Luft in einen auffallend graubraunen Ton über. Makroskopisch am Herzmuskel keine besonderen Veränderungen. Lungenödem und geringes Emphysem. Im Kehlkopf je ein etwa linsengroßer geschwüriger Defekt an der Hinterwand und den beiden Stimmbändern, zum Teil bis zum Knorpel reichend. Geringes Ödem der Kehlkopfschleimhaut, Knorpel hellgelb. Starke Hämosiderose von Milz und Leber. Leber nicht vergrößert, makroskopisch keine gröbere Verfettung; Gallenblase ragt prall gefüllt unter dem Leberrand hervor. Trübe Schwellung beider Nieren mit stark verwaschener Zeichnung. Rinde stellenweise bis zu 1 cm verbreitert, Abgrenzung gegen das Mark an mehreren Stellen ganz unscharf. Allgemein dunkelbraunrote Farbe der Nieren, wobei sich das Mark von der Rinde durch besonders dunkelbraunen Farbton abhebt. In den Markkegeln stellenweise braunrötliche Streifungen. In der Harnblase 15 ccm gelblicher trüber Urin. Am Magen-Darmkanal keinerlei entzündliche Veränderungen. Am Gehirn keine besondere Verfärbung, keine Blutungen. Rotes blutreiches Knochenmark in den Röhrenknochen.

Spektroskopisch im Leichenblut (durchleuchtetes Ohr) zunächst nur Oxyhämoglobin. Nach längerem Stehen an der Luft im Blutserum Methämoglobin +, in den Blutkörperchen nur Oxyhämoglobin +. Im Herzbeutelerguß anscheinend ein Gemisch von Methämoglobin und Sulfhämoglobin.

Chemisch ließ sich in einem Sammelextrakt von Lunge, Leber, Niere und Blut Arsen — wenn auch nur in geringer Menge — nachweisen (nach *Marsh* und spektrographisch) (Dr. *Kühn*).

Auf die *histologische Untersuchung* sei etwas ausführlicher eingegangen, da die Befunde gerade im Hinblick auf die bisher vorliegenden Ergebnisse manches Bemerkenswerte zur Pathologie der AsH_3 -Vergiftung ergaben und für die weitere Problemstellung, die den Ausgang für die eigenen experimentellen Untersuchungen bildete, wesentlich waren:

Niere: Auffallend reichliche Einlagerung von großen Lymphocyten im interstitiellen Gewebe von Rinde und Mark mit eingestreuten neutrophilen Leukocyten und sehr reichlich eosinophilen Zellen; stellenweise ganze Nester von Eosinophilen. Die Glomerulusschlingen vielfach ödematös aufgetrieben mit deutlichen nekrobiotischen Vorgängen (verminderte Kapselkernfärbung, schattenartige Konturierung, Quellung der Kapselepithelien bis zur Nekrose, hyaline Umwandlung in ihren verschiedenen Stadien zu verfolgen). Reichlich kleinzellige Infiltration um die veränderten Glomeruli. Schwere Entartung der Tubuli contorti. (Vakuolige Degeneration mit Kernzerfall. Stellenweise schollige bräunliche Pigmente in den noch erhaltenen Zellen. In zahlreichen Kanälchen ist der Epithelsaum entweder ganz geschwunden oder in den unscharf konturierten Zellen nur vereinzelte blasig aufgetriebene Kerne zu sehen.) Epithelien der Henleschen Schleifen und der Sammelröhren weniger verändert. Sehr reichlich braunrote körnige Massen in den gewundenen und geraden Kanälchen, die sich mit Eosin blaßrot bis kräftig-rot färben. Stellenweise geformte Zylinder aus diesen Massen, abgestoßenen Epithelien und verfetteten Detritusmassen. Darin hin und wieder Blutkörperchenschatten zu erkennen. In einzelnen Zellen der gewundenen und geraden Kanälchen feine Kalkablagerungen. In den Sammelröhren vereinzelt Kalkzylinder. Verfettung nur spärlich in den nekrobiotischen Epithelien der Tub. contorti. Geringe Eisenpigmente in den Epithelien der Rindenabschnitte.

Leber: Die Leberzellen an manchen Stellen auffallend groß und blasig aufgequollen. Mehrfach Kernteilungen zu sehen. Andere Zellgebiete wieder sehr schlecht färbbar und nur schattenartig konturiert. Reichlich Gallenpigment in den Zellen. Sehr reichlich Eisenpigmente in den peripherischen Läppchenabschnitten. Geringe feintropfige Verfettung der Läppchenzentren. Reticulumzellen frei von Fett. Stellenweise zerfallene Blutkörperchen in den Capillaren. Interstitielles Bindegewebe etwas vermehrt und von mäßiger kleinzelliger Infiltration durchsetzt.

Milz: Blutreiche Milzräume mit massenhaft körnigen braunroten Pigmenten, zum Teil in Reticulumzellen gespeichert. Sehr starke Eisenreaktion.

Herz: Kleine herdförmige Nekrosen im Herzmuskel (Aufhebung der Kernfärbung, ganz blasse Tingierung der Muskelfasern, Quellung und eigenartig welliger Verlauf mancher Fasern). An anderen Stellen wieder zeigen die Muskelfasern eine Verminderung der Kerne, große blasige gequollene Formen dieser spärlichen Kerne, zahlreiche Kernteilungen. In der Umgebung solcher veränderter Bezirke, aber auch an anderen geringer entarteten Stellen, mehr oder weniger starke kleinzellige Infiltration, vorwiegend aus Lymphocyten bestehend. Herdförmige feintropfige Verfettung mit elektiver Beteiligung einzelner Muskelfasern. Keine Eisenpigmente.

Kehlkopf: Frische unspezifische Entzündung und Nekrose in der Schleimhaut und dem submucösen Gewebe.

Skelettmuskulatur: o. B., insbesondere keine Verfettung.

Gehirn: Keine Blutungen. In der Rinde bei der Xanthhydrolyse massenhaft Dixanthylharnstoffkryalle.

Knochenmark: Myeloblasten und Myelocyten, besonders reichlich eosinophile Myelocyten. Normoblasten, polychromatische Erythrocyten.

Blutausstrich (vom Leichenblut): Starke Anisocytose der Erythrocyten mit deutlicher Polychromasie. Mehrfach Mikrocyten, Blutschatten oder sehr blasse unscharf konturierte Erythrocyten zu sehen, keine Normoblasten.

Überblickt man das eben entwickelte Bild, so steht im Vordergrund des pathologischen Geschehens der überaus schwere degenerative Prozeß am Harnapparat. Weite Abschnitte der Nierenrinde sind in ihren tubulären Teilen des Epithels beraubt oder weisen ausgedehnte nekrobiotische Vorgänge daselbst auf. Unter diesen Umständen wäre es das Nächstliegende, den Tod auf eine Urämie zurückzuführen, eine Vermutung, die durch die positive Xanthhydroreaktion im Gehirn auch zunächst bestätigt wird. Es erhebt sich sofort die Frage, ob diese Nierenveränderungen nur sekundär auf den schweren Blutzerfall und die dadurch sicher in den Kreislauf ausgeschwemmten toxisch wirkenden Eiweißstoffe zurückzuführen sind oder nicht auch eine primär direkt an der Niere ansetzende Schädigung durch den AsH_3 annehmen lassen. Gewiß bildet die schwere Hämolyse und Hämoglobinurie das charakteristischste und meist sofort in Erscheinung tretende Zeichen der akuten schweren AsH_3 -Vergiftung. Früher glaubte man auch damit das ganze pathologische Geschehen erklären zu können, zumal ja auch im klinischen Bilde der ersten Tage die Anoxämie infolge des Blutzerfalles im Vordergrund der Erscheinungen steht. Aber die neuen klinischen Erfahrungen, die in den letzten Jahren vor allem bei dem Wilhelmsburger Massenunglück gesammelt (*Bertram* und *Fretwurst*, *Brack*, *Knack*, *Löning*) und durch genaue pathologisch-anatomische Untersuchungen ergänzt wurden, lassen keinen Zweifel mehr daran, daß schwere degenerative Prozesse sich an den parenchymatösen Organen abspielen, und zwar schon in den ersten Tagen nach der Vergiftung. Die wenigen für diese Beurteilung verwertbaren histopathologischen Mitteilungen der letzten Jahre lassen sich entsprechend dem klinischen Verlauf in 2 Gruppen gliedern. Die eine betrifft Vergiftungsfälle, wo der Tod bereits in den ersten $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ Tagen nach dem Unfall eintrat (*Meyer* und *Heubner*, *Nippe*, *Bertram* und *Fretwurst*). Bei der anderen Gruppe handelt es sich um Todesfälle zwischen 6 und 9 Tagen (*Spaeth* und *Soika*, *Grassmann*, *Löning*, *Schleussing* und *Seelkopf*).

Schon bei der erstgenannten Gruppe sind unter den histopathologischen Befunden neben dem an sich hier vorherrschenden Bilde des schweren Blutzerfalls und der hämoglobinurischen Nieren degenerative Prozesse im Bereich des Harnapparates zu finden, die vor allem von *Bertram* und *Fretwurst* schon zu Lebzeiten des Patienten bei einer Probeexcision gelegentlich der Nierendekapsulation erhoben wurden. Es handelt sich dabei um schwere nekrobiotische Vorgänge am tubu-

lären Apparat mit mehr oder weniger fortgeschrittener Epithelnekrose. An den anderen parenchymatösen Organen wurden zu diesem frühen Zeitpunkt nur geringe und wenig charakteristische Veränderungen gefunden.

Bei der II. Gruppe (Tod nach 6—9 Tagen) sind die degenerativen Erscheinungen schon sehr stark ausgeprägt und nähern sich in mancher Beziehung den Befunden bei meinem Fall, der als Todesfall am 13. Tage nach der Vergiftung eine Sonderstellung einnimmt. Die Epithelnekrose im Bereich der Nierentubuli hat zu diesem Zeitpunkt erheblichere Ausmaße erreicht, es findet sich schon Abstoßung der abgestorbenen Epithelien (*Schleussing* und *Soika*), ein Vorgang, der am 13. Tage dann seinen Höhepunkt erreicht haben dürfte, wo in meinem Fall bereits weite Abschnitte der Tubuli contort. ihr Epithel gänzlich verloren hatten. Einen bemerkenswerten Befund stellen nun in diesem Stadium noch die umfangreichen Lymphocyteninfiltrate in den verschiedenen Nierenabschnitten dar, die auch von *Schleussing* bereits am 9. Tage — anscheinend aber nicht in so ausgedehntem Maße — gefunden wurden. Ob es sich hierbei um etwas besonders Kennzeichnendes für die AsH_3 -Schädigung handelt, sei dahingestellt. Der von *Dibbern* (bei einem Todesfall am 9. Tage) erhobene Befund von einem Vorherrschen rundkerniger Zellen im Knochenmark könnte in Verbindung mit den eben genannten Ergebnissen für eine besondere Reizung des lymphatischen Systems sprechen. Man wird in Zukunft bei ähnlich gelagerten Fällen darauf besonderes Augenmerk richten müssen. Bei dieser II. Gruppe finden sich nun weiterhin Veränderungen an dem anderen für Giftabbau wichtigen parenchymatösen Organ, der Leber, die teils als Ausdruck einer Reizung (Mitosen der Leberzellen), teils als degenerative Vorgänge anzusprechen sind oder im Sinne einer toxischen Hepatitis z. B. von *Löning* gewertet werden. Eine in gleicher Richtung liegende, aber dabei weiter fortgeschrittene Schädigung der Leber ließ sich auch in meinem Fall erheben, wo es schon zu, wenn auch gering ausgeprägten, nekrotischen Prozessen gekommen war.

Besonders bemerkenswert erscheint mir nun in meinem Fall der Herzbefund, der mit seinen deutlichen herdförmigen Nekrosen eine schwere *Schädigung des Herzmuskels* darstellt, wie sie in den früheren Stadien der AsH_3 -Vergiftung anscheinend noch nicht in Erscheinung tritt. Es finden sich wohl Anzeichen einer anatomisch faßbaren Herzschiädigung im Beginn schon bei *Lönings* Fall (streifige Verfettung), doch sind die weiteren schweren degenerativen Herzprozesse meines Falles allein stehend. Sie nur auf die Anoxämie oder Urämie zurückführen zu wollen, scheint mir zu gesucht, da die ganzen eben entwickelten pathologischen Vorgänge zwingend für eine an den verschiedenen Organen angreifende und mit der Dauer des schweren klinischen Verlaufs sich fortschreitend

entwickelnde toxische Schädigung durch den AsH_3 sprechen dürften. Sicherlich ist die bei meinem Fall am 10. Krankheitstage plötzlich einsetzende und zunehmend sich verschlimmernde Atemnot ein Ausdruck dieser Herzmuskelschädigung gewesen. Damit wird auch die Frage des Todesmechanismus in diesem Fall kompliziert, der gewiß nicht allein auf die Urämie zurückzuführen ist. Auch in anderen Beobachtungen findet diese Annahme eine Stütze, wo bei ungestörter Diurese und fehlenden Anzeichen für urämische Vorgänge am 9. Tage der Tod unter kardialen Erscheinungen eintrat (*Dibbern*). Es soll mit diesen Ausführungen keineswegs die Bedeutung der Anoxämie bzw. Urämie für die Mehrzahl der tödlich ausgehenden AsH_3 -Vergiftungen gelehnet werden, sondern nur dieser bemerkenswerte Befund (auf den weiter unten noch besonders einzugehen sein wird) für spätere klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen zur Beachtung empfohlen werden.

Es sei noch kurz auf den Blutzerfall und die spektroskopischen Befunde eingegangen. Daß erstgenannter nicht auf die ersten Krankheitsstage beschränkt bleibt, wurde bereits von *Löning* festgestellt, der bei einem Patienten im klinischen Verlauf ein Fortschreiten bis zum 11. Tage feststellen konnte. Histologisch ließen sich für einen solchen Vorgang gewisse Anzeichen auch bei meinem Fall noch am 13. Tage ermitteln (Blutbild, Blutkörperchenzerfall in Niere und Leber). Es scheint gelegentlich dieser Blutzerfall in Schüben zu verlaufen, was besonders durch eine Beobachtung von *Heubner* nahegelegt wird, wo nach anfänglicher Hämoglobinurie unvermittelt aus der rüstig fortschreitenden Erholung heraus am 5. Tage eine erneute starke Hämoglobinurie einsetzte. Der spektroskopische Befund von Methämoglobin im Blutserum, der erst nach längerem Stehen an der Luft zu erheben ist, ist schwer zu deuten. Erstmalig wurde dieses Phänomen von *Meyer* und *Heubner* bei gewerblichen AsH_3 -Vergiftungen gefunden, nachdem *Joachimoglu* bei experimentellen Untersuchungen früher schon nachgewiesen hatte, daß AsH_3 eine Umwandlung von Oxyhämoglobin zu Methämoglobin und gleichzeitig eine Reduktion von Hämoglobin bewirke. Ähnliche Beobachtungen wie von *Meyer* und *Heubner* wurden später von *Graßmann* und *Löning* gemacht. *Löning* erklärte das Fehlen von Methämoglobin am frisch entnommenen Blut mit den starken blutzerstörenden und sauerstoffzehrenden Kräften des Giftes. Erst durch nachträgliche O_2 -Anreicherung des an der Luft stehenden Blutes kommt es zur Methämoglobinbildung. Der entsprechende Befund in meinem Fall liegt in gleicher Richtung, wobei besonders die auffallende *Farbänderung* der Skelet- und Herzmuskulatur *im Verlauf der Sektion* hervorgehoben sei, die wohl gleichfalls durch Methämoglobinbildung unter dem Einfluß des Luftsauerstoffs erklärt sein dürfte.

Der im vorstehenden durchgeführte Versuch einer systematischen Analysierung des histopathologischen Geschehens bei der schweren gewerblichen AsH_3 -Vergiftung wurde unternommen, weil in letzter Zeit die Frage der *Dauerschäden nach Arsenwasserstoffvergiftung* auftauchte. Die Mortalität ist bei den verschiedenen beobachteten Vergiftungen sehr wechselnd, wird — wie bereits angeführt — im Durchschnitt auf etwa 30% geschätzt. Es dürften hierbei aber schwerlich vergleichbare Verhältnisse bei den in so verschiedenartigen Gewerbebetrieben vorkommenden AsH_3 -Vergiftungen zu ermitteln sein. Allein die Menge des aufgenommenen Giftes wird kaum richtig zu erfassen sein, ganz abgesehen von den wechselnden äußeren und individuellen Faktoren. Während bei einer großen Zahl der Überlebenden der Heilungsverlauf ein überaus günstiger und rascher war (es handelte sich dabei allerdings meist um ganz schwache Vergiftungen), wird doch in einer Reihe von schweren Vergiftungsfällen eine sich manchmal recht lange hinziehende Rekonvaleszenz berichtet. Im allgemeinen fehlen aber Angaben über das spätere gesundheitliche Verhalten dieser Leute. Immerhin liegen einige, wenn auch spärliche Mitteilungen darüber vor. So weist *Zangger* auf eine lange dauernde Empfindlichkeit des Herzens gegen Anstrengungen hin, die er bei 2 Chemikern beobachtete. Genauere Mitteilungen über spätere Nachuntersuchungen werden von *Löning* sowie von *Fühner* und *Pietrusky* gebracht. Der Erstgenannte hatte 2 Arbeiter, die bei dem Wilhelmsburger Massenunglück betroffen waren, nach 6 Monaten zu begutachten. Während sich bei dem einen dieser Verunfallten keinerlei krankhafte Abweichungen fanden, ergaben sich bei dem anderen noch gewisse Verdachtsmomente wegen zeitweiliger Appetitlosigkeit und vor allem wegen Herzklopfens und Herzstechens bei stärkeren körperlichen Anstrengungen. Nach einem Jahr wurden beide gesund und beschwerdefrei gefunden. Besonders bemerkenswert erscheint die Beobachtung von *Fühner* und *Pietrusky*. Bei einer Nachuntersuchung eines Verunfallten nach 3 Jahren, dessen Blutkörperchenzerfall anfänglich kein besonders schwerer gewesen war, fanden sich noch deutliche Folgen, die für eine Herz- und Leberschädigung (*Bürger*) sprachen und auf die durchgemachte AsH_3 -Vergiftung zurückgeführt werden mußten. In der gleichen Arbeit wird auch auf Beobachtungen an zwei älteren Leuten hingewiesen, die bei der oben bereits kurz angeführten (nicht weiter veröffentlichten) Massenvergiftung mitbetroffen und noch nach 19 Monaten arbeitsunfähig waren¹.

¹ *Nachtrag bei der Korrektur:* Während der Drucklegung erschien eine Arbeit von *Hirsch*, „Herzkrankungen nach Arsenwasserstoffvergiftung“ [Mschr. Unfallheilk. 40, 190 (1933)]. Es wird darin über zwei akute AsH_3 -Vergiftungen berichtet, wo die Nachuntersuchung nach $1\frac{1}{2}$ bzw. $2\frac{1}{4}$ Jahren röntgenologisch und vor allem elektrokardiographisch deutliche Herzstörungen ergab.

Diese wenigen Mitteilungen dürften immerhin zeigen, daß das *Problem der Dauerschäden* nach gewerblicher AsH_3 -Vergiftung durchaus besteht und sicherlich in Zukunft eine wachsende Bedeutung gerade vom gewerbepathologischen Standpunkte aus gewinnen wird (Frage des Kausalzusammenhanges; Übereinstimmung der klinischen Spätfunde mit dem in der Pathologie der AsH_3 -Vergiftung gesicherten Geschehen). Der im ersten Teil dieser Arbeit unternommene Analysierungsversuch kann im Hinblick auf die Herz- und Leberveränderungen die eben angeführte Annahme von Dauerschäden durchaus stützen. Es schien aber wünschenswert, auch experimentell diese Frage anzugehen und damit die Unterlagen für spätere Begutachtungen breiter zu fundieren. Diese Problemstellung wurde den experimentellen Untersuchungen zugrunde gelegt, über die im folgenden Teil der Arbeit berichtet werden soll.

II. Experimentelle Untersuchungen.

Die experimentelle Literatur zur AsH_3 -Vergiftung tritt gegenüber der gewerbepathologischen an Zahl zurück. Für das im vorstehenden umrissene Problem der Dauerschädigung bringen diese Arbeiten auch nur wenig Verwertbares. Teils beschäftigen sie sich mit in vitro-Versuchen zur Frage des toxikologischen Wirkungsmechanismus (*Labes, von Oettingen*), teils mit Tierversuchen zur Ermittlung der toxischen und letalen Dosen für verschiedene Tierarten (*Dubitzki, Joachimoglu, von Oettingen, Stadelmann*). Die weit zurückliegenden Arbeiten *Naunyns* galten ganz anderen Fragen und scheiden für unsere Problemstellung aus.

Die eigenen Versuche erstrebten die histopathologischen Veränderungen im Verlauf der experimentellen AsH_3 -Vergiftung zu analysieren, wobei das Augenmerk weniger auf die akuten Vergiftungen gelegt wurde, sondern das Ziel der Arbeit vielmehr darin lag, *subakute* Vergiftungen hervorzurufen, deren Histopathologie bei verschiedenen Zeitabläufen zu verfolgen war im besonderen Hinblick auf die Frage der Dauerschäden.

1. Versuchsmethodik.

Die Versuche wurden an 21 Meerschweinchen vorgenommen. In Anbetracht der außerordentlichen Gefährlichkeit des AsH_3 wurden die Versuche im Freien ausgeführt. Es war Vorsorge getroffen, daß außer dem Versuchsleiter niemand in die Nähe der ganzen Apparatur kam. Der ganze Versuchsablauf wurde stets persönlich überwacht. Von einer komplizierteren Apparatur, wie sie z. B. *Dubitzki* zur genauen Feststellung der aufgenommenen AsH_3 -Menge anwandte, wurde Abstand genommen, da, wie aus der Arbeit des genannten Autors hervorgeht, doch die experimentellen Resultate trotzdem recht unterschiedlich ausfielen.

Ich hatte folgende Versuchsanordnung gewählt: Die einzelnen Versuchstiere wurden in einem geräumigen Glaszylinder von 6 l Inhalt untergebracht und der

frisch bereitete AsH_3 durch Schlauchleitungen zugeführt. Der AsH_3 wurde aus arseniger Säure und naszierendem Wasserstoff gebildet, und zwar in folgender Art: In einem graduierten Zylinder wurden abgemessene Mengen von arseniger Säure (die auf Milligramm AsH_3 umgerechnet waren) mit 30 ccm verdünnter Schwefelsäure (1:5) versetzt. Nach sorgfältiger Überprüfung der ganzen Apparatur und Einbringen des Tiers in den Glaszylinder wurde dieses Gemisch von Schwefelsäure + arseniger Säure in ein Meßkölbchen abgelassen, das 20 g Zink enthielt. Es wurde bei allen Versuchen die gleiche Versuchsanordnung gewahrt, indem immer die gleichen Säuremengen mit den gleichen Zinkmengen zusammengebracht wurden. Das Zink war ein für forensische Zwecke besonders gereinigtes und wurde, da er in diesem Zustand einen etwas schwachen Wasserstoffstrom liefert, vor Gebrauch mit einer stark verdünnten Kupfersulfatlösung (0,2—0,5 proz.) behandelt. Diese Methodik gewährleistete einen sehr kräftigen Wasserstoffstrom, durch den die arsenige Säure in den AsH_3 übergeführt und nach dem Versuchszylinder geleitet wurde. Die Versuchsdauer erstreckte sich in gleicher Weise bei allen Tieren auf 1 Stunde, wobei 20 und 40 Minuten nach Versuchsbeginn je 20 ccm verdünnte Schwefelsäure auf das Zink nachgelassen wurde. Dadurch gab es erneute starke Wasserstoffentwicklung, und man konnte annehmen, daß nach dem Zeitraum von 1 Stunde sämtliche zugefügte arsenige Säure in AsH_3 übergeführt und in den Versuchskäfig fortgeleitet war. Um ein Entweichen von AsH_3 aus Undichtigkeiten in der Apparatur rechtzeitig zu erkennen und eine Gefährdung herantretender Personen zu vermeiden, wurden über den Arbeitsplatz und die Apparatur Filtrierpapierstreifen gehängt, die mit Quecksilberchlorid getränkt waren. Diese sind auch in gewerblichen Betrieben von gewerbehygienischer Seite zur Erkennung von Gefahrensituationen bereits eingeführt worden und kennzeichnen AsH_3 -Auftreten durch schwachgelbe bis citronengelbe Färbung.

Die Mengen der zugesetzten und auf AsH_3 umgerechneten arsenigen Säure wurden bei den verschiedenen Versuchen variiert. Nachdem zunächst in zahlreichen Vorversuchen ungefähr die toxische und letale Dosis für die Tiere ermittelt worden war, wurden in dem eigentlichen Versuchsgang die Tiere teils Giftmengen ausgesetzt, die hart an der tödlichen Dosis lagen. Es waren das durchschnittlich 6—8 mg AsH_3 auf 6 l Luftinhalt des Versuchsgefäßes. Es gelang nach verschiedenen Fehlschlägen, wobei die Tiere infolge zu starker Vergiftung nach einem sehr akuten Krankheitsverlauf von 18—36 Stunden eingingen, doch eine Reihe von Tieren in einen subakuten Vergiftungszustand zu versetzen, den sie nach mehr oder weniger schweren Krankheitserscheinungen überlebten. In einem anderen Teil der Versuchsreihe wurde wieder mit schwächeren Giftdosen gearbeitet, die nur zu gelinden Vergiftungssymptomen führten, im großen und ganzen aber das Befinden der Tiere wenig beeinflussten. Daß dabei wirklich ein Vergiftungseffekt eingetreten war, wurde in allen Versuchen durch den regelmäßigen Nachweis von Hämoglobinurie, dem hervorstechendsten Symptom der AsH_3 -Vergiftung, erwiesen.

Die akut eingegangenen Tiere wurden sofort untersucht. Die überlebenden Versuchstiere wurden in verschiedenen Zeitabständen getötet, die sich bis zu 4 Wochen erstreckten, und eingehend untersucht; regelmäßig wurden die histologischen Veränderungen an Herz, Leber, Milz, Niere, Nebenniere, sowie Ausstriche von Blut und Knochenmark studiert.

Als besonders förderlich für einen raschen Überblick und die beschleunigte Aufarbeitung des umfangreichen Materials hat sich die Methodik des Gefrierschneidens unfixierter Gewebe nach *Schultz-Brauns* bewährt, in der wir schon bei früheren Untersuchungen anderer Art die nötige technische Erfahrung sammeln konnten. Ein besonderer Vorteil dieser Methode liegt darin, daß in dem gleichen

Gewebsstück aufeinanderfolgende Schnitte den verschiedensten Färbungen unterworfen werden können (Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Sudan, ferner histochemischen Reaktionen, insbesondere Eisenreaktion).

2. Versuchsergebnisse.

Der *Krankheitsverlauf* bei den Versuchstieren war je nach dem Grad der AsH_3 -Vergiftung mehr oder weniger schwer. Als hervorstechendstes Symptom trat in allen Fällen eine deutliche Hämoglobinurie in Erscheinung. Diese hielt bis zu 4 und 5 Tagen an, war bei manchen Versuchstieren in den ersten 18—24 Stunden nach der Vergiftung auffallend gering, um dann in verstärktem Maße einzusetzen. In dieser Zeit waren die Tiere körperlich ersichtlich mitgenommen, hockten meist mit struppigem Fell in einem Winkel des Stalles, fraßen wenig oder gar nicht und waren wenig rege. Bei den akut tödlich verlaufenen Vergiftungen der Vorversuche trat der Tod in 12—24 Stunden ein. Die anderen Tiere, die die Vergiftung überlebten, erholten sich je nach dem Grade der Krankheitssymptome mehr oder weniger rasch. Immerhin war ihr körperliches Befinden in den schwerer verlaufenden Fällen auch noch einige Zeit nach Aufhören der Hämoglobinurie wesentlich beeinträchtigt, was sich vor allem in einem starken Gewichtssturz geltend machte. Es waren Gewichtsverluste in einigen Fällen zu verzeichnen, die bis zu einem Sechstel des Ausgangsgewichtes betrugen. Nach Abklingen der ganzen Krankheitssymptome stieg dann die Gewichtskurve wieder an, um bald über das Ausgangsgewicht hinauszuschreiten. Bei einigen der schweren Vergiftungen waren während des starken Blutzerfalles deutliche Zeichen des Sauerstoffmangels zu bemerken (krampfartige Atmung, Cyanose der Interdigitalhaut und Zehen). Ein Tier lag völlig schlaff und ohne die Möglichkeit, seine Extremitäten zu regieren, mehrere Stunden im Stall, erholte sich dann aber ganz gut.

Die einzelnen *Sektionsbefunde* waren in ihrem *makroskopischen Ergebnis* je nach Stärke und Dauer der Intoxikation verschieden. Bei den akut in den ersten 24 Stunden eingegangenen Tieren war ziemlich regelmäßig ein mehr oder weniger ausgeprägter Ikterus festzustellen. Die Nieren dieser Tiere waren stark vergrößert, von braunschwarzer Farbe, die Harnblase enthielt blutigen Urin. Leber und Milz waren geschwollen, auffallend dunkel, das Blutserum bot deutliche Zeichen der Hämolyse. Bei den überlebenden Tieren, die in den verschiedensten Zeitabschnitten getötet wurden, traten diese schwereren anatomischen Veränderungen zurück. In den ersten 5—8 Tagen hielt sich gewöhnlich noch eine deutliche Milzvergrößerung sowie eine mehr oder weniger ausgeprägte dunkelbraunrote Färbung der Nieren. In den späteren Zeitabschnitten bot das makroskopische Bild keine gröberen Erscheinungen mehr.

Der *Histopathologie des Vergiftungsverlaufes* galt nun bei den experimentellen Untersuchungen das Hauptaugenmerk. In den Fällen leichter Vergiftung (wo zum Teil mit mehrtägigen Intervallen die Tiere wiederholt einer allerdings schwachen Arsenwasserstoffeinatmung ausgesetzt wurden) waren die histologischen Veränderungen oft außerordentlich gering, zum Teil sogar völlig negativ, so daß hier eine restlose Ausheilung der Vergiftung anzunehmen ist.

Bei den schweren Vergiftungsfällen wurde in den ersten 36 Stunden das Bild vorwiegend von dem Blutzerfall beherrscht. Die *Nieren* waren in ihren tubulären Abschnitten, vor allem im Rindengebiet, vollgestopft von zerfallenen Blutkörperchen, die als bräunlichrote körnige Massen oder auch als geformte Zylinder im histologischen Bild in Erscheinung traten. In geringerem Maße war dieser Blutzerfall und die Ausscheidung auch in den glomerulären Teilen erkennbar, indem hier gelegentlich in halbmondförmiger Umscheidung Hämoglobinmassen die Kapselräume um die Glomeruli ausfüllten. Im gleichen Zeitabschnitt traten daneben aber auch parenchymatöse Veränderungen in Erscheinung. Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen zeigten eine ödematöse Quellung, die bisweilen so weit ging, daß die Lumina völlig verschlossen wurden. Dabei waren die Kerne dieser gequollenen Epithelien stellenweise in ihrer Färbungsfähigkeit verändert, nahmen den Hämatoxylinfarbstoff nur wenig oder gar nicht an und zeigten auch in ihrer Form und ihrem Chromatinaufbau eine schaumige Entartung oder feinkörnigen Zerfall. In dem nächstfolgenden Zeitabschnitt von 2—5 Tagen traten in mehreren Fällen auch an den Epithelien der geraden Harnkanälchen ähnliche Veränderungen in Erscheinung. Vor allem machte sich eine feintropfige Verfettung sowohl an den gewundenen (hier allerdings oft nur sehr gering) wie an den geraden Harnkanälchen bemerkbar. Im weiteren Verlauf (1—2 Wochen) traten die eben beschriebenen Veränderungen wieder mehr in den Hintergrund. Wohl war bisweilen noch eine Epithelnekrose in einigen Bezirken der Tub. contort. zu sehen, in den meisten Fällen war der Befund an den Nieren aber außerordentlich gering. Dafür traten vereinzelt hyaline Umwandlungen an den Glomerulusschlingen in Erscheinung, und an den geraden Harnkanälchen fanden sich spärliche, aber deutliche Kalkabscheidungen, zum Teil auch in Gestalt von Kalkzylindern. Im gleichen Zeitabschnitt und auch später bis zu 4 Wochen waren dann noch — allerdings nicht in allen Fällen — spärliche Rundzelleneinlagerungen im Nierenrindengebiet zu finden.

An der *Nebenniere* waren im großen und ganzen keine sehr eindrucksvollen histologischen Befunde zu erheben. Es fand sich nur in den ersten Tagen, vor allem bei den schweren und akut verlaufenen Vergiftungen, eine gewisse Lipoidverarmung der Nebennierenrinde.

An der *Leber* war gleichfalls in den ersten Tagen der Blutzerfall in den Gefäßen zu verfolgen, der je nach dem Vergiftungsverlauf mehr oder weniger lange anhielt. Gleichzeitig traten kleine Rundzelleninfiltrate in Erscheinung, die bisweilen eingestreute Leukocyten enthielten und auffallend reichlich eosinophile Zellen erkennen ließen. Am Leberparenchym waren in den ersten Tagen bereits Alterationen der Kerne und Zellen zu bemerken. Die Zellen waren stellenweise auffallend geschwollen, zeigten schlechte Protoplasma- und Kernfärbung sowie hin und wieder blasige Kernaufreibung bis zum Kernzerfall. Gleichzeitig machte sich im Bereich dieser veränderten Partien, besonders in den Leberzentren, eine zum Teil sehr starke feintropfige Verfettung geltend, die auch die Reticuloendothelien betraf. Diese Verfettungsprozesse fanden sich noch 1 und 2 Wochen nach der Vergiftung, waren dann aber weniger stark ausgeprägt. Bei einem Tier wurde nach 4 Wochen noch eine deutliche, wenn auch geringe Verfettung der Leberzellen gefunden, die unregelmäßig in den Leberläppchen verteilt war. Weiterhin war in diesem späteren Zeitabschnitt von 2 bis 4 Wochen eine bisweilen ziemlich reichliche Kernteilung in der Leber zu beobachten, wobei auffallende Größenunterschiede zu registrieren waren, zum Teil riesenkernähnliche Gebilde. In dem späteren Abschnitt (4 Wochen) traten vereinzelt feine Bindegewebsvermehrungen zwischen den Leberläppchen in Erscheinung.

Am *Herzen* waren in den ersten 36 Stunden die Veränderungen nicht sehr ausgeprägt. Es trat nur vereinzelt eine spärliche feintropfige Verfettung einzelner Muskelfasern in Erscheinung. Deutlicher wurde diese Veränderung nach 2—5 Tagen. Da waren zum Teil in sehr ausgedehntem Maße umschriebene kleine Herzmuskelbezirke und kleine Faserabschnitte verfettet. Zugleich traten im interstitiellen Gewebe kleine Rundzelleninfiltrate auf, die zum Teil aus sehr großen Lymphocyten bestanden. Späterhin (nach 1—2 Wochen) waren Verfettungsvorgänge nicht mehr so deutlich. Dafür wurde aber eine eigenartige Alteration im Aufbau der Herzmuskelfasern bemerkbar, die sich in einer herdförmig angeordneten Aufquellung einzelner Fasern mit schlechterer Tingierung des Sarkoplasmas und auch der Muskelkerne kennzeichnete. Es waren bisweilen Stellen zu finden, wo die Muskelfasern auffallend wenige, dafür aber eigenartig aufgetriebene Kerne (bis zu 3facher Größe im Vergleich zu den übrigen Muskelkernen) aufwiesen. Bisweilen waren die Muskelfasern an solchen Stellen stark fragmentiert. Späterhin (nach 3—4 Wochen) traten neben verstärkter Rundzelleninfiltration kleine bindegewebige Narbenbildungen in Erscheinung.

An der *Milz* dokumentierten sich die Veränderungen in der Hauptsache in Erscheinungen des Blutzerfalls. Die Milzräume waren in den

ersten Tagen nach schwerer Vergiftung strotzend gefüllt mit zerfallenen Blutkörperchen bzw. Blutpigmenten. Dementsprechend war auch die Eisenreaktion, die sich in geringerem Maße in den ersten Zeitabschnitten in Niere und Leber geltend machte, in der Milz besonders stark ausgeprägt und noch nach 2 und 3 Wochen, allerdings dann weniger stark, festzustellen.

Das *Blutbild* (Ausstrich aus dem Herzblut der getöteten Tiere) zeigte entsprechend dem starken Blutzerfall der ersten Tage charakteristische Veränderungen dahin, daß vielfach Erythrocytenschatten und Stechapfelformen zu finden waren. Auffallend war bei einem Tier, das nach vorausgegangener 2maliger schwacher Vergiftung im Anschluß an eine dritte, etwas stärker ausgefallene Vergiftung akut innerhalb von 12 Stunden eingegangen war, eine sehr reichliche Eosinophilie im Blutbild. In den späteren Zeitabschnitten traten die Blutveränderungen zurück, doch war noch 1—2 Wochen lang eine geringe Anisocytose und Polychromasie der Erythrocyten nachweisbar. Normoblasten traten nur spärlich auf, hauptsächlich in den ersten Zeitabschnitten.

In den *Knochenmarksausstrichen* waren Normoblasten und polychromatische Formen der Erythrocyten in den ersten 5 Tagen reichlich zu finden. Daneben trat bis zu einer Woche eine auffallende Häufung eosinophiler und basophiler Leukocyten und Myelocyten in Erscheinung.

3. *Besprechung der Versuchsergebnisse.*

Überblickt man die im vorstehenden geschilderten Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen, so läßt sich auch hier feststellen, daß (entsprechend dem Bild der gewerblichen Arsenwasserstoffvergiftung) zunächst die starke Hämolyse und die Ausscheidung der zerfallenen Blutmassen über die Nieren im Vordergrund der Erscheinungen steht. Und zwar sind es vorwiegend die Tubuli contorti., die bei diesem Prozeß beteiligt sind. Es gelang nun bei diesen Versuchen, eine ganze Reihe von Tieren über dieses Stadium des schweren Blutzerfalles hinaus am Leben zu erhalten und an ihnen die histopathologischen Veränderungen, vor allem im Hinblick auf die Frage der *Dauerschäden*, zu studieren. Dabei traten bereits während des Blutzerfallstadiums an den Nieren gewisse degenerative Veränderungen auf, die sich neben einer ödematösen Schwellung der Contortusepithelien in umfangreichen Verfettungen geltend machten. Insofern weicht das Bild von den aus der Humanpathologie bekannten Erscheinungsformen der Arsenwasserstoffvergiftung (s. Teil I der Arbeit) ab, als dort trotz der schweren degenerativen Vorgänge an den verschiedensten Nierenabschnitten eigentliche Verfettungen auffallend gering waren oder überhaupt ganz fehlten.

Verfolgt man weiterhin das histopathologische Bild der Niere in den experimentellen Untersuchungen, so ist auffallend, wie gering dann späterhin an diesem Organ die Dauerschäden sind, eine Tatsache, auf die bereits *Wilson* (zit. nach *Zangger*) aufmerksam machte.

An der Leber treten die stürmischen Erscheinungen im histopathologischen Bild zunächst zurück, doch bald machen sich auch hier degenerativ-toxische Veränderungen am Parenchym und auch am reticuloendothelialen Apparat geltend. In den kleinen Nekrosen, die bei den Versuchen beobachtet wurden, sowie in den mehr oder weniger ausgeprägten Verfettungen, die bis zu 4 Wochen zum Teil bestehen bleiben, finden sich wesentliche Analogien zu den aus der Humanpathologie bekannten histologischen Befunden. Daß diese Schädigungen des Lebergewebes im Tierversuch sich nicht restlos zurückbilden, deuten neben diesen langdauernden Befunden die vereinzelt beobachteten feinen Bindegewebsvermehrungen zwischen den Läppchen in den späteren Beobachtungsabschnitten an.

Ein sehr wesentliches Ergebnis dürfte in den beobachteten *Herzveränderungen* liegen. Die eindrucksvollen Bilder von einer ganz auffallend über einzelne Faserbezirke ausgebreiteten und dabei umschriebenen lokalisierten Verfettung im Verein mit den kleinen nekrobiotischen Prozessen, den interstitiellen rundzelligen wie späterhin den feinnarbigen Veränderungen sprechen im Sinne einer am Herzmuskel angreifenden erheblichen Schädigung. Diese Befunde stimmen weitgehend überein mit dem im ersten Teil der Arbeit Dargestellten. Insbesondere waren die umschriebenen Herzfaserverfettungen außerordentlich ähnlich dem histopathologischen Bild, das bei der eigenen Beobachtung einer Arsenwasserstoffvergiftung (Tod am 13. Tage nach der Vergiftung) erhoben wurde. Diese feinen narbigen Vorgänge am Herzen — wie auch die lang anhaltenden Schädigungen an der Leber — dürften die vorher umrissene Problemstellung dahin beantworten, daß die *Frage der Dauerschäden nach AsH₃-Vergiftung* zumindest an diesen Organen aus den experimentellen Ergebnissen *zu bejahen ist*. Damit wird den wenigen klinischen Beobachtungen eine experimentelle Ergänzung gegeben, was gerade im Hinblick auf künftige gewebeopathologische Begutachtungen beachtlich erscheint.

Kurz hingewiesen sei noch auf den schwer erklärbaren Befund der Eosinophilie im Knochenmark der Versuchstiere, wo diese Erscheinungsform in den ersten Zeitabschnitten nach der Vergiftung (neben einer nicht so konstanten Basophilie) ziemlich regelmäßig erhoben werden konnte. Dieser Befund verdient deshalb wohl Beachtung, weil auch aus der Humanpathologie vereinzelte gleichlautende Beobachtungen bekannt wurden. Das Auftreten von auffallend viel eosinophilen Zellen in einzelnen Nierenabschnitten des von mir geschilderten Falles ge-

werblicher Arsenwasserstoffvergiftung dürfte in gleicher Richtung liegen und wird bei späteren Untersuchungen bzw. Beobachtungen von AsH_3 -Vergiftungen zu beachten sein.

Zusammenfassung.

1. Eine Beobachtung tödlich verlaufener gewerblicher AsH_3 -Vergiftung gab den Anlaß, das histopathologische Bild dieser Vergiftung aus den bisher bekannt gewordenen Befunden näher zu analysieren. Im Vordergrund der Erscheinungen steht zunächst der Blutzerfall, dem sich je nach der Dauer des Verlaufes und der Schwere der Intoxikation erhebliche degenerative Veränderungen an Niere, Leber und Herz anschließen.

2. In neuerer Zeit wurde die Frage des Dauerschadens nach schwerer AsH_3 -Vergiftung akut, vor allem im Hinblick auf eine spätere Anerkennung der Unfallfolgen. In experimentellen Untersuchungen wurde der Versuch unternommen, die Grundlage hierfür breiter zu fundieren.

3. Es gelang in Tierversuchen, eine akute bis subakute AsH_3 -Vergiftung hervorzurufen. In bestimmten Zeitintervallen wurden an den überlebenden Tieren die histopathologischen Veränderungen der wichtigsten parenchymatösen Organe studiert. Während in leichteren Vergiftungsfällen eine restlose Ausheilung eintrat, wurden bei einer Reihe von Versuchstieren noch nach mehreren Tagen und bis zu 4 Wochen (Ende der Beobachtungsdauer) zum Teil erhebliche Veränderungen gefunden, die in der Hauptsache Leber und Herz betrafen. Sie dürften für das Vorkommen von Dauerschäden sprechen.

4. Unter Berücksichtigung der Beobachtungen aus der Humanpathologie und der Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen wird auch bei der gewerblichen AsH_3 -Vergiftung die Annahme gerechtfertigt erscheinen, daß wohl in einer gewissen Zahl von überlebten Vergiftungen es zu einer völligen Ausheilung der Schäden kommt, daß aber in manchen Fällen doch eine Dauerschädigung wenigstens des Herzens vorkommen kann und entsprechend versicherungsrechtlich zu bewerten sein wird.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Bachfeld*, Z. Versich.med. **5**, 41 u. 74 (1912). — ² *Bertram* u. *Fretwurst*, Z. klin. Med. **121**, 212 (1932). — ^{2a} *Dibbern*, Med. Klin. **1932**, 1170. — ³ *Dibbern*, Samml. Vergiftungsfälle **4**, 27 (1933). — ⁴ *Dubitzki*, Arch. f. Hyg. **73**, 1 (1911). — ⁵ *Flury-Zangger*, Lehrbuch der Toxikologie. Berlin: Julius Springer 1928. — ⁶ *Flury-Zernik*, Schädliche Gase. Berlin: Julius Springer 1931. — ⁷ *Fühner* u. *Pietrusky*, Samml. Vergiftungsfälle **4**, 9, B 33 (1933). — ⁸ *Gerbis*, Münch. med. Wschr. **1925**, 1378. — ⁹ *Glaister* u. *Lodge*, zit. nach *Zangger*. — ¹⁰ *Grassmann*, Arch. Gewerbepath. **1**, 197 (1930). — ¹¹ *Guelmann*, J. ind. Hyg. **7**, 1 (1925). — ¹² *Hejfter*, Vjschr. gerichtl. Med. **55**, 69 (1918). — ¹³ *Hegler*, Samml. Vergiftungs-

fälle **2**, 205 (1931). — ¹⁴ *Holzknacht*, Münch. med. Wschr. **1929**, 1968. — ¹⁵ *Heubner*, Samml. Vergiftungsfälle **2**, 201 (1931). — ¹⁶ *Jaeger*, Münch. med. Wschr. **1925**, 1035. — ¹⁷ *Joachim*, Dtsch. Arch. klin. Med. **100**, 52 (1910). — ¹⁸ *Joachimoglu*, Arch. exper. Path. **85**, 32 (1920). — ¹⁹ *Knack*, *Löning* u. *Brack*, Münch. med. Wschr. **1931**, 1504. — ²⁰ *Koelsch*, Zbl. Gewerbehyg. **1920**. — ²¹ *Labes*, Dtsch. med. Wschr. **1926**, 2152 u. 2192. — ²² *Labes*, Arch. f. exper. Path. **127**, 126 (1928). — ²³ *Labes*, Arch. f. exper. Path. **131**, 322 (1928). — ²⁴ *Leschke*, Die wichtigsten Vergiftungen. München: Lehmann 1933. — ²⁵ *Löning*, Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 177 (1932). — ²⁶ *Löning*, Samml. Vergiftungsfälle **4**, 23 (1933). — ²⁷ *Löning*, Samml. Vergiftungsfälle **4**, 15, B 34 (1933). — ²⁸ *Meyer* u. *Heubner*, Biochem. Z. **206**, 212 (1929). — ²⁹ *Nippe*, Münch. med. Wschr. **1915**, 447. — ³⁰ *Nuck* u. *Jaffé*, Arch. Gewerbepath. **3**, 496 (1932). — ³¹ *v. Oettingen*, Arch. f. exper. Path. **80**, 287 (1917). — ³² *van der Reis* u. *Büssow*, Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1081. — ³³ *Schleusing* u. *Seelkopf*, Samml. Vergiftungsfälle **4**, 29 (1933). — ³⁴ *Spaeth* u. *Soika*, Med. Klin. **1931**, 1388. — ³⁵ *Stadelmann*, Arch. f. exper. Path. **16**, 221 (1883). — ³⁶ *Starkenstein*, *Rost*, *Pohl*, Toxikologie. Berlin u. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1929. — ³⁷ *Teleky*, Dtsch. med. Wschr. **1931**, 720. — ³⁸ *Zangger*, in Handbuch der sozialen Hygiene und Gesundheitsfürsorge. **2**, 335. Berlin: Julius Springer 1926.
